

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE

抗悪性腫瘍剤 劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「ハルレイ」 イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「ハルレイ」 イリノテカン塩酸塩水和物注射液

適正使用ガイド

【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。

目 次

はじめに	1
1. 適正な患者の選択	1
2. 本剤の用量規制因子	1
3. 十分な経験を持つ医師による使用	1
4. 患者への十分な説明と同意	1
投与の流れ	2
I 適正な患者選択	3
1. 患者への十分な説明と同意	3
2. 効能・効果、用法・用量、投与方法	3
3. 手術後の補助療法について	4
4. 禁忌	4
5. 慎重投与	4
6. イリノテカン塩酸塩水和物の代謝機序と代謝に影響を与える因子	5
7. 相互作用：併用禁忌	7
8. 相互作用：併用注意	7
II 投与前の確認事項	9
1. 血液検査による患者の状態の把握と投与可否判断	9
2. 骨髄機能抑制、感染症発現の有無の確認	9
3. 下痢の有無の確認	9
4. 禁忌の遵守	9
5. 慎重投与項目の確認	10
6. 「投与時のチェックシート」のご使用について	10
7. 投与方法と注意事項	11

Ⅲ 投与後の患者の状態の把握	15
1. 頻回に臨床検査を行う	15
2. 投与初期における注意	15
3. 次クールを開始する時の注意	15
4. 減量・休薬	15
5. 膀胱癌FOLFIRINOX法の次クール開始時の注意、減量・休薬	16
6. 外来治療移行時における注意	17
Ⅳ 副作用発現時の適切な処置	18
1. 白血球減少(好中球減少)	18
2. 重症感染症(敗血症、肺炎等)	18
3. 播種性血管内凝固症候群	19
4. 下痢、腸炎	19
5. 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞	19
6. 悪心・嘔吐、食欲不振	20
7. 間質性肺炎	20
8. ショック、アナフィラキシー様症状	20
9. 肝機能障害、黄疸	20
10. 急性腎不全	21
11. 血栓塞栓症	21
12. 脳梗塞	21
13. 心筋梗塞、狭心症発作	21
14. 心室性期外収縮	21
Ⅴ 警告、禁忌、使用上の注意	22

はじめに

イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg・100mg「ハルレイ」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、抗腫瘍活性をあらわすがん化学療法剤です。

この適正使用ガイドは、本剤の適正使用を推進するとともに、投与患者の安全を確保するための適正な投与患者の検討、投与前の注意事項、副作用等に対する処置について解説しています。

本剤の投与に際しましては、最新の添付文書及び本適正使用ガイドを熟読いただきますようお願いいたします。

1. 適正な患者の選択

「禁忌」に該当する患者へ投与した場合、致命的な経過をたどることがあります。そのため、禁忌に該当する患者には投与しないよう、適切に患者を選択してください。

2. 本剤の用量規制因子

本剤の用量規制因子(DLF)は、**白血球減少と下痢**です。

本剤投与開始後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止又は延期し、適切な処置を行ってください。

3. 十分な経験を持つ医師による使用

本剤投与後における骨髓機能抑制及び下痢に関しては、急激な重篤状態となり、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。**

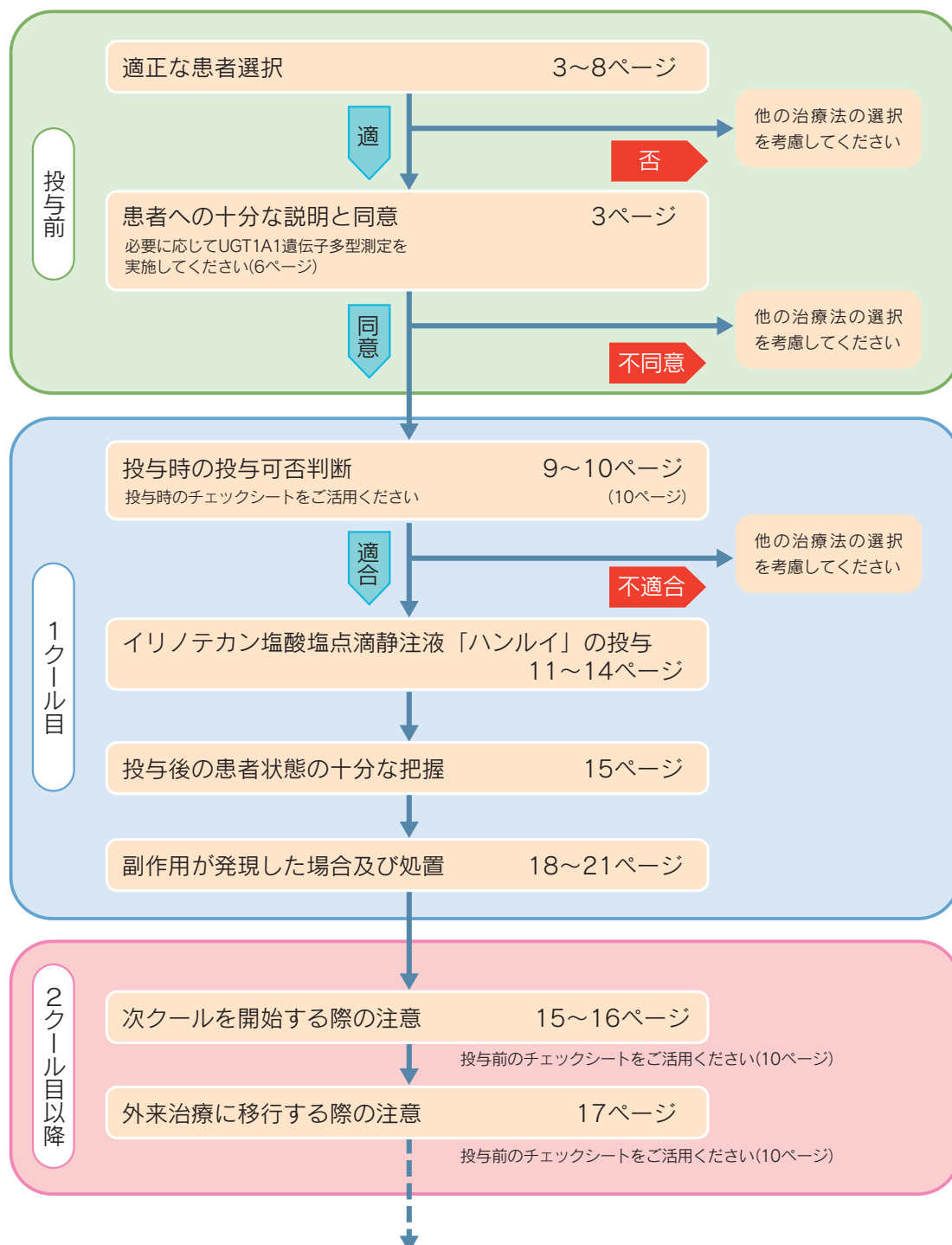
また、緊急時に十分に措置できる医療施設で使用する必要があります。

4. 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、外来治療への移行に際しては、患者又はその家族に、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。(17ページ「6. 外来治療移行時における注意」参照)。

投与の流れ



I 適正な患者選択

1. 患者への十分な説明と同意

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してください。

また、外来治療への移行に際しては、患者又はその家族に、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。（17ページ「6. 外来治療移行時における注意」参照）

2. 効能・効果、用法・用量、投与方法

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。

効能・効果(適応癌腫)	用法				
	A法	B法	C法	D法	E法
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					○

* A法又はB法のいずれかを使用

用法	用量	投与方法
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/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。 なお、投与量は、年齢、症状により適宜増減する。	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。
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/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。 なお、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/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。 なお、投与量は、年齢、症状により適宜増減する。	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。
D法	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。 なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。	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。
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、投与量は、患者の状態により適宜減量する。	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。

3. 手術後の補助療法について

本剤による手術後の補助療法については有効性、安全性は確立しておりませんので、十分ご注意ください。

4. 禁忌

「禁忌」に該当する患者へ投与した場合、致命的な経過をたどることがあります。**禁忌に該当する患者には投与しないよう、適切に患者を選択してください。**

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 骨髄機能抑制のある患者
〔骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。〕
2. 感染症を合併している患者
〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕
3. 下痢(水様便)のある患者
〔下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。〕
4. 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
〔腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。〕
5. 間質性肺炎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

5. 慎重投与

「慎重投与」に該当する患者へ投与した場合、重篤な副作用が発現するリスクが高くなると考えられます。**本剤の投与が適切と考えられる患者にのみ投与してください。**

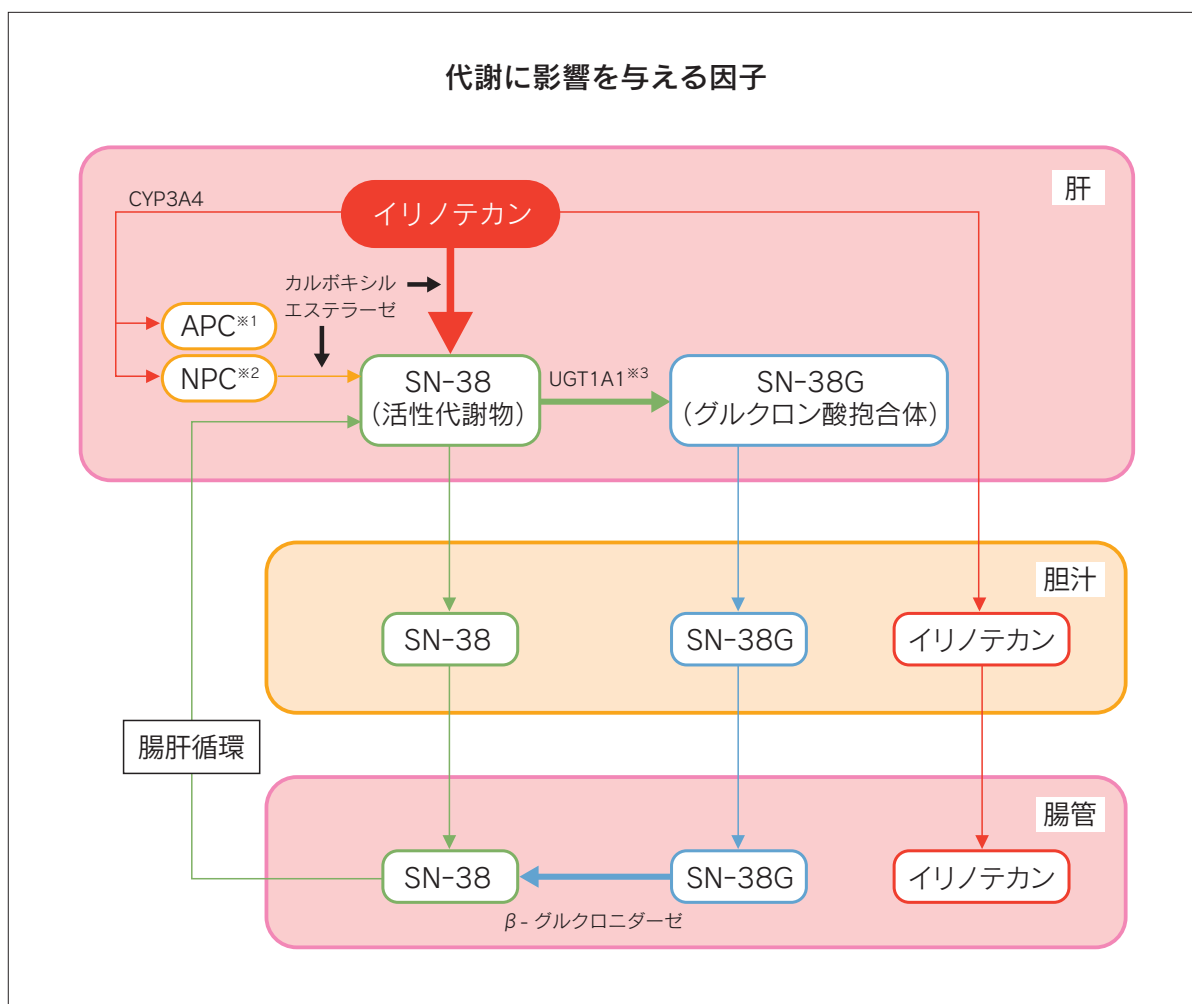
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 肝障害のある患者
〔肝障害が悪化及び副作用が強くと発現するおそれがある。〕
 - (2) 腎障害のある患者
〔腎障害が悪化及び副作用が強くと発現するおそれがある。〕
 - (3) 糖尿病の患者(十分な管理を行いながら投与すること)
〔高度な下痢の持続により脱水、電解質異常を起こして糖尿病が増悪し、致命的となるおそれがある。〕
 - (4) 全身衰弱が著しい患者
〔副作用が強くと発現するおそれがある。〕
 - (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - (6) 小児(「小児等への投与」の項参照)

6. イリノテカン塩酸塩水和物の代謝機序と代謝に影響を与える因子

代謝機序

本剤の有効成分であるイリノテカン[®]は、プロドラッグであり、主に肝臓のカルボキシルエステラーゼにより、抗腫瘍活性を示す活性代謝物SN-38に変換されます。また、イリノテカン[®]は、チトクロームP450 3A4(CYP3A4)により、APC^{※1}やNPC^{※2}等の不活性代謝物にも変換されます。NPCは、肝のカルボキシルエステラーゼにより、SN-38に変換されます。

また、SN-38は、肝臓でUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(Uridine diphosphate-Glucuronosyltransferase 1A1 : UGT1A1)によりグルクロン酸抱合を受けて不活化され、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。腸管内に排泄されたSN-38Gは、腸内細菌が持つ β -グルクロニダーゼにより脱抱合されてSN-38となり、その一部は腸肝循環により体循環に移行します。



※1 APC：イリノテカンの代謝物。7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin

※2 NPC：イリノテカンの代謝物。7-ethyl-10-(4-amino-1-piperidino)carbonyloxycamptothecin

※3 UGT1A1：UGTの分子種の一つ。薬物代謝において重要な役割を果たす。

イリノテカン塩酸塩水和物の代謝に影響を与える因子

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代謝遅延	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	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患者(Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者)	SN-38代謝遅延	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	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代謝遅延	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(ソラフェニブトシル酸塩、レゴラフェニブ水和物)の併用	SN-38代謝遅延	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
ラパチニブルトシル酸塩水和物(機序不明)の併用	不明	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*6及びUGT1A1*28をもつ患者への注意

UGTには、遺伝子多型が存在することが知られています。

本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素である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ます。

これらの遺伝子多型を持つ患者に本剤を投与する際は、重篤な副作用の発現に十分注意してください。

UGT1A1*6とUGT1A1*28の遺伝子多型の分類

遺伝子型		UGT1A1*28		
		-/-	-/*28	*28/*28
UGT1A1*6	-/-			ハイリスク群 UGT1A1*28ホモ接合体 UGT1A1*28/*28
	-/*6		ハイリスク群 複合ヘテロ接合体 UGT1A1*6/*28	存在しないか、極めてまれ
	*6/*6	ハイリスク群 UGT1A1*6ホモ接合体 UGT1A1*6/*6	存在しないか、極めてまれ	存在しないか、極めてまれ

Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者への注意

Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合能の低い患者においては、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、十分な注意が必要です。

参考

Gilbert(ジルベール)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。

7. 相互作用：併用禁忌(使用しないでください)

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 (レイアタッツ)	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。

8. 相互作用：併用注意(併用に注意してください)

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 モザバプタン塩酸塩 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。
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、Cmaxがそれぞれ22%増加及び9%減少したとの報告がある。

Ⅱ 投与前の確認事項

1. 血液検査による患者の状態の把握と投与可否判断

- ① **投与前24時間以内**に必ず末梢血液検査を実施して、結果を投与前に確認してください。
- ② 患者の状態を把握し、「禁忌」、「慎重投与」の各項目を確認した上で、本剤投与の可否を慎重に判断してください。

2. 骨髄機能抑制、感染症発現の有無の確認

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。

☐ **白血球数3,000/mm³未満**

G-CSF、副腎皮質ステロイドの投与中において、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)**

☐ **骨髄機能抑制が疑われる場合**

(白血球数3,000/mm³以上かつ血小板数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、血小板数が急激な減少傾向にある等)

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等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。

☐ **白血球数の異常高値**

☐ **感染症が疑われる場合(発熱、CRPの異常値 等)**

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。

3. 下痢の有無の確認

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**

☐ **下痢(水様便)**

☐ **腹痛**

4. 禁忌の遵守

投与予定日に、禁忌に該当しないことを再度確認し、**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を投与中の患者**

☐ **間質性肺炎又は肺線維症の患者**

☐ **黄疸のある患者**

☐ **本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**

5. 慎重投与項目の確認

投与予定日に、次の項目に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。

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

6. 「投与時のチェックシート」のご使用について

本剤投与の可否判断には、「投与時のチェックシート」をご使用ください

添付文書に記載の「禁忌」や「慎重投与」が遵守されなかった場合には、重篤な副作用の発現率が高くなることが確認されています。本剤のご使用に際しては、「使用上の注意」に記載されている事項に留意した、慎重な投与が必要です。

これらの留意事項を確認しながら、投与の可否判断を行えるよう、「投与時のチェックシート」として、カルテ等に貼付できる「付箋版」を用意しています。

本剤の投与をお考えの際には、弊社医薬品情報センターにご連絡をお願いいたします。

● 投与時のチェックシート

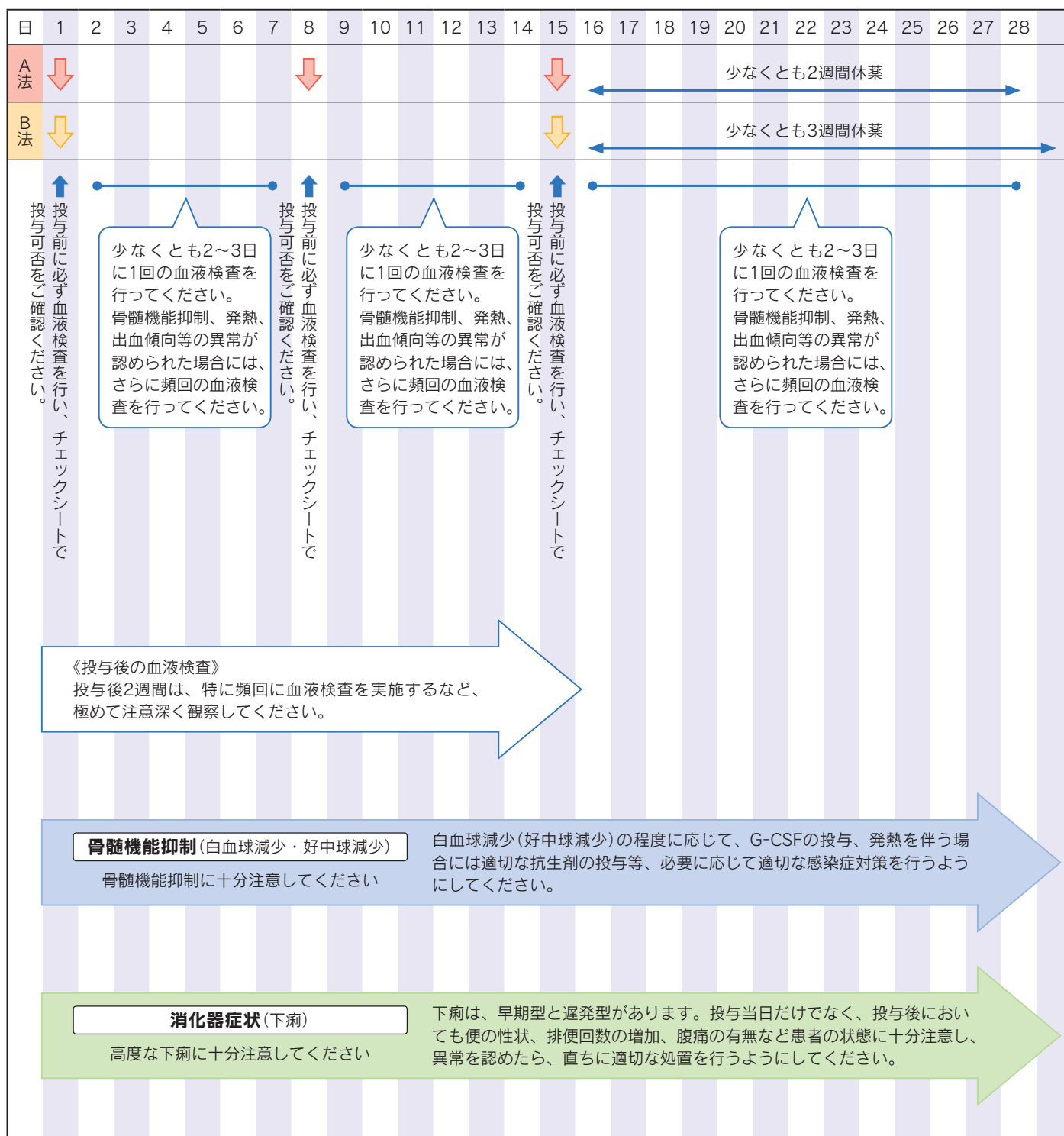
イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「ハンルイ」 イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「ハンルイ」 投与時のチェックシート ※カルテ等に貼付してご活用ください 投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施してください。 投与禁忌 (次の患者には投与しないこと) <u>該当する場合は、本剤の投与を中止又は延期してください。</u> ☐ 骨髄機能抑制のある患者 ☐ 白血球数が3,000/mm³未満 (白血球数: /mm³) ☐ 血小板数が10万/mm³未満 (血小板数: 万/mm³) ☐ 白血球数又は血小板数の急激な減少傾向あり ☐ 感染症を合併している患者 (発熱やCRPの異常高値にもご留意ください) ☐ 下痢 (水様便) のある患者 ☐ 腸管麻痺、腸閉塞のある患者 ☐ 間質性肺炎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 ☐ 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

7. 投与方法と注意事項

1. A・B法(単独投与)

A法：1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬します。

B法：1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬します。



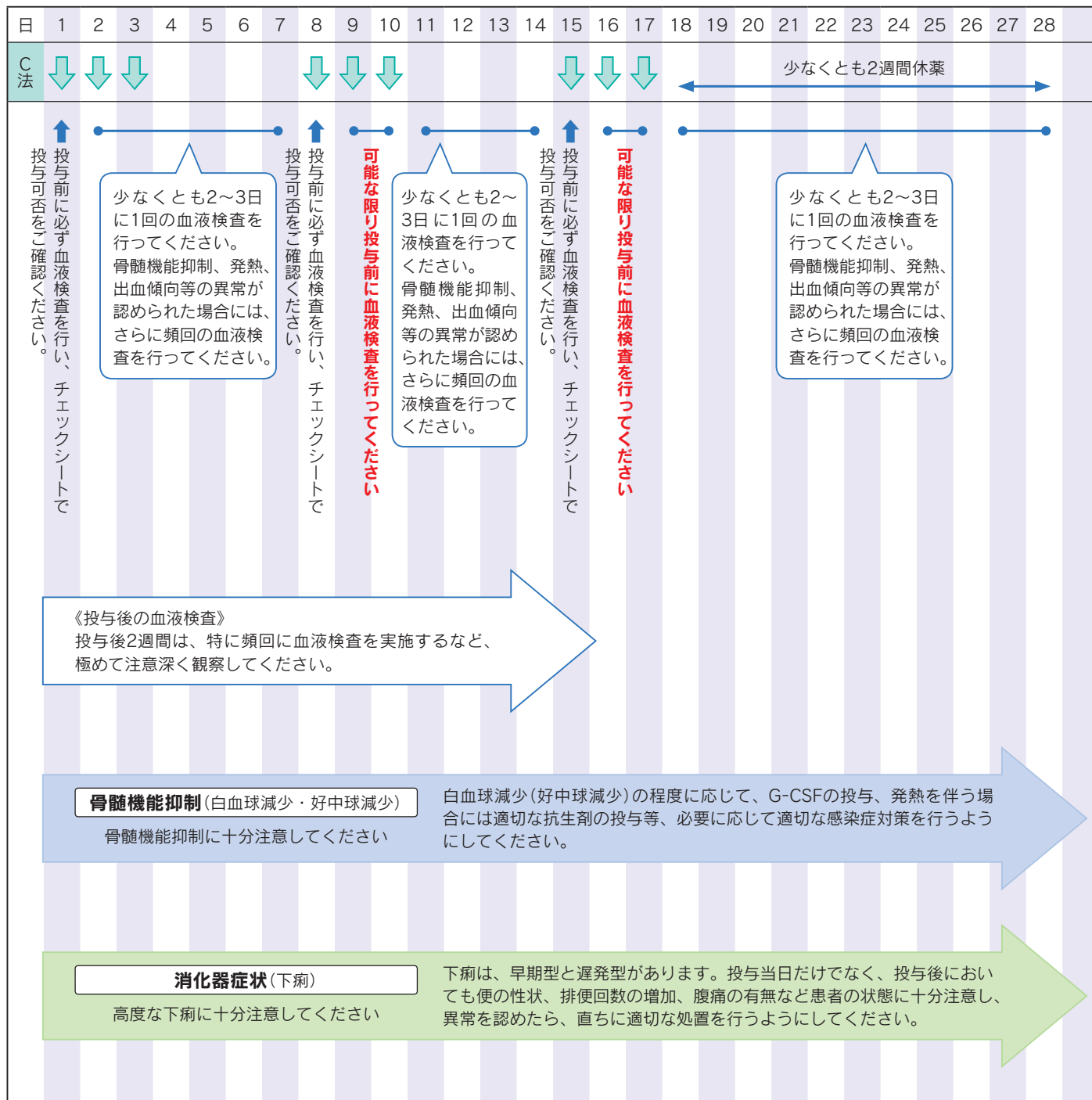
〈次クール投与開始時〉

必ず、前クールの治療による副作用が回復してから、投与を開始してください。

再度、患者状態の把握と投与可否判断を行ってください。

2. C法(単独投与：悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫))

1日1回、40mg/m²を3日間連日点滴静注します。これを1週毎に2～3回繰り返し、少なくとも2週間休薬します。



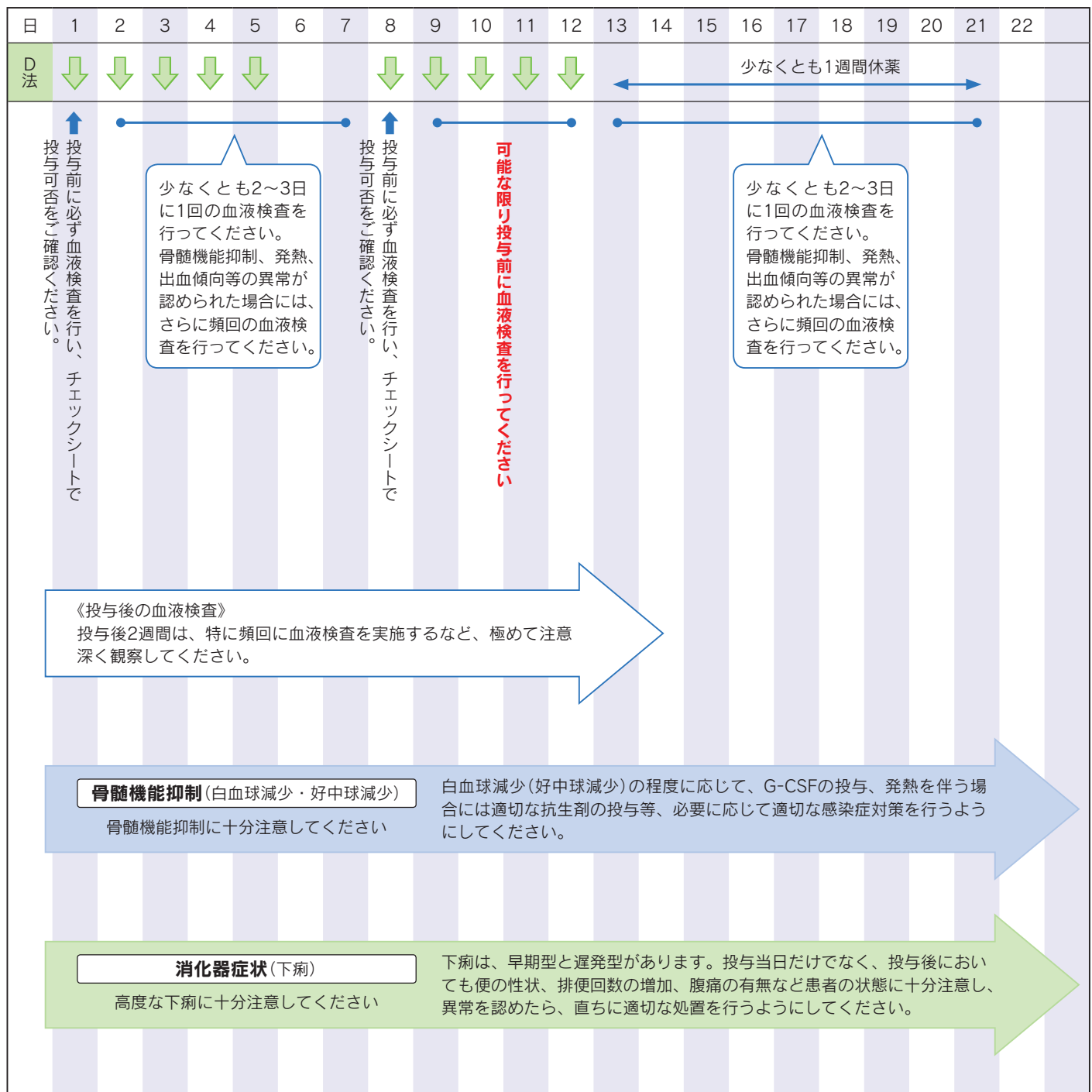
〈次クール投与開始時〉

必ず、前クールの治療による副作用が回復してから、投与を開始してください。

再度、患者状態の把握と投与可否判断を行ってください。

3. D法(単独投与)：小児悪性固形腫瘍

1日1回、20mg/m²を5日間連日点滴静注します。これを1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬します。



〈次クール投与開始時〉

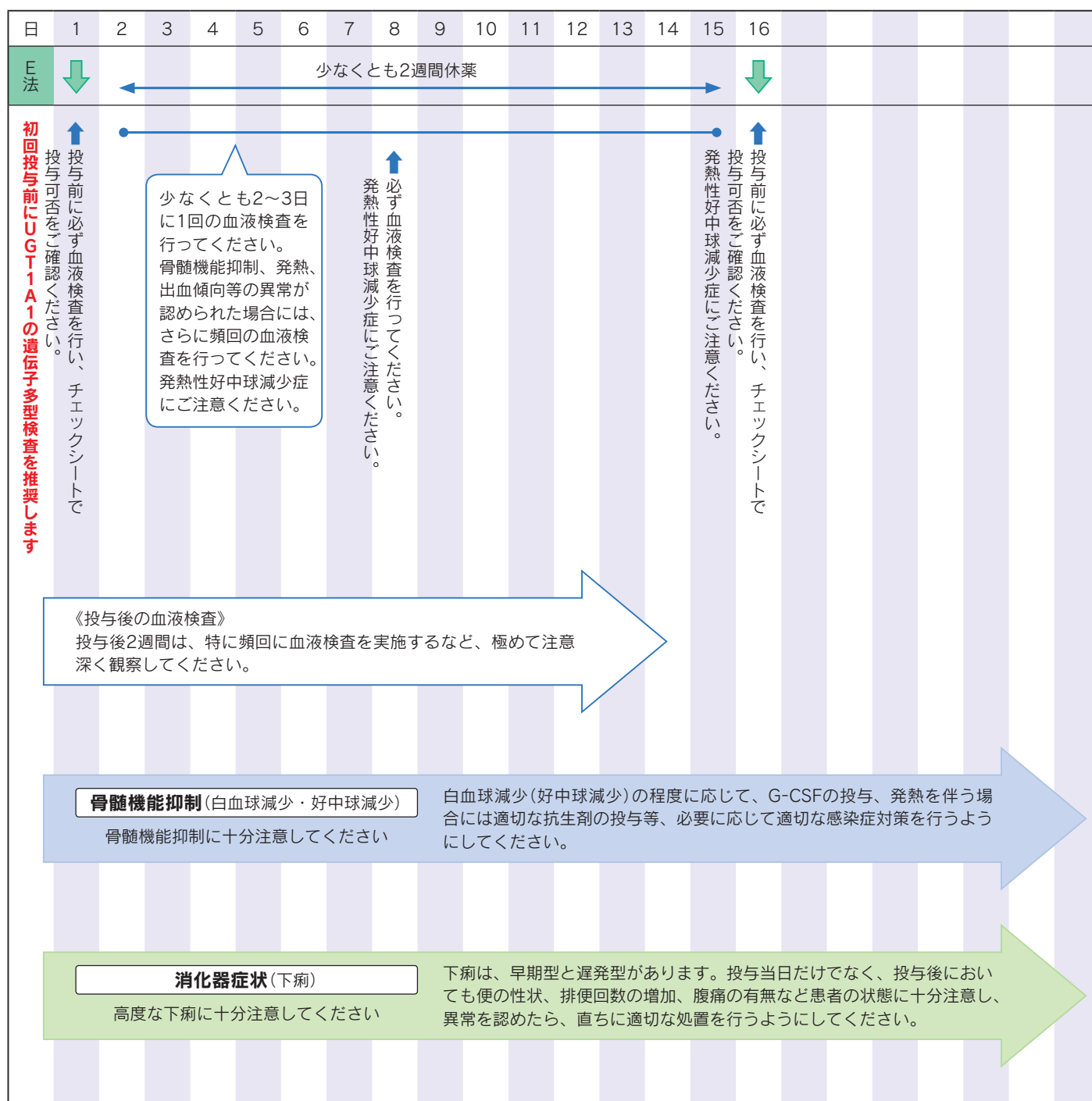
必ず、前クールの治療による副作用が回復してから、投与を開始してください。

再度、患者状態の把握と投与可否判断を行ってください。

4. E 法 (FOLFIRINOX 法) : 治癒切除不能な膵癌

1日1回、180mg/m²を点滴静注し、少なくとも2週間休薬します。

FOLFIRINOX法はオキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル、レボホリナートの併用療法です。詳細は「FOLFIRINOX療法適正使用情報」をご参照ください。



〈次クール投与開始時〉

必ず、前クールの治療による副作用が回復してから、投与を開始してください。

再度、患者状態の把握と投与可否判断を行ってください。

Ⅲ 投与後の患者の状態の把握

1. 頻回に臨床検査を行う

本剤投与後には、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ります。

副作用の重症化を防ぐためには、早期発見、早期対応が重要であるため、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行う等、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、突然に出現することがあります。したがって、各クール、各回の本剤投与後には末梢血液検査を必ず実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

また、骨髓機能抑制、発熱、出血傾向等の異常が認められた場合には、さらに頻回の末梢血液検査を行い、患者の状態をより注意深く観察してください。

2. 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、さらに重症化することがあります。

副作用の重症化を防ぐため、**本剤投与初期である投与後2週間は、少なくとも2～3日に1回、頻回に末梢血液検査を実施する**等、患者の状態を注意深く観察してください。

3. 次クールを開始する時の注意(膀胱癌FOLFIRINOX法は5)

①**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。**

②**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、「投与前の確認事項(9、10ページ)」を確認してください。)

4. 減量・休薬(膀胱癌FOLFIRINOX法は5)

前クールに副作用が発現した場合、減量及び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($2,000/\text{mm}^3$ 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。

5. 膀胱癌FOLFIRINOX法の次クール開始時の注意、減量・休薬

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。

①2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、「②減量基準」及び「③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

②減量基準

前回の投与後に下表の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(「③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	
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	本剤を120mg/m ² に減量する。
	3.0mg/dL超	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、薬剤ごとに減量が最大となる基準を適用すること。

注2) CTCAE version 4.0

③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です。

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

6. 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、さらに重症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、患者の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・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等、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〉

- 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**であること。
- ②白血球減少や下痢があらわれた場合には、早期発見、早期治療が重要であること。
- ③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。
- ④発熱やのどの痛み等の感染症の症状、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。
- ⑤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。

〈外来投与日の注意〉

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。

(「投与前の確認事項(9、10ページ)」を確認してください。)

IV 副作用発現時の適切な処置

- ・ 本剤の投与後、**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**をたどります。
- ・ **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。**
- ・ 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ってください。
- ・ 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してください。
- ・ 本剤の投与が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあります。

1. 白血球減少(好中球減少)

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、また、投与後にも頻回に末梢血液検査を行い、末梢血液所見の変動や体温変化等の患者の状態に注意し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに処置を行ってください。

白血球減少(好中球減少)の程度に応じた、G-CSF等の白血球増多剤の投与

最新のガイドラインに基づき適切に処置を行ってください。なお、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。

発熱を伴う場合の対応

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の投与を検討してください。

また、発熱性好中球減少症の場合は、必ずガイドラインを参考にし、速やかに適切な処置を行ってください。

2. 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、手術及び放射線治療等により、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、さらに感染症が発現しやすい状態になることによって、敗血症、肺炎等の重症感染症を発現する場合があります。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の異常高値等が認められた場合には、**速やかに原因菌の特定と適正な抗生剤の投与を行ってください。**

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、カンジダ等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。

3. 播種性血管内凝固症候群(DIC)

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、**本剤の投与を中止し、速やかに原因の除去や抗凝固療法の必要性について検討してください。**

4. 下痢、腸炎

本剤投与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ます。

早発型：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、高度である場合もあります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、臨床上、早発型と遅発型の区別は明確ではありません。本剤投与後の排便回数の増加、便の性状及び腹痛の有無等に十分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、使用経験から次のような処置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抗コリン薬等の止瀉薬の投与により、多くの場合、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

直ちに投与を中止し、水分・電解質バランスに十分注意し、適切な補液を行ってください。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)を併発するおそれがあります。高度な下痢に引き続き、麻痺性イレウスを発症する場合もあるので、ロペラミド塩酸塩等の腸管運動を抑制する止瀉薬の投与は慎重に行ってください。

高度な下痢に重篤な白血球(好中球)減少を伴った場合

直ちに投与を中止し、腸管粘膜傷害による感染症、感染性腸炎を防止するため、G-CSF等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。

5. 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

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ることで穿孔に至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。したがって、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は、**本剤の投与を中止し、速やかに腸管穿孔の確認をし、適切な処置を行ってください。**

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されます。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、**本剤の投与を中止し、速やかに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

腸管麻痺や腸閉塞は、重篤な下痢や腸炎に引き続き発現することがあり、腸管穿孔に至る症状として重要です。また、SN-38が体内より消失する前に腸閉塞が発現した場合、SN-38の排泄が遅れることによりSN-38の曝露時間が延長し、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等が認められた場合は、**本剤の投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行ってください。**

6. 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、他の多くの抗癌剤と同様に、延髄にある嘔吐中枢(chemoreceptor trigger zone : CTZ)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等をきたすこともあります。本剤投与にあたっては、制吐剤の予防的投与を検討してください。また、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、制吐剤の投与や、必要に応じて輸液を開始する等の処置を行ってください。

7. 間質性肺炎

間質性肺炎があらわれることがあるので、咳(特に乾性咳、空咳)、息切れ、発熱、呼吸困難等の異常が認められた場合には、**速やかに胸部CT検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、鑑別診断を行ってください。また、必要に応じてステロイドパルス療法等を行ってください。**

8. ショック、アナフィラキシー様症状

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、血圧低下等の異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに病態に応じた処置(気道確保、酸素投与、昇圧剤投与、輸液投与等)を行ってください。

9. 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延し、重篤な副作用が発現するおそれがあります。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、休薬等を行うと同時に、病態に応じて肝底護剤等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。

10. 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、休薬等を行うとともに、病態に応じて利尿剤及び輸液等の投与、透析の実施等の適切な処置を行ってください。

11. 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、投与を中止するとともに、病態に応じて血栓溶解療法等の適切な処置を行ってください。

12. 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、四肢の脱力・麻痺、感覚障害(複視、霧視、盲点の拡大)、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛等の異常が認められた場合には、投与を中止するとともに、病態に応じた適切な処置を行ってください。

13. 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、投与を中止する等の適切な処置を行ってください。

14. 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、本剤の投与を中止するとともに、病態に応じた適切な処置を行ってください。

V 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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。〕
2. 感染症を合併している患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕
3. 下痢(水様便)のある患者〔下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。〕
4. 腸管麻痺、腸閉塞のある患者〔腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。〕
5. 間質性肺炎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) 骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。

1) 骨髄機能抑制

本剤の投与にあたっては、白血球の変動に十分留意し、投与予定日の白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $10\text{万}/\text{mm}^3$ 未満(肝癌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。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(肝癌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。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(肝癌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

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髄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-glucuronosyltransferase, UGT)の2つの遺伝子多型(UGT1A1*6, UGT1A1*28)について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28)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。〔「薬物動態」、「臨床成績」の項参照〕
- (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(レイアタツツ)	骨髄機能抑制、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。	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。	本剤は、主にカルボキシシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を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、主にカルボキシシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の全身曝露量が減少することが考えられる。
ソラフェニブトシル酸塩	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。

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、Cmax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。
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、AI-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇
腎臓	腎機能障害 (BUN 上昇、クレアチニン上昇等)、クレアチニンクリアランス低下、電解質異常、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常、乏尿
呼吸器	呼吸困難、PaO ₂ 低下、気管支炎、上気道炎、咽頭炎、鼻炎、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、そう痒感、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、带状疱疹、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、構構障害
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、骨髄機能抑制、下痢等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔に留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦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) **投与時**:
1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。
2) 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。
3) 本剤は光に不安定なので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間におよぶ場合には遮光して投与すること。

9. その他の注意

欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験において、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例であったとの報告がある。



ハシロイ医薬株式会社