

貯法	室温保存
使用期限	容器および外装に記載

## 抗悪性腫瘍剤

劇薬, 指定医薬品, 要指示医薬品

承認番号	(6AM)21
薬価収載	1994年4月
販売開始	1994年4月
再審査結果	再審査申請中
効能追加	1995年9月
国際誕生	1994年1月

Topotecin®

# トポテシン®注

塩酸イリノテカン注

注意 - 医師等の処方せん・指示により使用すること

### 【警告】

1. 本剤使用にあたっては、患者またはその家族に有効性および危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設および癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。
  - 1) 骨髄機能抑制のある患者
  - 2) 感染症を合併している患者
  - 3) 下痢(水様便)のある患者
  - 4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
  - 5) 間質性肺炎または肺線維症の患者
  - 6) 多量の腹水、胸水のある患者
  - 7) 黄疸のある患者
  - 8) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 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。
4. 骨髄機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。
  - 1) 投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
  - 2) 投与予定日の白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満または血小板数が $10\text{万}/\text{mm}^3$ 未満の場合には、本剤の投与を中止または延期すること。
  - 3) 投与予定日の白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上かつ血小板数が $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上であっても、白血球数また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、本剤の投与を中止または延期すること。なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 骨髄機能抑制のある患者  
〔骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。〕
2. 感染症を合併している患者  
〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕
3. 下痢(水様便)のある患者  
〔下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。〕
4. 腸管麻痺、腸閉塞のある患者  
〔腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。〕
5. 間質性肺炎または肺線維症の患者  
〔症状が増悪し、致命的となることがある。〕
6. 多量の腹水、胸水のある患者  
〔重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。〕
7. 黄疸のある患者  
〔重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。〕
8. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【組成・性状】\*\*

1バイアル中塩酸イリノテカン含量	1バイアル中添加物	pH	浸透圧比(生理食塩液に対する比)	外観
40mg/2mL	D-ソルビトール90mg, 乳酸, pH調節剤	3.0~	1.0~1.3	微黄色澄明の液
100mg/5mL	D-ソルビトール225mg, 乳酸, pH調節剤	4.0		

### 【効能・効果】

小細胞肺癌, 非小細胞肺癌,  
子宮頸癌, 卵巣癌,  
胃癌(手術不能または再発),  
結腸・直腸癌(手術不能または再発),  
乳癌(手術不能または再発),  
有棘細胞癌, 悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)

### 【用法・用量】

1. 小細胞肺癌, 非小細胞肺癌, 乳癌(手術不能または再発)および有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌, 卵巣癌, 胃癌(手術不能または再発)および結腸・直腸癌(手術不能または再発)はA法またはB法を使用する。また、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)はC法を使用する。

A法: 塩酸イリノテカンとして、通常、成人に1日1回、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ を1週間間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。  
これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法: 塩酸イリノテカンとして、通常、成人に1日1回、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ を2週間間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。  
これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法: 塩酸イリノテカンとして、通常、成人に1日1回、 $40\text{mg}/\text{m}^2$ を3日間連日点滴静注する。これを1週毎に2~3回繰り返し、少なくとも2週間休薬する。  
これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. A法・B法では、本剤投与時、投与量に応じて500mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液また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、ブドウ糖液または電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

### 【使用上の注意】\*\*

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - \*1) 肝障害のある患者  
〔肝障害が悪化および副作用が強く発現するおそれがある。〕
  - \*2) 腎障害のある患者  
〔腎障害が悪化および副作用が強く発現するおそれがある。〕
  - 3) 糖尿病の患者(十分な管理を行いながら投与すること)  
〔高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常を起こして糖尿病が増悪し、致命的となるおそれがある。〕
  - 4) 全身衰弱が著しい患者  
〔副作用が強く発現するおそれがある。〕
  - 5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意
  - 1) 本剤は点滴静注により使用すること。
  - 2) 本剤による手術後の補助療法については有効性、安全性は確立していない。
- \*3) 重篤な過敏反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状(呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、きわめて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。

**\* (1) 骨髄機能抑制**

本剤の投与にあたっては、白血球の変動に十分留意し、投与予定日の白血球数が3,000/mm<sup>3</sup>未満または血小板数が10万/mm<sup>3</sup>未満の場合には、本剤の投与を中止または延期すること。投与予定日の白血球数が3,000/mm<sup>3</sup>以上かつ血小板数が10万/mm<sup>3</sup>以上であっても、白血球数また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、本剤の投与を中止または延期すること。また、白血球数が異常な高値を示す患者およびCRPが異常値を示すなど感染症が疑われる患者では、投与後に白血球の急激な減少が起こることがある。このような場合には、投与予定日の白血球数が3,000/mm<sup>3</sup>以上かつ血小板数が10万/mm<sup>3</sup>以上であっても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。白血球減少(好中球減少)を認めた場合には、観察を十分に行い、減少の程度に応じてG-CSF等の白血球増多薬の投与、発熱を伴う場合には適切な抗生剤の投与、その他必要に応じて適切な感染症対策を行うこと。

**\* (2) 下痢**

本剤の投与により排便回数の増加、水様便または腹痛を伴うような場合は、継続投与により下痢が強く発現することがある。また、腹痛を有する患者に本剤を投与した場合、高度な下痢があらわれることがある。したがって、このような場合には症状の回復を待って投与を行うこと。

下痢が発現した場合には、以下の事項に留意すること。  
 高度な下痢の持続により、脱水およ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。

- ・塩酸ロペラミド等の止瀉薬の投与を行うこと(ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、塩酸ロペラミド等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないこと)
- ・脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行うこと。
- ・重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、適切な抗生剤の投与を考慮すること。

高度な下痢や嘔吐に伴いショック(循環不全)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、本剤による下痢に関しては、以下の2つの機序が考えられている。

**早発型:** 本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断薬の投与により緩和することがある。

**遅発型:** 本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。

**\*\* 5) 重症感染症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎および間質性肺炎の発現または増悪に十分注意すること。**

**\*\* 6) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度にあられるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。**

7) 投与初期または比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。

8) 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。

**3. 相互作用**

**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
他の抗悪性腫瘍薬 放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強することがある。 患者の状態を観察しながら、減量するかまた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。
末梢性筋弛緩薬	末梢性筋弛緩薬の作用が減弱するおそれがある。	本剤の動物実験で、筋収縮増強作用が認められている。
** CYP3A4阻害薬 アゾール系抗真菌薬 (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 塩酸シルチアゼム ニフェジピン等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するかまたは投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシエステルア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、カルボキシエステルアゼによる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誘導薬 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェニバルビタール等 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、主にカルボキシエステルア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、カルボキシエステルアゼによる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。

**4. 副作用**

**副作用発生状況の概要**

**承認時までの臨床試験**

単独投与による臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例1,245例中55例(4.4%)に、適格例1,150例中45例(3.9%)に認められた。本剤単独投与による安全性評価症例1,134例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

**パイロット併用臨床試験**

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づいて実施した、非小細胞肺癌に対する本剤の第相臨床試験のために予備的に行ったパイロット併用臨床試験(シスプラチン80mg/m<sup>2</sup>を第1日に、本剤60mg/m<sup>2</sup>を第1, 8, 15日に投与)において、本治療との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例102例中2例(2.0%)に、適格例101例中2例(2.0%)に認められた。なお、本成績は製造承認にかかわる評価資料ではない。シスプラチンとの併用投与による安全性評価症例101例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

**市販後の全症例調査 \***

再審査期間中(平成6年4月~平成12年1月)に、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、本剤投与例16,549例中188例(1.1%)に認められた。市販後に行われた副作用発生状況調査(平成6年4月~平成7年3月)、使用成績調査(平成7年4月~平成12年1月)などの全症例調査における調査終了症例15,385例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

種類	主な副作用の発現頻度		
	承認時までの臨床試験 (1,134例対象)	パイロット併用臨床試験 (101例対象)	市販後の全症例調査 (15,385例対象)
血液			
白血球減少	78.9% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの33.5%)	93.1% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの47.5%)	73.1% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの34.5%)
ヘモグロビン減少 貧血	54.8%	89.0%	57.3%
血小板減少	15.3%	31.7%	28.0%
** 消化器			
下痢	61.9% (高度なもの20.4%)	77.2% (高度なもの21.8%)	43.0% (高度なもの10.2%)
悪心・嘔吐	74.1%	91.1%	52.5%
食欲不振	75.4%	92.1%	48.1%
腹痛	23.2%	4.0%	12.2%
腸管麻痺	2.3% (腸閉塞 0.8%)	3.0% (腸閉塞 3.0%)	1.6% (腸閉塞 0.4%)
腸管穿孔	0%	0%	0.03%
消化管出血	0.3%	0%	0.1%
大腸炎	0%	0%	0.1%
小腸炎	0%	0%	0.04%
腸炎(部位不明)	0%	0%	0.1%
肝臓			
肝機能障害	0%	0%	1.2%
黄疸	0.1%	0%	0.06%
腎臓			
急性腎不全	0%	0%	0.05%
呼吸器			
間質性肺炎	1.3%	2.0%	0.9%
** 循環器			
心筋梗塞	0%	0%	0.01%
狭心症発作	0%	0%	0.02%
心室性期外収縮	0.4%	0%	0.04%

**1) 重大な副作用 \***

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

**\*\* (1) 骨髄機能抑制**

白血球減少(頻度不明)、白血球減少(73.4%)、好中球減少(60.2%)、血小板減少(27.2%)、貧血(57.1%)等があらわれるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。  
 また、高度な骨髄機能抑制の持続により、次のような疾患を併発し、死亡した例も報告されているので、頻回



血液検査を実施し、観察を十分にいき、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

・重症感染症(敗血症、肺炎等)

重篤な白血球・好中球減少に伴い、敗血症(頻度不明)、肺炎(頻度不明)等の重症感染症があらわれることがある。

・播種性血管内凝固症候群(DIC)

重篤な感染症、血小板減少に伴い、播種性血管内凝固症候群(頻度不明)があらわれることがある。

\*(2)高度な下痢、腸炎

下痢(44.3%)、大腸炎(0.1%)、小腸炎(0.04%)、腸炎(部位不明:0.1%)があらわれるので、観察を十分にいき、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック(循環不全:頻度不明)を併発し、死亡した例も報告されているので、十分に注意すること。

(3)腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

腸管穿孔(0.02%)、消化管出血(下血、血便を含む:0.1%)、腸管麻痺(1.7%)、腸閉塞(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分にいき、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

なお、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発し、死亡した例が報告されている。これらの症例の中には、腸管蠕動を抑制する薬剤(塩酸ロペラミド、硫酸モルヒネ等)の併用例があるので、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意すること。

(4)間質性肺炎

間質性肺炎(0.9%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分にいき、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

\*(5)ショック、アナフィラキシー様症状

ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分にいき、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

\*(6)肝機能障害、黄疸

肝機能障害(1.1%)、黄疸(0.06%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分にいき、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

\*(7)急性腎不全

急性腎不全(0.05%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分にいき、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

\*(8)肺塞栓症、静脈血栓症

肺塞栓症(頻度不明)、静脈血栓症(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分にいき、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

\*(9)心筋梗塞、狭心症発作

心筋梗塞(0.01%)、狭心症発作(0.02%)があらわれることがあるので、観察を十分にいき、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

\*(10)心室性期外収縮

心室性期外収縮(0.05%)があらわれることがあるので、観察を十分にいき、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2)その他の副作用

次表の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にいき、異常が認められた場合には必要に感じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度 <sup>注)</sup>			
	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
** 消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、腹痛	食道炎、吐血、腸管運動亢進、しゃっくり、腹部膨満感、口内炎	胃潰瘍、胃・腹部不快感
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、-GTP上昇	
** 腎臓			腎機能障害 BUN上昇、クレアチニン上昇等)、クレアチンクリアランス低下、電解質異常、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常	乏尿
** 呼吸器			呼吸困難、PaO <sub>2</sub> 低下、気管支炎、上気道炎、咽喉炎、鼻炎	咽頭痛
** 過敏症			発疹、痒痒感	じん麻疹
** 皮膚		脱毛	色素沈着、浮腫、発赤	帯状疱疹、粘膜炎

種類	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
** 精神神経系			しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏	痙攣、耳鳴、味覚異常、抑うつ状態、目のかすみ
** 循環器			頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸	徐脈、心房細動、高血圧
** その他			倦怠感、発熱、熱感、発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、腹水、鼻汁、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿	脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸痛、関節痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、体重減少、LDH低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP上昇

注)承認時までの臨床試験(1,134例)、市販後の全症例調査(平成6年4月~平成12年1月:15,385例)、副作用自発報告(平成12年1月~)および海外における副作用報告の結果により記載した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、排泄が遅れることから、骨髄機能抑制、下痢等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔に留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1)妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形作用が報告されている。]

2)授乳中の婦人には授乳を中止させること。

[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与\*\*

低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

\*\*1)調製時:本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

2)投与経路:必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

3)投与时:

(1)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

(2)本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

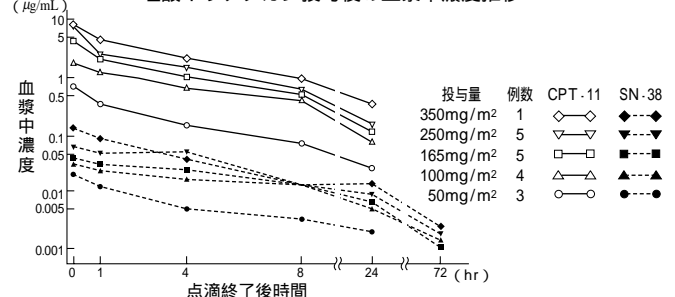
(3)本剤は光に不安定なので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。

【薬物動態】\*\*

1. 血中濃度<sup>1)</sup>

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

塩酸イリノテカン投与後の血漿中濃度推移



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

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

(注)本剤の承認された1回用量は、150mg/m<sup>2</sup>以下である(「用法・用量」の項参照)。

## 2. 分布<sup>2)</sup>

参考(動物実験)

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

## 3. 代謝\*\*

ヒトの肝および各組織において、本剤はカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物 SN-38 に直接変換される<sup>4)5)</sup>。その他本剤は、CYP3A4により一部は無毒化され、また、一部は間接的にSN-38に変換される<sup>6)7)</sup>。

SN-38は、肝のUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)によりグルクロン酸抱合され、SN-38のグルクロン酸抱合体(SN-38G)となり、主に胆汁中に排泄される<sup>8)9)</sup>。

参考(動物実験)

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

## 4. 排泄

各種悪性腫瘍患者に、本剤165mg/m<sup>2</sup>または250mg/m<sup>2</sup>を単回点滴静脈内投与したときの24時間までの尿中排泄率は、未変化体が16.3~21.1%、SN-38が0.11~0.15%であった。

## 【臨床成績】

本剤単独投与における後期第 Ⅲ相臨床試験成績は、次表のとおりであった<sup>12)~18)</sup>。

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

参考(パイロット併用臨床試験)<sup>9)</sup>

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づいて実施した、非小細胞肺癌に対する本剤の第 Ⅲ相臨床試験のために予備的に行ったパイロット併用臨床試験(シスプラチン80mg/m<sup>2</sup>を第1日に、本剤60mg/m<sup>2</sup>を第1, 8, 15日に投与)の成績は、次表のとおりであった。

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

## 【薬効薬理】

塩酸イリノテカン<sup>19)</sup>は、1983年に抗腫瘍性アルカロイドであるカンボトテシンから合成された抗悪性腫瘍薬である<sup>20)</sup>。本剤は生体内でカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物 SN-38 に加水分解されるプロドラッグである<sup>21)</sup>。

### 1. 抗腫瘍作用<sup>22)~24)</sup>

移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。マウスS180肉腫、Meth A線維肉腫、Lewis肺癌、L1210およびP388白血病、ラットWalker 256癌肉腫ならびに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-5(肺癌)等に強い抗腫瘍効果を示す。

### 2. 作用機序<sup>21)</sup>

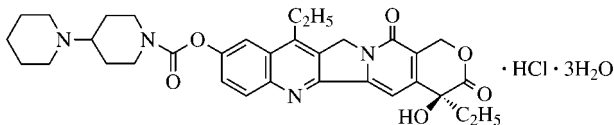
型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害する。殺細胞効果は細胞周期のS期に特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す薬剤である。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

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

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

構造式:



分子式: C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> · HCl · 3H<sub>2</sub>O

分子量: 677.19

融点: 250~263 (分解)

性状: 微黄色~淡黄色の結晶または結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水、無水酢酸またはエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

## 【取扱い上の注意】

1. 薬液が皮膚に付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
2. 凍結しないように注意すること。

## 【承認条件】

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

## 【包装】

トポテシン注 2mL(1バイアル中40mg含有) 1バイアル  
5mL(1バイアル中100mg含有) 1バイアル

## 【主要文献】\*

- 1) 田口ら: 癌と化学療法 17(1)115(1990)
- 2) 伯水ら: 薬物動態 6(1)73(1991)
- 3) 伯水ら: 薬物動態 6(1)105(1991)
- 4) 河野ら: 癌と化学療法 18(12)2175(1991)
- 5) 川戸ら: 薬物動態 6(6)899(1991)
- 6) Dodds, H. M. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 286(1)578(1998)
- 7) Haaz, M-C. et al.: Cancer Res. 58(3)468(1998)
- 8) Rivory, L. P. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 36(2)176(1995)
- 9) Haaz, M-C. et al.: Pharmacol. Toxicol. 80(2)91(1997)
- 10) Kaneda, N. et al.: Cancer Res. 50(6)1721(1990)
- 11) Atsumi, R. et al.: Xenobiotica 21(9)1159(1991)
- 12) 根来ら: 癌と化学療法 18(6)1013(1991)
- 13) 竹内ら: 癌と化学療法 18(10)1681(1991)
- 14) ニッ木ら: 癌と化学療法 21(7)1033(1994)
- 15) Shimada, Y. et al.: J. Clin. Oncol. 11(5)909(1993)
- 16) 田口ら: 癌と化学療法 21(7)1017(1994)
- 17) 池田ら: Skin Cancer 8(3)503(1993)
- 18) 太田ら: 癌と化学療法 21(7)1047(1994)
- 19) 長尾ら: 癌と化学療法 27(3)413(2000)
- 20) Sawada, S. et al.: Chem. Pharm. Bull. 39(6)1446(1991)
- 21) Kawato, Y. et al.: Cancer Res. 51(16)4187(1991)
- 22) 新田ら: 癌と化学療法 14(3)850(1987)
- 23) 古田ら: 癌と化学療法 15(9)2757(1988)
- 24) Kawato, Y. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 28(3)192(1991)

## 【文献請求先】

第一製薬株式会社 製品情報センター

〒104-8369 東京都中央区京橋二丁目16番1号  
京橋清水ビル

## 【製品情報お問い合わせ先】

第一製薬株式会社 お客様相談室 電話:03(3561)1243

製造発売元  
**第一製薬株式会社** 東京都中央区日本橋三丁目14番10号

提携先 株式会社ヤクルト本社

®登録商標

505041-A9