

イリノテカンの全例調査

2012年6月16日
第13回 抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

第一三共株式会社
学術調査部 平田 浩司

免責事項



- 私は第一三共株式会社の社員であり、会社と利害関係を有しています。
- 発表の内容について会社の了解を得ておりますが、私の個人的な見解を示しており、会社としての意見ではありません。
- 再審査期間の本剤の安全対策、全例調査を含む市販後調査はヤクルト本社と共同歩調の下実施しましたが、本発表における調査の集計結果は第一製薬（現 第一三共）が収集したデータを使用しています。



Daichi-Sankyo

イリノテカン塩酸塩水和物 (CPT-11)



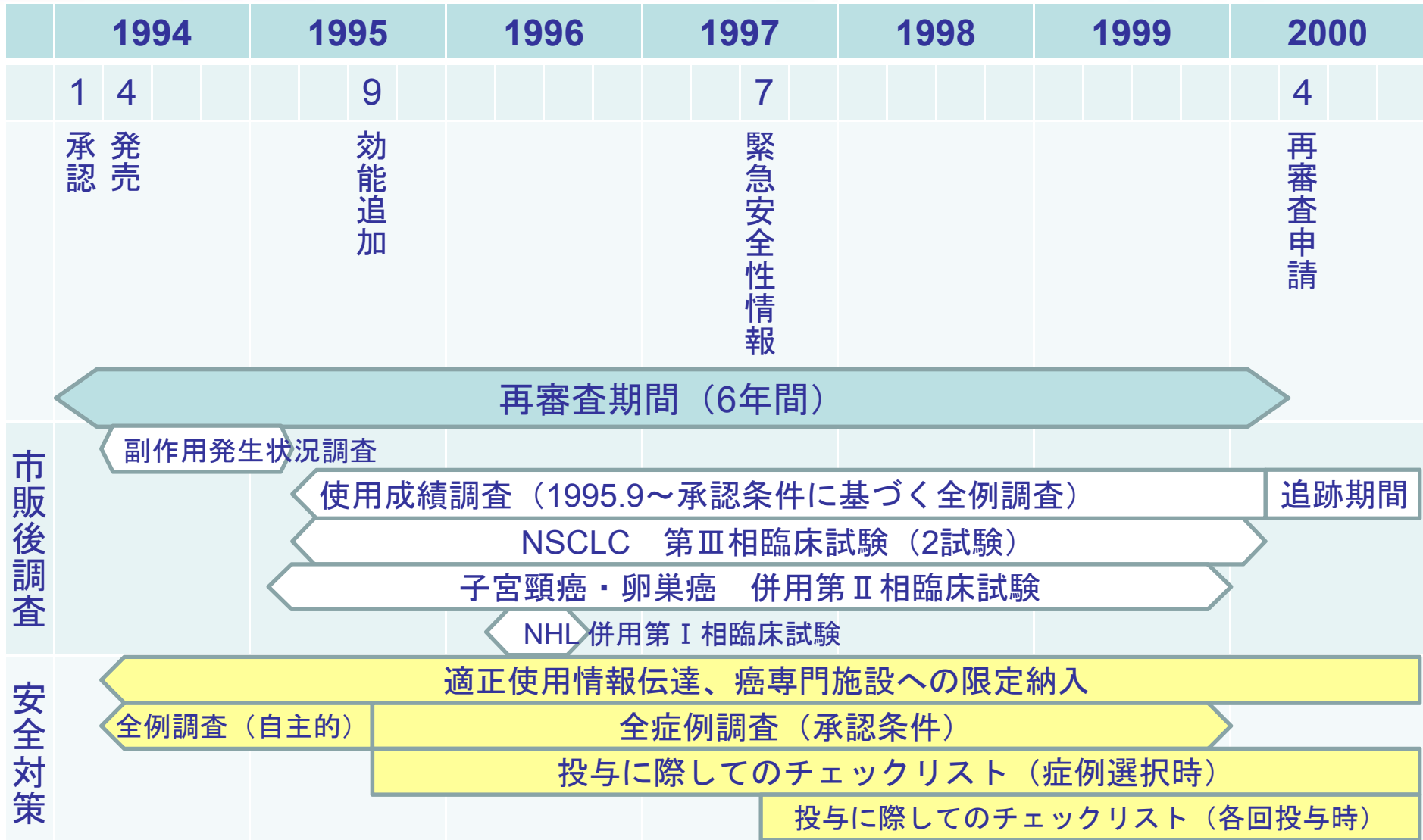
喜樹

(*Camptotheca acuminata* Decne)

中国原産

- ・ トポテシン点滴静注 (第一三共)
- ・ カンプト点滴静注 (ヤクルト)
- ・ カンプトテシン誘導體
- ・ I型DNAトポイソメラーゼ阻害
- ・ プロドラッグ、活性本体SN-38
- ・ 1994年承認取得
- ・ 肺癌、大腸癌等広い抗腫瘍活性
- ・ DLT; 骨髄機能抑制、下痢

イリノテカン 再審査期間の経緯



申請～審査～承認



1991年3月	肺癌・婦人科癌を適応症として製造承認申請
1992年3月～	中央薬事審議会・抗悪性腫瘍調査会にて審議
1993年10～12月	特別部会・常任部会、477例中20例に治療関連死、厚生省と警告、使用上の注意再検討、販売体制、PMS体制について相談、朝日新聞報道
1994年1月	第Ⅲ相臨床試験実施計画書(案)提出、添付文書、販売体制、PMS等安全対策に関する書類提出 製造承認取得
1994年4月	薬価基準収載、発売

- ①添付文書・製品情報概要の安全対策に関する記載の明確化
- ②癌化学療法の特設のみへの納入
- ③安全性情報を中心としたDI活動
- ④全投与症例の登録、投与後の追跡調査、調査票による情報収集
(副作用発生状況調査)

警告（発売当初）

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) 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。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

癌専門施設への納入

1. 専門施設とは

- ①緊急措置の対応が可能な施設
- ②癌化学療法に十分な経験を持つ医師のいる施設

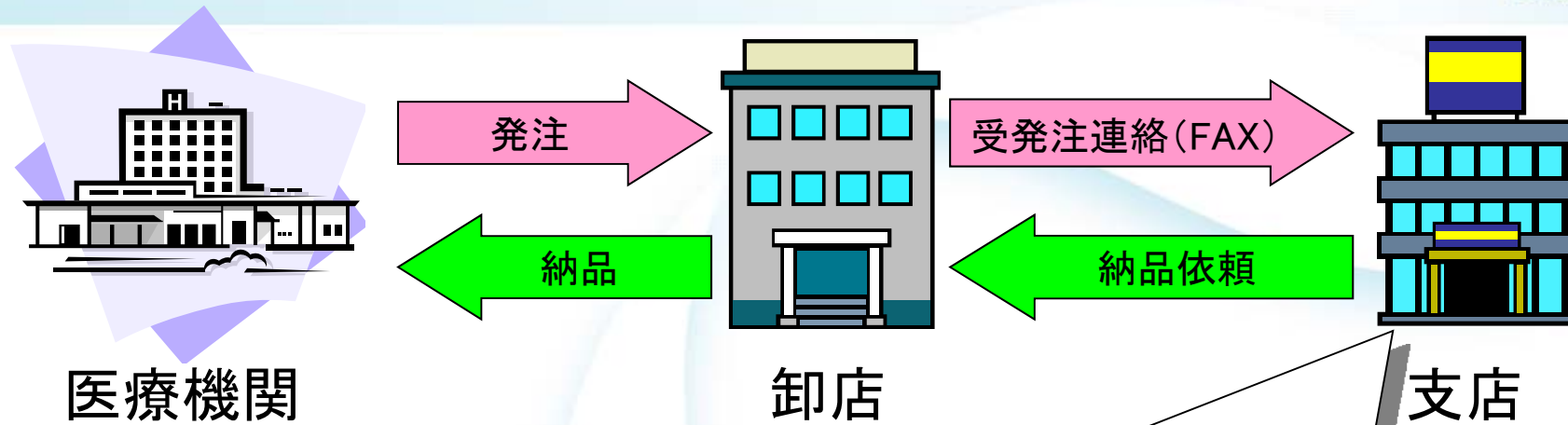
大学・大病院

- ・開発治験参加施設(肺癌・婦人科癌)
- ・第Ⅲ相臨床試験参加予定施設
- ・厚生省班研究参加施設
- ・肺癌・婦人科癌に関する全国研究会参加施設

2. 薬剤の取り扱い

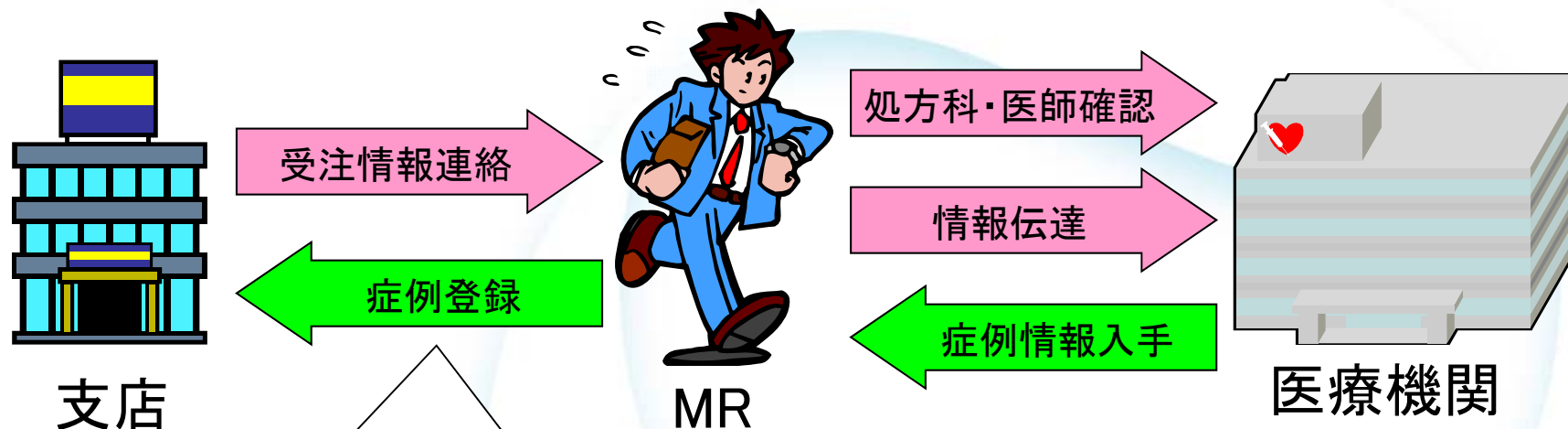
- ①卸在庫・病院在庫を置かない。
- ②処方医師確認・情報伝達・患者情報入手、登録後納品する。
- ③発注から納品まで1週間

発注から納品までの流れ



- 専門施設か、それ以外の施設（一般施設）か？
 - 専門施設：卸店へ納品依頼。担当MRに連絡、MRは処方医・処方科を確認。情報伝達、患者情報入手・登録。
 - 一般施設：支店内でその施設が本剤使用に適切か否かを検討。
 - 可：MRが訪問。薬剤部への安全対策協力依頼、処方医師への安全性情報伝達後に、卸店へ納品を依頼。
 - 否：支店幹部が施設を訪問、事情説明。

受注～処方医師の確認～症例登録



症例登録に必要な情報

- ・カルテ№
- ・患者イニシャル
- ・性別
- ・年齢
- ・診断名
- ・併用療法(併用薬剤・併用療法等)
- ・投与開始(予定)日
- ・臨床試験の症例か否か

特別調査～副作用発生状況調査



- 目的

- 発売後の1年間、
 - ①適正使用に関する情報の医師・薬剤師等へ徹底的な伝達
 - ②本剤が投与された症例の把握
 - ③個々症例毎のD I活動を通して重大副作用の発現防止
 - ④投与症例を対象とした副作用調査による使用実態下における安全対策の早期確立

- 使用成績調査を1年目から実施しなかった理由

- 発売直後の最重要課題は**重大副作用（特に死亡例）の発現防止**
- 使用実態下での**重大副作用（骨髄抑制、下痢）の発生状況・早期死亡にいたる原因究明**、早期の安全対策の確立
- 使用実態下における有効性・安全性に関する問題点・疑問点を把握する調査は2年目以降に実施

副作用発生状況調査結果

(調査期間1994年4月～1995年3月)



	第一	ヤクルト
施設数	95施設	84施設
安全性解析対象	639例	401例
有効性解析対象	262例	125例

安全性	治験時	第一
全副作用	98.1% (407/415)	89.2% (570/639)

有効性*	後期第Ⅱ相試験	第一
小細胞肺癌	31.7% (13/41)	33.3% (12/36)
非小細胞肺癌	21.1% (23/109)	33.3% (63/189)
卵巣癌	19.1% (13/68)	23.1% (6/26)
子宮頸癌	19.7% (13/66)	18.2% (2/11)

*本調査の有効性の判定は、奏効度、治療効果発現時期、部位別効果判定、腫瘍マーカー等に基づき、「CR、PR、MR、NC、PD、判定不能」の5段階6区分にて担当医師により評価された。

フィードバック; 1995年7月に中間報告、1996年6月に最終報告



効能追加（1995年9月）

- 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）

768例中35例に治療関連死

承認条件

(薬事法第79条第1項の規程による)



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。

また、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
と共に、投与にあたってのチェックリス
トを作成し配布すること。

「投与に際してのチェックリスト」の運用 (効能追加時)



- 投与に際してのチェックリスト（登録用紙）
 - 投与開始前の記入、投与開始の適否判断
- カルテ用シール（医師用）
 - 各回投与時のチェック項目を印刷したシール。カルテに貼付し、毎回投与前にチェックし投与可否を判断
- 投与症例チェックリスト（MR用）
 - MR自身が各回投与時に患者の状態をチェックするリスト。
- 登録症例一覧表（MR用）
 - 2ヵ月に1回、施設・診療科毎に一覧表を作成し、MRに郵送。現在の投与状況、投与終了日、調査票依頼・入手状況、最終投与開始1ヵ月後の転帰等々記入し本社に報告

緊急安全性情報（1997年7月）

- 中央薬事審議会において、3月までの**死亡例42例**を分析した結果、**重篤な骨髄抑制を防ぐためには、使用上の注意の警告等の改訂による医療関係者への一層の注意喚起、及び緊急安全性情報の配布による周知徹底が必要との結論。**
- 死亡例症例の情報開示
- 警告文の改訂
- 「チェックリスト」の運用強化
- 平成9年7月28日～31日の4日間に488施設、12,557部伝達完了（卸店/非納入施設/公的機関含めると939施設、15,534部）。

緊急
情報

平成9年7月
No.97-4

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。よろしくお願いいたします。

- 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。
- 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。
- 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。
- 骨髄機能抑制が疑われる場合の投与中止**
 - 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 $10/\text{mm}^3$ 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 $10/\text{mm}^3$ 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 $10/\text{mm}^3$ 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）]
- 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

改訂後の警告



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。
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) 間質性肺炎又は肺線維症の患者
 - 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
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、本剤投与の可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。

「チェックリスト」の運用強化 (緊急安全性情報伝達後)



- ・ 症例選択時のチェックリスト(登録用紙)
 - － 投与開始前の記入、投与開始の適否判断
- ・ 各回投与時のチェックリスト(医師用)
 - － 登録センターにて登録情報に基づいて患者毎に印刷、MRに郵送、週1回以上訪問、投与前の適否判断に用いる。1クール終了毎に回収。
- ・ 症例フォローチェック表(MR用)
 - － 各回投与時のチェックリストとともに登録センターで患者毎に印刷され、MR宛郵送。3クール毎に回収。
- ・ PMS登録症例一覧表(MR用)
 - － 1ヵ月に1回、施設・診療科毎に一覧表を作成し、MRに郵送。現在の投与状況、投与終了日、調査票依頼・入手状況、最終投与開始1ヵ月後の転帰等々記入し、本社に報告

1998年以降

【有効性報告～Key drug&個別化医療の先駆け】



年月		イベント
1998年	10月	Lancet誌に欧米PⅢ(大腸癌)掲載
2000年	1月	再審査期間(全例調査)終了
	3月	FDA承認勧告(大腸癌第一次選択薬)
	4月	再審査申請
	12月	UGT1A1*28と重篤副作用論文(世界初、Andoら)
2002年	1月	NEJM誌にJCOG9511(ED-SCLC, PⅢ)掲載
	5月	全例調査結果 ASCO発表
2005年	8月	米国、UGT1A1*28アッセイキット承認、添付文書改訂
2007年	6月	再審査結果公示
2008年	6月	日本、UGT1A1遺伝子多型検査キット承認、添付文書改訂
2010年	9月	LANCET Oncology誌にFIRIS (mCRC, PⅢ)掲載
2011年	8月	JJCO誌に、全例調査結果論文掲載

使用成績調査結果の概要（症例構成）



	第一	ヤクルト	合算
調査施設数	737施設	714施設	—
登録症例数	8,800例	6,493例	15,293例
安全性解析除外*	985例	373例	1,358例
安全性解析対象症例数	7,815例	6,120例	13,935例
有効性解析除外**	1,950例	1,782例	3,732例
有効性解析対象症例数	5,865例	4,338例	10,203例

*安全性解析対象除外の内訳：第一 未投与491、収集不能382、未収集112

ヤクルト 収集不能180、未収集又は再調査中193

**有効性解析対象除外の内訳：第一 適応外癌種193、有効性判定不能・不明・未記入1,757

ヤクルト 適応外癌種227、分類不明肺癌4、重複癌12、有効性判定不能・不明・未記入1,539

主な副作用の発現頻度

(第一製薬調査分のみ)



	承認時まで (n=1134)		使用成績調査 (n=7,815)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
全副作用	97.8%	—	89.9%	—
白血球減少	78.9%	33.5%	74.1%	37.0%
血小板減少	15.3%	7.0%	32.1%	14.3%
下痢	61.9%	20.4%	43.2%	11.4%
間質性肺炎	1.3%	0.6%	1.3%	0.4%



血小板減少: 治験時単剤→市販後他剤併用が増加したため

下痢: 医師の意識向上、対処法の普及により発現/重篤化の未然防止が浸透

癌種別奏効率

(第一製薬調査分のみ)



	承認時まで (後期第Ⅱ相)	使用成績調査* (第一製薬)
小細胞肺癌	31.4% (13/41例)	45.6% (485/1,064例)
非小細胞肺癌	21.1% (23/109例)	25.4% (566/2,224例)
子宮頸癌	19.7% (13/66例)	26.6% (65/244例)
卵巣癌	19.1% (13/68例)	19.7% (143/726例)
胃癌	18.4% (14/76例)	15.6% (64/411例)
結腸・直腸癌	27.0% (17/63例)	10.7% (98/913例)
乳癌	20.0% (15/75例)	12.6% (12/95例)
有棘細胞癌	31.7% (13/41例)	0.0% (0/8例)
悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)	37.7% (26/69例)	31.7% (57/180例)

*本調査の有効性の判定は、奏効度、治療効果発現時期、部位別効果判定、腫瘍マーカー等に基づき、「CR、PR、MR、NC、PD、判定不能」の5段階6区分にて担当医師により評価された。

再審査申請後のチェックリスト運用



- 再審査申請前に安全対策課に相談
 - 承認条件である全症例調査とチェックリストの終了可否
- 全症例調査は承認条件→終了可
- チェックリストは緊急安全性情報配布時に運用方法を強化。承認条件ではないので再審査期間終了後も継続。
 - 適正使用状況の改善にチェックリストの寄与は大きい。
 - やめても大丈夫という理由を示すこと。
- **新規使用医師を中心に配布、使用経験の豊富な医師には状況に応じて配布**

再審査期間中の全例調査と情報提供



	副作用発現状況調査		使用成績調査	
登録症例	708例	(124施設)	8,800例	(783施設)
投与症例	650例		8,309例	
調査票収集症例	639例	(113施設)	7,927例	(737施設)

情報提供	資材名（作成・改訂年月）
適正使用の推進	「ご使用に際してのお願い」（1994年4月作成） 「適正な使用のお願い」（1994年10月作成） 「ご使用に際してのお願い」（1995年11月改訂） 「ご使用に際してのお願い・補足情報」（1997年7月） 「ご使用に際してのお願い」（1997年9月改訂）
緊急安全性情報	1997年7月28日配布開始
調査のまとめ	「副作用発生状況調査の中間報告」（1995年7月作成） 「副作用発生状況調査のまとめ」（1996年6月作成） 「使用成績調査中間集計のまとめ」（1999年4月作成）

全例調査結果の公表・活用



- ・ 学会; 2002 ASCO Annual Meeting (General Poster Session)
- ・ 論文; JJCO 2011

JJCO Japanese Journal of
Clinical Oncology

Jpn J Clin Oncol 2011;41(9)1101-1111
doi:10.1093/jjco/hyr105
Advance Access Publication 17 August 2011

Post-marketing Surveillance (PMS) of all Patients Treated with Irinotecan in Japan: Clinical Experience and ADR Profile of 13 935 Patients

Jun-ichi Tadokoro^{1,*}, Koji Kakihata², Minoru Shimazaki¹, Tomoo Shiozawa², Shuji Masatani¹, Fumie Yamaguchi², Yuh Sakata³, Yutaka Ariyoshi⁴ and Masahiro Fukuoka⁵

¹Yakult Honsha Co., Ltd., Tokyo, ²Daiichi Sankyo Co., Ltd., Tokyo, ³Misawa City Hospital, Aomori, ⁴Marumo Hospital, Aichi and ⁵Kinki University, School of Medicine, Osaka, Japan

*For reprints and all correspondence: Jun-ichi Tadokoro, Yakult Honsha Co., Ltd., 4F Ginza-Kobiki Bldg., 16-21, Ginza 7-Chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0061, Japan. E-mail: junichi-tadokoro@yakult.co.jp

- ・ ミレニアムゲノムプロジェクトへの貢献、UGT1A1遺伝子多型の発見、検査キット承認

全例調査結果の活用 ～適正使用情報への応用



抗悪性腫瘍剤

トポテン[®]点滴静注40mg
トポテン[®]点滴静注100mg

イリノテカン塩酸塩水和物

適正使用のお願い

投与開始にあたってのご注意

本剤の用量規制因子(DLF)である白血球減少と下痢は、市販後の使用実態下において本剤投与開始から発現し、3週間頃までに最悪となります。

従って、本剤が1週あるいは2週間間隔で投与された場合、最初の治療コースから、これらの副作用が発現・悪化するおそれがあり、副作用が発現した状態で本剤が継続投与された場合、さらに重篤化することがあります。副作用の重篤化を防ぐために、本剤の投与開始にあたっては、以下の点に十分ご注意ください。

- 特に本剤投与初期は、極めて注意深い観察が必要です。頻回に血液検査を実施するとともに、自覚症状の観察を十分に行ってください。
- 白血球減少(好中球減少)等の骨髄機能抑制の発現に十分に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。また、本剤投与前24時間以内に末梢血液検査を必ず実施し、以下の場合には本剤の投与を中止又は延期してください。
 - 白血球数3,000/mm³未満又は血小板数10万/mm³未満
 - 白血球数3,000/mm³以上かつ血小板数10万/mm³以上でも、白血球数・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
 - 感染症が疑われる場合(発熱、白血球数異常高値、CRP高値)
- 下痢の発現に十分に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。また、以下の場合には本剤の投与を中止又は延期してください。
 - 本剤投与により、排便回数の増加、水様便が認められる場合
 - 腹痛が認められる場合

第一三共株式会社

- ・適正使用情報の随時改訂、継続的な情報提供
- ・インターネットへの情報掲載

抗悪性腫瘍剤

トポテン[®]点滴静注 40mg・100mg 適正使用ガイド

イリノテカン塩酸塩水和物

文字サイズ [あ] [あ] [あ]

・資料一覧 ・お問い合わせ

適正な患者の選択	投与前の確認事項	投与後の患者状態の十分な把握	主な副作用と対策	症例紹介	副作用発現状況
トポテンサイトトップ > 適正使用ガイド 目次					
● 適正使用ガイド 目次 [7.9MB]					
適正使用のお願い		治療スケジュールと注意事項			
第1章 適正な患者の選択 [1.2MB]					
1. 効能・効果	2. 用法・用量	3. 手術後の補助療法について	4. 禁忌とその理由	5. 慎重投与とその理由	6. トポテンの代謝
					7. 併用禁忌
					8. 併用注意
					9. 患者又はその家族への説明と同意の取得 (インフォームドコンセント)

<https://www.daiichisankyo.co.jp/med/topo/>

まとめ



Daiichi-Sankyo

- 再審査期間中、期間後を通じ、当局の指導、医療機関の協力のもと、治療関連死・副作用の重篤化の回避を目的とした安全対策を実施した。
- 全例調査、販売体制維持のための医療機関関係者のご協力は絶大であった。
- 全例調査により大規模母集団データを得ることが出来た。さらに、因果関係が否定できない死亡例の発現頻度を初めとする本剤の詳細な安全性プロファイルを把握することができ、継続的な添付文書の改訂と適正使用情報の発信が可能であった。
- 全例調査によりチェックリストの効果（使用上の注意遵守状況）の経時的変化の把握が可能であった。
- 再審査結果通知では、安全性については必要な対処がなされ、有効性については特段の問題が見出されなかった、とされた。
- 一方、全例調査にご協力いただいた先生方への情報のフィードバックは必ずしも迅速且つ十分ではなく、反省すべき点も多い。

今後の全例調査への提言



- 医薬品リスク管理計画において
 - 全例調査は安全性監視計画の一つ、医薬品の使用条件の設定*はリスク最小化策として分けて考えられている
 - *: 処方医等における専門的知識・経験の確保、医薬品の使用管理体制の確保、投与患者の慎重な選定、投与に際しての患者への説明と理解の実施、特定の検査等の実施（医薬品リスク管理計画ガイダンス（案）より）
- 全例調査の最大の目的は、発売直後から網羅的に情報を収集し、その評価結果を速やかに医療現場にフィードバックすること
 - 予め期間を設定し、現実的な症例数を収集目標とするべき
 - 速やかな情報収集・評価・フィードバックの体制構築が必要
 - 調査票記入の労力に見合う情報提供が必要
 - 調査票記入の労力軽減化策（調査項目の厳選、CRC費用を含む調査費など）
 - 「投与患者の慎重な選定」の必要性はあるが、そのための目標症例数の登録過達後の登録のみの必要性についての議論は必要