サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁
1　同種同効品一覧表 4

表目次

頁
表 1　同種同効品一覧表 5

1　　同種同効品一覧表

本剤及び同種同効品として、エリブリンメシル酸塩、ゲムシタビン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩、カペシタビン、トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）、イリノテカン塩酸塩水和物の効能・効果等を表 1 に示す。

表 1　同種同効品一覧表

販売名	トロデルビ®点滴静注用 200mg	ハラヴェン®静注 1mg	ジェムザール®注射用 200mg ジェムザール®注射用 1g	ナベルビン®注 10 ナベルビン®注 40
一般名	サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）	エリブリンメシル酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	ビノレルビン酒石酸塩
製造販売会社	ギリアド・サイエンシズ株式会社	エーザイ株式会社	日本イーライリリー株式会社	協和キリン株式会社
効能及び効果	化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫瘍	○非小細胞肺癌 ○膵癌 ○胆道癌 ○尿路上皮癌 ○手術不能又は再発乳癌 ○がん化学療法後に増悪した卵巣癌 ○再発又は難治性の悪性リンパ腫	○非小細胞肺癌 ○手術不能又は再発乳癌
添付文書 改訂日	－	2022 年 1 月改訂（第 1 版）	2021 年 8 月改訂（第 1 版）	2023 年 2 月改訂（第 1 版）

1.7 同種同効品一覧表
サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

販売名	ゼローダ®錠 300	エンハーツ®点滴静注用 100mg	カンプト®点滴静注 40mg カンプト®点滴静注 100mg	トポテシン®点滴静注 40mg トポテシン®点滴静注 100mg
一般名	カペシタビン	トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）	イリノテカン塩酸塩水和物	イリノテカン塩酸塩水和物
製造販売会社	チェプラファーム株式会社	第一三共株式会社	株式会社ヤクルト本社	アルフレッサ ファーマ株式会社
効能及び効果	○手術不能又は再発乳癌 ○結腸・直腸癌 ○胃癌	○化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 ○化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌 ○がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌	○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	○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
添付文書 改訂日	2024 年 2 月改訂（第 3 版）	2024 年 4 月改訂（第 10 版）	2022 年 12 月改訂（第 1 版）	2023 年 8 月改訂（第 1 版）

2022年1月改訂（第1版）

最新の電子添文を参照すること

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

承認番号	22300AMX00520000
販売開始	2011年7月

抗悪性腫瘍剤
エリブリンメシル酸塩製剤

毒薬、処方箋医薬品[注]

ハラヴェン®静注1mg
Halaven® Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分な対応ができる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、「2.禁忌」、「8.重要な基本的注意」及び「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照し、適応患者の選択を慎重に行うこと。[2.1、8.1、9.1.1、9.2、9.3、9.8、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 高度な骨髄抑制のある患者
［骨髄抑制を悪化させる可能性がある。］［1.2参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ハラヴェン静注1mg
有効成分	エリブリンメシル酸塩　1.0mg （1バイアル（2.0mL）中の分量）
添加剤	無水エタノール　0.10mL （1バイアル（2.0mL）中の分量）
	塩酸　適量 （1バイアル（2.0mL）中の分量）
	水酸化ナトリウム　適量 （1バイアル（2.0mL）中の分量）

3.2 製剤の性状

販売名	ハラヴェン静注1mg
性状	無色澄明の液
pH	6.0～9.0
浸透圧比	約3（0.5mg／mL、希釈しない場合） （生理食塩液に対する比）
	約1（0.0203mg／mL[注]） （生理食塩液に対する比）

注）平均的な体表面積から換算した投与量（2.03mg）を生理食塩液で100mLに希釈した時の濃度
（エリブリンメシル酸塩2.03mg相当量／100mL生理食塩液）

4. 効能又は効果

手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫瘍

5. 効能又は効果に関連する注意

〈手術不能又は再発乳癌〉

5.1 本剤の術前・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。
5.2 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を施行後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

〈悪性軟部腫瘍〉

5.3 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.3、17.1.4参照］

6. 用法及び用量

通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1日1回1.4mg／m²（体表面積）を2～5分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを2週連続で行い、3週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、減量又は休薬すること。

〈各サイクル1週目〉

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 ・好中球数：1,000／mm³以上 ・血小板数：75,000／mm³以上 ・非血液毒性：Grade2[注1)]以下
減量基準	前サイクルにおいて以下の副作用等が発現した場合、減量した上で投与する[注2)]。 ・7日間を超えて継続する好中球数減少（500／mm³未満） ・発熱又は感染を伴う好中球数減少（1,000／mm³未満） ・血小板数減少（25,000／mm³未満） ・輸血を要する血小板数減少（50,000／mm³未満） ・Grade3[注1)]以上の非血液毒性 ・副作用等により、2週目に休薬した場合

〈各サイクル2週目〉

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 ・好中球数：1,000／mm³以上 ・血小板数：75,000／mm³以上 ・非血液毒性：Grade2[注1)]以下
投与再開基準	投与延期後1週間以内に上記の投与開始基準を満たした場合、減量して投与する[注2)]。
休薬基準	投与延期後1週間以内に上記の投与開始基準を満たさない場合は、休薬する。

注1）Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）に基づく。
注2）減量を行う際、次の用量を参考にすること。

減量前の投与量 → 減量後の投与量
1.4mg／m² → 1.1mg／m²
1.1mg／m² → 0.7mg／m²
0.7mg／m² → 投与中止を考慮

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。［1.2、9.1.1、11.1.1参照］
8.2 QT間隔延長があらわれたとの報告があるので、投与開始前は心電図検査及び電解質検査を行うこと。本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4参照］
8.4 間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査を行うなどして、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5参照］

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 骨髄抑制のある患者［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.2 腎機能障害患者

本剤のAUCが増加する傾向がある。［1.2、16.6.1参照］

9.3 肝機能障害患者
肝機能障害を有する患者に投与する場合は、減量を考慮すること。本剤のAUCが増加し、好中球減少の発現頻度が高くなる傾向がある。[1.2、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者
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。動物実験（ラット、イヌ）において精巣毒性が認められている。

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。動物実験（ラット）で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。[2.3参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

9.7 小児等
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
患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多く、骨髄抑制や消化器症状等の副作用があらわれやすい。[1.2参照]

10. 相互作用

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
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	併用により、骨髄抑制が増強するおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて減量又は休薬期間の延長を行うこと。	ともに骨髄抑制作用を有し、骨髄抑制が増強するおそれがある。

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 骨髄抑制
白血球減少（99.2%）、好中球減少（98.5%）、リンパ球減少（63.6%）、貧血（23.5%）、ヘモグロビン減少（21.2%）、発熱性好中球減少（12.1%）、血小板減少（9.1%）、赤血球減少（3.8%）、汎血球減少（頻度不明）等があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量や休薬等を行い、必要に応じて、G-CSF製剤や抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。Grade3以上の白血球及び好中球減少の最低値は、ともに投与開始14日後（中央値）にあらわれ、最低値発現日からともに7日後（中央値）に回復した。[1.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 感染症（頻度不明）
敗血症、肺炎等があらわれることがある。

11.1.3 末梢神経障害（末梢性ニューロパチー）（28.0%）
観察を十分に行い、しびれ等の症状が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 肝機能障害（8.3%）[8.3参照]

11.1.5 間質性肺炎（1.5%）[8.4参照]

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

11.2 その他の副作用

	30%以上	5～30%未満	5%未満	頻度不明
血液			血小板増加	
消化器	悪心(40.2%)、口内炎(34.1%)	嘔吐、便秘、下痢、腹痛	口唇炎、口内乾燥、口の感覚鈍麻、流涎過多、歯痛、歯肉痛、歯周炎、舌炎、舌苔、嚥下障害、腹部不快感、消化不良、胃腸粘膜障害、胃炎、裂肛、肛門周囲痛	膵炎、粘膜の炎症
全身症状	疲労(34.1%)、発熱(31.1%)	倦怠感、浮腫	無力症、疼痛、インフルエンザ様疾患	
精神神経系		味覚異常、頭痛、めまい	同名性半盲、傾眠、不眠症、不安、感覚鈍麻、感覚障害	
代謝	食欲減退(34.8%)	血中アルブミン、カリウム、リンの低下、総コレステロールの上昇、耐糖能障害	血中ナトリウム、クロール、カルシウム、総蛋白、血糖の低下、血中リン、トリグリセリドの上昇	
筋骨格系		筋肉痛、関節痛	頸部痛、背部痛、鼡径部痛、四肢痛、筋固縮、筋痙縮、関節炎、変形性関節症	骨痛
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛	呼吸困難、鼻出血、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道炎、胸膜炎、放射線性肺臓炎、発声障害、肺塞栓症、喀血、胸水	
皮膚	脱毛症(46.2%)	発疹	湿疹、蕁麻疹、そう痒症、光線過敏性反応、皮膚乾燥、皮膚筋炎	
肝臓		AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDHの上昇	総ビリルビンの上昇、脂肪肝	
循環器			動悸、血圧上昇、頻脈、心電図QT延長、心室性期外収縮	
泌尿器		蛋白尿、尿潜血	尿意切迫、BUN、血中クレアチニンの上昇、尿路感染、排尿障害、腎不全	
感覚器			結膜炎、眼の異常感、複視、眼脂、眼痛、眼乾燥、流涙増加、耳漏、耳鳴、白内障	
その他		CK、CRPの上昇、体重減少	注射部位反応(そう痒感等)、注射部位漏出、胸痛、口渇、過敏症、膣分泌物、血管炎、出血、ほてり、体重増加、不規則月経	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を他の医薬品と混注しないこと。

14.1.2 本剤を5%ブドウ糖注射液で希釈した場合、反応生成物が検出されるため、希釈する場合は日本薬局方生理食塩液を使用すること。また、0.01mg／mL未満の濃度に希釈しないこと。

14.1.3 調製時には手袋、ゴーグル及び保護衣の着用が望ましい。本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤をシリンジに入れ、室温で保存した場合は6時間以内、冷蔵で保存した場合は24時間以内に投与すること。

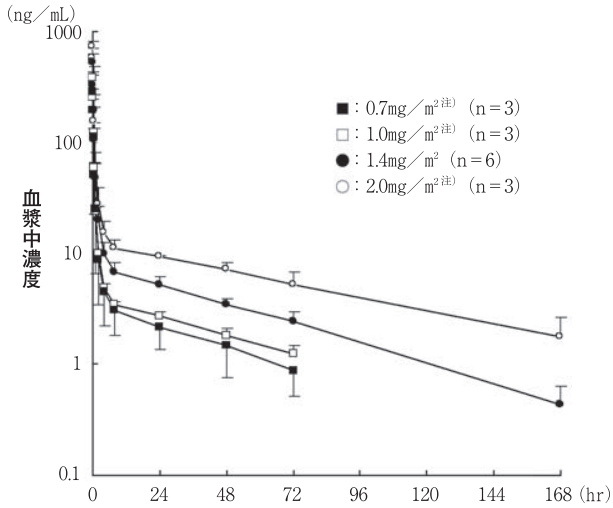
15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
前治療歴を有する患者において、本剤の投与後に骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与
日本人固形がん患者15例に本剤0.7注)、1.0注)、1.4又は2.0注)mg／m^2を2～10分間かけて静脈内投与したとき、本剤は3相性の消失推移を示した[1)]。



本剤静脈内投与時の血漿中エリブリン濃度（第1日目）

薬物動態パラメータ（1.4mg／m²投与時）

	C_{max} (ng／mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・hr／mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L／hr／m²)	V_{ss} (L／m²)
第1日目	519.4±107.2	672.7±113.7	39.4±8.3	1.89±0.33	76.3±19.2
第8日目	544.4±52.5	698.5±128.8	38.6±5.2	1.82±0.34	67.8±12.4

（第1日目n＝6、第8日目n＝5、平均値±標準偏差）

注）本剤の承認された用量は、成人1日1回1.4mg／m²（体表面積）である。

16.3 分布

*In vitro*試験におけるエリブリン（100～1,000ng／mL）のヒト血漿蛋白結合率は48.92～65.07%であった[2)]。

ラットに^{14}C標識エリブリン酢酸塩0.75mg／kgを単回静脈内投与したとき、投与後7日目までに多くの組織に放射能が分布していた。特に、肺、膀胱、腎皮質、腎髄質、肝臓、脾臓、甲状腺、胃、唾液腺で高い放射能が認められ、中枢神経系では低かった。

イヌに^{14}C標識エリブリン酢酸塩0.08mg／kgを単回静脈内投与したとき、血液中放射能／血漿中放射能の比は0.94～1.25であった[3)]。

16.4 代謝

固形がん患者6例に^{14}C標識体を単回静脈内投与したとき、血漿中の放射能の大部分が未変化体であった。また、投与後168時間までに尿糞中に排泄された放射能の78.6%が未変化体であった[4)]（外国人データ）。

*In vitro*試験の結果から、CYP3A4が主にエリブリンの代謝に寄与すると考えられた[5)]。

16.5 排泄

固形がん患者6例に^{14}C標識体を単回投与したとき、投与後168時間までに、投与した放射能の8.9%が尿中に、77.6%が糞中に排泄された。尿糞中の放射能のうち、78.6%が未変化体として排泄された[4)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

固形がん患者19例の腎機能をクレアチニンクリアランスによって、正常（≥80mL／min）、中等度腎機能障害（30-50mL／min）及び重度腎機能障害（15-29mL／min）に分類し、それぞれ本剤を1.4mg／m²、1.4mg／m²及び0.7mg／m²投与した際の薬物動態パラメータにおいて、腎機能の低下に伴い半減期は変化しないものの、クリアランスの低下、AUC（投与量補正時）の増加及びC_{max}（投与量補正時）の増加が認められた[8)]（外国人データ）。[9.2参照]

腎機能正常患者及び腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

	正常 (N＝6)	中等度 (N＝7)	重度 (N＝6)
用量（mg／m²）	1.4	1.4	0.7
C_{max}（ng／mL／mg）注）	109±50.4	140±51.6	236±176
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng・hr／mL／mg）注）	408±224	595±299[a)]	575±232
$t_{1/2}$（hr）	43.4±15.3	43.9±10.9[a)]	38.7±12.5
CL（L／hr）	3.13±1.65	2.07±1.03[a)]	2.01±0.875
V_{ss}（L）	144±73.7	86.5±32.7[a)]	66.6±26.8

注）エリブリン1mgあたりに補正した数値を示す。

a）n＝6

16.6.2 肝機能障害患者

固形がん患者18例の肝機能をChild-Pugh分類によって、正常、軽度肝機能障害（Child-Pugh A）及び中等度肝機能障害（Child-Pugh B）に分類し、それぞれ本剤を1.4mg／m²、1.1mg／m²及び0.7mg／m²投与した際の薬物動態パラメータにおいて、肝機能の低下に伴いクリアランスの低下、半減期の延長、AUC（投与量補正時）の増加及びC_{max}（投与量補正時）の増加が認められた[7)]（外国人データ）。[9.3参照]

肝機能正常患者及び肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

	正常 (N＝6)	Child-Pugh A (N＝7)	Child-Pugh B (N＝5)
用量（mg／m²）	1.4	1.1	0.7
C_{max}（ng／mL／mg）注）	72.0±20.2	83.9±28.5	100±46.2
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng・hr／mL／mg）注）	229±58.3	420±175.4	646±412.6
$t_{1/2}$（hr）	36.1±8.65	41.1±12.73	65.9±18.50
CL（L／hr）	4.57±0.959	2.75±1.094	2.06±1.028
V_{ss}（L）	166±50.1	113±29.1	149±81.5

注）エリブリン1mgあたりに補正した数値を示す。

16.6.3 高齢者

母集団薬物動態解析より、エリブリンのクリアランスは、65歳以上の患者と65歳未満の患者において有意な差は認められなかった[6)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

*In vitro*試験においてエリブリンはCYP3A4に対して可逆的な競合阻害作用（Ki：3～17μmol／L）を示したが、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP2E1に対してはほとんど阻害作用を示さなかった。また、ヒト肝細胞においてCYP1A、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3Aの酵素活性及び蛋白発現量に影響を及ぼさなかった[5)]。

外国人固形がん患者10例に本剤とケトコナゾールを併用投与した際に、エリブリンの薬物動態パラメータはケトコナゾールの影響を受けなかった[9)]。

外国人固形がん患者11例にリファンピシンを反復投与した後に本剤と併用投与した際に、エリブリンの薬物動態パラメータはリファンピシンの影響を受けなかった[10)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 進行又は再発乳癌を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験

アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤を含む前治療を有する進行又は再発乳癌患者に対し、奏効率は21.3%（17／80例）であった[11)]。

安全性解析対象症例81例中全例に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少（98.8%）、白血球減少（98.8%）、脱毛症（58.0%）、リンパ球減少（54.3%）、疲労（44.4%）、食欲減退（43.2%）、悪心（42.0%）、口内炎（39.5%）、味覚異常（33.3%）、ヘモグロビン減少（32.1%）、ASTの上昇（29.6%）、ALTの上昇（27.2%）、CKの上昇（25.9%）、発熱（24.7%）、末梢神経障害（24.7%）、γ-GTPの上昇（19.8%）、耐糖能障害（16.0%）、嘔吐（14.8%）、頭痛（14.8%）、発熱性好中球減少（14.8%）、下痢（13.6%）、Al-Pの上昇（13.6%）、LDHの上昇（12.3%）、筋肉痛（12.3%）、発疹（12.3%）、便秘（12.3%）、血小板減少（11.1%）、倦怠感（11.1%）であった。（試験終了時の集計）

17.1.2 進行又は再発乳癌を対象とした外国臨床第Ⅲ相試験

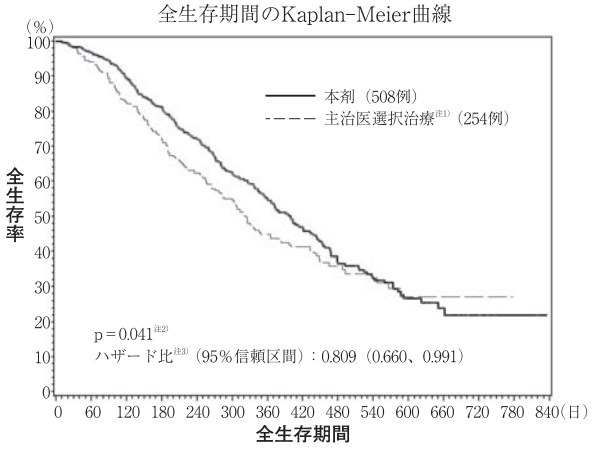
アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤を含む前治療2～5レジメンの進行又は再発乳癌患者（762例）において、主治医選択治療を比較対照とし、全生存期間を主要評価項目として本剤の主治医選択治療に対する優越性の検証を目的とした第Ⅲ相比較試験が実施された。

その結果、全生存期間において、本剤の主治医選択治療に対する優越性が確認された。

本剤投与群における全生存期間の中央値は399日であった[12)]。

安全性解析対象症例のうち本剤が投与された503例中475例（94.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少（52.7%）、脱毛症（44.3%）、末梢神経障害（31.6%）、悪心（29.8%）、疲労（25.6%）、白血球減少（24.1%）、無力症（22.3%）、貧血（16.7%）、食欲減退（16.5%）、便秘（15.1%）、発熱（13.5%）、嘔吐（12.9%）、下痢（12.9%）、体重減少（11.7%）、頭痛（10.3%）であった。（試験終了時の集計）

全生存期間のKaplan-Meier曲線



注1）主治医選択治療のうち、10例以上で使用された薬剤は以下の通り。

薬剤名：例数（%）	
ビノレルビン：61（24.0）	パクリタキセル：26（10.2）
ゲムシタビン：46（18.1）	ドキソルビシン：23（9.1）
カペシタビン：44（17.3）	ドセタキセル：10（3.9）

注2）HER2／neu、カペシタビン前治療歴及び地域を層とした層別log-rank検定

注3）本剤／主治医選択治療
HER2／neu、カペシタビン前治療歴及び地域を層としたCox回帰モデルに基づき算出した。

〈悪性軟部腫瘍〉

17.1.3 進行又は再発悪性軟部腫瘍を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験

1レジメン以上の前治療歴を有する進行又は再発の悪性軟部腫瘍患者（51例）に対し、有効性及び安全性を評価した。有効性は2つの腫瘍組織型群別（平滑筋肉腫又は脂肪肉腫群、その他組織型群）に評価を行った。本試験では、胎児性横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫／未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞腫、神経芽細胞腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組み入れ対象から除外した。

主要評価項目である投与12週時のprogression-free rate（PF率：その時点の評価がCR、PR又はSDであった被験者の割合）は以下の通りであった[13]。

投与12週時のPF率

	脂肪肉腫／平滑筋肉腫（N=35）	その他組織型（N=16）
12週時評価		
CR	0	0
PR	0	0
SD	21	5
PF率（%）（90%信頼区間）	60（44.7,74.0）	31（13.2,54.8）

安全性解析対象症例51例中全例に副作用が認められた。主な副作用は、白血球減少（100.0%）、好中球減少（98.0%）、リンパ球減少（78.4%）、貧血（47.1%）、発熱（41.2%）、倦怠感（39.2%）、悪心（37.3%）、末梢神経障害（33.3%）、脱毛症（27.5%）、口内炎（25.5%）、味覚異常（23.5%）、ALTの上昇（23.5%）、ASTの上昇（23.5%）、食欲減退（21.6%）、疲労（17.6%）、便秘（15.7%）、発疹（15.7%）、血中アルブミンの低下（15.7%）、LDHの上昇（15.7%）、鼻咽頭炎（13.7%）、CKの上昇（13.7%）、蛋白尿（13.7%）、頭痛（11.8%）、上気道感染（11.8%）、血中リンの低下（11.8%）、肝機能障害（11.8%）であった。（効能追加承認時の集計）［5.4参照］

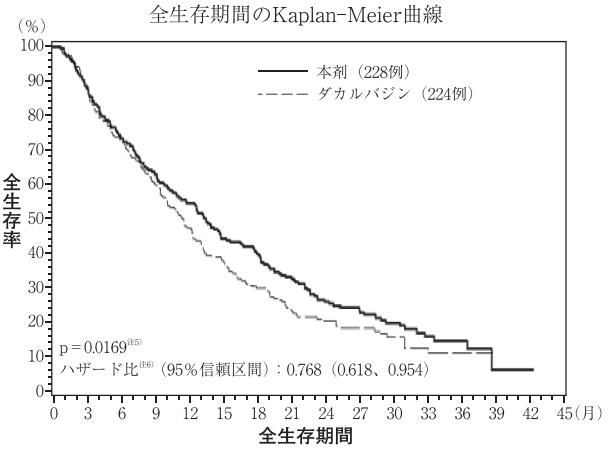
17.1.4 進行又は再発悪性軟部腫瘍を対象とした外国臨床第Ⅲ相試験

2レジメン以上の前治療歴を有する進行又は再発の脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者（452例）において、ダカルバジン[注4)]を比較対照とし、全生存期間を主要評価項目として本剤のダカルバジンに対する優越性の検証を目的とした第Ⅲ相比較試験が実施された。その結果、全生存期間において、本剤のダカルバジンに対する優越性が確認された。

本剤投与群における全生存期間の中央値は13.5ヵ月であった[14]。安全性解析対象症例のうち本剤が投与された226 例中210例（92.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少（50.0%）、疲労（36.7%）、脱毛症（34.5%）、悪心（33.2%）、末梢神経障害（26.1%）、貧血（24.3%）、白血球減少（22.6%）、便秘（16.8%）、無力症（15.9%）、発熱（14.6%）、食欲減退（14.2%）、下痢（13.3%）、口内炎（12.8%）、嘔吐（11.9%）、頭痛（10.2%）であった。（効能追加承認時の集計）［5.4参照］

注4）ダカルバジンは悪性軟部腫瘍に対して国内未承認

全生存期間のKaplan-Meier曲線



注5）組織型、地域、前化学療法のレジメン数を層とした層別log-rank検定

注6）本剤／ダカルバジン
組織型、地域、前化学療法のレジメン数を層としたCox回帰モデルに基づき算出した。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エリブリンメシル酸塩は、チューブリンの重合を阻害して微小管の伸長を抑制することで正常な紡錘体形成を妨げる。その結果、G_2／M期で細胞分裂を停止させてアポトーシスによる細胞死を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示す[15)~18)]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *in vitro*試験

（1）エリブリンメシル酸塩は、ヒト乳癌由来細胞株（MDA-MB-231、MDA-MB-435、MDA-MB-468及びHCC1806）に対して、細胞増殖抑制作用を示した[15)、19)]。

（2）β-チューブリン変異を有するパクリタキセル耐性ヒト卵巣癌由来細胞株（1A9PTX10及び1A9PTX22）に対して、エリブリンメシル酸塩の細胞増殖抑制作用は減弱しなかった[19)]。

18.2.2 *in vivo*試験

エリブリンメシル酸塩は、ヒト乳癌由来細胞株（MDA-MB-435、MX-1及びUISO-BCA-1）、ヒト線維肉腫由来細胞株（HT-1080）、ヒト平滑筋肉腫由来細胞株（SK-LMS-1）及びヒトユーイング肉腫由来細胞株（A673）皮下移植マウスに対して、腫瘍増殖抑制作用を示し、実験終了時点まで腫瘍の完全退縮が維持されていたマウスも観察された[15)、20)、21)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：エリブリンメシル酸塩（Eribulin Mesilate）

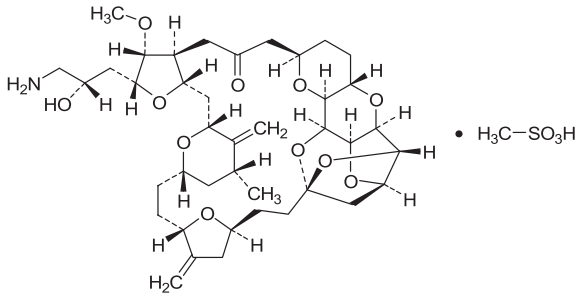
化学名：(2*R*,3*R*,3a*S*,7*R*,8a*S*,9*S*,10a*R*,11*S*,12*R*,13a*R*,13b*S*,15*S*,18*S*,21*S*,24*S*,26*R*,28*R*,29a*S*)-2-[(2*S*)-3-Amino-2-hydroxypropyl]-3-methoxy-26-methyl-20,27-dimethylidenehexacosahydro-11,15:18,21:24,28-triepoxy-7,9-ethano-12,15-methano-9*H*,15*H*-furo[3,2-*i*]furo[2',3':5,6]pyrano[4,3-*b*][1,4]dioxacyclopentacosin-5(4*H*)-one monomethanesulfonate

分子式：$C_{40}H_{59}NO_{11}$・CH_4O_3S

分子量：826.00

性　状：エリブリンメシル酸塩は白色の粉末である。
本品は水、メタノール、エタノール(99.5)及びジメチルスルホキシドに溶けやすい。
本品は吸湿性である。

構造式：



21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

2.0mL［1バイアル］

23．主要文献

1）社内資料：日本人固形がん患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験（国内試験）（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.3） [HAL-0050]

2）社内資料：エリブリンメシル酸塩の血漿たん白結合（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.4.3） [HAL-0051]

3）社内資料：^{14}C-エリブリン酢酸塩由来放射能の分布（ラット、イヌ）（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.4.2.2） [HAL-0052]

4）社内資料：固形がん患者を対象としたマスバランス試験（外国試験）（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.4） [HAL-0053]

5）社内資料：エリブリンメシル酸塩の*in vitro*代謝（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.5.3） [HAL-0054]

6）社内資料：エリブリンメシル酸塩の母集団薬物動態解析（2011年4月22日承認、CTD 2.7.2.3.2.3） [HAL-0055]

7）Devriese L. A. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., 2012；70（6）：823-832 [HAL-0168]

8）Tan A. R. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol.，2015；76（5）：1051-1061 [HAL-0638]

9）Devriese L. A. et al.：Invest. New Drugs，2013；31（2）：381-389 [HAL-0119]

10）Devriese L. A. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 2013；75（2）：507-515 [HAL-0135]

11）社内資料：進行又は再発乳癌を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内試験）（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.11） [HAL-0058]

12）社内資料：進行又は再発乳癌を対象とした臨床第Ⅲ相試験（外国試験）（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.12） [HAL-0059]

13）社内資料：進行又は再発悪性軟部腫瘍を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内試験）（2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.3） [HAL-0342]

14）社内資料：進行又は再発悪性軟部腫瘍を対象とした臨床第Ⅲ相試験（外国試験）（2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.1） [HAL-0343]

15）Towle M. J. et al.：Cancer Res., 2001；61（3）：1013-1021 [HAL-0002]

16）Kuznetsov G. et al.：Cancer Res., 2004；64（16）：5760-5766 [HAL-0003]

17）Jordan M. A. et al.：Mol. Cancer Ther., 2005；4（7）：1086-1095 [HAL-0004]

18）社内資料：エリブリンメシル酸塩の作用機序に関する検討（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.2） [HAL-0060]

19）社内資料：エリブリンメシル酸塩のがん細胞増殖抑制作用（*in vitro*）（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.1） [HAL-0061]

20）社内資料：エリブリンメシル酸塩の抗腫瘍効果（*in vivo*）（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.1） [HAL-0062]

21）社内資料：エリブリンメシル酸塩と他の抗がん剤の併用効果（*in vivo*）（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.4） [HAL-0063]

24．文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入元）

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

Lilly

最新の電子添文を参照すること

*2021年8月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87 4224

貯　　法:室温保存
有効期間:3年

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
注射用ゲムシタビン塩酸塩

ジェムザール®注射用200mg
ジェムザール®注射用1g

Gemzar® Injection

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

	200mg	1g
承認番号	21300AMY00405	21300AMY00404
販売開始	1999年8月	

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・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実施すること。また、治療開始に先立ち、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すること。

1.2 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行うと、副作用が増強した例が報告されている。

1.3 「2.禁忌」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

1.4 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[2.1、2.4、11.1.1参照]

1.5 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[2.2、11.1.2参照]

1.6 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。[2.3、10.1参照]

1.7 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。[8.2、9.2、9.3.1、11.1.9、11.1.10、11.1.12参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。］[1.4、2.4、11.1.1参照]
2.2 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者［症状が増悪し、致命的となることがある。］[1.5、11.1.2参照]
2.3 胸部への放射線療法を施行している患者［1.6、10.1参照]
2.4 重症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。］[1.4、2.1、11.1.1参照]
2.5 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジェムザール注射用200mg	ジェムザール注射用1g
有効成分	1バイアル中 ゲムシタビン塩酸塩228mg (ゲムシタビンとして200mg)	1バイアル中 ゲムシタビン塩酸塩1140mg (ゲムシタビンとして1000mg)
添加剤	D-マンニトール　200mg 無水酢酸ナトリウム　12.5mg pH調節剤　適量	D-マンニトール　1000mg 無水酢酸ナトリウム　62.5mg pH調節剤　適量

3.2 製剤の性状

販売名	ジェムザール注射用200mg	ジェムザール注射用1g
性状・剤形	白色の軽質の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)(注射剤)	
pH注)	約3 ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液)	
	約3 ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液)	
浸透圧比注)(生理食塩液に対する比)	約2 ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液)	
	約3 ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液)	

注）ゲムシタビン16mg相当量/mL（生理食塩液）:平均的な体表面積から換算した投与量を100mLに希釈した時の濃度（ゲムシタビン1600mg相当量/100mL生理食塩液）
ゲムシタビン40mg相当量/mL（生理食塩液）:用法・用量における溶解時最高濃度（ゲムシタビン200mg相当量/5mL生理食塩液又はゲムシタビン1g相当量/25mL生理食塩液）

4. 効能又は効果

○非小細胞肺癌
○膵癌
○胆道癌
○尿路上皮癌
○手術不能又は再発乳癌
○がん化学療法後に増悪した卵巣癌
○再発又は難治性の悪性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈胆道癌〉
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。
〈尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌〉
5.2 本剤の術前・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。
〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉
5.3 本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

6. 用法及び用量

〈膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫〉

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コース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。

〈非小細胞肺癌〉

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタビンとして1回1250mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1250mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コース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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈尿路上皮癌〉

7.1 「17.臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。[17.1.6参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

*__7.2__ 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「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、選択すること。[17.1.7、17.1.8参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。

8.2 骨髄抑制、間質性肺炎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、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部X線検査を行うこと。[1.7、8.2.1、8.2.2、8.3、9.1.1、9.1.2、9.2、9.3.1、11.1.1、11.1.2、11.1.9、11.1.10、11.1.12参照]

8.2.1 骨髄抑制

本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000/μL未満又は血小板数が7万/μL未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。[8.2、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

8.2.2 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.2参照]

8.3 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[8.2、8.2.1、9.1.1、11.1.1参照]

8.4 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。

〈卵巣癌、悪性リンパ腫〉

8.5 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:ゲムシタビン塩酸塩（卵巣癌）」、「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:ゲムシタビン塩酸塩（再発・難治性悪性リンパ腫）」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 骨髄抑制のある患者（高度を除く）

[8.2、8.2.1、8.3、11.1.1参照]

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者

間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。[8.2、8.2.2、11.1.2参照]

9.1.3 心筋梗塞の既往のある患者

心筋梗塞がみられることがある。[11.1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

副作用があらわれやすくなることがある。[1.7、8.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害（肝転移、肝炎、肝硬変等）、アルコール依存症の既往又は合併のある患者

肝機能の悪化を引き起こすことがある。[1.7、8.2、11.1.12参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。動物実験（マウス、ウサギ）において、生殖毒性（先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等）が報告されている。

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2参照]

9.4.3 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

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。動物実験（マウス、ウサギ）で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。[2.6、9.4.3参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

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

骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

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
胸部放射線照射 [1.6、2.3参照]	外国の臨床試験で本剤(1000mg/m^2/日を週1回放射線照射前に投与)と胸部への根治的放射線療法(2Gy/日を週5回)を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

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
腹部放射線照射	腹部放射線療法(体外照射)と同時併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制を有している。

11. 副作用

次の副作用[注3)]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 骨髄抑制

白血球減少（72.6%、ただし、2000/μL未満の減少は17.5%）、好中球減少（69.2%、ただし、1000/μL未満の減少は32.1%）、血小板減少（41.4%、ただし、5万/μL未満の減少は4.2%）、貧血［ヘモグロビン減少（66.5%、ただし、8.0g/dL未満の減少は13.1%）、赤血球減少（52.6%）］等があらわれることがある。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。［1.4、2.1、2.4、8.2、8.2.1、8.3、9.1.1参照］

11.1.2 間質性肺炎（1.0%）

間質性肺炎の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。［1.5、2.2、8.2、8.2.2、9.1.2参照］

11.1.3 アナフィラキシー（0.2%）

呼吸困難、血圧低下、発疹等の症状があらわれることがある。

11.1.4 心筋梗塞（0.2%）

［9.1.3参照］

11.1.5 うっ血性心不全（頻度不明）

11.1.6 肺水腫（頻度不明）

11.1.7 気管支痙攣（頻度不明）

11.1.8 成人呼吸促迫症候群（ARDS）（頻度不明）

11.1.9 腎不全（頻度不明）

［1.7、8.2、11.1.10参照］

11.1.10 溶血性尿毒症症候群（0.2%）

血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。［1.7、8.2、11.1.9参照］

11.1.11 皮膚障害（頻度不明）

重篤な皮膚障害（紅斑、水疱、落屑等）があらわれることがある。

11.1.12 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、Al-Pの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。［1.7、8.2、9.3.1参照］

11.1.13 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）

高血圧、痙攣、頭痛、視覚異常、意識障害等の症状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。

11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常(ST上昇)	
呼吸器		呼吸困難、高炭酸ガス血症[注1)]、低酸素血、咳嗽	PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、喀痰、息切れ	
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下	BUN上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、便秘、口内炎、胃部不快感	歯肉炎	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇、A/G比低下、γ-GTP上昇、ウロビリン尿		
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、知覚異常[注2)]	嗜眠、しびれ	
皮膚	発疹	脱毛[注2)]、そう痒感	蕁麻疹	
注射部位		注射部位反応(静脈炎、疼痛、紅斑)		
血管障害		末梢性血管炎[注2)]	末梢性壊疽	
その他	疲労感、発熱、血小板増加	体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛[注2)]、悪寒、味覚異常[注2)]、鼻出血、倦怠感[注2)]、浮腫、CRP上昇、体重増加、疼痛[注2)]、ほてり、胸部不快感	眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫	インフルエンザ様症状(倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等)、放射線照射リコール反応

注1）膵癌の臨床試験11例における発現頻度である。

注2）国内における本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験においては30%以上の頻度で認められている。

注3）国内の本剤単独投与の臨床試験において認められた副作用の発現頻度を記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いること。

14.1.2 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温（15～30℃）で保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

14.1.3 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。［9.4.2参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

膵癌患者11例に本剤1回1000mg/m^{2}を30分間かけて点滴静注し、高速液体クロマトグラフ（HPLC）法にて未変化体（ゲムシタビン）の血漿中濃度を測定した。第1コースの第1投与日に得られたゲムシタビンの血漿中濃度推移を以下の図に示した。

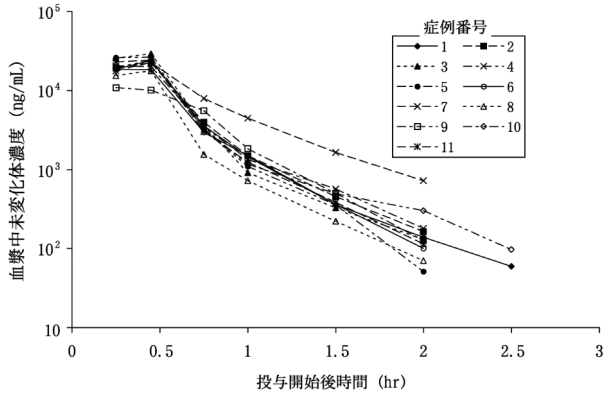


図1）膵癌患者11例での血漿中未変化体濃度推移

2コンパートメントモデル薬物動態解析により算出された未変化体の薬物動態パラメータを以下に示した。

パラメータ	平均±標準偏差
血漿クリアランス(CL)	85.6±17.8(L/hr/m^2)
中心コンパートメントの分布容積(V_1)	8.80±7.49(L/m^2)
末梢コンパートメントの分布容積(V_2)	6.95±2.26(L/m^2)
コンパートメント間分布クリアランス(Q)	22.3±11.1(L/hr/m^2)
α相の消失半減期($t_{1/2\alpha}$)	3.1±2.0(min)
β相の消失半減期($t_{1/2\beta}$)	18.9±4.0(min)
最高血漿中濃度(C_{max})	21865±4165(ng/mL)
血漿中濃度時間下面積($AUC_{0-\infty}$)	12100±2227(ng・hr/mL)

16.1.2 Population Pharmacokinetics解析

非小細胞肺癌患者45例に本剤1回800～1250mg/m^2[注1)]を、30分間かけて点滴静注し、未変化体及びそのウラシル体代謝物（2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロウリジン:dFdU）の血漿中濃度をHPLC法により測定し、本剤の薬物動態に対する症例背景（性・年齢など）の影響をNONMEM法を用いたpopulation pharmacokinetics解析により検討した。

その結果得られた未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。

注1）本剤の非小細胞肺癌における承認された1回用量は1000mg/m^{2}である。

パラメータ	母集団平均値の推定値 < >:個体間変動、( ):範囲
血漿クリアランス(CL)	187L/hr<35.5%>
中心コンパートメントの分布容積(V_1)	17.1L<69.4%>
末梢コンパートメントの分布容積(V_2)	26.8L
コンパートメント間分布クリアランス(Q) (男性) (女性)	 97.5L/hr 33.2L/hr
消失半減期($t_{1/2}$) (男性) (女性)	 19.7min(15～27min) 40.9min(36～44min)
定常状態における分布容積(V_{ss})	46.1L(36.2～85.3L)

血漿クリアランスは非常に大きかった。未変化体の消失半減期は男性よりも女性で長かったが、いずれも1時間以内と速やかであり男女間の差は臨床的に有意ではないと考えられた。なお、1000mg/m^{2}投与時の血漿中濃度時間下面積（$AUC_{0-\infty}$）は血漿クリアランス（CL）から、5347.6ng・hr/mL・m^{2}と算出される。

16.1.3 外国での臨床試験におけるPopulation Pharmacokinetics解析

国内での成績とほぼ同様の結果であったが、外国における試験では血漿クリアランスが年齢によって影響を受けることが示唆されており、高齢者では血漿クリアランスが減少する傾向を認めた。しかしながら、血漿クリアランスは比較的高値のため、投与量を減じる必要はないものと考えられた（外国人データ）。

16.3 分布

In vitro におけるヒト血漿中蛋白結合率は約10%であった[1)]。

16.5 排泄

外国で実施した臨床試験において、進行性癌患者5例に^{14}C-ゲムシタビン塩酸塩1000mg/m^{2}を点滴静注した後に、7日間採取した尿・糞中から92～98%の放射活性が回収された。そのうち99%以上が尿に回収されたので、ゲムシタビンの主な排泄経路は尿とされた。尿中総放射活性は未変化体の放射活性とウラシル体代謝物の放射活性の和に等しいことより、ヒトの主な代謝物はウラシル体と考えられた。尿中未変化体量は投与量の10%未満であった（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 乳癌患者におけるパクリタキセルとの併用

外国で実施した臨床試験において、転移性乳癌患者に本剤とパクリタキセルを併用投与（16例）（3週を1コースとして、1日目に本剤1250mg/m^{2}及びパクリタキセル175mg/m^{2}を投与し、8日目に本剤1250mg/m^{2}を投与）した[2)]。本剤とパクリタキセルを併用投与した1日目及び本剤を単独投与した8日目における本剤の未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す（外国人データ）。

パラメータ	併用投与(1日目)	単独投与(8日目)
最高血漿中濃度(C_{max})[注2)]	33500±18700 (ng/mL)	30300±10200 (ng/mL)
血漿中濃度時間下面積($AUC_{0-\infty}$)[注2)]	19100±9300 (ng・hr/mL)	16900±4670 (ng・hr/mL)
血漿クリアランス(CL)	76.4±27.3 (L/hr/m^2)	78.7±19.9 (L/hr/m^2)
定常状態における分布容積(V_{ss})	17.4±9.44 (L/m^2)	15.9±10.1 (L/m^2)
消失半減期($t_{1/2}$)	0.276±0.0531 (hr)	0.318±0.103 (hr)

平均±標準偏差

注2）投与量を1250mg/m^{2}に基準化した値

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内後期第II相試験（試験A及び試験B）

本剤単独投与による非小細胞肺癌の化学療法初回治療例に対する後期第II相試験2試験（試験A及びB）における適格例での奏効率及び効果が認められるまでの期間は以下のとおりであった[3),4)]。

試験	適格例数	奏効例数 (奏効率:%)	効果が認められる[注1)]までの期間[日] 中央値(範囲)
A	73	19 (26.0)	33(4～82)
B	67	14 (20.9)	34.5(20～76)
合計	140	33 (23.6)	34(4～82)

注1）この場合、「投与開始後50%以上の腫瘍縮小に到達」の意味

以前に化学療法を受けたことのある非小細胞肺癌例における有効性については十分確認されておらず前期第II相試験での16例の検討においては、奏効例は認められなかった[5)]。

試験A及びBにおいて認められた副作用は以下のとおりであった。

重篤な副作用は心筋梗塞、アルカリフォスファターゼ上昇が各1例に認められた。

グレード3以上の主な臨床検査値異常変動は、白血球数減少10.0%（14/140例）、好中球数減少28.3%（39/138例）、ヘモグロビン減少17.1%（24/140例）、血小板数減少2.9%（4/140例）であった。また、グレード3以上の主な自他覚的副作用は、食欲不振5.0%（7/140例）、悪心・嘔吐2.9%（4/140例）、疲労感5.0%（7/140例）であった。

17.1.2 国内臨床試験における骨髄抑制発現及び回復の期間

本剤の投与後に認めた白血球減少、好中球減少、血小板減少及びヘモグロビン減少の最低値、最低値までの期間及び最低値からの回復期間を下表に示す。本データは国内で実施された臨床試験での肺癌204例でのデータであり、それぞれの副作用を認めた症例における1コース目の数値である。4コース目まで同様の解析を行ったが、いずれの副作用もコースを経るに従い増悪する傾向を認めなかった。

項目	発現例数 (%)	投与前値 [/μL][注2)] 中央値(範囲)	最低値 [/μL][注2)] 中央値(範囲)	最低値までの期間[日] 中央値(範囲)	最低値からの回復期間[注3)][日] 中央値(範囲)
白血球減少	131 (64.2)	6700 (4200～23800)	2800 (700～3900)	17 (3～31)	7 (1～42)
好中球減少	128 (62.7)	4060 (1872～21182)	1202.2 (49～1989)	19 (3～31)	7 (1～24)
血小板減少	42 (20.6)	22.7万 (10.0万～51.8万)	7万 (1.2万～9.9万)	14 (7～50)	7 (2～13)
ヘモグロビン減少	126 (61.8)	11.7 (9.0～15.0)	9.55 (6.3～10.9)	20 (5～48)	7 (1～65)

注2）「ヘモグロビン減少」での単位は（g/dL）

注3）回復は各副作用において、日本癌治療学会の「副作用様式」グレード0又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき

これらの副作用で最低値に至るまでの日数は14～20日（中央値）であり、回復までの期間はいずれも7日（中央値）であった。

〈膵癌〉

17.1.3 国内第I相試験

本邦における本剤単独投与による膵癌の化学療法初回治療例に対する第I相試験（レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与[注5)]）において、疼痛、鎮痛剤の使用量及びKarnofsky Performance Status（KPS）を総合的に評価する症状緩和効果を用いて検討を行った結果、症状緩和効果における評価対象例での有効率は28.6%（2/7例）であった[6)]。

また本試験では、第1コースの投与で忍容性に問題の認められない患者においては、第2コース以降は外来での投与も可としていたが、第1コースのみで試験を中止又は終了した4例を除く7例全例で入院から外来へ移行することができた。

本試験における副作用（臨床検査値異常変動を含む）は11例中11例（100.0%）に認められた。主な臨床検査値異常変動は、白血球減少90.9%（10/11例）、好中球減少72.7%（8/11例）、ヘモグロビン減少、γ-GTP上昇、アルカリフォスファターゼ上昇がそれぞれ63.6%（7/11例）、血小板減少、ALT上昇、AST上昇がそれぞれ54.5%（6/11例）、CRP上昇、LDH上昇がそれぞれ45.5%（5/11例）であった。また、主な自他覚的副作用は、悪心・嘔吐90.9%（10/11例）、食欲不振72.7%（8/11例）であった。

17.1.4 海外第II相試験、海外第III相試験

外国における本剤単独投与による膵癌の5-FU無効例に対する第II相試験及び化学療法初回治療例に対する第III相試験において（いずれも第1コースのみ週1回最長7週連続投与[注5)]）、評価対象例での症状緩和効果における有効率及び生存期間は下表のとおりであった[7),8)]。

試験	症状緩和効果における有効率[注4)]	生存期間 中央値	6ヵ月生存率	9ヵ月生存率	1年生存率
第II相試験 (n=63)	27.0% (17/63)	3.85ヵ月	31%	15%	4%
第III相試験 (n=63)	23.8% (15/63)	5.7ヵ月	46%	24%	18%

注4）海外での症状緩和効果（Clinical Benefit Response）は、疼痛、鎮痛剤の使用量、Karnofsky Performance Status（KPS）及び体重を総合的に評価する評価方法である。

外国における本剤単独投与による化学療法初回治療例に対する第III相試験において本剤群（第1コースのみ週1回最長7週連続投与[注5)]）に認められた副作用は以下のとおりであった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は63例中63例（100.0%）に認められた。主な事象は白血球減少（44例）、ALT上昇（44例）、AST上昇（44例）であった。

主な重篤な有害事象としてインフルエンザ様症状（10例）、末梢性浮腫（25例）、全身性浮腫（1例）、浮腫（4例）が認められた。

注5）本剤の膵癌における承認用法・用量は、ゲムシタビンとして1回1000mg/m^{2}週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

〈胆道癌〉

17.1.5 国内第II相試験

本剤単独投与による局所進行又は遠隔転移がある胆道癌の化学療法初回治療例に対する第II相試験において、適格例での奏効率[注6)]及び生存期間は以下のとおりであった[9)]。

試験	奏効率[注6)] (例数)	生存期間 中央値	1年 生存率
第II相試験 (n=40)	17.5%(7/40) 内訳 初発例1/23(乳頭部癌0/0、胆嚢癌1/18、肝外胆管癌0/5)術後再発例6/17(乳頭部癌3/6、胆嚢癌2/4、肝外胆管癌1/7)	7.6ヵ月	25.0%

注6）腫瘍縮小効果は固形がん化学療法直接効果判定基準に従って判定した。

本試験において認められた副作用は以下のとおりであった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は40例中40例（100.0%）に認められた。主な副作用は、悪心及び食欲不振がそれぞれ52.5%（21/40例）、発熱37.5%（15/40例）、疲労35.0%（14/40例）、嘔吐32.5%（13/40例）であった。重篤な副作用として、ALT増加及びAST増加が1例、胆管炎及び嘔吐が1例、吐血及び出血性ショックが1例、嘔吐及び悪心が1例のほか、脱水、浮動性めまい、溶血性尿毒症症候群、食欲不振がそれぞれ1例に認められた。

主な臨床検査値異常変動は、好中球数減少及び白血球数減少がそれぞれ75.0%（30/40例）、ヘモグロビン減少62.5%（25/40例）、血小板数減少及び血小板数増加がそれぞれ55.0%（22/40例）、ALT増加及びAST増加がそれぞれ32.5%（13/40例）、血中アルカリホスファターゼ増加22.5%（9/40例）、総蛋白減少20.0%（8/40例）であった。

〈尿路上皮癌〉

17.1.6 海外第III相試験

外国で実施された局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌の化学療法初回治療例（Stage IV）に対して、本剤とシスプラチンとの併用投与（GC療法:4週間を1コースとして、本剤1000mg/m^{2}を1日目、8日目及び15日目に、シスプラチン70mg/m^{2}を2日目に投与）をM-VAC療法（メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチン併用療法）と比較した第III相試験において、GC群203例、M-VAC群202例が割り付けられ、得られた結果は以下のとおりであった[10)]。

	GC群	M-VAC群	HR(95%CI)	p値
生存期間 中央値	12.8ヵ月	14.8ヵ月	1.08(0.84-1.40)	0.55[注7)]
腫瘍増大までの 期間中央値	7.4ヵ月	7.6ヵ月	1.02(0.82-1.28)	0.84[注7)]
奏効率(例数)	49.4% (81/164例)	45.7% (69/151例)	−	0.51[注8)]

注7）log-rank検定

注8）カイ2乗検定

また、本剤群（本剤とシスプラチンの併用投与）に認められた副作用は以下のとおりであった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は203例中191例（94.1%）に認められた。主な副作用はヘモグロビン減少（188例）、白血球数減少（184例）、好中球数減少（176例）であった。重篤な副作用は、貧血38例（18.7%）、血小板減少症32例（15.8%）及び発熱22例（10.8%）等であった。[7.1参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.7 海外第III相試験［JHQG試験］

外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象[注9)]に本剤とパクリタキセルとの併用投与（GT群:3週を1コースとして、1日目に本剤1250mg/m^{2}及びパクリタキセル175mg/m^{2}を投与し、8日目に本剤1250mg/m^{2}を投与）をパクリタキセル単独投与（T群:3週を1コースとして、1日目にパクリタキセル175mg/m^{2}を投与）と比較した第III相試験を実施した。その結果は以下のとおりであった[11)]。

注9）臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の使用が禁忌で他の1レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌患者も対象患者に含まれている。

	GT群	T群	HR(95%CI)	p値
生存期間	18.6ヵ月[注10)]	15.8ヵ月[注10)]	0.817 (0.667-1.000)	0.0489[注11)]
無増悪 生存期間	5.3ヵ月[注10)]	3.4ヵ月[注10)]	0.74 (0.62-0.88)	0.0008[注11)]
奏効率	41.4% (110/266)	26.2% (69/263)	奏効率の差[注12)]:15.1% (95%CI:7.1-23.2)	

注10）中央値

注11）log-rank検定

注12）GT群-T群

本試験の本剤群における副作用（臨床検査値異常変動を含む）は262例中256例（97.7%）に認められた。主な副作用は脱毛症（231例）、ニューロパチー（167例）、ヘモグロビン減少（158例）であった。重篤な副作用は発熱性好中球減少症8例（3.1%）、好中球数減少6例（2.3%）、ヘモグロビン減少、発熱4例（1.5%）等であった。[7.2参照]

∗17.1.8 国際共同第III相試験（KEYNOTE-355試験）

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者847例（日本人87例を含む）を対象に、ペムブロリズマブ200mg3週間間隔投与+化学療法（本剤［3週を1コースとし、本剤1000mg/m^{2}を各コースの1日目、8日目に投与］及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法[注14)]の有効性及び安全性が、プラセボ+化学療法（本剤及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法[注15)]を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、本剤及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでペムブロリズマブの投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、ペムブロリズマブ+化学療法の併用療法はプラセボ+化学療法の併用療法と比較して、PD-L1陽性（CPS[注13)] ≧10）の患者323例（日本人28例を含む）においてPFSを有意に延長した（表1及び図1）[12)]。

PD-L1陽性（CPS≧10）のペムブロリズマブ＋本剤及びカルボプラチンが併用投与された患者における安全性解析対象例125例中122例（97.6%）（日本人14例中14例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血75例（60.0%）、悪心64例（51.2%）、好中球減少症63例（50.4%）、好中球数減少44例（35.2%）、疲労42例（33.6%）、血小板数減少41例（32.8%）、血小板減少症40例（32.0%）、白血球減少症35例（28.0%）、ALT増加35例（28.0%）、嘔吐30例（24.0%）、白血球数減少30例（24.0%）及びAST増加27例（21.6%）であった。[7.2参照]

注13）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

表1）有効性成績（KEYNOTE-355試験）

［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］

		ペムブロリズマブ 200mg Q3W +化学療法[注14)] (220例)	プラセボ +化学療法[注15)] (103例)
PFS†	中央値[月] (95%信頼区間)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
	ハザード比‡ (95%信頼区間) P値§	0.65 (0.49, 0.86) 0.0012	−

†:RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

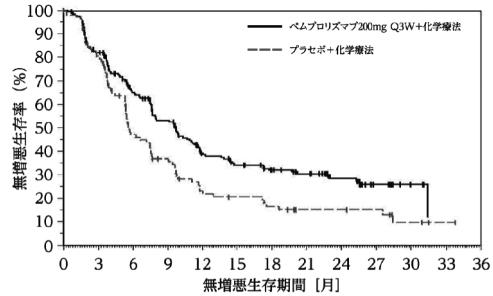
‡:層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較

§:層別ログランク検定

Q3W:3週間間隔投与

注14）ペムブロリズマブ200mg Q3W（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した［本剤1000mg/m^{2}及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m^2（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m^2（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）］。

注15）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した［本剤1000mg/m^{2}及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m^2（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m^2（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）］。



at risk数													
ペムブロリズマブ200mg Q3W＋化学療法	220	173	122	96	63	52	44	37	25	12	5	0	0
プラセボ＋化学療法	103	80	41	30	18	15	12	8	8	7	3	1	0

図1）PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-355試験）

［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ゲムシタビン（dFdC）は細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドである二リン酸化物（dFdCDP）及び三リン酸化物（dFdCTP）となり[13)]、これらがDNA合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す[14)]。直接的には、dFdCTPがデオキシシチジン三リン酸（dCTP）と競合しながら[14)]DNAポリメラーゼによりDNA鎖に取り込まれた後、細胞死（アポトーシス）を誘発する[15)]。また、dFdCDPはリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより[16),17)]、細胞内のdCTP濃度を低下させるため、間接的にDNA合成阻害が増強される。

18.2 抗腫瘍効果

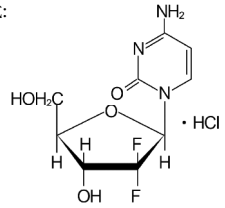
ゲムシタビン（dFdC）は、非小細胞肺癌や乳癌をはじめとする第1継代ヒト固形腫瘍細胞、並びに他の様々なマウス及びヒトの腫瘍細胞に対して殺細胞作用を示し[18)-25)]、その作用は濃度及び時間依存的であった[19),21)]。dFdCは、異種移植ヒト固形腫瘍モデル

を用いた試験においても、非小細胞肺癌細胞（CALU-6）、乳癌細胞（H-31、H-71）及び他の様々な腫瘍細胞に対してスケジュール依存的に[2,3]抗腫瘍効果を示した[24),26)-29)]。

すなわち、3～4日に1回の投与により非致死量で優れた抗腫瘍効果がみられるのに対して、1日1回の投与においては毒性が強く抗腫瘍効果は認められなかった。この異種移植ヒト腫瘍モデルにおいては、従来の抗癌剤には低感受性であることが知られているヒト肺癌細胞（H-74及びCPH SCLC54B）にも有効性がみられた[27),28)]。また、ヒト膵癌細胞（MIA PaCa-2及びPANC-1）[30)]、ヒト胆道癌細胞（TGBC2TKB及びHuCCT1）及びヒト尿路上皮癌細胞（639-V、BFTC-909、RT-4、RT-112）においても腫瘍増殖抑制効果が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ゲムシタビン塩酸塩（Gemcitabine Hydrochloride）[JAN]
略　　号:GEM
化 学 名:(+)-2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride
分 子 式:$C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$
分 子 量:299.66
性　　状:白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
　　水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
化学構造式:



融　　点:約237℃（分解）

22. 包装

〈ジェムザール注射用200mg〉
1バイアル
〈ジェムザール注射用1g〉
1バイアル

23. 主要文献

1）Esumi Y, et al.: Xenobiotica. 1994; 24(10): 957-964
2）社内資料: 転移性乳癌患者におけるゲムシタビンとパクリタキセル併用投与時の薬物動態
3）福岡正博 他: 癌と化学療法. 1996; 23(13): 1825-1832
4）横山晶 他: 癌と化学療法. 1996; 23(12): 1681-1688
5）福岡正博 他: 癌と化学療法. 1996; 23(13): 1813-1824
6）Okada S, et al.: Japanese Journal of Clinical Oncology. 2001; 31(1): 7-12
7）Rothenberg M. L, et al.: Annals of Oncology.1996; 7(4): 347-353
8）Burris H. A, et al.: Journal of Clinical Oncology. 1997; 15(6): 2403-2413
9）Okusaka T, et al.: Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2006; 57(5): 647-653
10）Von der Maase H, et al.: Journal of Clinical Oncology. 2000; 18(17): 3068-3077
11）Albain K. S, et al.: Journal of Clinical Oncology. 2008; 26(24): 3950-3957
*12）Cortes J, et al.: Lancet. 2020; 396: 1817-28
13）Plunkett W, et al.: Cancer Research. 1988; 48(14): 4024-4031
14）Plunkett W, et al.: Cancer Research. 1991; 51(22): 6110-6117
15）Plunkett W, et al.: Seminars in Oncology. 1995; 22(4 Suppl II): 19-25
16）Plunkett W, et al.: Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII. 1991; Part A: 125-130
17）Plunkett W, et al.: Molecular Pharmacology. 1990; 38(4): 567-572
18）Von Hoff D. D, et al.: Anti-Cancer Drugs. 1992; 3(2): 143-146
19）Peters G. J, et al.: Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII. 1991; Part A, 57-60
20）Bhalla K, et al.: Gynecologic Oncology. 1992; 45(1): 32-39
21）Momparler R. L, et al.: Anti-Cancer Drugs. 1991; 2(1): 49-55
22）Weber G, et al.: Biochemical and Biophysical Research Communications. 1992; 184(2): 551-559
23）Rockwell S, et al.: Oncology Research. 1992; 4(4-5): 151-155
24）Hertel L. W, et al.: Cancer Research. 1990; 50(14): 4417-4422
25）Plunkett W, et al.: Cancer Research. 1990; 50(12): 3675-3680
26）Braakhuis B. J. M, et al.: Cancer Research. 1991; 51(1): 211-214
27）Kristjansen P. E. G, et al.: Annals Oncology. 1993; 4(2): 157-160
28）藤田昌英 他: 癌と化学療法. 1994; 21(4): 517-523
29）Peters G. J, et al.: Seminars in Oncology. 1995; 22(4 Suppl II,): 72-79
30）Schultz R. M, et al.: Oncology Research. 1993; 5(6-7): 223-228

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

®:登録商標

2023年2月改訂(第1版)

最新の電子添文を参照すること

CB

日本標準商品分類番号
87424

貯法：2～8℃に保存
有効期間：3年

毒薬、処方箋医薬品注)

ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤
ビノレルビン酒石酸塩注射液

ナベルビン®注10
ナベルビン®注40

Navelbine® Injection

	10mg注	40mg注
承認番号	21100AMY00087	21100AMY00088
販売開始	1999年5月	1999年5月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、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すること。

1.2 骨髄機能抑制に起因すると考えられる死亡症例が認められているので、投与に際しては、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 骨髄機能低下の著しい患者[重症感染症を併発し、致命的となることがある。][9.1.1参照]

2.2 重篤な感染症を合併している患者[感染症が悪化し、致命的となるおそれがある。]

2.3 本剤及び他のビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.4 髄腔内には投与しないこと。[14.2.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ナベルビン注10	ナベルビン注40
容量(1瓶中)		1mL	4mL
有効成分	ビノレルビン酒石酸塩(ビノレルビンとして)	13.85mg(10mg)	55.4mg(40mg)

3.2 製剤の性状

販売名	ナベルビン注10	ナベルビン注40
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液	
pH	3.3～3.8	
浸透圧比	約0.1	

4. 効能又は効果

○非小細胞肺癌
○手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈手術不能又は再発乳癌〉

5.1 本剤の術前・術後化学療法における有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。

5.2 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

5.3 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈非小細胞肺癌〉

通常、成人にはビノレルビンとして1回20～25mg/m^{2}を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m^{2}とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉

通常、成人にはビノレルビンとして1回25mg/m^{2}を1週間間隔で2週連続投与し、3週目は休薬する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 投与前の白血球数が2,000/mm^{3}未満であった場合には投与を延期し、2,000/mm^{3}以上に回復するのを待って投与する。

〈手術不能又は再発乳癌〉

7.2 本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行った場合の有効性及び安全性は確立されていない。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄機能抑制、間質性肺炎、イレウス等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査、心肺機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと。[1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、11.1.4参照]

8.2 感染症の発現又は悪化に十分注意すること。

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 骨髄機能抑制のある患者(骨髄機能低下の著しい患者を除く)
骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。[2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者
症状が再発するおそれがある。[8.1、11.1.2参照]

9.1.3 神経・筋疾患の合併あるいは既往歴のある患者
末梢神経障害(知覚異常、腱反射減弱等)が強くあらわれるおそれがある。

9.1.4 虚血性心疾患又はその既往歴のある患者
症状を誘発若しくは悪化させるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.5 便秘傾向の強い患者
症状を悪化させるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

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。

®登録商標

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。動物実験で催奇形性(ラット：頸椎椎弓の癒合、頸椎配列異常等の骨格変異、ウサギ：耳介低形成、側脳室拡張、腰肋等の骨格変異)が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

用量、投与間隔等に注意して、患者の状態を観察し慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、白血球減少、貧血、血小板減少、BUN上昇、発熱、間質性肺炎、便秘等の副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

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
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 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 カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニフェジピン ベラパミル等 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム トリアゾラム ミダゾラム等	他のビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤との併用で筋神経系の副作用の増強が報告されている。	左記薬剤は肝チトクロームP-450(CYP3A4)を阻害するので、併用によりビンカアルカロイドの代謝を阻害する。
マイトマイシンC [11.1.3参照]	息切れ及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。	作用機序は不明。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線療法	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

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・無顆粒球症・白血球減少(84.4%)、好中球減少(75.8%)、貧血(74.1%)、血小板減少(28.5%)等があらわれることがある。[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 間質性肺炎(1.4%)、肺水腫(0.1%未満)

胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.2参照]

11.1.3 気管支痙攣(0.1%未満)

息切れ、呼吸困難等の異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。なお、本症状は投与直後から2時間以内に発現する例が多い。[10.2参照]

11.1.4 麻痺性イレウス(0.4%)

[8.1参照]

11.1.5 心不全(0.1%)、心筋梗塞(0.1%未満)、狭心症(0.1%未満)

[9.1.4参照]

11.1.6 ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー(0.1%未満)

発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれることがある。

11.1.7 肺塞栓症(頻度不明)

11.1.8 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH) (0.1%)

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.9 重篤な腎障害

急性腎障害(0.2%)等があらわれることがある。

11.1.10 急性膵炎(0.1%未満)

腹痛、血清アミラーゼ上昇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。

11.2 その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
過敏症			アレルギー様症状	
呼吸器			呼吸困難、喘鳴	
循環器			不整脈、血圧低下、血圧上昇、動悸、頻脈	
神経・筋症状			知覚異常・腱反射減弱、筋肉痛、関節痛、筋力低下、腰背痛、筋痙攣、運動障害、排尿障害	
精神神経系			頭痛、不穏、めまい、不眠	激越
肝臓		ＡＳＴ上昇、ＡＬＴ上昇、Ａl-Ｐ上昇、LDH上昇	肝機能障害、総ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、γ-GTP上昇	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇	蛋白尿、クレアチニンクリアランス低下	
消化器	食欲不振、嘔気	嘔吐、便秘、下痢	口内炎、腹痛、腹部不快感、腹部膨満感、腹部膨隆、嚥下障害	
皮膚		脱毛	紅斑・丘疹、水疱・落屑、爪の異常、そう痒	
注射部位		静脈炎		
代謝栄養障害	総蛋白低下、血漿中電解質(ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム)異常	アルブミン低下	尿糖	
その他		発熱、全身倦怠感、CRP上昇	血尿、体重減少、体重増加、味覚異常、疼痛、出血、胸痛、浮腫、出血性膀胱炎、潮紅、しゃっくり	

注)発現頻度は非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤投与による血管痛、静脈炎及び薬液の血管外漏出による重篤な組織障害を防止する意味で、本剤をあらかじめ日局生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液約50mLに希釈すること。

14.1.2 他の注射剤と配合した場合ビノレルビンが析出するおそれがあるので、原則として他の注射剤との同時混合投与を避けること。

14.1.3 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

14.1.4 眼には接触させないこと。眼に入った場合は、直ちに水で洗浄すること。眼に入った場合、激しい刺激や角膜潰瘍が起こることがある。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与は開始から10分以内に終了することが望ましい。

14.2.2 静脈内注射のみに使用し、髄腔内には投与しないこと。海外で誤ってビンカアルカロイド系薬剤を髄腔内に投与し、死亡したとの報告がある。[2.4参照]

14.2.3 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、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

14.2.4 血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、投与後は補液等により薬液を十分洗い流すこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

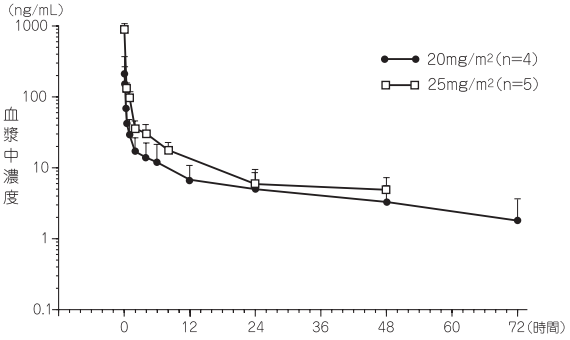
他のビンカアルカロイド系薬剤により脳梗塞等が発現したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

各種悪性腫瘍患者を対象に、ナベルビン20mg/m²ないし25mg/m²を単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。



各種悪性腫瘍患者に単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移
(平均値＋標準偏差)

各種悪性腫瘍患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/m²)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL (L/h/m²)	Vdss (L/m²)	MRT (h)
20	553±379	32.5±13.2	56.6±47.5	1790±1450	35.5±15.5
25	1140±550	22.2±8.2	28.5±17.2	419±177	16.6±6.2

平均値±標準偏差

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は以下のとおりであった[2](*in vitro*)。

標識体濃度(ng eq./mL)	50	1000
ヒト血漿蛋白結合率(%)	89	88

限外ろ過法による

16.4 代謝

*in vitro*試験において、本剤の代謝には、主として肝チトクロームP-450(CYP3A4)が関与することが示された[3,4]。

16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者を対象に、本剤10～35mg/m² 注)を静脈内投与したときの、24時間までの未変化体の累積尿中排泄率は5.8～12.4%であった[1]。

海外の報告では、30mg/m² 注)を静脈内投与したとき、血清中においてほとんどが未変化体であった。また、主として肝代謝されて、糞中に排泄された[5]。

注)本剤の承認用量は、非小細胞肺癌に対して1回20～25mg/m²、ただし1回最高用量は25mg/m²、手術不能又は再発乳癌に対して1回25mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内早期第Ⅱ相試験

非小細胞肺癌患者を対象に、本剤20mg/m²又は25mg/m²を1週1回反復静脈内投与した。奏効率は20mg/m²投与群が16.1%(5/31例)、25mg/m²投与群が20.5%(8/39例)であり、そのうち化学療法初回治療例においては、20mg/m²投与群が21.7%(5/23例)、25mg/m²投与群が38.1%(8/21例)の奏効率であった[6]。

副作用発現頻度は、97.1%(66/68例)であった。主な副作用は白血球数減少及び好中球数減少で、20mg/m²投与群では各々80.0%(24/30例)、75.0%(21/28例)、25mg/m²投与群では各々100%(38/38例)、94.7%(36/38例)であった。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤25mg/m²を1週1回反復静脈内投与した。奏効率は30.7%(23/75例)であった[7]。

副作用発現頻度は、100%(75/75例)であった。主な副作用は白血球数減少96.0%(72/75例)及び好中球数減少93.3%(70/75例)であった。

17.1.3 国内後期第Ⅱ相比較試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤25mg/m²又はビンデシン硫酸塩3mg/m²を1週1回反復静脈内投与した。奏効率はビンデシン硫酸塩投与群が9.2%(9/98例)であったのに対して、本剤投与群が31.1%(32/103例)と有意に高い奏効率が得られた($p<0.01$)[8,9]。

本剤投与群の副作用発現頻度は、100.0%(103/103例)であった。主な副作用は白血球数減少95.1%(98/103例)及び好中球数減少92.2%(94/102例)であった。

17.1.4 国内3剤併用後期第Ⅱ相比較試験

化学療法初回治療の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤25mg/m²又はビンデシン硫酸塩3mg/m²を第1、8日目に、シスプラチン80mg/m²、マイトマイシンC 8mg/m²を第1日目に静脈内投与し、2コース繰り返すことを原則とした。なお、2コースへの移行は4週間隔で行い、それ以降のコースへの移行は6週間隔とした。奏効率はビンデシン硫酸塩群が38.5%(20/52例)であったのに対して、本剤併用投与群が57.4%(31/54例)と有意に高い奏効率であった($p<0.05$)[10]。

本剤併用投与群の副作用発現頻度は、100.0%(54/54例)であった。主な副作用は白血球数減少100.0%(54/54例)及び好中球数減少98.1%(53/54例)であった。

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.5 国内後期第Ⅱ相試験

進行・再発乳癌におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の既治療例を対象として、3週を1コースとし本剤25mg/m²を第1、8日目に静脈内投与した結果、抗腫瘍効果は次表のとおりであった[11]。

前治療歴	奏効例/評価例 (奏効率)
アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤＋タキサン系抗悪性腫瘍剤 1剤	10/34
アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤＋タキサン系抗悪性腫瘍剤 2剤	0/16
計	10/50(20.0%)

副作用発現頻度は、100.0%(50/50例)であった。主な副作用は好中球数減少94.0%(47/50例)、白血球数減少92.0%(46/50例)、赤血球数減少78.0%(39/50例)及びヘモグロビン減少76.0%(38/50例)であった。

〈効能共通〉

17.1.6 承認時データにおける白血球数及び好中球数

・白血球減少、好中球減少の発現数と頻度

承認時(非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌)までの国内臨床試験における本剤単独あるいは他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時の白血球減少(2,000/mm³未満)、好中球減少(1,000/mm³未満)の発現数と頻度について、次表に示した。

	単剤投与時	併用投与時[a]	計
白血球減少 (2,000/mm³未満)	55.5% (324/584)	77.1% (162/210)	61.2% (486/794)
好中球減少 (1,000/mm³未満)	68.6% (376/548)	84.6% (176/208)	73.0% (552/756)

a)シスプラチンとの併用投与時
シスプラチン、マイトマイシンCとの併用投与時
フルオロウラシルとの併用投与時
ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物との併用投与時

・白血球数、好中球数の推移

本剤の主たる副作用で用量規制因子である白血球減少、好中球減少について本剤単独あるいは他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における推移を①最低値②白血球数が2,000/mm³未満あるいは好中球数が1,000/mm³未満となるまでの日数③最低値となるまでの日数④白血球数が2,000/mm³未満あるいは好中球数が1,000/mm³未満となった後、それぞれ白血球数が2,000/mm³以上あるいは好中球数が1,000/mm³以上に回復するまでの日数⑤最低値となった後、それぞれ白血球数が2,000/mm³以上あるいは好中球数が1,000/mm³以上に回復するまでの日数について次表に示した。

なお、本剤投与中には白血球減少、好中球減少を繰り返し発現することになるので、最初の最低値を経験して回復するまでの期間について集計を行った。

表に示すとおり、白血球数、好中球数の最低値はGrade3あるいはGrade4で、4から6週で最低値となった。また、回復には1週程度を要した。安全のため、本剤投与時には白血球数2,000/mm³以上、好中球数1,000/mm³以上を確認する必要がある。本剤反復投与によって2ないし3週でこの基準未満まで減少し、回復には1週程度を要した[6-18]。

		最低値 (/mm³)	投与開始から白血球数2,000/mm³未満、あるいは好中球数1,000/mm³未満に減少するまでの日数	投与開始から最低値に至るまでの日数	白血球数2,000/mm³未満、あるいは好中球数1,000/mm³未満からそれぞれ2,000/mm³以上あるいは1,000/mm³以上に回復する日数	最低値から白血球数2,000/mm³以上、あるいは好中球数1,000/mm³以上に回復する日数
単剤投与	白血球数	1,600 (400～1,980) [1,200、1,745]	20 (6～162) [15、29]	27 (7～241) [19、47]	8 (2～57) [5、8]	8 (1～57) [4、8]
	好中球数	531 (0～999) [300、800]	16 (4～143) [15、22]	26 (3～509) [19、47]	8 (2～59) [5、9]	8 (1～337) [7、13]
併用投与	白血球数	1,400 (200～1,900) [1,010、1,700]	15 (8～120) [14、20]	43 (5～145) [15、52]	5 (2～24) [4、8]	5 (2～24) [4、8]
	好中球数	378 (0～987) [162、568]	15 (8～50) [14、17]	43 (11～141) [16、52]	5 (2～24) [4、8]	6 (2～24) [4、8]

a)評価例数：単剤投与[白血球数(n＝473)、好中球数(n＝451)]
併用投与[白血球数(n＝210)、好中球数(n＝208)]
b)枠内の数値は、中央値(最小値～最大値)[第1四分位値、第3四分位値]を示す。
注)単剤投与群では約9割がG-CSF製剤未使用例であったが、併用投与群では約6割の症例でG-CSF製剤が使用されており、両群の背景が異なる。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

有糸分裂微小管の構成蛋白質チュブリンに選択的に作用し、その重合を阻害することにより抗腫瘍効果を示す[19]。

18.2 抗腫瘍性

18.2.1 実験腫瘍に対する効果

マウス可移植性腫瘍系でB16メラノーマ、FM3A乳癌、Lewis肺癌、Sarcoma180等の固形腫瘍及びP388、L1210白血病等の腹水型腫瘍に対して優れた抗腫瘍作用を示した。また、*in vitro*ヒト腫瘍細胞系及びヌードマウス移植ヒト腫瘍である非小細胞肺癌(Lu-65、Lu-99、LC-6、L-27)、乳癌(MX-1、Br-10)に対しても優れた増殖抑制効果を示した[20]。

18.2.2 細胞学的効果

細胞の有糸分裂中期に作用し、細胞周期のG_2＋M期に細胞が集積した[19,21](*in situ*、*in vitro*)。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名

ビノレルビン酒石酸塩(Vinorelbine ditartrate)

化学名

(＋)-Methyl(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(2*R*,6*R*,8*S*)-4-ethyl-1,3,6,7,8,9-hexahydro-8-methoxycarbonyl-2,6-methano-2*H*-azecino[4,3-*b*]indol-8-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate ditartrate

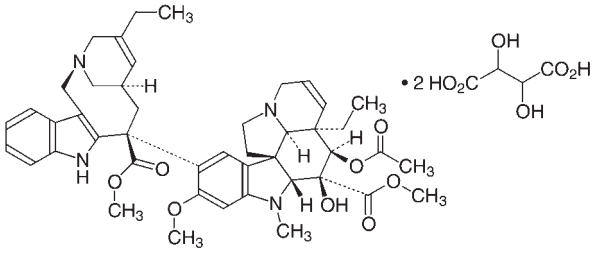
分子式

$C_{45}H_{54}N_4O_8 \cdot 2C_4H_6O_6$

分子量

1079.11

化学構造式



性状

白色～微黄白色の粉末で、においはない。

溶解性

水、メタノール、無水エタノールに極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、エーテル、ヘキサンにはほとんど溶けない。またpH4以下では極めて水に溶けやすいが、pH7以上では急激な溶解度の低下が認められた。

融点

明確な融点はもたないが、約190℃で赤褐色に変色し、約240℃で液化した。

旋光度

$[\alpha]^{20}_{D}$＋17.0°

分配係数

$\log P'_{OCT}$＝2.76
(測定法：フラスコシェイキング法、*n*-オクタノール/pH7緩衝液)

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

〈ナベルビン注10〉
1mL[1瓶]
〈ナベルビン注40〉
4mL[1瓶]

23．主要文献

1) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験におけるKW-2307単回及び反復静脈内投与時の血漿中動態及び尿中排泄
2) Kobayashi S, et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1993; 43: 1367-1377
3) 社内資料：ヒト肝ミクロゾームによるKW-2307の代謝酵素の推定及びP-450活性に与える影響
4) F. Jehl, et al.：J. Chromatogr. 1990; 525: 225-233
5) P. Bore, et al.：Cancer Chemother. Pharmacol. 1989; 23: 247-251
6) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 785-793
7) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 1941-1947
8) 古瀬清行ほか：癌と化学療法. 1995; 22: 67-76
9) Y. Kusunoki, et al.：Proc. ASCO. 1995; 14: 353(抄録＃1071)
10) 古瀬清行ほか：新薬と臨床. 1998; 47: 1101-1113
11) M. Toi, et al.：Jpn. J. Clin. Oncol. 2005; 35: 310-315
12) 仁井谷久暢ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 177-187
13) 古瀬清行ほか：新薬と臨床. 1998; 47: 1089-1100
14) 冨永健ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 801-808
15) 冨永健ほか：癌と化学療法. 1994; 21: 809-816
16) T. Tominaga, et al.：17th International Cancer Congress. 1998(抄録＃668)
17) 冨永健ほか：癌と化学療法. 2005; 32: 983-990
18) T. Saeki, et al.：Breast Cancer. 2006; 13: 159-165
19) S. Binet, et al.：Seminars in Oncology. 1989; 16 (Suppl.4): 5-8
20) 芦沢忠ほか：癌と化学療法. 1993; 20: 59-66
21) A. Fellous, et al.：Seminars in Oncology. 1989; 16 (Suppl.4): 9-14

24．文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9：00～17：30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

26.2 提携

ピエール ファーブル メディカメン-CNRS
フランス

26.3 製造元

ピエール ファーブル メディカメン
フランス

＊＊2024年2月改訂（第3版）
＊2020年11月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

最新の電子添文を参照すること

日本標準商品分類番号
874223

承認番号	21500AMZ00400
販売開始	2003年6月

抗悪性腫瘍剤
カペシタビン錠
劇薬、処方箋医薬品注)

ゼローダ®錠300
XELODA® Tablets

CHEPLA PHARM

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

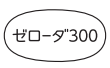
1．警告
1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1.2 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。［2.2、8.1、10.1参照］
1.3 本剤とワルファリンカリウムとの併用により、血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例も報告されている。これらの副作用は、本剤とワルファリンカリウムの併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に発現しているので、併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。［10.2、16.7.1参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者［1.2、8.1、10.1参照］
2.3 重篤な腎障害のある患者［9.2.1、16.6.1参照］
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ゼローダ錠300
有効成分	1錠中 カペシタビン300mg
添加剤	無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名		ゼローダ錠300
剤形		フィルムコーティング錠
色調		白色
外形	平面	
	側面	
長径		約13.4mm
短径		約7.1mm
厚さ		約4.8mm
質量		約385mg
識別コード		ゼローダ300

4．効能又は効果
○手術不能又は再発乳癌
○結腸・直腸癌
○胃癌

5．効能又は効果に関連する注意
〈手術不能又は再発乳癌〉
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。
5.2 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。
5.3 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

＊6．用法及び用量
手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用し、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合にはC法を使用する。結腸・直腸癌における補助化学療法にはB法を使用し、オキサリプラチンと併用する場合にはC法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法又はE法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合にはD法を使用する。胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。

A法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、21日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

体表面積	1回用量
1.31m^2未満	900mg
1.31m^2以上1.64m^2未満	1,200mg
1.64m^2以上	1,500mg

B法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コース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。

体表面積	1回用量
1.33m^2未満	1,500mg
1.33m^2以上1.57m^2未満	1,800mg
1.57m^2以上1.81m^2未満	2,100mg
1.81m^2以上	2,400mg

C法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コース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。

体表面積	1回用量
1.36m^2未満	1,200mg
1.36m^2以上1.66m^2未満	1,500mg
1.66m^2以上1.96m^2未満	1,800mg
1.96m^2以上	2,100mg

D法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、5日間連日経口投与し、その後2日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.31m^2未満	900mg
1.31m^2以上1.64m^2未満	1,200mg
1.64m^2以上	1,500mg

E法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コース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。

体表面積	1回用量
1.31m^{2}未満	900mg
1.31m^{2}以上1.69m^{2}未満	1,200mg
1.69m^{2}以上2.07m^{2}未満	1,500mg
2.07m^{2}以上	1,800mg

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊**7.1** 各用法の開始用量（1回用量）は以下の体表面積あたりの用量から算出している。

・A法：825mg/m^2
・B法：1,250mg/m^2
・C法：1,000mg/m^2
・D法：825mg/m^2
・E法：800mg/m^2

7.2 休薬・減量について

7.2.1 B法及びC法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。なお、胃癌における術後補助化学療法においてGrade2の非血液毒性が発現した場合には、以下のGrade3の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を考慮すること。

休薬・減量の規定

NCIによる毒性のGrade判定[注]	治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade1	休薬・減量不要	減量不要
Grade2 初回発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量不要
2回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階1
3回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階2
4回目発現	投与中止・再投与不可	−
Grade3 初回発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階1
2回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階2
3回目発現	投与中止・再投与不可	−
Grade4 初回発現	投与中止・再投与不可あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade0-1に軽快するまで投与中断	減量段階2

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、以下の用量を参考にすること。

・1,250mg/m^{2}相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.13m^{2}未満	900mg	600mg
1.13m^{2}以上1.21m^{2}未満	1,200mg	
1.21m^{2}以上1.45m^{2}未満		900mg
1.45m^{2}以上1.69m^{2}未満	1,500mg	
1.69m^{2}以上1.77m^{2}未満		1,200mg
1.77m^{2}以上	1,800mg	

・1,000mg/m^{2}相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.41m^{2}未満	900mg	600mg
1.41m^{2}以上1.51m^{2}未満	1,200mg	
1.51m^{2}以上1.81m^{2}未満		900mg
1.81m^{2}以上2.11m^{2}未満	1,500mg	
2.11m^{2}以上		1,200mg

7.2.2 一旦減量した後に増量は行わないこと。

注）B法による国内臨床試験においてはNCI-CTC（Ver.2.0）によりGradeを判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。また、C法による国内臨床試験においては手足症候群も含めてCTCAE v3.0又はCTCAE v4.03によりGradeを判定した。

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状
該当する症状のGradeが両基準（臨床領域、機能領域）で一致しない場合は、より適切と判断できるGradeを採用する		

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

＊**7.3** 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.9-17.1.11参照]

〈胃癌における術後補助化学療法〉

7.4 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.12参照]

〈結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法〉

7.5 投与期間が8コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。[1.2、2.2、10.1参照]

8.2 本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・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。[9.1.2、9.2.2、11.1.4-11.1.6、11.1.13参照]

＊**8.3** 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。

8.4 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、直腸癌における補助化学療法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」[1),2)] 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 冠動脈疾患の既往歴のある患者

心障害があらわれるおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.2 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。[8.2、11.1.6参照]

9.1.3 消化管潰瘍又は出血のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。[2.3、9.2.2参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

副作用が重症化又は発現率が上昇するおそれがある。[8.2、9.2.1、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。

＊**9.4.2** 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

＊**9.4.3** パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2参照]

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。動物実験で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。マウスにおいて、早期胚死亡、脳室拡張、骨格変異の増加、化骨遅延（198mg/kg/日以上　反復投与）、サルにおいて、流産、胚死亡（90mg/kg/日以上　反復投与）が報告されている。[2.4、9.4.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（マウス）において、乳汁への移行（198mg/kg 単回投与）が報告されている。

9.7 小児等

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

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。特に80歳以上の高齢者において、重症の下痢、嘔気、嘔吐等の発現率が上昇したとの報告がある。

10. 相互作用

本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下する可能性があるので、CYP2C9で代謝を受ける薬剤と併用する場合に併用薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

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
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（ティーエスワン）［1.2、2.2、8.1参照］	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

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
ワルファリンカリウム［1.3、16.7.1参照］	併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に血液凝固能検査値異常、出血の発現が報告されている。定期的に血液凝固能検査（プロトロンビン時間、INR等）を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告があるので、フェニトインの血中濃度の変化に注意すること。	本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	副作用が増強するおそれがある。	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。

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 脱水症状（頻度不明[注1)]）

激しい下痢（初期症状：腹痛、頻回の軟便等）があらわれ脱水症状まで至ることがある。このような症状があらわれた場合には、投与を中止し補液、電解質投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 手足症候群（Hand-foot syndrome）（頻度不明[注1)]）

手掌及び足底に湿性落屑、皮膚潰瘍、水疱、疼痛、知覚不全、有痛性紅斑、腫脹等の手足症候群があらわれることがある。

11.1.3 心障害（頻度不明[注1)]）

心筋梗塞、狭心症、律動異常、心停止、心不全、突然死、心電図異常（心房性不整脈、心房細動、心室性期外収縮等）等の心障害があらわれることがある。［9.1.1参照］

11.1.4 肝障害、黄疸（頻度不明[注1)]）

肝機能検査値異常、黄疸を伴う肝障害があらわれ、肝不全に至った症例も報告されている。なお、肝機能検査値異常を伴わない黄疸があらわれることが報告されている。［8.2参照］

11.1.5 腎障害（頻度不明）

腎機能検査値異常を伴う腎障害があらわれることがある。［8.2参照］

＊11.1.6 骨髄抑制（頻度不明[注1)]）

汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制が、また、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等があらわれることがある。［8.2、9.1.2参照］

11.1.7 口内炎（頻度不明[注1)]）

口内炎（粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等）があらわれることがある。有痛性の紅斑、口内潰瘍、舌潰瘍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。

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 重篤な腸炎（頻度不明）

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがある。激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 重篤な精神神経系障害（白質脳症等）（頻度不明）

歩行障害、麻痺、錐体外路症状、失調、協調運動障害、平衡障害、構音障害、意識障害、嗜眠、錯乱、健忘、指南力低下、知覚障害、尿失禁等があらわれることがある。また、このような症状が白質脳症等の初期症状としてあらわれることがある。

11.1.11 血栓塞栓症（頻度不明）

深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがある。

11.1.12 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.13 溶血性貧血（頻度不明）［8.2参照］

11.2 その他の副作用

11.2.1 単剤療法における報告

	10%以上[注2)]	10%未満[注2)]	頻度不明[注1)]
精神神経系		味覚異常、頭痛、浮動性めまい	不眠症、うつ病、錯感覚
消化器	悪心（33.2%）、食欲不振（30.5%）、嘔吐	便秘、腹痛、上腹部痛、口唇炎	消化不良、鼓腸、食道炎、十二指腸炎、胃腸出血、胃炎、口内乾燥、軟便、口渇、胃不快感
循環器			胸痛、下肢浮腫、心筋症、心筋虚血、頻脈
呼吸器		咳嗽	呼吸困難
血液	赤血球数減少（26.2%）、白血球数減少（24.8%）、リンパ球数減少（21.5%）、ヘモグロビン減少	ヘマトクリット減少、血小板数減少、単球数増加、プロトロンビン時間延長、好中球数減少	貧血
皮膚	色素沈着障害	発疹、脱毛症	爪の異常（爪甲離床症、脆弱爪、爪変色、爪ジストロフィー等）、紅斑性皮疹、皮膚亀裂、光線過敏、放射線照射リコール症候群、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、皮膚落屑、そう痒症、皮膚炎
眼			眼障害（結膜炎、角膜炎、眼刺激等）、流涙増加
肝臓・腎臓	血中ビリルビン増加（24.2%）、AST増加、LDH増加、ALT増加、Al-P増加	尿沈渣陽性、蛋白尿、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性	肝機能異常、血中クレアチニン増加
その他	倦怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加	鼻咽頭炎、体重増加、疲労、背部痛、血中アルブミン減少、関節痛、血圧上昇	無力症、脱力、四肢痛、電解質異常、胸痛、筋痛、高トリグリセリド血症

11.2.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

	10%以上[注3)]	10%未満[注3)]	頻度不明[注1)]
精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等）（93.9%）、味覚異常（32.3%）、神経痛	浮動性めまい、頭痛、不眠症	錯感覚、異常感覚、感覚鈍麻
消化器	悪心（82.9%）、食欲不振（75.0%）、嘔吐（40.9%）、便秘、腹痛	口唇炎、胃不快感、下腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、上腹部痛、齲歯、歯肉炎	消化不良、口内乾燥
呼吸器	鼻出血	鼻漏、発声障害、鼻粘膜障害、咽喉痛、しゃっくり	呼吸困難
血液	好中球数減少（66.5%）、血小板数減少（35.4%）、白血球数減少	ヘモグロビン減少、貧血、リンパ球数減少	発熱性好中球減少症
皮膚	色素沈着障害（35.4%）、発疹	爪の障害、脱毛症、爪囲炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、そう痒症	
眼		流涙増加、霧視	
肝臓・腎臓	蛋白尿、AST増加、肝機能異常	血尿、ALT増加、血中ビリルビン増加、Al-P増加、γ-GTP増加、血中アルブミン減少	
その他	疲労（57.9%）、注射部位反応（疼痛、血管炎、紅斑、腫脹等）（40.9%）、過敏症、倦怠感、体重減少	背部痛、胸部不快感、潮紅、膀胱炎、高血圧、発熱、上気道感染（鼻咽頭炎等）、四肢痛、浮腫、関節痛、筋骨格痛、起立性低血圧、血中リン減少、CRP増加、頻脈	無力症、温度変化不耐症、低カリウム血症、顎痛、低ナトリウム血症、悪寒、粘膜の炎症、口腔カンジダ症、疼痛、高トリグリセリド血症

注1）国内外の臨床試験及び自発報告で報告され、頻度を算出できない副作用

注2）A法若しくはB法で実施した国内臨床試験（固形癌に対する国内第Ⅰ相臨床試験［JO14865試験］、進行・再発乳癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15151試験、JO15154試験、JO15155試験、JO16526試験］、進行・再発胃癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15152試験］、進行・再発結腸・直腸癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15153試験］、進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15951試験］）の集計

注3）C法で実施した国内臨床試験（進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験［JO19380試験］、StageⅡ及びⅢの胃癌の治癒切除施行後の患者に対する国内第Ⅱ相臨床試験［MO28223試験］）の集計

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

＊15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の代謝物である5-FUについて、酵母を用いた検討において、遺伝子突然変異誘発作用を示すことが報告されている[3)]。［9.4.3参照］

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 A法で投与した場合の血漿中濃度

固形癌患者12名にカペシタビン829mg/m^2[注1)]を食後に単回経口投与したとき、カペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUは、投与後1.1～1.3時間でC_{max}に到達し、半減期0.4～0.8時間で減少した。5-FUのAUC_{last}は、5'-DFURの約1/20であった[4)]。

A法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較（n=12）

化合物	T_{max}（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{last}（μg·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
カペシタビン	1.1±0.7	4.85±3.74	4.77±2.51	0.42±0.70
5'-DFCR	1.3±0.7	5.35±3.04	9.63±4.25	0.79±0.19
5'-DFUR	1.3±0.7	4.33±2.09	6.96±1.66	0.67±0.11
5-FU	1.3±0.7	0.25±0.18	0.39±0.20	0.69±0.17

mean±SD

また固形癌患者16名に251～1,255mg/m^2[注1)]の投与量で、カペシタビン及び各代謝物のC_{max}、AUC_{last}は投与量に比例して増加し、初回投与後のカペシタビン及び各代謝物の体内動態は線形性を示すことが示唆された[5)]。

注1）承認された用法・用量は体表面積にあわせてA法及びD法では1回900～1,500mgを、B法では1回1,500～2,400mgを、C法では1回1,200～2,100mgを、E法では1回900～1,800mgを1日2回である。

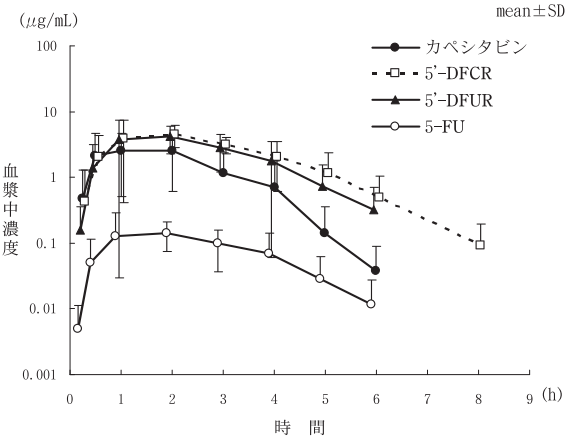
16.1.2 B法で投与した場合の血漿中濃度

結腸・直腸癌患者20名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を食後1日2回連日経口投与したときの投与1日目[注2)]のカペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUの血漿中濃度は、投与後1.7～2.3時間でC_{max}に到達し、半減期0.55～0.81時間で減少した。投与1日目の5-FUのAUC_{last}は、5'-DFURの約1/30であった。投与14日目の薬物動態パラメータは5-FUを除き、初回投与後の値とほぼ同様であった[6)]。

注2）投与1日目は1,250mg/m^{2}を朝食後に1日1回経口投与した。

カペシタビン1,250mg/m^{2}経口投与1日目の血漿中濃度推移（n=20）

mean±SD



B法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較

化合物	C_{max}（μg/mL）		AUC_{last}（μg·h/mL）		n	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
カペシタビン	4.80±1.75	4.19±2.55	6.91±2.40	6.14±1.92	20	19
5'-DFCR	5.95±2.50	5.20±1.90	15.1±4.31	14.1±4.58	20	19
5'-DFUR	6.02±2.49	6.59±2.83	12.8±3.74	13.0±3.31	20	19
5-FU	0.22±0.12	0.38±0.21	0.45±0.18	0.71±0.23	20	19

mean±SD

16.3 分布

16.3.1 組織内移行性

マウス及びサルに^{14}C標識カペシタビンをそれぞれ198mg/kg及び54mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は速やかに吸収された後、体内に広く分布したが、投与後24時間までにそのほとんどが体内より消失した。本薬の吸収、代謝、排泄に関与する消化管、肝臓、腎臓における放射能は高かったが、放射能の脳への移行は低かった[7]。妊娠マウスに^{14}C標識カペシタビン（198mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能の胎児への移行が認められた[8]。

16.3.2 腫瘍選択的5-FUの生成

ヒト結腸癌HCT116、CXF280及びCOLO205株（カペシタビン感受性）担癌ヌードマウスに本薬（経口投与）、ドキシフルリジン（5'-DFUR、経口投与）及び5-FU（腹腔内投与）を等毒性用量（長期投与時の最大耐量）投与し、経時的に腫瘍組織、筋肉及び血漿中の5-FU量を測定した。本薬投与マウスで腫瘍組織に選択的に高濃度の5-FUが検出された。腫瘍組織5-FU AUCは筋肉及び血漿中の5-FU AUCに比べ本薬投与でそれぞれ22倍及び114～209倍、5'-DFUR投与でそれぞれ6倍及び21～34倍高い値を示した。一方、5-FU投与では、5-FUは腫瘍組織ばかりでなく筋肉及び血漿中にも同様に分布した。本薬投与マウスの腫瘍組織5-FU AUCは5'-DFUR及び5-FU投与マウス腫瘍組織5-FU AUCに比べ、それぞれ3.6～4.3倍及び16～35倍高い値を示した[9]。

16.4 代謝

カペシタビンはカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに代謝され、さらにシチジンデアミナーゼにより5'-DFURへ変換される。5'-DFURはピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ（PyNPase）（ヒトの場合チミジンホスホリラーゼ、げっ歯類の場合ウリジンホスホリラーゼが関与）により5-FUに変換される[10]。

16.5 排泄

結腸・直腸癌患者20名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を経口投与したとき、投与後24時間までに投与量の69～80%に相当する量が尿中へ排泄された。このうち未変化体の尿中排泄率は約3%と低値を示し、FBALは約50%を示した[6]。

固形癌患者6名に^{14}Cで標識したカペシタビン水溶液2,000mgを食後単回経口投与したとき、7日目までの尿中累積排泄率は投与量の96%に相当し、投与量のほとんどが尿中に排泄された。尿中排泄は、大部分（平均84%）が投与後12時間以内に排泄され、約144時間で完了した。尿中で認められたカペシタビンの代謝物は5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH_2、FUPA及びFBALであり、また血漿中に認められた代謝物は5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH_2及びFBALであった。血漿中及び尿中における総放射能と各化合物の合計がほぼ同様であったことから、血漿中及び尿中に未知代謝物が存在する可能性は低いことが示唆された[11]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

固形癌患者27名の腎機能をクレアチニン・クリアランスによって、正常（>80mL/min）、腎機能障害軽度（51～80mL/min）、中等度（30～50mL/min）及び高度（<30mL/min）に分類し、カペシタビン1,255mg/m^{2}[注1)]を経口投与した際のカペシタビンとその代謝物のAUC_{inf}は以下のとおりであった[12]（外国人データ）。[2.3、9.2.2参照]

腎機能障害度別のカペシタビン及び代謝物のAUC_{inf}（μg·h/mL）

化合物	クレアチニン・クリアランス（mL/min）			
	>80 n=6	51-80 n=8	30-50 n=6	<30 n=4
カペシタビン	6.24±2.06	5.98±3.06	7.88±4.32	7.79±4.43
5'-DFCR	11.6±4.12	12.4±2.25	13.5±7.18	12.0±2.09
5'-DFUR	13.7±2.62	13.8±3.57	19.4±7.16	23.4±5.38
5-FU	0.87±0.45	0.57±0.17	0.78±0.27	1.07±0.43
FBAL	39.6±14.6	42.6±12.8	73.5±28.2	142±53.2

mean±SD

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

固形癌患者4名にカペシタビン2,500mg/m^2/日を食後1日2回、2週間経口投与、1週間休薬を1コースとした間欠投与を3コース行う前後でそれぞれワルファリンナトリウム20mgを経口投与した。カペシタビン投与前と比較して投与後におけるS-ワルファリン（光学異性体のS体）のAUC_{inf}は57%、INRは91%増加した[13]（外国人データ）。[1.3、10.2参照]

16.7.2 その他

ヒト肝ミクロゾーム画分を用いてカペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU及びFBALの薬物代謝酵素系（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）への影響を*in vitro*で検討した。その結果、カペシタビンは日本人において推定される血中非結合型薬物濃度（約0.007mM、2.5μg/mL）の14倍に相当する濃度（0.1mM、約36μg/mL）では阻害は認められなかったが、280倍に相当する高濃度（2mM、約700μg/mL）においてCYP2C9、CYP2E1を50%近く阻害した。一方、代謝物については薬物代謝酵素系への直接的な阻害は認められなかった[14]。

固形癌患者12名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を食後水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムを含む制酸剤と併用投与したとき、カペシタビン及び5'-DFCRのC_{max}は単独投与時と比較して約20%上昇したものの、その他の代謝物に影響は認められなかった[15]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国内前期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（825mg/m^2 1日2回、21日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例22例に対する奏効率は45.5%（10/22）であった[16]。副作用は19/23例（82.6%）に発現した。主な副作用は、総ビリルビン上昇10例(43.5%)、赤血球減少10例(43.5%)、皮膚色素沈着7例(30.4%)、LDH上昇7例（30.4%）、白血球減少7例（30.4%）等であった。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（825mg/m^2 1日2回、21日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例46例に対する奏効率は28.3%（13/46）であった[17]。副作用は50/50例（100.0%）に発現した。主な副作用は、手足症候群33例（66.0%）、赤血球減少26例（52.0%）、白血球減少25例（50.0%）、リンパ球減少25例（50.0%）、顆粒球減少19例（38.0%）、ビリルビン値上昇17例（34.0%）等であった。

17.1.3 国内後期第Ⅱ相臨床試験

ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（825mg/m^2 1日2回、21日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例55例に対する奏効率は20.0%（11/55）であった[18]。副作用は58/60例（96.7%）に発現した。主な副作用は、手足症候群36例（60.0%）、AST上昇29例（48.3%）、リンパ球減少26例（43.3%）、LDH上昇26例（43.3%）、赤血球減少25例（41.7%）、食欲不振24例（40.0%）、悪心22例（36.7%）、Al-P上昇18例（30.0%）、白血球減少18例（30.0%）、ビリルビン値上昇18例（30.0%）、顆粒球減少18例（30.0%）等であった。

17.1.4 国内第Ⅱ相臨床試験

タキサン系薬剤（パクリタキセル又はドセタキセル）無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例32例に対する奏効率は21.9%（7/32）であった[19]。副作用は35/35例（100.0%）に発現した。主な副作用は、手足症候群29例（82.9%）、悪心19例（54.3%）、食欲不振18例（51.4%）、口内炎16例（45.7%）、下痢14例（40.0%）、嘔吐11例（31.4%）等であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例135例に対する奏効率は20.0%（27/135）であった[20]。副作用は150/162例（92.6%）に発現した。主な副作用は、手足症候群91例（56.2%）、下痢88例（54.3%）、悪心84例（51.9%）、嘔吐60例（37.0%）、疲労59例（36.4%）等であった。

17.1.6 海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例69例に対する奏効率は24.6%(17/69)であった[21]。副作用は66/74例（89.2%）に発現した。主な副作用は、手足症候群46例（62.2%）、下痢43例（58.1%）、悪心41例（55.4%）、嘔吐27例（36.5%）、口内炎25例（33.8%）等であった。

〈結腸癌における術後補助化学療法〉

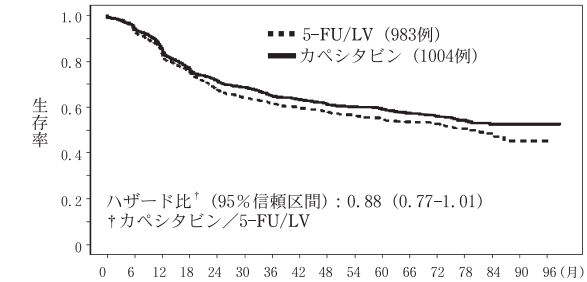
17.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者（1,987例）を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法（5-FU/LV療法、Mayoレジメン[注1)]）又は本剤を単独投与する試験を実施した（本剤：1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。その結果、無病

生存期間、無再発生存期間、全生存期間において、本剤の5-FU/LV療法に対する非劣性が確認された[22),23)]。

注1）本試験における5-FU/LV療法は国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法及びレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の用法・用量とは異なる。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線

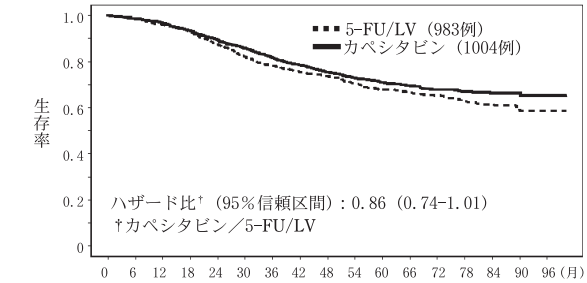


<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	983	902	801	720	640	596	562	522	492	453	378	301	227	136	73	10	2
カペシタビン	1004	928	836	748	696	658	609	574	532	497	432	332	228	137	66	8	3

カットオフ日：2007年6月4日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	983	964	934	903	850	795	753	724	700	659	614	550	417	258	165	46	26
カペシタビン	1004	983	964	929	888	849	808	769	735	702	665	581	434	280	174	55	36

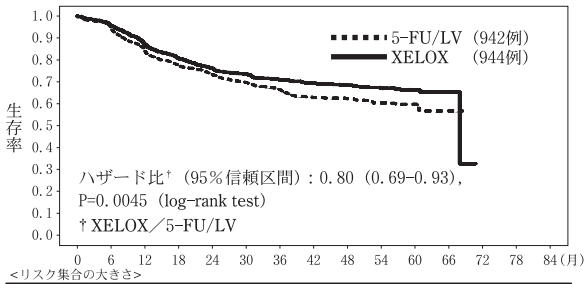
カットオフ日：2007年6月4日

副作用は本剤群では868/995例（87.2%）に発現した。主な副作用は、手足症候群594例（59.7%）、下痢458例（46.0%）、悪心326例（32.8%）等であった（カットオフ日：2004年4月1日）。

17.1.8 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者（1,886例）を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法（5-FU/LV療法、Mayoレジメン[注1)]又はRoswell Parkレジメン）又はXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。その結果、無病生存期間においてXELOX療法の5-FU/LV療法に対する優越性が確認された[24)]。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線

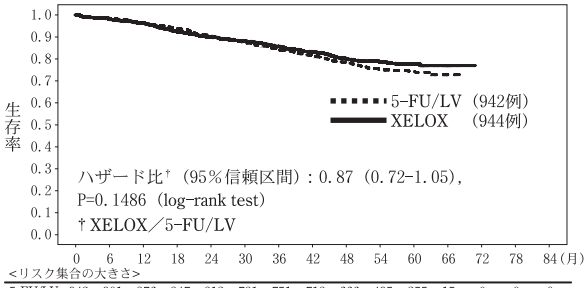


<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	942	855	753	689	650	606	573	529	438	320	135	2	0	0	0
XELOX	944	862	782	720	673	641	613	589	497	362	182	7	0	0	0

カットオフ日：2009年4月30日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	942	901	876	847	812	781	751	718	666	495	255	15	0	0	0
XELOX	944	898	873	832	804	787	764	733	679	543	284	28	0	0	0

カットオフ日：2009年4月30日

副作用はXELOX療法では920/938例（98.1%）に発現した。主な副作用は、悪心619例（66.0%）、下痢566例（60.3%）、嘔吐405例（43.2%）、錯感覚338例（36.0%）、疲労324例（34.5%）、末梢性ニューロパチー278例（29.6%）、手足症候群278例（29.6%）等であった（カットオフ日：2009年4月30日）。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.9 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象にXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）、XELOX＋BV療法（XELOX療法とベバシズマブ併用）を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。進行・転移性結腸・直腸癌患者に対するXELOX療法の奏効率は66.7%（4/6）であり、XELOX＋BV療法の奏効率は71.9%（41/57）であった。また、XELOX＋BV療法の無増悪生存期間（PFS）の中央値は336.0日（95%信頼区間：293-380日）であった[25)]。副作用はXELOX療法では6/6例（100.0%）、XELOX＋BV療法では58/58例（100.0%）に発現した。主な副作用は、XELOX療法では悪心6例（100.0%）、末梢性感覚ニューロパシー6例（100.0%）、食欲不振5例（83.3%）、下痢4例（66.7%）、手足症候群4例（66.7%）、疲労4例（66.7%）、発疹3例（50.0%）、好中球数減少3例（50.0%）、しゃっくり3例（50.0%）等であり、XELOX + BV療法では末梢性感覚ニューロパシー54例（93.1%）、食欲不振50例（86.2%）、疲労48例（82.8%）、手足症候群44例（75.9%）、悪心43例（74.1%）、色素沈着障害34例（58.6%）、下痢32例（55.2%）、口内炎31例（53.4%）、好中球数減少29例（50.0%）等であった。[7.3参照]

17.1.10 海外第Ⅲ相臨床試験

転移性結腸・直腸癌患者2,035例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法（FOLFOX4療法）、FOLFOX4療法＋プラセボ（P）、FOLFOX4＋ベバシズマブ（BV）療法、XELOX療法、XELOX療法＋P、XELOX＋BV療法を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目、全生存期間（OS）を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が主要解析及び副次的解析で認められた[26)]。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

主要解析			
評価[注2)]項目	FOLFOX4/FOLFOX4＋P/FOLFOX4＋BV（N＝937）	XELOX/XELOX＋P/XELOX＋BV（N＝967）	ハザード比（97.5%CI）
	中央値（日）	中央値（日）	
PFS	259.0	241.0	1.05（0.94；1.18）
OS	594.0[注3)]	600.0	1.00（0.88；1.13）
副次的解析			
評価[注2)]項目	FOLFOX4/FOLFOX4＋P（N＝620）	XELOX/XELOX＋P（N＝630）	ハザード比（97.5%CI）
	中央値（日）	中央値（日）	
PFS	241.0	220.0	1.06（0.92；1.22）
OS	565.0[注4)]	572.0	1.01（0.87；1.17）

注2）PFSカットオフ日：2006年1月31日、OSカットオフ日：2007年1月31日

注3）解析対象集団の例数は939例

注4）解析対象集団の例数は622例

また、化学療法（FOLFOX4＋P/XELOX＋P）に対する化学療法＋BV療法の優越性が主要解析で認められ、XELOX療法に対するXELOX＋BV療法の優越性が副次的解析で認められた。

化学療法に対する化学療法＋BV療法及びXELOX療法に対するXELOX＋BV療法の優越性解析結果

主要解析			
評価[注2)]項目	FOLFOX4＋P/XELOX＋P（N＝701） 中央値（日）	FOLFOX4＋BV/XELOX＋BV（N＝699） 中央値（日）	ハザード比 P値（log-rank test）
PFS	244.0	285.0	0.83 P＝0.0023
OS	606.0	646.0	0.89 P＝0.0769
副次的解析			
評価[注2)]項目	XELOX＋P（N＝350） 中央値（日）	XELOX＋BV（N＝350） 中央値（日）	ハザード比 P値（log-rank test）
PFS	225.0	282.0	0.77 P＝0.0026
OS	584.0	650.0	0.84 P＝0.0698

副作用はXELOX療法（XELOX療法、XELOX療法＋P）では642/655例（98.0%）、XELOX＋BV療法では349/353例（98.9%）に発現した。主な副作用は、XELOX療法では下痢414例（63.2%）、悪心395例（60.3%）、嘔吐262例（40.0%）、錯感覚240例（36.6%）、疲労238例（36.3%）、手足症候群198例（30.2%）等であり、XELOX＋BV療法では悪心226例（64.0%）、下痢220例（62.3%）、嘔吐157例（44.5%）、手足症候群139例（39.4%）、錯感覚131例（37.1%）、疲労127例（36.0%）等であった（カットオフ日：2006年1月31日）。[7.3参照]

17.1.11 海外第Ⅲ相臨床試験

イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌患者627例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法（FOLFOX4療法）とXELOX療法を比較する試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目、全生存期間（OS）を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が認められた[27]。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

評価[注5)]項目	FOLFOX4（N＝252） 中央値（日）	XELOX（N＝251） 中央値（日）	ハザード比 (95%CI)
PFS	168.0	154.0	1.03（0.87；1.24）
OS	402.0	393.0[注6)]	1.05（0.88；1.27）

注5）PFSカットオフ日：2006年8月31日、OSカットオフ日：2007年2月28日

注6）解析対象集団の例数は252例

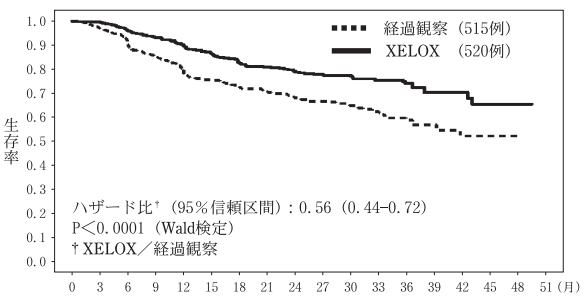
副作用はXELOX療法では302/311例（97.1%）に発現した。主な副作用は、悪心181例（58.2%）、下痢169例（54.3%）、嘔吐131例（42.1%）、疲労113例（36.3%）、錯感覚103例（33.1%）等であった（カットオフ日：2006年8月31日）。[7.3参照]

〈胃癌における術後補助化学療法〉

17.1.12 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたStageⅡ/Ⅲの胃癌患者（1,035例）を対象に、経過観察とXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）を比較する試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無病生存期間を主要評価項目、全生存期間を副次的評価項目とした。その結果、経過観察に対するXELOX療法の優越性が認められた[28),29)]。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線

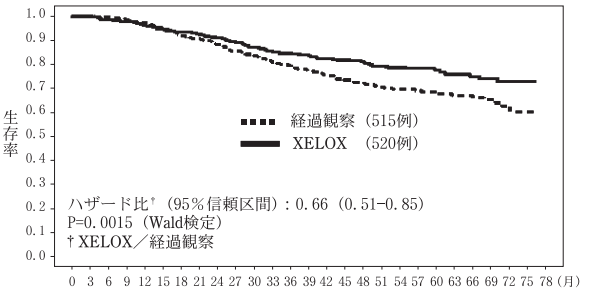


<リスク集合の大きさ>

経過観察	515	442	415	388	353	332	289	255	211	188	148	120	58	25	22	20	6	0
XELOX	520	462	442	425	409	379	332	295	246	218	166	147	73	31	30	25	10	0

カットオフ日：2010年9月24日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

経過観察	515	473	460	453	443	431	415	407	395	379	369	352	344	329	316	284	247	222	194	163	137	107	81	60	33	8	0
XELOX	520	481	468	461	452	439	434	426	418	405	392	382	376	369	361	333	294	246	220	200	169	126	92	67	42	11	0

カットオフ日：2012年11月22日

副作用はXELOX療法では488/496例（98.4%）に発現した。主な副作用は、悪心326例（65.7%）、好中球減少症300例（60.5%）、食欲減退292例（58.9%）、末梢性ニューロパチー276例（55.6%）、下痢230例（46.4%）、嘔吐189例（38.1%）、疲労152例（30.6%）等であった（カットオフ日：2010年9月24日）。[7.4参照]

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は消化管より未変化体のまま吸収され、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに代謝される。次に主として肝臓や腫瘍組織に存在するシチジンデアミナーゼにより5'-DFURに変換される。更に、腫瘍組織に高レベルで存在するチミジンホスホリラーゼにより活性体である5-FUに変換され抗腫瘍効果を発揮する[30)]。5-FUはFdUMPに代謝され、チミジル酸合成酵素及び5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸と不活性複合体を形成する。その結果チミジル酸合成を抑制することにより、DNA合成を阻害する。また、5-FUはFUTPに代謝され、UTPの代わりにRNAに取り込まれてF-RNAを生成し、リボソームRNA及びメッセンジャーRNAの機能を障害すると考えられている[31)]。

18.2 抗腫瘍効果

可移植性ヒト乳癌（ZR-75-1、MCF-7、MAXF401、MX-1）、ヒト結腸癌（CXF280、HCT116、LoVo、COLO205）及びヒト胃癌（MKN28、MKN45、GXF97）担癌ヌードマウスに対して抗腫瘍効果が認められた[32)]。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた[33),34)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カペシタビン（Capecitabine）（JAN）

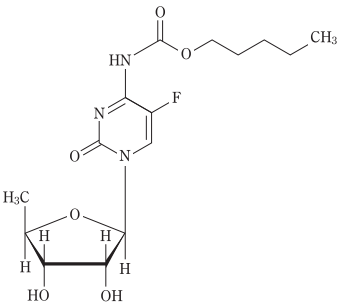
化学名：(+)-pentyl 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate

分子式：$C_{15}H_{22}FN_3O_6$

分子量：359.35

性　状：白色の粉末。メタノールに極めて溶けやすく、ベンジルアルコール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

構造式：



融　点：約120℃（分解）

20．取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

22．包装

56錠（PTP14錠×4、乾燥剤入り）

140錠（PTP14錠×10、乾燥剤入り）

＊23．主要文献

1）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：カペシタビン（進行性胃癌）
2）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：カペシタビン（直腸癌における補助化学療法）
3）Cavaliere A，et al．Tumori．1990;76:179-81．
4）日本人患者における薬物動態（国内前期臨床第2相試験）（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-2）
5）日本人患者における薬物動態（国内臨床第1相試験）（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-1）
6）Hyodo I，et al．Jpn J Clin Oncol．2006;36:410-7．
7）臓器、組織中濃度（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-2-1）
8）胎児移行性（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-2-3）
9）カペシタビンの5-FUへの腫瘍選択的変換（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．3-2）
10）代謝経路（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-3-1）
11）Judson IR，et al．Invest New Drugs．1999;17:49-56．
12）腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-3-7）
13）Camidge R，et al．J Clin Oncol．2005;23:4719-25．
14）肝ミクロソーム薬物代謝酵素系に対する影響（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-3-4）
15）Reigner B，et al．Cancer Chemother Pharmacol．1999;43:309-15．
16）進行・再発乳癌を対象とした前期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-2-1）
17）進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-3-1）
18）ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
19）社内資料：タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第2相臨床試験
20）Blum JL，et al．J Clin Oncol．1999;17:485-93．
21）社内資料：パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第2相臨床試験
22）Twelves C，et al．N Engl J Med．2005;352:2696-704．
23）社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験（単剤投与）
24）社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験（併用投与）
25）社内資料：進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした第1/2相臨床試験
26）社内資料：転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
27）社内資料：イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
28）Bang YJ，et al．Lancet．2012;379:315-21．
29）Noh SH，et al．Lancet Oncol．2014;15:1389-96．
30）作用部位・作用機序（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．1-1）
31）Pinedo HM，et al．J Clin Oncol．1988;6:1653-64．
32）抗腫瘍効果（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．4-1）
33）Yanagisawa M，et al．Oncol Rep．2009;22:241-7．
34）Sawada N，et al．Oncol Rep．2007;18:775-8．

＊＊24．文献請求先及び問い合わせ先

チェプラファーム株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0021　東京都千代田区外神田4丁目14-1
TEL：0120-772-073
https://www.cheplapharm.jp/

＊＊26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

チェプラファーム株式会社
東京都千代田区外神田４丁目１４-１

Ⓡ登録商標

**2024年４月改訂（第10版）
*2023年８月改訂（第９版、効能変更）

最新の電子添文を参照すること

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	販売開始
30200AMX00425	2020年５月

貯法：2～8℃で保存
有効期間：48箇月

抗悪性腫瘍剤－抗HER2[注1)]抗体
トポイソメラーゼⅠ阻害剤複合体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]
トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）注

エンハーツ®点滴静注用100mg

ENHERTU® FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・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すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO_2）検査、胸部X線検査及び胸部CT検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］

1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。［9.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
	1バイアル中[注1)]	
エンハーツ点滴静注用100mg	トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）[注2)] 107mg	精製白糖482mg、L-ヒスチジン4.76mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物21.6mg、ポリソルベート80 1.61mg

注1）1バイアルあたりの配合量は過量充塡量を含む。
注2）本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH[注3)]	浸透圧比[注3)]（生理食塩液対比）
エンハーツ点滴静注用100mg	白色～黄白色の塊又は粉末	5.1～5.9	1.2

注3）本剤1バイアルを日本薬局方注射用水5mLに溶解したとき。

*4. 効能又は効果

○ 化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌
○ 化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌
○ がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

5.1 トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

5.3 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「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。［17.1.4 参照］

5.4 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.5 HER2低発現の定義について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
［17.1.4 参照］

〈がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

*5.6 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.5 参照］

*5.7 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

*5.8 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

*5.9 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.10 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6 参照］

5.11 トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.12 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.13 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

®登録商標

6. 用法及び用量

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回5.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回6.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。[1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照]

減量・中止する場合の投与量

効能又は効果	化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
通常投与量	5.4mg/kg	6.4mg/kg
一次減量	4.4mg/kg	5.4mg/kg
二次減量	3.2mg/kg	4.4mg/kg
中止	3.2mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。	4.4mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注)]		処置
間質性肺疾患	Grade 1の場合		投与を中止し、原則として再開しない。ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 2~4の場合		投与を中止する。
左室駆出率(LVEF)低下	40%≦LVEF≦45%	ベースラインからの絶対値の低下＜10%	休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。
		ベースラインからの絶対値の低下≧10%かつ≦20%	休薬し、3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の低下＜10%に回復しない場合は、投与を中止する。
	LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%		休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%が認められた場合は、投与を中止する。
症候性うっ血性心不全			投与を中止する。
QT間隔延長	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1の場合		投与速度を50%減速する。 他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。
	Grade 2の場合		Grade 1以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を50%減速する。次回以降も減速した速度で投与する。
	Grade 3又は4の場合		投与を中止する。
好中球数減少	Grade 3の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
発熱性好中球減少症			回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
貧血	Grade 3の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
血小板数減少	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
総ビリルビン増加	Grade 2の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。
下痢又は大腸炎	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 3日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 3日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。

注)GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度(SpO_2)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー(KL-6等)、動脈血酸素分圧(PaO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。なお、胸部CT検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 左室駆出率(LVEF)が低下することがあるので、本剤投与開始前に患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(LVEFの変動を含む)を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[7.2、9.1.2、9.1.3 参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2 参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ　エムタンシンとの取り違えに注意すること。

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 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 左室駆出率(LVEF)が低下している患者
LVEF低下を悪化させるおそれがある。[7.2、8.2 参照]

9.1.3 次のような心機能の低下するおそれのある患者
心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[7.2、8.2 参照]
- アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
- 胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
- うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者
- 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
- 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者
本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者[注)]を対象とした臨床試験は実施していない。[16.4、16.5 参照]
注)NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類

**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7ヵ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、15.2.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ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。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。抗HER2抗体であるトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ、死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験(ラット、ウサギ)において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、抗HER2抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験(カニクイザル)において、乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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 間質性肺疾患(10.2%)
重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

**11.1.2 骨髄抑制(56.6%)
好中球数減少(37.0%)、貧血(29.5%)、白血球数減少(24.1%)、血小板数減少(23.0%)、リンパ球数減少(10.3%)、発熱性好中球減少症(0.8%)、汎血球減少症(0.1%)があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]

*11.1.3 Infusion reaction(1.5%)
重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2 参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	10%未満
* 皮膚	脱毛症(35.2%)		発疹、皮膚色素過剰、そう痒症
精神神経系			頭痛、浮動性めまい、嗜眠
** 消化器	悪心(69.8%)、嘔吐(34.5%)	下痢、便秘、口内炎、腹痛	味覚障害、消化不良、腹部膨満、胃炎、鼓腸
肝臓		AST増加、ALT増加	血中ビリルビン増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、肺炎
循環器			駆出率減少、心電図QT延長、心不全
** その他	疲労(48.2%)	食欲減退	体重減少、筋骨格痛、低カリウム血症、鼻出血、発熱、ドライアイ、末梢性浮腫、脱水、霧視、血中クレアチニン増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日本薬局方注射用水5mLを抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)20mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方5%ブドウ糖注射液100mLに希釈すること。

14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で24時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて4時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2μmのインラインフィルター(ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正電荷ナイロン製)を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴バッグを遮光すること。

14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の動物試験(ラット及びカニクイザル)でそれぞれ臨床曝露量の約3倍及び6倍の曝露に相当する用量で精巣毒性(ラットで精子細胞滞留、カニクイザルで円形精子細胞減少)が認められた[1]。なお、ラットでは臨床曝露量の約16倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている[1]。

15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた[2]。[9.4.1、9.4.2参照]

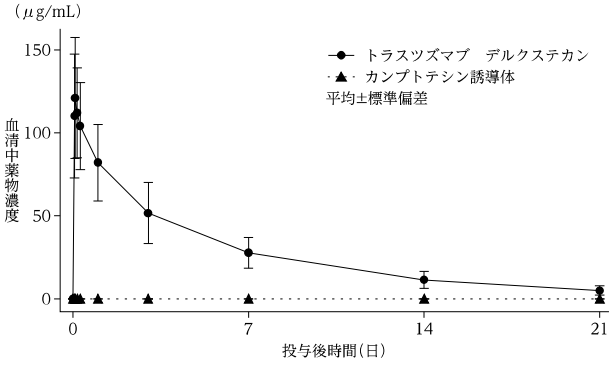
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者48例(日本人を含む)に本剤5.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった[3]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図



単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ デルクステカン (N=48)	126 (37.7)	2.00 (1.50～6.85)	559 (178)	5.52 (1.23)	10.2 (3.95)	68.3 (15.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=48)	8.22 (6.21)	5.78 (1.93～75.75)	35.1 (24.3)	5.58[a] (1.29)	–	–

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)N=43
–：該当せず

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例(日本人を含む)に本剤6.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータは次のとおりであった[4]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ デルクステカン (N=125)	127 (28.4)	3.93 (0.00～7.15)	611 (150)	5.77[a] (1.37)	10.4[a] (2.91)	70.6[a] (16.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=125)	12.1 (4.79)	6.85 (3.75～7.25)	46.7 (16.3)	5.50[b] (1.11)	–	–

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)N=124
b)N=98
–：該当せず

16.1.2 反復投与

(1) 日本人のHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者51例に本剤6.4mg/kg[注]を3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.35及び1.09であった[5]。

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例(日本人を含む)に本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.39及び1.00であった[4]。

16.3 分布

カンプトテシン誘導体をヒト血漿に10～100ng/mLの濃度で添加したときのヒト血漿蛋白結合率は超遠心法で96.8%～98.0%であった[6](*in vitro*)。また、カンプトテシン誘導体の血液/血漿中放射能濃度比は0.59～0.62であった[7](*in vitro*)。

16.4 代謝

トラスツズマブ　デルクステカンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。カンプトテシン誘導体の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主としてCYP3Aによることが示された[8](*in vitro*)。[9.3.1 参照]

16.5 排泄

カンプトテシン誘導体を^{14}Cで標識したトラスツズマブ　デルクステカンをカニクイザルに単回静脈内投与したとき、放射能は67%が糞中に排泄され、19%が尿中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された唯一の異化代謝物はカンプトテシン誘導体であった[10]。

^{14}Cで標識したカンプトテシン誘導体を、胆管カニューレを施したラットに単回静脈内投与したとき、放射能は72%が胆汁に排泄され、22%が尿中に、3%が糞中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された主な放射性成分はカンプトテシン誘導体であった[10]。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

HER2陽性の進行固形癌患者26例(日本人を含む)に、本剤5.4mg/kgを①イトラコナゾール(CYP3A阻害剤)200mg(1日1回)又は②リトナビル(CYP3A及びOATP1B阻害剤)200mg(1日2回)と併用投与したときのトラスツズマブ デルクステカンのCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%信頼区間]は、それぞれ①1.03[0.96, 1.09]及び1.11[1.07, 1.15]、②1.05[0.98, 1.13]及び1.19[1.14, 1.25]であった。同様に、カンプトテシン誘導体のCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比は、それぞれ①1.04[0.92, 1.18]及び1.18[1.11, 1.25]、②0.99[0.85, 1.14]及び1.22[1.08, 1.37]であった。

カンプトテシン誘導体はMATE2-K、P-gp、BCRP及びMRP1の基質であることが示された[11)、12](*in vitro*)。

注)化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌において承認された用法及び用量は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-Breast01)

トラスツズマブ　エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[注1)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、非盲検非対照試験を実施した[13)]。被験者184例[注2)](日本人30例を含む)に、本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者167例(日本人26例を含む)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は64.1[56.3～71.3]%であった。

本剤が投与された184例(日本人30例を含む)において、副作用が182例(98.9%)に認められた。主な副作用は、悪心140例(76.1%)、脱毛症85例(46.2%)、疲労81例(44.0%)、嘔吐78例(42.4%)、好中球数減少55例(29.9%)、食欲減退52例(28.3%)、貧血及び下痢各40例(21.7%)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は30例中7例(23.3%)に認められた。

注1)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

注2)全例がトラスツズマブによる治療歴のある患者であった。

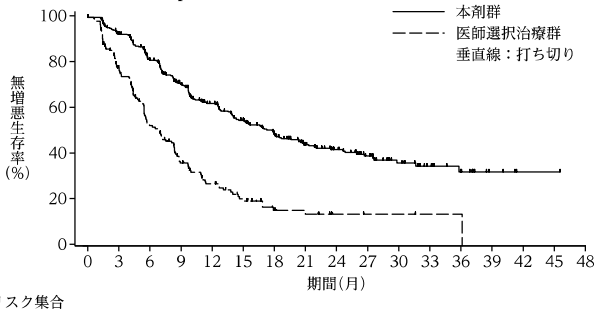
** 17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast02)

トラスツズマブ　エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[注3)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療薬(トラスツズマブとカペシタビン又はラパチニブとカペシタビン)を比較する非盲検無作為化試験を実施した[14)]。本剤群では本剤 5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者608例(日本人70例を含む。本剤群406例、医師選択治療群202例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で17.8[14.3～20.8]ヵ月、医師選択治療群で6.9[5.5～8.4]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.36[0.28～0.45]、層別ログランク検定：P<0.000001、有意水準[両側]=0.05)。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値[95%信頼区間]：本剤群39.2[32.7～推定不能]ヵ月、医師選択治療群26.5[21.0～推定不能]ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.66[0.50～0.86]、層別ログランク検定：P=0.0021、有意水準[両側]=0.0040)。

本剤群404例(日本人45例を含む)において、副作用が394例(97.5%)に認められた。主な副作用は、悪心277例(68.6%)、疲労209例(51.7%)、脱毛症142例(35.1%)、好中球数減少134例(33.2%)、嘔吐131例(32.4%)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は45例中6例(13.3%)に認められた。

注3)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

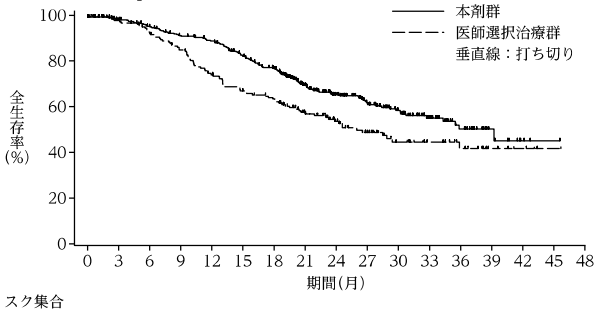
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	406	359	296	239	194	161	132	88	65	47	31	19	12	4	1	1	0
医師選択治療群	202	126	78	48	32	20	11	8	3	2	2	1	1	0	0	0	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	406	390	374	352	339	306	277	215	160	122	82	51	29	10	3	1	0
医師選択治療群	202	182	167	151	130	114	106	79	61	46	29	22	15	7	4	1	0

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast03)

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある[注4)]HER2陽性[注5)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤とトラスツズマブ　エムタンシンを比較する非盲検無作為化試験を実施した[15)]。本剤群では本剤5.4mg/kgを、対照薬群ではトラスツズマブ　エムタンシン3.6mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者524例(日本人68例を含む。本剤群261例、対照薬群263例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で推定不能[18.5～推定不能]ヵ月、対照薬群で6.8[5.6～8.2]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.28[0.22～0.37]、層別ログランク検定：P<0.000001、有意水準[両側]=0.000204)。

本剤群257例(日本人36例を含む)において、副作用が252例(98.1%)に認められた。主な副作用は、悪心187例(72.8%)、疲労115例(44.7%)、嘔吐113例(44.0%)、好中球数減少110例(42.8%)、脱毛症93例(36.2%)、貧血78例(30.4%)、白血球数減少77例(30.0%)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は36例中8例(22.2%)に認められた。

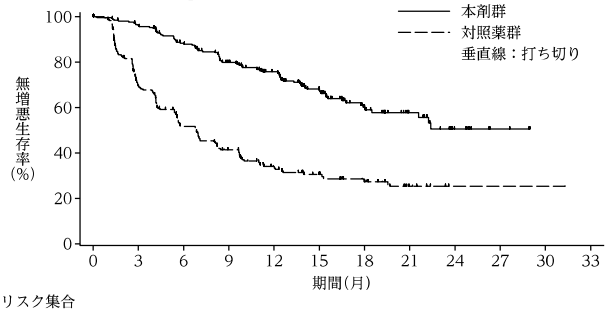
注4)次のいずれかの患者を対象とした。

・手術不能又は再発乳癌に対するトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪が認められた患者。

・トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた患者。

注5)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	261	244	214	183	150	105	53	29	10	3	0	0
対照薬群	263	163	108	78	51	34	21	8	1	1	1	0

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast04)

化学療法歴のある[注6)]HER2低発現[注7)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬(カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル又はパクリタキセル[アルブミン懸濁型])を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した[16)]。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者557例(日本人85例を含む。本剤群373例、医師選択治療群184例)のうち、ホルモン受容体陽性集団494例(本剤群331例、医師選択治療群163例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で10.1[9.5～11.5]ヵ月、医師選択治療群で5.4[4.4～7.1]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.51[0.40～0.64]、層別ログランク検定：P<0.0001、有意水準[両側]=0.05)。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目である全体集団(ホルモン受容

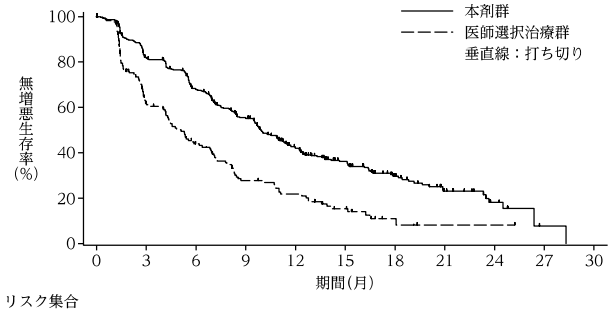
体陰性63例を含む）での無増悪生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（中央値［95%信頼区間］：本剤群9.9［9.0～11.3］ヵ月、医師選択治療群5.1［4.2～6.8］ヵ月、ハザード比［95%信頼区間］：0.50［0.40～0.63］、層別ログランク検定：$P<0.0001$、有意水準［両側］=0.05）。同様に、ホルモン受容体陽性集団及び全体集団での全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（ホルモン受容体陽性集団：ハザード比［95%信頼区間］：0.64［0.48～0.86］、層別ログランク検定：$P=0.0028$、有意水準［両側］=0.00748、全体集団：ハザード比［95%信頼区間］：0.64［0.49～0.84］、層別ログランク検定：$P=0.0010$、有意水準［両側］=0.00748）。

本剤群371例（日本人56例を含む）において、副作用が357例（96.2%）に認められた。主な副作用は、悪心271例（73.0%）、疲労177例（47.7%）、脱毛症140例（37.7%）、嘔吐126例（34.0%）、貧血123例（33.2%）、好中球数減少123例（33.2%）等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は56例中15例（26.8%）に認められた。［5.3、5.5 参照］

注6）手術不能又は再発乳癌に対して、1又は2つの化学療法歴のある患者が対象とされた（術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該周術期治療を化学療法歴の1つとみなす）。また、ホルモン受容体陽性患者では上記の基準に加えて、1つ以上の内分泌療法後に疾患進行が認められ、治験担当医師により更なる内分泌療法の有用性が得られないと判断された患者が対象とされた。

注7）IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた。

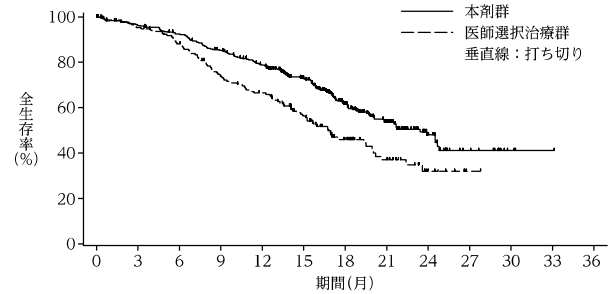
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（全体集団）



リスク集合

本剤群	373	295	238	183	118	81	42	21	8	1	0
医師選択治療群	184	93	60	34	26	13	4	1	1	0	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線（全体集団）



リスク集合

本剤群	373	357	338	309	276	214	129	78	32	12	3	1	0
医師選択治療群	184	161	146	120	105	77	42	25	7	1	0	0	0

〈がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

＊17.1.5 国際共同第Ⅱ相試験（DESTINY-Lung02）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象として、無作為化試験を実施した[17]。被験者151例（日本人52例を含む）に、本剤5.4mg/kg又は6.4mg/kg[注8]を3週間間隔で点滴静注した。中間解析の結果、本剤5.4mg/kgが投与された52例（日本人23例を含む）[注9]において、主要評価項目である盲検下独立効果判定機関での評価に基づく奏効率［95%信頼区間］は53.8［39.5～67.8］%であった。

本剤5.4mg/kgが投与された101例（日本人37例を含む）において、副作用が93例（92.1%）に認められた。主な副作用は、悪心60例（59.4%）、好中球数減少34例（33.7%）、貧血29例（28.7%）、食欲減退29例（28.7%）、疲労26例（25.7%）、便秘25例（24.8%）、白血球数減少24例（23.8%）、嘔吐23例（22.8%）等であった。また、本剤5.4mg/kgが投与された日本人集団において、間質性肺疾患は37例中1例（2.7%）に認められた。［5.6 参照］

注8）がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において承認された用法及び用量は5.4mg/kg（体重）を3週間間隔投与である。

注9）本剤5.4mg/kg群に無作為に割り付けられた患者のうち、データカットオフ日時点で割付から4.5ヵ月以上経過した患者。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

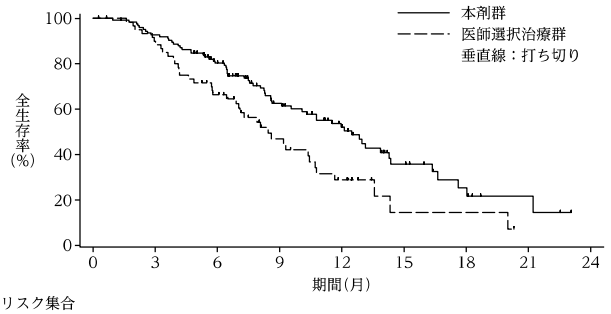
17.1.6 国際共同第Ⅱ相試験（DESTINY-Gastric01）

トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む2レジメン以上の治療で増悪が認められたHER2陽性[注10]の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療（イリノテカン塩酸塩水和物又はパクリタキセル）を比較する非盲検無作為化試験を実施した[4)、18)]。本剤群では本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者187例（日本人149例を含む。本剤群125例、医師選択治療群62例）のうち、独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者175例（日本人140例を含む。本剤群119例、医師選択治療群56例）において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率［95%信頼区間］は、本剤群で51.3［41.9～60.5］%、医師選択治療群で14.3［6.4～26.2］%であり、本剤群で統計学的に有意に高い奏効率を示した（$P<0.0001$、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。また、奏効率に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間の中間解析でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（中央値：本剤群12.5ヵ月、医師選択治療群8.4ヵ月、ハザード比［95%信頼区間］：0.59［0.39～0.88］、層別ログランク検定：$P=0.0097$、有意水準［両側］=0.0202）。

本剤群125例（日本人99例を含む）において、副作用が122例（97.6%）に認められた。主な副作用は、好中球数減少78例（62.4%）、悪心72例（57.6%）、食欲減退66例（52.8%）、貧血51例（40.8%）、血小板数減少48例（38.4%）、白血球数減少47例（37.6%）、倦怠感43例（34.4%）、下痢31例（24.8%）、脱毛症28例（22.4%）、リンパ球数減少27例（21.6%）、嘔吐26例（20.8%）等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は99例中11例（11.1%）に認められた。［5.10 参照］

注10）IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	125	115	88	54	33	14	7	3	0
医師選択治療群	62	54	37	19	10	2	2	0	0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トラスツズマブ　デルクステカンは、HER2に対するヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼⅠ阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。トラスツズマブ　デルクステカンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するHER2に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体がDNA傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[19)]。

＊18.2 抗腫瘍効果

トラスツズマブ　デルクステカンは、*in vitro*において、HER2陽性のヒト乳癌由来KPL-4及びSK-BR-3細胞株、並びにヒト胃癌由来NCI-N87細胞株に対して増殖抑制作用を示した[20]。また、トラスツズマブ　デルクステカンは、*in vivo*において、HER2陽性のKPL-4細胞株、乳癌患者由来CTG-0708腫瘍組織片、NCI-N87細胞株、胃癌患者由来NIBIO G016腫瘍組織片、HER2低発現の乳癌患者由来CTG-2308腫瘍組織片、*HER2*(*ERBB2*)遺伝子のエクソン20挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H1781細胞株、*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異(点突然変異又はエクソン20挿入変異)を導入したヒト非小細胞肺癌由来NCI-H322細胞株等をそれぞれ皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[21)、22)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

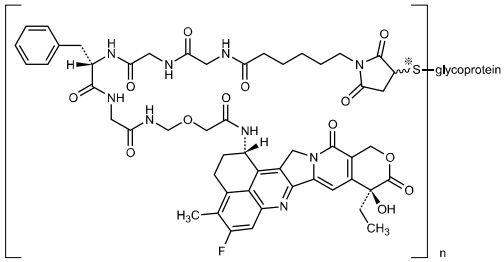
一般名：トラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)
(Trastuzumab Deruxtecan(Genetical Recombination))

分子式：デルクステカン
$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$
抗体部分
$C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$(タンパク質部分、4本鎖)
H鎖 $C_{2198}H_{3391}N_{585}O_{672}S_{16}$
L鎖 $C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$

分子量：デルクステカン
1,035.06
抗体部分
約148,000
トラスツズマブ　デルクステカン
約157,000

本　質：トラスツズマブ　デルクステカンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均8個のCys残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基)が結合している。
抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体2型(HER2)モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

デルクステカン部位の構造式：



n=約8
※抗体部分のCys残基の硫黄原子

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)、がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

100mg　1バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：反復投与毒性試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3)
2) 社内資料：遺伝毒性試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.4)
3) 社内資料：国際共同第Ⅰ相試験(DS8201-A-J101試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
4) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-J202試験、DESTINY-Gastric01)
5) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(DS8201-A-J102試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
6) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
7) 社内資料：ヒト血球移行性試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
8) 社内資料：CYP分子種同定試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
9) 社内資料：排泄試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.4.6)
10) 社内資料：*In vivo*代謝プロファイル(2020年3月25日承認、CTD2.6.4.5)
11) 社内資料：トランスポーターを介した輸送試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
12) 社内資料：MRPを介した輸送試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
13) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U201試験、DESTINY-Breast01)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.5)
**14) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U301試験、DESTINY-Breast02)
15) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U302試験、DESTINY-Breast03)(2022年11月24日承認、CTD2.7.6.1)
16) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U303試験、DESTINY-Breast04)(2023年3月27日承認、CTD2.7.6.1)
＊17) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U206試験、DESTINY-Lung02)(2023年8月23日承認、CTD2.7.6.1)
18) Shitara K, et al.：N Engl J Med. 2020；382(25)：2419-2430
19) 社内資料：トポイソメラーゼⅠ阻害活性(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
20) 社内資料：HER2陽性ヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制作用(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
21) 社内資料：癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍効果(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
＊22) 社内資料：変異型*HER2*遺伝子発現非小細胞肺癌移植マウスモデルでの抗腫瘍効果(2023年8月23日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Daiichi-Sankyo
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

2022年12月改訂（第１版）

最新の電子添文を参照すること

日本標準商品分類番号
87424

	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
承認番号	22000AMX01082	22000AMX01084
販売開始	1994年 4 月	

抗悪性腫瘍剤
日本薬局方　イリノテカン塩酸塩注射液
劇薬、処方箋医薬品注）

カンプト®点滴静注40mg
カンプト®点滴静注100mg

CAMPTO® 40mg for I.V. infusion
CAMPTO® 100mg for I.V. infusion

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

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/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満（膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³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/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上（膵癌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	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
成分・含量	1バイアル中 日局イリノテカン塩酸塩水和物 40mg/2mL	1バイアル中 日局イリノテカン塩酸塩水和物 100mg/5mL
添加剤	1バイアル中 D-ソルビトール90mg、乳酸、 pH調節剤（水酸化ナトリウム）	1バイアル中 D-ソルビトール225mg、乳酸、 pH調節剤（水酸化ナトリウム）

3.2 製剤の性状

販売名	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
pH	3.0～4.0	
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	1.0～1.3	
外観	微黄色澄明の液	

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
○ 治癒切除不能な膵癌

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。

〈治癒切除不能な膵癌〉

5.2 患者の病期、全身状態、UGT1A1[注)]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/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、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。

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、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^{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。

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、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^{3}以上
血小板数	100,000/mm^{3}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、投与可能条件を満たしていても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。[1.5.3、7.1、7.3 参照]

〈治癒切除不能な膵癌〉

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^{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。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	
	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。
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^2、本剤180mg/m^2、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m^{2}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

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。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。[1.4、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もつ患者

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[1)~3)]。[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。[9.5 参照]

9.4.2 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。[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(レイアタッツ)[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 モザバプタン塩酸塩等 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

	副作用発現頻度			
	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、γ-GTP上昇	
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_2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^{2}を第1、8日目、シスプラチン80mg/m^{2}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^{2}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[4]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

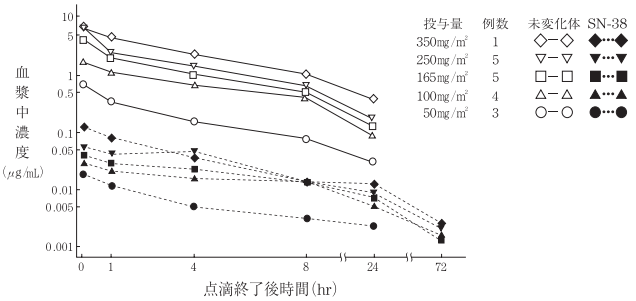
ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。［9.4.2 参照］

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^2[注1)]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[5]。



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^2）	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^{14}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、速やかでかつ良好な組織移行性が認められた[6)7)]。

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[8)9)]。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[10)11)]。

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[12)13)]。

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[1)~3)]。［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[14)]。

各種癌患者（176例）におけるUGT1A1遺伝子多型とAUC比[注2)]との関連性は次表のとおりである[3)]。

遺伝子多型	AUC比[注2)]	
	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[15)16)]。

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^{2}又は250mg/m^2[注1)]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^{2}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^{2}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[17)]。

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^{2}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^{2}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[18)]。

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^{2}を1週毎に点滴静注する(A法)又は1日1回、150mg/m^{2}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[19]。

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^{2}を1週毎に点滴静注する(A法)又は1日1回、150mg/m^{2}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[20]。

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^{2}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[21]。

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^{2}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[22]。

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[23][24]。

〈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^{2}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[25]。

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)

〈治癒切除不能な膵癌〉

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膵癌を対象とした第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^2、ホリナート400mg/m^2、本剤180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m^{2}を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM 1,000mg/m^{2}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[26][27](外国人データ)。対象患者はECOG[注1] 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^{3}以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)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[注2]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

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)、γ-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膵癌を対象とした第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^2、レボホリナート200mg/m^2、本剤180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m^{2}を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}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[28]。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^{3}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膵癌	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[3)]。本剤は、100mg/m^{2}を1週間間隔又は150mg/m^{2}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)
*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)

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[29)]。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[30)]。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[30)]。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

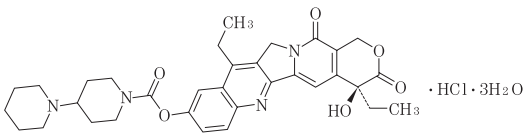
移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。マウスS180肉腫、Meth A線維肉腫、Lewis肺癌、L1210及びP388白血病、ラットWalker 256癌肉腫ならびにヌードマウス可移植性ヒト腫瘍MX-1(乳癌)、Co-4(大腸癌)、St-15(胃癌)、QG-56(肺癌)等に強い抗腫瘍効果を示す[31)~33)]。また、*in vitro*試験においてヒト膵癌由来BxPC-3、PANC-1、SPA及びSUIT-2細胞株の増殖を抑制した。

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

化学構造式：



分子式：$C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

分子量：677.18

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

〈カンプト点滴静注40mg〉

2mL[1バイアル]

〈カンプト点滴静注100mg〉

5mL[1バイアル]

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) 二ッ木浩一　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：膵癌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

株式会社ヤクルト本社
医薬信頼性保証部
医薬営業部　くすり相談室
〒105-8660　東京都港区海岸1-10-30
電話：0120-589601
FAX：03-6747-8029

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社ヤクルト本社

東京都港区海岸1-10-30

最新の電子添文を参照すること

日本標準商品分類番号
87424

抗悪性腫瘍剤

日本薬局方　イリノテカン塩酸塩注射液

劇薬、処方箋医薬品注）

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

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^3 未満又は血小板数が 10 万/mm^3 未満（膵癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/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。[7.1、7.3 参照]

1.5.3 投与予定日の白血球数が 3,000/mm^3 以上かつ血小板数が 10 万/mm^3 以上（膵癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/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。[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
○治癒切除不能な膵癌

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。

〈治癒切除不能な膵癌〉

5.2 患者の病期、全身状態、UGT1A1注）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/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、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。

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、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^{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。

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、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^{3}以上
血小板数	100,000/mm^{3}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、投与可能条件を満たしていても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。[1.5.3、7.1、7.3 参照]

〈治癒切除不能な膵癌〉

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^{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。
下痢	発熱（38℃以上）を伴う	
	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。
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^2、本剤180mg/m^2、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m^{2}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

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。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。[1.4、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もつ患者

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[1)-3)]。[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。[9.5 参照]

9.4.2 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。[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（レイアタッツ）[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 モザバプタン塩酸塩等 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。

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。

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、γ-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、クレアチニンクリアランス低下、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_2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^{2}を第1、8日目、シスプラチン80mg/m^{2}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^{2}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[4)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

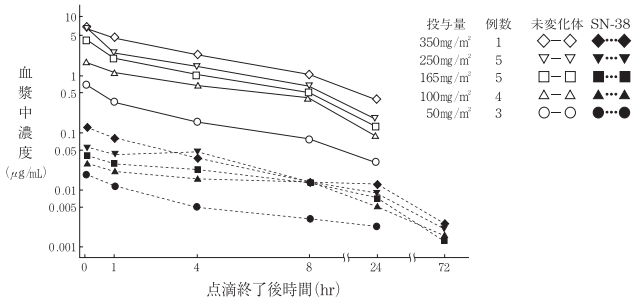
ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.2 参照]

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^2[注1)]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[5)]。



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^2）	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^{14}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、速やかでかつ良好な組織移行性が認められた[6),7)]。

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[8),9)]。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[10),11)]。

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[12),13)]。

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[1)-3)]。[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[14)]。
各種癌患者（176 例）における UGT1A1 遺伝子多型と AUC 比[注 2)] との関連性は次表のとおりである[3)]。

遺伝子多型	AUC 比[注 2)]	
	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[15),16)]。

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^2 又は 250mg/m^2[注 1)] 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^2 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^2 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[17)]。

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^2 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^2 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[18)]。

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^2 を 1 週毎に点滴静注する（A 法）又は 1 日 1 回、150mg/m^2 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[19)]。

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^2 を 1 週毎に点滴静注する（A 法）又は 1 日 1 回、150mg/m^2 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[20)]。

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^2 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[21)]。

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^2 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[22)]。

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[23),24)]。

〈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^2 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[25)]。

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）

〈治癒切除不能な膵癌〉

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膵癌を対象とした第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^2、ホリナート 400mg/m^2、本剤 180mg/m^2 を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m^2 を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m^2 を 46 時間かけて持続静注）とゲムシタビン塩酸塩（GEM）単独投与群（GEM 1,000mg/m^2 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[26),27)]（外国人データ）。対象患者は ECOG[注 1)] 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^3 以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限の 1.5 倍以下）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[注 2)]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX 法	127	10.5	0.62 P < 0.001
	GEM 単独投与	128	6.9	

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）、γ-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膵癌を対象とした第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^2、レボホリナート 200mg/m^2、本剤 180mg/m^2 を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m^2 を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m^2 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[28)]。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^3 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膵癌	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[3)]。本剤は、100mg/m^2 を 1 週間間隔又は 150mg/m^2 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）
*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）

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[29)]。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[30)]。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[30)]。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[31)-33)]。また、*in vitro* 試験においてヒト膵癌由来 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

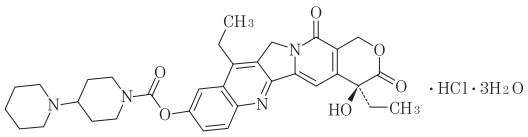
一般的名称：イリノテカン塩酸塩水和物（Irinotecan Hydrochloride Hydrate）（JAN）

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

分子式：$C_{33}H_{38}N_4O_6$・HCl・$3H_2O$

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）二ッ木浩一　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：膵癌 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