平成 26 年 6 月

効能･効果，用法･用量の追加及び使用上の注意改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍剤

イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「日医工」
イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg「日医工」

イリノテカン塩酸塩水和物注射液

製造販売元 日 医 工 株 式 会 社
富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

謹啓　時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さてこの度，弊社の「イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「日医工」，イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg「日医工」」（有効成分：イリノテカン塩酸塩水和物）につきまして，効能・効果及び用法・用量が追加となりました。これに伴い，下記のとおり，使用上の注意を変更致しますので，お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

敬白

＜新旧対照表＞（＿＿＿＿：変更箇所）

新	旧
【効能・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・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
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1．治癒切除不能な膵癌の場合，患者の病期，全身状態，UGT1A1 注）遺伝子多型等について，「臨床成績」の項の内容を熟知し，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うこと。 注）本剤の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素の一分子種である。 2．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ない。	← 記載なし ← 「重要な基本的注意」から移動
【用法・用量】 1．小細胞肺癌，非小細胞肺癌，乳癌（手術不能又は再発）及び有棘細胞癌はA法を，子宮頸癌，卵巣癌，胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌（手術不能又は再発）はA法又はB法を使用する。また，悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）はC法を，小児悪性固形腫瘍はD法を，治癒切除不能な膵癌はE法を使用する。 A法～D法：（現行どおり） E法：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。 なお，D法及びE法の投与量は，患者の状態により適宜減量する。 2．A法，B法及びE法では，本剤投与時，投与量に応じて500mL以上の生理食塩液，ブドウ糖液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。 （現行どおり）	【用法・用量】 1．小細胞肺癌，非小細胞肺癌，乳癌（手術不能又は再発）及び有棘細胞癌はA法を，子宮頸癌，卵巣癌，胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌（手術不能又は再発）はA法又はB法を使用する。また，悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）はC法を，小児悪性固形腫瘍はD法を使用する。 A法～D法：（略） ← 記載なし なお，D法の投与量は，患者の状態により適宜減量する。 2．A法・B法では，本剤投与時，投与量に応じて500mL以上の生理食塩液，ブドウ糖液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。 （略）

新	旧
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 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，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すること。 **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，投与再開時に減量すること。）	← 記載なし

種　類	程　度
好中球数	1,500/mm³以上
血小板数	75,000/mm³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 レベル減量する（「減量時の投与量」を参考にすること）。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する。

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/mm³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/mm³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/mm³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	本剤を 120mg/m²に減量する。
	3.0mg/dL 超	本剤を90mg/m²に減量する。
粘膜炎	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。
手足症候群		

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すること。
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 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/m²	150mg/m²	1,800mg/m²
−2	50mg/m²	120mg/m²	1,200mg/m²
−3	中止	中止	中止

新	旧
【警　告】 1.～4.（現行どおり） 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)　（現行どおり） (2)　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（膵癌FOLFIRINOX法においては，2クール目以降7.5万/mm³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/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上（膵癌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，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。 なお，本剤使用にあたっては，添付文書を熟読のこと。	【警　告】 1.～4.（略） 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)　（略） (2)　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/mm³以上かつ血小板数が10万/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，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。 なお，本剤使用にあたっては，添付文書を熟読のこと。
【使用上の注意】 ２．重要な基本的注意 (1)：(現行どおり) (2)：(現行どおり、現行の（3)) (3)：(現行どおり、現行の（4)) 1)　骨髄機能抑制 本剤の投与にあたっては，白血球の変動に十分留意し，投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満（膵癌FOLFIRINOX法においては，2クール目以降7.5万/mm³未満）の場合には，本剤の投与を中止又は延期すること。投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上（膵癌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，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。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る。このような場合には，投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上（膵癌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，骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。 白血球減少（好中球減少）を認めた場合には，観察を十分に行い，減少の程度に応じてG-CSF等の白血球増多剤の投与，発熱を伴う場合には適切な抗生剤の投与，その他必要に応じて適切な感染症対策を行うこと。 2)　下痢：(現行どおり) (4)～(10)：(現行どおり，現行の（5）～（11))	【使用上の注意】 ２．重要な基本的注意 (1)：(略) (2)　本剤による手術後の補助療法については有効性，安全性は確立していない。 (3)：(略) (4)：(略) 1)　骨髄機能抑制 本剤の投与にあたっては，白血球の変動に十分留意し，投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満の場合には，本剤の投与を中止又は延期すること。投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上であっても，白血球数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。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る。このような場合には，投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上であっても，骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。 白血球減少（好中球減少）を認めた場合には，観察を十分に行い，減少の程度に応じてG-CSF等の白血球増多剤の投与，発熱を伴う場合には適切な抗生剤の投与，その他必要に応じて適切な感染症対策を行うこと。 2)　下痢：(略) (5)～(11)：(略)
４．副作用 (1)　重大な副作用（頻度不明） 1)　骨髄機能抑制 汎血球減少，白血球減少，好中球減少，血小板減少，貧血，発熱性好中球減少症等があらわれるので，末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。 （現行どおり） 2)～7)　：（現行どおり） 8)　血栓塞栓症：（現行どおり） 9)～11)　：（現行どおり）	４．副作用 (1)　重大な副作用（頻度不明） 1)　骨髄機能抑制 汎血球減少，白血球減少，好中球減少，血小板減少，貧血等があらわれるので，末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。 （略） 2)～7)　：（略） 8)　肺塞栓症，静脈血栓症：（略） 9)～11)　：（略）

新

(2) その他の副作用

	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐，食欲不振，腹痛，食道炎，吐血，腸管運動亢進，しゃっくり，腹部膨満感，口内炎，口唇炎，痔核，胃腸音異常，胃潰瘍，胃・腹部不快感，胃炎，消化不良，便秘
(現行どおり)	
呼吸器	呼吸困難，PaO_2低下，気管支炎，上気道炎，咽頭炎，鼻炎，発声障害，咽頭知覚不全，口腔咽頭不快感，咽頭痛，咳嗽
(現行どおり)	
皮膚	脱毛，色素沈着，浮腫，発赤，紅斑，手足症候群，ざ瘡様皮膚炎，皮膚乾燥，帯状疱疹，粘膜炎
精神神経系	しびれ等の末梢神経障害，頭痛，めまい，精神症状，意識障害，傾眠，興奮・不安感，不穏，痙攣，耳鳴，味覚異常，うつ病，目のかすみ，不眠，振戦，構語障害
(現行どおり)	

【臨床成績】

1．FOLFIRINOX法

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相臨床試験における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，イリノテカン塩酸塩水和物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）とゲムシタビン塩酸塩（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あった。対象患者はECOG[注1] Performance status 0及び1であった。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なかった。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）等が設定された。
（カンプト点滴静注40mg・100mg，トポテシン点滴静注40mg・100mgの添付文書による）

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2]
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）Eastern Cooperative Oncology Group
注2）log-rank検定

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相臨床試験における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，イリノテカン塩酸塩水和物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）の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG Performance status 0及び1であった。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）等が設定された。
（カンプト点滴静注40mg・100mg，トポテシン点滴静注40mg・100mgの添付文書による）

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）

2．UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率：（現行どおり）

旧

(2) その他の副作用

	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐，食欲不振，腹痛，食道炎，吐血，腸管運動亢進，しゃっくり，腹部膨満感，口内炎，胃潰瘍，胃・腹部不快感，胃炎，消化不良，便秘
(略)	
呼吸器	呼吸困難，PaO_2低下，気管支炎，上気道炎，咽頭炎，鼻炎，咽頭痛，咳嗽
(略)	
皮膚	脱毛，色素沈着，浮腫，発赤，帯状疱疹，粘膜炎
精神神経系	しびれ等の末梢神経障害，頭痛，めまい，精神症状，意識障害，傾眠，興奮・不安感，不穏，痙攣，耳鳴，味覚異常，抑うつ状態，目のかすみ，不眠，振戦，構語障害
(略)	

【臨床成績】

← 記載なし

UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率：（略）