

審査報告書

平成 25 年 2 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ① カンプト点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg
② トボテシン点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg
③ イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「サワイ」、同点滴静注液 100mg「サワイ」
④ イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「タイホウ」、同点滴静注液 100mg「タイホウ」
⑤ イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「ホスピーラ」、同点滴静注液 100mg「ホスピーラ」
- [一 般 名] イリノテカン塩酸塩水和物
- [申 請 者 名] ① 株式会社ヤクルト本社
② 第一三共株式会社
③ 沢井製薬株式会社
④ 大鵬薬品工業株式会社
⑤ ホスピーラ・ジャパン株式会社
- [申請年月日] ① 平成 24 年 11 月 9 日
② 平成 24 年 11 月 9 日
③ 平成 24 年 11 月 27 日
④ 平成 24 年 11 月 28 日
⑤ 平成 24 年 11 月 30 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にイリノテカン塩酸塩水和物 40mg 又は 100mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 24 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 12 号及び平成 24 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 13 号) に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
- [審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 2 月 19 日

- [販 売 名]
- ① カンプト点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg
 - ② トポテシン点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg
 - ③ イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「サワイ」、同点滴静注液 100mg「サワイ」
 - ④ イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「タイホウ」、同点滴静注液 100mg「タイホウ」
 - ⑤ イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「ホスピーラ」、同点滴静注液 100mg「ホスピーラ」

[一 般 名] イリノテカン塩酸塩水和物

- [申 請 者 名]
- ① 株式会社ヤクルト本社
 - ② 第一三共株式会社
 - ③ 沢井製薬株式会社
 - ④ 大鵬薬品工業株式会社
 - ⑤ ホスピーラ・ジャパン株式会社

- [申請年月日]
- ① 平成 24 年 11 月 9 日
 - ② 平成 24 年 11 月 9 日
 - ③ 平成 24 年 11 月 27 日
 - ④ 平成 24 年 11 月 28 日
 - ⑤ 平成 24 年 11 月 30 日

[審 査 結 果]

平成 24 年 10 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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）」に関する事前評価及び提出された資料から本薬の「小児悪性固形腫瘍」に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能または再発）、結腸・直腸癌（手術不能または再発）、乳癌（手術不能または再発）、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

（下線部追加）

[用法・用量]

1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌（手術不能または再発）および有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能または再発）および結腸・直腸癌（手術不能または再発）はA法または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、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

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、 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 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、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、 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 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、D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。

(下線部追加)

審査報告

平成 25 年 2 月 15 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ① カンプト点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg
② トボテシン点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg
③ イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「サワイ」、同点滴静注液 100mg「サワイ」
④ イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「タイホウ」、同点滴静注液 100mg「タイホウ」
⑤ イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「ホスピーラ」、同点滴静注液 100mg「ホスピーラ」

[一 般 名] イリノテカン塩酸塩水和物

- [申 請 者 名] ① 株式会社ヤクルト本社
② 第一三共株式会社
③ 沢井製薬株式会社
④ 大鵬薬品工業株式会社
⑤ ホスピーラ・ジャパン株式会社

- [申請年月日] ① 平成 24 年 11 月 9 日
② 平成 24 年 11 月 9 日
③ 平成 24 年 11 月 27 日
④ 平成 24 年 11 月 28 日
⑤ 平成 24 年 11 月 30 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にイリノテカン塩酸塩水和物 40mg 又は 100mg を含有する注射剤

[申請時効能・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

（下線部追加・変更）

[申請時用法・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回繰り返す、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 小児悪性固形腫瘍はD法を使用する。

D法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、20mg/m²を5日間連日点滴静注する。これを1週毎に2回繰り返す、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

3. A法・B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。

(下線部追加・変更)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

欧米等6カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）において、イリノテカン塩酸塩水和物（以下、「本薬」）の小児悪性固形腫瘍に関する適応は承認されていない。なお、米国では、2003年12月に、米国Pfizer社がPediatric Written Request Letterに対応するため、小児悪性固形腫瘍患者を対象とした本薬の臨床試験成績等を米国食品医薬品局（Food and Drug Administration、以下、「FDA」）に提出しており、FDAは、当該試験成績を基に、未知の有害事象が発現していないこと等を確認した上で、Pediatric Written Request Letterの内容は対応されたものと判断している。

本邦では、申請者による小児悪性固形腫瘍に対する本薬の開発はこれまでに行われていないが、後述のとおり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）に至った。

なお、本邦において、本薬は平成6年1月に「小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌」の効能・効果にて承認されて以降、平成7年9月に「胃癌（手術不能または再発）、結腸・直腸癌（手術不能または再発）、乳癌（手術不能または再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）」の効能・効果が追加承認されている。

平成24年10月3日に開催された、厚生労働省の「第13回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、以下の①～③の内容から本薬の「小児悪性固形腫瘍」に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「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）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

- ① 「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・用量で本薬単独投与又はビンクリスチン硫酸塩との併用投与で実施された海外臨床試

験において、再発又は難治性の横紋筋肉腫、肝芽腫等の小児悪性固形腫瘍患者を対象とした検討がなされており、完全寛解を含む奏効例が確認され、本薬の有効性が示唆されていること。また、国内においても、症例報告等の公表文献において、上記の用法・用量で、本薬単独投与又はビンクリスチン硫酸塩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こと。

- ② 「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」用法・用量における本薬単独投与又はビンクリスチン硫酸塩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において、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こと。
- ③ 海外臨床試験、国内の臨床使用実態で認められた主な有害事象について、(i) 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ったこと、及び(ii) 骨髄異形成症候群については、他の要因による可能性が示唆されており、現時点では本薬との関連性は明確ではないことから、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認められていない。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適切な患者選択がなされ、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する本薬単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与下で、「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こと。

なお、効能・効果については、検討会議において、これまでに得られている知見を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により使用されるのであれば、前治療の有無等に関する内容や癌腫の詳細は表記せずに、「小児悪性固形腫瘍」と設定することで差し支えないと判断されている。また、1歳未満の患者及び低出生体重児への使用については、海外臨床試験及び国内の臨床使用実態において、当該患者に使用した時の安全性情報が確認できなかったことから、添付文書において、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され、公知申請の該当性報告書が取り纏められている。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成24年10月31日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「小児悪性固形腫瘍」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成24年10月31日付薬食審査発1031第12号及び平成24年10月31日付薬食審査発1031第13号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会」で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、本薬の投与時間及び希釈方法、添付文書（案）並びに製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。また、検討会議において指摘がなされた UDP-グルクロン酸転移酵素（以下、「UGT」）の遺伝子多型に関する内容について検討を行った。

(2) 本薬の投与時間及び希釈方法について

機構は、小児悪性固形腫瘍に対する本薬の投与時間及び希釈方法について、申請時用法・用量において、「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」と設定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の投与時間については、①申請時用量（1 回 20mg/m²）が投与された海外臨床試験 6 試験（J Clin Oncol 2007; 25: 362-9、J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24: 101-5、Eur J Cancer 2012; 48: 3456-64、Cancer 2006; 106: 703-7、Clin Cancer Res 2000; 6: 813-9、Clin Cancer Res 2002; 8: 2202-9）において、「60 分」又は「60 分以上」と規定されていたこと、及び②国内承認用法・用量の C 法（1 回 40mg/m²）では「60 分以上」と規定していることから、小児悪性固形腫瘍患者に対する 1 回 20mg/m²の本薬の投与時間を「60 分以上」と設定した。

本薬の希釈方法については、上記の海外臨床試験報告において、記載がなかった 3 試験を除き、1 回 20mg/m²を 50～250mL の範囲で希釈すると規定されていた。また、国内承認用法・用量の A 法及び B 法（1 回 100 又は 150mg/m²）では「投与量に応じて 500mL 以上」、C 法（1 回 40mg/m²）では「投与量に応じて 250mL 以上」と希釈方法が規定されている。以上を踏まえ、小児悪性固形腫瘍患者に対する 1 回 20mg/m²の本薬の希釈方法を「投与量に応じて 100mL 以上」と設定した。なお、成人と小児の体表面積が同じと仮定した場合、本希釈方法（1 回 20mg/m²を 100mL で希釈）での薬液濃度は、国内承認用法・用量の A 法の希釈方法（1 回 100mg/m²を 500mL で希釈）と同じになる。しかしながら、成人と比較して小児の体表面積は小さいことが想定されるため、本希釈方法での薬液濃度が、国内承認用法・用量の A 法での使用時より高濃度になることはないと考えられる。

機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 小児悪性固形腫瘍患者における UGT の遺伝子多型と薬物動態及び安全性との関係について

本薬の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素である UGT1A1 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）として有する患者では、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、重篤な副作用発現の可能性が高くなることが報告されており、現行添付文書では当該内容が注意喚起されている。

機構は、小児悪性固形腫瘍患者での UGT1A1 の遺伝子多型と薬物動態（以下、「PK」）及び安全性との関係、並びに当該関係を踏まえた新たな注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

小児悪性固形腫瘍患者において、UGT1A1 の遺伝子多型（UGT1A1*28）と PK 及び安全性との関係について、以下の報告がなされている。

- 外国人小児悪性固形腫瘍患者を対象に、3 週間を 1 サイクルとして、本薬 50mg/m²/day を 5 日間連日投与したとき、UGT1A1*28 の遺伝子多型と、SN-38 等の AUC、及び毒性

(好中球減少症、下痢及び血小板減少症)との間に相関は認められなかった(J Clin Oncol 2007; 25: 4622-7)。

- 外国人小児悪性固形腫瘍患者を対象に、3 週間を 1 サイクルとして、本薬 15～75mg/m²/day の 5 日間連日投与を 2 週間連続したとき、UGT1A1*28 の遺伝子多型をホモ接合体で有する患者で SN-38 の AUC が高い傾向にあったものの、毒性(好中球減少症及び下痢)との相関は認められなかった(J Clin Oncol 2007; 25: 2594-600)。

上記のとおり、小児悪性固形腫瘍患者において、UGT1A1 の遺伝子多型と PK との間には相関が認められなかったとの報告もなされている。しかしながら、以下の理由等より、小児患者及び成人患者における本薬及び SN-38 の PK に明らかな差異はないと考えることから、小児患者においても成人患者と同様に、UGT1A1 の遺伝子多型 (UGT1A1*6、UGT1A1*28) が SN-38 の PK に影響を及ぼす可能性はあると考える。

- 日本人小児悪性固形腫瘍患者に本薬 40 又は 45mg/m² を投与したときの本薬のクリアランスは 13.06L/h/m²、SN-38/本薬の AUC 比は 0.050 であり(Int J Clin Pharmacol Ther 2010; 48: 327-34)、日本人成人患者に本薬 50mg/m² を投与したときの本薬のクリアランス (13.9L/h/m²) 及び SN-38/本薬の AUC 比 (0.056) (注: 国内添付文書に記載された本薬及び SN-38 の AUC から算出) と同程度であること。
- UGT の酵素活性は生後約 100 日で成人と同程度になること (Biochem J. 1979; 184: 705-7)。

また、UGT1A1 の遺伝子多型と安全性との関係については、現時点で、小児悪性固形腫瘍患者において相関が認められたとの報告はなされていない。しかしながら、小児悪性固形腫瘍患者における安全性プロファイルは、既承認の適応と同様であることが示されている。

以上から、UGT1A1 の遺伝子多型と PK 及び安全性との関係について、現時点では小児悪性固形腫瘍患者に対して新たな注意喚起を行う必要性は低く、現行の注意喚起及び情報提供を継続する予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

(4) 添付文書(案)について

機構は、提出された添付文書(案)について、新たな注意喚起を設定する必要はないと判断した。

(5) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請時効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の適応での安全性プロファイルと比べ、今回の承認申請において新たに注意すべき事象はなく、小児のがん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、患者選択が適切になされ、かつ本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、小児悪性固形腫瘍に対する本薬単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与については管理可能と考える。したがって、現時点では、製造販売後調査や製造販売後臨床試験を承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 24 年 10

月 31 日付薬食審査発 1031 第 12 号及び平成 24 年 10 月 31 日付薬食審査発 1031 第 13 号)に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

IV. 総合評価

平成 24 年 10 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、小児のがん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、申請時効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能または再発）、結腸・直腸癌（手術不能または再発）、乳癌（手術不能または再発）、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

（下線部追加）

[用法・用量]

1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌（手術不能または再発）および有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能または再発）および結腸・直腸癌（手術不能または再発）はA法または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、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

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、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

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、 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 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、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、 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 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、D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。

（下線部追加）

[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. 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。
 - (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。

（下線部追加・変更）