

緊急安全性情報

トポテシン注（塩酸イリノテカン）と 骨髄機能抑制について

発売後3年の間（使用患者数約5,400人）に本剤との関連性を否定できない死亡例が42例（約0.8%）報告されておりますが、それらの症例の大多数は骨髄機能抑制が主たる原因となり死亡したものと推察されます。本剤による骨髄機能抑制については、既に「警告」「使用上の注意」欄に記載し注意を喚起してきたところですが、これらの死亡例についての検討の結果、特に下記の点が重要であると考えられますので、ご使用に当たっては十分ご注意くださいようをお願いいたします。

1. 十分な経験を持つ医師による使用

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すること。

2. 患者への十分な説明

本剤の使用にあたっては、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。

3. 末梢血液検査の実施と確認

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。

4. 骨髄機能抑制が疑われる場合の投与中止

(1) 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 万/ 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。

(2) 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 万/ 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。

[投与日において白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上かつ血小板数が 10 万/ mm^3 以上であっても、白血球数または血小板数がその前1週間の最高値に比べて30%以上減少している場合に、投与後に重篤な骨髄機能抑制を来して死亡に至った症例が報告されている。（最終ページに症例を示す）]

5. 投与後も引き続き末梢血所見を観察すること。

投与後2週間は、特に頻回に末梢血液検査を実施するなど、極めて注意深く観察すること。

[本剤を1週間間隔で投与する場合（A法）、各クール2回目の投与後1週間以内に白血球減少あるいは血小板減少が急激に出現し、極めて重篤化することがある。]

「警告」および「使用上の注意」を内面のとおり改訂致しましたのであわせてご連絡致します。

お問い合わせ先：第一製薬株式会社 安全性管理部
〒134 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号
TEL 03-3680-0151(代表) FAX 03-5696-8352

「警告」および「使用上の注意」を下記の通り改訂致しました。改訂理由は市販後の死亡例についての検討結果によるものです。 [下線部：改訂箇所]

〔警告〕

本剤使用にあたっては、患者また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。

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) 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者 |

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。

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。

〔使用上の注意〕

1. 一般的注意

- 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) 動物実験でアナフィラキシーショックが報告されているので、観察を十分に行い、過敏症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、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 週間には特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移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 $3,000/\text{mm}^3$ 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。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。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 $3,000/\text{mm}^3$ 以上かつ血小板数が $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上であっても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。
 - (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なり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。
- 5) 感染症、偽膜性大腸炎、出血傾向および肺臓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起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。

2. 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) 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 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〔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〔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）

4. 相互作用

併用に注意すること

- 1) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射〔併用により骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、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こと。〕
- 2) 末梢性筋弛緩剤〔筋弛緩作用が减弱することがある。〕

5. 副作用（「まれに」：0.1%未満 「ときに」：0.1～5%未満 副詞なし：5%以上または頻度不明）

1) 重大な副作用

(1) 骨髄機能抑制

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血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、休薬等適切な処置を行うこと。なお、高度な骨髄機能抑制の持続により、重症感染症等を併発し、死亡した例が報告されている。

(2) 高度な下痢

下痢があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等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、循環不全を起こし、死亡した例が報告されている。

(3) 肺臓炎

ときに肺臓炎があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（以下変更なし。省略）

「効能・効果」、「用法・用量」は下記の通りです（今回改訂なし）。

〔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法を使用します。また、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）はC法を使用します。

A法：塩酸イリノテカンとして、通常、成人に1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬します。

これを1クールとして、投与を繰り返します。

B法：塩酸イリノテカンとして、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬します。

これを1クールとして、投与を繰り返します。

C法：塩酸イリノテカンとして、通常、成人に1日1回、40mg/m²を3日間連日点滴静注します。これを1週毎に2～3回繰り返し、少なくとも2週間休薬します。

これを1クールとして、投与を繰り返します。

なお、年齢、症状により適宜増減してください。

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します。

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します。

緊急安全性情報

[症例]

本剤の1週間間隔での投与（A法）において、各クール2回目投与時に骨髄機能抑制が疑われる場合での本剤投与と白血球減少、好中球減少の出現（死亡例）

症 例 No.	白血球・血小板数（/mm ³ ）の推移 ¹⁾						2回目（d8）投与 日での減少率 ²⁾ （▼は30% 以上減少）	副作用出現時期 ³⁾	
								白血球減少 （1,000/mm ³ 未満）	血小板減少 （3万/mm ³ 未満）
1	（1クール目）	<u>d1</u>	d2	<u>d8</u>	d14	d16	42% ▼	6日	8日
	白血球	5100	6900	4000	500	400			
2	（1クール目）	<u>d1</u>		<u>d8</u>	d12	d14	(増加)	4日	6日
	白血球	7200		8500	400	200			
3	（1クール目）	<u>d1</u>	d5	<u>d8</u>	d14		66% ▼	6日	—
	白血球	8350	10500	3610	560				
4	（1クール目）	<u>d1</u>	d2	<u>d8</u>	d13	d16	54% ▼	5日	8日
	白血球	6690	8760	4060	500	200			
5	（2クール目）	<u>d1</u>		<u>d8</u>	d13		37% ▼	5日	—
	白血球	5570		3510	320				
6	（2クール目）	<u>d1</u>		<u>d8</u>	d10		27%	2日	2日
	白血球	7400		5400	200				
7	（6クール目）	<u>d1</u>		<u>d8</u>	d13	d14	43% ▼	5日	6日
	白血球	7600		4300	400	800			
	（6クール目）	<u>d1</u>		<u>d8</u>	d13	d14	51% ▼		
	血小板(万)	40.1		19.7	10.4	2.7			

1) 各クールでの本剤1回目投与日を d1 として表記（下線は投与日）

[d1: 本剤1回目投与日, d2: 投与後2日目, d8: 投与後8日目（2回目投与日）, 等]

2) 2回目投与前1週間以内の最高値と比較した2回目投与日（d8）での減少率

$$\text{減少率} = \frac{(\text{2回目投与前1週間以内の最高値}) - (\text{2回目投与日の検査値})}{(\text{2回目投与前1週間以内の最高値})} \times 100 (\%)$$

3) 2回目投与日（d8）から白血球減少（1000/mm³未満），血小板減少（3万/mm³未満）出現までの日数

4) 症例 No. 1, 3 は単剤使用例，その他は他剤併用例

本剤使用にあたっては、添付文書をご熟読されるとともに「ご使用に際してのお願い」等の安全性情報の内容にも十分ご留意ください。