

▼カンブト点滴静注, ▼トポテシン注 [注]

【重要度】★ 【一般製剤名】イリノテカン塩酸塩水和物 (U) irinotecan hydrochloride hydrate 【分類】抗悪性腫瘍剤 [トポイソメラーゼ阻害薬]

【単位】注射：▼40mg/V (2mL)・▼100mg/V (5mL)

【常用量】■A法：「1日1回100mg/m², 1週間間隔で3~4回点滴静注, 少なくとも2週間休薬」を1クールとして繰り返す■B法：「1日1回150mg/m², 2週間間隔で2~3回点滴静注, 少なくとも3週間休薬」を1クールとして繰り返す■C法：「1日1回40mg/m²を3日間連日点滴静注, 1週間毎に2~3回繰り返す, 少なくとも2週間休薬」を1クールとして繰り返す

【用法】点滴静注

【透析患者への投与方法】毒性の面から減量を推奨し, 50mg/m²/週から開始 [HD後または非HD日に投与] (Janus N, et al: Ann Oncol 21: 1395-1403, 2010)

【その他の報告】高度腎障害患者ではSN-38の肝取り込みが障害されAUCが増大する (Fujita KI, et al: Pharm Res 2015 PMID: 26337772)

SN-38の消失は腎機能正常者の1/10に低下している (藤田健一, 他: 臨床薬理 41: S210, 2010)

SN-38の排泄が遅延する原因のひとつに, 肝取り込みにおけるOATPの尿毒素による阻害が発現の低下が関与していると思われる (Fujita K, et al: Pharma Res 31: 204-15, 2014)

腎機能正常者と比較して透析例では活性体のグルクロン酸抱合体 (SN-38G) のAUCが増加するのみであり, 安全性も同等であることから同様の用量設定でよいと思われる (竹内裕紀, ほか: 日本薬学会第129年会講演要旨集)

【保存期CKD患者への投与方法】高度腎障害患者ではSN-38の肝取り込みが障害されAUCが増大する (Fujita KI, et al: Pharm Res 2015 PMID: 26337772)

【その他の報告】十分に検討されていないが, 腎排泄の寄与は小さいので体内動態への影響はマイナーであると思われる (U)

腎障害はPKにはほとんど影響しないがグレード3~4の好中球減少症の頻度が有意に高い (Jong FA, et al: Clin Pharmacol Ther 84: 254-62, 2008)

【特徴】生体内でカルボキシ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トポイソメラーゼIを阻害する (S期特異的)

【主な副作用・毒性】骨髄障害, 下痢, 消化管穿孔, 消化管出血, 腸管痙攣, 腸閉塞などの消化器障害, 間質性肺炎, 肝障害, 急性腎不全など. 下痢発症を防ぐための方法: 1. 半夏瀉心湯の併用, 抗生剤による腸内細菌の殺菌 (腸内細菌によるSN-38グルクロン酸抱合体からSN-38へ脱抱合抑制), 2. 重曹の併用 (SN-38吸収抑制) などが考えられている. 腎障害は好中球減少の発現に関連している (de Jong FA, et al: Clin Pharmacol Ther 84: 254-62, 2008) 投与時の便秘の存在は白血球減少症の出現に関連している可能性がある (渡辺和美, 他: 日病薬誌 45:1509-12, 2009) 抗コリン薬の投与が必要なコリン様症状 (発汗, 鼻汁など) の発現率は16% (横山 聡, 他: 日病薬誌 46:223-6, 2010)

【安全性に関する情報】UGT1A1*28多型は高用量投与時の重篤な下痢発現に関連している (Hu ZY, et al: Eur J Cancer 46: 1856-65, 2010) 腎機能障害は治療関連死のリスク因子 (Shiozawa T, et al: Jpn J Clin Oncol 43: 483-91, 2013 PMID: 23536639)

【tmax】SN-38は90分点滴後の1時間以内にCmaxとなる (U) SN-38 : 1.5~2.2hr (1)

【代謝】肝のカルボキシラーゼにより代謝されSN-38となる. SN-38はグルクロン酸抱合 [UGT1A1] により活性が1/50~1/100に低くなる (U) 未変化体と活性代謝物SN-38の活性比は1:1000程度 (1) 活性代謝物のSN-38は未変化体の2~2000倍強い活性を有する (U) 一部はCYP3A4により代謝される (1) SN-38はOATP1B1や1B3を介して肝細胞内に取り込まれる (Fujita K, et al: Pharma Res 31: 204-15, 2014) UGT1A1の遺伝子多型 [*6, *28] の影響を受けてSN-38の代謝が遅延する (1) UGT1A1多型と血清ビリルビン上昇の関連 (Sai K, et al: Clin Pharmacol Ther 75: 501-15, 2004) ABCC2*2アレル (MRP2) は胆汁排泄が低下するので下痢の頻度が低い因子になる可能性 (Jong FA, et al: Clin Pharmacol Ther 81: 42-9, 2007) UGT*28の多型で用量調節の必要あり (Innocenti F, et al: J Clin Oncol 32: 2328-34, 2014)

【排泄】尿中未変化体排泄率16.3~21.2%, SN-38の尿中排泄率は0.11~0.15% [24hrまで] (1) 尿中に未変化体として11~20%, SN-38として1%未満, SN-38-Gとして1~3%排泄される (U) 腸肝循環を受ける (1)

【CL】イリノテカンとして13.3±6.01L/hr/m² (125mg/m²投与時) (U) 13.3~21.5L/m²/hr (1) 25.2L/hr (Klein CE, et al: Clin Pharmacol Ther 72: 638-47, 2002)

【t1/2】イリノテカン: 6~12hr, SN-38: 10~20hr (U) イリノテカン: 3.7~5.8hr, SN-38: 11.4~18.5hr (1)

【蛋白結合率】未変化体30~40%, SN38: 92~96% (1) イリノテカン: 30~68%, SN-38: 95%とともにアルブミンと結合 (U) 透析患者では主にCMPFによるSN-38の蛋白結合阻害により遊離型のSN-38の割合が高くなる (藤田健一, 他: 臨床薬理 45: S246, 2014)

【分布】消失相で110L/m² (U)

【MW】677.18

【透析性】活性代謝物: 蛋白結合率が高いため透析では除去されにくいと考えられる (5) HD後か非HD日に投与 (Janus N, et al: Ann Oncol 21:1395-1403, 2010)

【TDMのポイント】一般にはTDMの対象にならないが, SN-38と副作用との関連を示唆した報告が複数ある (5) SN-38の血中濃度高値もしくはAUCの増大と重篤な下痢の発現には関連がある (井藤達也: 医療薬学 28:511-520, 2002)

【薬物動態】SN-38の曝露量には性別と肝機能が関連 (Klein CE, et al: Clin Pharmacol Ther 72: 638-47, 2002)

【相互作用】抗HIV薬・硫酸アタザナビル (レイアタツ) 併用禁忌. 併用によりイリノテカンの代謝が遅延することがある [SN-38のAUCが40%増加] (1)

【更新日】20180410