

IRINOTECAN

抗悪性腫瘍剤 劇薬、処方箋医薬品^注

薬価基準収載

イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「ホスピーラ」

イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「ホスピーラ」

Irinotecan Hydrochloride I.V. Infusion 40mg Hospira (イリノテカン塩酸塩水和物・注射液)

Irinotecan Hydrochloride I.V. Infusion 100mg Hospira

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

適正使用ガイド

本剤投与開始後は頻回に臨床検査を実施するなどして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、適切な処置を行うようにしてください。

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. イリノテカン塩酸塩水和物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。
 - (1) 骨髄機能抑制のある患者
 - (2) 感染症を合併している患者
 - (3) 下痢(水様便)のある患者
 - (4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
 - (5) 間質性肺炎又は肺線維症の患者
 - (6) 多量の腹水、胸水のある患者
 - (7) 黄疸のある患者
 - (8) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
 - (9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 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。
- なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。



持田製薬株式会社



ホスピーラ・ジャパン株式会社

目次

はじめに.....	3
投与の流れ.....	4

1. 適正な患者選択－患者選択時の注意－	5
患者への十分な説明と同意	5
効能・効果 / 用法・用量 / 投与方法	5
効能・効果に関連する使用上の注意	6
用法・用量に関連する使用上の注意	6
禁 忌	7
慎重投与	7
イリノテカン塩酸塩水和物の代謝機序	8
イリノテカン塩酸塩水和物の代謝に影響を与える因子	9
重要な基本的注意：UGT1A1*6 及び UGT1A1*28 をもつ患者への投与	10
重要な基本的注意：Gilbert 症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者への投与	10
相互作用：併用禁忌	11
相互作用：併用注意	11

2. 投与予定時の投与可否判断	12
骨髓機能抑制、感染症を発現している場合の投与中止・延期	12
下痢を発現している場合の投与中止・延期	12
その他の禁忌に該当する場合の投与中止・延期	13
慎重投与に該当する場合	13
本剤投与可否判断時による「投与時チェックシート」のご使用について	14
投与方法と注意事項	15

3. 投与後における患者状態の把握	19
臨床検査	19
投与初期における注意	19

4.	副作用発現時の適切な処置	20
	白血球減少（好中球減少）	20
	重症感染症（敗血症、肺炎など）	20
	播種性血管内凝固症候群（DIC）	20
	下痢、腸炎	21
	腸管穿孔	21
	消化管出血	21
	腸閉塞	22
	悪心・嘔吐、食欲不振	22
	間質性肺炎	22
	ショック、アナフィラキシー	22
	肝機能障害、黄疸	23
	急性腎不全	23
	血栓塞栓症	23
	脳梗塞	23
	心筋梗塞、狭心症発作	23
	心室性期外収縮	23
5.	2クール目以降の投与における留意点	24
	次クールを開始する際の注意	24
	外来治療移行時における注意	25
6.	警告・禁忌、使用上の注意	26

はじめに

『イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg・100mg「ホスピーラ」』は、I 型 DNA トポイソメラーゼを阻害することによって DNA 合成を阻害して抗腫瘍活性を発揮する癌化学療法剤です。

本剤の適正使用の推進及び投与患者に対する安全性確保の一助として、「適正使用ガイド」を作成しました。本ガイドには、適正な患者選択、投与可否判断、投与後患者状態の十分な把握、及び副作用に対する適切な処置などについてまとめております。

本剤を使用される際には、最新の添付文書を熟読の上、本ガイドを参考にして適正に使用して頂きますようお願いいたします。

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。

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

本剤投与後に発症する骨髓機能抑制及び下痢に関しては、急激な重篤状態に至り、最悪の場合は死に至ることがあります。また、骨髓機能抑制については、本剤投与から数日後に、急に発現することもあります。

このため、**本剤はがん化学療法に対して十分な経験のある医師のもとで、本剤の投与が適切であると判断される症例についてのみ使用してください。**

また、緊急時に適切な対処ができるように、**十分な観察及び対策が可能な条件下で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。**

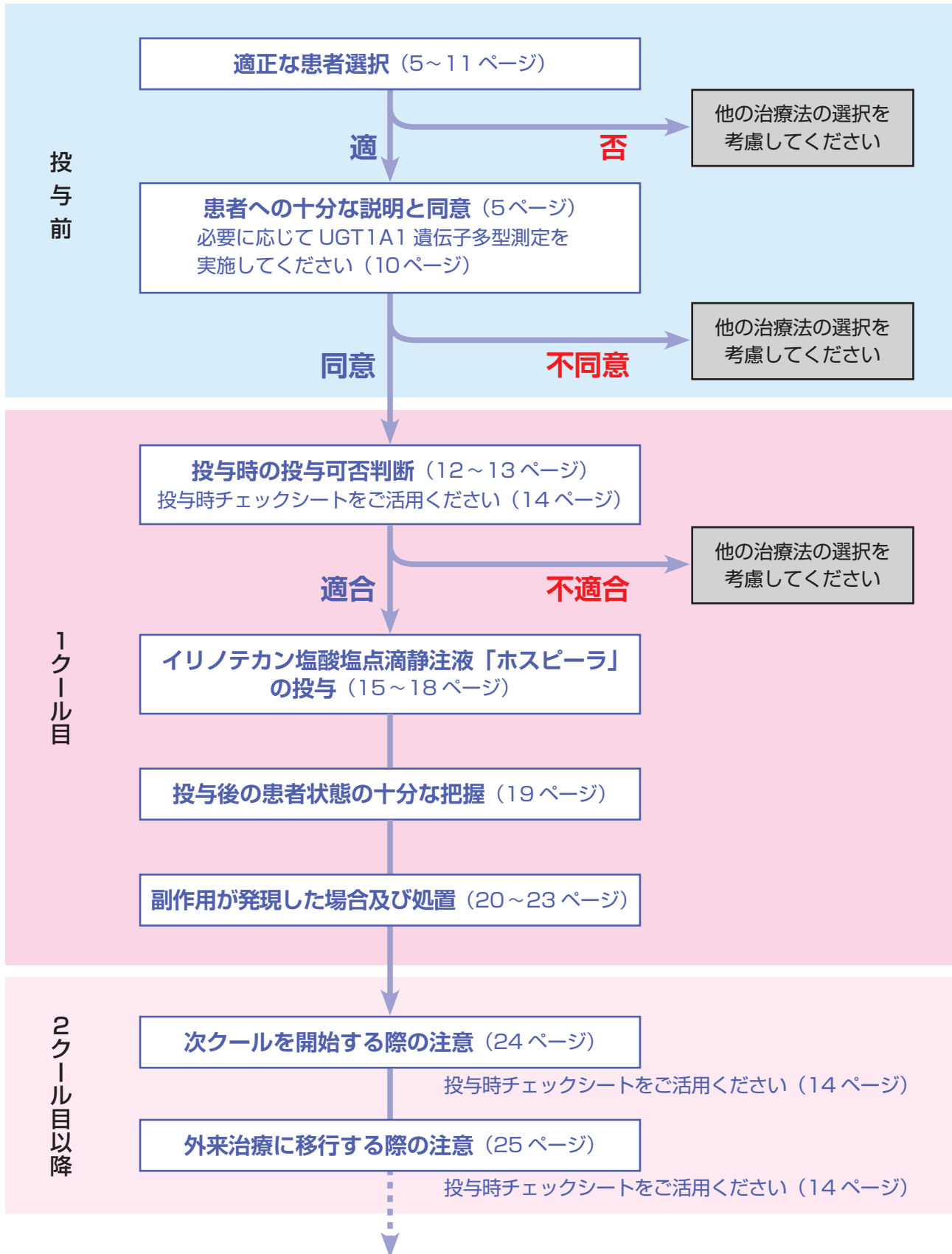
また、外来投与への移行に際しては、患者あるいは家族に、本剤の副作用に関する十分な説明と自己管理に関する指導を徹底してください（25 ページ「外来治療移行時における注意」参照）。

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。

警告（表紙、26 ページ）と禁忌・使用上の注意（26～30 ページ）を必ず熟読してください。

投与の流れ

投与の流れ



1. 適正な患者選択－患者選択時の注意－

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に説明した上で、同意を得てから投与を開始してください。

また、外来投与への移行の際には、患者又はその家族に、副作用に関する十分な説明を行い、自己管理指導を十分に行ってください（25 ページ「外来治療移行時における注意」を参照してください）。

効能・効果 / 用法・用量 / 投与方法

効能・効果	- 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	治癒切除不能な膀胱癌
用法	A 法	A 法又は B 法	C 法	D 法	E 法
用法・用量	A 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、100mg/m² を 1 週間間隔で 3～4 回点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。投与量は年齢、症状により適宜増減する。	B 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、150mg/m² を 2 週間間隔で 2～3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。投与量は年齢、症状により適宜増減する。	C 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、40mg/m² を 3 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2～3 回繰り返す、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。投与量は年齢、症状により適宜増減する。	D 法 イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、20mg/m² を 5 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2 回繰り返す、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。投与量は患者の状態により適宜減量する。	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/m² 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。投与量は患者の状態により適宜減量する。
投与方法	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。	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。	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。	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。	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。

効能・効果に関連する使用上の注意

(1) 治癒切除不能な膀胱癌の場合、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。

(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ません。

用法・用量に関連する使用上の注意

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、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) 感染病又は下痢を併発し、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 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

「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、慎重に適応患者を選択してください。

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※

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。

※：骨髄機能抑制のある患者

- ・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（肺癌 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
- ・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（肺癌 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に減少している場合

2. 感染症を合併している患者

感染症が増悪し、致命的となることがあります。

3. 下痢（水様便）のある患者

下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがあります。

4. 腸管麻痺、腸閉塞のある患者

腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがあります。

5. 間質性肺炎又は肺線維症の患者

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

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

重篤な副作用が発現し、致命的となることがあります。

8. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者

骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがあります。

9. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与

「慎重投与」に該当する患者に投与した場合には重篤な副作用が発現しやすいと考えられます。したがって、本剤投与が適切であると考えられる患者にのみ慎重に投与してください。

慎重投与（次の患者には慎重に投与してください）

1. 肝障害のある患者

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。

2. 腎障害のある患者

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。

3. 糖尿病の患者（十分な管理を行いながら投与すること）

高度な下痢の持続により脱水、電解質異常を起こして糖尿病が増悪し、致命的となるおそれがあります。

4. 全身衰弱が著しい患者

副作用が強く発現するおそれがあります。

5. 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下しており、排泄が遅れることから、骨髄機能抑制、下痢等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔に留意してください。

6. 小児

(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安全性は確立していません（使用経験が少ない）。

(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安全性は確立していません（使用経験が少ない）。

イリノテカン塩酸塩水和物の代謝機序

イリノテカンは、主に肝臓においてカルボキシルエステラーゼによって直接、活性代謝物 SN-38 に変換されるほか、CYP3A4 によって一部が無毒化され、更に、一部は間接的に SN-38 に変換されます。したがって、CYP3A4 を阻害又は誘導する薬剤などとの併用によって、本剤の代謝が影響されます。

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 によって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。腸管内に移行した SN-38G は、腸内細菌の β -グルクロニダーゼにより脱抱合されて SN-38 となり、一部は腸肝循環によって体循環に移行します（図 1）。

1. 適正な患者選択－患者選択時の注意－

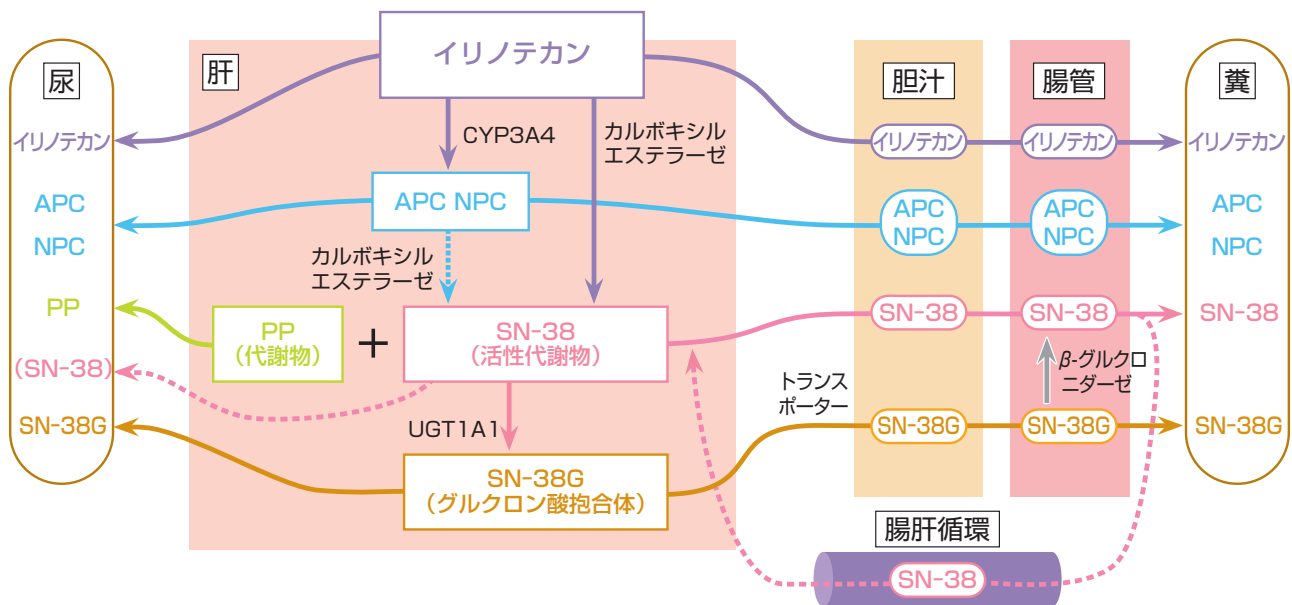


図 1 イリノテカン塩酸塩水和物の代謝経路

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

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

PP : ピペリジノピペリジン、piperidinopiperidine

イリノテカン塩酸塩水和物の代謝に影響を与える因子

1. 適正な患者選択－患者選択時の注意－

要 因	代謝への影響	臨床症状	使用上の注意記載状況
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	骨髓機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高い	重要な基本的注意
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	骨髓機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高い	重要な基本的注意
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	骨髓機能抑制、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 (ソラフェニブトシル酸塩、レゴラフェニブ水和物) の併用	SN-38 排泄遅延	骨髓機能抑制、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	骨髓機能抑制、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
ラパチニブトシル酸塩水和物 (機序は不明) の併用	不明	骨髓機能抑制、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ため、蛋白量や蛋白機能に違いが生じ、本剤及び本剤の代謝物の代謝・排泄に個人差をもたらし、副作用発現に関わる可能性があると考えられています。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います。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もつ患者) で、本剤による重篤な副作用の発現率が高くなるという臨床成績が報告されています^{1~3)}。

また、Gilbert (ジルベール) 症候群のような体質的に UGT1A1 によるグルクロン酸抱合能が低い場合や、UGT1A1 阻害作用のある薬剤を併用することによって活性代謝物 SN-38 から非活性代謝物 SN-38G への変換が遅延する場合に、副作用発現リスクが高くなりますのでご注意ください。

本剤の一部は CYP3A4 により無毒化され、一部は間接的に SN-38 に変換されます。本剤と CYP3A4 阻害剤ケトコナゾールとの併用で CYP3A4 が阻害され、本剤の不活性代謝物の量が 1/10 に減少し、SN-38 の被曝量が 2 倍に増加するとの報告があります⁴⁾。

CYP3A4 を阻害あるいは誘導する薬剤や食品 (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) 含有食品等との併用により、本剤の代謝に影響を受けるおそれがありますのでご注意ください。

1) Ando Y, et al : Polymorphisms of UDP-Glucuronosyltransferase Gene and Irinotecan Toxicity: A Pharmacogenetic Analysis. *Cancer Res* **60** : 6921-6926, 2000.

2) Innocenti F, et al : Genetic Variants in the *UDP-glucuronosyltransferase 1A1* Gene Predict the Risk of Severe Neutropenia of Irinotecan. *J Clin Oncol* **22** : 1382-1388, 2004.

3) Minami H, et al : Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and *UGT1A* genetic polymorphisms in Japanese: roles of *UGT1A1*6* and **28*. *Pharmacogenet Genomics* **17** : 497-504, 2007.

4) Kehrner DF, et al : Modulation of irinotecan metabolism by ketoconazole. *J Clin Oncol*. 2002 Jul 15;20(14):3122-9.

重要な基本的注意 *UGT1A1*6* 及び *UGT1A1*28* をもつ患者への投与

UGT1A1 には *UGT1A1*6*、*UGT1A1*28* などの遺伝子多型が存在します。*UGT1A1*6* 又は *UGT1A1*28* の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）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）が発現する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本剤を投与する際には、十分な注意が必要です。

Minami ら³⁾ は、これら 3 群（ハイリスク群）の頻度を約 10% と報告しており、ハイリスク群において、グレード 3 以上の好中球減少は高頻度（80%）に出現しました。

表 1 *UGT1A1*6*、*UGT1A1*28* の遺伝子多型の分類

		<i>UGT1A1*28</i>		
		—/—	—/*28	*28/*28
<i>UGT1A1*6</i>	—/—			ハイリスク群 <i>UGT1A1*28</i> ホモ接合体 <i>UGT1A1*28/*28</i>
	—/*6		ハイリスク群 複合ヘテロ接合体 <i>UGT1A1*6/*28</i>	存在しないか、 極めてまれ
	*6/*6	ハイリスク群 <i>UGT1A1*6</i> ホモ接合体 <i>UGT1A1*6/*6</i>	存在しないか、 極めてまれ	存在しないか、 極めてまれ

1. 適正な患者選択－患者選択時の注意－

重要な基本的注意 Gilbert 症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者への投与

体質的に Gilbert 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 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くなります。したがって、このような患者に本剤を投与する際には、骨髓機能抑制や下痢などの重篤な副作用の発現に十分注意することが必要です。

なお、「黄疸のある患者」への本剤の投与は禁忌ですので、**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。**

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 らによって初めて報告された疾患です。この疾患は、間接ビリルビンが増加する家族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。

この疾患においては、血清ビリルビン値は通常 5mg/dL 以下で、通常は偶然発見されることが多く、肝生検によって UGT 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、肝組織所見でも特有の所見はみられません。予後良好な疾患で、治療の必要はないとされています。

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であるアタザナビル硫酸塩は、UGT1A1 を阻害する可能性が示唆されています。このことから、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 SN-38G への変換が遅延することによって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、骨髄機能抑制、下痢などの副作用が増強するおそれがあります。したがって、併用療法を行う際には、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、減量又は投与間隔の延長など、慎重に投与してください。

放射線照射

放射線照射との併用を行うと、骨髄機能抑制、下痢などの副作用が増強するおそれがあります。したがって、併用療法を行う際には、患者の状態を観察しながら、減量又は投与間隔の延長など、慎重な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、間質性肺炎発現のリスクが高くなりますので、疾病の状態、全身状態、及び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、慎重な投与開始が必要です。

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ます。したがって、末梢性筋弛緩剤との併用によって、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。

CYP3A4 阻害剤、グレープフルーツジュース

本剤は、主にカルボキシシルエステラーゼによって活性代謝物 SN-38 に直接変換されるほか、CYP3A4 によって一部は無毒化され、更に一部は SN-38 に間接的に変換されます。したがって、CYP3A4 を阻害する薬剤などとの併用によって、CYP3A4 による無毒化が阻害されるため、カルボキシシルエステラーゼによる SN-38 の生成が増加し、SN-38 の全身曝露量が増加することによって、骨髄機能抑制や下痢などの副作用が増強するおそれがあります。このことから、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、減量又は投与間隔の延長を行ってください。

- CYP3A4 阻害剤：アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾールなど）、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など）、リトナビル、ジルチアゼム塩酸塩、ニフェジピン、モザバプタン塩酸塩など

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

本剤は、主にカルボキシシルエステラーゼによって活性代謝物 SN-38 に直接変換されるほか、CYP3A4 により一部は無毒化され、更に一部は SN-38 に間接的に変換されます。したがって、CYP3A4 を誘導する薬剤などとの併用により、CYP3A4 による無毒化が促進されます。そのため、カルボキシシルエステラーゼによる SN-38 の生成が減少し、SN-38 の血中濃度が低下、本剤の作用が減弱するおそれがあります。

このことより、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のが望ましいと考えられます。

- CYP3A4 誘導剤：フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタールなど

ソラフェニブトシル酸塩、レゴラフェニブ水和物

抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤のソラフェニブトシル酸塩及びレゴラフェニブ水和物には、UGT1A1 によるグルクロン酸抱合の阻害作用があることが判明しています。したがって、ソラフェニブトシル酸塩もしくはレゴラフェニブ水和物の併用により本剤及び SN-38 の血中濃度が上昇するおそれがあります。

このことより、本剤とソラフェニブトシル酸塩もしくは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又は投与間隔の延長を行ってください。

ラパチニブトシル酸塩水和物

機序は不明ですが、ラパチニブトシル酸塩水和物の併用により SN-38 の血中濃度が上昇するおそれがあります。このことにより、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又は投与間隔の延長を行ってください。

2. 投与予定時の投与可否判断

● 投与予定日の血液検査実施、患者状態の把握、及び投与可否判断

各回の投与予定日（投与前 24 時間以内）に必ず末梢血液検査を実施し、結果を確認すると同時に、患者状態を把握し、「禁忌」、「慎重投与」の各項目を確認した上で、本剤投与の適否を慎重に判断してください。

骨髄機能抑制、感染症を発現している場合の投与中止・延期

投与予定日に次の項目にひとつでも該当する場合は、**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 $3,000/\text{mm}^3$ 未満の場合
G-CSF、副腎皮質ステロイドを投与中には末梢血の白血球数が増多することがあるので、骨髄機能状態を判断する際にはご注意ください。
- ☒ 肺癌 FOLFIRINOX 法において、2 クール目以降に好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満の場合
- ☒ 血小板数 $10 \text{ 万 }/\text{mm}^3$ 未満（肺癌 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
- ☒ 骨髄機能抑制が疑われる場合
白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以上かつ血小板数 $10 \text{ 万 }/\text{mm}^3$ 以上（肺癌 FOLFIRINOX 法において、2 クール目以降に好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満、血小板数 $7.5 \text{ 万 }/\text{mm}^3$ 以上）であっても、白血球数・血小板数が急激な減少傾向にあるなど
前化学療法等を実施している場合は、本剤投与前に前化学療法などの副作用から回復していることを確認した上で、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
- ☒ 感染症が疑われる場合（発熱、CRP 高値など）

下痢を発現している場合の投与中止・延期

次の症状がみられる場合には、本剤の投与により強度の下痢が発現することがあります。したがって、患者状態を十分に観察し、投与予定日に次の項目に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。**

- ☒ 排便回数増加
- ☒ 下痢（水様便）
- ☒ 腹痛

その他の禁忌に該当する場合の投与中止・延期

投与予定日に次の項目に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。**

- ☒ 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
- ☒ 多量の腹水、胸水のある患者
- ☒ アタザナビル硫酸塩投与中の患者
- ☒ 間質性肺炎患者又は肺線維症患者
- ☒ 黄疸のある患者
- ☒ 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者

慎重投与に該当する場合

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

- ☒ 肝障害のある患者
- ☒ 糖尿病患者（十分な管理を行いながら投与すること）
- ☒ 高齢者
- ☒ 腎障害のある患者
- ☒ 全身衰弱が著しい患者
- ☒ 小児

本剤投与可否判断時による「投与時チェックシート」のご使用について

添付文書に記載の「禁忌」や「慎重投与」が遵守されなかった場合は、重篤な副作用の発現率が高くなります。本剤のご使用に際しては、「使用上の注意」に記載されている事項に留意した慎重な投与が必要です。これらの留意事項を確認しながら、投与の可否判断を行えるよう、「投与時チェックシート」として、携帯用の「ポケット版」と、カルテなどに貼付できる「付箋版」をご用意しております。なお、膀胱癌 FOLFIRINOX 法については「投与時チェックリスト」をご用意しております。イリノテカン塩酸塩点滴静注液「ホスピーラ」の投与をお考えの際には、弊社医療情報担当者にご連絡を頂きますようお願いいたします。

2. 投与予定時の投与可否判断

ポケット版チェックシート

イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「ホスピーラ」
イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「ホスピーラ」

投与時チェックシート

投与予定日（投与前 24 時間以内）に末梢血液検査を必ず実施してください。

投与禁忌（次の患者には投与しないこと）
該当する場合は、本剤の投与を中止又は延期してください。

☐ 骨髄機能抑制のある患者
☐ 白血球数が 3,000/mm³ 未満
☐ 血小板数が 10 万 /mm³ 未満
☐ 白血球数又は血小板数の急激な減少傾向あり
☐ 感染症を合併している患者
（発熱や CRP の異常高値にもご注意ください）
☐ 下痢（水様便）のある患者
☐ 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
☐ 間質性肺炎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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

☐ 肝障害のある患者
☐ 腎障害のある患者
☐ 糖尿病の患者
☐ 全身衰弱が著しい患者
☐ 高齢者
☐ 小児

「効能・効果」、「用法・用量」、「警告、禁忌を含む使用上の注意」等の詳細は添付文書をご参照ください。

表紙のみ抜粋

付箋版チェックシート

イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「ホスピーラ」
イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「ホスピーラ」

投与時チェックシート

投与予定日（投与前24時間以内）に末梢血液検査を必ず実施してください。

投与禁忌（次の患者には投与しないこと）
該当する場合は、本剤の投与を中止又は延期してください。

☐ 骨髄機能抑制のある患者
☐ 白血球数が 3,000/mm³ 未満（白血球数： /mm³）
☐ 血小板数が 10 万 /mm³ 未満（血小板数： 万 /mm³）
☐ 白血球数又は血小板数の急激な減少傾向あり
☐ 感染症を合併している患者
（発熱や CRP の異常高値にもご注意ください）
☐ 下痢（水様便）のある患者
☐ 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
☐ 間質性肺炎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（総ビリルビン値： mg/dL）
☐ アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
☐ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

☐ 肝障害のある患者
☐ 全身衰弱が著しい患者
☐ 腎障害のある患者
☐ 高齢者
☐ 糖尿病の患者
☐ 小児

カルテ等に貼付してご活用ください。

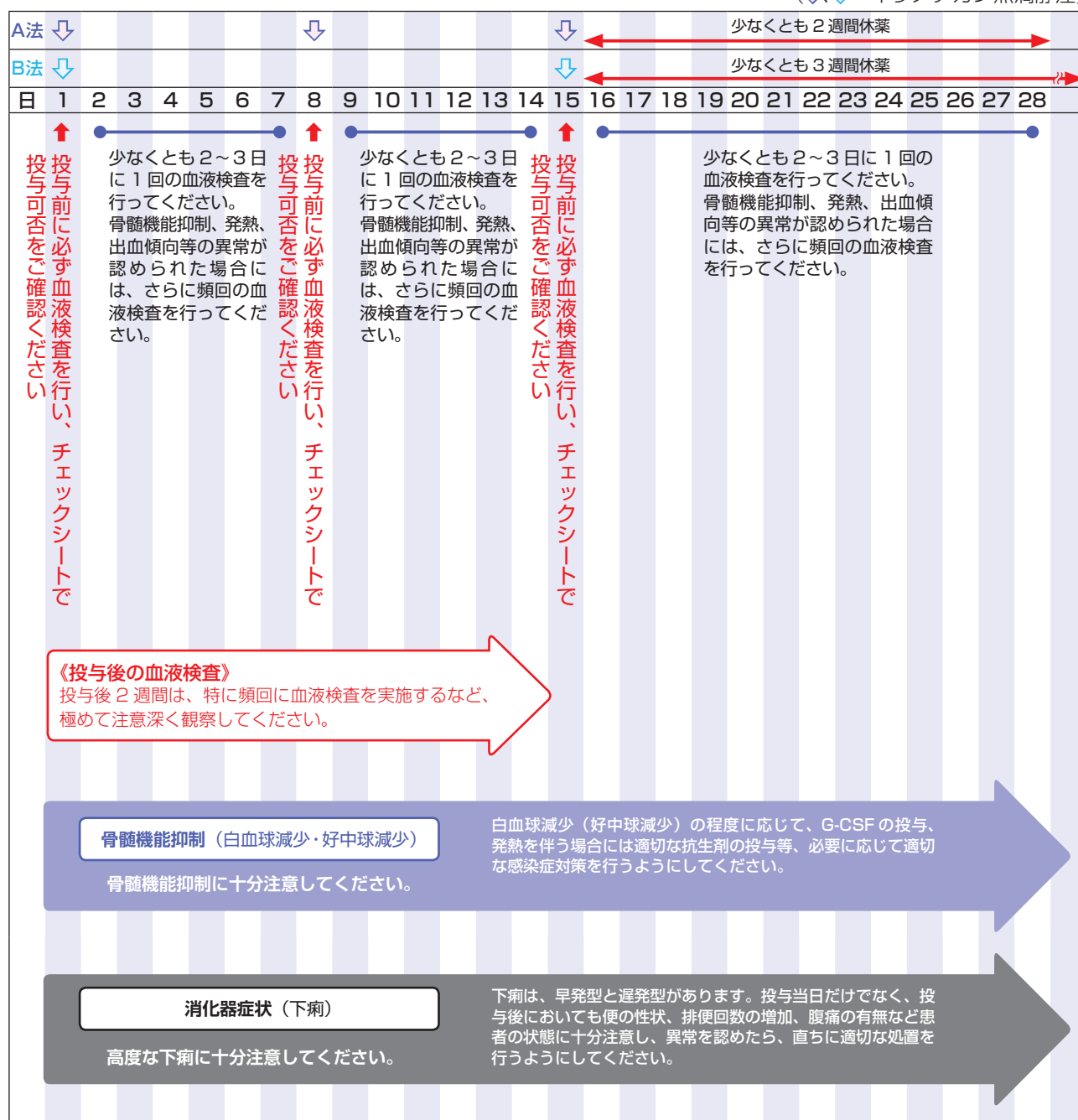
2013年7月作成 2013.07 12733-1/N2 29 GMJ0.2

投与方法と注意事項

A 法・B 法（単独投与）

2. 投与予定時の投与可否判断

(↕、↕=イリノテカン点滴静注)



<次クール開始時>（24 ページ「次クールを開始する際の注意」を参照してください）

- 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
- 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

C 法（単独投与）：悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）

C法では重篤な副作用が発現しやすいので、特に前治療の程度及び患者の状態を十分に考慮して投与してください。

2. 投与予定時の投与可否判断



＜次クール開始時＞（24 ページ「次クールを開始する際の注意」を参照してください）

- 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
- 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

D 法 (单独投与)：小兒恶性固形腫瘍

(↓=イリノテカン点滴静注)

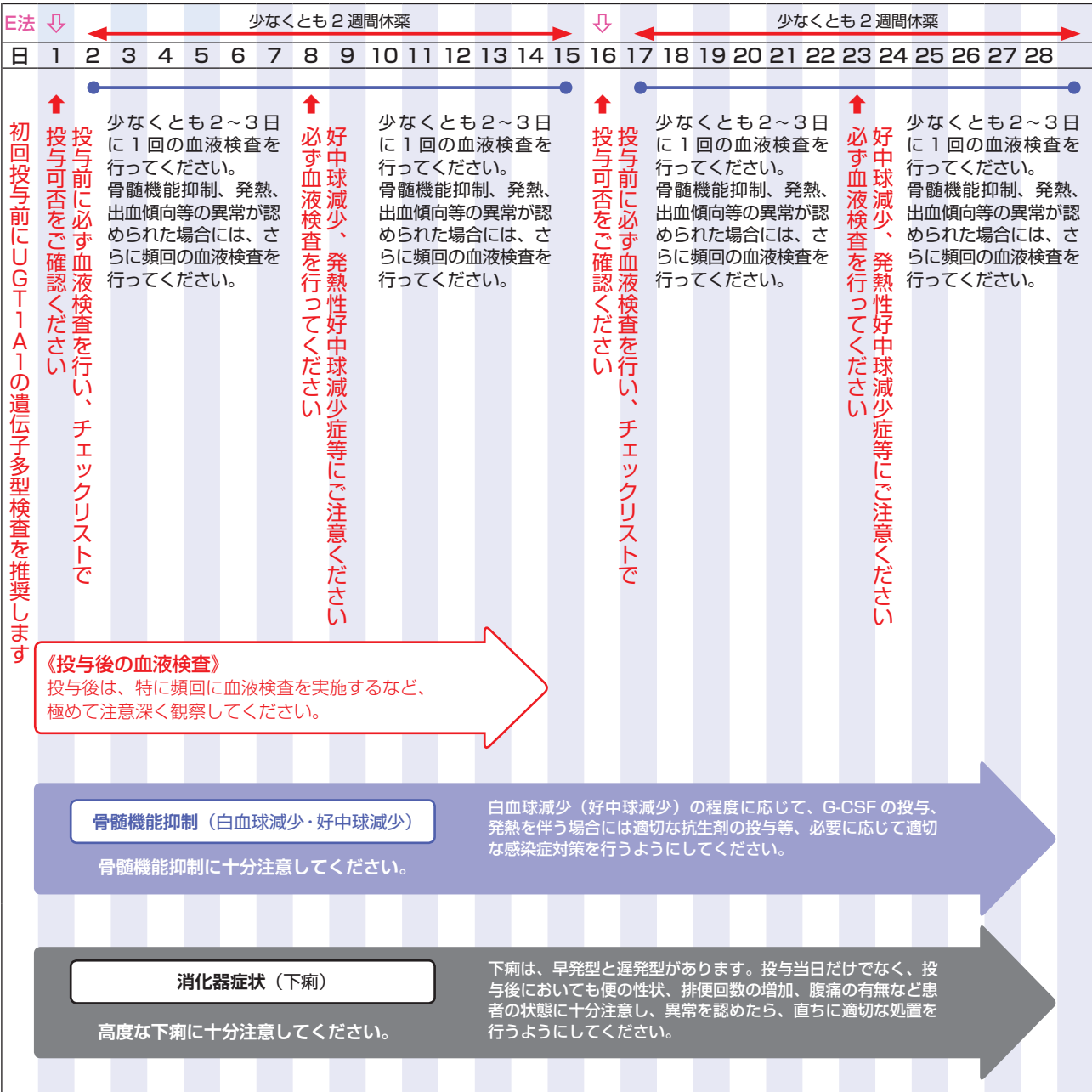
[illegible]

＜次クール開始時＞（24 ページ「次クールを開始する際の注意」を参照してください）

- 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
- 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

E 法 (FOLFIRINOX 法) : 治癒切除不能な膵癌

(↓=イリノテカン点滴静注)



2. 投与予定時の投与可否判断

＜次クール開始時＞ (FOLFIRINOX 適正使用ガイド 19～21 ページ「次サイクルを開始する際の注意」を参照してください)

- 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
- 「2 サイクル目以降の投与可能条件 (19 ページ)」を満たす状態へ回復していることを確認してから、投与を開始してください
- 前サイクルで副作用が発現した場合、「減量基準 (20 ページ)」、「減量時の投与量 (21 ページ)」を参照の上、適宜減量してください

3. 投与後における患者状態の把握

臨床検査

本剤投与後には、骨髄機能抑制、高度な下痢など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、速やかな対処を可能にするため、**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、本剤の投与を数回繰り返した後であっても、突発的に出現することがあります。したがって、各サイクル、各回の本剤投与後には、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、及び出血傾向など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、患者状態を非常に注意深く観察してください。

投与初期における注意

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 週間頃までに症状が最も悪くなります。副作用が発現している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、自覚症状及び他覚症状の観察を十分に行うなど、患者状態を極めて注意深く観察してください。**

4. 副作用発現時の適切な処置

白血球減少（好中球減少）

投与予定日（投与前 24 時間以内）のみならず、投与後に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状態に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに以下に示すような処置をとってください。

異常が認められた場合に可能な限り早く以下の処置を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 などの白血球増多剤の投与

G-CSF 投与中又は投与直後に本剤を投与すると、白血球が急激に減少することが懸念されますのでご注意ください。

発熱時の抗生剤投与

細菌学的検査を実施し、原因菌が特定されるまでは、広範な菌に対する抗菌効果があり抗菌力が強い抗生剤を投与してください。

重症感染症（敗血症、肺炎など）

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、及び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及び好中球減少により、さらに感染症が発現しやすくなります。このような状態のときに、敗血症、肺炎などの重症感染症が発現した場合には急激に症状が進行したり、難治性となる場合があります。死亡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 の異常高値などが認められた場合には、速やかに以下に示すような処置をとってください。

異常が認められた場合に可能な限り早く原因菌の特定と適切な抗生剤の投与を行うことが重要です。

細菌学的検査を実施し、原因菌が特定されるまでは、広範な菌に対する抗菌効果があり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、速やかに適切な抗生剤を選択し投与してください。

原因菌が特定できず、症状が軽快しない場合は、カンジダなどの深在性真菌症である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、悪性腫瘍患者では凝固が亢進し、悪性腫瘍に起因する DIC が発現しやすい状態にあります。本剤投与後に DIC を疑う凝固異常などが認められた場合には、速やかに以下に示すような処置をとってください。

異常が認められた場合に可能な限り早く抗凝固療法を行うことが重要です。

DIC の治療には、凝固亢進原因除去のための基礎疾患の治療が必要です。しかし、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、抗凝固療法を実施してください。

下痢、腸炎

本剤投与による下痢は作用機序の側面から、以下の2つの機序が考えられます。

早発型：本剤の投与中又は投与直後に発現します。コリン作動性の症状であると考えられ、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って緩和することがあります。

遅発型：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。

しかしながら、臨床では両者の区別は明確でなく、投与後は便の性状、排便回数、及び腹痛の有無などに十分な注意を払う必要があります。現在のところ確実な防止方法は確立されていませんが、経験から次のような対処方法が考えられます。

軽度な下痢（軟便程度）

経過観察、又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、1週間以内に回復しますが、本剤の継続投与によって「水様便」に変化することがあり、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、及び循環血液量減少性と考えられるショック（循環不全）を併発するおそれがあります。したがって、このような場合、速やかに本剤投与を中止し、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を発症する例もあるので、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。

腸炎の発現機序としては、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・好中球減少などを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。

現在のところ確実な防止方法は確立されていませんが、経験から次のような対処方法が考えられます。

高度な下痢に重篤な白血球（好中球）減少を伴った場合

腸管粘膜傷害による感染症及び感染性腸炎を防止するため、速やか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を実施してください。

腸管穿孔

腸管穿孔の発現機序としては、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いたる可能性が考えられます。

また、腸管蠕動を抑制する薬剤と本剤とを併用投与すると、腸管麻痺及び腸閉塞発現の可能性が高くなることが推測されます。この場合、脱抱合されたSN-38の排泄が二次的に阻害され、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は、注意が必要です。

本剤投与後に腸管穿孔を疑う異常などが認められた場合は、速やかに以下に示すような処置をとってください。

消化管出血

消化管出血の発現機序としては、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。

本剤投与後に重篤な消化管出血（下血、血便を含む）が認められた場合は、速やかに以下に示すような処置をとってください。

異常が認められた場合に可能な限り早く内視鏡検査などを実施及び処置を行うことが重要です。

重篤な消化管出血（下血、血便を含む）を認めた場合には、内視鏡検査などを実施し、その出血原因に応じた処置（止血剤、適切な抗生剤の投与、内視鏡的止血術など）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、腸管穿孔にいたる症状として重要です。また、脱抱合された SN-38 の排泄が腸管麻痺、腸閉塞によって二次的に阻害され、骨髓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及び腸閉塞を疑う異常などが認められた場合は、速やかに以下に示すような処置をとってください。

異常が認められた場合に可能な限り早く腸閉塞の確認及び処置を行うことが重要です。

高度な便秘、腹痛、腹部膨満、及び嘔吐などが持続した場合は、腹部 X 線検査などを行い、腸閉塞を認めた場合は絶食、輸液、経鼻胃管やイレウス管留置による消化管内の減圧、及び感染症対策の実施などの保存的療法を行い、同時に腸管蠕動運動亢進剤など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としては、他の多数の抗悪性腫瘍剤と同様、延髄にある化学受容器引金帯（Chemoreceptor Trigger Zone：CTZ）及び嘔吐中枢（Vomiting Center：VC）を介して発現すると考えられます。また、これらの副作用により体重減少、全身倦怠感、脱水、及び電解質異常などをきたすこともあります。本剤投与後は十分な観察を行い、悪心・嘔吐、食欲不振を認めた場合には、以下に示すような処置をとってください。

異常が認められた場合に制吐剤投与ならびに輸液投与を行うことが重要です。

悪心・嘔吐、食欲不振を認めた場合には、制吐剤（5-HT₃拮抗剤など）の投与や、必要に応じて輸液投与を開始するなどの処置を行ってください。

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、及び呼吸困難などが認められます。これらの症状が発現した場合は、速やかに本剤の投与を中止して、以下に示すような処置をとってください。

異常が認められた場合に速やかに本剤の投与を中止し、ステロイド療法を行うことが重要です。

間質性肺炎の発現時には、速やかに本剤の投与を中止し、ステロイドの投与を行い、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も行ってください。

ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあります。十分に観察を行い、呼吸困難、血圧低下などの異常が認められた場合は、速やかに本剤の投与を中止して、以下に示すような処置をとってください。

異常が認められた場合に速やかに本剤の投与を中止し、可能な限り早くショック、アナフィラキシーに対する処置を行うことが重要です。

ショック、アナフィラキシーに対する処置として、速やか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などを行ってください。

肝機能障害、黄疸

本剤は胆汁排泄型薬剤であり、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測されます。定期的に検査を行うなど、十分に観察を行い、異常が認められた場合は本剤の減量や休薬などを行うと同時に、病態に応じて肝庇護剤などを投与することを考慮してください。また、黄疸が認められた場合は速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

急性腎不全

定期的に検査を行うなど、十分に観察を行い、異常が認められた場合は減量、休薬などを行うと同時に、病態に応じて利尿剤及び輸液などの投与、透析治療の実施を考慮してください。

血栓塞栓症

血栓塞栓症（肺塞栓症、静脈血栓症）の発現機序としては、一般に、癌細胞のみならず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。十分に観察を行い、異常が認められた場合は投与を中止すると同時に、病態に応じて血栓溶解療法などの実施を考慮してください。

脳梗塞

脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

心筋梗塞、狭心症発作

心筋梗塞、狭心症発作の発現機序としては、肺塞栓症、静脈血栓症と同様に、本剤による血管傷害が凝固能亢進の因子となり、結果的に冠動脈などの血行動態に影響する可能性や、激しい嘔吐や下痢などによる体力消耗の影響が考えられます。十分に観察を行い、異常が認められた場合は投与を中止するとともに、狭心症発作の緩解など、病態に応じた処置をとってください。

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ます。したがって、十分に観察を行い、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するとともに、抗不整脈剤の投与など、病態に応じた処置をとってください。

5. 2クール目以降の投与における留意点

次クールを開始する際の注意

- ▶ 前クールの治療によって発現した副作用が回復してから投与を開始してください。FOLFIRINOX 法においては、「用法・用量に関連する使用上の注意 2 クール目以降の投与可能条件（6 ページ）」を満たす状態へ回復していることを確認してください。
- ▶ 再度、血液検査の実施及び患者状態の把握と投与可否判断を行ってください。投与予定日には「2. 投与予定時の投与可否判断 12 ～ 18 ページ」を確認してください。

前クールに副作用が発現した場合

減量及び休薬など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（ $2,000/\text{mm}^3$ 未満）、好中球減少（ $1,000/\text{mm}^3$ 未満）、又は下痢（水様便）が認められた場合は、副作用の回復を確認後、本剤投与量を減量することにより、その後の副作用が軽減すると考えられます。
- グレード 4 の白血球減少（ $1,000/\text{mm}^3$ 未満）、好中球減少（ $500/\text{mm}^3$ 未満）、又は下痢（出血、脱水、電解質異常を伴う）が認められた場合は本剤の投与を中止してください。

FOLFIRINOX 法においては、FOLFIRINOX 療法適正使用ガイド「5. 次サイクルを開始する際の注意」の 2 サイクル目以降の投与可能条件（19 ページ）、減量基準（20 ページ）、減量時の投与量（21 ページ）を参考にしてください。

Memo

外来治療移行時における注意

副作用発現状況の確認

白血球減少と下痢は、最初のクールから発現及び悪化するおそれがあり、副作用が発現したにもかかわらず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。本剤を使用した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。

- 本剤の副作用及び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
- 発現した副作用が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、十分な対処がとれる体制下にある患者

したがって、少なくとも最初のクールでは入院治療を行い、頻回に血液検査を実施するとともに、自覚症状及び他覚症状の観察を十分に行うなど、患者状態を注意深く観察して副作用発現状況を確認してください。その上で、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。

患者への説明及び指導

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

■ 外来治療移行時における患者への説明及び指導ポイント

- ・ 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）と下痢であること
- ・ 白血球減少や下痢が現れた場合には、早期発見、早期治療が重要であること
- ・ 本剤投与後は、体温を測定し、排便状況を記録しておくなど、身体状態の観察が必要であること
- ・ 発熱やのどの痛みなどの感染症の症状、軟便、下痢（水様便）、排便回数の増加（1日4回以上）、及び腹痛等が認められた場合は、速やかに主治医、看護師、及び薬剤師に申し出ること
- ・ 上記以外にも、気になる症状がある場合は、主治医、看護師、及び薬剤師に申し出ること

外来投与日における注意

外来治療であっても、本剤の各投与予定日（投与前24時間以内）に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認すると同時に、患者の状態を把握し、「禁忌」及び「慎重投与」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。

6. 警告・禁忌、使用上の注意

■ 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. イリノテカン塩酸塩水和物の臨床試験において、骨髓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。

(1) 骨髓機能抑制のある患者	(2) 感染症を合併している患者
(3) 下痢（水様便）のある患者	(4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
(5) 間質性肺炎又は肺線維症の患者	(6) 多量の腹水、胸水のある患者
(7) 黄疸のある患者	(8) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
(9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	
 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、骨髓機能抑制、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. 骨髓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 $7.5/\text{mm}^3$ 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 $7.5/\text{mm}^3$ 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、骨髓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。

■ 禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 骨髓機能抑制のある患者
[骨髓機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。]
2. 感染症を合併している患者
[感染症が増悪し、致命的となることがある。]
3. 下痢（水様便）のある患者
[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。]
4. 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
[腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
5. 間質性肺炎又は肺線維症の患者
[症状が増悪し、致命的となることがある。]
6. 多量の腹水、胸水のある患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
7. 黄疸のある患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
8. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
9. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■ 使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者[肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。]
- (2) 腎障害のある患者[腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。]
- (3) 糖尿病の患者（十分な管理を行いながら投与すること）[高度な下痢の持続により脱水、電解質異常を起こして糖尿病が増悪し、致命的となるおそれがある。]
- (4) 全身衰弱が著しい患者[副作用が強く発現するおそれがある。]
- (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (6) 小児（「小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は点滴静注により使用すること。
- (2) **重篤な過敏反応**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状（呼吸困難、血圧低下等）が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) **骨髓機能抑制、高度な下痢等**の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、**頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。

1) 骨髓機能抑制

本剤の投与にあたっては、白血球の変動に十分留意し、投与予定日の白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 未満（肺癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 $7.5/\text{mm}^3$ 未満）の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。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（肺癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 $7.5/\text{mm}^3$ 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、骨髓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 $3,000/\text{mm}^3$ 以上かつ血小板数が $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上（肺癌 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、骨髓機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。

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

2) 下痢

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

下痢が発現した場合には、以下の事項に留意すること。

- 高度な下痢の持続により、脱水及び電解質異常等をきたし、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、次のような処置を行うこと。
- ・ ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与を行うこと（ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、ロペラミド塩酸塩等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないこと）。
- ・ 脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行うこと。
- ・ 重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、適切な抗生剤の投与を考慮すること。

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

なお、本剤による下痢に関しては、以下の2つの機序が考えられている。

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

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

- (4) 重症感染症、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎及び間質性肺炎の発現又は増悪に十分注意すること。
- (5) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度にあられるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- (6) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- (7) 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すること。
- (8) Gilbert 症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髓機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意すること。
- (9) 本剤の活性代謝物 (SN-38) の主な代謝酵素である UDP- グルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronosyl-transferase, UGT) の 2 つの遺伝子多型 (UGT1A1*6, UGT1A1*28) について、いずれかをホモ接合体 (UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28) 又はいずれもヘテロ接合体 (UGT1A1*6/*28) としてもつ患者では、UGT1A1 のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38 の代謝が遅延することにより、重篤な副作用 (特に好中球減少) 発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること。
- (10) 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) を熟読すること。

3. 相互作用

- (1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 レイアタツ	骨髓機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	本剤の活性代謝物 (SN-38) は、主に肝の UDP- グルクロン酸転移酵素 1A1 (UGT1A1) によりグルクロン酸抱合体 (SN-38G) となる。UGT 阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

- (2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髓機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤は、動物実験で筋収縮増強作用が認められている。
CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール ミコナゾール 等 マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン 等 リトナビル ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン モザバブタン塩酸塩 等 グレープフルーツジュース	骨髓機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物 (SN-38) に変換されるが、CYP3A4 により一部無毒化される。CYP3A4 を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4 による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによる SN-38 の生成がその分増加し、SN-38 の全身曝露量が増加することが考えられる。
CYP3A4 誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール 等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の活性代謝物 (SN-38) の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物 (SN-38) に変換されるが、CYP3A4 により一部無毒化される。CYP3A4 を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4 による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによる SN-38 の生成がその分減少し、SN-38 の全身曝露量が減少することが考えられる。
ソラフェニブトシル酸塩	骨髓機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物 (SN-38) は、主に肝の UDP- グルクロン酸転移酵素 1A1 (UGT1A1) によりグルクロン酸抱合体 (SN-38G) となる。UGT1A1 阻害作用のあるソラフェニブトシル酸塩との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物 (SN-38) の血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、本剤の活性代謝物 (SN-38) の AUC が約 40% 増加したとの報告がある。
レゴラフェニブ水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物 (SN-38) は、主に肝の UDP- グルクロン酸転移酵素 1A1 (UGT1A1) によりグルクロン酸抱合体 (SN-38G) となる。 UGT1A1 阻害作用のあるレゴラフェニブ水和物との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物 (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% 減少したとの報告がある。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(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、発熱性好中球減少等があらわれるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
また、高度な骨髄機能抑制の持続により、次のような疾患を併発し、死亡した例も報告されているので、頻回に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

・重症感染症 (敗血症、肺炎等)

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

・播種性血管内凝固症候群 (DIC)

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

- 2) **高度な下痢、腸炎**：下痢、大腸炎、小腸炎、腸炎 (部位不明) があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック (循環不全) を併発し、死亡した例も報告されているので、十分に注意すること。

- 3) **腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞**：腸管穿孔、消化管出血 (下血・血便を含む)、腸管麻痺、腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

なお、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発し、死亡した例が報告されている。

これらの症例の中には、腸管蠕動を抑制する薬剤 (ロペラミド塩酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物等) の併用例があるので、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意すること。

- 4) **間質性肺炎**：間質性肺炎があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 6) **肝機能障害、黄疸**：肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) **急性腎不全**：急性腎不全があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 8) **血栓塞栓症**：肺塞栓症、静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) **脳梗塞**：脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **心筋梗塞、狭心症発作**：心筋梗塞、狭心症発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) **心室性期外収縮**：心室性期外収縮があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次表の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて

投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	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
肝 臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇
腎 臓	腎機能障害 (BUN 上昇、クレアチニン上昇等)、クレアチニンクリアランス低下、電解質異常、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常、乏尿
呼吸器	呼吸困難、 PaO_2 低下、気管支炎、上気道炎、咽頭炎、鼻炎、発声障害、咽頭知覚不全、口腔咽頭不快感、咽頭痛、咳嗽
過敏症	発疹、痒痒感、蕁麻疹
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
循環器	頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸、不整脈、徐脈、心房細動、高血圧
その他	倦怠感、発熱、熱感、発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、腹水、鼻汁、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿、脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸部不快感、胸痛、関節痛、筋痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、体重増加、体重減少、LDH 低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP 上昇、注射部位反応 (発赤、疼痛等)、血管炎、流涙

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、排泄が遅れることから、骨髓機能抑制、下痢等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔に留意すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性作用が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

- (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、慎重に投与すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- (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安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

- (1) 調製時：
本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- (2) 投与経路：
必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- (3) 投与时：
1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。
2) 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。
3) 本剤は光に不安定なので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。

9. その他の注意

欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験において、イリノテカン塩酸塩水和物とシスプラチン併用投与群 (イリノテカン塩酸塩水和物 80mg/m² を第 1、8 日目、シスプラチン 80mg/m² を第 1 日目に投与し 3 週毎に繰り返す) での治療関連死が 39 例中 4 例に認められ、臨床試験が中断された。その後、イリノテカン塩酸塩水和物の投与量を 65mg/m² に減量し、臨床試験は再開され、試験は終了となった。なお、イリノテカン塩酸塩水和物減量後の治療関連死は 202 例中 7 例であった⁴⁾。

4) Zatloukal P, et al : A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol* 21 : 1810-1816, 2010



販売＜資料請求先＞

持田製薬株式会社

東京都新宿区四谷1丁目7番地

☎ 0120-189-522 (くすり相談窓口)



製造販売元(輸入元)

ホスピーラ・ジャパン株式会社

大阪市中央区城見 1-2-27