

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg 「NK」

イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg 「NK」

イリノテカン塩酸塩水和物点滴静注液

Irinotecan for I.V. Infusion 40mg・100mg「NK」

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg 「NK」: 1 バイアル 2mL 中イリノテカン塩酸塩水和物 40.0mg 含有 イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100 mg 「NK」: 1 バイアル 5mL 中イリノテカン塩酸塩水和物 100.0mg 含有
一般名	和名: イリノテカン塩酸塩水和物 (JAN) 洋名: Irinotecan Hydrochloride Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日: 2009年1月14日 薬価基準収載年月日: 2009年5月15日 発売年月日: 2009年5月15日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: マイラン製薬株式会社 (輸入元) 発売元: 日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 (フリーダイヤル) FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2020 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【I F の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【I Fの作成】

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【I Fの発行】

- ①「I F記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
3. 注射剤の調製法 4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 4
5. 製剤の各種条件下における安定性 5
6. 溶解後の安定性 5
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 5
8. 生物学的試験法 5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 5
10. 製剤中の有効成分の定量法 5
11. 力価 5
12. 混入する可能性のある夾雑物 5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 5
14. その他 5

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 6
2. 用法及び用量 6
3. 臨床成績 8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 10
2. 薬理作用 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 11
2. 薬物速度論的パラメータ 12
3. 吸収 13
4. 分布 13
5. 代謝 13
6. 排泄 14
7. トランスポーターに関する情報 14
8. 透析等による除去率 14

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 15
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 16
5. 慎重投与内容とその理由 17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 17
7. 相互作用 19
8. 副作用 21
9. 高齢者への投与 24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 25
11. 小児等への投与 25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 25
13. 過量投与 25
14. 適用上の注意 26
15. その他の注意 26

16. その他	26
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	27
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	28
2. 有効期間又は使用期限	28
3. 貯法・保存条件	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	28
5. 承認条件等	28
6. 包装	28
7. 容器の材質	28
8. 同一成分・同効薬	28
9. 国際誕生年月日	28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
11. 薬価基準収載年月日	29
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	29
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	29
14. 再審査期間	29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
16. 各種コード	29
17. 保険給付上の注意	29

XI. 文献	
1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31
XIII. 備考	
その他の関連資料	32

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イリノテカン塩酸塩水和物は、株式会社ヤクルト本社により創製され、株式会社ヤクルト本社と第一製薬株式会社(現：第一三共株式会社)との共同研究により開発されたカンプトテシンの半合成誘導体である。カンプトテシンの活性を高め、かつ毒性を軽減した水溶性誘導体として抗腫瘍効果が確認され、本邦では1994年に発売された。

イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg・100mg「NK」は、後発医薬品としてマイラン製薬株式会社が開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を行い承認申請し 2009 年 1 月に承認を取得、日本化薬株式会社は同年 5 月に発売に至った。

2013 年 7 月に、小児悪性固形腫瘍の効能・効果、及び D 法の用法・用量が追加承認された。

2014 年 6 月に、治癒切除不能な膵癌の効能・効果及び E 法の用法・用量が追加承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) カンプトテシン骨格を有する抗悪性腫瘍剤である。
(「II. 名称に関する項目」の「3. 構造式又は示性式」を参照)
- (2) 生体内で活性化されるプロドラッグである。
(「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. 薬理作用」を参照)
- (3) I 型 DNA トポイソメラーゼ阻害剤である。
(「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. 薬理作用」を参照)
- (4) 骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察する必要がある。
(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目)の「1. 警告内容とその理由」を参照)
- (5) 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。重大な副作用(頻度不明)は骨髄機能抑制、高度な下痢、腸炎、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、間質性肺炎、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、急性腎障害、血栓塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症発作、心室性期外収縮が報告されている。
(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目)の「8. (2) 重大な副作用と初期症状」を参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg 「NK」

イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg 「NK」

(2) 洋名

Irinotecan for I. V. Infusion 40mg・100mg 「NK」

(3) 名称の由来

平成 17 年 9 月 22 日付、薬食審査発第 0922001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」に基づき命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

イリノテカン塩酸塩水和物(JAN)

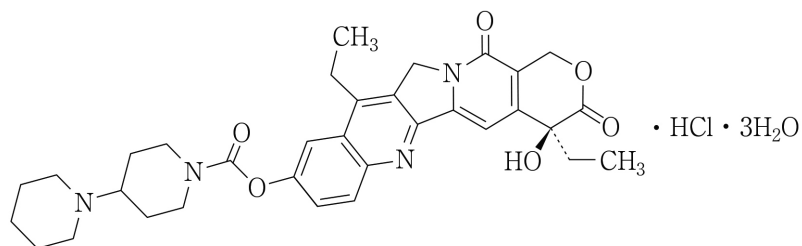
(2) 洋名（命名法）

Irinotecan Hydrochloride Hydrate(JAN)

(3) ステム

-tecan：抗悪性腫瘍薬、トポイソメラーゼ I 阻害剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

分子量：677.18

5. 化学名（命名法）

(4S)-4, 11-Diethyl-4-hydroxy-3, 14-dioxo-3, 4, 12, 14-tetrahydro-1H-pyrano [3', 4': 6, 7] indolizino [1, 2-b] quinolin-9-yl [1, 4'-bipiperidine]-1'-carboxylate monohydrochloride trihydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

7-ethyl-10-[(4-piperidinopiperidino) carbonyloxy] camptothecin hydrochloride trihydrate

7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxy camptothecin hydrochloride trihydrate

7. CAS登録番号

136572-09-3 [irinotecan hydrochloride trihydrate]

100286-90-6 [irinotecan hydrochloride]

97682-44-5 [irinotecan]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	外観：微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末 性状：光によって徐々に黄褐色となり、分解する 結晶多形が認められる
(2) 溶解性	メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点	融点：約 255°C（分解）
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+64～+69°（脱水物に換算したもの 0.5g、水、加熱、放冷後、 50mL、100mm） pH：3.5～4.5（1.0g、水 50mL、水浴上加熱、冷後）
2. 有効成分の各種 条件下における 安定性	該当資料なし
3. 有効成分の確認 試験法	日本薬局方「イリノテカン塩酸塩水和物」の確認試験法による。 (1) 紫外可視吸光度測定法 (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法） (3) 塩化物の定性反応
4. 有効成分の定量法	日本薬局方「イリノテカン塩酸塩水和物」の定量法による。 電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：注射剤(溶液)
性状：微黄色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH	3.0~4.0
浸透圧比	1.0~1.3

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

	成分	含有量	
		2mL	5mL
有効成分	イリノテカン塩酸塩水和物	40.0mg	100.0mg

(2) 添加物

	成分	含有量	
		2mL	5mL
添加物	D-ソルビトール	90.0mg	225.0mg
	乳酸	1.8mg	4.5mg
	pH調節剤	適量	適量

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

用法・用量に合わせて、生理食塩液、ブドウ糖又は電解質維持液に混和する。「V. 治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」を参照すること。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 箇月）の結果、イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「NK」及びイリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg「NK」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

イリノテカン点滴静注液 40 mg、100 mg「NK」の加速試験

製剤	保存条件	保存形態	保存期間	結果
40 mg「NK」	40℃	バイアル瓶	6 箇月	変化なし*
100 mg「NK」	75%RH			

試験項目：性状、浸透圧比、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン試験、無菌試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、採取容量試験、含量(%)

*変化なしは規格値内の変動を示す。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤は配合直後の pH が中性～アルカリ性領域になると、経時的にイリノテカン塩酸塩の含量低下が見られることから、pH が高い製剤との配合には注意を要するものと考えられた。

「X III. 備考」の「その他の関連資料 1. ～3.」を参照すること。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 呈色反応（蛍光）

(2) 塩化物の定性反応

(3) 紫外可視吸光度測定法

極大吸収波長：253～257nm、354～358nm 及び 368～372nm

極小吸収波長：273～277nm

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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・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。

「臨床成績」の内容については、添付文書をご参照下さい。

2. 用法及び用量

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：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。

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。

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、A～C法の投与量は、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。

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。

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。

C法では、本剤投与時、投与量に応じて250mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液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法では、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。

〈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。)

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/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。
	発熱 (38°C以上) を伴う	
下痢	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	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。

V. 治療に関する項目

副作用 ^{注1)}	程度	減量方法
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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

UGT1A1 遺伝子多型と副作用発現率

国内においてイリノテカン塩酸塩水和物単独投与（55例）の各種癌患者について、UGT1A1 遺伝子多型と副作用との関連性について検討した。イリノテカン塩酸塩水和物は、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。

（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）

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をともにもたない	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)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験	
1) 無作為化並行用量 反応試験	該当資料なし
2) 比較試験	該当資料なし
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特 定使用成績調査 (特別調査)・製造 販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	該当資料なし
2) 承認条件として実施 予定の内容又は実施 した試験の概要	該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ノギテカン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁾

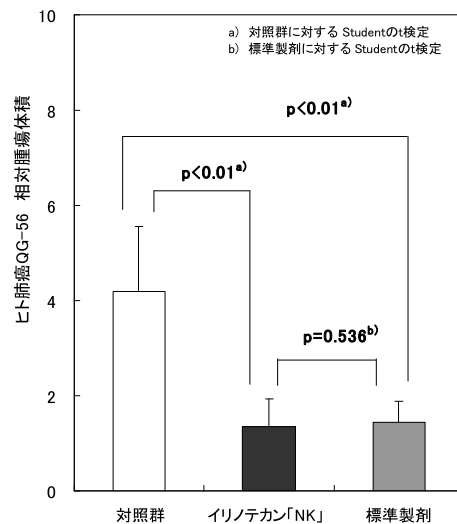
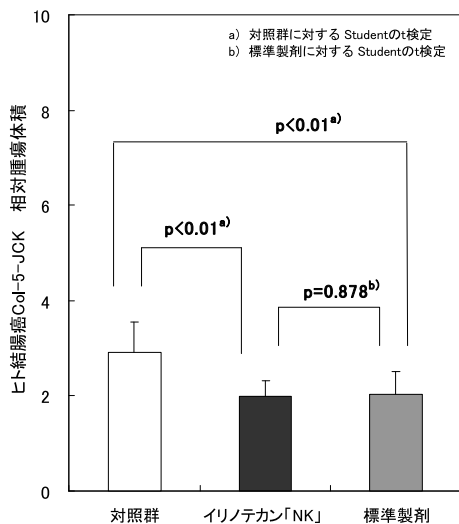
ヒト肝臓あるいは各組織のカルボキシルエステラーゼにより本薬から変換された活性代謝物が、I型トポイソメラーゼと結合する。トポイソメラーゼは複製や転写の際に生じるDNA超らせんの緩和を触媒する機能を有する酵素であるが、この結合によりDNAの複製が阻害され、癌細胞増殖抑制効果がもたらされる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」のヌードマウス可移植性ヒト癌モデルを用いた効力比較試験^{3,4)}

イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」（以下イリノテカン「NK」）と標準製剤との効果の同等性を確認するため、ヌードマウス可移植性ヒト癌細胞株（ヒト結腸癌：Co1-5-JCK、およびヒト肺癌：QG-56）に対する抗腫瘍効果を比較した。薬剤投与量は66.7mg/kg/日とし、4日間隔で3回投与し、腫瘍径を測定して抗腫瘍効果の指標とした。

イリノテカン「NK」および標準製剤は、いずれの細胞株においても、対照群（無処置）に比べて有意（ $p < 0.01$ ）に抗腫瘍効果を示し、両剤の効果は同等であった。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法
 - (1) 治療上有効な血中濃度
 - (2) 最高血中濃度到達時間
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度
 - (4) 中毒域
 - (5) 食事・併用薬の影響
 - (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

<参考>⁵⁾

イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」と標準製剤との血中動態を比較するため、イヌ6匹を用いたクロスオーバー法により、両薬剤を投与量10mg/kg、投与時間90分にて単回静脈内投与した。両薬剤の血漿中イリノテカン及び活性代謝物SN-38濃度推移、ならびに薬物動態パラメータはほぼ同様であった。

イリノテカンの血漿中濃度

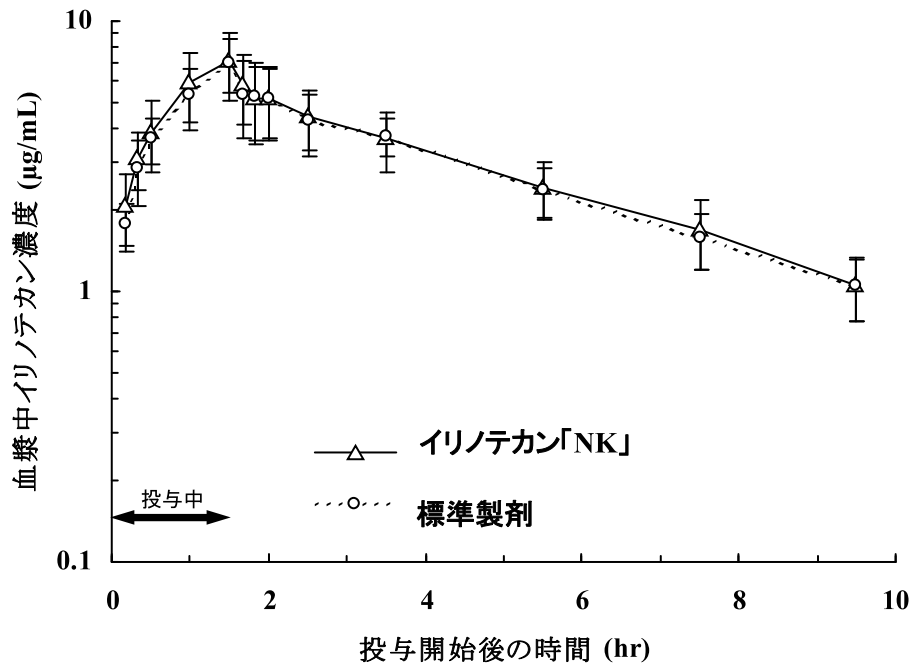


図1 イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」または標準製剤をイヌに90分間点滴静注したときのイリノテカンの血漿中濃度推移

表1 イリノテカンの薬物動態パラメータ

	AUC _{0-t} (µg・hr/mL)	C _{max} (µg/mL)
イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」	29.21 ± 6.36	7.128 ± 1.999
標準製剤	28.21 ± 5.92	6.983 ± 1.582

VII. 薬物動態に関する項目

活性代謝物 SN-38 の血漿中濃度

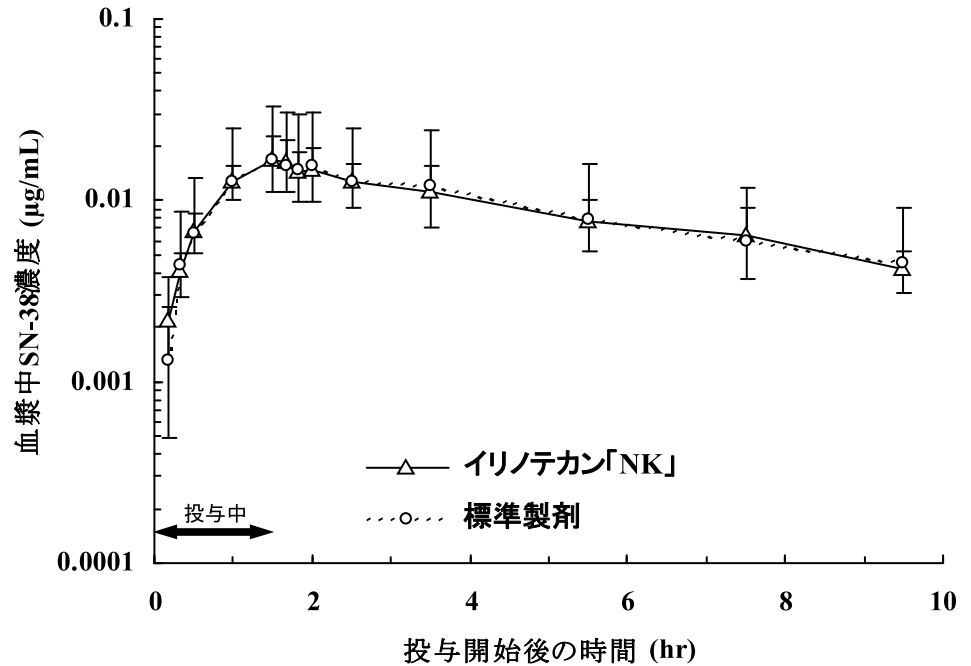


図2 イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」または標準製剤をイヌに90分間点滴静注したときの活性代謝物 SN-38の血漿中濃度推移

表2 活性代謝物 SN-38の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」	0.0840 ± 0.0229	0.0172 ± 0.0055
標準製剤	0.0848 ± 0.0219	0.0168 ± 0.0035

2. 薬物速度論的 パラメータ

- | | |
|---------------------|--------|
| (1) 解析方法 | 該当資料なし |
| (2) 吸収速度定数 | 該当資料なし |
| (3) バイオアベイラ
ビリティ | 該当資料なし |
| (4) 消失速度定数 | 該当資料なし |
| (5) クリアランス | 該当資料なし |
| (6) 分布容積 | 該当資料なし |

(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
3. 吸収	該当資料なし
4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	<p>ヒトの肝及び各組織において、イリノテカン[®]はカルボキシエステラーゼにより活性代謝物 (SN-38) に直接変換される。その他イリノテカン[®]は、CYP3A4 により一部は無毒化され、また、一部は間接的に SN-38 に変換される。</p> <p>SN-38 は、主に肝の代謝酵素である UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) の一分子種である UGT1A1 によりグルクロン酸抱合され、SN-38 のグルクロン酸抱合体 (SN-38G) となり、主に胆汁中に排泄される。</p> <p>UGT1A1 には <i>UGT1A1*6</i>、<i>UGT1A1*28</i> 等の遺伝子多型が存在し、<i>UGT1A1*6</i>、もしくは <i>UGT1A1*28</i> においては、これら遺伝子多型をもたない患者に比べてヘテロ接合体、ホモ接合体としてもつ患者の順に SN-38G の生成能力が低下し、SN-38 の代謝が遅延する。</p> <p>日本人における <i>UGT1A1*6</i>、<i>UGT1A1*28</i> のアレル頻度は 13.0~17.7%、8.6~13.0% との報告がある。</p> <p>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。</p> <p>(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)</p>

VII. 薬物動態に関する項目

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

- | | |
|--------------------------------------|--------|
| (2) 代謝に関与する
酵素 (CYP450 等)
の分子種 | 該当資料なし |
| (3) 初回通過効果の有
無及びその割合 | 該当しない |
| (4) 代謝物の活性の
有無及び比率 | 該当資料なし |
| (5) 活性代謝物の速度
論的パラメータ | 該当資料なし |
| 6. 排泄 | |
| (1) 排泄部位及び経路 | 該当資料なし |
| (2) 排泄率 | 該当資料なし |
| (3) 排泄速度 | 該当資料なし |
| 7. トランスポーターに
関する情報 | 該当資料なし |
| 8. 透析等による除去率 | 該当資料なし |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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（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（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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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) 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る。]
- (6) 高齢者
[「高齢者への投与」の項参照]
- (7) 小児
[「小児等への投与」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤はイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤とは有効性、安全性、薬物動態が異なる。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こと。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・用量で投与しないこと。
- (2) 本剤は点滴静注により使用すること。
- (3) 重篤な過敏反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状（呼吸困難、血圧低下等）が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、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（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。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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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（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、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。

- (5) 重症感染症、播種性血管内凝固症候群（DIC）、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎及び間質性肺炎の発現又は増悪に十分注意すること。
- (6) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度にあらわれるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- (7) 投与初期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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (8) 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。
- (9) Gilbert 症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨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。
- (10) 本剤の活性代謝物 (SN-38) の主な代謝酵素である UDP-グルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronosyltransferase、UGT) の 2 つの遺伝子多型 (*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*) について、いずれかをホモ接合体 (*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*) 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)
- (11) 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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 1 A 1 (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) 併用注意とその理由

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<p>CYP3A4 阻害剤</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>リトナビル</p> <p>ジルチアゼム塩酸塩</p> <p>ニフェジピン</p> <p>モザバプタン塩酸塩等</p> <p>グレープフルーツジュース</p>	<p>骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>CYP3A4 誘導剤</p> <p>フェニトイン</p> <p>カルバマゼピン</p> <p>リファンピシン</p> <p>フェノバルビタール等</p> <p>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)</p> <p>含有食品</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p>

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

(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) **急性腎障害**：急性腎障害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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

(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	胃潰瘍、胃・腹部不快感、胃炎、消化不良、便秘、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
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	乏尿、腎機能障害 (BUN 上昇、クレアチニン上昇等)、クレアチニンクリアランス低下、電解質異常、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常
呼吸器	咽頭痛、咳嗽、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
過敏症	蕁麻疹、発疹、掻痒感
皮膚	帯状疱疹、粘膜炎、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
精神神経系	痙攣、耳鳴、味覚異常、うつ病、目のかすみ、不眠、振戦、構語障害、しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏
循環器	不整脈、徐脈、心房細動、高血圧、頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸
その他	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、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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【警告】

(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。

9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重要な基本的注意

(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。

副作用

(1) 重大な副作用(頻度不明)

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。

(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
過敏症	蕁麻疹、発疹、掻痒感

9. 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 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女性には投与しないことが望ましい。また、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すること。
[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る。]
- (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すること。
[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る。]
- (3) 授乳中の女性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。]

11. 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。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 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及ぶ場合には遮光して投与すること。

15. 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⁶⁾。

16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg 「NK」：劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg 「NK」：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 有効成分：イリノテカン塩酸塩水和物 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく。バイアル及び外箱に表示）
3. 貯法・保存条件	室温保存、遮光した密封容器
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	(1) 薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。 (2) 凍結しないように注意すること。 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」を参照すること。
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」を参照すること。
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg 「NK」 : 1 バイアル イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg 「NK」 : 1 バイアル
7. 容器の材質	バイアル：ガラス（褐色） ゴム栓：ブチルゴム（テフロンコーティング） キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム
8. 同一成分・同効薬	同一成分：トポテシン点滴静注 40 mg・100 mg、カンプト点滴静注 40mg・100mg 同効薬：ノギテカン塩酸塩
9. 国際誕生年月日	該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号 <製造販売承認年月日>
イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg・100mg 「NK」：2009年1月14日

<承認番号>
イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg 「NK」 : 22100AMX00328
イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg 「NK」 : 22100AMX00327

11. 薬価基準収載年月日 2009年5月15日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
(1) 効能又は効果追加
2013年7月1日 小児悪性固形腫瘍
2014年6月3日 治癒切除不能な膵癌
(2) 用法及び用量変更追加
2013年7月1日 D法
2014年6月3日 E法

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 該当しない

14. 再審査期間 該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
イリノテカン塩酸塩 点滴静注液 40mg 「NK」	119007602	4240404A1059	620009515
イリノテカン塩酸塩 点滴静注液 100mg 「NK」	119008302	4240404A2055	620009519

17. 保険給付上の注意 本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) マイラン製薬株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) 第十七改正日本薬局方第二追補解説書 C-9
- 3) 日本化薬株式会社 社内資料：ヒト結腸癌 Col-5-JCK に対する抗腫瘍効果
- 4) 日本化薬株式会社 社内資料：ヒト肺癌 QG-56 に対する抗腫瘍効果
- 5) マイラン製薬株式会社 社内資料：イヌにおける血漿中濃度
- 6) Zatloukal P., et al: Ann Oncol., 21, 1810 (2010)
- 7) マイラン製薬株式会社 社内資料：配合変化試験(第1報)
- 8) マイラン製薬株式会社 社内資料：輸液との配合変化試験
- 9) マイラン製薬株式会社 社内資料：配合変化試験(第2報)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

- | | |
|---------------------|--------|
| 1. 主な外国での発売
状況 | 該当資料なし |
| 2. 海外における臨床
支援情報 | 該当資料なし |

XIII. 備考

その他の関連資料

1. イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」の配合変化（25℃、遮光）⁷⁾

輸液 500mL にイリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」10mL と他剤を混和し安定性を確認した。ソル・メドロール 500、メイロン静注 7%及び ATP 注第一 20mg との配合では、含量の著しい低下が認められた。

本剤は配合直後の pH が中性～アルカリ性領域になると、経時的にイリノテカン塩酸塩の含量低下が見られることから、pH が高い製剤との配合には注意を要するものと考えられた。

配合薬剤 (配合量)	性状	イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」 200mg/10mL 大塚生食注 500mL (* : 大塚糖液 5% 500mL)						
		項目	配合直後	1hr	2hr	3hr	6hr	24hr
ブスコパン注射液 20mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
		含量 (%)	100.0	-	-	101.7	100.2	101.2
アトロピン硫酸塩注 0.5mg 「タナベ」 0.5mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
		含量 (%)	100.0	-	-	100.2	99.8	100.7
イノバン注 50mg 50mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.4	4.4	4.4	4.5	4.5	4.5
		含量 (%)	100.0	-	-	101.1	100.7	101.1
アクトシン注射用 300mg 300mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.6	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
		含量 (%)	100.0	-	-	101.2	99.9	100.1
カイトリル注 3mg 3mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.6
		含量 (%)	100.0	-	-	99.4	99.1	98.4
プリンペラン注射液 10mg 10mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.4	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
		含量 (%)	100.0	-	-	99.6	99.5	99.9
ボスミン注 1mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.4	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
		含量 (%)	100.0	-	-	101.2	100.7	100.7
ソル・コーテフ注射用 100mg 100mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.9	5.9	5.9	5.9	5.8	5.7
		含量 (%)	100.0	-	-	98.7	98.5	95.7
デカドロン注射液 10mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.3	6.3	6.3	6.3	6.4	6.0
		含量 (%)	100.0	-	-	96.0	94.6	90.9
水溶性プレドニン 10mg 50mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.1	5.9	6.0	6.0	6.0	5.7
		含量 (%)	100.0	-	-	99.0	98.7	95.7
リンデロン注 2mg (0.4%) 10mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.4	6.4	6.4	6.3	6.3	6.1
		含量 (%)	100.0	-	-	98.8	97.9	96.6

XIII. 備考

配合薬剤 (配合量)	性状	イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」 200mg/10mL 大塚生食注 500mL (* : 大塚糖液 5% 500mL)						
		項目	配合直後	1hr	2hr	3hr	6hr	24hr
ソル・メドロール 500 1000mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.6	7.5	7.5	7.5	7.6	7.4
		含量 (%)	100.0	-	-	94.1	89.2	79.9
ネオラミン・スリービー液 (静注用) 10mL	淡紅色澄明	外観	淡紅色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.3	4.2	4.3	4.3	4.3	4.2
		含量 (%)	100.0	-	-	99.9	100.0	98.8
静注用ビタノイリン 20mL	淡橙色澄明	外観	淡橙色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.4	4.3	4.4	4.4	4.4	4.3
		含量 (%)	100.0	-	-	99.7	100.1	98.9
アドナ注 25mg 25mg	橙黄色澄明	外観	黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.6	4.5	4.5	4.5	4.6	4.8
		含量 (%)	100.0	-	-	100.9	100.0	99.1
トランサミン注 10% 250mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.3	6.0
		含量 (%)	100.0	-	-	99.4	98.2	95.7
ヘパリンカルシウム注射液 5 千単位	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.6	4.5	4.5	4.5	4.6	4.6
		含量 (%)	100.0	-	-	99.7	99.4	99.1
ノボ・ヘパリン注 1 万単位 5 千単位	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.8	4.6	4.6	4.7	4.6	4.6
		含量 (%)	100.0	-	-	100.9	100.1	101.3
強力ネオミノファーゲンシー静注 5mL 200mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.6	6.5	6.5	6.5	6.4	6.3
		含量 (%)	100.0	-	-	95.5	93.5	91.0
タチオン注射用 100mg 200mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.8	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
		含量 (%)	100.0	-	-	101.2	100.0	98.9
メイロン静注 7% 3.5g	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	8.5	8.3	8.3	8.8	8.8	8.7
		含量 (%)	100.0	-	-	52.4	47.8	37.4
ウロナーゼ静注用 6 万単位 24 万単位	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.5	6.5	6.4	6.5	6.4	6.4
		含量 (%)	100.0	-	-	98.5	96.8	93.6
ミラクリッド 10 万単位	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.6	4.6	4.7	4.7	4.7	4.7
		含量 (%)	100.0	-	-	100.5	98.0	99.3
注射用エフオーワイ 100* 300mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	3.8	3.8	3.7	3.7	3.9	3.9
		含量 (%)	100.0	-	-	100.5	100.6	99.3
ATP 注第一 20mg* 80mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.6	7.4	7.3	7.5	7.3	7.3
		含量 (%)	100.0	-	-	77.6	84.7	74.6

XIII. 備考

配合薬剤 (配合量)	性状	イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」 200mg/10mL 大塚生食注 500mL (* : 大塚糖液 5% 500mL)						
		項目	配合直後	1hr	2hr	3hr	6hr	24hr
		トロペロン注 4mg 16mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.1	4.1	4.2	4.6	4.7	4.2
		含量 (%)	100.0	-	-	100.2	99.2	97.9
セレネース注 5mg 10mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.3	4.3	4.3	4.4	4.4	4.2
		含量 (%)	100.0	-	-	100.1	99.8	99.2
インデラル注射液 2mg 10mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.2	4.2	4.3	4.2	4.3	4.2
		含量 (%)	100.0	-	-	99.8	99.6	99.1
アミサリン注 1000mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.8
		含量 (%)	100.0	-	-	100.4	99.9	99.3
ラシックス注 20mg 100mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.2	5.0	5.0	5.0	5.1	5.1
		含量 (%)	100.0	-	-	99.9	100.5	100.0
メタボリン G 注射液 10mg 50mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.4	4.2	4.3	4.4	4.3	4.3
		含量 (%)	100.0	-	-	100.0	100.3	100.4
アリナミン F10 注 10mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.5	4.4	4.4	4.5	4.5	4.4
		含量 (%)	100.0	-	-	99.9	100.5	99.9
ナイクリン注射液 20mg 100mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.0	6.0	6.0	6.0	5.9	6.0
		含量 (%)	100.0	-	-	98.3	97.4	96.3
パントシン注 5% 500mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.8	4.7	4.7	4.8	4.8	4.7
		含量 (%)	100.0	-	-	100.1	100.7	100.7
ビーシックス注「フソー」 100mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.3	4.3	4.2	4.3	4.3	4.2
		含量 (%)	100.0	-	-	100.0	100.4	101.2
メチコバル注射液 500 μg 500 μg	赤色澄明	外観	淡赤色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.6	4.5
		含量 (%)	100.0	-	-	99.8	99.4	100.9
ロイコン注射液 20mg 100mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.7	6.7	6.6	6.7	6.7	6.5
		含量 (%)	100.0	-	-	98.1	96.1	94.4

2. イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」と輸液との配合変化(室温、散光下:約500Lux)⁸⁾
 イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」を輸液に加えて混合し安定性を確認した。
 ハルトマン液 pH: 8-「HD」、ラクテック注との配合では、含量の著しい低下が認められた。
 本剤は配合直後の pH が中性～アルカリ性領域になると、経時的にイリノテカン塩酸塩の含量低下が見られることから、pH が高い製剤との配合には注意を要するものと考えられた。

輸液名	500mL	項目	イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」 40mg/2mL						
			配合前	配合直後	1hr	2hr	3hr	6hr	24hr
ハルトマン液 pH: 8-「HD」		外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	8.4	8.3	8.3	8.3	8.3	8.2	8.2
		含量 (%)	-	100.0	-	-	12.5	12.3	12.7
ラクテック注		外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.6	6.6	6.6	6.5	6.5	6.5	6.3
		含量 (%)	-	100.0	-	-	91.8	84.5	76.9
マンニゲン注射液		外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.6	4.3	4.2	4.5	4.3	4.3	4.2
		含量 (%)	-	100.0	-	-	98.9	98.6	98.3
プラスアミノ輸液		外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.5	4.5
		含量 (%)	-	100.0	-	-	100.1	100.0	98.7
ポタコールR輸液		外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.0	5.0	4.9	5.0	5.0	4.9	4.9
		含量 (%)	-	100.0	-	-	99.5	99.2	97.4
リンゲル液「オーツカ」		外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.2	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	5.4
		含量 (%)	-	100.0	-	-	99.2	98.2	99.4
アクチット注		外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.4	5.4	5.4	5.5	5.4	5.4	5.4
		含量 (%)	-	100.0	-	-	99.5	98.3	96.3
ソリタ-T3号輸液		外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.0	5.0
		含量 (%)	-	100.0	-	-	100.5	99.9	97.9
低分子デキストランL注		外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.5	5.5	5.5	5.6	5.5	5.5	5.5
		含量 (%)	-	100.0	-	-	98.5	99.7	97.6
生理食塩液バッグ「フソー」		外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.6	4.9	4.9	4.9	4.9	5.0	4.9
		含量 (%)	-	100.0	-	-	99.8	100.2	99.1
大塚糖液 5%		外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.1	4.1	4.0	4.1	4.2	4.2	4.2
		含量 (%)	-	100.0	-	-	99.3	100.8	101.3
大塚生食注		外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.3	5.4	5.4	5.4	5.4	5.5	5.4
		含量 (%)	-	100.0	-	-	100.1	99.0	100.2

XIII. 備考

3. イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」とトポテシン注及びカンプト点滴静注との配合変化（25℃、遮光）⁹⁾

イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」とトポテシン注及びカンプト点滴静注を輸液 500mL に加えて混合し安定性を確認した。いずれの配合においても安定であった。

製品名 (配合量)	輸液	性状	イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」 100mg/5mL						
			項目	配合直後	1hr	2hr	3hr	6hr	24hr
トポテシン注 (100mg/5mL)	大塚糖液 5%	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.0	3.9	3.9	3.8	3.8	3.8
			含量 (%)	100.0	-	-	100.1	100.1	100.7
カンプト点滴静注 100mg	大塚糖液 5%	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.1	3.9	3.8	3.8	3.8	3.8
			含量 (%)	100.0	-	-	100.0	99.9	100.8
トポテシン注 (100mg/5mL)	大塚生食注	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.4
			含量 (%)	100.0	-	-	99.8	99.5	100.3
カンプト点滴静注 100mg	大塚生食注	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.5	4.5	4.5	4.6	4.5	4.4
			含量 (%)	100.0	-	-	99.9	99.4	100.0

小児悪性固形腫瘍

「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」

7. 公知申請の妥当性についてより抜粋

【公知申請の妥当性について】（安全性）

再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対する「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量における本薬単独投与又はピンクリスチンとの併用投与の安全性について検討された海外臨床試験成績の概略を以下に示した。

<本薬単独投与>

- 1) Zsiros J, *et al.* の報告では、再発又は難治性の肝芽腫患者 24 例のうち、Grade 3 又は 4 の有害事象が 9 例に認められ、その内訳は下痢 5 例、発熱性好中球減少症又は感染症 4 例、貧血、腹痛、嘔吐及び脱水各 1 例であった。
- 2) Bisogno G, *et al.* の報告では、再発又は難治性の軟部肉腫患者 32 例に合計 79 サイクルの治療が行われ、58%のサイクルで下痢が発現し、そのうち Grade 3 又は 4 は 9 件であった。また、Grade 3 の貧血及び Grade 4 の血小板減少症が各 3 例に認められ、Grade 3 又は 4 の好中球減少症も認められた。
- 3) Cosetti M, *et al.* の報告では、前治療歴のある再発小児固形腫瘍患者 22 例のうち、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症及び血小板減少症各 6 例、白血球減少症及び下痢各 4 例、肺臓炎/肺浸潤 1 例が認められた。
- 4) Pappo AS, *et al.* の報告では、初発の遠隔転移を有する横紋筋肉腫又は未分化型肉腫患者 111 例において、ウインドウ期における Grade 3 以上の主な有害事象は、本薬単独投与群 19 例では、低カリウム血症 26%、脱水、好中球減少を伴わない感染症、赤血球輸血及び嘔吐各 21%、腹痛、出血、血小板輸血及び低ナトリウム血症各 10%、下痢、中枢神経系出血、高尿酸血症及び臨床的又は微生物学的に確認された感染症各 5%であった。
- 5) Furman WL, *et al.* の報告では、再発小児固形腫瘍患者 23 例のうち、Grade 3 以上の有害事象として、20mg/m²投与群（9 例）では好中球減少症 4 例、下痢 3 例、嘔吐 2 例、悪心 1 例、24mg/m²投与群（12 例）では下痢 5 例、好中球減少症 3 例、悪心及び腹痛各 1 例、29mg/m²投与群（2 例）では好中球減少症 2 例、下痢 1 例が認められた。DLT は Grade 3 又は 4 の下痢又は腹痛で、24mg/m²投与群（12 例）中 6 例に認められ、MTD は 20mg/m²であった。

<本薬及びピンクリスチンの併用投与>

- 1) Pappo AS, *et al.* の報告では、初発の遠隔転移を有する横紋筋肉腫又は未分化型肉腫患者 111 例において、ウインドウ期における Grade 3 以上の主な有害事象は、ピンクリスチン併用群 50 例では、赤血球輸血 28%、脱水 24%、腹痛及び下痢各 22%、好中球減少症 16%、貧血 14%、発熱性好中球減少症、低ナトリウム血症、腸炎及び白血球減少症 12%、低カリウム血症、好中球減少を伴わない感染症及び臨床的又は微生物学的に確認された感染症各 10%、嘔吐、ALT 増加及び高血糖各 8%、感覚ニューロパチー 6%、血小板輸血及びリンパ球減少症各 4%、出血 2%であった。
- 2) Mascarenhas L, *et al.* の報告では、初回再発又は進行性の unfavorable risk の横紋筋肉腫患者 92 例のうち、レジメン 1A（42 例）では、投与開始から 6 週間までにおける Grade 3 以上の有害事象は 50%に認められ、重要な有害事象の発現率はそれぞれ下痢 22%、貧血 39%、赤血球輸血の必要性あり 31%、好中球減少症 16%、発熱性好中球減少症 4%であった。また、2%で Grade 3 以上の血

小板減少症が認められた。なお、予期せぬ毒性及び死亡は認められなかった。

以上より、海外臨床試験では主として骨髄抑制、感染症、下痢、腹痛、悪心、嘔吐、脱水及び電解質異常等の有害事象が認められており、認められたいずれの事象についても、国内添付文書にて注意喚起されている事象であった。

本邦において、「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量での臨床試験は実施されていないものの、症例報告等の公表文献や企業が実施した使用成績調査及び自発報告において、単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で当該用法・用量が用いられている。公表文献等で報告された有害事象の種類については、骨髄異形成症候群を除いて、国内外で大きな差異は認められず、いずれも国内添付文書で既に注意喚起がなされている事象であった。

以上より、検討会議は、以下のとおり考える。

海外臨床試験及び国内の臨床使用実態において認められた有害事象のうち、骨髄異形成症候群を除き、いずれの事象についても、国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、発現率や重症度等の安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考える。国内添付文書に未記載である骨髄異形成症候群については、アルキル化剤を含む抗悪性腫瘍剤の前治療歴等による可能性も示唆されたことから、現時点では本薬との関連性は明確ではないと考える。

なお、未治療の横紋筋肉腫患者に対するVACレジメン施行前に本薬を単独で投与した際に認められた死亡例はいずれもPDによるものと評価されており、本薬との関連性は否定的とされている。

したがって、以上の海外臨床試験成績等の内容を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により患者選択が適切になされ、かつ適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の小児悪性固形腫瘍に対して、単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本薬を「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量は管理可能と考える。

なお、海外臨床試験及び国内の臨床使用実態において、1歳未満の患者及び低出生体重児への使用時の安全性情報は確認できなかったことから、添付文書においては、引き続き、当該患者に対する安全性は確立していない旨の注意喚起を継続して行うことが適切と判断した。

要望内容に係る公知申請の妥当性について

要望された「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1週間休薬する」又は「1日1回50mg/m²の5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」用法・用量における本薬単独投与又はビンクリスチンとの併用投与については、国際的な教科書及び診療ガイドラインでは、再発又は難治性の横紋筋肉腫に対する治療選択肢の1つとして推奨されている。また、当該用法・用量で実施された海外臨床試験においては、横紋筋肉腫のみならず、肝芽腫、神経芽腫、ESFT、髄芽腫等、他の癌腫を含む再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍を含めた検討がなされ、CRを含む奏効例が確認され、有効性が示唆されている。

国内では、公表文献において、当該用法・用量のうち、「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量の本薬単独投与又はビンクリスチンとの併用投与により、横紋筋肉腫を含む再発又は難治性の小児悪性

固形腫瘍に対する奏効例が確認されている。

以上の海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

海外臨床試験及び国内の臨床使用実態において認められた有害事象のうち、骨髄異形成症候群を除いて、いずれの事象についても、国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考える。国内添付文書に未記載である骨髄異形成症候群については、他の要因による可能性も示唆されたことから、現時点では本薬との関連性は明確ではないと考える。

したがって、海外臨床試験成績等の内容を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により患者選択が適切になされ、かつ適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者に対して、単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用において、「本薬 20mg/m²を5日間連日点滴静注、2週間連続し、1～2週間休薬」で投与する用法・用量は管理可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、再発又は難治性の横紋筋肉腫を中心とした小児悪性固形腫瘍に対して「1日1回 20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量における本薬の有用性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える。

なお、「1日1回 50mg/m²を5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」用法・用量について、国際的な教科書及び診療ガイドラインでは、海外臨床試験では「本薬 20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1週間休薬」と同程度の有効性及び安全性が確認されていること、「1日1回 50mg/m²を5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」用法・用量はより簡便であることが記載された上で、2つの用法・用量ともに、小児の再発又は難治性の横紋筋肉腫等に対する治療選択肢の1つとして位置付けられている。一方、本邦では、「1日1回 50mg/m²を5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」用法・用量に関する臨床試験成績や臨床使用実態は確認されなかった。したがって、日本人小児悪性固形腫瘍患者に対する「1日1回 50mg/m²を5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」の忍容性等は不明であり、現時点では医学薬学上公知とまでは判断できないと考える。

ただし、国際的な教科書等の記載内容から、現時点では2つの用法・用量の使い分けは明確化されていない状況と考えられることも踏まえ、日本人小児悪性固形腫瘍患者に対する有用性が医学薬学上公知と判断可能とした「1日1回 20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量のみを優先的に開発することで差し支えないと検討会議は考える。

<参考>

「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」

https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-II37.pdf



文献請求 No. IRI-10-C

2020年11月作成

日本化薬 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>