

種 類	主な副作用の発現頻度		
	承認時までの臨床試験 (1,134例対象)	パイロット併用臨床試験 (101例対象)	市販後の全症例調査 (15,385例対象)
呼吸器 間質性肺炎	1.3%	2.0%	0.9%
循環器			
心筋梗塞	0%	0%	0.01%
狭心症発作	0%	0%	0.02%
心室性期外収縮	0.4%	0%	0.04%

(1) 重大な副作用

副作用発現頻度は、承認時までの臨床試験(1,134例)、市販後の全症例調査(平成6年4月～平成12年1月:15,385例)および副作用自発報告(平成12年1月～)の結果により記載した。

① 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(73.4%)、好中球減少(60.2%)、血小板減少(27.2%)、貧血(57.1%)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(頻度不明)、肺炎(頻度不明)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(頻度不明)があらわれることがある。

② 高度な下痢、腸炎

下痢(44.3%)、大腸炎(0.1%)、小腸炎(0.04%)、腸炎(部位不明:0.1%)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:頻度不明)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(0.02%)、消化管出血(下血、血便を含む:0.1%)、腸管麻痺(1.7%)、腸閉塞(0.4%)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(塩酸ロペラミド、硫酸モルヒネ等)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(0.9%)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、アナフィラキシー様症状

ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)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(1.1%)、黄疸(0.06%)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(0.05%)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 肺塞栓症、静脈血栓症

肺塞栓症(頻度不明)、静脈血栓症(頻度不明)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 心筋梗塞、狭心症発作

心筋梗塞(0.01%)、狭心症発作(0.02%)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 心室性期外収縮

心室性期外収縮(0.05%)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。

種 類	副作用発現頻度 ^{注)}			
	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、腹痛	食道炎、吐舌、腸管運動亢進、しゃっくり、腹部膨満感、口内炎	胃潰瘍、胃・腹部不快感
肝 臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-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	咽頭痛
過敏症			発疹、痒痒感	蕁麻疹
皮 膚		脱 毛	色素沈着、浮腫、発赤	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、抑うつ状態、目のかすみ
循環器			頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸	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、胸痛、関節痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、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)承認時までの臨床試験(1,134例)、市販後の全症例調査(平成6年4月～平成12年1月:15,385例)および副作用自発報告(平成12年1月～)の結果により記載した。

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) 妊婦また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

低出生体重児、新生児、乳児、幼児また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。

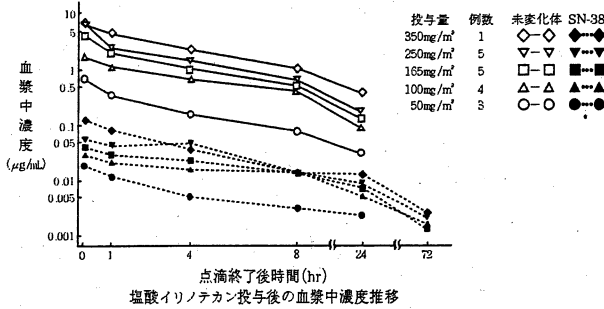
※ 9. その他の注意

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、本剤とシスプラチン併用投与群(本剤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、本剤の投与量を65mg/m²に減量し、臨床試験は継続されている。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度¹⁾

各種悪性腫瘍患者に、本剤50~350mg/m²を単回点滴静脈内投与したときの血漿中の未変化体と活性代謝物(SN-38)の濃度を測定した。未変化体は血漿中からの減衰速度が速く、*t*_{1/2}が3.7~5.8時間であったが、SN-38の*t*_{1/2}は11.4~18.5時間であり、未変化体と比べて持続的な濃度推移を示した。未変化体およびSN-38は投与後72時間程度ではほぼ完全に血中から消失した。



各種悪性腫瘍患者における塩酸イリノテカン(CPT-11)、SN-38の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/m ²)	症例数	Cmax (μg/mL)		<i>t</i> _{1/2} (hr)		AUC (μg·hr/mL)	
		CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38
50	3	0.7	0.02	5.6	11.4	3.6	0.2
100	4	1.9	0.03	5.8	18.5	14.2	0.6
165	5	4.7	0.05	4.2	12.2	21.5	0.7
250	5	7.6	0.07	4.5	13.9	27.9	0.9
350	1	7.1	0.14	3.7	14.8	44.7	1.1

注)本剤の承認された1回用量は、150mg/m²以下である(「用法・用量」の項参照)。

2. 分布²⁾³⁾

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C標識体を単回静脈内投与した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系、生殖系を除く各組織で血漿中放射能濃度より高く、速やかに良好な組織移行性が認められた。

3. 代謝

ヒトの肝および各組織において、本剤はカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に直接変換される⁴⁾⁵⁾。その他本剤は、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⁶⁾⁷⁾。SN-38は、肝のUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)によりグルクロン酸結合され、SN-38のグルクロン酸結合体(SN-38G)となり、主に胆汁中に排泄される⁸⁾⁹⁾。

参考(動物実験)

ラットにおいてSN-38Gは、腸内細菌がもつβ-グルクロニダーゼによりSN-38に脱結合される¹⁰⁾¹¹⁾。

4. 排泄

各種悪性腫瘍患者に、本剤165mg/m²または250mg/m²を単回点滴静脈内投与したときの24時間までの尿中排泄率は、未変化体が16.3~21.1%、SN-38が0.11~0.15%であった。

〔臨床成績〕

本剤単独投与による後期第Ⅱ相臨床試験成績は、次表のとおりであった。

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

参考(パイロット併用臨床試験)¹⁹⁾

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づいて実施した、非小細胞肺癌に対する本剤の第Ⅲ相臨床試験のために予備的に行ったパイロット併用臨床試験(シスプラチン80mg/m²を第1日に、本剤60mg/m²を第1、8、15日に投与)の成績は、次表のとおりであった。

疾患名	奏効率%(CR+PR/適格例)
非小細胞肺癌	
初回治療例	47.8 (33/69)
既治療例	25.0 (8/32)

〔薬効薬理〕

塩酸イリノテカンは、1983年に抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された抗悪性腫瘍剤である²⁰⁾。

本剤は生体内でカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に加水分解されるプロドラッグである²¹⁾。

1. 抗腫瘍作用^{22)~24)}

移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。マウスS180肉腫、Meth A線維肉腫、Lewis肺癌、L1210およびP388白血病、ラットWalker 256癌肉腫ならびにマウス可移植性ヒト腫瘍MX-1(乳癌)、Co-4(大腸癌)、St-15(胃癌)、QG-56(肺癌)等に強い抗腫瘍効果を示す。

2. 作用機序²⁰⁾

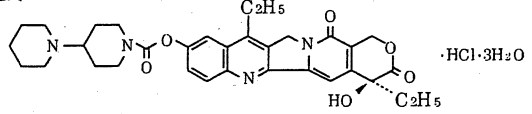
I型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害する。殺細胞効果は細胞周期のS期に特異的であり、制限時間依存性に効果を示す薬剤である。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名: 塩酸イリノテカン(irinotecan hydrochloride)(JAN)

化学名: (+)-(4S)-4, 11-diethyl-4-hydroxy-9-(4-piperidino-piperidino) carbonyloxy]-1H-pyrazolo[3', 4': 6, 7] indolizino[1, 2-b]quinoline-3, 14(4H, 12H)-dione hydrochloride trihydrate

構造式:



分子式: C₃₃H₄₂N₄O₆ · HCl · 3H₂O

分子量: 677.18

融点: 250~263℃(分解)

性状: 微黄色~淡黄色の結晶または結晶性の粉末である。

酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水、無水酢酸、またはエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

〔取扱い上の注意〕

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。

〔承認条件〕

本剤は、薬事法第79条第1項の規定により一部変更承認(効能追加)の付帯条件として、再審査期間の終了(平成12年1月18日)までの間、本剤が投与された全症例を市販後調査の対象とすること、ならびに投与症例の登録にあたっては、投与を行う医師に適切な情報提供を行うとともに、「投与に際してのチェックリスト」を作成し配布することが義務付けられている。

〔包装〕

カンプト[®]注 2mL (1バイアル中40mg含有) 1バイアル
5mL (1バイアル中100mg含有) 1バイアル

〔主要文献〕

- 1) 田口鐵男 他: 癌と化学療法 17: 115-120, 1990.
- 2) 伯水英夫 他: 薬物動態 6: 73-95, 1991.
- 3) 伯水英夫 他: 薬物動態 6: 105-125, 1991.
- 4) 河野 彬 他: 癌と化学療法 18: 2175-2178, 1991.
- 5) 川戸康義 他: 薬物動態 6: 899-907, 1991.
- 6) Dodds H M, et al: *J Pharmacol Exp Ther* 286: 578-583, 1998.
- 7) Haaz M-C, et al: *Cancer Res* 58: 468-472, 1998.
- 8) Rivory L P, et al: *Cancer Chem Pharm* 36: 176-179, 1995.
- 9) Haaz M-C, et al: *Pharmacol Toxicol* 80: 91-96, 1997.
- 10) Kaneda N, et al: *Cancer Res* 50: 1721-1725, 1990.
- 11) Atsumi R, et al: *Xenobiotica* 21: 1159-1169, 1991.
- 12) 根来俊一 他: 癌と化学療法 18: 1013-1019, 1991.
- 13) 竹内正七 他: 癌と化学療法 18: 1681-1689, 1991.
- 14) ニッ木浩一 他: 癌と化学療法 21: 1033-1038, 1994.
- 15) Shimada Y, et al: *J Clin Oncol* 11: 909-913, 1993.
- 16) 田口鐵男 他: 癌と化学療法, 21: 1017-1024, 1994.
- 17) 池田重雄 他: *Skin Cancer* 8: 503-513, 1993.
- 18) 太田和雄 他: 癌と化学療法 21: 1047-1055, 1994.
- 19) 長尾啓一 他: 癌と化学療法 27: 413-421, 2000.
- 20) Sawada S, et al: *Chem Pharm Bull* 39: 1446-1454, 1991.
- 21) Kawato Y, et al: *Cancer Res* 51: 4187-4191, 1991.
- 22) 新田和男 他: 癌と化学療法 14: 850-857, 1987.
- 23) 古田富雄 他: 癌と化学療法 15: 2757-2760, 1988.
- 24) Kawato Y, et al: *Cancer Chem Pharm* 28: 192-198, 1991.

〔文献請求先〕

株式会社ヤクルト本社 薬制情報部 医薬品部
〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21
銀座木挽ビル

※※ 製造販売元 株式会社ヤクルト本社

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル