

抗悪性腫瘍剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

カンプト[®]点滴静注40mg

カンプト[®]点滴静注100mg

日本薬局方 イリノテカン塩酸塩注射液
(イリノテカン塩酸塩水和物:CPT-11)



適正使用ガイド

- 市販後の使用実態下では、本剤による重篤な白血球・好中球減少と高度な下痢が発現する時期は、ほぼ同時期であり、白血球・好中球減少と下痢が併発した場合、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又は延期し、適切な処置を行ってください。

警 告

1. 本剤使用にあたっては、患者又はその家族に有効性及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。
2. 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及びがん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。
 - ・骨髄機能抑制のある患者
 - ・感染症を合併している患者
 - ・下痢(水様便)のある患者
 - ・腸管麻痺、腸閉塞のある患者
 - ・間質性肺炎又は肺線維症の患者
 - ・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
3. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
4. 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。
5. 骨髄機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。
 - (1) 投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
 - (2) 投与予定日の白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $10\text{万}/\text{mm}^3$ 未満(膀胱癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降 $7.5\text{万}/\text{mm}^3$ 未満)の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。
 - (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(膀胱癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降 $7.5\text{万}/\text{mm}^3$ 以上)であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。



はじめに

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)は、中国原産の喜樹(*Camptotheca acuminata*)などの植物に含有されている抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された新規の水溶性誘導体であり、I型DNAトポイソメラーゼを阻害することによりDNA合成を阻害し、抗腫瘍活性を示すがん化学療法剤です。

本ガイドでは、本剤の適正使用の推進と投与患者における安全性確保のために、適正な患者選択、投与時の投与可否判断、投与後の患者状態の十分な把握、副作用に対する適切な処置などについて紹介しています。

本剤の使用に際しましては、最新の電子化された添付文書(電子添文)を熟読の上、本ガイドを参考に適正使用をお願いいたします。

本ガイドをはじめ、本剤の適正使用情報は、下記ホームページアドレスでご確認いただけます。詳細につきましては、弊社医薬情報担当者までお問い合わせください。

<https://www.yakult.co.jp/medical/>

本剤の最新の電子添文は、「添文ナビ®」で以下のGS1バーコードを読み取ることにより閲覧することができます。





目次

投与スケジュールと注意事項	1
安全性にかかわる留意点	2
白血球減少と下痢に特に十分な注意を！	2
十分な経験のある医師による使用	2
患者への十分な説明と同意	2
投与に際しての注意事項	2
1. 適正な患者選択 —患者選択時の注意—	
効能又は効果	3
効能又は効果	3
効能又は効果に関連する注意	3
重要な基本的注意	3
用法及び用量	3
用法及び用量	3
投与方法	4
用法及び用量に関連する注意	4
禁忌とその理由	5
■ 使用成績調査における「禁忌」の遵守状況と重篤な副作用の発現状況	6
症例紹介 1 本剤単独投与を行い、重篤な白血球・好中球減少を認め重症感染症を併発した症例(死亡例)	7
症例紹介 2 シスプラチンとの併用投与を行い、汎血球減少を認め重症感染症を併発した症例(死亡例)	8
症例紹介 3 エトポシド、シスプラチンとの併用投与を行い、汎血球減少、重篤な下痢を認めた症例(死亡例)	9
症例紹介 4 カルボプラチンとの併用投与を行い、重篤な腸管穿孔、腸管麻痺、白血球・血小板減少を認めた症例(死亡例)	10
症例紹介 5 カルボプラチンとの併用投与を行い、放射線性肺臓炎の増悪を認めた症例(死亡例)	11
症例紹介 6 カルボプラチンとの併用投与を行い、重篤な白血球・好中球減少を認め重症感染症を併発した症例(死亡例)	12
症例紹介 7 フルオロウラシル、シスプラチンとの併用投与を行い、汎血球減少、急性腎不全を認めた症例(死亡例)	13
特定の背景を有する患者に関する注意とその理由	14
■ 使用成績調査における「特定の背景を有する患者に関する注意」の状況と重篤な副作用の発現状況	15
症例紹介 8 ドキソルビシン塩酸塩との併用投与を行い、重篤な肝障害の増悪、黄疸、白血球・好中球・血小板減少を認めた症例(死亡例)	16
症例紹介 9 マイトマイシンCとの併用投与を行い、重篤な腎障害の増悪、白血球・好中球・血小板減少を認めた症例(死亡例)	17
症例紹介 10 シスプラチンとの併用投与を行い、重篤な高血糖、脱水、電解質異常を認めた症例(回復例)	18
症例紹介 11 シスプラチンとの併用投与を行い、汎血球減少を認め播種性血管内凝固症候群(DIC)を併発した症例(死亡例)	19
症例紹介 12 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(回復例)(UGT1A1*6ホモ接合体)	20
イリノテカン塩酸塩水和物の代謝に影響を与える因子について	21
■ 代謝に影響を与える要因と臨床症状及び注意事項等情報の記載状況	22
UGT1A1*6及びUGT1A1*28をもつ患者への投与	23
参考(大腸癌・胃癌患者に対するUGT1A1 遺伝子多型別塩酸イリノテカンの用量設定試験(製造販売後臨床試験: UGT0601))	25
相互作用: 併用禁忌	29
アタザナビル硫酸塩	29
相互作用: 併用注意	29
他の抗悪性腫瘍剤	29
■ 使用成績調査における「他の抗悪性腫瘍剤併用有無」の状況と重篤な副作用の発現状況	29
放射線照射	30
■ 使用成績調査における「放射線照射有無」の状況と重篤な副作用の発現状況	30
末梢性筋弛緩剤	31

CYP3A4阻害剤、グレープフルーツジュース31
 CYP3A4誘導剤、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31
 ソラフェニブトシル酸塩31
 ラパチニブトシル酸塩水和物32
 レゴラフェニブ水和物32

2. 投与時の投与可否判断 —投与予定日の注意—

投与予定日の血液検査の実施、患者の状態の把握と投与可否判断33
 骨髄機能抑制、感染症がある場合の投与中止・延期33
 下痢がある場合の投与中止・延期33
 その他の禁忌がある場合の投与中止・延期34
 特定の背景を有する患者に関する注意に該当する場合34
 症例紹介13 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)35
 症例紹介14 フルオロウラシルとの併用投与を行い、重篤な白血球・好中球減少、食欲不振、急性腎不全を認めた症例(死亡例)36
 投与方法と注意事項37
 A法・B法(単独投与)37
 C法(単独投与)38
 D法(単独投与)39
 E法(FOLFIRINOX法)40

3. 投与後の患者状態の十分な把握

頻回の臨床検査の実施41
 投与初期に注意41
 ■ 使用成績調査における死亡例の本剤投与回数41
 ■ 使用成績調査における主な副作用の発現経過42
 症例紹介15 フルオロウラシル、レボホリナートカルシウムとの外来併用投与を行い、汎血球減少に重症感染症を併発し、緊急入院となった症例(死亡例)44

4. 副作用に対する適切な処置

白血球減少(好中球減少)45
 重症感染症(敗血症、肺炎等)45
 播種性血管内凝固症候群(DIC)46
 症例紹介16 シスプラチンとの併用投与を行い、汎血球減少を認め感染症を併発した症例(回復例)47
 症例紹介17 シスプラチンとの併用投与を行い、敗血症を認めた症例(回復例)48
 症例紹介18 本剤単独投与を行い、汎血球減少を認め播種性血管内凝固症候群(DIC)を併発した症例(回復例)49
 下痢、腸炎50
 腸管穿孔51
 消化管出血51
 腸閉塞51
 悪心・嘔吐、食欲不振52
 症例紹介19 エトポシドとの併用投与を行い、重篤な白血球・好中球減少、下痢を認め急性循環不全(ショック)を併発した症例(回復例)53
 症例紹介20 シスプラチンとの併用投与を行い、汎血球減少、重篤な腸炎、腸管麻痺を認めた症例(回復例)54
 症例紹介21 シスプラチンとの併用投与を行い、重篤な下痢、骨髄機能抑制を認め腸管穿孔、播種性血管内凝固症候群(DIC)を併発した症例(回復例)55
 症例紹介22 胸部放射線療法との併用療法を行い、腸閉塞(麻痺性イレウス)を認めた症例(回復例)56
 間質性肺炎57
 症例紹介23 本剤単独投与を行い、間質性肺炎を認めた症例(回復例)57
 ショック、アナフィラキシー58
 症例紹介24 本剤単独投与を行い、アナフィラキシーを認めた症例(回復例)58
 肝機能障害、黄疸59

症例紹介25	シスプラチンとの併用投与を行い、重篤な肝機能障害を認めた症例(回復例)	.59
急性腎障害		.60
症例紹介26	シスプラチンとの併用投与を行い、急性腎不全、汎血球減少を認めた症例(回復例)	.60
血栓塞栓症		.61
症例紹介27	パクリタキセルとの併用投与を行い、肺血栓塞栓症を認めた症例(軽快例)	.61
脳梗塞		.62
症例紹介28	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムとの併用投与を行い、脳梗塞を認めた症例(回復例)	.62
心筋梗塞、狭心症発作		.63
症例紹介29	ドキシフルリジン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとの併用投与を行い、心筋梗塞を認めた症例(軽快例)	.63
心室性期外収縮		.64
症例紹介30	シスプラチンとの併用投与を行い、重篤な心室性期外収縮を認めた症例(回復例)	.64

5. 2クール目以降の留意点

次クールを開始する際の注意	.65	
外来治療に移行する際の注意	.65	
副作用発現状況の確認	.65	
患者への説明・指導	.66	
外来投与日の注意	.66	
症例紹介31	ゲムシタピン塩酸塩との併用投与を行い、一時退院後に重篤な下痢、食欲不振、BUN上昇を認め、緊急入院となった症例(死亡例)	.67

6. 臨床成績

承認時までの臨床試験 国内で実施された本剤単独投与による後期第Ⅱ相臨床試験成績	.68
承認時までの臨床試験 FOLFIRINOX法	.68
小児悪性固形腫瘍に対する臨床試験	.69

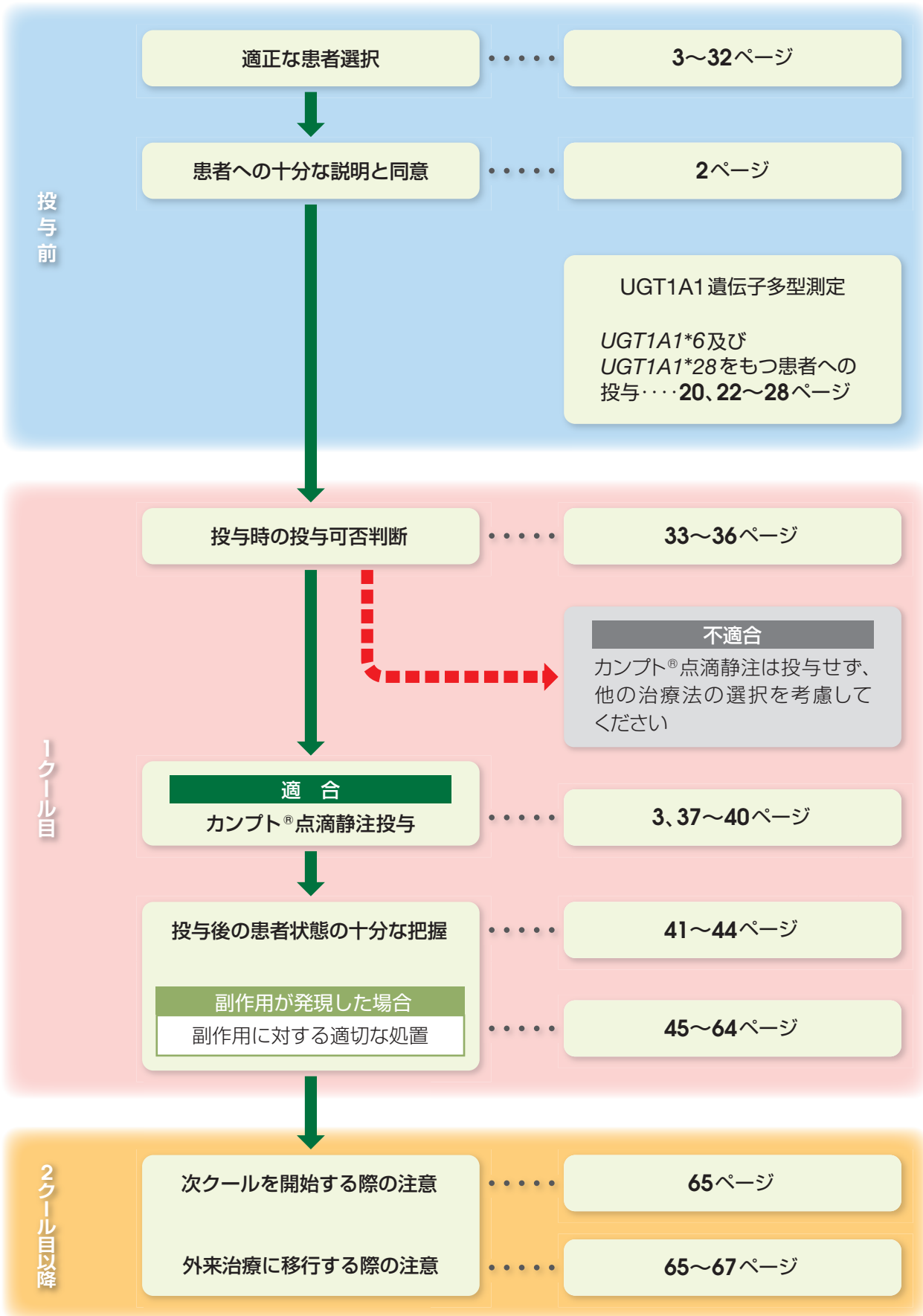
7. 副作用の発現状況

8. 引用文献



投与スケジュールと注意事項

本誌該当ページ



1 適正な患者選択
2 投与時の投与可否判断
3 投与後の患者状態の十分な把握
4 副作用に対する適切な処置
5 2クール目以降の留意点
6 臨床成績
7 副作用の発現状況
8 引用文献



安全性にかかわる留意点 一致命的な副作用を回避するために

白血球減少と下痢に特に十分な注意を！

本剤の用量規制因子(DLF)は白血球減少と下痢です。

〈市販後の全症例調査(15,385例対象)における発現率〉

白血球減少 … 73.1%(2,000/mm³未満のもの：34.5%)

下痢 …… 43.0%(高度なもの：10.2%)

市販後の使用実態下では、これらはほぼ同時期に発現する場合があります。

致命的な副作用を回避するために、次ページ以降に記載した次の項目に特に注意してください。

1. 適正な患者選択 –患者選択時の注意–
2. 投与時の投与可否判断 –投与予定日の注意–
3. 投与後の患者状態の十分な把握
4. 副作用に対する適切な処置

十分な経験のある医師による使用

本剤投与後の骨髓機能抑制、下痢については、急激に重篤な状態に至り、最悪の場合には死に至ることも報告されています。特に骨髓機能抑制については、本剤の投与から数日後に急激に現れることもあります。

このため、**本剤はがん化学療法に十分な経験のある医師のもとで、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てください。**

本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施してください。

また、緊急時に適切な対応ができるよう、**十分な観察と対策が可能な条件下でのみ使用する必要があります。**

患者への十分な説明と同意

本剤の使用にあたっては、**患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始してください。**

また、外来投与への移行に際しては、患者あるいは家族に、本剤の副作用に関する十分な説明と自己管理に関する指導を徹底してください(65ページ「外来治療に移行する際の注意」参照)。

詳しい内容は弊社医薬情報担当者までご連絡をお願いいたします。

投与に際しての注意事項

本剤はイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤(オニバイド[®]点滴静注43mg)とは有効性、安全性、薬物動態が異なります。**本剤をイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤の代替として使用しないでください。**また、**本剤をイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤と同様の用法及び用量で投与しないでください。**

1. 適正な患者選択 —患者選択時の注意—

効能又は効果

効能又は効果

本剤の適応疾患であることをご確認ください。

効能又は効果

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)、結腸・直腸癌(手術不能又は再発)、乳癌(手術不能又は再発)、有棘細胞癌、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な膵癌

効能又は効果に関連する注意

- (1) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していません。
- (2) 治癒切除不能な膵癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1[※]遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し(68～69ページ「臨床成績」参照)、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

注) 本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種です。

重要な基本的注意

小児悪性固形腫瘍に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イリノテカン塩酸塩水和物(小児悪性固形腫瘍)」等)を熟読ください。

用法及び用量

用法及び用量

適応癌腫により、投与方法が異なりますので、ご注意ください。

	A法 ^{※1)}	B法 ^{※1)}	C法 ^{※2)}	D法 ^{※3)}	E法 ^{※4)}
適応癌腫	イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m ² を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。	イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m ² を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。	イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、40mg/m ² を3日間連日点滴静注する。これを1週毎に2～3回繰り返し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。	イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、20mg/m ² を5日間連日点滴静注する。これを1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。	イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180mg/m ² を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
小細胞肺癌	○				
非小細胞肺癌	○				
乳癌(手術不能又は再発)	○				
有棘細胞癌	○				
子宮頸癌	○	○			
卵巣癌	○	○			
胃癌(手術不能又は再発)	○	○			
結腸・直腸癌(手術不能又は再発)	○	○			
悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)			○		
小児悪性固形腫瘍				○	
治癒切除不能な膵癌					○

注1) 本剤投与時、投与量に応じて500mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90分以上かけて点滴静注する。年齢、症状により適宜増減する。

注2) 本剤投与時、投与量に応じて250mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。年齢、症状により適宜増減する。

注3) 本剤投与時、投与量に応じて100mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。患者の状態により適宜減量する。

注4) 本剤投与時、投与量に応じて500mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90分以上かけて点滴静注する。患者の状態により適宜減量する。

投与方法

本剤は点滴静注により使用してください(37～40ページ「投与方法と注意事項」参照)。

用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

(1)投与予定日の白血球数又は血小板数が次の投与可能条件に満たない場合は、本剤の投与を中止又は延期してください。

投与可能条件

種 類	程 度
白血球数	3,000/mm ³ 以上
血小板数	100,000/mm ³ 以上

(2)投与可能条件を満たしていても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期してください。また、白血球数が異常な高値を示す患者及びCRPが異常値を示すなど感染症が疑われる患者では、投与後に白血球の急激な減少が起こることがあります。このような場合には、投与可能条件を満たしていても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行ってください。

<治癒切除不能な膵癌> (2クール目以降)

(1)本剤とオキサリプラチン、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合には、2クール目以降、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にしてください。

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

種 類	程 度
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

減量基準

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

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

注1) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用してください。

注2) CTCAE version 4.0。

減量時の投与量(オキサリプラチン85mg/m²、本剤180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

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

禁忌とその理由

「禁忌」に該当する患者に投与した場合には、重篤な副作用が起こり、致命的となるおそれがあります。
禁忌が疑われる場合には投与しないなど、適応患者を慎重に選択してください。

禁忌（次の患者には投与しないでください）

1. 骨髄機能抑制のある患者^注（症例紹介1：7ページ参照）

前治療や腫瘍細胞の骨髄浸潤などによる骨髄機能抑制、あるいは本剤投与による骨髄機能抑制からの回復が不十分なまま本剤が追加投与された場合、さらに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ります。

注)骨髄機能抑制のある患者

- ・投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満(膀胱癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³未満)の場合
- ・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(膀胱癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上)であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなどの場合

2. 感染症を合併している患者(症例紹介2：8ページ参照)

本剤による白血球・好中球減少により感染症が増悪し、致命的となることがあります。

一般に感染症を合併している状態では、骨髄より白血球が動員されるため、末梢白血球数は本来の骨髄機能を反映した数値とは言えず、前治療などによる骨髄機能抑制が隠されている可能性があります。このような状態で本剤を投与した場合には、骨髄機能抑制が増悪し、感染症が遷延して、致命的となるおそれがあります。

3. 下痢(水様便)のある患者(症例紹介3：9ページ参照)

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ります。

下痢は本剤の用量規制因子(DLF)のひとつであり、本剤の投与により腸管の傷害が増悪し、下痢が重篤化するおそれがあります。

4. 腸管麻痺、腸閉塞のある患者(症例紹介4：10ページ参照)

本剤の腸管からの排泄が遅れることにより、重篤な副作用が発現し、致命的となることがあります。

5. 間質性肺炎又は肺線維症の患者(症例紹介5：11ページ参照)

間質性肺炎や肺線維症の患者では、本剤の投与によりさらに症状が増悪し、致命的となることがあります。

6. 多量の腹水、胸水のある患者(症例紹介6：12ページ参照)

本剤の排泄が遅れることにより、重篤な副作用が発現し、致命的となることがあります。

7. 黄疸のある患者(症例紹介7：13ページ参照)

重篤な副作用が発現し、致命的となることがあります。

開発時の臨床試験の解析により、血清総ビリルビン値が2.1mg/dL以上の患者において、重篤な白血球減少の発現率が高くなることが認められています。本剤は胆汁排泄型の薬剤であり、胆管系の障害により排泄が遅れ、重篤な副作用の発現のリスクが高まると考えられます。

8. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者

相互作用：併用禁忌(29ページ)参照

9. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤は、モルモット、ウサギを用いた動物実験で抗原性が認められています。

■ 使用成績調査における「禁忌」の遵守状況と重篤な副作用の発現状況

1995年4月から2000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)における「禁忌」の遵守状況とグレード3以上の白血球減少、血小板減少、下痢の発現状況に関して下表に示しました¹⁾。解析の結果、「禁忌」が疑われる状況で投与された場合には、重篤な副作用の発現率が有意に高くなることが改めて確認されました。

患者背景	例数 又は 投与回数	白血球減少 ($< 2,000/\text{mm}^3$)	血小板減少 ($< 50,000/\text{mm}^3$)	下痢 (グレード3 ^{注1)} ≤)	禁忌記載 状況
		例数又は投与回数(%)	例数又は投与回数(%)	例数(%)	
全体	13,935	4,845 (34.8)	1,729 (12.4)	1,404 (10.1)	
胸水 無有	12,250 1,095	4,190 (34.2) 443 (40.5) } P<0.001	1,479 (12.1) 170 (15.5) } P=0.001	1,169 (9.5) 177 (16.2) } P<0.001	多量の胸水のある患者
腹水 無有	12,699 642	4,344 (34.2) 288 (44.9) } P<0.001	1,553 (12.2) 95 (14.8)	1,260 (9.9) 85 (13.2) } P=0.009	多量の腹水のある患者
下痢 無有	13,375 96	4,651 (34.8) 43 (44.8)	1,666 (12.5) 9 (9.4)	1,328 (9.9) 29 (30.2) } P<0.001	下痢(水様便)のある患者
感染症 無有	13,192 196	4,563 (34.6) 96 (49.0) } P<0.001	1,608 (12.2) 47 (24.0) } P<0.001	1,304 (9.9) 44 (22.4) } P<0.001	感染症を合併している患者
総ビリルビン (mg/dL) 1.6 ≤ < 1.6	141 6,520	77 (54.6) 2,738 (42.0) } P=0.003	39 (27.7) 1,076 (16.5) } P=0.001	18 (12.8) 879 (13.5)	黄疸のある患者
白血球数 ^{注2)} 3,000/mm ³ ≤ < 3,000/mm ³	58,473 3,786	18,272 (31.2) 2,603 (68.8) } P<0.001			骨髓機能抑制のある患者
血小板数 ^{注2)} 10万/mm ³ ≤ < 10万/mm ³	60,271 1,909		5,706 (9.5) 1,037 (54.3) } P<0.001		骨髓機能抑制のある患者

P値：Fisherの直接確率法

注1) 日本癌治療学会グレード

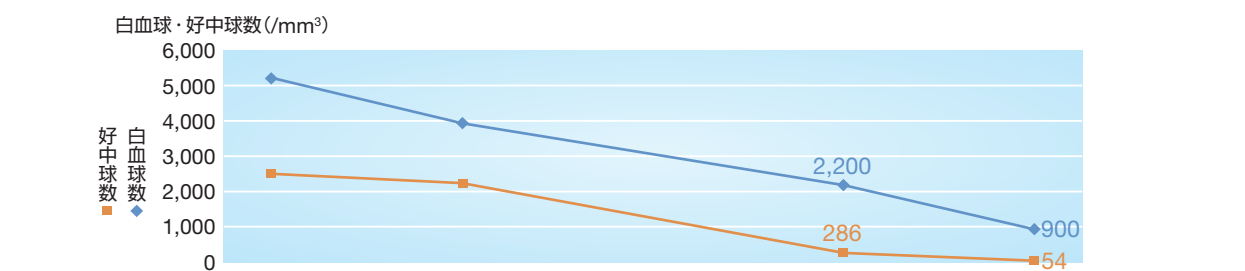
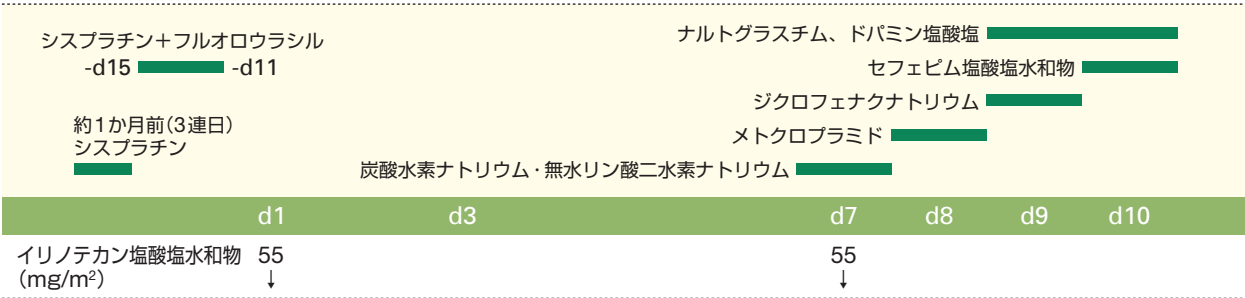
注2) 悪性リンパ腫、連日投与例を除く13,019例の本剤投与時の集計(総投与回数 74,274回)

症例紹介 1

本剤単独投与を行い、重篤な白血球・好中球減少を認め重症感染症を併発した症例(死亡例)

年齢・性	60歳代 女性
診断名	胃癌(切除後再発、Ⅳ期、肝・骨転移)
合併症	高血圧、前治療による肝・腎機能障害
前治療	約1か月前 シスプラチン(3連日腹腔内投与)、15日前 シスプラチン+フルオロウラシル(5連日投与)

	d1	d3	d7	d8	d9	d10	
本剤投与	本剤投与。						
白血球減少		白血球減少を認めた。					
白血球・好中球減少			白血球数低値、好中球減少を認めたが、本剤投与。	下痢(軟便3回/日)を認めた。	も以後未回復。熱発、血圧低下に対する処置開始。値を認めるとともに感染症の併発を認めた(いずれ下痢の回復を認めたが、白血球・好中球減少の最悪	永眠。	病態が急変し、骨髄機能抑制に伴うショックにより



検査項目	d1	d3	d7	d9
PS	1	1	2	4
感染症	0	0	0	2
最高体温(℃)	36.4	37.0	36.8	38.9
ヘモグロビン(g/dL)	12.5	12.5	12.3	11.8
赤血球(×10 ⁴ /mm ³)	401	394	381	364
血小板(×10 ⁴ /mm ³)	38.0	35.1	21.9	15.8
AST(GOT)(IU/L)	59	49	52	34
ALT(GPT)(IU/L)	45	42	39	29
LDH(IU/L)	437	442	398	407
総ビリルビン(mg/dL)	1.18	1.17	0.76	1.44
BUN(mg/dL)	27.4	30.4	27.8	26.9
クレアチニン(mg/dL)	0.48	0.45	0.41	0.36
総蛋白(g/dL)	6.3	6.5	6.3	5.9
アルブミン(g/dL)	3.0	3.0	2.8	2.6
Na(mEq/L)	132	130	130	129
K(mEq/L)	6.0	5.0	4.8	4.8
Cl(mEq/L)	93	92	93	95

PS: Performance status 感染症グレード: ECOG common toxicity criteria

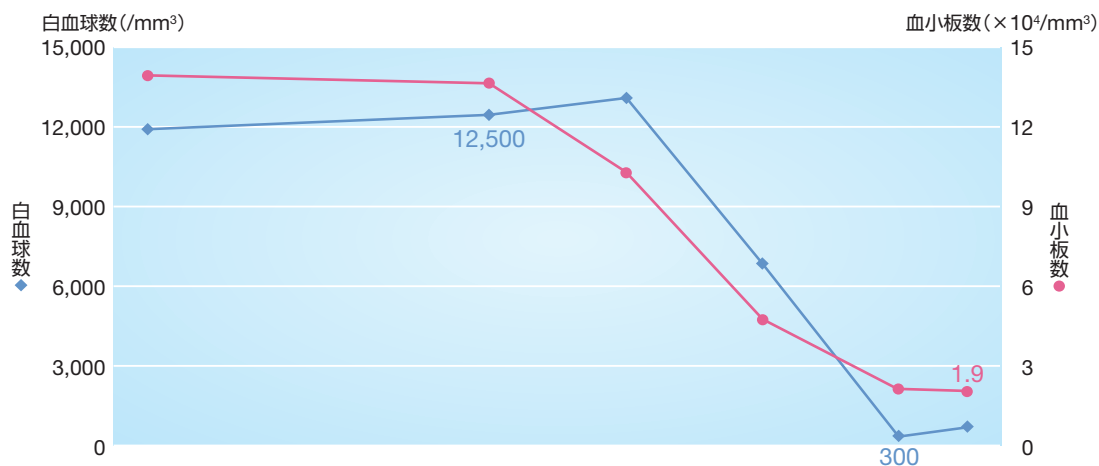
症例紹介 2

シスプラチンとの併用投与を行い、汎血球減少を認め重症感染症を併発した症例(死亡例)

年齢・性	70歳代 男性
診断名	胃癌(肝・リンパ節転移)
合併症	糖尿病
前治療	22日前 フルオロウラシル+シスプラチン(2クール)

-d36	-d22	-d11	d1	d5	d7	d10
胃癌(肝転移、リンパ節転移)判明。	フルオロウラシル+シスプラチン併用投与開始。	＋シスプラチン併用投与は2クールで中断。下痢の副作用と肝転移増悪のため、フルオロウラシル	体温38.2℃、白血球数より、感染症ありと判断。本剤+シスプラチン併用投与。	汎血球減少を認めた。	昇圧剤、抗生剤、抗真菌薬を投与。疑われた。カンジダ抗原8倍で陽性を認めた。CRP18mg/dLを認め、敗血症性ショックが強く早朝から血圧低下、意識混濁、38.5℃の熱発、	敗血症性ショックにより永眠。

-d35	-d5	d1	d3	d5	d6	d7	d8	d9	d10
ヒトインスリン(遺伝子組換え)									
不明									
フィルグラスチム									
人免疫グロブリン									
メロペナム水和物、ミノサイクリン塩酸塩、フルコナゾール、レノグラスチム、ドパミン塩酸塩									
シスプラチン (mg/m ²)		30							
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)		70							



検査項目	-d5	d1	d3	d5	d7	d8
PS	1	1	-	-	1	-
体温(℃)	37.3	38.2	37.4	37.3	38.5	38.0
血圧(mmHg)	-	120/70	100/70	111/70	49/24	66/44
ヘモグロビン(g/dL)	10.0	10.5	10.1	9.8	8.3	8.3
総ビリルビン(mg/dL)	1.0	2.2	-	-	4.1	-
直接ビリルビン(mg/dL)	-	1.5	-	-	3.7	-
Na(mEq/L)	-	125	125	-	143	-
K(mEq/L)	-	4.3	4.9	-	5.7	-
Cl(mEq/L)	-	94	94	-	113	-

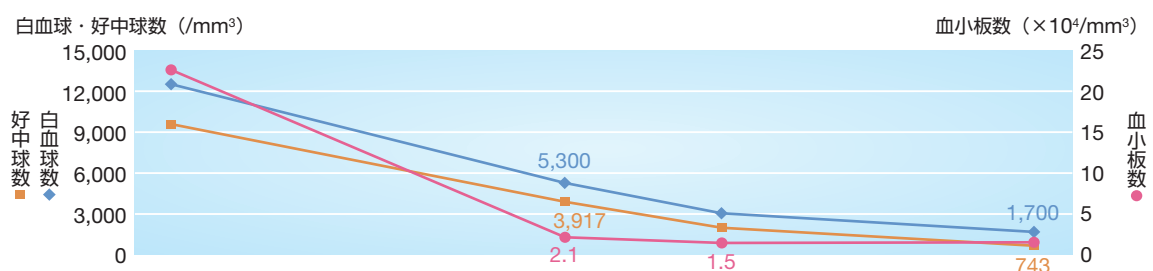
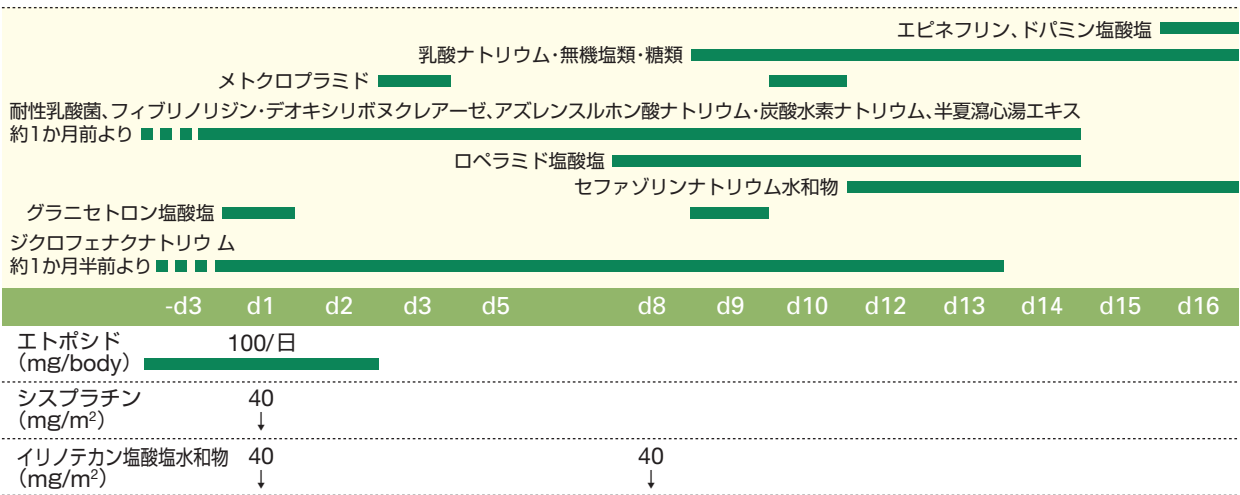
PS: Performance status

症例紹介 3

エトポシド、シスプラチンとの併用投与を行い、汎血球減少、重篤な下痢を認めた症例(死亡例)

年齢・性	60歳代 男性
診断名	胃癌(初発、IV期、肝転移)
合併症	肝・腎機能障害
前治療	約1か月前 エトポシド+イリノテカン塩酸塩水和物+シスプラチン(1クール)

	-d3	d1	d8	d10	d13	d15	d16
治療	2クール目開始。 本剤+シスプラチン3剤併用投与 エトポシド5連日投与(エトポシド+ シスプラチン併用投与)	本剤+シスプラチン併用投与。	認めしたが、本剤投与。 ヘモグロビン・血小板減少、 水様便を	血小板減少の最悪値を認めた。	下痢が著明となった。	血小板減少、BUN上昇及び下痢は 未回復であった。 BUN上昇を認めた。ヘモグロビン	よる血圧低下にて永眠。 はみられず、下痢を主とした副作用に 輸液・昇圧剤の投与を行うも血圧上昇



検査項目	d1	d5	d8	d10	d15
PS	0	-	1	2	4
下痢	0	-	3	3	4
最高体温(°C)	38.0	-	37.2	37.8	36.4
CRP(mg/dL)	1.7	-	14.1	9.7	55.2
ヘモグロビン(g/dL)	8.9	8.9	6.7	5.8	5.7
赤血球(×10 ⁴ /mm ³)	299	-	218	189	186
AST(GOT)(IU/L)	32	-	30	54	17
ALT(GPT)(IU/L)	23	-	19	33	3
総ビリルビン(mg/dL)	1.4	-	1.1	-	2.5
BUN(mg/dL)	14.8	-	25.7	19.9	48.7
クレアチニン(mg/dL)	1.15	-	1.56	1.54	3.93
Na(mEq/L)	138.6	-	132.8	131.1	123.2
K(mEq/L)	3.94	-	4.24	4.32	4.87
Cl(mEq/L)	104.8	-	101.2	100.5	87.2

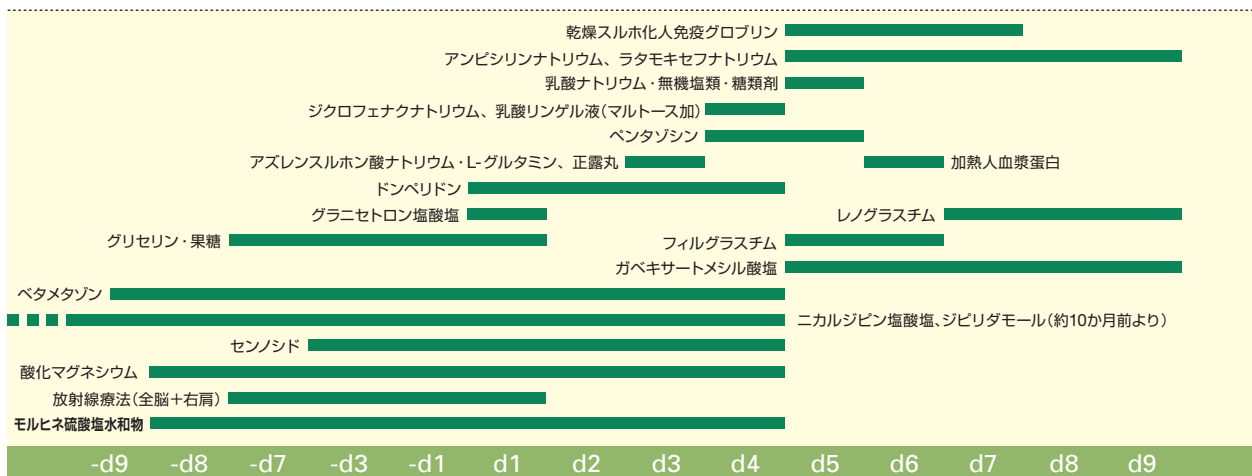
PS: Performance status 副作用グレード: 日本癌治療学会「副作用記載様式」

症例紹介 4

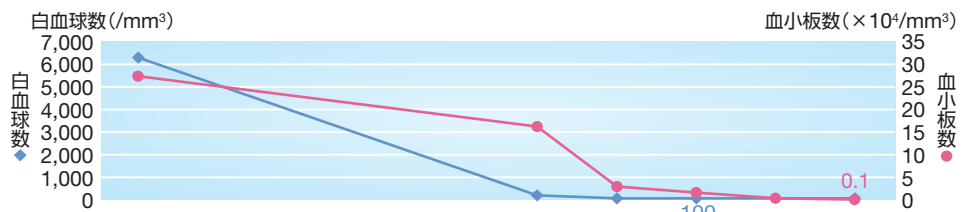
カルボプラチンとの併用投与を行い、重篤な腸管穿孔、腸管麻痺、白血球・血小板減少を認めた症例(死亡例)

年齢・性	70歳代 男性
診断名	小細胞肺癌(再発、Ⅳ期、脳・骨・左頸部リンパ節転移)
合併症	腎機能障害、高血圧
前治療	約8か月前 胸部に放射線療法(約1か月間)、シスプラチン+エトポシド(3クール、約2.5月間)

	-d8	-d7	d1	d4	d5	d6	d7	d9
	(d4まで) モルヒネ硫酸塩水和物 20→40mg/日 投与開始	全脳 右肩に対して、放射線照射開始(d1まで)。	3日に1回の状態。 酸化マグネシウム、センノシドの投与下で2、 塩水和物の漸増投与による便秘を認め、排便は 本剤+カルボプラチン併用投与(モルヒネ硫酸	腹痛 腸管麻痺を認めた。浣腸により排便(黄色 有形便)を認めた。	内トレンジシ人工肛門造設術を施行。また、白血球減少を認めた。 認めるとともに、腰痛、敗血症を認め、S状結腸切除術+腹腔 挿入留置するが、腹部X線にて腸管穿孔S状結腸憩室部穿孔を 血性物の嘔吐を認め、腹部膨満が著明となり輸液開始。胃チューブ	血小板減少を認め、DICを疑った。	血圧低下を認めた。血小板輸血施行。	DICにより永眠。 麻痺の増悪による憩室穿孔、腹膜炎、敗血症及び の副作用も未回復のまま血圧低下に伴い、腸管 人工肛門より血性泥状物の流出を認め、いずれ



	-d9	-d8	-d7	-d3	-d1	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	d9
カルボプラチン (mg/m ²)						210								
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)						60								



検査項目	-d7	-d1	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	d9
PS	-	1	1	2	2	2	4	4	4	4	4
腹痛	-	0	0	0	1	2	4	-	-	-	-
食欲不振	-	1	1	1	1	2	3	3	3	3	3
感染症	-	0	0	0	0	0	4	4	4	4	4
最高体温(°C)	-	36.6	36.2	36.2	36.4	36.4	37.4	36.6	38.5	38.0	37.8
CRP(mg/dL)	0.6	-	-	-	-	-	19.2	32.9	39.3	-	-
ヘモグロビン(g/dL)	-	12.4	-	-	-	-	11.8	9.9	10.1	9.8	8.8
赤血球(×10 ⁴ /mm ³)	-	375	-	-	-	-	356	296	301	295	266
BUN(mg/dL)	21	-	-	-	-	-	99	90	85	112	170
クレアチニン(mg/dL)	1.3	-	-	-	-	-	3.2	3.1	2.6	3.1	4.2

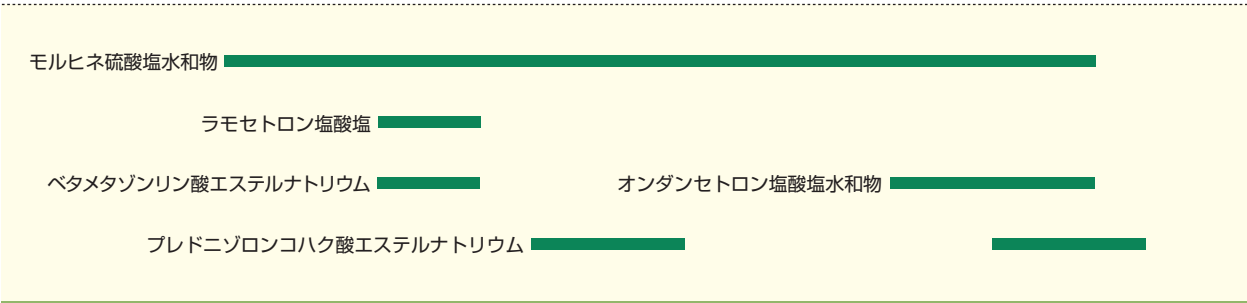
PS: Performance status 副作用グレード: 日本癌治療学会「副作用記載様式」 感染症グレード: ECOG common toxicity criteria

症例紹介 5

カルボプラチンとの併用投与を行い、放射線性肺臓炎の増悪を認めた症例(死亡例)

年齢・性	50歳代 男性
診断名	小細胞肺癌(再発、Ⅳ期、脳転移)
合併症	放射線性肺臓炎
前治療	約4か月半前 胸部に放射線療法(総線量49.5Gy、約7週間)、 約2か月半前 頭部に放射線療法(総線量42Gy、約4週間)

	-d8	d1	d4	d5	d8	d11	d15	d16	d19
	再発(左肩)頭部痛で再入院。胸部X線上、放射線による線維化と放射線性肺臓炎を認めた。	本剤+カルボプラチン併用投与。	息切れを認め、SpO ₂ 90%と低下、間質性肺臓炎を認めた。酸素投与開始。	その後息切れは改善。息切れが増悪したため、ステロイドパルスを施行。胸部X線上、すりガラス陰影あり。	本剤投与。	食欲低下。	再び息切れが増強したためステロイドパルスを行ったが、反応せず。	間質性肺臓炎の最悪を認めた。	永眠。



	-d8	-d1	d1	d3	d4	d5	d7	d8	d12	d13	d15	d16	d17	d19
カルボプラチン (mg/m ²)			285											
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)			55					55						

検査項目	-d8	-d1	d1	d4	d8	d13	d15	d17	d19
PS	-	3	-	-	3	-	-	-	-
感染症	-	0	-	-	0	-	-	-	-
放射線性肺臓炎	1	-	1	3	-	2	3	4	4
白血球 (/mm ³)	-	4,700	-	-	5,500	-	-	-	-
血小板 (×10 ⁴ /mm ³)	-	33.8	-	-	40.6	-	-	-	-

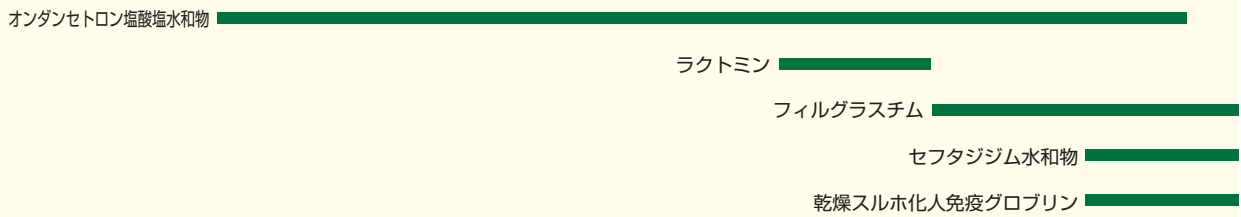
PS : Performance status 感染症グレード : ECOG common toxicity criteria 副作用グレード : 日本癌治療学会「副作用記載様式」

症例紹介 6

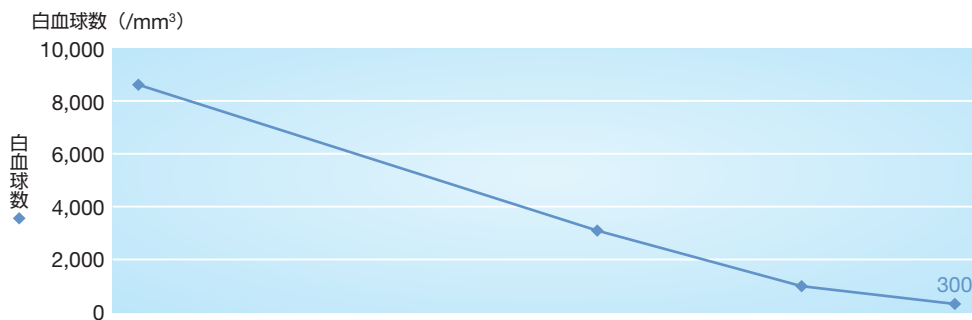
カルボプラチンとの併用投与を行い、重篤な白血球・好中球減少を認め重症感染症を併発した症例(死亡例)

年齢・性 70歳代 女性
 診断名 非小細胞肺癌(初発)
 合併症 心不全

約2か月前	約1か月前	d1	d10	d14	d15	d17	d18	d19	d20
		量の胸水貯留を認めた。明らかな感染症状はなし。 本剤+カルボプラチン併用投与。胸部X線上、右肺全体に多量(4.5mm)ほどの腫瘤像を認めた。 呼吸困難、全身倦怠感が出現、心拡大及び右上葉に直径約2cmの肺動脈瘤を認めた。 感冒様症状(微熱、喀痰)が出現。	明らかな感染症状はなし。本剤投与。 白血球減少を認めた。胸部X線上、右胸水の改善を認めた。		白血球数 900 ³ /mm ³ を認めた。	フィルグラスチム投与開始。	39.0℃の発熱を認めた。抗生剤等投与開始。	全身状態の衰弱著しく、好中球減少及び感染合併にて永眠。 全血輸血(〜d20)。	



	d1	d10	d12	d14	d15	d17	d18	d19	d20
カルボプラチン (mg/m ²)	215								
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)	55	55							



検査項目	d1	d10	d14	d17
PS	3	3	4	4
感染症	1	1	1	1
最高体温(°C)	37.6	37.4	37.2	37.8
CRP(mg/dL)	6.3	8.0	-	-
ヘモグロビン(g/dL)	10.0	10.9	10.8	8.1
血小板(×10 ⁴ /mm ³)	31.6	24.3	13.5	7.4

PS : Performance status 感染症グレード : ECOG common toxicity criteria

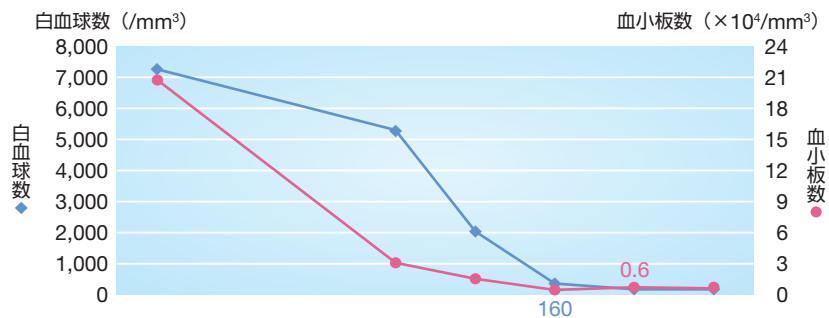
症例紹介 7

フルオロウラシル、シスプラチンとの併用投与を行い、汎血球減少、急性腎不全を認めた症例(死亡例)

年齢・性	60歳代 男性
診断名	胃癌、結腸癌
合併症	食道癌

	-d13	-d2	d1	d2	d3	d6
	胃癌、結腸癌、食道癌を認めた。	と考えられる腎機能障害を認めた。 横行結腸の腫瘍を確認。肝機能障害と水腎症と脱水に起因する黄疸発現。胆管閉塞、肝転移、胆嚢炎は認めなかった。CTにて	併用投与。 黄疸を認めたが本剤+シスプラチン+フルオロウラシル3剤	汎血球減少を認めた。	急性腎不全を認めた。	汎血球減少、急性腎不全にて永眠。

	フィルグラスチム							
	-d2	-d1	d1	d2	d3	d4	d5	d6
フルオロウラシル (mg/m ²)			385 ↓					
シスプラチン (mg/m ²)			25 ↓					
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)			45 ↓					



検査項目	-d2	-d1	d1	d2	d3	d4	d5	d6
PS	0	0	1	4	3	4	4	4
感染症	0	0	0	4	4	4	4	4
最高体温(°C)	36.5	36.9	36.8	38.3	38.2	37.8	37.2	37.2
ヘモグロビン(g/dL)	12.0	—	—	11.8	11.4	16.1	11.2	8.4
AST(GOT) (IU/L)	210	—	—	57	51	56	78	333
ALT(GPT) (IU/L)	286	—	—	126	75	47	40	133
ALP(IU/L)	1,387	—	—	907	734	406	147	139
総ビリルビン(mg/dL)	3.8	—	—	3.5	6.1	6.9	8.3	—
直接ビリルビン(mg/dL)	2.9	—	—	—	—	—	7.4	—
BUN(mg/dL)	34	—	—	66	73.4	93.6	135	165
クレアチニン(mg/dL)	1.8	—	—	3.2	—	—	4.8	5.8
尿量(mL/日)	1,230	—	—	2,100	1,240	645	20	—
Na(mEq/L)	138	—	—	137	141	141	135	137
K(mEq/L)	3.2	—	—	6.3	3.3	3.4	4.3	6.3
Cl(mEq/L)	82	—	—	99	98	99	94	94

PS : Performance status 感染症グレード : ECOG common toxicity criteria

特定の背景を有する患者に関する注意とその理由

「特定の背景を有する患者に関する注意」に該当する患者に投与した場合には、重篤な副作用が起こりやすいと考えられますので、**本剤の投与が適切と考えられる患者にのみ慎重に投与してください。**

特定の背景を有する患者に関する注意

1. 肝障害のある患者(症例紹介8：16ページ参照)

肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがあります。

本剤は、主に肝臓においてカルボキシエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換され、SN-38は主に肝臓の代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase、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グルクロン酸抱合体(SN-38G)となり、主に胆汁中から糞中へ排泄されること、また、肝障害のある患者に本剤を投与した場合、肝障害が悪化及び副作用が強く発現した例が認められていることから、肝障害のある患者に投与が必要な場合には、投与量、投与間隔を考慮するとともに、血液検査、肝機能検査などを頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与してください。

2. 腎障害のある患者(症例紹介9：17ページ参照)

腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがあります。

本剤は胆汁排泄が主であるため、腎障害のある患者において排泄遅延が起きる可能性は少ないと考えられます。しかしながら、腎障害のある患者に本剤を投与した場合、腎障害が悪化及び副作用が強く発現した例が認められていることから、腎障害のある患者に投与が必要な場合には、投与量、投与間隔を考慮するとともに、血液検査、腎機能検査などを頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与してください。

3. 糖尿病の患者(十分な管理を行いながら投与すること)(症例紹介10：18ページ参照)

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ります。

糖尿病の患者に本剤を投与した場合、高度な下痢などの副作用のために糖尿病が増悪した例が認められていることから、糖尿病の患者に投与が必要な場合には、投与量、投与間隔を考慮するとともに、血糖値のコントロールを十分にいき、検査を頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与してください。

4. 全身衰弱が著しい患者(症例紹介11：19ページ参照)

Performance Status(PS)の悪い症例において、副作用が強く発現するおそれがあります。

全身衰弱が著しい患者に投与が必要な場合には、投与量、投与間隔を考慮するとともに、検査を頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与してください。

5. 遺伝性果糖不耐症の患者

本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがあります。遺伝性果糖不耐症の患者に投与が必要な場合には、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与してください。

6. グルクロン酸抱合異常の患者

Gilbert(ジルベール)症候群のようなグルクロン酸抱合能が低い患者では、本剤の活性代謝物SN-38から非活性体であるSN-38Gへの変換が遅延し、SN-38の排泄が遅れるため、副作用発現のリスクが高まります。このため、このような患者へ投与する際には、骨髄機能抑制や下痢などの重篤な副作用の発現に十分な注意が必要です(症例紹介12：20ページ参照)。

なお、「黄疸のある患者」への本剤の投与は禁忌であるため、**Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者で、黄疸が顕在化している場合には、本剤の投与を避けてください。**

7. UGT1A1 遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)について、いずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者(UGT1A1*6及びUGT1A1*28をもつ患者への投与：23ページ参照)

8. 生殖能を有する患者

(1)妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導ください。〔動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されています。〕

- (2)パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導ください。〔ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されています。〕
- (3)小児及び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してください。

9. 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましいです。〔動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されています。〕

10. 授乳婦

授乳しないことが望ましいです。〔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ます。〕

11. 小児等

(1)小児悪性固形腫瘍

幼児又は小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与してください。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施されておらず、安全性は確立していません。

(2)小児悪性固形腫瘍以外

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施されておらず、安全性は確立していません。

12. 高齢者

一般に高齢者は、生理機能が低下しており、排泄が遅れること、また、65歳以上の患者では重篤な白血球・血小板減少ならびに下痢の発現率が高くなることが報告されていることから、高齢者に投与が必要な場合には、投与量、投与間隔を考慮するとともに、検査を頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与してください。

参考：Gilbert症候群とは

Gilbert症候群は、1901年にフランスの医師Nicolas Augustin Gilbertらにより初めて報告された疾患であり、間接ビリルビンが増加する遺伝性の非抱合型高ビリルビン血症で体質性黄疸の1つとして分類されています。

血清ビリルビン値は通常5mg/dL以下で健診などの偶然の機会に発見されることが多く、肝生検にてUGT活性の低下が認められます。肝機能検査ではビリルビン値以外は正常であり、肝組織所見でも特有のものはありません。予後良好な疾患であり、治療の必要はないとされています。

■ 使用成績調査における「特定の背景を有する患者に関する注意」の状況と重篤な副作用の発現状況

1995年4月から2000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)における「特定の背景を有する患者に関する注意」の状況とグレード3以上の白血球減少、血小板減少、下痢の発現状況に関して下表に示しました¹⁾。解析の結果、「特定の背景を有する患者に関する注意」に該当することが疑われる状況で投与された場合(高齢者、PS 3以上の患者及びBUNの高い患者)には、重篤な副作用の発現率が有意に高くなることが改めて確認されました。

患者背景	例数	白血球減少 ($< 2,000/\text{mm}^3$)	血小板減少 ($< 50,000/\text{mm}^3$)	下痢 (グレード3 ^{注)} ≤)	特定の背景を有する患者に関する注意 記載状況
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	
全体	13,935	4,845(34.8)	1,729(12.4)	1,404(10.1)	
年齢 ~64	9,171	3,057(33.3)	1,027(11.2)	837(9.1)	高齢者
65 ~	4,760	1,787(37.5)	702(14.8)	567(11.9)	
PS 0~2	13,181	4,504(34.2)	1,565(11.9)	1,295(9.8)	全身衰弱が著しい患者
3~4	505	260(51.5)	138(27.3)	90(17.8)	
BUN(mg/dL)	872	463(53.1)	208(23.9)	160(18.3)	腎障害のある患者
20 <	5,695	2,442(42.9)	975(17.1)	770(13.5)	

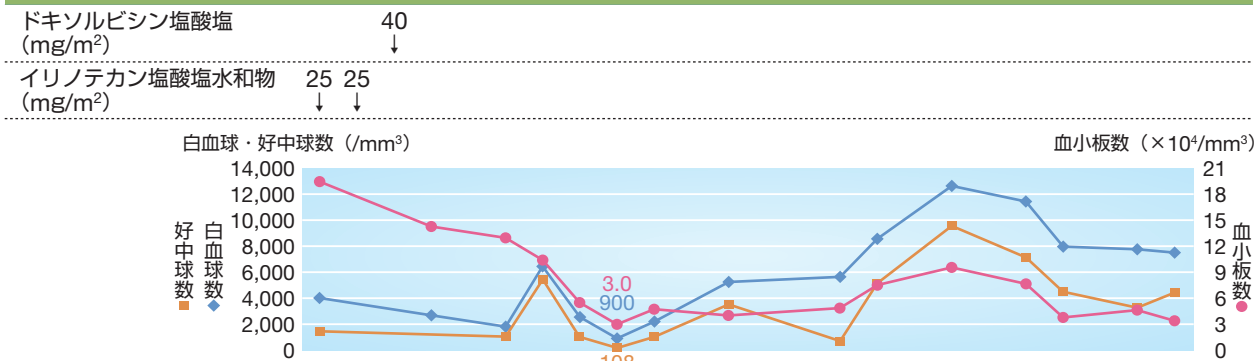
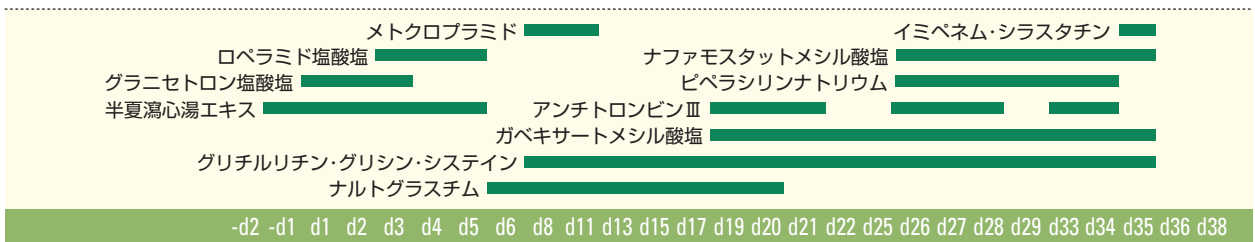
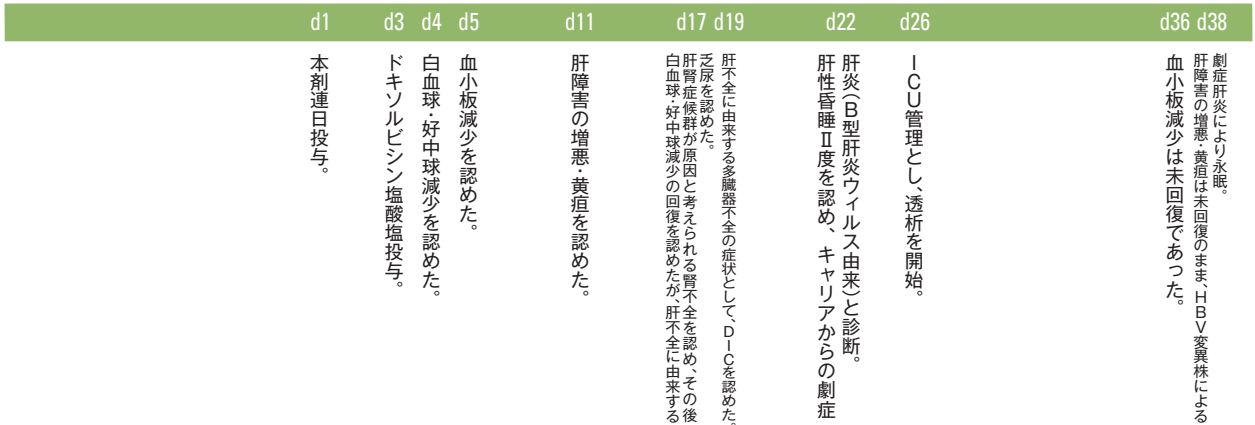
注)日本癌治療学会グレード

P値：Fisherの直接確率法

症例紹介 8

ドキソルビシン塩酸塩との併用投与を行い、重篤な肝障害の増悪、黄疸、白血球・好中球・血小板減少を認めた症例(死亡例)

年齢・性	50歳代 男性
診断名	非ホジキンリンパ腫(B細胞型、びまん性混合型:再発既治療例、IV期)
合併症	肝障害、腺腫様甲状腺腫
既往歴	34歳時B型肝炎ウイルス無症候キャリア
前治療	約10か月前 CHOP療法 6クール(約4か月間)、約3か月前 ESHAP変法 3クール(約2か月間)



検査項目	-d2	d1	d4	d6	d8	d11	d13	d15	d19	d22	d25	d27	d29	d33	d35	d36
PS	-	1	2	-	1	1	3	2	3	3	4	4	4	4	4	4
感染症	-	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2
最高体温(°C)	-	36.5	37.0	-	37.7	37.2	37.2	-	36.7	36.3	36.6	36.8	37.6	38.0	37.4	-
CRP(mg/dL)	-	2.67	5.26	5.11	3.64	1.47	2.01	3.06	-	1.16	1.00	1.29	0.67	0.52	0.82	0.84
ヘモグロビン(g/dL)	-	10.3	9.4	8.8	9.3	9.7	9.4	9.2	8.9	8.1	8.3	8.6	9.4	9.3	8.7	9.6
赤血球(×10 ⁴ /mm ³)	-	343	305	277	311	320	315	306	283	264	264	266	292	309	253	290
リンパ球(/mm ³)	-	2,501	-	684	780	1,425	612	902	1,325	2,907	1,032	1,651	805	800	1,326	675
AST(GOT) (IU/L)	217	459	858	925	1,098	339	287	386	502	470	198	78	44	47	40	43
ALT(GPT) (IU/L)	178	338	545	599	756	423	332	327	319	208	106	57	31	29	22	22
LDH(IU/L)	915	1,056	1,139	1,132	1,092	626	512	501	556	526	644	866	690	700	584	590
総ビリルビン(mg/dL)	0.6	0.7	0.9	1.2	1.2	2.4	5.1	7.7	10.6	12.8	17.4	19.9	18.6	26.5	29.5	30.4
BUN(mg/dL)	-	9	13	12	10	11	11	14	15	13	16	20	14	6	9	9
クレアチニン(mg/dL)	-	0.9	0.7	0.6	0.6	0.6	0.5	0.7	1.5	1.7	2.4	3.9	3.3	0.8	0.9	0.8
FDP(μg/dL)	-	3.3	-	-	4.8	-	-	-	23.1	20.2	19.3	14.0	14.0	20.8	27.7	25.7
DNAポリメラーゼ(cpm)	-d28	-	-	-	-	-	-	-	122	-	-	-	-	-	-	-

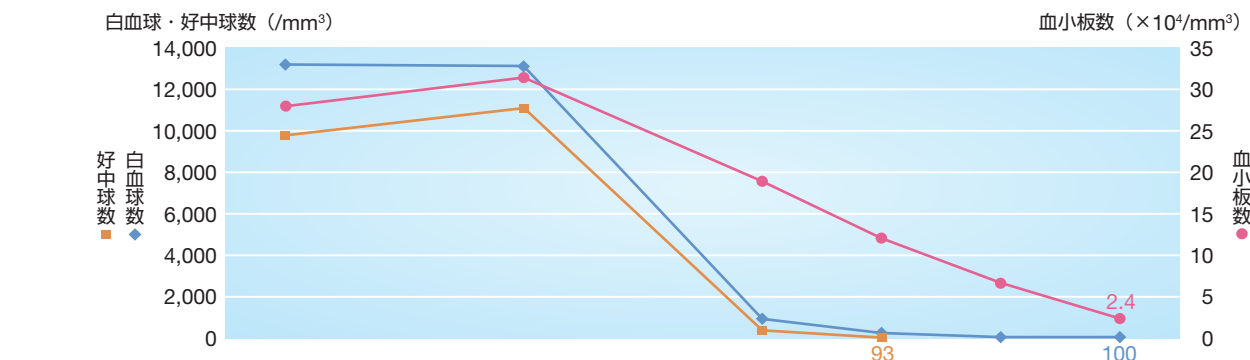
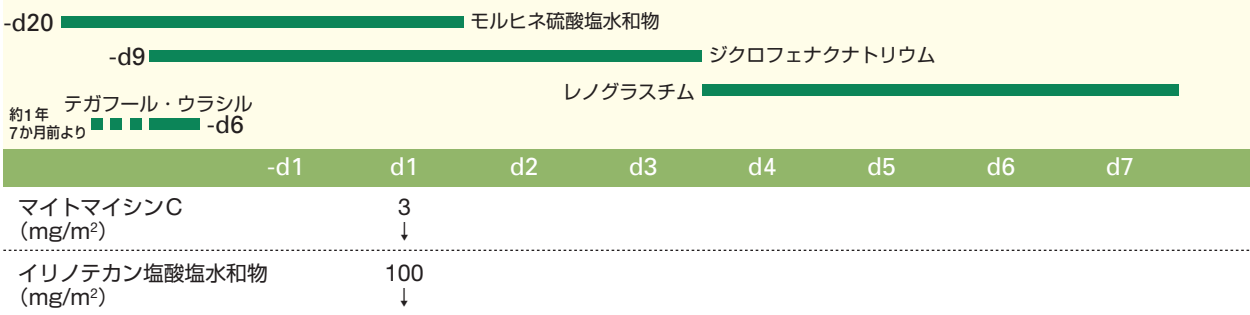
PS: Performance status 感染症グレード: ECOG common toxicity criteria

症例紹介 9

マイトマイシンCとの併用投与を行い、重篤な腎障害の増悪、白血球・好中球・血小板減少を認めた症例(死亡例)

年齢・性	40歳代 女性
診断名	結腸・直腸癌(切除後再発、Ⅲb期、リンパ節・腹腔内(骨盤)転移)
合併症	腎障害(水腎症)
前治療	約1年7か月前 進行S状結腸癌切除術、マイトマイシンC(2回)、約1年5か月前テガフル・ウラシル(1年5か月間)、約3か月前 腹腔内再発腫瘍切除術

	d1	d2	d4	d5	d6	d7
腫瘍(印環細胞・粘液癌)の影響による白血球数	高値の状態、本剤+マイトマイシンC併用投与					
BUN・クレアチニン上昇、感染を認めた。						
白血球・好中球減少を認めた。						
好中球減少の最悪値を認めた。						
肺炎の併発を疑った。 を開始した(翌日まで)。呼吸苦の訴えがあり、悪値を認めた。保存血、新鮮凍結人血漿の輸血 血小板減少を認めるとともに、白血球減少の最						
全により永眠。 を認めた。いずれの副作用も未回復のまま、腎不 血小板減少、BUN・クレアチニン上昇の最悪値						



検査項目	-d1	d2	d4	d5	d6	d7
PS	1	1	2	3	4	4
感染症	0	1	1	2	3	4
最高体温(°C)	36.6	36.6	36.7	37.1	37.1	36.7
CRP(mg/dL)	7.3	16.4	11.3	-	25.9	21.0
BUN(mg/dL)	18.6	33.0	40.9	-	59.0	81.5
クレアチニン(mg/dL)	1.3	1.7	1.7	-	2.3	4.1
総蛋白(g/dL)	5.9	-	-	-	-	-
アルブミン(g/dL)	3.3	-	2.8	-	2.5	2.1
Na(mEq/L)	138	138	130	-	134	148
K(mEq/L)	4.2	4.1	3.3	-	3.8	7.0
Cl(mEq/L)	95	90	90	-	92	89

PS: Performance status 感染症グレード: ECOG common toxicity criteria

2 投与時の投与可否判断

3 投与後の患者状態の十分な把握

4 副作用に対する適切な処置

5 2クール目以降の留意点

6 臨床成績

7 副作用の発現状況

8 引用文献

症例紹介 10

シスプラチンとの併用投与を行い、重篤な高血糖、脱水、電解質異常を認めた症例(回復例)

年齢・性 70歳代 男性
 診断名 非小細胞肺癌(初発、IV期、肺・骨転移)
 合併症 糖尿病、高血圧、前立腺肥大

約3か月前	d1	d7	d8	d15	d27
糖尿病は外来の食事指導のみでコントロールされていた。定期検診で胸部異常陰影を指摘。肺癌と診断。	本剤+シスプラチン併用投与。	生理食塩液とインスリン投与開始。高度な脱水、高血糖(空腹時血糖 691mg/dL)、高度な電解質異常を認める。	本剤投与。	本剤投与。	脱水、高血糖、電解質異常の回復を認めた。

ロキソプロフェンナトリウム、アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン、トコフェロール酢酸エステル、ニカルジピン塩酸塩、シサプリド、センノシド、モルヒネ硫酸塩水和物、プロチゾラム

_____ d44

_____ オンダンセトロン塩酸塩水和物、メトクロプラミド

_____ メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム

_____ インスリン _____

	-d15	-d1	d1	d6	d7	d8	d15	d18	d21	d25	d27	d28
シスプラチン (mg/body)			100 ↓									
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)			30 ↓			30 ↓	40 ↓					

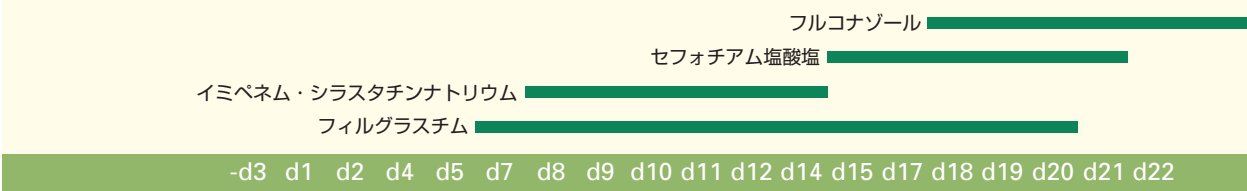
検査項目	-d1	d7	d8	d18	d21	d25	d28
Na(mEq/L)	136	126	-	130	131	131	130
K(mEq/L)	3.9	4.1	-	3.8	3.7	3.9	3.5
Cl(mEq/L)	91	76	-	90	89	92	87
尿糖	-	4+	-	±	-	-	-
空腹時血糖(mg/dL)	178	691	360	230	168	145	173

症例紹介 11

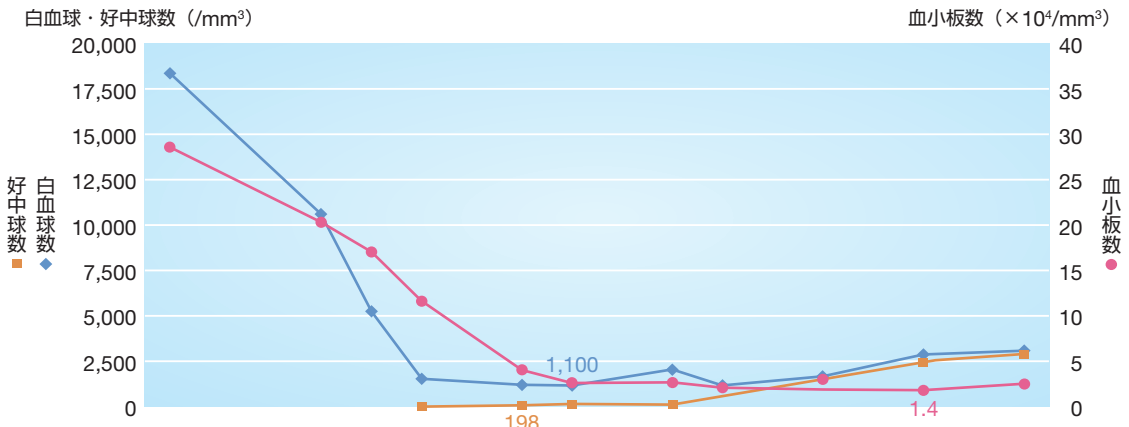
シスプラチンとの併用投与を行い、汎血球減少を認め
播種性血管内凝固症候群(DIC)を併発した症例(死亡例)

年齢・性	70歳代 女性
診断名	卵巣癌(初発切除後)
合併症	緑内障、慢性関節リウマチ、頸椎後縦靭帯骨化症
前治療	約10か月前 卵巣癌切除術、約9か月前 イリノテカン塩酸塩水和物+シスプラチン 5クール(約5か月間)

-d17	-d5	d1	d5	d7	d9	d10	d11	d12	d15	d19	d21	d22	
発熱を認め血液培養検査を行うも陰性。	舌検査も陰性のため、発熱は腫瘍熱と判断した。	して本剤+シスプラチン併用投与。 ないと判断し、患者家族より再度同意を取得 PS4の状態であったが、他に改善の手段が	へモグロビン減少を認め、濃厚赤血球輸血開始 (翌日まで)。	白血球・好中球減少を認めた。	血小板減少を認めた。	好中球減少の最悪値を認めた。濃厚血小板輸血	開始(d13まで)。	中等度の感染を認めた。	咽頭粘液検査にてカンジダ陽性を認めた。	濃厚血小板輸血施行。	開始(翌日まで)。 減少の最悪値を認めたため、濃厚血小板輸血 白血球・好中球減少の軽快を認めたが、血小板	血小板・ヘモグロビン減少は未回復であった。	DICにより永眠。



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



検査項目	-d3	d2	d4	d5	d7	d9	d10	d11	d12	d14	d15	d17	d19	d21
PS	-d9 4	4	4	-	4	-	4	4	d13 4	-	4	4	4	4
感染症	-d9 0	0	0	-	0	-	0	2	d13 2	-	2	2	2	2
最高体温(°C)	-d9 38.9	39.0	38.1	-	39.2	-	40.8	38.6	d13 41.4	-	39.8	40.6	40.2	36.8
CRP(mg/dL)	12.5	-	12.1	-	15.0	16.0	12.8	-	12.0	15.5	-	14.3	21.4	18.1
ヘモグロビン(g/dL)	8.0	-	6.3	6.0	9.1	8.8	8.7	-	7.6	7.3	-	7.1	6.8	6.6
赤血球(×10 ⁴ /mm ³)	241	-	194	186	218	270	265	-	227	225	-	218	206	201
総蛋白(g/dL)	6.3	-	6.1	-	6.6	5.8	5.7	-	5.3	5.5	-	5.7	5.8	5.5
アルブミン(g/dL)	2.6	-	2.4	-	2.7	2.3	2.3	-	2.2	2.3	-	2.3	2.3	2.0
FDP(μg/mL)	-	-	-	-	8	-	8	-	-	9	-	-	-	-
PT(%)	-	-	-	-	73	-	93	-	-	71	-	-	-	-
ATⅢ(%)	-	-	-	-	70	-	59	-	-	66	-	-	-	-

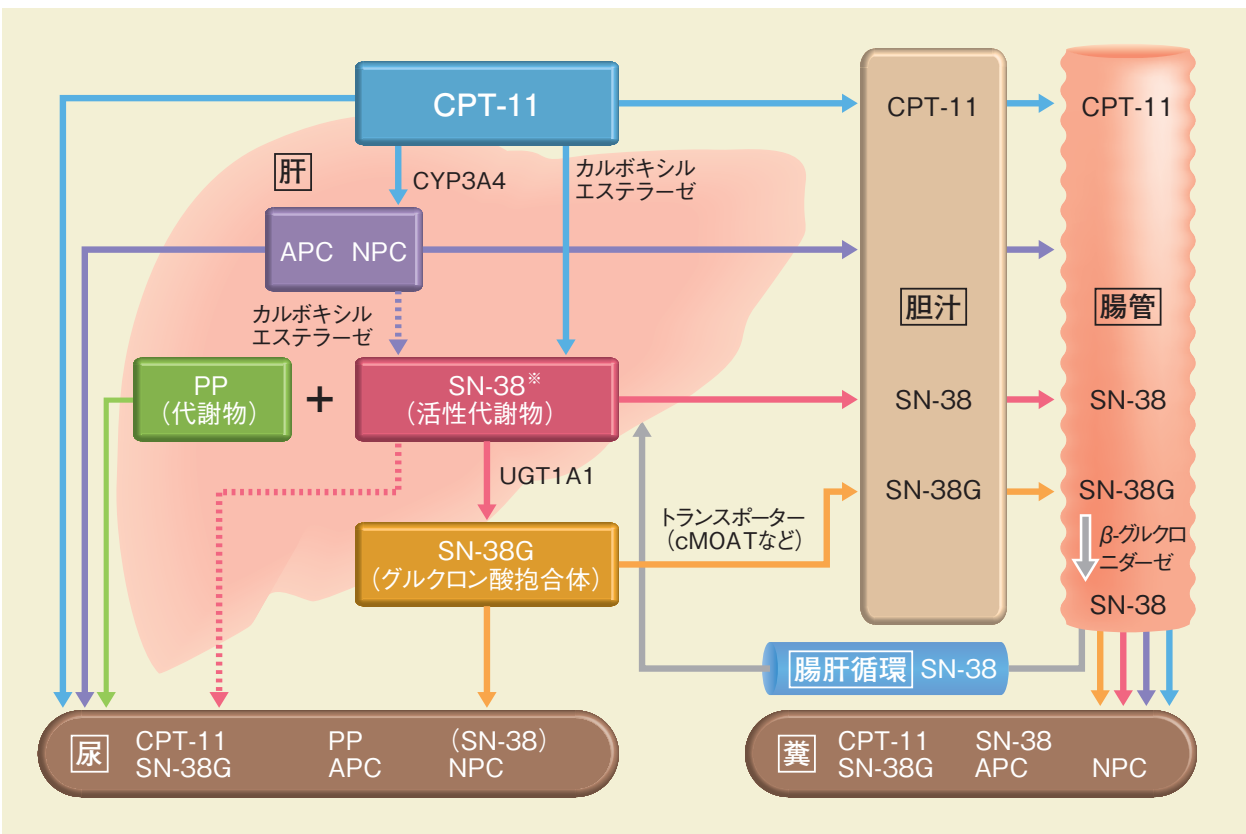
PS: Performance status 感染症グレード: ECOG common toxicity criteria



イリノテカン塩酸塩水和物の代謝に影響を与える因子について

本剤は、主に肝臓においてカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物SN-38に直接変換されるほかCYP3A4により一部は無毒化され、また、一部は間接的にSN-38に変換されます。従って、CYP3A4を阻害あるいは誘導する薬剤等との併用により、本剤の代謝は影響を受けます。

また、SN-38は主に肝臓の代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素 (Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase、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グルクロン酸抱合体 (SN-38G) となり、主に胆汁中に排泄されます。腸管内の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、一部は腸肝循環により体循環に移行します (図1)。



※ SN-38は肝以外の組織、血中においても生成されます。その生成量には、動物種差、臓器差があります。

APC : 7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin

NPC : 7-ethyl-10-(4-amino-1-piperidino)carbonyloxycamptothecin

図1 イリノテカン塩酸塩水和物の代謝経路

2 投与時の投与可否判断

3 投与後の患者状態の十分な把握

4 副作用に対する適切な処置

5 2クール以降の留意点

6 臨床成績

7 副作用の発現状況

8 引用文献

■ 代謝に影響を与える要因と臨床症状及び注意事項等情報の記載状況

要因	代謝への影響	臨床症状	注意事項等情報の記載状況
UGT1A1*6及びUGT1A1*28について、いずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者	SN-38排泄遅延	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	特定の背景を有する患者に関する注意
UGT1A1によるグルクロン酸抱合能が体質的に低い (Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者)	SN-38排泄遅延	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	特定の背景を有する患者に関する注意
UGT1A1阻害作用のある薬剤(アタザナビル硫酸塩)の併用	SN-38排泄遅延	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある	警告、禁忌 相互作用・併用禁忌
UGT1A1阻害作用のある薬剤(ソラフェニブ)の併用	SN-38排泄遅延	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある	相互作用・併用注意
UGT1A1阻害作用のある薬剤(レゴラフェニブ)の併用	SN-38排泄遅延	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある	相互作用・併用注意
CYP3A4阻害剤、 グレープフルーツジュースの併用	SN-38生成増加	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある	相互作用・併用注意
CYP3A4誘導剤、 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)含有食品の併用	SN-38生成減少	作用が減弱するおそれがある	相互作用・併用注意
不明、 ラパチニブトシル酸塩水和物の併用	SN-38生成増加	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある	相互作用・併用注意

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、本剤及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(UGT1A1*6及びUGT1A1*28について、いずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体として持つ患者)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^{2)~4)}。

また、UGT1A1によるグルクロン酸抱合能が体質的に低かったり、UGT1A1阻害作用のある薬剤を併用することにより活性代謝物SN-38から非活性体であるSN-38Gへの変換が遅延し、副作用発現リスクが高まります。

UGT1A1*6 及び UGT1A1*28 をもつ患者への投与

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、いずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体(複合ヘテロ接合体: compound heterozygote)としてもつ患者(以下、ハイリスク群)(表1 赤色)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ます。このため、これらの遺伝子多型をもつことが判明している患者へ投与する際には、十分な注意が必要です(症例紹介12: 20ページ参照)。

Minamiら⁴⁾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*6、UGT1A1*28の遺伝子多型の分類

		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)

注)存在しないか、極めてまれ

参考: 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(下表参照)。

表 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おいて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(下表参照)。

表 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

各種癌患者におけるUGT1A1遺伝子多型とAUC比との関連性において、ハイリスク群ではSN-38の代謝が遅延していることから、最も低いAUC比を示しています(表2)。

表2 UGT1A1遺伝子多型とAUC比

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。

遺伝子多型	AUC比 ^{注)}	
	例数	中央値(四分位範囲)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をとともたない	85	5.55(4.13-7.26)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62(2.74-5.18)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をホモ接合体としてもつ、もしくはUGT1A1*6とUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	16	2.07(1.45-3.62)

注)SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

Minamiら⁴⁾の本剤単独投与のデータから、ハイリスク群における重篤副作用(グレード3以上の好中球減少)の発現頻度は、80%(5人中4人)と高いことが示されました(表3)。一方、非ハイリスク群におけるグレード3以上の好中球減少の発現頻度は20%(50人中10人)と示され、ハイリスク群でも20%の患者にはグレード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%に発現することに注意しておくことが必要です。

表3 UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率

国内において本剤単独投与(55例)の各種癌患者を対象に、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、100mg/m²を1週間間隔又は150mg/m²を2週間間隔で投与した。グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。

遺伝子多型	グレード3以上の好中球減少発現率(例数)	グレード3の下痢発現率(例数)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をとともたない	14.3% (3/21)	14.3% (3/21)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	24.1% (7/29)	6.9% (2/29)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をホモ接合体としてもつ、もしくはUGT1A1*6とUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	80.0% (4/5)	20.0% (1/5)

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、ハイリスク群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、電子添文の「警告」「禁忌」「効能又は効果に関連する注意」をはじめとした注意事項等情報を熟読の上、適応患者の選択を慎重に行ってください。

参考

大腸癌・胃癌患者に対するUGT1A1遺伝子多型別塩酸イリノテカンの用量設定試験(製造販売後臨床試験：UGT0601)⁵⁾⁶⁾

本試験は製造販売後臨床試験として実施されました(試験依頼者：株式会社ヤクルト本社)

目的

化学療法既治療の大腸癌(手術不能又は再発)及び胃癌(手術不能又は再発)患者を対象として、UGT1A1 遺伝子多型別に、CPT-11 (以下、本剤)単独療法時の用量制限毒性 (DLT) 発現率をCRM (continual reassessment method)⁷⁾⁸⁾に基づいて推定し、最大耐用量 (MTD)を検討した。

対象

化学療法既治療の大腸癌(手術不能又は再発)及び胃癌(手術不能又は再発)患者
(ワイルド群41例、ヘテロ群20例、ホモ群21例)
(登録期間：2006年11月～2008年10月)

遺伝子多型の分類は表1のとおりとし、複合ヘテロ接合体(*28/*6)はホモ群とした。

UGT1A1 遺伝子多型		*28		
		-/-	-/*28	*28/*28
*6	-/-	ワイルド群	ヘテロ群 (ヘテロ接合体)	ホモ群 (ホモ接合体)
	-/*6	ヘテロ群 (ヘテロ接合体)	ホモ群 (複合ヘテロ接合体)	注)
	*6/*6	ホモ群 (ホモ接合体)	注)	注)

注) *28及び*6が同一染色体上にのらないため該当例が存在しない、または非常にまれ。

投与方法

本剤単独療法は2週間を1クールとして、2クールまで投与を繰り返した(図1)。本剤の投与量は、ワイルド群では150mg/m²の固定用量とし、ヘテロ群、ホモ群では1例目の用量レベルをそれぞれ100mg/m²、75mg/m²としてCRM⁷⁾⁸⁾に基づいて次の症例の用量レベルを増減した(用量レベル：50mg/m²、75mg/m²、100mg/m²、125mg/m²、150mg/m²)。

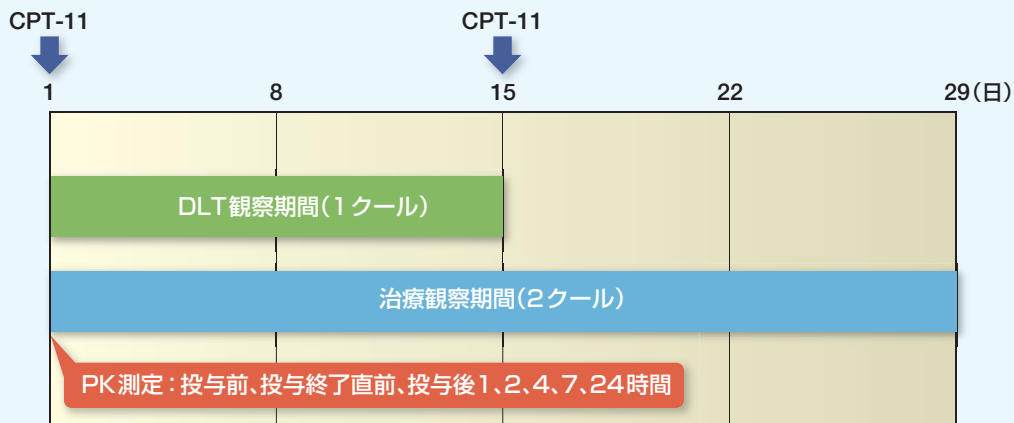


図1 投与方法

評価項目

主要評価項目：DLT発現率の推定及びMTDの決定(1クール目)

副次評価項目：安全性(2クール目まで)、DLTの内訳(ヘテロ群・ホモ群)、薬物動態の検討(1クール目)、推奨用量の決定(ヘテロ群・ホモ群)

評価方法

- ・ヘテロ群及びホモ群：ヘテロ群、ホモ群では開始用量をそれぞれ100mg/m²、75mg/m²とし、CRM^{(7) (8)}の手法に基づき、各用量レベルの用量制限毒性(DLT)発現率を推定し、DLT発現率30%に最も近い用量レベルと設定した最大耐量(MTD)を検討する。
- ・ワイルド群：用量レベル150mg/m²(固定用量)のDLT発現率を推定し、安全性を検討する。DLTは、1クール目の血液毒性としてグレード4の好中球減少、グレード4の血小板減少、非血液毒性としてグレード3以上の下痢、発熱性好中球減少と定義し、CTCAE v3.0により評価した。
- ・薬物動態のための採血は、1クール目の投与開始前、投与終了直前、投与終了後1、2、4、7、24時間後に行った。

結果

DLT発現率の推定及びMTDの決定(主要評価項目)

CRM^{(7) (8)}によるDLT発現率推定値は、ヘテロ群5.9%、ホモ群37.4%であり、MTDは両群とも150mg/m²でした(表2)。

	ワイルド群	ヘテロ群	ホモ群
MTD	(固定用量: 150mg/m ²)	150mg/m ²	150mg/m ²
DLT発現例数	—	0例	6例
DLT発現率	2.5%	5.9%*	37.4%*

※CRM法によるDLT発現率推定値

MTD(本剤150mg/m²)における2コース目の投与状況

MTD(本剤150mg/m²)における2コース目のワイルド群、ヘテロ群及びホモ群の投与状況は表3のとおりでした。

	ワイルド群(n=41)	ヘテロ群(n=16)	ホモ群(n=16)
投与中止	8	0	3
副作用による中止	4	0	2
2クール投与	33	16	13
減量・延期あり	10	7	9
減量あり	0	1	4
副作用による減量	0	1	4
延期あり	10	7	9
副作用による延期	3	4	9
減量・延期なし	23	9	4

ホモ群(本剤150mg/m²)における投与状況

ホモ群の本剤150mg/m²(MTD)における投与状況は、16例中、治療中止3例、投与延期例9例で、投与延期例のうち4例では減量を要しました(図2)。

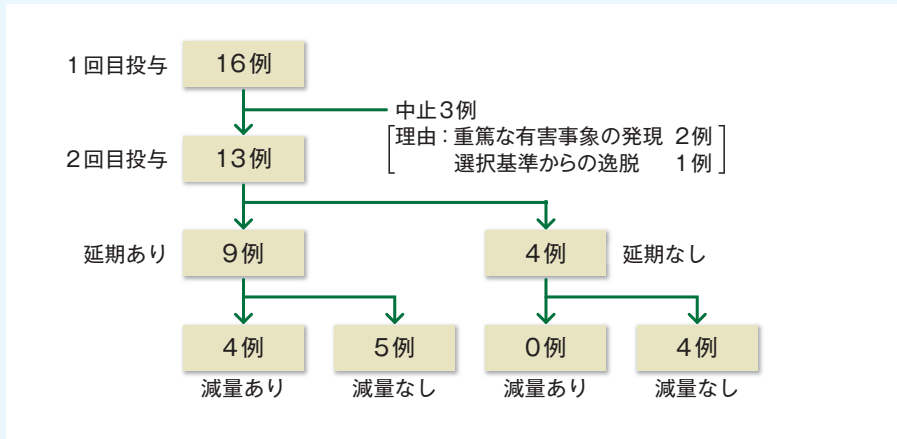


図2 ホモ群の投与状況(本剤150mg/m²)

安全性(副次評価項目)

ホモ群の1例で2クール目以降に発熱性好中球減少症から敗血症ショックを呈し、治療関連死を認めました。

本剤150mg/m²の主な有害事象は表4のとおりでした。

表4 有害事象の発現率(本剤150mg/m²、グレード3/4)

	ワイルド群 (n=41)	ヘテロ群 (n=16)	ホモ群 (n=16)
好中球減少			
1クール	9.8%(4/0)	18.8%(3/0)	62.5%(4/6)
2クールまで	22.0%(9/0)	25.0%(3/1)	81.3%(6/7)
下痢			
1クール	0.0%(0/0)	0.0%(0/0)	6.3%(1/0)
2クールまで	0.0%(0/0)	0.0%(0/0)	6.3%(1/0)

()内はグレード3/4の発現例数

DLTの内訳(副次評価項目)

DLTは、ヘテロ群では発現を認めず、ホモ群では用量レベル150mg/m²で6例に発現しました。

< DLTの内訳 >

好中球減少(グレード4)：5例

好中球減少(グレード4)、発熱性好中球減少症(グレード3)、下痢(グレード3)：1例

薬物動態の検討(副次評価項目)

本剤 150mg/m² の 0 ~ 24 時間における AUC_{SN-38} は、ワイルド群とヘテロ群に対してホモ群が高値を示し、患者毎のばらつきは大きいことが認められました。AUC 比はワイルド群と比較し、ヘテロ群、ホモ群の順に低くなる傾向を示しました(図3)。

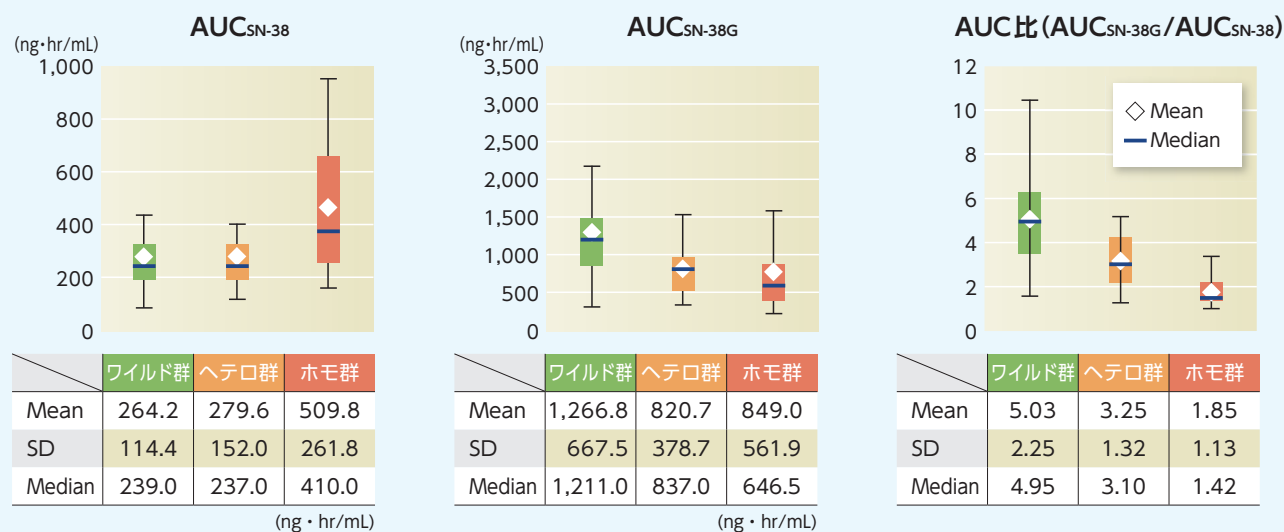


図3 AUC_{0-24h}の分布(本剤 150mg/m²)

推奨用量の決定(副次評価項目)

ヘテロ群では、推奨用量は 150mg/m² とされました。

ホモ群では、MTDにおける血液毒性がワイルド群、ヘテロ群より高頻度で重度であったことから、推奨用量は決定されませんでした。

相互作用：併用禁忌

アタザナビル硫酸塩

HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル硫酸塩は、*in vitro*試験の結果等より、臨床用量で観察される血漿中濃度でUGT1A1を阻害する可能性が示唆されています。また、アタザナビル硫酸塩の開発時の臨床試験において、UGT1A1阻害作用によると考えられる「総ビリルビン上昇」が発現しました。

以上のことから、本剤とアタザナビル硫酸塩の併用により、本剤の活性代謝物SN-38から非活性体であるSN-38Gへの変換が遅延し、副作用発現のリスクが高まり、致命的な副作用が発現するおそれがあるので、**本剤とアタザナビル硫酸塩の併用は避けてください。**

相互作用：併用注意

他の抗悪性腫瘍剤

他の抗悪性腫瘍剤との併用により、骨髓機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがありますので、併用療法を行う場合には、疾病の状態や全身状態、予想される副作用とその程度などを十分に確認した上で投与計画を決定し、減量するか又は投与間隔を延長するなど、慎重に投与を行ってください。

■ 使用成績調査における「他の抗悪性腫瘍剤併用有無」の状況と重篤な副作用の発現状況

1995年4月から2000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)における「他の抗悪性腫瘍剤併用有無」の状況とグレード3以上の白血球減少、血小板減少、下痢の発現状況に関して下表に示しました¹⁾。解析の結果、他の抗悪性腫瘍剤との併用患者において、重篤な白血球減少、血小板減少の発現率が有意に高くなることから改めて確認されました。

患者背景	例数	白血球減少 ($< 2,000/\text{mm}^3$)	血小板減少 ($< 50,000/\text{mm}^3$)	下痢 (グレード3 ^{注)} ≤)	相互作用 記載状況
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	
全体	13,935	4,845(34.8)	1,729(12.4)	1,404(10.1)	
他の抗悪性腫瘍剤 併用無	3,651	891(24.4)	237(6.5)	369(10.1)	併用注意
併用有	10,284	3,954(38.4)	1,492(14.5)	1,035(10.1)	

注) 日本癌治療学会グレード

P値：Fisherの直接確率法

放射線照射

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おそれがありますので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長するなど、慎重に投与を行ってください。特に胸部放射線療法と本剤を含む化学療法との併用時には、間質性肺炎の発現のリスクが高くなるとの報告^{注1)}もありますので、疾病の状態や全身状態、予想される副作用とその程度などを十分に確認した上で投与計画を決定し、慎重に投与を開始する必要があります。

注1) 肺癌に対する化学放射線療法後における間質性肺炎(肺臓炎)発現の危険因子について(文献紹介)

(Yamada M, et al : Risk Factors of Pneumonitis Following Chemoradiotherapy for Lung Cancer : *Eur J Cancer* 34 : 71-75,1998.)

目的

肺癌に対する化学放射線療法(CRT)後の肺臓炎の発現に関する危険因子を明らかにするために、CRTを受けた患者60例(男性50例、女性10例)について、レトロスペクティブな検討を行った。

結果

60例中17例(28.3%)にグレード2*以上の肺臓炎を認めた。また、放射線と化学療法の同時併用の場合(38例)では、イリノテカン塩酸塩水和物(CPT-11)の週1回投与を受けていた患者は受けていない患者に比べて、肺臓炎の発現率が有意に高かった(P<0.01)。

さらに、多変量解析においても放射線と化学療法の同時併用の場合には、CPT-11の週1回投与を受けていた患者と肺臓炎発現の危険率の上昇との間に有意な関連性を認めた(オッズ比:2.67、95%信頼区間:1.06-6.73、P=0.0380)。

*放射線療法腫瘍科グループ(RTOG)及びがん研究治療欧州機構(EORTC)のmodified pulmonary toxicity grading scaleによる。

グレード0: 肺臓炎なし。

グレード1(軽度): 照射領域に放射線像が存在し、無症候であるか、あるいは軽度の症状(乾性咳)しか見られない場合。

グレード2(中等度): 中等度の症状(高度の咳)、発熱があり、斑状の放射線像が認められ、ステロイドがしばしば必要となる場合。

グレード3(高度): 高度の症状があり、高密度のX線上の変化が認められた場合。

グレード4(生命を脅かす): 補助呼吸が必要な場合。

グレード5(死亡): 放射線治療に直接関連のある死亡が発生した場合。

危険因子の単変量解析

危険因子		グレード2*以上の肺臓炎		P 値
化学療法		無	有	
全患者	CPT-11を含む	13	9	NS
	CPT-11を含まない	30	8	
放射線と化学療法の同時併用	CPT-11を含む	7	9	<0.01
	CPT-11を含まない	19	3	

危険因子の多変量解析(ロジスティック解析)

危険因子		オッズ比	P 値	95% 信頼区間
化学療法				
全患者	CPT-11を含む/CPT-11を含まない	1.42	0.2999	0.73-2.74
放射線と化学療法の同時併用	CPT-11を含む/CPT-11を含まない	2.67	0.0380	1.06-6.73

■ 使用成績調査における「放射線照射有無」の状況と重篤な副作用の発現状況

1995年4月から2000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)における「放射線照射有無」の状況とグレード3以上の白血球減少、血小板減少、下痢の発現状況に関して下表に示しました¹⁾。解析の結果、放射線照射との併用患者において、重篤な白血球減少の発現率が有意に高くなることが改めて確認されました。

患者背景	例数	白血球減少 (<2,000/mm ³)	血小板減少 (<50,000/mm ³)	下痢 (グレード3 ^{注)} ≤)	相互作用記載状況
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	
全体	13,935	4,845(34.8)	1,729(12.4)	1,404(10.1)	併用注意
放射線療法併用無	12,996	4,389(33.8)	1,595(12.3)	1,304(10.0)	
放射線療法併用有	939	456(48.6)	134(14.3)	100(10.6)	

注) 日本癌治療学会グレード

P値: Fisherの直接確率法

末梢性筋弛緩剤

本剤は、動物実験で筋収縮増強作用が認められているため^{注2)}、末梢性筋弛緩剤との併用により、末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがありますので、注意が必要です。

注2)一般薬理(動物実験)紹介

(高砂 浄 他: CPT-11の一般薬理作用: 基礎と臨床 24: 7413-7433, 1990.)

一般薬理(抜粋)

試験項目	投与経路	投与量	試験成績
摘出標本に及ぼす影響	浴槽内添加	$10^{-7} \sim 10^{-6}$ mol/L以上	回腸及び気管の収縮(モルモット)(回腸における収縮はアトロピンで完全に抑制)
		$10^{-7} \sim 10^{-5}$ mol/L	アセチルコリン、ニコチン、セロトニン及びBaCl ₂ 収縮の増強(モルモット回腸)
		$10^{-7} \sim 10^{-4}$ mol/L	イソプロテレノールによる弛緩作用(モルモット気管)の軽度抑制、陽性変力変時作用(モルモット心房)に対する生理的拮抗作用
		$3 \times 10^{-5} \sim 10^{-4}$ mol/L	各収縮反応(モルモット回腸及び気管)、自発性収縮(モルモット心房)、自発運動(ラット非妊娠子宮)に対する非特異的抑制作用
その他の一般薬理作用	静注	8mg/kg以上	筋直接刺激による前頸骨筋収縮を軽度に増強、腓骨神経刺激による収縮を著明に増強(麻酔ウサギ)

CYP3A4阻害剤^{注3)}、グレープフルーツジュース

本剤は、主にカルボキシエステルゼにより活性代謝物SN-38に直接変換されるほか、CYP3A4により一部は無毒化され、また、一部は間接的にSN-38に変換されます。従ってCYP3A4を阻害する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、カルボキシエステルゼによる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により、骨髄機能抑制や下痢等の副作用が増強するおそれがあります。

以上のことから、本剤とCYP3A4を阻害する薬剤や食品を併用する際には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長してください。

注3) 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

CYP3A4誘導剤^{注4)}、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

本剤は、主にカルボキシエステルゼにより活性代謝物SN-38に直接変換されるほか、CYP3A4により一部は無毒化され、また、一部は間接的にSN-38に変換されます。従ってCYP3A4を誘導する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、カルボキシエステルゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の血中濃度が低下、作用が減弱するおそれがあります。

以上のことから、本剤投与期間中はCYP3A4を誘導する薬剤や食品との併用を避けることが望ましいと考えます。

注4) 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

ソラフェニブトシル酸塩

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤ソラフェニブトシル酸塩は、UGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害する作用があることが判明しており、開発時の海外第I相併用臨床試験において、本剤とソラフェニブトシル酸塩を併用投与した際に本剤ならびに活性代謝物(SN-38)のAUCが26～42%、67～120%増加するとの報告⁹⁾があります。

以上のことから、本剤とソラフェニブトシル酸塩を併用する際には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長してください。

ラパチニブトシル酸塩水和物

結腸直腸癌を含む進行性固形がん患者を対象とした海外第 I 相臨床試験において、FOLFIRI法（イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル、ロイコボリンの併用療法）とラパチニブトシル酸塩水和物との併用投与と FOLFIRI 法での併用投与に関して薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、発現機序は不明であるものの、FOLFIRI 法での併用投与時に比べ、FOLFIRI 法とラパチニブトシル酸塩水和物との併用投与時にイリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物である SN-38 の AUC が約 40% 増加するとの報告¹⁰⁾があります。

以上のことから、本剤とラパチニブトシル酸塩水和物を併用する際には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長してください。

レゴラフェニブ水和物

転移性結腸直腸癌患者を対象とした海外第 I 相臨床試験において、FOLFIRI 法（イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル、フォリン酸の併用療法）とレゴラフェニブ水和物（2週1クルの 4～10日目に投与）との併用投与に関して、薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、FOLFIRI 法での併用投与時に比べ、FOLFIRI 法とレゴラフェニブ水和物との併用投与時に、本剤と本剤の活性代謝物 SN-38 の AUC がそれぞれ 28% 及び 44% 増加し、 C_{max} がそれぞれ 22% 増加及び 9% 減少したとの報告¹¹⁾があります。

以上のことから、本剤とレゴラフェニブ水和物を併用する際には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長してください。

2. 投与時の投与可否判断 —投与予定日の注意—

投与予定日の血液検査の実施、患者の状態の把握と投与可否判断

各回の投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認するとともに、患者の状態を把握し、「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の各項目について確認した上で、本剤投与の適否を慎重に判断してください。

骨髓機能抑制、感染症がある場合の投与中止・延期

投与予定日に次のひとつでも該当する場合には、**本剤の投与を中止するか、回復が確認されるまで投与を延期**してください。

- 白血球数3,000/mm³未満の場合
G-CSF、ステロイド剤を投与中には末梢血の白血球数増多が現れることがあるので、骨髓機能の状態を判断するにはご注意ください。
- 好中球数1,500/mm³未満(膀胱癌FOLFIRINOX法における、2クール目以降)の場合
- 血小板数10万/mm³未満(膀胱癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³未満)の場合
- 骨髓機能抑制が疑われる場合(症例紹介13:35ページ参照)
前化学療法等を実施している場合には、本剤投与前に前化学療法等の副作用から回復していることを確認の上、本剤の投与を開始してください。
- 白血球数が異常高値の場合
開発時の臨床試験の解析により、白血球数が12,000/mm³以上の患者において、重篤な骨髓機能抑制の発現頻度が高くなることが認められています。
- 感染症が疑われる場合(発熱、CRP高値等)(症例紹介14:36ページ参照)

下痢がある場合の投与中止・延期

次の症状がある場合には、本剤の投与により下痢が強く発現することがありますので、患者の状態を十分観察し、投与予定日に次のひとつでも該当する場合には、**本剤の投与を中止するか、回復が確認されるまで投与を延期**してください。

- 排便回数の増加
- 腹痛
- 下痢(水様便)

その他の禁忌がある場合の投与中止・延期

投与予定日に次のひとつでも該当する場合には、**本剤の投与を中止するか、回復が確認されるまで投与を延期**してください。

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 腸管麻痺、腸閉塞のある患者 | <input type="checkbox"/> 間質性肺炎又は肺線維症の患者 |
| <input type="checkbox"/> 多量の腹水、胸水のある患者 | <input type="checkbox"/> 黄疸のある患者 |
| <input type="checkbox"/> アタザナビル硫酸塩を投与中の患者 | <input type="checkbox"/> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 |

市販後(使用成績調査)における「禁忌」の遵守状況と重篤な副作用の発現状況の集計結果に関しては6ページをご参照ください。

特定の背景を有する患者に関する注意に該当する場合

投与予定日に次のひとつでも該当する場合には、投与量、投与間隔を考慮するとともに、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。

また、妊娠する可能性のある女性や、パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導してください。授乳中の女性は、授乳しないことが望ましいです。

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> 糖尿病の患者
(十分な管理を行いながら投与すること) | <input type="checkbox"/> 全身衰弱が著しい患者 |
| <input type="checkbox"/> 遺伝性果糖不耐症の患者 | <input type="checkbox"/> グルクロン酸抱合異常の患者
(Gilbert症候群など) |
| <input type="checkbox"/> UGT1A1遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)
について、いずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者 | <input type="checkbox"/> 腎障害のある患者 |
| <input type="checkbox"/> 肝障害のある患者 | <input type="checkbox"/> 生殖能を有する者 |
| <input type="checkbox"/> 授乳婦 | <input type="checkbox"/> 小児 |
| <input type="checkbox"/> 高齢者 | |

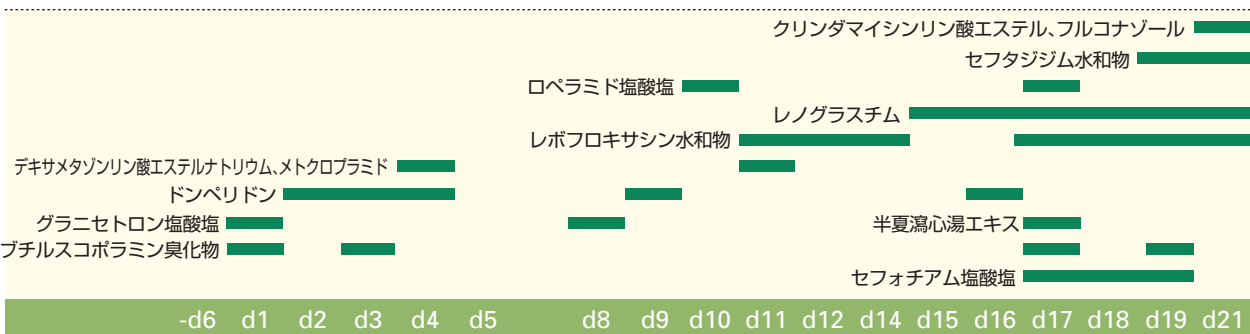
市販後(使用成績調査)における「特定の背景を有する患者に関する注意」の状況と重篤な副作用の発現状況の集計結果に関しては15ページをご参照ください。

症例紹介 13

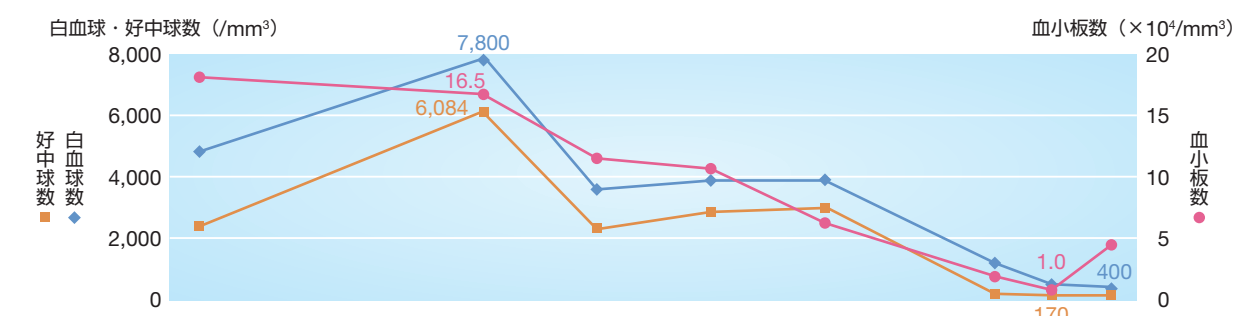
カルボプラチンとの併用投与を行い、重篤な白血球・好中球・血小板減少、下痢を認め重症感染症を併発した症例(死亡例)

年齢・性	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。									
腎不全を併発し永眠。									
血小板、濃厚赤血球、凍結血漿の輸血施行。									
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。認められた便培養は未施行。同日中に下痢、腹痛、悪心・嘔吐の回復を認めた。エンドキシンシシヨックによる考えられる高熱CRP上昇・血性下痢、腹痛を好中球・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									
白血球・好中球減少を認めた。									
血小板減少を認めた。									
下痢(水様便)、悪心・嘔吐を認めた。									
本剤投与(白血球数、血小板数の急激な減少下で投与)。									



薬剤	投与日	用量
カルボプラチン (mg/m ²)	d1	335
irinotecan 塩酸塩水和物 (mg/m ²)	d1, d8	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	-

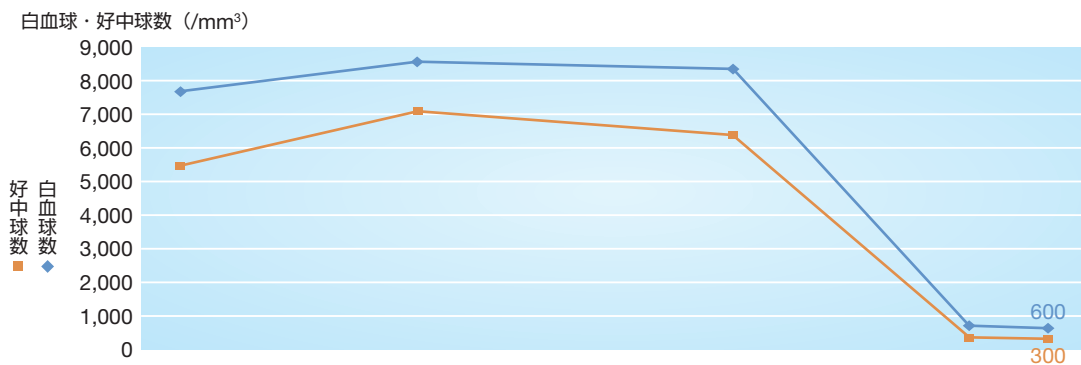
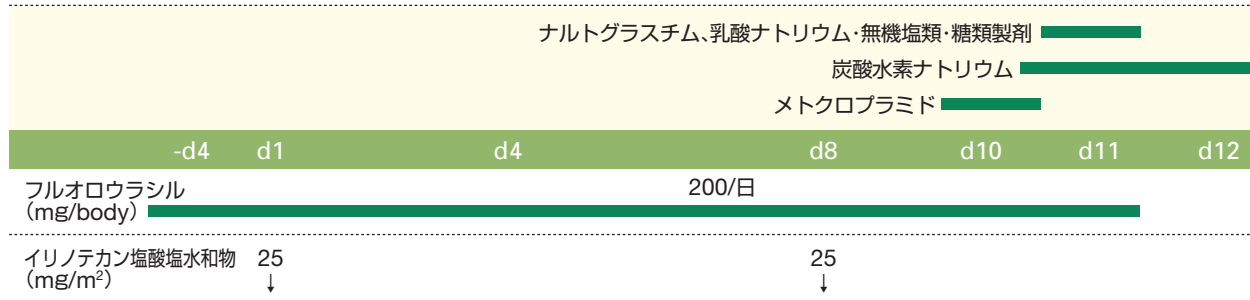
PS: Performance status 感染症グレード: ECOG common toxicity criteria 副作用グレード: 日本癌治療学会「副作用記載様式」

症例紹介 14

フルオロウラシルとの併用投与を行い、重篤な白血球・好中球減少、食欲不振、急性腎不全を認めた症例(死亡例)

年齢・性	60歳代 男性
診断名	大腸癌(初発、IV期、肝転移)
合併症	なし
前治療	24日前 回腸、横行結腸吻合術

-d4	d1	d8	d10	d11	d12	
フルオロウラシル投与開始(d11まで連日)。	本剤投与。	は認めなかったため、本剤投与。 体温37℃、CRP 11.2mg/dLを認めたが、明らかな感染源		下痢、食欲不振、悪心、嘔吐を認め、食事中止とした。	なった。以後いずれの副作用も未回復であった。 認め、ほとんど無尿となりアシドーシスも著明と 食欲不振の最悪、白血球・好中球減少、急性腎不全を	治療効果なく未明に急性腎不全により永眠。



検査項目	d1	d4	d8	d11 (1回目)	d11 (2回目)
PS	2	2	2	4	4
食欲不振	0	0	0	3	3
下痢	0	0	0	2	2
最高体温(℃)	37.0	36.8	37.0	35.6	-
CRP(mg/dL)	2.5	3.3	11.2	26.7	26.9
血小板(×10 ⁴ /mm ³)	26.7	26.5	30.7	13.6	11.0
BUN(mg/dL)	16.9	23.0	20.2	79.4	84.1
クレアチニン(mg/dL)	0.61	0.66	0.64	2.64	2.67
総蛋白(g/dL)	5.5	6.0	5.9	5.0	5.0
アルブミン(g/dL)	2.8	3.0	2.9	2.2	2.3
Na(mEq/L)	130	126	127	123	120
K(mEq/L)	4.5	4.7	4.6	5.3	6.0
Cl(mEq/L)	99	96	95	91	87

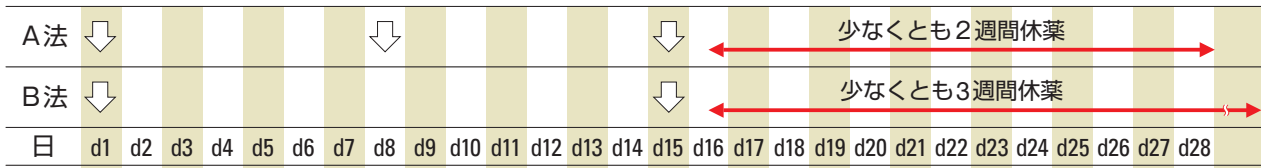
PS: Performance status 副作用グレード: 0:なし 1:軽微 2:中等度 3:重篤

1 適正な患者選択
2 投与時の投与可否判断
3 投与後の患者状態の十分な把握
4 副作用に対する適切な処置
5 2クール目以降の留意点
6 臨床成績
7 副作用の発現状況
8 引用文献

投与方法と注意事項

A法・B法(単独投与)

(⇩=点滴静注)



↑ 投与前に必ず血液検査を行ってください
(*投与予定日の注意を確認してください)
 少なくとも2~3日に1回の血液検査を行ってください

↑ 投与前に必ず血液検査を行ってください
(*投与予定日の注意を確認してください)
 少なくとも2~3日に1回の血液検査を行ってください

↑ 投与前に必ず血液検査を行ってください
(*投与予定日の注意を確認してください)
 少なくとも2~3日に1回の血液検査を行ってください

● 投与後の血液検査
 投与後2週間は、特に頻回に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。また、骨髄機能抑制、発熱、出血傾向等の異常が認められた場合には、さらに頻回の血液検査を行ってください。

骨髄機能抑制 (白血球減少)

骨髄機能抑制に十分注意してください。白血球減少(好中球減少)の程度に応じて、G-CSF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ってください。

初回投与後1週間以内に白血球数(好中球数)が最低値に達する場合があります。

投与後、急激に白血球数(好中球数)が低下する場合がありますので、患者の状態十分に観察し、異常を認めたら、直ちに適切な処置を行ってください。

通常、この頃、白血球数(好中球数)が最低値に達します。

消化器症状(下痢)

早発型の下痢に注意してください。(本剤投与中あるいは投与直後に発現します。コリン作動性と考えられます。)

遅発型の下痢に注意してください。(本剤投与後24時間以降に発現します。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、持続することがあります。)

高度な下痢に十分注意してください。投与当日はもとより、投与後においても便の性状、排便回数の増加、腹痛の有無など患者の状態に十分注意し、異常を認めたら、直ちに適切な処置を行ってください。

* 投与予定日の注意については33,34ページを参照ください。

〈次クール開始時〉(65ページ「次クールを開始する際の注意」参照)

- 再度、血液検査の実施、患者の状態の把握と投与可否判断を行ってください。
- 前クールの治療による副作用が回復してから、投与を開始してください。

D法(単独投与)：小児悪性固形腫瘍

(⇩=点滴静注)

D法	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩		⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	← 少なくとも1週間休薬 →										
日	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	d9	d10	d11	d12	d13	d14	d15	d16	d17	d18	d19	d20	d21	d22

↑ 投与前に必ず血液検査を行ってください
(* 投与予定日の注意を確認してください)

少なくとも2~3日に1回の血液検査を行ってください

↑ 投与前に必ず血液検査を行ってください
(* 投与予定日の注意を確認してください)

可能な限り投与前に血液検査を行ってください

少なくとも2~3日に1回の血液検査を行ってください

● 投与後の血液検査

投与後2週間は、特に頻回に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。また、骨髄機能抑制、発熱、出血傾向等の異常が認められた場合には、さらに頻回の血液検査を行ってください。

骨髄機能抑制 (白血球減少)

骨髄機能抑制に十分注意してください。

白血球減少(好中球減少)の程度に応じて、G-CSF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ってください。

初回投与後1週間以内に白血球数(好中球数)が最低値に達する場合があります。

投与後、急激に白血球数(好中球数)が低下する場合がありますので、患者の状態を十分に観察し、異常を認めたら、直ちに適切な処置を行ってください。

通常、この頃、白血球数(好中球数)が最低値に達します。

日	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	d9	d10	d11	d12	d13	d14	d15	d16	d17	d18	d19	d20	d21	d22
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

消化器症状(下痢)

早発型の下痢に注意してください。(本剤投与中あるいは投与直後に発現します。コリン作動性と考えられます。)

遅発型の下痢に注意してください。(本剤投与後24時間以降に発現します。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、持続することがあります。)

高度な下痢に十分注意してください。

投与当日はもとより、投与後においても便の性状、排便回数増加、腹痛の有無など患者の状態に十分注意し、異常を認めたら、直ちに適切な処置を行ってください。

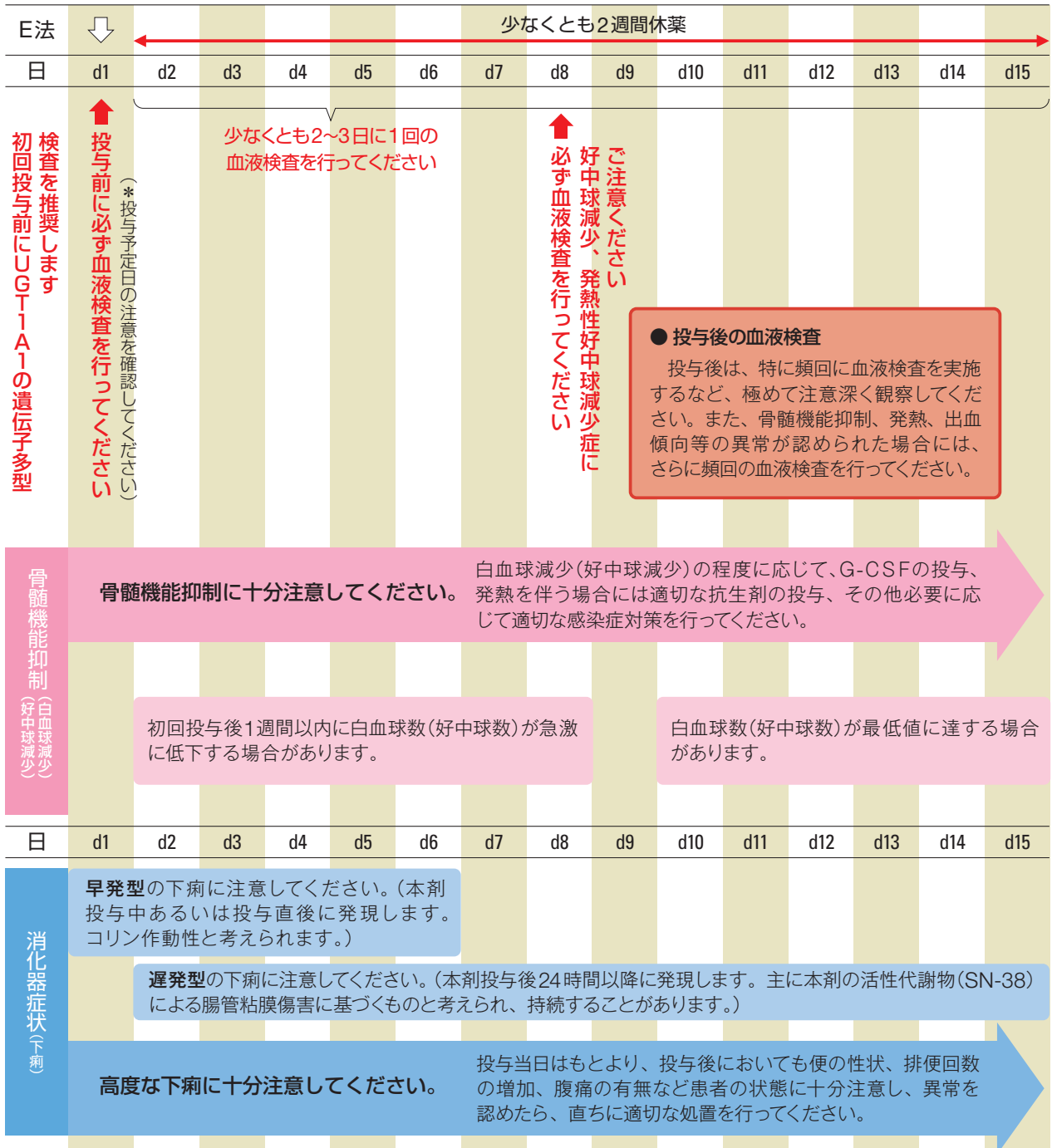
* 投与予定日の注意については33、34ページを参照ください。

〈次クール開始時〉(65ページ「次クールを開始する際の注意」参照)

- 再度、血液検査の実施、患者の状態の把握と投与可否判断を行ってください。
- 前クールの治療による副作用が回復してから、投与を開始してください。

E法(FOLFIRINOX法)：治療切除不能な膵癌

(◇=点滴静注)



* 投与予定日の注意については33、34ページを参照ください。

〈次クール開始時〉(65ページ「次クールを開始する際の注意」参照)

- 再度、血液検査の実施、患者の状態の把握と投与可否判断を行ってください。
- 前クールの治療による副作用が回復していることを確認してください。
「2クール目以降の投与可能条件」を満たす状態であることを確認してください(4ページ「用法及び用量に関連する注意」参照)。
- 前クールで副作用が発現した場合、4ページ「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、適宜減量してください。

3. 投与後の患者状態の十分な把握

頻回の臨床検査の実施

本剤投与後には、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ります。

副作用の発現を早期に確認し、すばやい処置・対応をとるために、**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してください。**

特に、白血球減少及び血小板減少は、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、頻回の血液検査を必ず実施してください。また、骨髄機能抑制、発熱、出血傾向等の異常が認められた場合には、さらに頻回の血液検査を行い、患者の状態を極めて注意深く観察してください(症例紹介15:44ページ参照)。

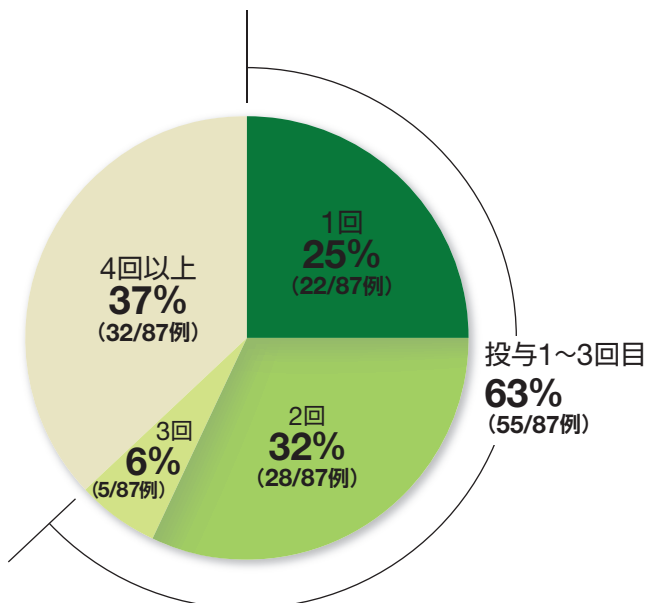
投与初期に注意

本剤の用量規制因子(DLF)である白血球減少と下痢は、本剤投与開始日から発現し、投与を繰り返すことにより3週間頃までに最悪となります。従って、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、**本剤投与初期である投与後2週間は、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^{注)}における死亡例の本剤投与回数

注)1995年4月から2000年1月までの全投与症例(13,935例)を対象に実施



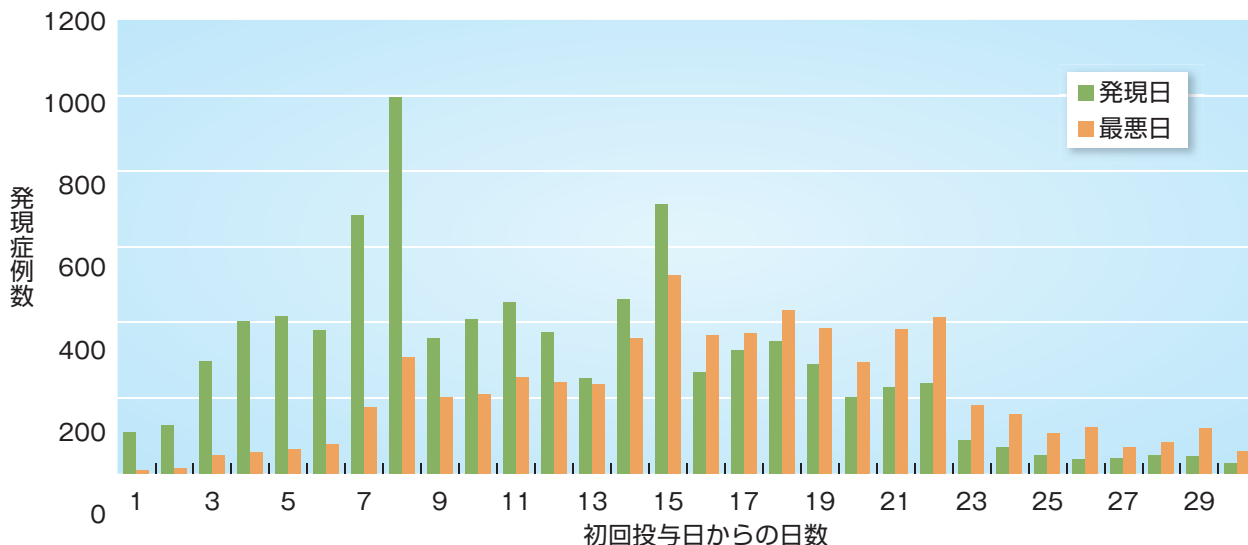
使用成績調査における死亡例(主治医が「死亡と本剤との因果関係有り」と判定した87例)では、3回目の投与までに死亡した症例が、全死亡例の63%(55/87例)を占めました。

■ 使用成績調査^{注)}における主な副作用の発現経過

注)1995年4月から2000年1月までの全投与症例(13,935例)を対象に実施

白血球減少

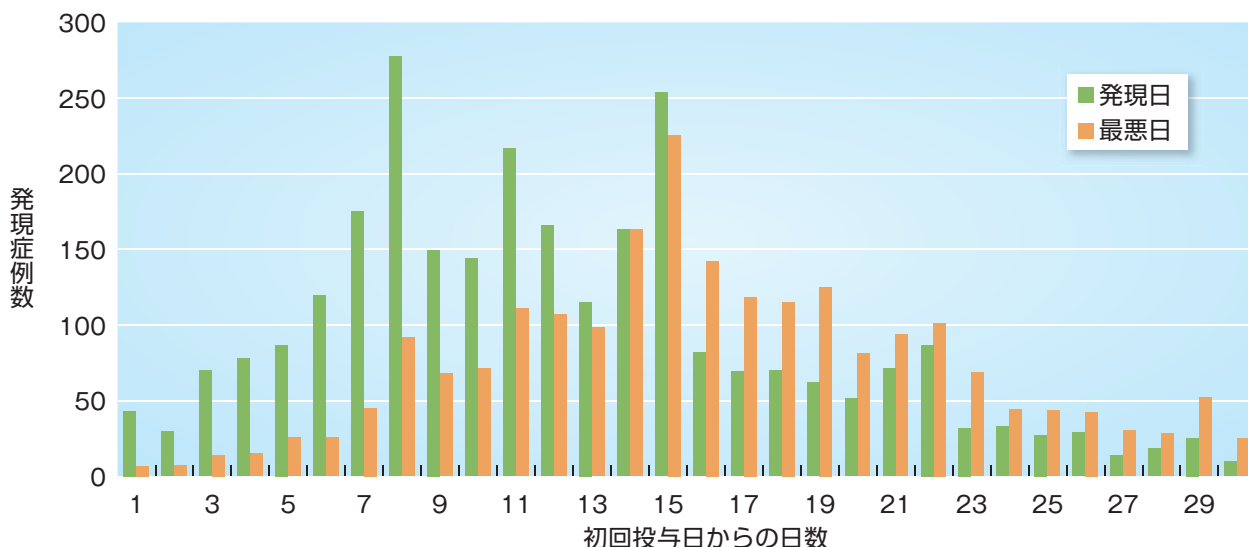
使用成績調査における白血球減少の発現状況(発現日・最悪日の分布)



上図は、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示しています。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、本剤投与開始初期は、頻りに血液検査を実施するとともに、感染症の併発に十分な注意が必要です。

血小板減少

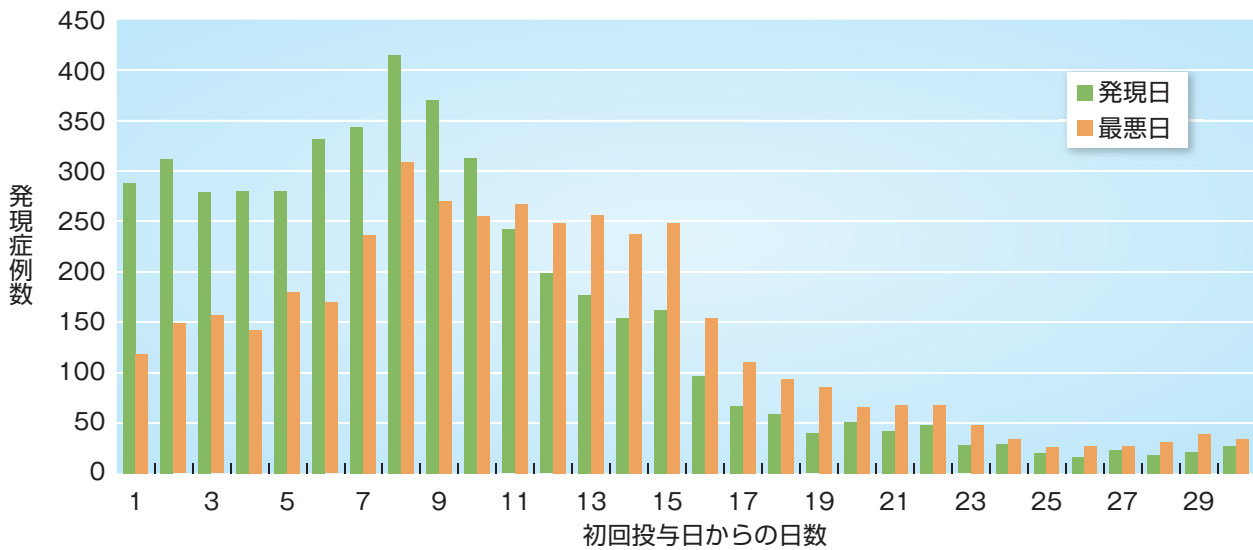
使用成績調査における血小板減少の発現状況(発現日・最悪日の分布)



上図は、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例の最悪日の分布図を示しています。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、本剤投与開始初期は、頻りに血液検査を実施するとともに、血小板減少の発現・増悪に十分な注意が必要です。

下痢

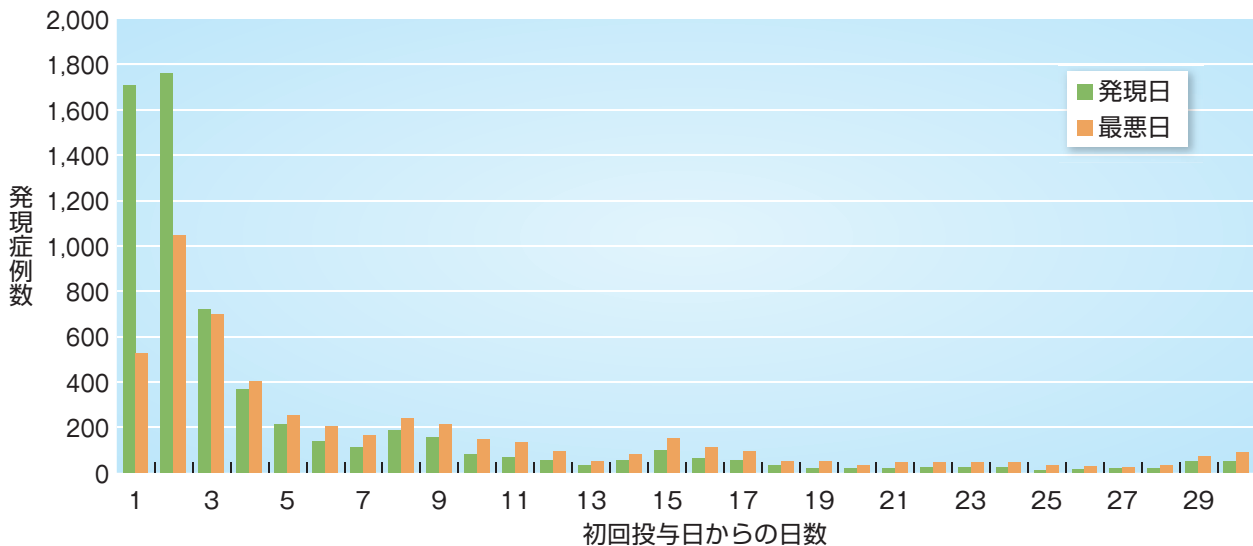
使用成績調査における下痢の発現状況(発現日・最悪日の分布)



上図は、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示しています。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、本剤投与開始初期は、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な注意が必要です。

悪心・嘔吐

使用成績調査における悪心・嘔吐の発現状況(発現日・最悪日の分布)



上図は、使用成績調査 13,935 例中、初回投与から 30 日以内に悪心・嘔吐が発現した 6,126 例の発現日と、初回投与から 30 日以内に悪心・嘔吐が最悪に達した 5,090 例の最悪日の分布を示しています。悪心・嘔吐はその約 70% が本剤投与開始後 3 日目までに発現し、同様に約 70% が投与開始後 8 日目までに最悪となります。

悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状は、本剤投与開始初期に高頻度に現れるため、十分な注意が必要です。

症例紹介 15

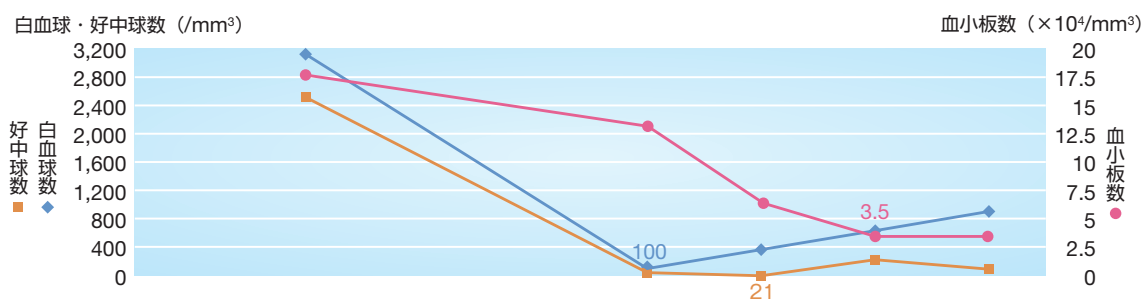
フルオロウラシル、レボホリナートカルシウムとの外来併用投与を行い、汎血球減少に重症感染症を併発し、緊急入院となった症例(死亡例)

年齢・性	70歳代 男性
診断名	直腸癌(切除後再発、Ⅱ期、肺転移・局所再発)
合併症	なし
前治療	約3年4か月前 腹会陰式直腸切除術、約3年3か月前 骨盤腔に放射線療法(1.5か月間)、 約2年8か月前 会陰部に放射線療法(1か月間)、約6か月前 フルオロウラシル+レボホリナートカルシウム 計5回投与(2か月間)

	d1	d8	d9	d10	d11
トカルシウム3剤併用投与 外来にて本剤+フルオロウラシル+レボホリナート					
間毎投与4クール施行。 +レボホリナートカルシウム3剤併用投与(1週 約4か月前より外来にて本剤+フルオロウラシル					
		起因菌は不明を認めため、クリンルーム対応 好中球・ヘモグロビン減少、感染症(肺炎、敗血症) 施行。肝機能障害、腎不全を認めるとともに、白血球 来院、呼吸不全、循環不全の状態であり、人工呼吸 急に呼吸困難、意識レベル低下が出現し、救急車にて	血漿輸血及び濃厚赤血球輸血を開始(d11まで)。 換気状況は悪く、血球減少に対して、新鮮凍結 とした。	療法(GI療法)を施行。 肝機能障害に対して、グルカゴンインスリン 血小板減少の最悪値を認め、血小板輸血施行。	困難な状態となり、多臓器不全により永眠。 中球・血小板減少は未回復のまま無尿、血圧維持 ヘモグロビン減少は回復を認めたが、白血球・好

ブドウ糖、ヒトインスリン、グルカゴン					
フルコナゾール、イミペネム・シラスタチン、人免疫グロブリン					
フィルグラスチム、ドパミン塩酸塩					
グラニセロン塩酸塩、ラニチジン塩酸塩					

	d1	d8	d9	d10	d11
レボホリナートカルシウム (mg/m ²)	220				
フルオロウラシル (mg/body)	750				
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)	60				



検査項目	d1	d8	d9	d10	d11
PS	0	4	4	4	4
最高体温(°C)	37.3	37.4	37.8	38.0	38.6
CRP(mg/dL)	—	11.5↑	11.5↑	11.5↑	11.5↑
ヘモグロビン(g/dL)	9.0	7.8	7.5	8.5	11.2
赤血球(×10 ⁴ /mm ³)	258	227	217	254	335
AST(GOT)(IU/L)	25	78	1,543	548	104
ALT(GPT)(IU/L)	16	17	391	353	109
総ビリルビン(mg/dL)	0.6	2.4	3.7	4.3	4.4
BUN(mg/dL)	20	50	62	77	87
クレアチニン(mg/dL)	1.32	3.07	2.70	2.74	3.43
総蛋白(g/dL)	6.7	5.5	4.5	4.6	4.6
アルブミン(g/dL)	3.7	2.9	2.4	2.4	2.4

PS: Performance status

1 適正な患者選択
2 投与時の投与可否判断
3 投与後の患者状態の十分な把握
4 副作用に対する適切な処置
5 2クール目以降の留意点
6 臨床成績
7 副作用の発現状況
8 引用文献

4. 副作用に対する適切な処置

白血球減少(好中球減少)

動物実験において骨髄など細胞分裂・増殖の旺盛な臓器・組織に障害が認められており、本剤投与による白血球減少(好中球減少)は骨髄細胞の分裂・増殖を抑制することによるものと考えられます。

本剤の第Ⅰ相臨床試験(単回投与法)において、白血球数が最低値に達するまでの日数は7日前後であったことから、初回投与から骨髄機能は抑制されていると考えられます。また、白血球減少の最低値からの回復は、いずれの投与法においても中央値で7～10日(癌腫毎の集計)でした。

したがって、投与予定日(投与前24時間以内)はもとより、投与後においても頻回に臨床検査を行い、末梢血液所見の変動や体温変化などの患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合には、直ちに以下に示すような処置を行ってください(症例紹介16:47ページ参照)。

以下の処置は異常が認められた場合になるべく早く行うことが重要です。

白血球減少(好中球減少)の程度に応じた、G-CSF^{注)}等の白血球増多剤の投与

注) G-CSF投与中又は投与直後に本剤を投与すると急激な白血球減少を来すことが懸念されますのでご注意ください。

感染症の予防

うがいの励行と肛門洗浄、医療従事者のマスク着用と手洗い励行、低(無)菌室管理等に留意してください。

発熱時の抗生剤の投与

細菌学的検索を実施し、原因菌が特定されるまでは、広範な抗菌スペクトルをもち、抗菌力の強い抗生剤を投与してください(重症感染症の項参照)。

重症感染症(敗血症、肺炎等)

一般に、悪性腫瘍患者は免疫機能が低下しているほか、高齢、栄養不良、手術、放射線治療などにより、易感染状態にあります。本剤による重篤な白血球・好中球減少により、さらに感染症は発現しやすくなり、敗血症、肺炎等の重症感染症が発現した場合には急激に進展したり、難治性となりやすく、死亡した症例も報告されています。本剤投与後に感染を疑う発熱、CRPの異常高値等が認められた場合には、直ちに以下に示すような処置を行ってください(症例紹介17:48ページ参照)。

以下の処置は異常が認められた場合になるべく早く行うことが重要です。

原因菌の特定と適切な抗生剤の投与

細菌学的検索を実施し、原因菌が特定されるまでは、広範な抗菌スペクトルをもち、抗菌力の強い抗生剤を投与してください。原因菌が特定され次第、直ちに適切な抗生剤を選択、投与してください。

原因菌が特定できず、症状が軽快しない場合には、カンジダなどの深在性真菌症の可能性を考慮してください。また、重症化あるいは遷延した場合には、敗血症、播種性血管内凝固症候群(DIC)の発現を考慮してください。

播種性血管内凝固症候群(DIC)

一般に、悪性腫瘍患者は凝固が亢進し、悪性腫瘍に起因するpre-DICやDICが発現しやすい状態にあります。本剤による重症感染症、血小板減少に伴いDICを認め、死亡した症例も報告されています。本剤投与後にDICを疑う凝固異常等が認められた場合には、直ちに以下に示すような処置を行ってください(症例紹介18:49ページ参照)。

以下の処置は異常が認められた場合になるべく早く行うことが重要です。

抗凝固療法

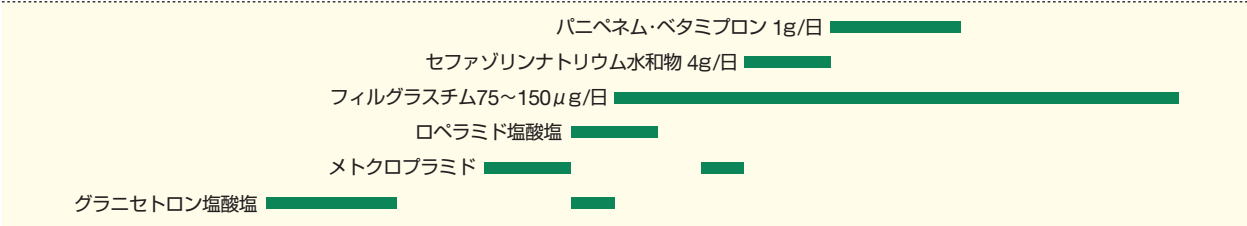
DICの治療には、凝固亢進の原因除去のための基礎疾患の治療が必要ですが、重症感染症や悪性腫瘍のようなDICの基礎疾患の治療は困難である場合が多いので、基礎疾患の治療と併行して、血液専門医と連携しながら抗凝固療法(遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤、ヘパリン、蛋白分解酵素阻害剤等の投与)を実施してください。

症例紹介 16

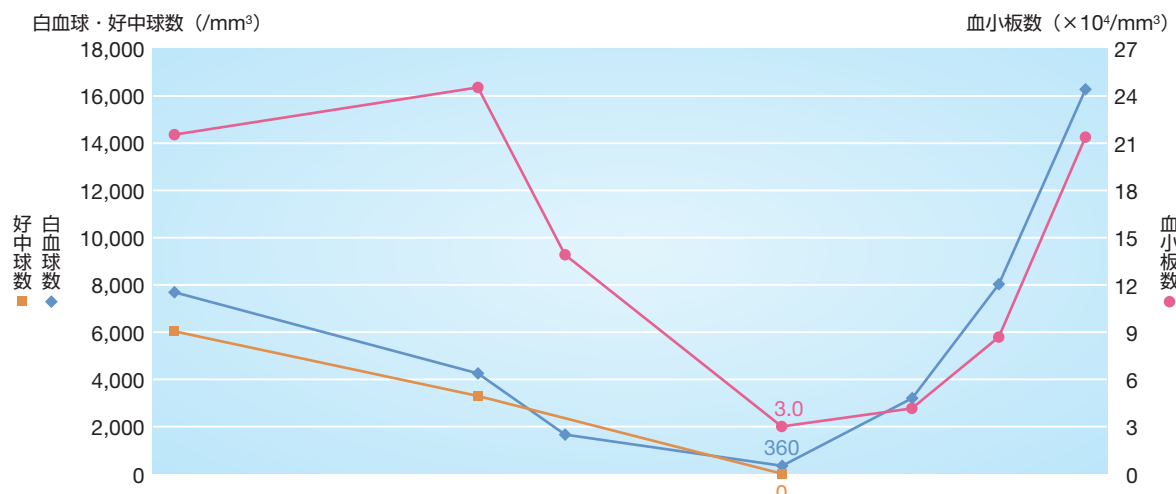
シスプラチンとの併用投与を行い、汎血球減少を認め感染症を併発した症例(回復例)

年齢・性	50歳代 女性
診断名	卵巣癌(切除後、肝・肺転移、傍大動脈・右肺門・頸部リンパ節転移)
合併症	なし
前治療	約1年1か月前CAP療法4クール(約6か月間)、約10か月前子宮全摘・両側付属器切除術、約6か月前EP療法2クール(約1か月間)

日	治療内容
d1	本剤+シスプラチン併用投与。
d8	本剤投与。
d9	白血球・好中球・ヘモグロビン減少を認めた。
d10	濃厚赤血球輸血施行(翌日まで)。
d13	血小板輸血施行(翌日まで)。
d14	40℃台の発熱、血小板減少を認め、白血球・好中球・ヘモグロビン減少の最悪値を認めた。濃厚赤血球輸血施行(翌日まで)。
d17	血小板輸血施行。
d28	濃厚赤血球輸血施行(d30まで)。
d34	軽快し退院。



薬剤	投与日	用量
シスプラチン (mg/m ²)	-d1, d1	50 ↓
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)	d1, d9	50 ↓



検査項目	-d1	d7	d9	d14	d22	d23	d27	d31
PS	2	2	2	3	-	1	-	-
感染症	0	0	0	2	-	0	-	-
最高体温(℃)	37.7	37.1	37.0	40.8	-	36.6	-	-
CRP(mg/dL)	6.9	-	-	-	3.0	-	-	-
ヘモグロビン(g/dL)	7.3	6.9	6.3	5.5	6.1	-	4.6	8.1
赤血球(×10 ⁴ /mm ³)	257	244	220	186	213	-	160	269

PS: Performance status 感染症グレード: ECOG common toxicity criteria

症例紹介 17

シスプラチンとの併用投与を行い、敗血症を認めた症例 (回復例)

年齢・性	60歳代 男性
診断名	肺癌(肺内・左眼窩転移)
合併症	気管支喘息
前治療	約1年前 左肺下葉切除・縦隔リンパ節郭清術、約10か月前 カルボプラチン+パクリタキセル(1回)、約8か月前 ゲムシタピン 5クール(-d19まで)

	d1	d3	d5	d7	d8	d9	d10
	本剤+シスプラチン併用投与。	嘔気を認めた。	下痢2回を認めた。嘔気増悪のため補液開始。	feunil検査。翌日にかけて水様下痢10回を認めた。敗血症を認めた。突然の悪寒、戦慄、高熱(41.2℃)を認め、血培にて <i>Citrobacter</i>	平熱となった。	下痢6回を認めた。	敗血症、下痢の回復を認めた。

セファゾリンナトリウム水和物										
	-d1	d1	d3	d5	d6	d7	d8	d9	d10	d14
シスプラチン (mg/m ²)		60								
イリノテカン塩酸水和物 (mg/m ²)		95								

検査項目	-d1	d1	d3	d5	d6	d7	d8	d9	d10	d14
PS	0		0	0	0	2	2	0		0
感染症	0		0	0	0	4	1	0		0
悪心・嘔吐	0		1	1	2	1	-	0		0
下痢	0		0	0	0	2	3	3		-
排便回数	2		0	2	2	10	7	6		1
最高体温(°C)	36.6		36.4	36.6	37.0	41.2	37.4	37.3		36.3
心拍数(回/分)	72		-	-	-	124	80	-		78
CRP(mg/dL)	0.7		-	-	-	1.1	10.9	-		5.7
白血球(/mm ³)	9,500		-	-	-	6,800	8,400	-		4,400
ヘモグロビン(g/dL)	11.2		-	-	-	12.9	12.6	-		9.8
血小板(×10 ⁴ /mm ³)	27.3		-	-	-	16.4	13.4	-		16.1
BUN(mg/dL)	12.7		-	-	-	33.2	42.2	-		21.1
クレアチニン(mg/dL)	0.6		-	-	-	1.8	2.3	-		1.5
Na(mEq/L)	139		-	-	-	132	131	-		139
K(mEq/L)	3.5		-	-	-	4.3	4.6	-		4.5
Cl(mEq/L)	109		-	-	-	98	97	-		103

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

下痢、腸炎

本剤投与による下痢は作用機序の面から、以下の2つの機序が考えられます。

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。

しかしながら、臨床上、両者の区別は明確ではなく、投与後は便の性状、排便回数、腹痛の有無などに十分な注意が必要です。本剤投与後に下痢が認められた場合には、以下に示すような処置を行ってください。

軟便程度の軽度な下痢

経過観察、あるいはロペラミド塩酸塩や副交感神経遮断剤などの止瀉剤の投与により、多くは1週間以内に回復します。しかし、本剤の継続投与により「水様便」に高度化する場合があります、注意が必要です。

高度な下痢

高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、循環血液量減少性と考えられるショック(循環不全)(**症例紹介19：53ページ参照**)を併発するおそれがあるので、直ちに投与を中止し、水分・電解質バランスに十分注意しながら、必要に応じて適切な補液を行ってください。高度な下痢に引き続き麻痺性イレウス(「腸閉塞」の項**51ページ参照**)を起こす例もあるので、ロペラミド塩酸塩など腸管運動を抑制する止瀉剤の投与は慎重に行ってください。

また、腸炎の発現機序は、本剤による高度な下痢と重篤な白血球・好中球減少の関与が推測できます。すなわち本剤の活性代謝物(SN-38)により、腸管粘膜が傷害されるとともに、同時期に重篤な白血球・好中球減少等が併発することにより、易感染状態となり感染性腸炎に移行する可能性が考えられます(**症例紹介20：54ページ参照**)。

高度な下痢に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合(腸炎)には、以下に示すような処置を行ってください。

高度な下痢に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合(腸炎)

腸管粘膜傷害による感染症、感染性腸炎を防止するため、直ちに本剤の投与を中止し、G-CSFなどの白血球増多剤の投与や感染症対策(「重症感染症」の項**45ページ参照**)を実施してください。また、偽膜性大腸炎の発現に十分注意してください。

腸管穿孔

腸管穿孔の発現機序は、本剤による高度な下痢の関与が推測できます。すなわち本剤の活性代謝物(SN-38)により、腸管粘膜が傷害され、それを発端として穿孔に至る可能性が考えられます。

また、腸管穿孔に至った症例のなかには、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)を併用していた症例が認められ、これらの症例のなかには腸管麻痺や腸閉塞(イレウス)を認めた後に穿孔が確認された症例も認められています(症例紹介4:10ページ参照)。腸管蠕動を抑制する薬剤と本剤とを併用投与した場合には、腸管麻痺や腸閉塞の発現の可能性が高まることが推測され、この場合、脱抱合されたSN-38の排泄が二次的に阻害されて、腸管内におけるSN-38の曝露時間が延長し、より強く腸管粘膜が傷害される可能性が考えられるため、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、注意が必要です。

本剤投与後に腸管穿孔を疑う異常等が認められた場合には、直ちに以下に示すような処置を行ってください(症例紹介21:55ページ参照)。

以下の処置は異常が認められた場合になるべく早く行うことが重要です。

穿孔部位の確認と手術

突然の激しい腹痛、発熱が持続し、腹膜炎が疑われた場合には、速やかに単純X線検査やCT検査等を行い、穿孔の有無、穿孔部位等を確認し、穿孔を認めた場合には開腹手術による治療が原則となります。

本剤投与後に腸管麻痺や腸閉塞を認めた後に穿孔が確認された症例が認められることから、腸管麻痺や腸閉塞が発現した場合にも注意が必要です。

消化管出血

消化管出血の発現機序は、腸管穿孔と同様に本剤による高度な下痢の関与が推測できます。また、本剤による血小板減少に基づく出血傾向の影響も考えられます。

重篤な消化管出血(下血、血便を含む)を認めた場合には、内視鏡検査等を実施し、出血の原因に応じた処置(止血剤、適切な抗生剤の投与、内視鏡的止血術等)を行ってください。

腸閉塞

腸管麻痺、腸閉塞は、重篤な下痢や腸炎に引き続き発現することがあり、腸管穿孔につながる症状として重要です(本ページ「腸管穿孔」の項参照)。また、脱抱合されたSN-38の排泄が腸管麻痺、腸閉塞により二次的に阻害され、骨髄機能抑制や高度な腸管粘膜傷害が発現しやすくなると考えられます。

本剤投与後に腸管麻痺、腸閉塞を疑う異常等が認められた場合には、以下に示すような処置を行ってください(症例紹介22:56ページ参照)。

腸閉塞の確認と処置

高度な便秘、腹痛、腹部膨満、嘔吐などが持続した場合には、腹部X線検査等を行い、腸閉塞を認めた場合には絶食、輸液、経鼻胃管やイレウス管留置による消化管内の減圧、感染症対策の実施等の保存的療法を行い、併せて腸管蠕動運動亢進剤等の投与を開始してください。

悪心・嘔吐、食欲不振

悪心・嘔吐、食欲不振の発現機序は、他の多くの抗悪性腫瘍剤と同様に延髄にある化学受容器引金帯 (CTZ : Chemoreceptor Trigger Zone) 及び嘔吐中枢 (VC : Vomiting Center) を介して発現すると考えられます。これらの副作用により体重減少、全身倦怠感、脱水、電解質異常等をきたすこともあります。

制吐剤の予防投与

悪心・嘔吐に関しては、制吐剤 (5-HT₃受容体拮抗剤、デキサメタゾン、選択的NK₁受容体拮抗剤等) の予防投与を実施してください。

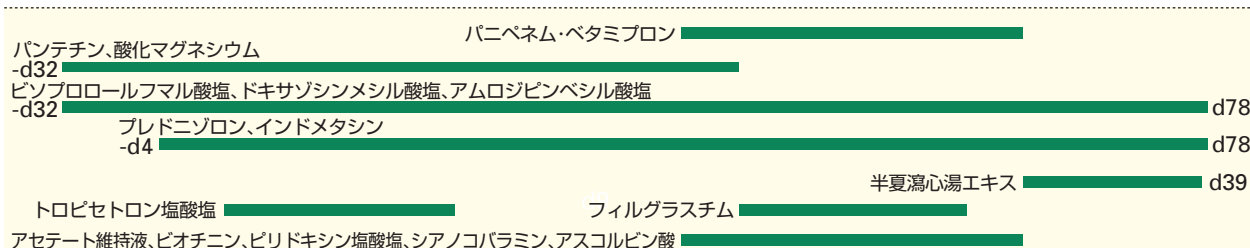
また、悪心・嘔吐、食欲不振を認めた場合には、制吐剤投与の他、必要に応じて輸液を開始するなどの処置を行ってください。

症例紹介 19

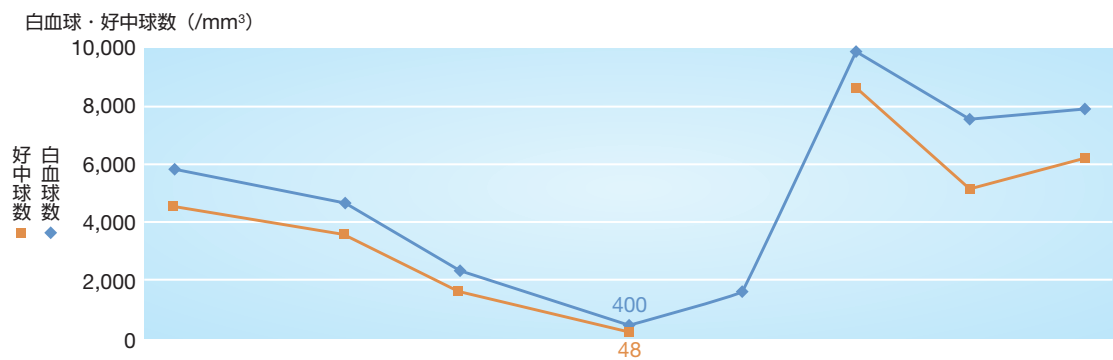
エトポシドとの併用投与を行い、重篤な白血球・好中球減少、下痢を認め急性循環不全(ショック)を併発した症例(回復例)

年齢・性	70歳代 男性
診断名	小細胞肺癌(初期、IV期、骨転移)
合併症	高血圧、放射線肺臓炎、糖尿病、肝機能障害
前治療	約7か月前 カルボプラチン+エトポシド 4クール(約3か月間)、 約5か月前 胸部放射線照射(総線量 42Gy、約1か月間)

	d1	d8	d9	d11	d12	d15	d24
本剤+エトポシド(3連日)併用投与。							
		白血球・好中球減少を認めた。	微熱を認めた。	意識は回復した。 下痢、急性循環不全は回復した。発熱は続くが、血圧と最悪値を認めた。アゼチート維持液の輸液により改善を認めた。 収容失神は直ちに回復するも発熱と血圧低下、白血球・好中球減少の朝トイれて多量の下痢後に失神、急性循環不全(ショック)となり病室に		白血球・好中球減少、全身状態の回復を認めた。	ショックと考え、本治療の中止を決定。



	d1	d2	d3	d4	d8	d9	d11	d12	d13	d15	d17	d18	d22
エトポシド (mg/m ²)	100	100	100										
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)	60												



検査項目	d1	d4	d8	d11	d12	d13	d15	d18	d22
PS	1	1	1	4	2	-	1	1	1
感染症	0	0	0	0	0	-	0	0	0
下痢	0	0	0	3	0	-	0	0	0
排便回数	0	1	1	2	0	-	1	1	1
最高体温(°C)	36.4	36.6	36.6	38.6	37.0	-	37.0	36.8	36.8
CRP(mg/dL)	0.6	-	2.4	-	-	-	8.5	-	5.5
ヘモグロビン(g/dL)	11.0	11.3	10.2	9.3	-	10.1	9.1	10.1	10.0
血小板(×10 ⁴ /mm ³)	21.3	21.4	16.8	12.5	-	12.8	14.6	20.0	34.7

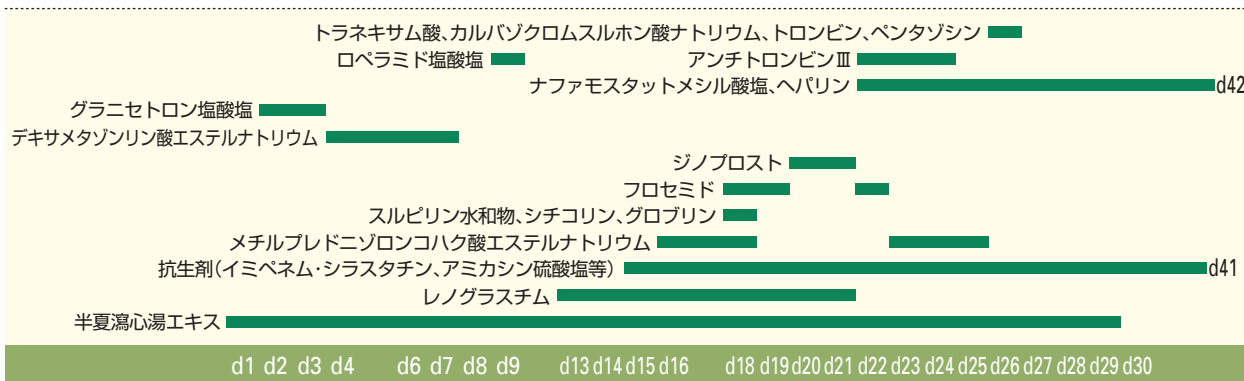
PS: Performance status 感染症グレード: ECOG common toxicity criteria 副作用グレード: 日本癌治療学会「副作用記載様式」

症例紹介 20

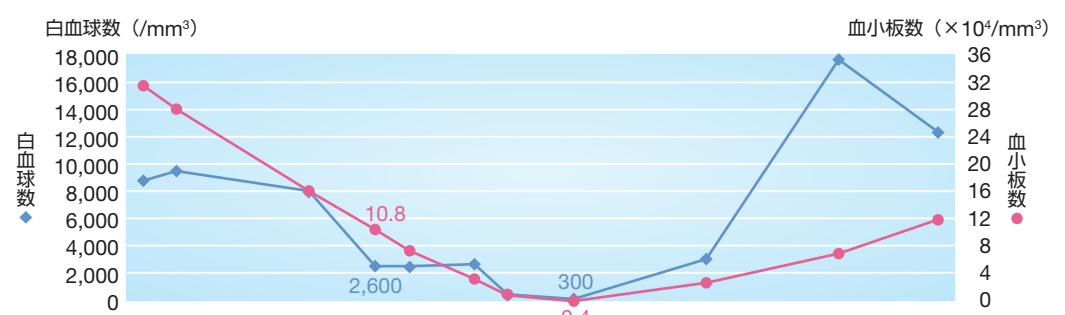
シスプラチンとの併用投与を行い、汎血球減少、重篤な腸炎、腸管麻痺を認めた症例(回復例)

年齢・性	60歳代 女性
診断名	非小細胞肺癌(再発、ⅢB期)
合併症	癌性リンパ管症
前治療	約1年前 MVP療法4クール(約5か月間)

d1 d2	d8 d9	d13 d14 d15 d16 d17	d20	d22	d26 d27 d28	d30
本剤+シスプラチン併用投与。 ヘモグロビン減少を認めた。	(4回/日)を認めた。 血小板減少を認めるとともに、腸炎(部位:結腸)、下痢、白血球減少を認めたが、本剤投与。	腸管麻痺(イレウス)、腸炎の最悪を認めた。 低体温を認め、人工呼吸器装着の後に10微熱を認め、本治療を開始。 小腸カテーテル上全腸浮腫を認めた。イレウスを認め、人工呼吸器を装着。 白血球、血小板減少の最悪値を認めた。便秘と腸管麻痺の著明な増悪、写真大腸腸管麻痺を認めた。 腹痛を認めた。	ヘモグロビン減少の最悪値を認めた。	白血球減少の回復を認めた。	腹痛、腸管麻痺、腸炎、血小板・ヘモグロビン減少の濃厚赤血球輸血施行。	人工呼吸器管を抜管。



	d1	d2	d3	d4	d6	d7	d8	d9	d13	d14	d15	d16	d18	d19	d20	d21	d22	d23	d24	d25	d26	d27	d28	d29	d30
シスプラチン (mg/m ²)	60																								
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)	60						60																		



検査項目	d1	d2	d6	d8	d9	d13	d14	d16	d20	d24	d27
PS	1	1	1	1	2	2	2	3	4	4	4
感染症	0	0	0	0	0	1	1	1	2	0	0
下痢	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
最高体温(°C)	35.2	37.0	35.8	35.6	36.0	38.0	37.4	36.8	38.3	35.6	36.8
CRP(mg/dL)	4.2	-	-	0.2	1.0	1.3	19.3	22.4	-	6.5	1.2
ヘモグロビン(g/dL)	11.1	10.9	9.9	9.7	9.9	10.0	8.8	10.3	6.4	7.7	11.5
赤血球(×10 ⁴ /mm ³)	393	389	361	356	365	364	321	380	242	284	312

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

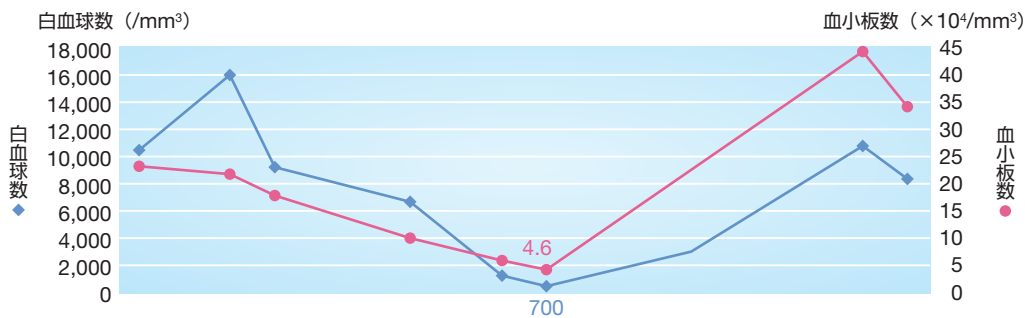
症例紹介 21

シスプラチンとの併用投与を行い、重篤な下痢、骨髄機能抑制を認め腸管穿孔、播種性血管内凝固症候群(DIC)を併発した症例(回復例)

年齢・性	60歳代 女性
診断名	非小細胞肺癌(切除後再発、肺内転移)
合併症	なし
前治療	約2年6か月前 右肺下葉切除、約1年7か月前 左肺S6切除 約1年6か月前 パクリタキセル+ゲムシタピン 2回投与、約10か月前 パクリタキセル+シスプラチン(約1.5か月前)

約3か月前	d1	d8	d12	d15	d31	d37	d39	d41	d51	d56	d68	d128
ゲフィチニブ投与開始(10日前まで)。	本剤+シスプラチン併用投与。	本剤投与。	下痢を認めた(7~8回/日)。	骨髄機能抑制、熱発を認めた。	下痢、原疾患による呼吸苦を認めた。胸水 1,000 mLドレナージ。	下痢 20回/日を認めた。	骨髄機能抑制の回復を認めた。	熱発(38.0℃)を認めた。	DICの併発を認めた。全身管理継続。	穿孔部位2か所を認めた。小腸には多発性潰瘍、輪状潰瘍を認めた。下痢の回復を認めた。腹痛を認め、外科紹介。CTにて、腸管穿孔と診断し、同日緊急手術を行い小腸15cm切除。	DICの軽快を認めた。	腸管穿孔の回復を認めた。

	d1	d3	d8	d10	d12	d15	d18	d26	d28	d31	d37	d39	d41	d42	d48
シスプラチン (mg/m ²)	70	↓													
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)	55	↓	55	↓											



検査項目	-d20	d3	d7	d10	d12	d15	d18	d37	d42	d48
下痢(回/日)	-	-	-	-	7~8	-	-	20	-	-
体温(℃)	-	-	36.5	-	-	38.9	-	-	-	-
ヘモグロビン(g/dL)	11.5	12.1	13.3	11.9	-	10.1	8.5	-	7.1	6.0
Na(mEq/L)	143	138	-	-	-	128	122	-	133	134
K(mEq/L)	4.3	4.3	-	-	-	4.0	2.4	-	4.2	3.7
Cl(mEq/L)	105	98	-	-	-	92	85	-	98	97

症例紹介 22

胸部放射線療法との併用療法を行い、腸閉塞(麻痺性イレウス)を認めた症例(回復例)

年齢・性	60歳代 男性
診断名	小細胞肺癌(脳・肺・リンパ節転移)
合併症	胃潰瘍、狭心症

	d1	d8	d15	d18	d21	d22	d23	d25	d26	d27	d28	d29	d36
症状	本剤投与十左胸部に放射線療法開始。	本剤投与。	本剤投与。	軟便2回あり。	軟便2回あり。	軟便3回あり。	軟便3回あり。	軟便3回あり。外泊となった。	排便なし。	午後より食欲不振、深夜に腹部膨満感を認めた。	発熱、イレウスとも症状やや軽減。わずかだが排便あり。 中止。夜になり38℃の発熱を認め、腸炎と考え抗生剤開始。 腹部X線でイレウスの改善を認めず。中心静脈栄養開始。胃ドレーン留置。放射線療法 腹部X線で大腸カス像著明。麻痺性イレウスと考え補液1L/日、バンテチン投与開始。	イレウス、腸炎の回復を認めた。	

ファモチジン、チザニジン塩酸塩	約4か月前	d50
ラモセトロン塩酸塩		
半夏瀉心湯エキス		
セフェビム塩酸塩水和物、ホスホマイシンカルシウム水和物		不明
バンテチン		不明

	d1	d8	d15	d18	d21	d22	d23	d25	d26	d27	d28	d29
放射線療法(左胸部)	[Bar chart showing radiation therapy from d1 to d29]											
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)	60 ↓	60 ↓	60 ↓									

間質性肺炎

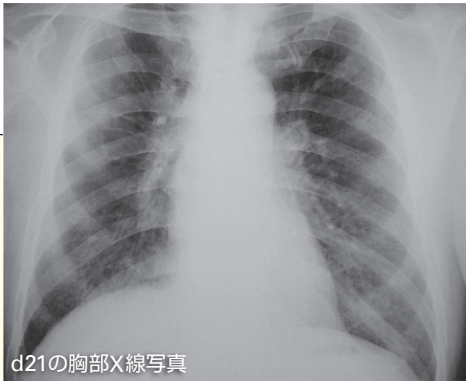
間質性肺炎の発現に際しては、胸部X線検査の異常、酸素分圧(PaO₂)の低下、喘鳴、ラ音、発熱、呼吸困難などが認められているため、これらの症状が発現した場合には、直ちに本剤の投与を中止し、ステロイド剤の投与、重症例にはステロイドパルス療法を行い、必要に応じて呼吸管理を行ってください。

症例紹介 23

本剤単独投与を行い、間質性肺炎を認めた症例(回復例)

年齢・性	50歳代 男性
診断名	小細胞肺癌(初発、Ⅳ期、肝・肺・骨転移)
合併症	腎機能障害
前治療	約3か月半前 シスプラチン+エトポシド 2クール(約1.5か月間)

	d1	d8	d12	d16	d19	d21	d22	d29	d31	d35
経過	4週前より本剤(100mg/m ²)の投与を1クール(計200mg/m ²)施行し、その後白血球減少を認め、レノグラスチム(100mg/m ²)の投与により回復を認めた。	PS3を認めたため、本剤を減量(100→80mg/m ²)の上、投与(2クール目の投与開始)。	本剤投与。	発熱を認めた。	解熱を認めた。	再度の発熱(37℃台)とCRP上昇を認めた。	発熱(39℃台)、CRP上昇を認めた。胸部X線よりすりガラス状陰影を認めた。	再度、ステロイド剤投与。	プレドニゾン 30→5mg(漸減)の投与開始。	解熱を認めるとともに、胸部CT上陰影の消失を認めた。



プレドニゾン	d55
メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	
パニペナム・ベタミブロン	
半夏瀉心湯エキス	
トスフロキサシントシル酸塩水和物	
ロペラミド塩酸塩	

メトクロプラミド	
グラニセトロン塩酸塩	
レノグラスチム	

	-d1	d1	d5	d7	d8	d12	d16	d18	d19	d21	d22	d23	d24	d25	d26	d27	d29	d30	d31	d33	d35	
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)		80			80																	

検査項目	-d1	d1	d5	d7	d8	d12	d16	d19	d21	d22	d23	d26	d29	d30	d33	d35
PS	3	3	3	3	3	3	3		-	-	-	-	-	-	-	-
CRP(mg/dL)	1.79	-	3.04	-	0.69	0.33	8.31	6.65	8.67	-	10.42	2.16	8.18	7.26	7.75	11.63
白血球(/mm ³)	9,200	-	6,200	7,100	-	3,900	7,800	11,000	10,000	16,000	11,000	17,600	-	8,200	15,300	13,700
好酸球(/mm ³)	92	-	124	142	-	507	234	550	800	-	0	0	-	0	0	137
LDH(IU/L)	-	-	664	469	-	295	296	305	398	446	422	564	685	617	1,788	1,528
PaO ₂ (torr)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	76.1	-	-	92.6	-	d32 95.1	-

PS: Performance status

ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシーについては、動物実験でもアナフィラキシーショックが報告されています。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、直ちに本剤の投与を中止し、病態に応じて昇圧剤、輸液の投与、気道確保と酸素投与等を行ってください。

症例紹介 24

本剤単独投与を行い、アナフィラキシーを認めた症例(回復例)

年齢・性	50歳代 女性
診断名	卵巣癌(切除後再発、癌性腹膜炎有)
合併症	なし
前治療	2年9か月前 子宮両側付属器摘出術施行、カルボプラチン+エトポシド 4クール、テガフル・ウラシル(約1年間)

-d15	-d4	d1	投与開始20分後	投与開始25分後	処置後約30分	d2
マイトマイシンC + フルオロウラシルの腹腔内投与、腹部膨隆を認め、腹水穿刺(排液2800mL)を施行後、	本剤投与による下痢予防の目的で半夏瀉心湯エキス投与へ(d2まで)。	癌性腹膜炎併発、腹水少量有、PSOの状態にて本剤投与開始。	約100mL注入したところで、点滴刺入部より中枢側の静脈に沿って発赤、水疱を認めた。	投与中止とし処置開始。 全身に発赤、水疱が拡張したため、アナフィラキシーと診断(血圧: 80 / 50 mmHg程度)。		発赤、水疱ともに消失しアナフィラキシーの回復を認めた。

半夏瀉心湯エキス

ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、グリチルリチン・グリシン・L-システイン

-d4	d1	d2
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)	80 (生理食塩液500mLに溶解) ↓	

肝機能障害、黄疸

本剤は胆汁排泄型の薬剤であり、胆管系に障害があると、排泄が遅れ、重篤な副作用が発現しやすいと推察されます。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、休薬等を行うとともに、病態に応じて肝底護剤等の投与を考慮してください。また、黄疸が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

症例紹介 25

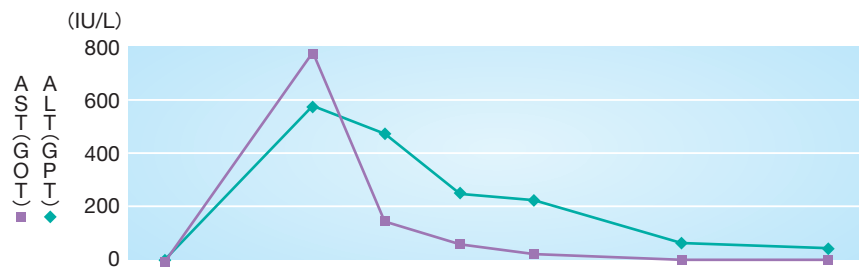
シスプラチンとの併用投与を行い、重篤な肝機能障害を認めた症例(回復例)

年齢・性	70歳代 男性
診断名	非小細胞肺癌(切除後再発)
合併症	糖尿病
前治療	約10年前 左肺切除

約3か月前	d1	d8	d14	d26	d33	d40	d50
非小細胞肺癌の再発を認めた。	本剤+シスプラチン併用投与。	本剤投与。	白血球数2,700/mm ³ のためd15の本剤投与を中止した。	本剤+シスプラチン併用投与。	本剤投与。	めたが症状なし。検査結果が出る前に本剤投与。朝方の血液検査にて、AST 778 IU/L、ALT 574 IU/Lと肝機能障害を認められた。経過を通して、副作用に伴う症状はなかった。腹部超音波検査にて異常なし。肝炎ウイルスマーカー陰性で	肝機能障害の回復を認めた。

メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム
肝不全用成分栄養剤、肝臓エキス・フラビンアデニンジヌクレオチド、グルタチオン、グリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩

	d1	d8	d14	d26	d33	d40	d42
シスプラチン (mg/m ²)	65 ↓			65 ↓			
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)	65 ↓	65 ↓		50 ↓	50 ↓	50 ↓	



検査項目	d33	d40	d41	d42	d43	d47	d50
ALP (IU/L)	486	2,236	1,924	1,444	1,259	658	553
LDH (IU/L)	209	1,094	306	239	266	197	225
γ-GTP (IU/L)	141	822	751	585	529	332	245
総ビリルビン (mg/dL)	0.30	0.67	0.51	0.45	0.50	0.33	0.28

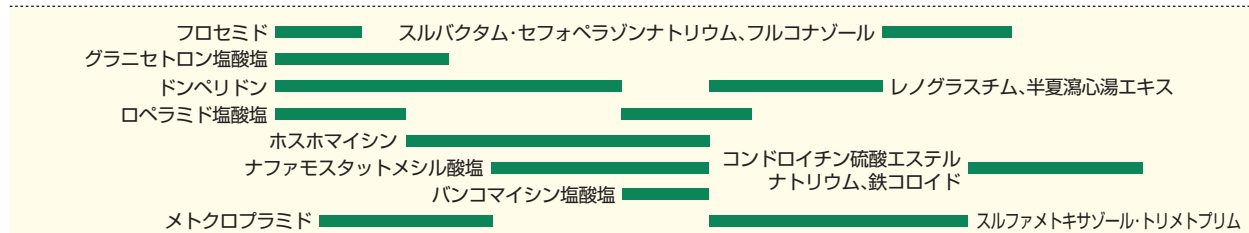
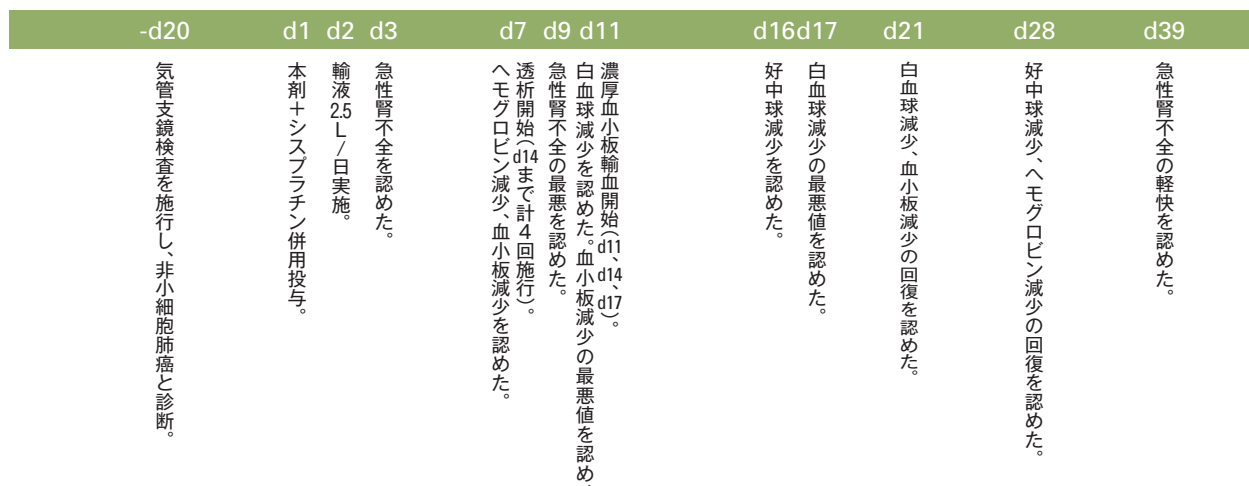
急性腎障害

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、休薬等を行うとともに、病態に応じて利尿剤、輸液等の投与、透析の実施を考慮してください。

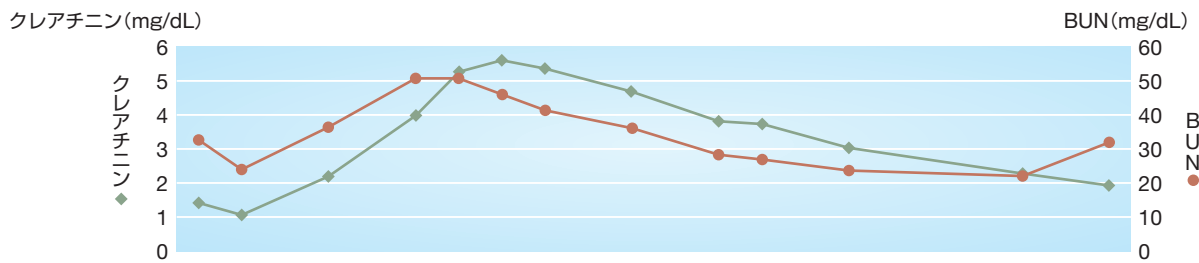
症例紹介 26

シスプラチンとの併用投与を行い、急性腎不全、汎血球減少を認めた症例(回復例)

年齢・性	60歳代 男性
診断名	非小細胞肺癌(初発、Ⅲb期)
合併症	陳旧性心筋梗塞、糖尿病、冠動脈バイパス術後



	-d4	d1	d2	d3	d4	d5	d7	d9	d11	d12	d14	d15	d16	d17	d20	d21	d24	d25	d28	d31	d32	d39	
シスプラチン (mg/m ²)		75																					
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)		60																					



検査項目	-d4	d1	d3	d5	d7	d9	d11	d14	d16	d17	d21	d31	d39
PS	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
感染症	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0
最高体温(°C)	36.9	36.8	36.8	37.1	37.1	37.8	37.6	37.6	37.8	37.4	37.2	37.1	36.6
CRP(mg/dL)	9.6	4.4	-	5.3	6.6	7.8	14.0	15.9	14.8	-	11.5	5.0	1.8
白血球(/mm ³)	5,000	7,400	5,900	5,900	3,600	3,500	2,900	2,400	1,700	1,400	7,700	5,400	5,800
好中球(/mm ³)	2,920	-	4,360	-	-	-	-	-	758	-	-	3,704	3,347
ヘモグロビン(g/dL)	11.5	11.8	11.1	10.7	9.2	9.5	8.5	8.9	7.7	8.0	7.7	8.9	8.8
血小板(×10 ⁴ /mm ³)	18.1	26.5	17.9	15.0	7.7	5.1	3.4	3.6	5.3	4.4	14.7	43.8	26.6

PS: Performance status 感染症グレード: ECOG common toxicity criteria

血栓塞栓症

血栓塞栓症の発現機序は、一般に癌細胞に加えて抗悪性腫瘍剤も血管内皮細胞を傷害し、凝固能を亢進することが知られているため、本剤による血管傷害が凝固能亢進の因子となる可能性も考えられます。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とともに、病態に応じて血栓溶解療法等の実施を考慮してください。

症例紹介 27

パクリタキセルとの併用投与を行い、肺血栓塞栓症を認めた症例(軽快例)

年齢・性	40歳代 女性
診断名	非小細胞肺癌(再発、Ⅳ期、骨・脳・肝・リンパ節・副腎転移)
合併症	下大静脈血栓
前治療	約1年6か月前 化学療法2回施行

	-d21	-d7	d1	d8	d12	d14	d21	d27
	認めためため、酸素吸入を開始した。胸部X線、腫瘍の増大を認め入院。軽度の呼吸困難を	胸部CT検査にて下大静脈血栓を認めた。	本剤十パクリタキセル併用投与。	本剤投与。	低下(酸素吸入)を認めた(肺血栓塞栓症の発現)。その後、トイシで嘔吐後、突然、呼吸困難、頻呼吸、頻脈、酸素飽和度	動脈への血栓塞栓と診断した。前の状態と大差は認めなかった。下大静脈血栓からの左肺左肺動脈内に欠損を認めた。また、下大静脈血栓は投与7日低酸素血症を認め、肺血栓塞栓を疑い胸部CT検査を施行、酸素吸入量を増量し、次第に呼吸困難の軽快を認めた。	低酸素血症の改善(酸素飽和度97% 酸素吸入)を認めた。	塞栓の軽快を認めた。胸部CT検査にて、左肺動脈内血栓の縮小を認め、肺血栓

ワルファリンカリウム

センナ・センナ実、モルヒネ硫酸塩水和物

レバミピド、ラニチジン塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム、ゾピクロン、酸化マグネシウム

	-d21-d12	d1	d3	d8	d12	d13	d14	d15	d21	d24
パクリタキセル (mg/m ²)		130								
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)		40		40						
検査項目	-d21	-d12	d1	d8	d12	d13	d14		d21	
PS	-	-	1		1		4	-	-	-
最高体温(°C)	-	-	-		36.6		36.7	-	-	-
ヘモグロビン(g/dL)	-	12.9	-		11.7		-	12.1	-	-
赤血球(×10 ⁴ /mm ³)	-	433	-		409		-	420	-	-
血小板(×10 ⁴ /mm ³)	-	18.7	-		13.9		-	18.8	-	-
白血球(/mm ³)	-	10,300	-		5,600		-	6,100	-	-
好中球(/mm ³)	-	6,448	-		2,201		-	2,574	-	-
pH	7.423	-	-		-		-	-	7.423	-
PCO ₂ (mmHg)	38.8	-	-		-		-	-	39.2	-
PO ₂ (mmHg)	78.8	-	-		-		-	-	43.2	-
SpO ₂ (%)	-	-	-		-		62	-	-	97

PS: Performance status

脳梗塞

脳梗塞の発現機序は、血栓塞栓症と同様に、本剤による血管傷害が凝固能亢進の因子となり、結果的に脳血管の血行動態に影響した可能性が考えられます。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とともに、血栓溶解療法、抗凝固療法等、病態に応じた処置を行ってください。

症例紹介 28

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムとの併用投与を行い、脳梗塞を認めた症例(回復例)

年齢・性	60歳代 男性
診断名	胃癌(初発、IV期、肝・大弯側リンパ節転移)
合併症	高血圧
既往歴	狭心症
前治療	なし

	d1	d15	d44	d78	d92	d105	d109	d162	d185
本剤投与	本剤投与。	本剤投与。	本剤投与。	本剤投与。	本剤投与。	本剤投与。	本剤投与。	本剤投与。	本剤投与。
併用投与	本剤+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用投与。	本剤+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用投与。	本剤+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用投与。	本剤+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用投与。	本剤+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用投与。	本剤+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用投与。	本剤+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用投与。	本剤+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用投与。	本剤+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用投与。
経過								その後、胃癌進行による肝機能悪化に伴い、PS低下を認めた。脳梗塞は軽快を認めたが、後遺症(軽度の意識障害、左半身不全麻痺)あり。	胃癌進行により原病死(剖検未実施)。

メトプロロール酒石酸塩、オルメサルトン メドキシミル、グアナベンス酢酸塩

エダラボン

濃グリセリン・果糖

シチコリン

	-d18	d1	d15	d22	d35	d42	d44	d58	d65	d66	d78	d91	d92	d99	d105	d109	d120	d123	d126	d162	d164	d182	d185	
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(mg/日)		120					120				120													
イリノテカン塩酸塩水和物(mg/m ²)		80	60				40				40		40											

検査項目	-d18	d15	d42	d58	d66	d78	d91	d109	d164	d182
CRP(mg/dL)	-	0.8	4.2	-	-	1.3	-	2.3	11.2	16.8
ヘモグロビン(g/dL)	14.2	12.8	10.1	9.7	8.6	12.2	10.8	11.3	11.1	11.1
血小板(×10 ⁴ /mm ³)	21.7	20.8	24.6	23.9	15.2	29.1	21.9	15.3	27.1	19.6
白血球(/mm ³)	8,230	8,290	6,740	4,210	1,840	6,630	6,140	6,760	6,240	16,010
好中球(/mm ³)	5,424	5,795	5,102	2,657	1,001	3,852	4,224	4,042	4,193	13,609
AST(GOT)(IU/L)	25	24	21	-	-	24	24	31	83	810
ALT(GPT)(IU/L)	17	22	13	-	-	11	14	14	17	214
ALP(IU/L)	200	190	161	-	-	207	219	217	305	500
LDH(IU/L)	-	-	156	-	-	197	218	243	-	-
総ビリルビン(mg/dL)	0.5	0.8	0.5	-	-	0.6	0.5	0.5	0.6	2.5
BUN(mg/dL)	-	16	11	-	-	13	11	12	4	10
クレアチニン(mg/dL)	1.2	1.0	0.9	-	-	0.8	0.7	0.6	0.5	1.0
Na(mEq/L)	143	142	137	-	-	140	140	138	134	119
K(mEq/L)	4.2	4.4	4.6	-	-	5.2	4.3	4.2	4.6	5.8
Cl(mEq/L)	109	107	105	-	-	106	107	106	98	87

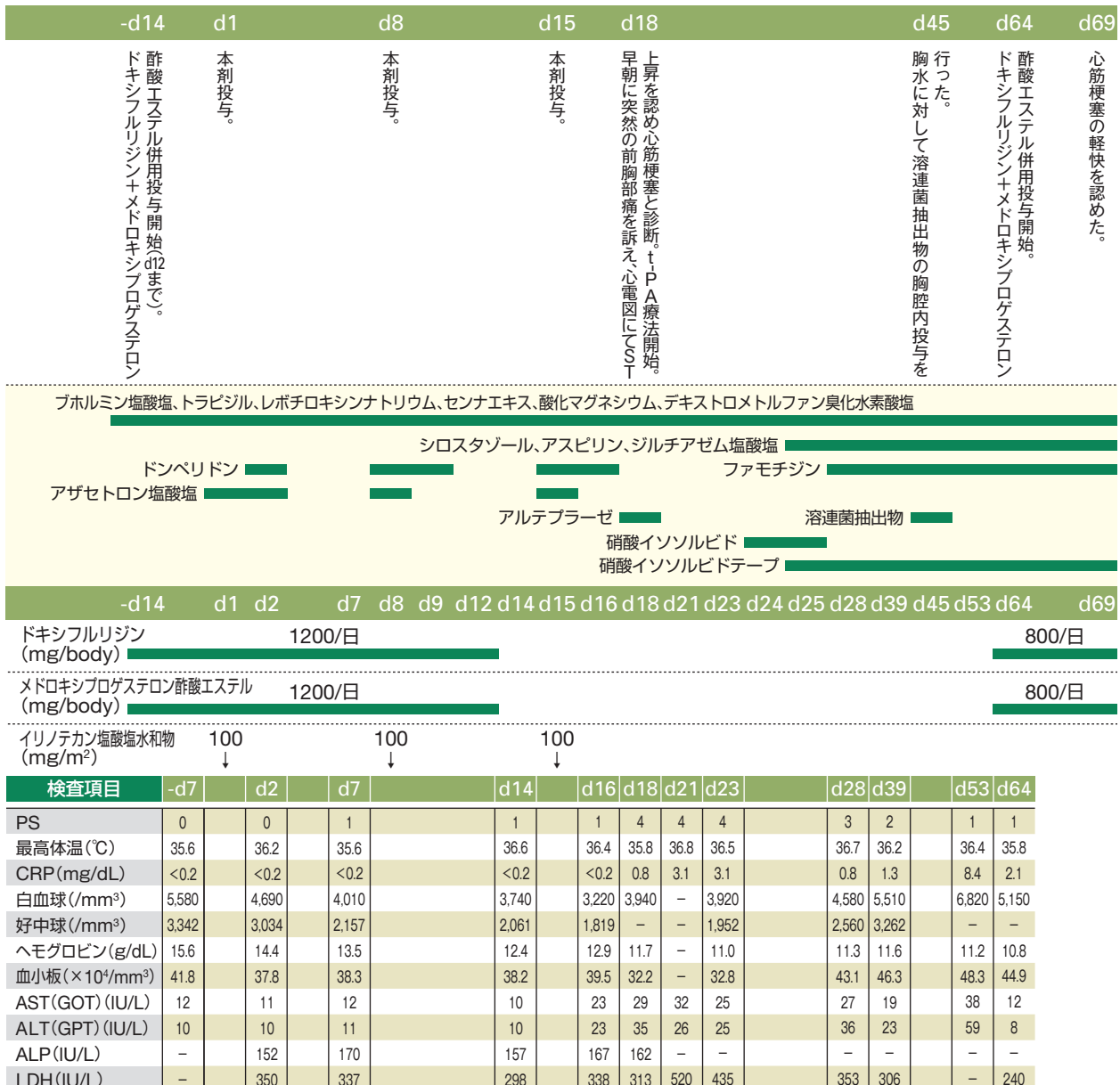
心筋梗塞、狭心症発作

心筋梗塞、狭心症発作の発現機序は、血栓塞栓症と同様に、本剤による血管傷害が凝固能亢進の因子となり、結果的に冠動脈等の血行動態に影響した可能性や、激しい嘔吐や下痢等による体力消耗の影響が考えられます。観察を十分にいき、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、狭心症発作の緩解等、病態に応じた処置を行ってください。

症例紹介 29

ドキシフルリジン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとの併用投与を行い、心筋梗塞を認めた症例(軽快例)

年齢・性	40歳代 女性
診断名	乳癌(切除後再発、両肺転移)
合併症	狭心症、高脂血症、糖尿病、甲状腺機能亢進症
前治療	約4年4か月前 拡大乳房切除、ドキシソルピシン塩酸塩+エピルピシン塩酸塩+ドキシフルリジン、約3年7か月前 ドキシフルリジン+メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、約3年前 エピルピシン塩酸塩+ドキシフルリジン+シクロホスファミド、約1年5か月前 ドセタキセル、約1年前 ドキシフルリジン+メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、約5か月前 マイトマイシンC(2回)



PS: Performance status

心室性期外収縮

心室性期外収縮については、心室細動へ移行しやすい「多源性もしくは三連発以上の心室性期外収縮」を認めた症例も報告されていることから、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とともに、抗不整脈剤の投与等、病態に応じた処置を行ってください。

症例紹介 30

シスプラチンとの併用投与を行い、重篤な心室性期外収縮を認めた症例(回復例)

年齢・性	50歳代 男性
診断名	小細胞肺癌(再発、Ⅳ期、多発性脳転移)
合併症	なし
前治療	約1年前 シスプラチン+エトポシド+カルボプラチン 4クール(約4か月間)、約6か月前 放射線療法(胸部)(約2か月間)

-d43	d1	d4	d8	d15	d16	d21	d29	d36	d43
多発性脳転移に対して放射線照射施行(-d21まで)。	本剤+シスプラチン併用投与。	白血球減少を認めた。	本剤+シスプラチン併用投与。	本剤+シスプラチン併用投与。	好中球・血小板減少を認めた。	(最大3連発まで)を認め、1日に105回の連発を認めた。 心室性期外収縮を認めた。ホルター心電図にて多源性の心室性不整脈	ヘモグロビン減少を認めた。	好中球・血小板減少の回復を認めた。	白血球減少の回復へヘモグロビン減少の軽快を認めた。 不整脈の頻度は減少し、自覚症状も認めなくなった(d72に回復)。

	レノグラスチム										シンピラミド		
	グラニセトン塩酸塩												
	-d4	d1	d4	d8	d15	d16	d18	d21	d22	d29	d31	d36	d43
シスプラチン (mg/m ²)	30	↓		30	↓		30	↓					
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)	60	↓		60	↓		60	↓					

検査項目	-d4	d1	d4	d16	d18	d22	d29	d36	d43
PS	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ヘモグロビン (g/dL)	13.1	-	13.3	9.3	11.1	9.4	8.3	7.8	9.2
赤血球 (×10 ⁴ /mm ³)	391	-	396	276	324	284	241	229	263
血小板 (×10 ⁴ /mm ³)	12.3	-	16.5	7.7	7.2	4.3	5.5	12.6	28.6
白血球 (/mm ³)	3,070	-	2,820	870	1,940	1,930	2,230	2,910	3,450
好中球 (/mm ³)	2,272	-	2,143	479	1,455	1,274	1,561	2,037	2,484

PS: Performance status

5. 2クール目以降の留意点

次クールを開始する際の注意

- 再度、血液検査の実施、患者の状態の把握と投与可否判断を行ってください。
(投与開始日には、「2. 投与時の投与可否判断—投与予定日の注意—(33～40ページ)」を確認してください。)
- 前クールの治療による副作用が回復してから投与を開始してください。なお、FOLFIRINOX法においては、「用法及び用量に関連する注意 2クール目以降の投与可能条件(4ページ)」を満たす状態に回復していることを併せて確認してください。

前クールに副作用が発現した場合

減量・休薬等の判断は発現した副作用の程度を考慮した上で行ってください。

- グレード3の白血球減少(2,000/mm³未満)、好中球減少(1,000/mm³未満)あるいは下痢(水様便)が認められた場合には、副作用の回復を確認後、投与量を減量することにより、その後の副作用が軽減されると考えられます(開発時の本剤単独投与による臨床試験では、回復を確認後、20～25%減量にて再開しています)。
- グレード4の白血球減少(1,000/mm³未満)、好中球減少(500/mm³未満)あるいは下痢(出血、脱水、電解質異常を伴う)が認められた場合には投与を中止してください。

なお、FOLFIRINOX法においては、2クール目以降の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にしてください。(「用法及び用量に関連する注意(4ページ)」を確認してください。)

外来治療に移行する際の注意

副作用発現状況の確認

本剤の用量規制因子(DLF)である白血球減少と下痢は、最初のクールから発現・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。本剤の外来治療に移行可能な患者とは、次の条件をいずれも満たすような患者と考えられます。

- 副作用が発現しても外来で管理可能な程度のものであることが確認された患者
- 副作用が発現した場合に、十分な対応がとれる体制下にある患者
- 本剤の副作用や対処法について十分なインフォームド コンセントが得られている患者

したがって、少なくとも最初のクールは入院治療を行い、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うなど、患者の状態を注意深く観察して副作用の発現状況を確認し、外来治療への移行が可能かどうかを慎重に判断してください(症例紹介31：67ページ参照)。

患者への説明・指導

外来治療に移行する際には、患者やその家族等に対して、本剤の副作用症状や対処法などの自己管理等に関する、十分な説明と指導を実施してください。

外来治療に移行する際の患者への説明・指導のポイント

1. 本剤の代表的な副作用は、白血球減少(感染症にかかりやすくなる)と下痢です。
2. 白血球減少や下痢が現れた場合には、早期発見、早期治療が重要です。
3. 本剤投与後は、体温を測り、排便状況を記録しておくなど、体の状態の観察が必要です。
4. 発熱、のどの痛みなど感染症の症状、軟便、下痢(水様便)、排便回数の増加(1日4回以上)、腹痛等が認められた場合には、すぐに主治医や看護師、薬剤師に申し出てください。
5. 上記以外にも、気になる症状がある場合には、主治医や看護師、薬剤師に申し出てください。

外来投与日の注意

外来治療であっても、各回の投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認するとともに、患者の状態を把握し、「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の各項目について確認した上で、本剤投与の適否を慎重に判断してください。

(「2. 投与時の投与可否判断－投与予定日の注意－(33～40ページ)」を確認してください。)

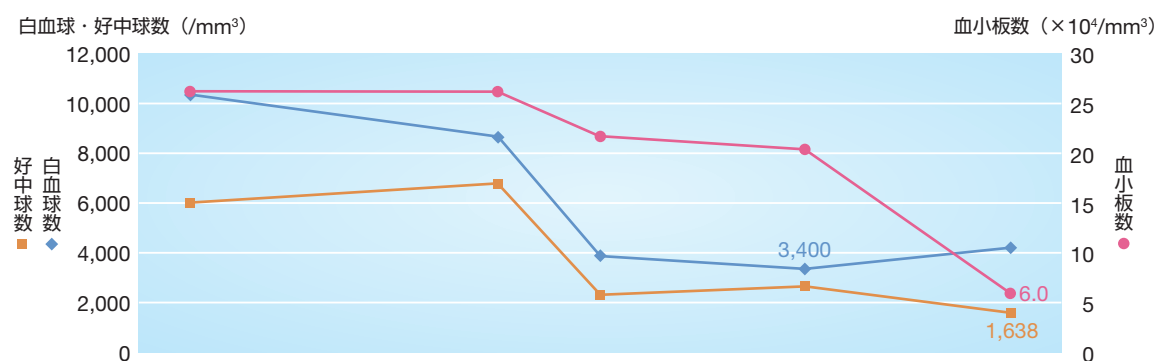
症例紹介 31

ゲムシタビン塩酸塩との併用投与を行い、一時退院後に重篤な下痢、食欲不振、BUN上昇を認め、緊急入院となった症例(死亡例)

年齢・性	70歳代 女性
診断名	非小細胞肺癌(初発、IV期、肺・リンパ節転移・癌性胸膜炎)
合併症	なし
前治療	なし

	d1	d3	d8	d11	d13	d14
投与内容	本剤+ゲムシタビン塩酸塩併用投与。	食欲不振、悪心・嘔吐を認めた。	本剤+ゲムシタビン塩酸塩併用投与。	一時退院となったが、退院後に下痢を認めた。	水状態を考え、補液・利尿剤の投与を行うも反応は不良であった。下痢は少量の黄色水様便であったが、食事摂取不良・下痢による脱の上昇も認められたが、胸写しは良好であり、肺炎像も認めなかった。BUN上昇(↓)後未回復)、腹部膨満感(全身倦怠感)を認めた。CRP状態不良のため緊急入院。下痢の最悪(10回/日)、食欲不振の最悪、	気管内挿管、心マッサージ等蘇生術を行うも反応を認めず水腫。トイレ歩行後に弛緩下、血圧低下、意識レベル低下を認めた。下痢の軽快を認めたが、他の副作用はいずれも未回復であった。

	-d1	d1	d3	d5	d7	d8	d10	d11	d13	d14
投与薬剤		ゲムシタビン塩酸塩 (670 mg/m ²)				ゲムシタビン塩酸塩 (670 mg/m ²)				
併用薬剤		イリノテカン塩酸塩水和物 (30 mg/m ²)				イリノテカン塩酸塩水和物 (40 mg/m ²)				



検査項目	-d1	d1	d5	d7	d8	d10	d11	d13
PS	-	0	-	-	0	-	-	-
下痢	0	0	0	0	0	0	2	3
最高体温(°C)	37.6	-	36.8	37.2	-	36.3	37.3	35.8
CRP(mg/dL)	6.2	-	5.8	-	-	2.3	-	20.0
BUN(mg/dL)	19	-	19	19	-	20	-	48
クレアチニン(mg/dL)	0.9	-	0.6	0.7	-	0.5	-	1.8
AST(GOT) (IU/L)	28	-	17	11	-	25	-	20
ALT(GPT) (IU/L)	31	-	82	37	-	56	-	51
総蛋白(g/dL)	6.2	-	-	-	-	-	-	-
アルブミン(g/dL)	3.4	-	3.0	-	-	-	-	2.0
Na(mEq/L)	136	-	142	138	-	140	-	128
K(mEq/L)	3.6	-	4.1	3.8	-	4.6	-	4.5
Cl(mEq/L)	100	-	103	100	-	103	-	95

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

6. 臨床成績

承認時までの臨床試験 国内で実施された本剤単独投与による後期第Ⅱ相臨床試験成績

疾患名	奏 効 率 %	
	(CR+PR / 完全例)	(CR+PR / 適格例)
小細胞肺癌 ¹²⁾	37.1 (13 / 35)	31.7 (13 / 41)
非小細胞肺癌 ¹²⁾	24.7 (23 / 93)	21.1 (23 / 109)
子宮頸癌 ¹³⁾	23.6 (13 / 55)	19.7 (13 / 66)
卵巣癌 ¹³⁾	23.6 (13 / 55)	19.1 (13 / 68)
胃 癌 ¹⁴⁾	23.3 (14 / 60)	18.4 (14 / 76)
結腸・直腸癌 ¹⁵⁾	32.1 (17 / 53)	27.0 (17 / 63)
乳 癌 ¹⁶⁾	23.1 (15 / 65)	20.0 (15 / 75)
有棘細胞癌 ¹⁷⁾	39.4 (13 / 33)	31.7 (13 / 41)
悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫) ¹⁸⁾	41.9 (26 / 62)	37.7 (26 / 69)

承認時までの臨床試験 FOLFIRINOX法

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるFOLFIRINOX法群(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、ホリナート400mg/m²、本剤180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)とゲムシタピン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM 1,000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の成績は次表のとおりでした¹⁹⁾。対象患者はECOG Performance status 0及び1でした。登録において2つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)に関する基準は設定されませんでした。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定されました。

疾患名	投与群	例数 (ITT)	生存期間(主要評価項目)	
			中央値(月)	ハザード比 P値 ^{注1)}
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P < 0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1) log-rank検定。

国内第Ⅱ相試験

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相試験における FOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、本剤180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)の成績を下表に示します²⁰⁾。

対象患者はECOG Performance status 0及び1でした。2つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28)又はいずれもヘテロ接合体(UGT1A1*6/*28)としてもつ患者は除外されました。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定されました。

疾患名	奏効率(有効例 / 適格例)
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	38.9%(14 / 36)

小児悪性固形腫瘍に対する臨床試験

国内において、小児悪性固形腫瘍に対する承認された用法・用量での臨床試験成績は報告されていません。

小児悪性固形腫瘍については、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適用外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イリノテカン塩酸塩水和物(小児悪性固形腫瘍)」等)を参照ください。

7. 副作用の発現状況

承認時までの臨床試験(単独投与、治癒切除不能肺癌第Ⅱ相試験(国内))、ならびに市販後の再審査期間中の全症例調査における副作用発現状況を下表に示します。

時期	承認時までの臨床試験		市販後調査					合計
	単独投与	治癒切除不能肺癌第Ⅱ相試験(国内)	副作用発生状況調査	使用成績調査	第Ⅲ相臨床試験	婦人科特別調査	非ホジキンリンパ腫臨床第Ⅰ相試験	
			平成6年1月19日～平成7年3月31日	平成7年4月1日～平成12年1月18日	平成7年4月1日～平成12年3月31日	平成7年2月1日～平成11年12月31日	平成8年5月1日～平成8年9月30日	
①調査施設数	97	7	197	1,118	66	14	2	1,397
②調査症例数	1,134	36	1,040	13,935	351	56	3	15,385
③副作用発現症例数	1,111	36	926	12,366	351	56	3	13,702
④副作用発現件数	6,940	772	3,072	59,282	4,404	442	47	67,247
⑤副作用発現症例率(③/②×100)	97.97%	100.00%	89.04%	88.74%	100.00%	100.00%	100.00%	89.06%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)							
感染症及び寄生虫症								
感染		2 / 36 (5.6%)	1 / 1,040 (0.10%)	85 / 13,935 (0.61%)	93 / 351 (26.50%)	4 / 56 (7.14%)	1 / 3 (33.33%)	184 / 15,385 (1.20%)
帯状疱疹	1 / 1,134 (0.09%)			7 / 13,935 (0.05%)				7 / 15,385 (0.05%)
敗血症		2 / 36 (5.6%)	1 / 1,040 (0.10%)	4 / 13,935 (0.03%)				5 / 15,385 (0.03%)
肺炎	2 / 926 (0.22%)		1 / 1,040 (0.10%)	22 / 13,935 (0.16%)	2 / 351 (0.57%)			25 / 15,385 (0.16%)
口唇疱疹				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
カンジダ性口内炎				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
ニューモシスティスカリニ感染				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
水痘				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
皮膚及び皮下組織膿瘍				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
アスペルギルス症		1 / 36 (2.8%)						
インフルエンザ		1 / 36 (2.8%)						
肝膿瘍		1 / 36 (2.8%)						
鼻咽頭炎		1 / 36 (2.8%)						
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)								
骨髓異形成症候群				2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
単球性白血病				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
腫瘍崩壊症候群				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
血液及びリンパ系障害								
貧血		31 / 36 (86.1%)	2 / 1,040 (0.19%)					2 / 15,385 (0.01%)
赤血球減少症				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
好中球減少症	652 / 899 (72.53%)	34 / 36 (94.4%)	350 / 1,040 (33.65%)	8,441 / 13,935 (60.57%)	304 / 348 (87.36%)	54 / 55 (98.18%)	3 / 3 (100.00%)	9,152 / 15,381 (59.50%)
好酸球増加症	172 / 902 (19.07%)		4 / 1,040 (0.38%)	18 / 13,935 (0.13%)	57 / 348 (16.38%)	1 / 56 (1.79%)	2 / 3 (66.67%)	82 / 15,382 (0.53%)
白血球減少症	809 / 1,025 (78.93%)	33 / 36 (91.7%)	749 / 1,040 (72.02%)	10,139 / 13,935 (72.76%)	293 / 351 (83.48%)	55 / 56 (98.21%)	3 / 3 (100.00%)	11,239 / 15,385 (73.05%)
白血球増加症			2 / 1,040 (0.19%)	1 / 13,935 (0.01%)				3 / 15,385 (0.02%)
血小板減少症	157 / 1,025 (15.32%)	32 / 36 (88.9%)	289 / 1,040 (27.79%)	3,958 / 13,935 (28.40%)	47 / 351 (13.39%)	17 / 56 (30.36%)		4,311 / 15,385 (28.02%)
血小板増加症	1 / 1,025 (0.10%)			2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
播種性血管内凝固				4 / 13,935 (0.03%)				4 / 15,385 (0.03%)
発熱性好中球減少症		8 / 36 (22.2%)						
免疫系障害								
アナフィラキシー			1 / 1,040 (0.10%)	1 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
アナフィラキシーショック				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
アレルギー		3 / 36 (8.3%)		1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
代謝及び栄養障害								
電解質異常			4 / 1,040 (0.38%)	2 / 13,935 (0.01%)			3 / 3 (100.00%)	9 / 15,385 (0.06%)
脱水			1 / 1,040 (0.10%)		1 / 351 (0.28%)			2 / 15,385 (0.01%)
食欲不振	838 / 1,112 (75.36%)	31 / 36 (86.1%)	82 / 1,040 (7.88%)	6,946 / 13,935 (49.85%)	317 / 351 (90.31%)	56 / 56 (100.00%)		7,401 / 15,385 (48.11%)
体重変動				2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
高血糖	3 / 1,134 (0.26%)		1 / 1,040 (0.10%)	3 / 13,935 (0.02%)				4 / 15,385 (0.03%)
代謝性アシドーシス				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
耐糖能異常	1 / 1,134 (0.09%)			1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
糖尿病				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)

1 適正な患者選択
2 投与時の投与可否判断
3 投与後の患者状態の十分な把握
4 副作用に対する適切な処置
5 2クール目以降の留意点
6 臨床成績
7 副作用の発現状況
8 引用文献

時期	承認時までの臨床試験		市販後調査					合計
	単独投与	治愈切除 不能肺癌 第Ⅱ相試験 (国内)	副作用発生状況調査 平成6年1月19日～ 平成7年3月31日	使用成績調査 平成7年4月1日～ 平成12年1月18日	第Ⅲ相臨床試験 平成7年4月1日～ 平成12年3月31日	婦人科特別調査 平成7年2月1日～ 平成11年12月31日	非ホジキンリンパ腫 臨床第Ⅰ相試験 平成8年5月1日～ 平成8年9月30日	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)							
精神障害								
精神症状	3 / 1,132 (0.27%)			1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
興奮・不安感	2 / 1,134 (0.18%)	1 / 36 (2.8%)	1 / 1,040 (0.10%)	2 / 13,935 (0.01%)			3 / 15,385 (0.02%)	
不穏			1 / 1,040 (0.10%)	5 / 13,935 (0.04%)			6 / 15,385 (0.04%)	
うつ病・抑うつ状態		2 / 36 (5.6%)		5 / 13,935 (0.04%)			5 / 15,385 (0.03%)	
不安神経症					2 / 351 (0.57%)		2 / 15,385 (0.01%)	
いらつき				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
知覚障害				1 / 13,935 (0.01%)	1 / 351 (0.28%)		2 / 15,385 (0.01%)	
表出性言語障害			1 / 1,040 (0.10%)				1 / 15,385 (0.01%)	
傾眠、痴呆様症状					1 / 351 (0.28%)		1 / 15,385 (0.01%)	
不眠症		3 / 36 (8.3%)						
譫妄		1 / 36 (2.8%)						
神経系障害								
振戦	2 / 1,133 (0.18%)			5 / 13,935 (0.04%)			5 / 15,385 (0.03%)	
口唇のしびれ感	3 / 1,134 (0.26%)							
四肢のしびれ感	7 / 1,132 (0.62%)		2 / 1,040 (0.19%)	12 / 13,935 (0.09%)			14 / 15,385 (0.09%)	
顔面のしびれ感				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
しびれ感			1 / 1,040 (0.10%)	2 / 13,935 (0.01%)	15 / 351 (4.27%)		18 / 15,385 (0.12%)	
めまい感	5 / 1,133 (0.44%)	2 / 36 (5.6%)	1 / 1,040 (0.10%)	13 / 13,935 (0.09%)			14 / 15,385 (0.09%)	
末梢神経症状(障害)	1 / 1,133 (0.09%)	27 / 36 (75.0%)	1 / 1,040 (0.10%)	14 / 13,935 (0.10%)			15 / 15,385 (0.10%)	
意識障害(意識喪失)	3 / 1,134 (0.26%)		2 / 1,040 (0.19%)	7 / 13,935 (0.05%)	2 / 351 (0.57%)		11 / 15,385 (0.07%)	
意識低下				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
指力低下(見当識障害)				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
痙攣			1 / 1,040 (0.10%)	4 / 13,935 (0.03%)			5 / 15,385 (0.03%)	
下顎痙攣			1 / 1,040 (0.10%)				1 / 15,385 (0.01%)	
傾眠		1 / 36 (2.8%)		3 / 13,935 (0.02%)			3 / 15,385 (0.02%)	
味覚異常		17 / 36 (47.2%)	2 / 1,040 (0.19%)	7 / 13,935 (0.05%)			9 / 15,385 (0.06%)	
頭痛	12 / 1,133 (1.06%)	4 / 36 (11.1%)	2 / 1,040 (0.19%)	43 / 13,935 (0.31%)	2 / 351 (0.57%)	1 / 56 (1.79%)	48 / 15,385 (0.31%)	
嗅覚障害(異臭)			1 / 1,040 (0.10%)				1 / 15,385 (0.01%)	
味覚低下				2 / 13,935 (0.01%)			2 / 15,385 (0.01%)	
味覚欠如				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
不随意運動			1 / 1,040 (0.10%)	1 / 13,935 (0.01%)			2 / 15,385 (0.01%)	
眼振			1 / 1,040 (0.10%)				1 / 15,385 (0.01%)	
協調運動障害	1 / 1,134 (0.09%)							
神経痛				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
目がうつろ	1 / 1,134 (0.09%)							
四肢麻痺				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
神経麻痺				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
末梢神経麻痺					1 / 351 (0.28%)		1 / 15,385 (0.01%)	
コリン作動性症候群		12 / 36 (33.3%)						
構語障害		5 / 36 (13.9%)						
心因性嘔吐		1 / 36 (2.8%)						
眼障害								
眼のかすみ感	2 / 1,134 (0.18%)				2 / 351 (0.57%)		2 / 15,385 (0.01%)	
眼痛			2 / 1,040 (0.19%)				2 / 15,385 (0.01%)	
虹彩炎				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
流涙	1 / 1,133 (0.09%)	1 / 36 (2.8%)		1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
視力障害				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
霧視				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
耳及び迷路障害								
耳鳴	1 / 1,134 (0.09%)	1 / 36 (2.8%)		7 / 13,935 (0.05%)	4 / 351 (1.14%)		11 / 15,385 (0.07%)	
難聴					1 / 351 (0.28%)		1 / 15,385 (0.01%)	
回転性めまい		1 / 36 (2.8%)						
心臓障害								
動悸	3 / 1,133 (0.26%)			4 / 13,935 (0.03%)	1 / 351 (0.28%)		5 / 15,385 (0.03%)	
(発作性)頻脈	1 / 1,133 (0.09%)			5 / 13,935 (0.04%)			5 / 15,385 (0.03%)	
徐脈				3 / 13,935 (0.02%)			3 / 15,385 (0.02%)	
心房細動	1 / 456 (0.22%)		2 / 1,040 (0.19%)	2 / 13,935 (0.01%)	2 / 177 (1.13%)		6 / 15,211 (0.04%)	
心筋梗塞				2 / 13,935 (0.01%)			2 / 15,385 (0.01%)	
狭心症発作			1 / 1,040 (0.10%)	2 / 13,935 (0.01%)			3 / 15,385 (0.02%)	
心室性期外収縮	2 / 456 (0.44%)		4 / 1,040 (0.38%)	2 / 13,935 (0.01%)			6 / 15,385 (0.04%)	
不整脈				2 / 13,935 (0.01%)			2 / 15,385 (0.01%)	
心筋障害				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
房室ブロック				1 / 13,935 (0.01%)	1 / 108 (0.93%)		2 / 15,142 (0.01%)	
急性冠動脈症候群		1 / 36 (2.8%)						
心不全		1 / 36 (2.8%)						

時期	承認時までの臨床試験		市販後調査					合計
	単独投与	治癒切除 不能肺癌 第II相試験 (国内)	副作用発生状況調査	使用成績調査	第III相臨床試験	婦人科特別調査	非ホジキンリンパ腫 臨床第I相試験	
			平成6年1月19日～ 平成7年3月31日	平成7年4月1日～ 平成12年1月18日	平成7年4月1日～ 平成12年3月31日	平成7年2月1日～ 平成11年12月31日	平成8年5月1日～ 平成8年9月30日	
副作用の種類		副作用の種類別発現症例(件数)率(%)						
血管障害								
起立性低血圧				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
高血圧		1 / 36 (2.8%)		2 / 13,935 (0.01%)		1 / 56 (1.79%)	3 / 15,385 (0.02%)	
ショック			1 / 1,040 (0.10%)	1 / 13,935 (0.01%)			2 / 15,385 (0.01%)	
顔面潮紅	5 / 1,134 (0.44%)		1 / 1,040 (0.10%)	10 / 13,935 (0.07%)			11 / 15,385 (0.07%)	
血管炎		1 / 36 (2.8%)		1 / 13,935 (0.01%)	1 / 351 (0.28%)		2 / 15,385 (0.01%)	
血栓性静脈炎		1 / 36 (2.8%)				1 / 56 (1.79%)	1 / 15,385 (0.01%)	
静脈炎						1 / 56 (1.79%)	1 / 15,385 (0.01%)	
歯肉出血				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
脳出血				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
小脳出血				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
脳梗塞				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
血管痛				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
点状出血				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
静脈血栓症		1 / 36 (2.8%)						
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
呼吸困難	2 / 1,133 (0.18%)		1 / 1,040 (0.10%)	13 / 13,935 (0.09%)	1 / 351 (0.28%)		15 / 15,385 (0.10%)	
低酸素血症				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
間質性肺炎(肺臓炎)	11 / 847 (1.30%)	1 / 36 (2.8%)	7 / 1,040 (0.67%)	123 / 13,935 (0.88%)	4 / 351 (1.14%)		134 / 15,385 (0.87%)	
放射線性肺臓炎の悪化				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
鼻炎				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
鼻炎様症状	2 / 1,134 (0.18%)							
上気道の炎症				4 / 13,935 (0.03%)			4 / 15,385 (0.03%)	
咽頭炎				4 / 13,935 (0.03%)			4 / 15,385 (0.03%)	
咽頭痛			1 / 1,040 (0.10%)	1 / 13,935 (0.01%)	1 / 351 (0.28%)		3 / 15,385 (0.02%)	
気管支炎		1 / 36 (2.8%)		4 / 13,935 (0.03%)			4 / 15,385 (0.03%)	
鼻出血	2 / 1,133 (0.18%)	1 / 36 (2.8%)		5 / 13,935 (0.04%)			5 / 15,385 (0.03%)	
鼻汁	4 / 1,133 (0.35%)			4 / 13,935 (0.03%)			4 / 15,385 (0.03%)	
咳嗽		1 / 36 (2.8%)		2 / 13,935 (0.01%)			2 / 15,385 (0.01%)	
放射線性肺臓炎				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
副鼻腔炎				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
喘息増悪				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
喘鳴				2 / 13,935 (0.01%)			2 / 15,385 (0.01%)	
胸膜炎				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
肺水腫		1 / 36 (2.8%)		2 / 13,935 (0.01%)			2 / 15,385 (0.01%)	
呼吸器臨床症状	1 / 1,134 (0.09%)							
鼻閉		1 / 36 (2.8%)		1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
喀血				1 / 13,935 (0.01%)			1 / 15,385 (0.01%)	
血痰				2 / 13,935 (0.01%)			2 / 15,385 (0.01%)	
嚔声		4 / 36 (11.1%)	1 / 1,040 (0.10%)				1 / 15,385 (0.01%)	
喀痰増加	1 / 1,134 (0.09%)		1 / 1,040 (0.10%)				1 / 15,385 (0.01%)	
咽喉絞扼感		1 / 36 (2.8%)						
咽頭知覚不全		3 / 36 (8.3%)						
胸水		1 / 36 (2.8%)						
口腔咽頭痛		1 / 36 (2.8%)						
口腔咽頭不快感		2 / 36 (5.6%)						
肺動脈血栓症		1 / 36 (2.8%)						

時期	承認時までの臨床試験		市販後調査					合計
	単独投与	治愈切除不能肺癌第Ⅱ相試験(国内)	副作用発生状況調査 平成6年1月19日～平成7年3月31日	使用成績調査 平成7年4月1日～平成12年1月18日	第Ⅲ相臨床試験 平成7年4月1日～平成12年3月31日	婦人科特別調査 平成7年2月1日～平成11年12月31日	非ホジキンリンパ腫臨床第Ⅰ相試験 平成8年5月1日～平成8年9月30日	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)							
胃腸障害								
悪心・嘔吐	840 / 1,133 (74.14%)	32 / 36 (88.9%)	313 / 1,040 (30.10%)	7,404 / 13,935 (53.13%)	296 / 351 (84.33%)	56 / 56 (100.00%)	2 / 3 (66.67%)	8,071 / 15,385 (52.46%)
下痢	700 / 1,131 (61.89%)	30 / 36 (83.3%)	525 / 1,040 (50.48%)	5,807 / 13,935 (41.67%)	239 / 351 (68.09%)	42 / 56 (75.00%)	3 / 3 (100.00%)	6,616 / 15,385 (43.00%)
口内炎	19 / 1,133 (1.68%)	19 / 36 (52.8%)	7 / 1,040 (0.67%)	51 / 13,935 (0.37%)	6 / 351 (1.71%)			64 / 15,385 (0.42%)
口唇炎(口角炎)		3 / 36 (8.3%)		2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
しゃっくり	1 / 1,134 (0.09%)	13 / 36 (36.1%)	3 / 1,040 (0.29%)	35 / 13,935 (0.25%)	10 / 351 (2.85%)			48 / 15,385 (0.31%)
大腸炎			2 / 1,040 (0.19%)	8 / 13,935 (0.06%)				10 / 15,385 (0.06%)
結腸炎				3 / 13,935 (0.02%)				3 / 15,385 (0.02%)
小腸炎				4 / 13,935 (0.03%)				4 / 15,385 (0.03%)
空腸炎				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
回腸炎				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
感染性腸炎				1 / 13,935 (0.01%)	1 / 351 (0.28%)			2 / 15,385 (0.01%)
腸炎		2 / 36 (5.6%)		19 / 13,935 (0.14%)				19 / 15,385 (0.12%)
腹痛	261 / 1,123 (23.24%)	6 / 36 (16.7%)	36 / 1,040 (3.46%)	1,721 / 13,935 (12.35%)	113 / 351 (32.19%)	4 / 56 (7.14%)		1,874 / 15,385 (12.18%)
腸管麻痺	26 / 1,133 (2.29%)		15 / 1,040 (1.44%)	171 / 13,935 (1.23%)	58 / 351 (16.52%)	8 / 56 (14.29%)		252 / 15,385 (1.64%)
腸管蠕動亢進	4 / 1,133 (0.35%)							
消化管出血(血便・下血)	3 / 1,134 (0.26%)		1 / 1,040 (0.10%)	12 / 13,935 (0.09%)		1 / 56 (1.79%)		14 / 15,385 (0.09%)
腸管穿孔				4 / 13,935 (0.03%)				4 / 15,385 (0.03%)
腹部膨満	3 / 1,133 (0.26%)	3 / 36 (8.3%)	1 / 1,040 (0.10%)	8 / 13,935 (0.06%)				9 / 15,385 (0.06%)
胃潰瘍		1 / 36 (2.8%)		2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
出血性胃潰瘍			1 / 1,040 (0.10%)	1 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
胃不快感				2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
腹部不快感	3 / 1,133 (0.26%)	4 / 36 (11.1%)		1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
胃・腹部不快感					1 / 351 (0.28%)			1 / 15,385 (0.01%)
胃炎				2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
胸やけ				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
食道炎			1 / 1,040 (0.10%)	6 / 13,935 (0.04%)				7 / 15,385 (0.05%)
吐血	2 / 1,134 (0.18%)			2 / 13,935 (0.01%)	1 / 351 (0.28%)			3 / 15,385 (0.02%)
腹水				3 / 13,935 (0.02%)				3 / 15,385 (0.02%)
口内異常感				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
偽膜性大腸炎				2 / 13,935 (0.01%)	1 / 351 (0.28%)			3 / 15,385 (0.02%)
偽膜性腸炎(小腸)				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
腸管感染症				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
出血性食道潰瘍形成				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
十二指腸潰瘍				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
硬便				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
口唇乾燥				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
口腔粘膜びらん				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
肺炎	1 / 1,133 (0.09%)							
急性肺炎				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
大腸潰瘍(人工肛門周囲)				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
人工肛門部の浮腫				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
人工肛門浮腫性変化				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
肛門痛				2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
しぶり(腹)				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
心窩部痛				2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
上腹部異和感				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
排便回数増加				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
舌を噛み、舌腫脹			1 / 1,040 (0.10%)					1 / 15,385 (0.01%)
小腸潰瘍				1 / 13,935 (0.01%)	1 / 351 (0.28%)			2 / 15,385 (0.01%)
腹膜炎			1 / 1,040 (0.10%)	1 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
マロリー・ワイス症候群				2 / 13,935 (0.01%)	1 / 351 (0.28%)			3 / 15,385 (0.02%)
おくび		1 / 36 (2.8%)						
胃食道逆流性疾患		1 / 36 (2.8%)						
胃腸音異常		2 / 36 (5.6%)						
口内乾燥		1 / 36 (2.8%)						
痔核		2 / 36 (5.6%)						
便秘		17 / 36 (47.2%)						
流涎過多		1 / 36 (2.8%)						
肛門出血		1 / 36 (2.8%)						

時期	承認時までの臨床試験		市販後調査					合計
	単独投与	治愈切除不能肺癌 第II相試験 (国内)	副作用発生状況調査	使用成績調査	第III相臨床試験	婦人科特別調査	非ホジキンリンパ腫 臨床第I相試験	
			平成6年1月19日～ 平成7年3月31日	平成7年4月1日～ 平成12年1月18日	平成7年4月1日～ 平成12年3月31日	平成7年2月1日～ 平成11年12月31日	平成8年5月1日～ 平成8年9月30日	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)							
肝胆道系障害								
黄疸	1 / 1,134 (0.09%)			9 / 13,935 (0.06%)				9 / 15,385 (0.06%)
肝機能障害			23 / 1,040 (2.21%)	156 / 13,935 (1.12%)		1 / 56 (1.79%)		180 / 15,385 (1.17%)
胆嚢炎			1 / 1,040 (0.10%)	1 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
門脈血栓症		1 / 36 (2.8%)						
皮膚及び皮下組織障害								
そう痒	4 / 1,132 (0.35%)		4 / 1,040 (0.38%)	7 / 13,935 (0.05%)			1 / 3 (33.33%)	12 / 15,385 (0.08%)
眼瞼そう痒感				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
脱毛症	526 / 1,046 (50.29%)	24 / 36 (66.7%)	59 / 1,040 (5.67%)	3,927 / 13,935 (28.18%)	231 / 348 (66.38%)	40 / 56 (71.43%)	3 / 3 (100.00%)	4,260 / 15,382 (27.69%)
発疹(皮疹)	30 / 1,133 (2.65%)	5 / 36 (13.9%)	19 / 1,040 (1.83%)	368 / 13,935 (2.64%)	14 / 351 (3.99%)		1 / 3 (33.33%)	402 / 15,385 (2.61%)
色素沈着	2 / 1,134 (0.18%)	5 / 36 (13.9%)	1 / 1,040 (0.10%)	10 / 13,935 (0.07%)				11 / 15,385 (0.07%)
発汗	13 / 1,133 (1.15%)	7 / 36 (19.4%)	1 / 1,040 (0.10%)	8 / 13,935 (0.06%)				9 / 15,385 (0.06%)
発赤	2 / 1,133 (0.18%)				1 / 351 (0.28%)			1 / 15,385 (0.01%)
蕁麻疹	1 / 1,133 (0.09%)	1 / 36 (2.8%)			1 / 351 (0.28%)			1 / 15,385 (0.01%)
皮膚障害				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
皮膚症					1 / 351 (0.28%)			1 / 15,385 (0.01%)
落屑	1 / 1,134 (0.09%)					1 / 56 (1.79%)		1 / 15,385 (0.01%)
紅斑		3 / 36 (8.3%)	1 / 1,040 (0.10%)					1 / 15,385 (0.01%)
眼窩周囲紅斑					1 / 351 (0.28%)			1 / 15,385 (0.01%)
びろ様皮膚炎		2 / 36 (5.6%)						
手掌・足底発赤知覚不全症候群		3 / 36 (8.3%)						
皮膚乾燥		2 / 36 (5.6%)						
筋骨格系及び結合組織障害								
関節痛	2 / 1,134 (0.18%)	1 / 36 (2.8%)		2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
腰痛	1 / 1,134 (0.09%)			2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
筋痛				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
筋力低下				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
肩痛				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
こわばり感				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
四肢硬直			1 / 1,040 (0.10%)					1 / 15,385 (0.01%)
四肢痛		1 / 36 (2.8%)						
腎及び尿路障害								
血尿(潜血)	16 / 992 (1.61%)		1 / 1,040 (0.10%)	17 / 13,935 (0.12%)	48 / 324 (14.81%)	3 / 56 (5.36%)		69 / 15,358 (0.45%)
腎機能障害			8 / 1,040 (0.77%)	40 / 13,935 (0.29%)		1 / 56 (1.79%)		49 / 15,385 (0.32%)
腎不全				8 / 13,935 (0.06%)				8 / 15,385 (0.05%)
乏尿	1 / 1,134 (0.09%)			2 / 13,935 (0.01%)	3 / 212 (1.42%)			5 / 15,246 (0.03%)
腎盂腎炎				2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
膀胱炎			1 / 1,040 (0.10%)			1 / 56 (1.79%)		2 / 15,385 (0.01%)
出血性膀胱炎				2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
水腎症	1 / 1,134 (0.09%)							
糸球体性腎機能異常				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
排尿痛				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
排尿障害				2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
生殖系及び乳房障害								
更年期障害増悪				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
持続勃起症		1 / 36 (2.8%)						
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疼痛	6 / 1,132 (0.53%)			3 / 13,935 (0.02%)				3 / 15,385 (0.02%)
発熱	58 / 1,133 (5.12%)	9 / 36 (25.0%)	25 / 1,040 (2.40%)	208 / 13,935 (1.49%)	136 / 351 (38.75%)		1 / 3 (33.33%)	370 / 15,385 (2.40%)
(全身)倦怠感	65 / 1,133 (5.74%)	16 / 36 (44.4%)	14 / 1,040 (1.35%)	82 / 13,935 (0.59%)	8 / 351 (2.28%)	1 / 56 (1.79%)	1 / 3 (33.33%)	106 / 15,385 (0.69%)
浮腫	3 / 1,133 (0.26%)	4 / 36 (11.1%)		4 / 13,935 (0.03%)	1 / 351 (0.28%)			5 / 15,385 (0.03%)
熱感	2 / 1,133 (0.18%)			3 / 13,935 (0.02%)				3 / 15,385 (0.02%)
悪寒	2 / 1,133 (0.18%)			1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
前胸部痛	1 / 1,133 (0.09%)							
胸痛			1 / 1,040 (0.10%)	3 / 13,935 (0.02%)				4 / 15,385 (0.03%)
脱力感	1 / 1,132 (0.09%)			1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
胸部絞扼感				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
胸部不快感	1 / 1,134 (0.09%)			1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
前胸部異和感				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
多臓器不全				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
冷感				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
口渴	1 / 1,134 (0.09%)							
体温調節障害		1 / 36 (2.8%)						
疲労		15 / 36 (41.7%)						

時期	承認時までの臨床試験		市販後調査					合計
	単独投与	治癒切除 不能肺癌 第Ⅱ相試験 (国内)	副作用発生状況調査 平成6年1月19日～ 平成7年3月31日	使用成績調査 平成7年4月1日～ 平成12年1月18日	第Ⅲ相臨床試験 平成7年4月1日～ 平成12年3月31日	婦人科特別調査 平成7年2月1日～ 平成11年12月31日	非ホジキンリン腫 臨床第Ⅰ相試験 平成8年5月1日～ 平成8年9月30日	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)							
臨床検査								
ALP増加	62 / 1,120 (5.54%)	14 / 36 (38.9%)	5 / 1,040 (0.48%)	33 / 13,935 (0.24%)	42 / 347 (12.10%)		2 / 3 (66.67%)	82 / 15,381 (0.53%)
LDH増加	47 / 1,120 (4.20%)	16 / 36 (44.4%)	5 / 1,040 (0.48%)	14 / 13,935 (0.10%)	61 / 349 (17.48%)	1 / 56 (1.79%)	1 / 3 (33.33%)	82 / 15,383 (0.53%)
LDH減少	1 / 1,120 (0.09%)				10 / 349 (2.87%)			10 / 15,383 (0.07%)
尿糖	11 / 950 (1.16%)	3 / 36 (8.3%)		4 / 13,935 (0.03%)	58 / 326 (17.79%)	1 / 56 (1.79%)		63 / 15,360 (0.41%)
カリウム異常	38 / 1,109 (3.43%)							
カリウム増加		10 / 36 (27.8%)	3 / 1,040 (0.29%)	13 / 13,935 (0.09%)	50 / 351 (14.25%)	2 / 56 (3.57%)		68 / 15,385 (0.44%)
カリウム減少		9 / 36 (25.0%)	3 / 1,040 (0.29%)	19 / 13,935 (0.14%)	62 / 351 (17.66%)	4 / 56 (7.14%)		88 / 15,385 (0.57%)
カルシウム異常NOS	16 / 875 (1.83%)							
カルシウム増加				2 / 13,935 (0.01%)	5 / 324 (1.54%)			7 / 15,358 (0.05%)
カルシウム減少					72 / 324 (22.22%)	1 / 56 (1.79%)		73 / 15,358 (0.48%)
クロール値異常NOS	34 / 1,107 (3.07%)							
クロール値増加		7 / 36 (19.4%)			15 / 351 (4.27%)			15 / 15,385 (0.10%)
クロール値減少		7 / 36 (19.4%)	1 / 1,040 (0.10%)	12 / 13,935 (0.09%)	123 / 351 (35.04%)	2 / 56 (3.57%)		138 / 15,385 (0.90%)
ナトリウム異常NOS	42 / 1,109 (3.79%)							
ナトリウム増加		4 / 36 (11.1%)		2 / 13,935 (0.01%)	2 / 351 (0.57%)	1 / 56 (1.79%)		5 / 15,385 (0.03%)
ナトリウム減少		15 / 36 (41.7%)	6 / 1,040 (0.58%)	36 / 13,935 (0.26%)	127 / 351 (36.18%)	2 / 56 (3.57%)		171 / 15,385 (1.11%)
総蛋白減少	156 / 1,114 (14.00%)	3 / 36 (8.3%)	2 / 1,040 (0.19%)	24 / 13,935 (0.17%)	216 / 350 (61.71%)	2 / 56 (3.57%)	2 / 3 (66.67%)	246 / 15,384 (1.60%)
アルブミン減少	134 / 1,013 (13.23%)	23 / 36 (63.9%)	1 / 1,040 (0.10%)	15 / 13,935 (0.11%)	173 / 345 (50.14%)	1 / 56 (1.79%)	2 / 3 (66.67%)	192 / 15,379 (1.25%)
血中尿酸異常	28 / 909 (3.08%)							
尿酸増加				7 / 13,935 (0.05%)	25 / 322 (7.76%)			32 / 15,356 (0.21%)
血中尿酸減少				2 / 13,935 (0.01%)	31 / 322 (9.63%)			33 / 15,356 (0.21%)
AST(GOT)増加	145 / 1,129 (12.84%)	20 / 36 (55.6%)	25 / 1,040 (2.40%)	254 / 13,935 (1.82%)	78 / 350 (22.29%)	3 / 56 (5.36%)	3 / 3 (100.00%)	363 / 15,384 (2.36%)
ALT(GPT)増加	163 / 1,129 (14.44%)	20 / 36 (55.6%)	28 / 1,040 (2.69%)	259 / 13,935 (1.86%)	118 / 350 (33.71%)	5 / 56 (8.93%)	3 / 3 (100.00%)	413 / 15,384 (2.68%)
ビリルビン増加	45 / 1,105 (4.07%)	4 / 36 (11.1%)	5 / 1,040 (0.48%)	54 / 13,935 (0.39%)	11 / 346 (3.18%)	1 / 56 (1.79%)	2 / 3 (66.67%)	73 / 15,380 (0.47%)
γ-GTP増加		5 / 36 (13.9%)	1 / 1,040 (0.10%)	14 / 13,935 (0.10%)				15 / 15,385 (0.10%)
血中クレアチニン増加	32 / 1,119 (2.86%)		3 / 1,040 (0.29%)	63 / 13,935 (0.45%)	32 / 351 (9.12%)	1 / 56 (1.79%)	1 / 3 (33.33%)	100 / 15,385 (0.65%)
尿蛋白	26 / 949 (2.74%)	8 / 36 (22.2%)	2 / 1,040 (0.19%)	23 / 13,935 (0.17%)	85 / 326 (26.07%)	5 / 56 (8.93%)		115 / 15,360 (0.75%)
BUN増加	54 / 1,121 (4.82%)	6 / 36 (16.7%)	4 / 1,040 (0.38%)	109 / 13,935 (0.78%)	82 / 350 (23.43%)	2 / 56 (3.57%)		197 / 15,384 (1.28%)
クレアチニン・クリアランス減少				12 / 13,935 (0.09%)		4 / 56 (7.14%)		16 / 15,385 (0.10%)
尿沈渣異常	14 / 490 (2.86%)				36 / 284 (12.68%)			36 / 15,318 (0.24%)
CRP増加		24 / 36 (66.7%)		6 / 13,935 (0.04%)	97 / 308 (31.49%)	2 / 56 (3.57%)	1 / 3 (33.33%)	106 / 15,342 (0.69%)
ヘモグロビン減少	562 / 1,025 (54.83%)		381 / 1,040 (36.63%)	8,084 / 13,935 (58.01%)	288 / 351 (82.05%)	51 / 56 (91.07%)	3 / 3 (100.00%)	8,807 / 15,385 (57.24%)
ヘマトクリット値低下				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
好中球百分率減少					13 / 346 (3.76%)			13 / 15,380 (0.08%)
好中球百分率増加					9 / 346 (2.60%)			9 / 15,380 (0.06%)
好酸球数減少					12 / 348 (3.45%)			12 / 15,382 (0.08%)
好塩基球数増加					20 / 348 (5.75%)			20 / 15,382 (0.13%)
好塩基球数減少					1 / 348 (0.29%)			1 / 15,382 (0.01%)
リンパ球数増加					12 / 347 (3.46%)			12 / 15,381 (0.08%)
リンパ球数減少		24 / 36 (66.7%)			18 / 347 (5.19%)			18 / 15,381 (0.12%)
単球数増加					32 / 347 (9.22%)		1 / 3 (33.33%)	33 / 15,381 (0.21%)
単球数減少		1 / 36 (2.8%)			29 / 347 (8.36%)			29 / 15,381 (0.19%)
尿中ウロビリノーゲン	5 / 930 (0.54%)	1 / 36 (2.8%)		1 / 13,935 (0.01%)	27 / 325 (8.31%)	1 / 56 (1.79%)	1 / 3 (33.33%)	30 / 15,359 (0.20%)
血圧低下	3 / 1,134 (0.26%)	1 / 36 (2.8%)		9 / 13,935 (0.06%)	3 / 351 (0.85%)			12 / 15,385 (0.08%)
心電図異常	1 / 456 (0.22%)							
PO ₂ 低下				7 / 13,935 (0.05%)				7 / 15,385 (0.05%)
体重減少	2 / 1,067 (0.19%)	21 / 36 (58.3%)		1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
異型リンパ球				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
アミラーゼ増加				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
コリンエステラーゼ減少							1 / 3 (33.33%)	1 / 15,385 (0.01%)
血中アルカリホスファターゼ減少				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
ヘパラスチン値低下			1 / 1,040 (0.10%)					1 / 15,385 (0.01%)
プロトロンビン時間延長				2 / 13,935 (0.01%)				2 / 15,385 (0.01%)
血清FDP増加				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
APTT延長				1 / 13,935 (0.01%)				1 / 15,385 (0.01%)
体重増加		2 / 36 (5.6%)						

注) 副作用の種類

「ICH国際医薬用語集日本版(MedDRA/J Ver14.0)」に基づき、器官別大分類(SOC)に分類し、さらに、基本語(PT)又は下層語(LLT)のうち適切な用語を選択し記載した。

なお、基本語(PT)又は下層語(LLT)に適切な用語が無い場合には報告用語を記載した。

8. 引用文献

- 1) Tadokoro J, et al: *Jpn J Clin Oncol* **41** : 1101-1111, 2011.
- 2) Ando Y, et al: *Cancer Res* **60** : 6921-6926, 2000.
- 3) Innocenti F, et al: *J Clin Oncol* **22** : 1382-1388, 2004.
- 4) Minami H, et al: *Pharmacogenet Genomics* **17** : 497-504, 2007.
- 5) Satoh T, et al: *Cancer Sci* **102** : 1868-1873, 2011.
- 6) 大腸癌・胃癌患者に対するUGT1A1遺伝子多型別塩酸イリノテカンの用量設定試験(社内資料).
- 7) 石塚直樹: 癌と化学療法 **27** : 1449-1457, 2000.
- 8) Ishizuka N, et al: *Stat Med* **20** : 2661-2681, 2001.
- 9) Mross K, et al: *Eur J Cancer* **43** : 55-63, 2007.
- 10) R.S.Midgley, et al: *Ann Oncol* **18** : 2025-2029, 2007.
- 11) B.Schultheis, et al: *Ann Oncol* **24** : 1560-1567, 2013.
- 12) 根来俊一 他: 癌と化学療法 **18** : 1013-1019, 1991.
- 13) 竹内正七 他: 癌と化学療法 **18** : 1681-1689, 1991.
- 14) ニッ木浩一 他: 癌と化学療法 **21** : 1033-1038, 1994.
- 15) Shimada Y, et al: *J Clin Oncol* **11** : 909-913, 1993.
- 16) 田口鐵男 他: 癌と化学療法 **21** : 1017-1024, 1994.
- 17) 池田重雄 他: *Skin Cancer* **8** : 503-513, 1993.
- 18) 太田和雄 他: 癌と化学療法 **21** : 1047-1055, 1994.
- 19) Conroy T, et al: *N Engl J Med* **364** : 1817-1825, 2011.
- 20) Okusaka T, et al: *Cancer Sci* **105** : 1321-1326, 2014.

CAMPITO[®]

株式会社ヤクルト本社

医薬信頼性保証部

〒105-8660 東京都港区海岸1-10-30

Tel. 03-6625-8902

くすり相談窓口

〒105-8660 東京都港区海岸1-10-30

☎ 0120-589601