

抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 イリノテカン塩酸塩注射液

トポテシン®点滴静注40mg

トポテシン®点滴静注100mg

TOPOTECIN® Intravenous Drip Infusion 40mg・100mg

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

貯法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	点滴静注40mg	点滴静注100mg
承認番号	22100AMX01292	22100AMX01293
販売開始	1994年4月	

## 1. 警告

1.1 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。

1.2 本剤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。[2.1-2.9、10.1 参照]

- ・骨髄機能抑制のある患者
- ・感染症を合併している患者
- ・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

1.3 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。

1.4 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。[8.3、11.1.1、11.1.2 参照]

1.5 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。

1.5.1 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。

1.5.2 投与予定日の白血球数が 3,000/mm<sup>3</sup> 未満又は血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 未満（膀胱癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm<sup>3</sup> 未満）の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。[7.1、7.3 参照]

1.5.3 投与予定日の白血球数が 3,000/mm<sup>3</sup> 以上かつ血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 以上（膀胱癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm<sup>3</sup> 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。[7.2 参照]

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。] [1.2 参照]

2.2 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。] [1.2 参照]

2.3 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。] [1.2 参照]

2.4 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。] [1.2 参照]

2.5 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。] [1.2 参照]

2.6 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。] [1.2 参照]

2.7 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。] [1.2 参照]

2.8 アタザナビル硫酸塩を投与中の患者 [1.2、10.1 参照]

2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [1.2 参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
トポテシン点滴静注40mg	1 バイアル (2mL) 中イリノテカン塩酸塩水和物 (日局) 40mg	1 バイアル (2mL) 中 D-ソルビトール 90mg、乳酸、水酸化ナトリウム
トポテシン点滴静注100mg	1 バイアル (5mL) 中イリノテカン塩酸塩水和物 (日局) 100mg	1 バイアル (5mL) 中 D-ソルビトール 225mg、乳酸、水酸化ナトリウム

### 3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比
トポテシン点滴静注40mg	微黄色澄明の液	3.0~4.0	1.0~1.3 (生理食塩液対比)
トポテシン点滴静注100mg			

## 4. 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
- 治癒切除不能な膀胱癌

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### 〈効能共通〉

5.1 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。

### 〈治癒切除不能な膀胱癌〉

5.2 患者の病期、全身状態、UGT1A1<sup>注)</sup> 遺伝子多型等について、「17. 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。[17.1.8、17.1.9 参照]

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。

## 6. 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、治癒切除不能な膀胱癌は 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈効能共通〉

7.1 投与予定日の白血球数又は血小板数が次の投与可能条件に満たない場合は、本剤の投与を中止又は延期すること。[1.5.2、7.2 参照]

#### 投与可能条件

種類	程度
白血球数	3,000/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	100,000/mm <sup>3</sup> 以上

7.2 投与可能条件を満たしていても、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、投与可能条件を満たしていても、骨髓機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。[1.5.3、7.1、7.3 参照]

### 〈治癒切除不能な膀胱癌〉

7.3 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、2 クール目以降、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。[1.5.2、7.2 参照]

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 <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 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 <sup>注1)</sup>	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 <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 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 <sup>注2)</sup> 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 <sup>3</sup> 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 <sup>2</sup> に減量する。 本剤を 90mg/m <sup>2</sup> に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード 3 <sup>注2)</sup> 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/m<sup>2</sup>、本剤 180mg/m<sup>2</sup>、フルオロウラシル持続静注 2,400mg/m<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup>	150mg/m <sup>2</sup>	1,800mg/m <sup>2</sup>
-2	50mg/m <sup>2</sup>	120mg/m <sup>2</sup>	1,200mg/m <sup>2</sup>
-3	中止	中止	中止

## 8. 重要な基本的注意

### 〈効能共通〉

8.1 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及び用量で投与しないこと。

8.2 重篤な過敏反応があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。[11.1.5 参照]

8.3 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。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なり、遷延することがあるので、

投与は慎重に行うこと。[1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.6、11.1.7 参照]

- 8.4 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。[11.1.2 参照]
- 8.5 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。[8.7、11.1.1-11.1.4 参照]
- 8.6 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、観察を十分にを行い、適切な処置を行うこと。
- 8.7 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こと。[8.5、11.1.4 参照]
- 8.8 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。

**〈小児悪性固形腫瘍〉**

8.9 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。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 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。

**9.1.2 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。

**9.1.3 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。

**9.1.4 グルクロン酸抱合異常の患者**

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。

**9.1.5 UGT1A1 遺伝子多型 (UGT1A1\*6、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持つ患者**

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) として持つ患者では、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<sup>1)-3)</sup>。[16.4.1、17.3.1 参照]

**9.2 腎機能障害患者**

腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。

**9.3 肝機能障害患者**

肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。

**9.4 生殖能を有する者**

\*9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2 参照]

\*9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヶ月間においてバリア法 (コンドーム) を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2 参照]

9.4.3 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。

**9.5 妊婦**

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。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。[9.4.1 参照]

**9.6 授乳婦**

授乳しないことが望ましい。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。

**9.7 小児等**

**〈小児悪性固形腫瘍〉**

9.7.1 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、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

**〈小児悪性固形腫瘍以外〉**

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**9.8 高齢者**

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。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。

**10. 相互作用**

**10.1 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) [1.2、2.8 参照]	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。

**\*10.2 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 スキサメトニウム塩化物水和物 ベクロニウム臭化物 ロクロニウム臭化物等	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

## 11. 副作用

次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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 骨髄機能抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（84.2%）、好中球減少（80.8%）、血小板減少（20.4%）、貧血（61.4%）、発熱性好中球減少症（1.3%）等があらわれることがある。白血球減少（好中球減少）を認めた場合には、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。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。

- ・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。[1.4、8.3、8.5 参照]

#### 11.1.2 高度な下痢、腸炎

下痢（65.5%）、大腸炎（頻度不明）、小腸炎（頻度不明）、腸炎（部位不明：頻度不明）があらわれることがある。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。

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、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。[1.4、8.3-8.5 参照]

#### 11.1.3 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

腸管穿孔（頻度不明）、消化管出血（下血、血便を含む：頻度不明）、腸管麻痺（2.5%）、腸閉塞（0.5%）があらわれることがある。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。[8.5 参照]

#### 11.1.4 間質性肺炎（2.4%）

[8.5、8.7 参照]

#### 11.1.5 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

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。[8.2 参照]

#### 11.1.6 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

[8.3 参照]

#### 11.1.7 急性腎障害（頻度不明）

[8.3 参照]

#### 11.1.8 血栓塞栓症

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。

#### 11.1.9 脳梗塞（頻度不明）

#### 11.1.10 心筋梗塞（頻度不明）、狭心症発作（頻度不明）

#### 11.1.11 心室性期外収縮（0.8%）

### 11.2 その他の副作用

	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振（80.9%）、悪心・嘔吐（77.2%）	腹痛	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、食道炎、吐血、腸管運動亢進
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	ビリルビン 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇	

	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
腎臓		電解質異常	腎機能障害 (BUN 上昇、クレアチニン上昇等)、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常	乏尿、クレアチニンクリアランス低下
呼吸器			気管支炎、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、呼吸困難、PaO <sub>2</sub> 低下、上気道炎
過敏症			発疹、そう痒感	蕁麻疹
皮膚	脱毛		色素沈着、浮腫、紅斑、手足症候群、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥	帯状疱疹、粘膜炎、発赤
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、血圧低下、動悸	不整脈、徐脈、心房細動、高血圧、心電図異常
その他		倦怠感、発熱、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少	発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、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、熱感、腹水、鼻汁

発現頻度の算出にあたってはホジキン病の患者を含む。本剤の効能又は効果は、悪性リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫) である。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 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。
- 14.2.2 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。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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/m<sup>2</sup> を第 1、8 日目、シスプラチン 80mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> に減量し、臨床試験は再開され、試験は終了となった。なお、本剤減量後の治療関連死は 202 例中 7 例であった<sup>4)</sup>。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

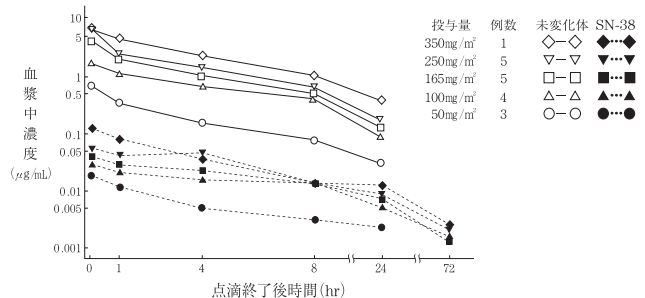
ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.1、9.4.2 参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

各種悪性腫瘍患者に、イリノテカン塩酸塩水和物 50~350mg/m<sup>2</sup><sup>2)注 1)</sup> 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。未変化体及び SN-38 は投与後 72 時間程度でほぼ完全に血中から消失した<sup>5)</sup>。



イリノテカン塩酸塩水和物投与後の血漿中濃度推移

各種悪性腫瘍患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物投与後の未変化体及び SN-38 の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	Cmax (µg/mL)		$t_{1/2}$ (hr)		AUC (µg·hr/mL)	
		未変化体	SN-38	未変化体	SN-38	未変化体	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

### 16.3 分布

#### 16.3.1 血漿蛋白結合率

ヒト血漿にイリノテカン塩酸塩水和物又は SN-38 を添加して限外ろ過法で測定した血漿蛋白結合率は、未変化体では 30~40%、SN-38 では 92~96%であった (*in vitro*)。

#### 16.3.2 動物での組織分布

ラットに<sup>14</sup>C-イリノテカン塩酸塩水和物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、速やかにかつ良好な組織移行性が認められた<sup>6),7)</sup>。

### 16.4 代謝

16.4.1 ヒトの肝及び各組織において、イリノテカン塩酸塩水和物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<sup>8),9)</sup>。その他イリノテカン塩酸塩水和物は、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<sup>10),11)</sup>。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<sup>12),13)</sup>。

UGT1A1にはUGT1A1\*6、UGT1A1\*28等の遺伝子多型が存在し、UGT1A1\*6、もしくはUGT1A1\*28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<sup>1)-3)</sup>。[9.1.5、17.3.1 参照]

日本人におけるUGT1A1\*6、UGT1A1\*28のアレル頻度は13.0~17.7%、8.6~13.0%との報告がある<sup>14)</sup>。各種癌患者(176例)におけるUGT1A1遺伝子多型とAUC比<sup>注2)</sup>との関連性は次表のとおりである<sup>3)</sup>。

遺伝子多型	AUC比 <sup>注2)</sup>	
	例数	中央値(四分位範囲)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をともにもたない	85	5.55 (4.13-7.26)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62 (2.74-5.18)
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	16	2.07 (1.45-3.62)

注2) SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

16.4.2 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に脱抱合される<sup>15)、16)</sup>。

## 16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者に、イリノテカン塩酸塩水和物165mg/m<sup>2</sup>又は250mg/m<sup>2</sup><sup>注1)</sup>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。

注1) 本剤の承認された最大投与量は、180mg/m<sup>2</sup>以下である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈小細胞肺癌、非小細胞肺癌〉

##### 17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

手術不能な原発性肺癌(小細胞肺癌、非小細胞肺癌)を対象とした本剤単独投与(1日1回、100mg/m<sup>2</sup>を1週毎に点滴静注する)の有効性は、次表のとおりであった<sup>17)</sup>。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
小細胞肺癌	37.1 (13/35)	31.7 (13/41)
非小細胞肺癌	24.7 (23/93)	21.1 (23/109)

安全性評価症例(146例)の主な副作用は、食欲不振82.2%(120/146例)、白血球減少76.6%(111/145例)、悪心・嘔吐73.3%(107/146例)、ヘモグロビン減少66.2%(96/145例)、下痢62.3%(91/146例)、脱毛50.4%(71/141例)であった。

#### 〈子宮頸癌、卵巣癌〉

##### 17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

子宮頸癌、卵巣癌を対象とした本剤単独投与(1日1回、100mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする(A法)又は1日1回、150mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で3回点滴静注し、3週間休薬し、これを1クールとする(B法))の有効性は、次表のとおりであった<sup>18)</sup>。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
子宮頸癌	23.6 (13/55)	19.7 (13/66)
卵巣癌	23.6 (13/55)	19.1 (13/68)

安全性評価症例(126例)の主な副作用は、白血球減少92.9%(117/126例)、悪心・嘔吐88.1%(111/126例)、食欲不振86.1%(105/122例)、ヘモグロビン減少67.5%(85/126例)、下痢67.2%(84/125例)、脱毛55.4%(67/121例)であった。

#### 〈胃癌(手術不能又は再発)〉

##### 17.1.3 国内後期第Ⅱ相試験

再発・進行胃癌を対象とした本剤単独投与(1日1回、100mg/m<sup>2</sup>を1週毎に点滴静注する(A法)又は1日1回、150mg/m<sup>2</sup>を2週毎に点滴静注する(B法))の有効性は、次表のとおりであった<sup>19)</sup>。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
胃癌	23.3 (14/60)	18.4 (14/76)

安全性評価症例(76例)の主な副作用は、白血球減少85.5%(65/76例)、貧血64.5%(49/76例)、食欲不振64.5%(49/76例)、悪心・嘔吐63.2%(48/76例)、脱毛63.2%(48/76例)、下痢61.8%(47/76例)、血小板減少18.4%(14/76例)、腹痛17.1%(13/76例)であった。

#### 〈結腸・直腸癌(手術不能又は再発)〉

##### 17.1.4 国内後期第Ⅱ相試験

遠隔転移を有する結腸・直腸癌を対象とした本剤単独投与(1日1回、100mg/m<sup>2</sup>を1週毎に点滴静注する(A法)又は1日1回、150mg/m<sup>2</sup>を2週毎に点滴静注する(B法))の有効性は、次表のとおりであった<sup>20)</sup>。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
結腸・直腸癌	32.1 (17/53)	27.0 (17/63)

安全性評価症例(63例)の主な副作用は、食欲不振84%(51/61例)、白血球減少76%(47/62例)、悪心・嘔吐73%(46/63例)、下痢63%(39/62例)、脱毛62%(39/63例)、貧血50%(31/62例)、腹痛16%(10/62例)であった。

#### 〈乳癌(手術不能又は再発)〉

##### 17.1.5 国内後期第Ⅱ相試験

再発・進行乳癌を対象とした本剤単独投与(1日1回、100mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で3回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする)の有効性は、次表のとおりであった<sup>21)</sup>。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
乳癌	23.1 (15/65)	20.0 (15/75)

安全性評価症例(75例)の主な副作用は、白血球減少92%(68/74例)、悪心・嘔吐89%(67/75例)、食欲不振87%(65/75例)、好中球減少80%(45/56例)、下痢64%(48/75例)、ヘモグロビン減少(貧血)50%(37/74例)、脱毛47%(34/73例)、ALT上昇20%(15/74例)、AST上昇18%(13/74例)、腹痛17%(13/75例)、好酸球増加16%(9/56例)、倦怠感12%(9/75例)、血小板減少11%(8/74例)、総蛋白減少10%(7/74例)であった。

#### 〈有棘細胞癌〉

##### 17.1.6 国内後期第Ⅱ相試験

有棘細胞癌を対象とした本剤単独投与(1日1回、100mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で、3~4回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする)の有効性は、次表のとおりであった<sup>22)</sup>。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
有棘細胞癌	39.4 (13/33)	31.7 (13/41)

安全性評価症例(41例)の主な副作用は、食欲不振80.5%(33/41例)、悪心・嘔吐75.6%(31/41例)、好中球減少71.8%(28/39例)、白血球減少65.9%(27/41例)、下痢48.8%(20/41例)、脱毛35.0%(14/40例)、ヘモグロビン減少(貧血)31.7%(13/41例)、腹痛26.8%(11/41例)、総蛋白減少26.8%(11/41例)、アルブミン減少22.5%(9/40例)、ALT上昇17.1%(7/41例)、AST上昇14.6%(6/41例)、

ナトリウム異常 10.0% (4/40 例)、クロール異常 10.0% (4/40 例) であった<sup>23),24)</sup>。

### 〈悪性リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫)〉

#### 17.1.7 国内後期第Ⅱ相試験

悪性リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫) を対象とした本剤単独投与 (1 日 1 回、40mg/m<sup>2</sup> を 3 日間連日点滴静注し、1 週毎に繰り返す) の有効性は、次表のとおりであった<sup>25)</sup>。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
悪性リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫)	41.9 (26/62)	37.7 (26/69)

### 〈治癒切除不能な膀胱癌〉

#### 17.1.8 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験における FOLFIRINOX 法群 (1 クールを 2 週間として第 1 日目にオキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>、ホリナート 400mg/m<sup>2</sup>、本剤 180mg/m<sup>2</sup> を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静注) とゲムシタピン塩酸塩 (GEM) 単独投与群 (GEM 1,000mg/m<sup>2</sup> の週 1 回点滴投与を 7 週連続し、8 週目は休薬する。その後は、週 1 回点滴投与を 3 週連続し、4 週目は休薬として、これを 4 週毎に繰り返す) の中間解析時の有効性は次表のとおりであった<sup>26),27)</sup> (外国人データ)。対象患者は ECOG<sup>注 1)</sup> Performance status 0 及び 1 であった。登録において 2 つの遺伝子多型 ( *UGT1A1*\*6、*UGT1A1*\*28) に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数 (1,500/mm<sup>3</sup> 以上)、総ビリルビン値 (施設基準値上限の 1.5 倍以上) 等が設定された。

疾患名	投与群	例数 (ITT)	生存期間 (主要評価項目)	
			中央値 (月)	ハザード比 P 値 <sup>注 2)</sup>
化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌	FOLFIRINOX 法	127	10.5	0.62 P <
	GEM 単独投与	128	6.9	0.001

FOLFIRINOX 法群において、安全性評価症例 167 例のうち、有害事象が収集できなかった 1 例を除く 166 例における有害事象発現頻度は 100% であった。主な有害事象は、貧血 90.4% (150/166 例)、疲労 87.3% (144/165 例)、 $\gamma$ -GTP 上昇 83.7% (139/166 例)、ALP 上昇 83.0% (137/165 例)、好中球減少 79.9% (131/164 例)、悪心 79.5% (132/166 例)、血小板減少 75.2% (124/165 例)、下痢 73.3% (121/165 例)、末梢性感覚ニューロパチー 70.5% (117/166 例)、ALT 上昇 64.8% (107/165 例)、AST 上昇 64.6% (106/164 例)、嘔吐 61.4% (102/166 例)、体重変動 54.2% (90/166 例)、食欲不振 48.8% (81/166 例)、便秘 45.2% (75/166 例)、脱毛 32.5% (54/166 例) であった。[5.2 参照]

注 1) Eastern Cooperative Oncology Group。

注 2) log-rank 検定。

#### 17.1.9 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌を対象とした第Ⅱ相試験における FOLFIRINOX 法 (1 クールを 2 週間として第 1 日目にオキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>、レボホリナート 200mg/m<sup>2</sup>、本剤 180mg/m<sup>2</sup> を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて持続静注) の有効性は次表のとおりであった<sup>28)</sup>。対象患者は ECOG Performance status 0 及び 1 であった。2 つの遺伝子多型 ( *UGT1A1*\*6、*UGT1A1*\*28) について、いずれかをホモ接合体 (*UGT1A1*\*6/\*6、*UGT1A1*\*28/\*28) 又はいずれもヘテロ接合体 (*UGT1A1*\*6/\*28) としてもつ患者は除外された。また、1 クール目の投与可能条件として、

好中球数 (2,000/mm<sup>3</sup> 以上)、総ビリルビン値 (施設基準値上限以下) 等が設定された。

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)
化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌	38.9% (14/36)

安全性評価症例 36 例における副作用発現頻度は 100% であった。主な副作用は、好中球減少 94.4% (34/36 例)、白血球減少 91.7% (33/36 例)、悪心 88.9% (32/36 例)、血小板減少 88.9% (32/36 例)、貧血 86.1% (31/36 例)、食欲不振 86.1% (31/36 例)、下痢 83.3% (30/36 例)、末梢性感覚ニューロパチー 75.0% (27/36 例)、脱毛 66.7% (24/36 例)、CRP 上昇 66.7% (24/36 例)、リンパ球数減少 66.7% (24/36 例)、アルブミン減少 63.9% (23/36 例)、体重減少 58.3% (21/36 例)、AST 上昇 55.6% (20/36 例)、ALT 上昇 55.6% (20/36 例)、口内炎 52.8% (19/36 例)、味覚異常 47.2% (17/36 例)、便秘 47.2% (17/36 例)、倦怠感 44.4% (16/36 例)、LDH 上昇 44.4% (16/36 例) であった。[5.2 参照]

### 17.3 その他

#### 17.3.1 UGT1A1 遺伝子多型と副作用発現率

国内において本剤単独投与 (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<sup>3)</sup>。本剤は、100mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔又は 150mg/m<sup>2</sup> 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。[9.1.5、16.4.1 参照]

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)
<i>UGT1A1</i> *6 と <i>UGT1A1</i> *28 をともにもたない	14.3% (3/21)	14.3% (3/21)
<i>UGT1A1</i> *6 又は <i>UGT1A1</i> *28 をヘテロ接合体としてもつ	24.1% (7/29)	6.9% (2/29)
<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	80.0% (4/5)	20.0% (1/5)

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

イリノテカン塩酸塩水和物は、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<sup>29)</sup>。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<sup>30)</sup>。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<sup>30)</sup>。殺細胞効果は細胞周期の S 期に特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す薬剤である。

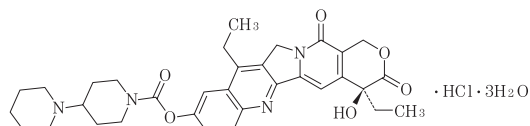
#### 18.2 抗腫瘍作用

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 及び P388 白血病、ラット Walker 256 癌肉腫ならびにヌード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<sup>31)-33)</sup>。また、*in vitro* 試験においてヒト膀胱癌由来 BxPC-3、PANC-1、SPA 及び SUIT-2 細胞株の増殖を抑制した。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イリノテカン塩酸塩水和物 (Irinotecan Hydrochloride Hydrate) (JAN)  
 化学名：(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  
 分子式：C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> · HCl · 3H<sub>2</sub>O  
 分子量：677.18

化学構造式：



性状：本品は微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。  
本品は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。  
本品は光によって徐々に黄褐色となり、分解する。  
融点：約 255℃（分解）。  
本品は結晶多形が認められる。

## 20. 取扱い上の注意

凍結しないように注意すること。

## 22. 包装

〈トポテシン点滴静注 40mg〉

2mL [1 バイアル (褐色)]

〈トポテシン点滴静注 100mg〉

5mL [1 バイアル (褐色)]

## 23. 主要文献

- 1) Ando, Y. et al. : Cancer Res. 2000 ; 60 : 6921-6926
- 2) Innocenti, F. et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 1382-1388
- 3) Minami, H. et al. : Pharmacogenet Genomics. 2007 ; 17 : 497-504
- 4) Zatloukal, P. et al. : Ann Oncol. 2010 ; 21 : 1810-1816
- 5) 田口鐵男 他：癌と化学療法. 1990 ; 17 : 115-120
- 6) 伯水英夫 他：薬物動態. 1991 ; 6 : 73-95
- 7) 伯水英夫 他：薬物動態. 1991 ; 6 : 105-125
- 8) 河野 彬 他：癌と化学療法. 1991 ; 18 : 2175-2178
- 9) 川戸康義 他：薬物動態. 1991 ; 6 : 899-907
- 10) Dodds, H. M. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1998 ; 286 : 578-583
- 11) Haaz, M. C. et al. : Cancer Res. 1998 ; 58 : 468-472
- 12) Rivory, L. P. et al. : Cancer Chem Pharm. 1995 ; 36 : 176-179
- 13) Haaz, M. C. et al. : Pharmacol Toxicol. 1997 ; 80 : 91-96
- 14) Saito, Y. et al. : Curr Pharmacogenomics. 2007 ; 5 : 49-78
- 15) Kaneda, N. et al. : Cancer Res. 1990 ; 50 : 1721-1725
- 16) Atsumi, R. et al. : Xenobiotica. 1991 ; 21 : 1159-1169
- 17) 根来俊一 他：癌と化学療法. 1991 ; 18 : 1013-1019
- 18) 竹内正七 他：癌と化学療法. 1991 ; 18 : 1681-1689
- 19) ニッ木浩一 他：癌と化学療法. 1994 ; 21 : 1033-1038
- 20) Shimada, Y. et al. : J Clin Oncol. 1993 ; 11 : 909-913
- 21) 田口鐵男 他：癌と化学療法. 1994 ; 21 : 1017-1024
- 22) 池田重雄 他：Skin Cancer. 1993 ; 8 : 503-513
- 23) 社内資料：臨床的副作用（1995年9月29日承認、申請資料概要ト-II-1）
- 24) 社内資料：臨床検査値異常（1995年9月29日承認、申請資料概要ト-II-2）
- 25) 太田和雄 他：癌と化学療法. 1994 ; 21 : 1047-1055
- 26) Conroy, T. et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 : 1817-1825
- 27) 社内資料：膀胱癌 FOLFIRINOX 法に関する資料
- 28) Okusaka, T. et al. : Cancer Sci. 2014 ; 105 : 1321-1326
- 29) Sawada, S. et al : Chem Pharm Bull. 1991 ; 39 : 1446-1454
- 30) Kawato, Y. et al. : Cancer Res. 1991 ; 51 : 4187-4191
- 31) 新田和男 他：癌と化学療法. 1987 ; 14 : 850-857
- 32) 古田富雄 他：癌と化学療法. 1988 ; 15 : 2757-2760
- 33) Kawato, Y. et al. : Cancer Chem Pharm. 1991 ; 28 : 192-198

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部  
〒 540-8575 大阪市中央区石町二丁目 2 番 9 号  
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**alfresa** アルフレッサ ファーマ株式会社  
大阪市中央区石町二丁目 2 番 9 号

®登録商標

19