

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤 劇薬・処方箋医薬品*

薬価基準収載

ハイカムチン[®]注射用 1.1mgHYCAMTIN[®] for injection 1.1mg

ノギテカン塩酸塩製剤

* 注意-医師等の処方箋により使用すること

監修：日本医科大学武蔵小杉病院 腫瘍内科 教授 勝俣 範之 先生

1. 警告

1.1 本剤は骨髄抑制性が強いいため、投与に際しては緊急時に十分な措置のできる設備の整った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。

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。[2.1-2.3、9.1.1、9.5、11.1.1 参照]

- ・ 重篤な骨髄抑制のある患者
- ・ 重篤な感染症を合併している患者
- ・ 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
- ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.2 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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄抑制のある患者 [重度の血液毒性所見が発現し、重症感染症を併発するおそれがある。] [1.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2.2 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が増悪することがある。] [1.1 参照]

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [1.1、9.5 参照]

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

CONTENTS

はじめに	3
適正使用に関するお願い	4
ハイカムチン®注射用の治療について	5
投与前チェックリスト	6
適正使用に関する注意事項	7
投与に際して	8
1. 警告、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、相互作用	8
2. 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意	10
調製方法と適用上の注意	12
1. 調製方法（参考例）	12
2. 適用上の注意	13
投与スケジュール	14
1. 投与時の共通注意事項	14
2. 前投薬（参考例）	14
3. 効能又は効果別投与スケジュール（参考例）	14
（小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、小児悪性固形腫瘍、進行又は再発 の子宮頸癌）	
使用上の注意	19
1. 患者さんの全身症状の把握	19
2. 治療期間中の注意事項	19
3. 高齢者への投与	19
4. 生殖能を有する者、妊婦、授乳婦への投与	19
5. 小児等への投与	20
代表的な副作用とその対策	21
1. 骨髄抑制	21
2. 消化管出血	27
3. 間質性肺炎	27
4. 肺塞栓症、深部静脈血栓症	29
5. 高度な下痢、腸管穿孔、腸閉塞	29
その他の副作用	30
1. 臨床試験で認められた副作用	30
2. 使用成績調査で認められた副作用	31
参考文献	31

はじめに

ハイカムチン®注射用(一般名：ノギテカン塩酸塩) 1.1mg (以下、本剤) は、カンプトテシンの安全性の向上を主たる目的として合成されたカンプトテシン誘導體で、カンプトテシンの毒性を軽減し、かつ各種腫瘍モデルに対し広範囲な抗腫瘍スペクトラムを有しています。一般名のNOGITECANは「NO-GI (Gastro Intestinal side effects)-tecan (消化器毒性がないカンプトテシン類)」に由来しています¹⁾。本邦では2000年に小細胞肺癌の適応で承認され、臨床使用されてきました。

2011年に卵巣癌に対して、「卵巣がん体験者の会 スマイリー」「日本臨床腫瘍学会」「日本産科婦人科学会」及び「日本婦人科腫瘍学会」からの要望をもとに、本剤が抗がん剤では初めての公知申請による承認を受け、海外同様に「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」の適応で使用可能となりました。

2013年に、「日本小児血液・がん学会」、「日本臨床腫瘍学会」からの要望をもとに、同じく公知申請により「小児悪性固形腫瘍」が適応追加となり、2015年には「進行又は再発の子宮頸癌」が適応追加され、現在に至っています。

本剤の場合、特に注意を要する副作用は、血液毒性の発現です。血液毒性は致死的な経過をたどる可能性を有した副作用であり、これを制御することが本剤を適正に使用する上で重要な点と考えられます。特に発熱性好中球減少症への対処では、G-CSF製剤よりもむしろ、適切な抗生物質の選択が非常に重要となってきます。

本適正使用ガイドを参照していただき適正使用を推進していくことが、患者さんの利益を最大限に考える上ではより大切なことです。本適正使用ガイドが、本剤適正使用の一助となれば幸いです。

日本医科大学武蔵小杉病院 腫瘍内科 教授 勝俣 範之

適正使用に関するお願い

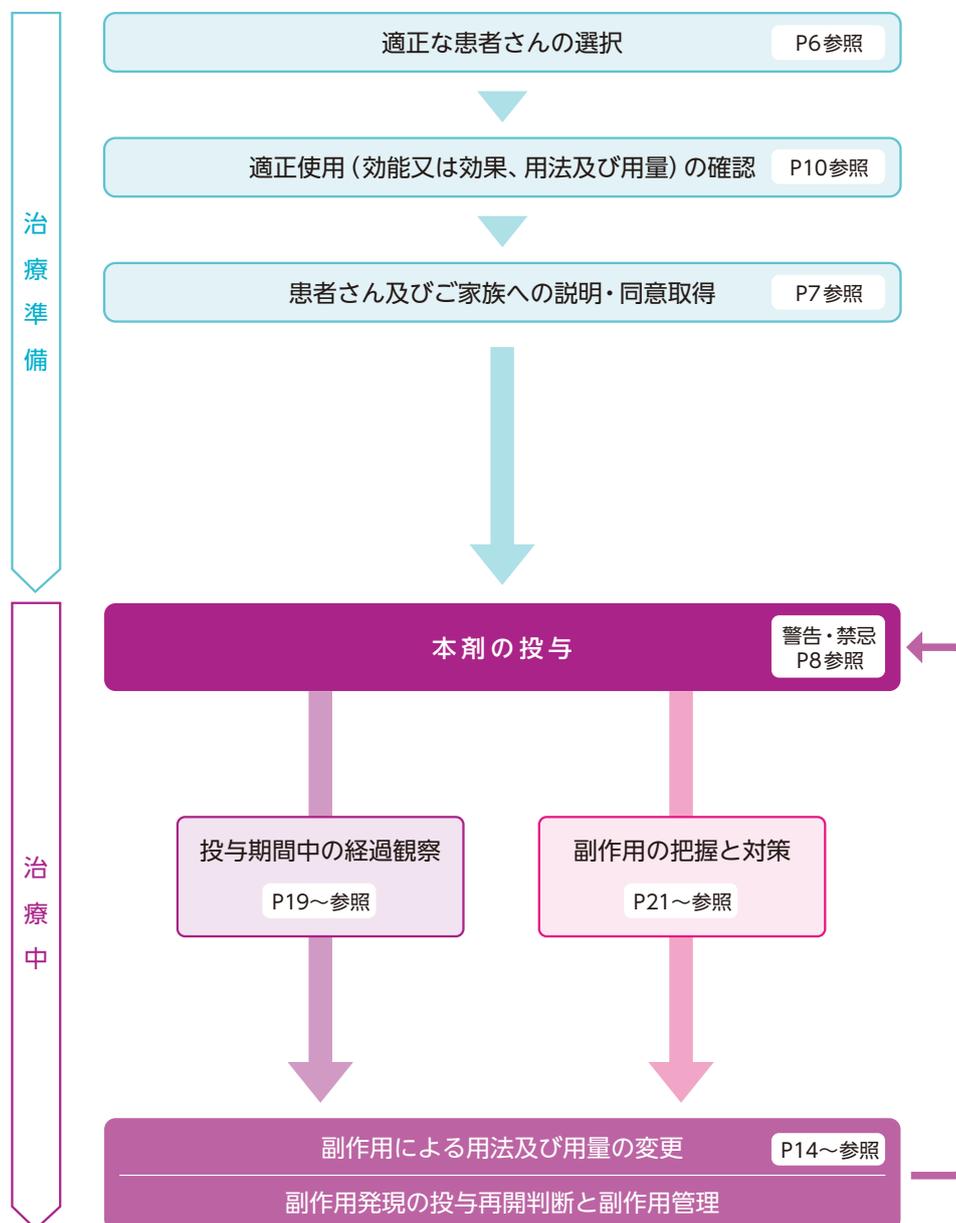
この適正使用ガイドは、本剤を適正に使用していただくため、対象となる患者さんについて投与前に確認すべきこと、投与方法及び投与に際しての注意点、副作用の発現頻度及びその対処法等、重要な事項に関しまして詳細に解説しております。使用に際しては、電子化された添付文書(以下、電子添文)、各治療ガイドライン等の最新情報及びこの適正使用ガイドを熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

なお、本文中の [] 内に記載している項番号は、電子添文に記載されている項番号を示しています(例 [9.1.1 参照])。

ハイカムチン[®]注射用の治療について

本剤の適正使用及び対象患者さんの選択についてのフローを示します。

図1 治療準備、治療中のフロー



投与前チェックリスト

本剤の投与前に、適正使用の推進のため患者さんの状態を確認してください。

表1 禁忌チェックリスト

項目		チェック内容	投与の可否
現病	骨髄抑制	<input type="checkbox"/> 重篤な骨髄抑制がある	【禁忌】 左のチェックが入った患者さんには投与しないでください。
合併症	感染症	<input type="checkbox"/> 重篤な感染症を合併している	
妊娠		<input type="checkbox"/> 妊婦又は妊娠している可能性がある	
既往歴		<input type="checkbox"/> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある	

使用上の注意にチェックが入った場合は、投与に関する注意事項にしたがって対処してください。

表2 使用上の注意チェックリスト

項目		チェック内容	投与に関する注意事項
現病	骨髄抑制	<input type="checkbox"/> 骨髄抑制がある (重篤な骨髄抑制のある患者には禁忌)	重度の血液毒性所見が発現し、感染症等を併発するおそれがあります。
現病	腎機能障害	<input type="checkbox"/> 腎機能障害がある	副作用が強くあらわれるおそれがあります。
既往歴 合併症	肺疾患	<input type="checkbox"/> 間質性肺炎、放射線肺炎、肺線維症の既往歴又は合併症がある	間質性肺炎等が増悪することがあります。
現病	全身	<input type="checkbox"/> 全身衰弱が著しい	副作用が強くあらわれるおそれがあります。
高齢者		<input type="checkbox"/> 高齢者である	高齢者では腎機能が低下していることが多く、排泄が遅れることにより、血液毒性等が増強するおそれがあります。
生殖能を有する者		<input type="checkbox"/> 妊娠する可能性がある女性 <input type="checkbox"/> パートナーが妊娠する可能性がある男性	本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を指導してください。
		<input type="checkbox"/> 小児及び生殖可能な年齢である	性腺に対する影響を考慮してください。
小児		<input type="checkbox"/> 小児悪性固形腫瘍である	副作用の発現に特に注意してください。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していません。
		<input type="checkbox"/> 小児悪性固形腫瘍以外	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

適正使用に関する注意事項

本剤の使用に際しては、**電子添文及び適正使用ガイド**を熟読し、**十分な注意を払ってください。**

(1) 十分な経験を持つ医師による使用

本剤は骨髄抑制性が強いいため、投与に際しては緊急時に十分な措置のできる設備の整った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てください。

(2) 事前説明と同意の取得

本剤を投与する患者さんやご家族の方に対して、投与前に必ず治療法や本剤の有効性・安全性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

(3) 血液毒性について

本剤の副作用で特に注意を要するのは、血液毒性の発現です。血液毒性は致死的な経過をたどる可能性を有しており、中でも発熱性好中球減少症への対応方法は、十分な準備が必要です (P21～「代表的な副作用とその対策」の項を参照してください)。

投与に際して

1. 警告、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、相互作用

1. 警告

1.1 本剤は骨髄抑制性が強いいため、投与に際しては緊急時に十分な措置のできる設備の整った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。

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。
[2.1-2.3、9.1.1、9.5、11.1.1 参照]

- ・ 重篤な骨髄抑制のある患者
- ・ 重篤な感染症を合併している患者
- ・ 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
- ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.2 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。

電子添文より引用

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄抑制のある患者 [重度の血液毒性所見が発現し、重症感染症を併発するおそれがある。]
[1.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2.2 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が増悪することがある。] [1.1 参照]

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 [1.1、9.5 参照]

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

電子添文より引用

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制による重篤な副作用（感染症、出血傾向）が起こるおそれがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、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。なお、各コースの投与開始にあたっては、骨髄機能が保持又は回復したことを確認のうえ投与すること。また、骨髄抑制が強くあられ、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。[7.2-7.4、9.1.1、11.1.1、17.1.2 参照]

8.2 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。

8.3 易疲労感が発現した場合には、自動車の運転又は機械の操作に注意させること。

8.4 卵巣癌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：ノギテカン塩酸塩（卵巣癌）」等）を熟読すること。

8.5 小児悪性固形腫瘍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：ノギテカン塩酸塩（小児悪性固形腫瘍）」等）を熟読すること。

電子添文より引用

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（重篤な骨髄抑制のある患者は除く）

重度の血液毒性所見が発現し、感染症等を併発するおそれがある。[1.1、2.1、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 間質性肺炎、放射線肺炎、肺線維症の既往歴又は合併症のある患者

間質性肺炎等が増悪することがある。[11.1.3 参照]

9.1.3 全身衰弱が著しい患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、16.6.1 参照]

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。[15.2.2 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。動物実験（ラット）で催奇形性、胚・胎児死亡が報告されている。[1.1、2.3、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）を用いた試験において、乳汁中への移行が報告されている。

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。

9.7.2 低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

〈小児悪性固形腫瘍以外〉

9.7.3 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

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、投与間隔及び用量に留意し、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなどして慎重に投与すること。本剤は主として腎臓から排泄されるが、一般的に高齢者では腎機能が低下していることが多く、排泄が遅れることにより血液毒性等が増強するおそれがある。

電子添文より引用

【相互作用】

表3 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 シスプラチン等 放射線照射 [15.1 参照]	骨髄抑制等が増強するおそれがある。 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など適切な措置を行うこと。	殺細胞作用が増強される。シスプラチンを前投与することにより本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。
腎陰イオン輸送系阻害剤 プロベネシド等 [16.5 参照]	臨床での検討成績はなく、排泄への影響の程度については不明である。	本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。

2. 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

4. 効能又は効果

- 小細胞肺癌
- がん化学療法後に増悪した卵巣癌
- 小児悪性固形腫瘍
- 進行又は再発の子宮頸癌

電子添文より引用

5. 効能又は効果に関連する注意

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉

5.1 本剤を投与する場合には、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。

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

5.2 本剤を投与する場合には、「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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5、17.1.6 参照]

電子添文より引用

3. 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量

(1) 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.0mg/m² (体表面積) を5日間連日点滴静注し、少なくとも16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増減する。

(2) がん化学療法後に増悪した卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5mg/m² (体表面積) を5日間連日点滴静注し、少なくとも16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。

(3) 小児悪性固形腫瘍については、他の抗悪性腫瘍剤との併用でノギテカンとして、1日1回、0.75mg/m² (体表面積) を5日間連日点滴静注し、少なくとも16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。

(4) 進行又は再発の子宮頸癌については、シスプラチンとの併用で、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、0.75mg/m² (体表面積) を3日間連日点滴静注し、少なくとも18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。

(5) 本剤投与時、100mLの生理食塩液に混和し、30分かけて点滴静注する。

電子添文より引用

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 腎障害(クレアチニンクリアランス 20～39mL/分)のある患者では、ノギテカンの血漿クリアランスの低下及び血中半減期の延長が起こるおそれがあるので、初回投与量は通常用量の半量とする。なお、クレアチニンクリアランスが20mL/分未満の腎障害患者では十分な成績は得られていない。[9.2.16.6.1 参照]

〈小細胞肺癌〉

7.2 本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがある。投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜増減すること。[8.1、11.1.1、17.1.2 参照]

〈増減量の目安〉

増減量の段階	投与量
1 段階増量	1.2mg /m ² /日
初回投与量	1.0mg /m ² /日
1 段階減量	0.8mg /m ² /日

なお、1.2mg/m²/日を超える用量で検討された本邦での小細胞肺癌の成績はない。

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉

7.3 本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがある。投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。[8.1、11.1.1 参照]

〈減量の目安〉

減量の段階	投与量
初回投与量	1.5mg /m ² /日
1 段階減量	1.25mg /m ² /日
2 段階減量	1.0mg /m ² /日

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

7.4 本剤と併用するシスプラチンの投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがある。投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。[8.1、11.1.1、17.1.5、17.1.6 参照]

〈減量の目安〉

減量の段階	投与量
初回投与量	0.75mg /m ² /日
1 段階減量	0.60mg /m ² /日
2 段階減量	0.45mg /m ² /日

電子添文より引用

調製方法と適用上の注意

1. 調製方法（参考例）

【体表面積が1.4m²のがん患者さんにハイカムチン®の投与量を1.5mg/m²で投与する場合】

- (1) 本剤は1バイアル中にノギテカンを1.1mg含有していますので、100mLの生理食塩液より1.1mLを取ってバイアルに加え、1.0mg/mLの溶解液を作成します。
- (2) 投与対象患者さんのノギテカン投与量は、
[1.5mg/m²×1.4m²=2.1mg]
ですので、(1)の溶解液を2バイアル用意します。
- (3) 溶解液2バイアルから合計2.1mLを取り、残りの生理食塩液全量に混和して、30分かけて点滴静注します。

表4 ノギテカン投与量、1バイアルに加える生理食塩液量と溶解液吸引量の早見表
(溶解液のノギテカン濃度別)

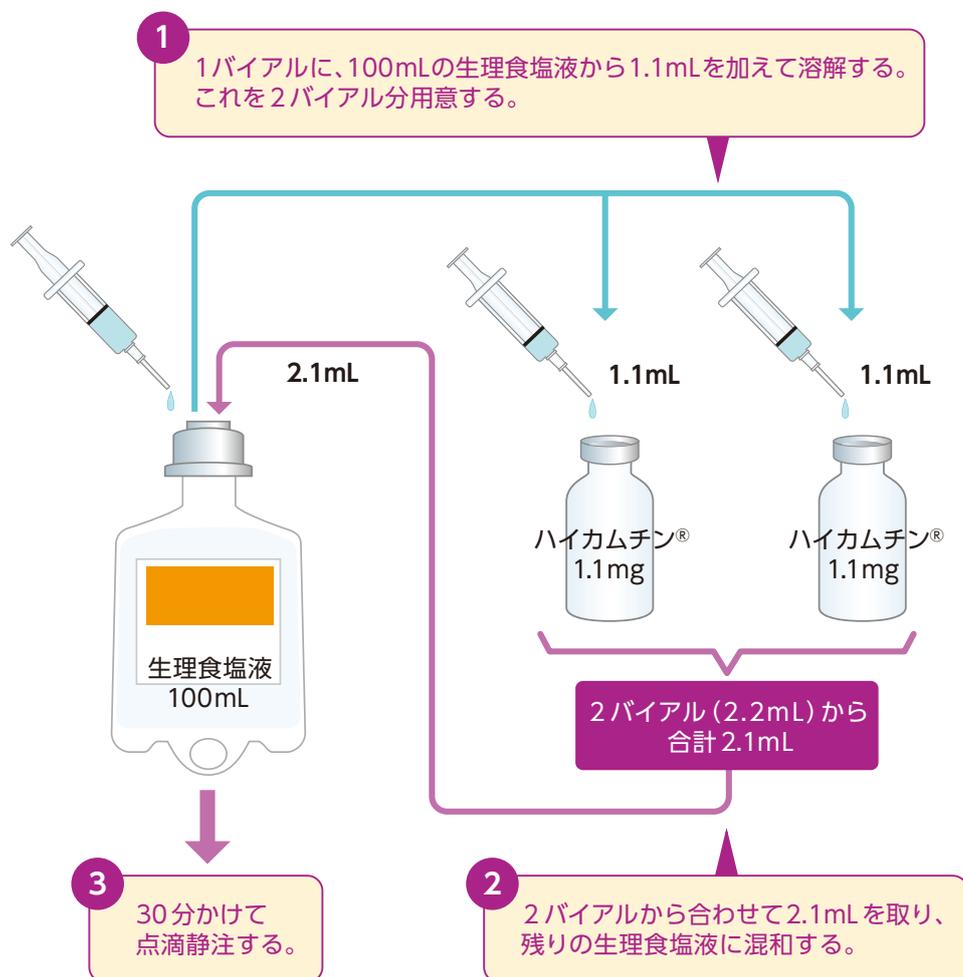
ノギテカン 投与量	1バイアルに加える生理食塩液量（溶解液のノギテカン濃度）			溶解液吸引量 (mL)
	1.1mL (1.0mg/mL)	2.2mL (0.5mg/mL)	3.3mL (0.33mg/mL)	
0.5mg	0.5	1.0	1.5	
0.7mg	0.7	1.4	2.1	
0.9mg	0.9	1.8	2.7	
1.1mg	1.1	2.2	3.3	
1.3mg	1.3	2.6	3.9	
1.5mg	1.5	3.0	4.5	
1.7mg	1.7	3.4	5.1	
1.9mg	1.9	3.8	5.7	
2.1mg	2.1	4.2	6.3	
2.3mg	2.3	4.6	6.9	

〈表の見方（上記例の場合）〉

ノギテカン投与量は2.1mgであるから100mLの生理食塩液より1.1mLをバイアルに加え、この溶解した2バイアルから、合計2.1mLを吸引し、残りの生理食塩液全量に混和して調製する。

図2 投与量 2.1mg の場合の調製方法（参考例）

$$\text{ノギテカン投与量} = 1.5\text{mg}/\text{m}^2 \times 1.4\text{m}^2 = 2.1\text{mg}$$



2. 適用上の注意

【薬剤調製時】

- 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には防護具（眼鏡、手袋、マスク等）を着用してください。
- 薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流してください。また、粘膜に付着した場合には多量の流水で洗い流してください。

【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でください。

【薬剤投与时】

- 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に炎症反応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してください。
- 本剤は輸液に混和後、できるだけ速やかに投与してください。

【保存時】

- 外箱開封後は遮光して保存してください。

投与スケジュール

1. 投与時の共通注意事項

- 初回投与開始前に骨髄機能を確認してください。
- 頻りに臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- 患者さんの状態（特に発熱、出血傾向、呼吸状態、咳）に十分注意してください。
- 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。

2. 前投薬（参考例）²⁾

- 本剤の催吐性リスク分類は軽度です。
- 本剤投与前に、デキサメタゾン3.3～6.6mg 静注（4～8mg 経口）単剤投与してください。また、状況に応じてプロクロルペラジンもしくはメトクロプラミドの使用も検討してください。
- さらにロラゼパムやH₂受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害薬の併用も検討してください。

3. 効能又は効果別投与スケジュール（参考例）

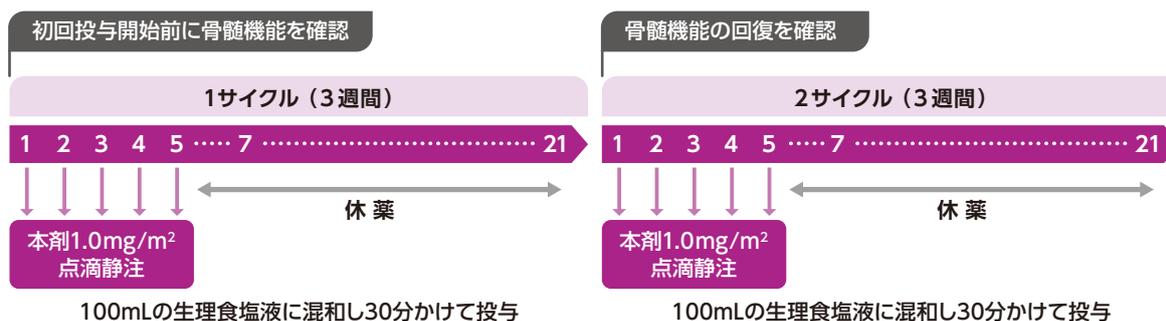
【小細胞肺癌】

- ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.0mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬してください。これを1コースとして、投与を繰り返してください。
- なお、患者さんの状態により適宜増減してください。

表5 小細胞肺癌 増減量の目安

増減量の段階	投与量
1段階増量	1.2mg /m ² /日
初回投与量	1.0mg /m ² /日
1段階減量	0.8mg /m ² /日

図3 （参考）小細胞肺癌の投与スケジュール



(参考) 投与開始前の規定

本邦の小細胞肺癌の後期第Ⅱ相試験(020試験、021試験)*では、初回投与量 1.0mg/m²/日より開始した。各コースの投与開始前及び用量の変更は以下の規定に従った。

<初回投与時の目安>

- 投与前の臨床検査で白血球数：4,000/mm³以上 12,000/mm³以下、血小板数：10万/mm³以上、ヘモグロビン値：9.5g/dL以上の骨髄機能が保持されている。

<次コース以降の投与时>

- 白血球数：4,000/mm³以上、血小板数：10万/mm³以上に回復したことが確認されている。

<用量の変更に関する規定>

- 投与後、白血球数の最低値が1,000/mm³未満、又は血小板数の最低値が3万/mm³未満となった場合には、次コースの投与量を0.8mg/m²/日に減量する。
- 投与後、白血球数の最低値が2,000/mm³以上及び血小板数の最低値が5万/mm³以上の場合には、次コースの投与量を1.2mg/m²/日に増量できる。

*：(参考) 国内第Ⅱ相試験 020、021試験³⁾

- 目的：小細胞肺癌の既治療例を対象として、ノギテカン塩酸塩の抗腫瘍効果及び安全性を評価する(多施設共同オープン試験)
- 対象：進行・再発小細胞肺癌の既治療例
(標準的治療法によって効果(PR以上)が得られたが、その後、再発又は悪化した症例で、かつ前治療の終了から8週間以上経過した症例)
登録例：106例、適格例：103例、完全例(2コース完遂)：96例
- 評価項目：抗腫瘍効果
- 判定基準：抗腫瘍効果の判定は、日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」及び日本肺癌学会「肺癌取扱い規約」に準じ実施した。

3) 承認時評価資料：後期第Ⅱ相試験(小細胞肺癌)

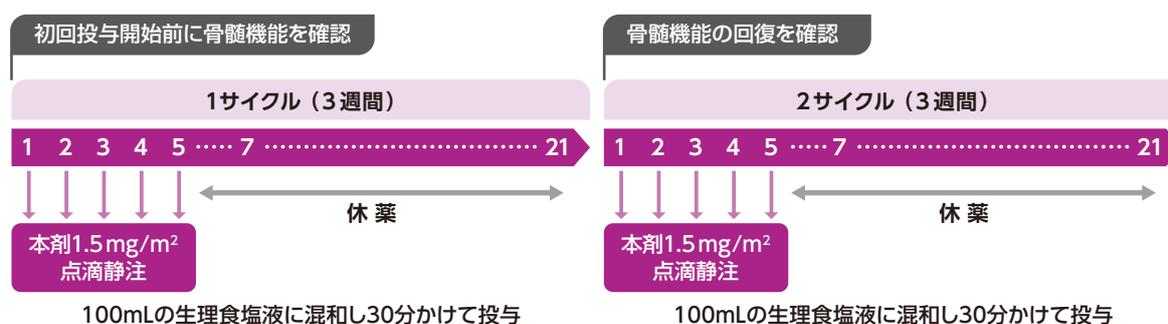
【がん化学療法後に増悪した卵巣癌】

- ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5mg/m² (体表面積) を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬してください。これを1コースとして、投与を繰り返してください。
- なお、患者さんの状態により適宜減量してください。

表6 がん化学療法後に増悪した卵巣癌 減量の目安

減量の段階	投与量
初回投与量	1.5mg /m ² /日
1段階減量	1.25mg /m ² /日
2段階減量	1.0mg /m ² /日

図4 (参考) がん化学療法後に増悪した卵巣癌の投与スケジュール



(参考) 投与開始前の規定

卵巣癌を対象とした本剤の国内第Ⅱ相試験(231試験)⁴⁾では、以下の規定に従った。

<初回投与時の目安>

- 投与前の臨床検査で白血球数:4,000/mm³以上 10,000/mm³以下、好中球数:2,000/mm³以上、血小板数:10万/mm³以上、ヘモグロビン値:9.0g/dL以上、AST(GOT)・ALT(GPT)・ALP:施設基準値上限の2.5倍以下、総ビリルビン:1.5mg/dL以下、血清クレアチニン:1.5mg/dL以下が保持されている。

<次コース以降の投与時>

- 好中球数:1,500/mm³以上、血小板数:10万/mm³以上、血清クレアチニン:1.5mg/dL以下
- 非血液毒性:Grade 2以下(悪心、嘔吐、食欲不振、疲労・倦怠感を除く)
- 明らかな病勢の進行が認められないこと。

(参考) 用量決定の詳細

骨髄抑制リスクの因子別に、それぞれのリスクに応じた用量が記載されている「卵巣癌患者に対するノギテカン減量ガイドライン (2004年)⁵⁾」を示します。下記の表を参照し、投与量を検討してください。

表7 骨髄抑制リスク因子別のノギテカン推奨用量

リスク因子	ノギテカン初期投与量
なし	強力な前治療がなく、良好なPSであれば、1.25～1.5mg/m ² /日を5日間連日投与し、1コースは21日間とする
広範な前治療	1.25mg/m ² /日を5日間連日投与し、1コースは21日間とする。さらなるリスク因子がある場合は、1.0mg/m ² /日までの予防的減量が必要
白金製剤による前治療	1.25mg/m ² /日を5日間連日投与し、1コースは21日間とする。さらなるリスク因子がある場合は、1.0mg/m ² /日までの予防的減量が必要
高齢者	1.0～1.25mg/m ² /日を5日間連日投与し、1コースは21日間とする
腎機能不全	表8参照
放射線治療	1.0～1.25mg/m ² /日を5日間連日投与し、1コースは21日間とする

Armstrong DK. Topotecan dosing guidelines in ovarian cancer: reduction and management of hematologic toxicity., Oncologist. 2004;9(1):33-42., by permission of Oxford University Press.

表8 腎機能障害及び骨髄抑制性の前治療経験を有する患者に対するノギテカン推奨用量

クレアチニン クリアランス (mL/分)	骨髄抑制性の前治療の程度に基づくノギテカン推奨用量 (mg/m ² /日×5日間、1コースは21日間)	
	最小限の前治療	大量の前治療 ^b
≥ 60	1.5	1.25
40～59	1.25	1.0
20～39	0.75	0.5
≤ 20	NE ^a	NE

a : not established

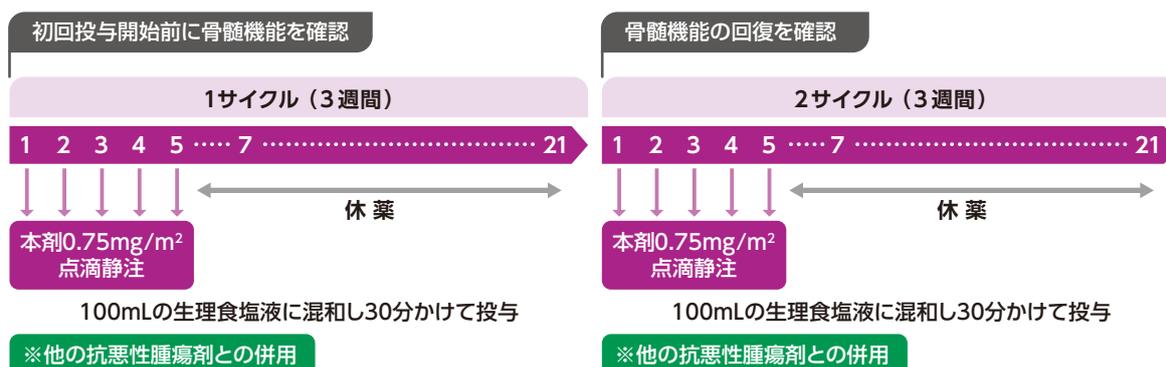
b : 6コース以上の白金製剤による前治療

Armstrong DK. Topotecan dosing guidelines in ovarian cancer: reduction and management of hematologic toxicity., Oncologist. 2004;9(1):33-42., by permission of Oxford University Press.

【小児悪性固形腫瘍】

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用でノギテカンとして、1日1回、0.75mg/m² (体表面積) を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返してください。
- なお、患者さんの状態により適宜減量してください。

図5 (参考) 小児悪性固形腫瘍の投与スケジュール



【進行又は再発の子宮頸癌】

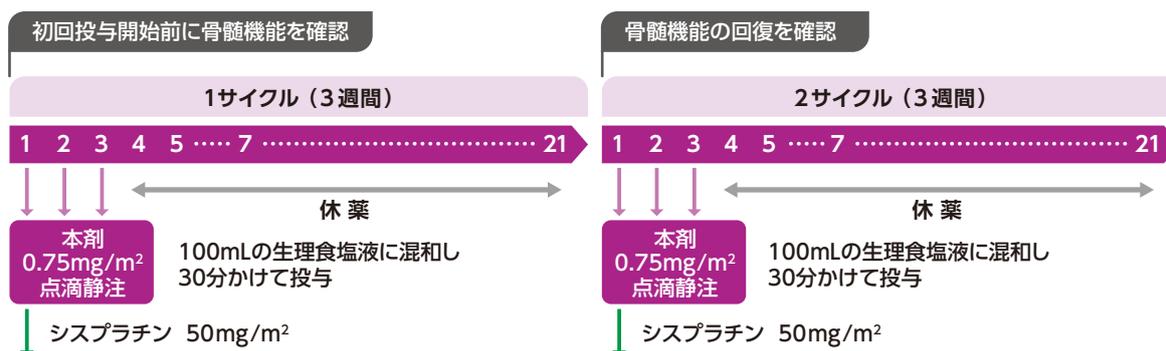
- シスプラチンとの併用で、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、0.75mg/m² (体表面積) を3日間連日点滴静注し、少なくとも18日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返してください。
- なお、患者さんの状態により適宜減量してください。

表9 進行又は再発の子宮頸癌 減量の目安

減量の段階	投与量
初回投与量	0.75mg/m ² /日
1段階減量	0.60mg/m ² /日
2段階減量	0.45mg/m ² /日

- 本剤と併用するシスプラチンの投与に際しては、電子添文「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、投与してください。また、本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがあります。投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量してください。[8.1、11.1.1、17.1.5、17.1.6 参照]

図6 (参考) 進行又は再発の子宮頸癌の投与スケジュール



使用上の注意

1. 患者さんの全身症状の把握

- 本剤投与中は臨床症状を十分に観察し、頻回な臨床検査（血液学的検査、腎機能検査、肝機能検査等）、定期的な胸部X線検査等を行い、患者さんの全身状態を把握してください。

表10 治療中の患者状態を把握するための重要な検査事項

臨床検査	<ul style="list-style-type: none">● 血液一般検査：好中球数、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、赤血球数 等● 腎機能検査：クレアチニン、クレアチニンクリアランス 等● 肝機能検査：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 等
放射線関連検査	<ul style="list-style-type: none">● 胸部X線検査

2. 治療期間中の注意事項

- 投与期間中に臨床症状（自覚症状・他覚症状）の観察及び各種臨床検査を実施して患者さんの全身状態を把握してください。
- 患者さんに異常が認められた場合は、投与の延期又は中止、減量もしくは他の治療薬の投与等を考慮した適切な処置を行ってください。

3. 高齢者への投与

- 患者さんに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、投与間隔及び用量に留意し、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなどして慎重に投与してください。
- 本剤は主として腎臓から排泄されますが、一般的に高齢者では腎機能が低下していることが多く、排泄が遅れることにより血液毒性等が増強するおそれがあります。

4. 生殖能を有する者、妊婦、授乳婦への投与

- 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してください。[9.5 参照]
- 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してください。[15.2.2 参照]
- 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してください。
- 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でください。動物実験（ラット）で催奇形性、胚・胎児死亡が報告されています。[1.1、2.3、9.4.1 参照]
- 授乳婦には、授乳しないことが望ましいため、授乳を中止するよう指導してください。動物実験（ラット）を用いた試験において、乳汁中への移行が報告されています。

5. 小児等への投与

小児悪性固形腫瘍

- 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、慎重に投与してください。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していません。

小児悪性固形腫瘍以外

- 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

代表的な副作用とその対策

1. 骨髄抑制

- 骨髄抑制は本剤の重大な副作用です。
- 好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、貧血があらわれ重篤な転帰をたどることがありますので、血液検査結果を十分に把握し、異常が認められた場合には、減量・休薬等を行い、必要であれば抗菌剤・G-CSF製剤・血液製剤投与等適切な処置を行ってください。
- 再発卵巣癌患者を対象に行った国内第Ⅰ相試験及び国内第Ⅱ相試験、がん化学療法後に増悪した卵巣癌患者を対象に行った使用成績調査における血液学的毒性、非血液学的毒性 (Grade 3以上) を以下に示します。

【国内第Ⅰ相試験 (101試験)】⁶⁾

- 目的：ハイカムチン[®]の薬物動態及び忍容性を検討する (非盲検探索試験)。
- 対象：再発卵巣癌患者 6 例
- 評価項目：安全性と忍容性
- 判定基準：有害事象については以下の基準に従ってグレーディングする。
Grade 1：軽症 / 軽度の有害事象、Grade 2：中等症 / 中等度の有害事象、Grade 3：重症 / 高度の有害事象、Grade 4：生命を脅かす又は活動不能にいたる有害事象、Grade 5：有害事象による死亡

表11 国内第Ⅰ相試験における血液学的毒性及び非血液学的毒性 (Grade 3以上)

有害事象		解析症例数	Grade		Grade 3以上の発現率
			3	4	
血液及びリンパ系障害	発熱性好中球減少症	6	1	0	1/6
	血液学的検査				
	赤血球数減少	6	1	0	1/6
	ヘモグロビン減少	6	1	0	1/6
	白血球数減少	6	5	0	5/6
	好中球数減少	6	0	6	6/6

【国内第Ⅱ相試験 (231試験)】⁴⁾

- 目的：ハイカムチン[®]の安全性を検討する。
- 対象：再発卵巣癌患者 19 例
- 評価項目：安全性
- 判定基準：有害事象については以下の基準に従ってグレーディングする。
Grade 1：軽症 / 軽度の有害事象、Grade 2：中等症 / 中等度の有害事象、Grade 3：重症 / 高度の有害事象、Grade 4：生命を脅かす又は活動不能にいたる有害事象、Grade 5：有害事象による死亡

表12 国内第Ⅱ相試験における血液学的毒性 (Grade 3以上)

有害事象		解析症例数	Grade		Grade 3以上の発現率
			3	4	
血液学的検査	赤血球数減少	18	1	2	16.7%
	ヘモグロビン減少	18	3	2	27.8%
	白血球数減少	18	11	2	72.2%
	好中球数減少	18	1	15	88.9%
	血小板数減少	18	4	4	44.4%

本試験において発熱性好中球減少症の発現は認められませんでした。

【使用成績調査】⁷⁾

- 目的：日常診療下に使用されたハイカムチン[®]の使用実態下における安全性を調査・確認する。
- 対象：がん化学療法後に増悪した卵巣癌患者282例（安全性解析対象症例数）
- 評価項目：副作用・感染症の発現状況等
- 判定基準：有害事象については以下の基準に従ってグレーディングする。
Grade 1：軽症 / 軽度の有害事象、Grade 2：中等症 / 中等度の有害事象、Grade 3：重症 / 高度の有害事象、
Grade 4：生命を脅かす又は活動不能にいたる有害事象、Grade 5：有害事象による死亡

表 13 使用成績調査における主な副作用のGrade別発現状況 (Grade 3以上)

副作用名	発現症例数	Grade			Grade 3以上の発現率
		3	4	5	
好中球数減少	251	84	145	—	81.2% (229/282)
白血球数減少	249	149	39	—	66.7% (188/282)
貧血*	217	109	2	0	39.4% (111/282)
血小板数減少	188	60	37	—	34.4% (97/282)
赤血球数減少	149	37	2	—	13.8% (39/282)

*：貧血はヘモグロビン減少2例を含む

—：該当するGradeが定義されていないことを意味する

本調査における発熱性好中球減少症の発現率は9.9% (28/282例) で、このうち75.0% (21/28例) が重篤な症例でした。

【対策と処置】

- 本剤の卵巣癌効能追加時の白血球数、好中球数及び血小板数の最低値までの期間 (中央値) は、すべて投与開始後15日であったことから、投与開始後7～21日の間 (休薬期間) には血液検査を週2回以上実施し、患者さんの状態を十分に観察してください。
- また、強い骨髄抑制が認められた場合には、G-CSF製剤*あるいは血液製剤の投与等の適切な処置を行ってください。
- 以下の処置は異常が認められた場合に速やかに行うことが重要です。
(1) 白血球数減少 (好中球数減少) の程度に応じた、G-CSF製剤*等の白血球増多剤の投与

*：(参考) G-CSF製剤⁸⁾

G-CSF製剤は、通常、がん化学療法剤投与終了後、好中球数 1,000/ μ L未滿で発熱、あるいは好中球数 500/ μ L未滿が観察された時点から投与します。G-CSF適正使用ガイドライン⁸⁾では、「がん薬物療法中の無熱性好中球減少症患者に、G-CSFの治療投与を行わないことを弱く推奨する。」と記載されています。詳細はG-CSF適正使用ガイドライン⁸⁾を参照してください。

(2) 血小板数減少、貧血 (ヘモグロビン減少) の程度に応じた、血小板、赤血球の輸血

- 骨髄抑制発現時の本剤の減量は「投与スケジュール」の項 (P14～) をご参照ください。

【(参考) 骨髄抑制の発現及び回復時期 (国内第 I 相試験及び第 II 相試験)】^{4,6)}

- 卵巣癌効能追加時 (主に1.5mg/m² 投与、再発卵巣癌患者に対する国内第 I 相試験 [101 試験] 及び第 II 相試験 [231 試験]) の骨髄抑制の発現及び回復の期間を下記に示します。
- 骨髄抑制の発現及び回復は、G-CSF 製剤投与、輸血等の処置が行われなかったコース単位で検討しました。

表 14 骨髄抑制の発現及び回復の期間

事象名	Nadir		Nadirからの回復日数 ^{*2}
	中央値 (最小～最大)	到達日数 ^{*1}	
白血球数減少	2,200/mm ³ (680～3,530/mm ³)	15	28
好中球数減少	570/mm ³ (160～2,406/mm ³)	15	28
血小板数減少	8.5 × 10 ⁴ /mm ³ (1.6～21.4 × 10 ⁴ /mm ³)	15	22
ヘモグロビン減少	9.4g/dL (6.4～12.1g/dL)	15	28

*1: 投与開始から Nadir までの日数 (中央値)

*2: 投与開始から回復までの日数 (中央値)

【発熱性好中球減少症への留意点】

- 本剤の副作用で特に注意を要するのは、血液毒性の発現です。
- 血液毒性は致命的な経過をたどる可能性を有しており、中でも発熱性好中球減少症への対処では、G-CSF 製剤より抗生物質の選択が非常に重要となります。
- 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン⁹⁾ 等をご参照いただき、適切な対処をお願いいたします。

発熱性好中球減少症の定義⁹⁾

- 好中球数が 500/μL 未満、あるいは1,000/μL 未満で 48 時間以内に 500/μL 未満に減少すると予測される状態で、腋窩温 37.5℃以上 (口腔内温 38℃以上) の発熱を生じた場合を発熱性好中球減少症と定義する。
- 発熱性好中球減少症の定義は、がん薬物療法時に発熱した場合、抗菌薬の経験的 (エンピリック) 治療を行うべき患者を選別する目安である。好中球数や体温の定義を満たさない場合でも、個々の患者の状態や背景を考慮して経験的抗菌薬治療を行うべきかを判断する。

〔日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン，改訂第 2 版．P2. 2017. 南江堂〕より許諾を得て転載

発熱性好中球減少症患者の初期検査として推奨される検査⁹⁾

- 適切な抗菌薬を選択するために、白血球分画を含む血算、腎機能 (クレアチニン、BUN)、肝機能 (AST、ALT、総ビリルビン等)、電解質を含む血清生化学検査を初期検査として測定する。
- 抗菌薬投与前に 2 セット以上の血液培養検査を行うが、末梢静脈からの採取では異なる 2 箇所 (2 箇所) の静脈部位から採取する。
- 血液以外の検体培養は感染が疑われる部位がある場合に行い、喀痰、尿、皮膚分泌物、髄液等が採取される。
- 呼吸器系の症状、徴候がある患者では、胸部 X 線写真を撮影する。
- そのほかの感染巣を疑う症状、徴候のある患者では CT 等の画像検査をそのときの状況に応じて行う。

〔日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン，改訂第 2 版．P10. 2017. 南江堂〕より許諾を得て転載

発熱性好中球減少症のリスク評価としての MASCC スコア
(Multinational Association for Supportive Care in Cancer scoring system)^{9,10)}

Clinical Question 1

発熱性好中球減少症が重症化するリスク評価として、
MASCCスコアは有用か？

推 奨

- MASCCスコアは、発熱性好中球減少症をきたした成人がん患者のなかで、発熱性好中球減少症が重症化するリスクの低い(低リスク)患者の選択に有用である。ただし、MASCCスコアの低リスクの患者でも約10%に重症化するリスクのあることに注意が必要である。
【推奨の強さ：2(合意率100%)、エビデンスレベル：B】

表15 MASCCスコア

項 目	スコア
● 臨床症状 (下記の1項目を選択)	
* 無症状	5
* 軽度の症状	5
* 中等度の症状	3
● 血圧低下なし	5
● 慢性閉塞性肺疾患なし	4
● 固形腫瘍である、または造血器腫瘍で真菌感染症がない	4
● 脱水症状なし	3
● 発熱時に外来管理	3
● 60歳未満(16歳未満には適用しない)	2

*スコアの合計は最大26点、21点以上を低リスク群、20点以下を高リスク群とする。

「日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン，改訂第2版．P13. 2017. 南江堂」より許諾を得て転載

発熱性好中球減少症の経験的治療⁹⁾

Clinical Question 4

重症化するリスクの高い好中球減少症患者に対して、
β-ラクタム薬の単独治療は推奨されるか？

推 奨

- 好中球減少症に対する初期治療として抗緑膿菌作用を有するβ-ラクタム薬の単独治療が推奨される。
【推奨の強さ：1 (合意率 100%)、エビデンスレベル：A】

- 発熱性好中球減少症に対する初期治療として、全例にアミノグリコシドもしくは抗 MRSA 薬を併用することは推奨されない。
- アミノグリコシドの併用は、①敗血症や肺炎等の重症感染症、②緑膿菌感染の既往や壊疽性膿皮症等の重症感染症、③各施設の分離菌のアンチバイオグラムや過去の培養結果から耐性のグラム陰性菌が原因微生物として疑われる場合に行う。
- 抗 MRSA 薬の併用は、①血行動態が不安定な重症感染症、②血液培養でグラム陽性菌を認めその感受性が判明するまで、③重症カテーテル感染症が疑われる場合、④皮膚・軟部組織感染症、⑤MRSA、ペニシリン耐性肺炎球菌を保有している、⑥フルオロキノロン系薬の予防投与がなされた患者で重症の粘膜炎を伴う場合に行う。
- 経験的に抗 MRSA 薬を併用した場合、グラム陽性菌が検出されなければ 2～3日で中止する。

〔日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン，改訂第 2 版．P23, P27. 2017. 南江堂〕より許諾を得て転載

表 16 経験的治療で用いる抗菌薬の用法及び用量

日本で発熱性好中球減少症に対する保険適用がある薬剤

- セフェピム 1回 2g 12時間毎 静注
- メロペネム 1回 1g 8時間毎 静注
- タゾバクタム/ピペラシリン 1回 4.5g 6時間毎 静注

日本で発熱性好中球減少症に対する保険適用はないが、十分なエビデンスが集積されている薬剤

- イミペネム・シラスタチン 1回 0.5g 6時間毎 静注
- セフトジジム 1回 1g 6時間毎 静注

日本で発熱性好中球減少症に対する保険適用はなく、エビデンスも集積途上であるが、日常臨床で使用されている薬剤

- セフピロム 1回 2g 12時間毎 静注
- セフォゾプラン 1回 1g 6時間毎 静注 もしくは 1回 2g 12時間毎 静注
- ピアペネム 1回 0.6g 12時間毎 静注 もしくは 1回 0.3g 6～8時間毎 静注
- パニペネム/ベタミプロン 1回 0.5g 6時間毎 静注
- ドリペネム 1回 1g 8時間毎 静注

使用にあたっては各薬剤の電子添文をご確認ください。

〔日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン，改訂第 2 版．P22. 2017. 南江堂〕より許諾を得て転載

Clinical Question 5

重症化するリスクの低い発熱性好中球減少症患者に対して、
経口抗菌薬による治療は可能か？

推奨

- 重症化するリスクが低いと評価したFN患者に対して、経口抗菌薬による治療は可能である。
【推奨の強さ：2（合意率100%）、エビデンスレベル：B】

- 全身状態がよい、臓器機能が保たれている、好中球減少期間が10日以内と予想される、といった条件を満たす低リスクのFN患者に対して、シプロフロキサシン+アモキシシリン/クラブラン酸の経口抗菌薬治療とセフトジジム単剤療法、タゾバクタム/ピペラシリン+ゲンタマイシン併用療法、セフトリアキソン+アミカシン併用療法などの経静脈抗菌薬治療が比較検討され、同等の治療効果が示された。
- 複数のメタアナリシスにおいても、経口抗菌薬による治療は経静脈抗菌薬による治療と比較して治療失敗率や死亡率に有意差は認めなかった。

〔日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン，改訂第2版・P30. 2017. 南江堂〕より許諾を得て転載

【(参考) 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン 改訂第2版⁹⁾ 推奨の強さ、エビデンスレベル】

推奨の決定⁹⁾

評価されたエビデンスに基づいて、CQに対する推奨（推奨するか、推奨しないか）をそのレベル（強い、弱い）を決定した（表17）。推奨の決定は、推奨文案を作成し、ガイドライン作成委員全員で投票を行った。70%以上の合意を得られたものを採択し、合意が得られなかった場合は議論を行ったあとに再投票を繰り返した。

表17 推奨の強さ

1	強く推奨する
2	弱く推奨する（提案する）

エビデンスの評価⁹⁾

〔Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014〕に準拠してエビデンスを批判的に吟味し、そのレベルを「A（強）：効果の推定値に強い確信がある」、「B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある」、「C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である」、「D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない」の4段階で評価した。

表18 エビデンスレベル

A（強）	効果の推定値に強い確信がある
B（中）	効果の推定値に中程度の確信がある
C（弱）	効果の推定値に対する確信は限定的である
D（とても弱い）	効果の推定値がほとんど確信できない

〔日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン，改訂第2版・Pvii-viii. 2017. 南江堂〕より許諾を得て転載

2. 消化管出血

- 消化管出血（下血も含む：1.3%）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ってください。
- なお、血小板減少を伴った消化管出血による死亡例が報告されています。

3. 間質性肺炎

- 間質性肺炎（頻度不明）があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等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、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

【注意すべき所見と診断】

- 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）を十分に観察してください。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧（ PaO_2 ）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（ A-aDO_2 ）、肺拡散能力（ DLco ）等の検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等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ってください。
- 患者さんの主訴として息切れの出現（呼吸困難を含む）や咳嗽の出現に十分注意してください。また、発熱のみが先行あるいは同時期に認められる場合があります。
- 呼吸器症状等の自覚症状に最も早く気づくのは患者さん本人です。患者さんにはあらかじめ肺障害の自覚症状についてその意味を説明し、もしそれらの症状が認められた場合は、直ちに担当医師（医療機関）を受診するよう指導してください。
- 医療機関は、呼吸器症状等の自覚症状を訴えた患者さんが常時受診可能な体制を整備してください。

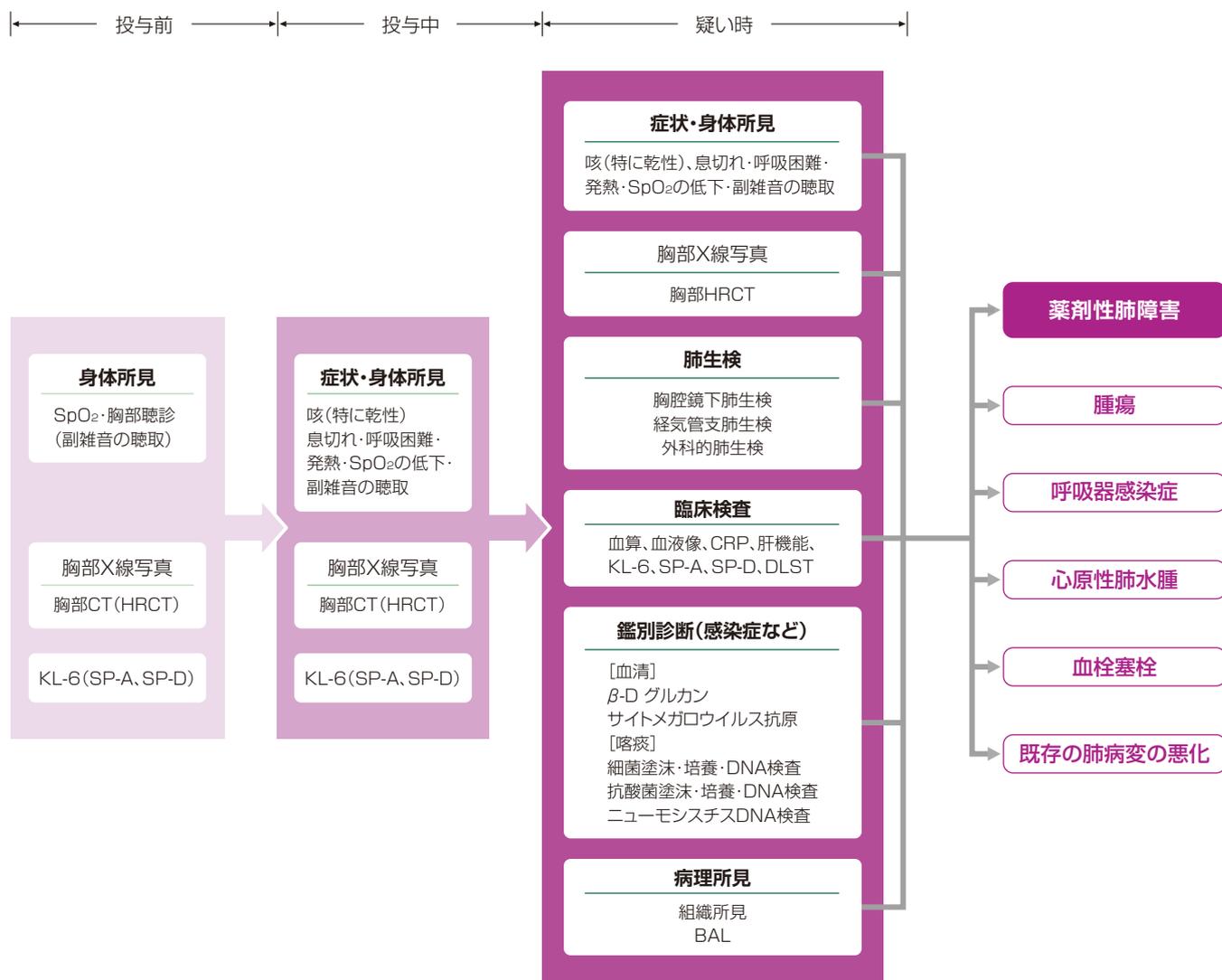
【本剤の休薬又は投与中止の判断基準】

- 肺障害を疑う患者さんの主訴や診療所見が認められた場合は、直ちに休薬又は中止を検討し、必ず同日に胸部 X 線検査、胸部 CT（又は高分解能 CT）検査及び動脈血ガス分析を実施してください。
- これらの検査結果より急性肺障害・間質性肺炎が疑われた場合は、必ず本剤を中止してください。
- その後は入院環境での管理（ICU 対応可能）と適切な処置の実施をしてください。
- なお、本剤による急性肺障害・間質性肺炎の鑑別には投与前の情報が重要となるので、投与前にもこれらの検査を実施することを推奨します。

【診断の進め方について (フローチャート)】

- 間質性肺炎を含む薬剤性肺障害は、薬剤投与中のみならず投与終了後も発生するため¹¹⁾、新たな肺病変に対しては既存の肺・胸膜病変の悪化、感染症 (ニューモシスチス肺炎 (PCP)、サイトメガロウイルス (CMV) 肺炎等)、膠原病に合併した間質性肺炎、癌性リンパ管症等と鑑別することが大切です。

図7 薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート



11) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編集. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版, メディカルレビュー社, 2018より改変

【急性肺障害が疑われた場合の対応】

急性肺障害、間質性肺炎の進行及びそれらによる死亡を回避するためには、直ちに本剤の投与を中止し、早急に治療を開始することが不可欠です。

(1) 本剤の投与を必ず中止

急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合は、直ちに本剤による治療を中止してください。

(2) ステロイド療法 (パルス療法を含む)、広域抗生物質、ST合剤、抗真菌剤による治療

症状の発現・進行が急激な場合には副腎皮質ステロイド薬の投与を行います。

(3) 呼吸器の管理

ステロイドパルス療法¹¹⁾

重症例 ($\text{PaO}_2 < 60\text{Torr}$ ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)), HRCT画像でびまん性肺胞障害が示唆される症例、臨床的に急性呼吸窮(促)迫症候群を呈する症例ではパルス療法を行います。

表19 ステロイドパルス療法のレジメン

ステロイドパルス療法	メチルプレドニゾロン500~1,000mg/日を3日間投与
パルス療法の後、治療としてプレドニゾロンを内服する場合	プレドニゾロン換算で0.5~1.0mg/kg/日を継続し、治療反応をみながら漸減

11) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編集。
薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版, メディカルレビュー社, 2018より作成

ステロイド漸減療法¹¹⁾

重症度が中等症 ($60\text{Torr} \leq \text{PaO}_2 < 80\text{Torr}$) 又は臨床像で細胞浸潤型非特異性間質性肺炎や器質化肺炎、好酸球性肺炎、過敏性肺炎等のパターンを呈する症例にはステロイド漸減療法を行います。

表20 ステロイド漸減療法のレジメン

ステロイド漸減療法	プレドニゾロン換算で0.5~1.0mg/kg/日を投与改善があれば漸減し中止
-----------	--

11) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編集。
薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版, メディカルレビュー社, 2018より作成

4. 肺塞栓症、深部静脈血栓症

- 肺塞栓症、深部静脈血栓症(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ってください。

【対策と処置】

投与の中止

患者さんの状態を十分に観察し、肺塞栓症、深部静脈血栓症が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止してください。

5. 高度な下痢、腸管穿孔、腸閉塞

- 高度な下痢、腸管穿孔、腸閉塞(頻度不明) があらわれることがあります。

その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行ってください。

1. 臨床試験で認められた副作用

表 21 その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐 (62.8%)、 食欲不振 (64.1%)	口内炎、下痢、便秘、 腹痛	胃炎	イレウス、呼気臭、口内 乾燥、鼓腸、歯肉出血、 舌変色、舌障害、直腸し ぶり
肝臓	ALT上昇	AST上昇、ALP上昇	総ビリルビン上昇	肝機能障害
腎臓		BUN上昇、尿糖、尿 蛋白、尿沈渣	尿ウロビリノーゲン、血尿	排尿異常、腎機能障害、 アルブミン尿、出血性膀 胱炎、膿尿
皮膚	脱毛		爪の障害	多汗症
過敏症			発疹、そう痒症、蕁麻疹	
全身症状	発熱、易疲労感	体重減少、状態悪化、 頭痛、倦怠感、疼痛 (筋肉痛、関節痛、 背部痛、腰痛、四肢 痛等)	注射部位反応、浮腫、悪寒	無力症、インフルエンザ 様疾患、口渇
精神神経系		味覚異常	めまい、末梢性ニューロ パチー、耳鳴、感覚鈍麻、 不安	傾眠、回転性めまい、痙 攣、錯感覚、不全麻痺、 失神、異常な夢、うつ病、 神経過敏
循環器			頻脈	不整脈、低血圧、心房細 動、心不全、チアノーゼ、 循環虚脱、表在性静脈炎、 心電図異常
その他	ナトリウム減少、総 蛋白減少、アルブミ ン減少	LDH 上昇、カリウム 増加、クロール減少、 カルシウム減少、カ リウム減少、クレア チニン上昇	ナトリウム増加、静脈炎、 感染症、胸痛、口腔咽 頭痛、咳嗽、呼吸困難、 脱水	LDH 下降、クロール増加、 鼻出血、咽頭炎、喘息、 結膜炎、視力障害、アル ブミン・グロブリン比異 常、尿検査異常、アシドー シス、骨痛、筋痙縮、外陰 部障害、性器分泌物、グ ロブリン増加、血中マグ ネシウム減少、血中リン 減少

注) 重大な副作用及びその他の副作用の頻度は、各種固形癌に対する前期第Ⅱ相試験 (019 試験) における小細胞肺癌症例、小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相試験 (020 試験、021 試験)、卵巣癌に対する第Ⅰ相試験 (101 試験) 及び第Ⅱ相試験 (231 試験)、及び進行又は再発の子宮頸癌に対する国内第Ⅰ相試験 (202 試験) に基づき算出した。

2. 使用成績調査で認められた副作用¹²⁾

表 22 使用成績調査の概要

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報及びその他適正使用情報を把握すること		
対象患者	小細胞肺癌患者		
実施期間	2001 (平成 13) 年 5 月～2005 (平成 17) 年 3 月		
観察期間	本剤を含む化学療法終了後又は中止後 4 週間		
調査票収集症例数	162 例		
安全性解析対象症例数	159 例	有効性解析対象症例数	148 例

表 23 使用成績副作用発現状況 (発現率が10%以上の事象) 調査の概要

事象名	発現率	発現例数	事象名	発現率	発現例数
血小板数減少	48.4 %	77/159 例	ヘモグロビン減少	15.7 %	25/159 例
白血球数減少	47.2 %	75/159 例	白血球減少症	14.5 %	23/159 例
貧血	33.3 %	53/159 例	血小板減少症	13.2 %	21/159 例
好中球数減少	27.0 %	43/159 例	赤血球数減少	12.0 %	19/159 例

事象名は MedDRA/J (ver.9.1) の基本語を用いて集計

参考文献

- 社内資料
- 日本癌治療学会．制吐薬適正使用ガイドライン 第2版 一部改訂版 (ver.2.2), 2018
<http://www.jsco-cpg.jp/guideline/29.html> (2023年9月閲覧)
- 承認時評価資料：後期第Ⅱ相試験 (小細胞肺癌)
- 承認審査資料：国内第Ⅱ相試験 (231 試験)
- Armstrong DK. Oncologist. 9(1), 33-42, 2004
- 承認審査資料：国内第Ⅰ相試験 (101 試験)
- 社内資料：使用成績調査報告書
- 日本癌治療学会．G-CSF 適正使用ガイドライン 2022年10月改訂第2版, 金原出版, 2022
- 日本臨床腫瘍学会 編集．発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン 改訂第2版, 南江堂, 2017
- Klastersky J, et al. J Clin Oncol. 18(16), 3038-3051, 2000
- 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編集．薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版, メディカルレビュー社, 2018
- 再審査報告書 (平成26年2月14日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ[®]」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



(01)14987170006687

「添文ナビ[®]」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元



日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目1番1号