

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

<p>抗悪性腫瘍剤 パクリタキセル注射液</p> <p><b>タキソール<sup>®</sup>注射液30mg</b> <b>タキソール<sup>®</sup>注射液100mg</b></p> <p>TAXOL<sup>®</sup> INJECTION</p>
---

剤形	注射液
製剤の規制区分	毒薬 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	タキソール注射液 30mg 1バイアル( 5mL)中 30mg タキソール注射液100mg 1バイアル(16.7mL)中 100mg
一般名	和名:パクリタキセル(JAN) 洋名: Paclitaxel(JAN, INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2005年12月27日( 30mg 5mL1瓶)(販売名変更による) 2005年12月27日(100mg16.7mL1瓶)(販売名変更による) 薬価基準収載年月日: 2006年 6月 9日( 30mg 5mL1瓶)(販売名変更による) 2006年 6月 9日(100mg16.7mL1瓶)(販売名変更による) 販売開始年月日: 1997年10月 1日( 30mg 5mL1瓶) 2000年 4月 3日(100mg16.7mL1瓶)
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 <b> Bristol・マイヤーズ スクイブ 株式会社</b>
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	Bristol・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507(9:00~17:30/土日祝日および当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ URL <a href="https://www.bmshealthcare.jp">https://www.bmshealthcare.jp</a>

本IFは2022年7月改訂の添付文書/電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページでご確認ください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目次

### I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3

### II. 名称に関する項目

1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

### III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

### IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12

## **V. 治療に関する項目**

1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	17

## **VI. 薬効薬理に関する項目**

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	48
2. 薬理作用	48

## **VII. 薬物動態に関する項目**

1. 血中濃度の推移	63
2. 薬物速度論的パラメータ	65
3. 母集団(ポピュレーション)解析	65
4. 吸収	66
5. 分布	66
6. 代謝	70
7. 排泄	71
8. トランスポーターに関する情報	72
9. 透析等による除去率	72
10. 特定の背景を有する患者	72
11. その他	72

## **VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目**

1. 警告内容とその理由	73
2. 禁忌内容とその理由	74
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	74
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	74
5. 重要な基本的注意とその理由	75
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	77
7. 相互作用	80
8. 副作用	82
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	123
10. 過量投与	123
11. 適用上の注意	123
12. その他の注意	125

## **IX. 非臨床試験に関する項目**

- 1. 薬理試験…………… 126
- 2. 毒性試験…………… 128

## **X. 管理的事項に関する項目**

- 1. 規制区分…………… 132
- 2. 有効期間…………… 132
- 3. 包装状態での貯法…………… 132
- 4. 取扱い上の注意…………… 132
- 5. 患者向け資材…………… 132
- 6. 同一成分・同効薬…………… 132
- 7. 国際誕生年月日…………… 132
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…………… 133
- 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…………… 133
- 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…………… 134
- 11. 再審査期間…………… 134
- 12. 投薬期間制限に関する情報…………… 134
- 13. 各種コード…………… 134
- 14. 保険給付上の注意…………… 134

## **XI. 文献**

- 1. 引用文献…………… 135
- 2. その他の参考文献…………… 138

## **XII. 参考資料**

- 1. 主な外国での発売状況…………… 139
- 2. 海外における臨床支援情報…………… 140

## **XIII. 備考**

- 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報…………… 141
- 2. その他の関連資料…………… 141

### 略語表

なし(個別に各項目において解説する。)

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯<sup>1)</sup>

タキソール注射液(一般名:パクリタキセル)は、*Taxus brevifolia*(イチイ科)の樹皮抽出液から単離された新規化学構造を有する抗悪性腫瘍剤である。

その後、環境保護の観点から、イチイ科の植物(学名:*Taxus baccata*)の針葉又は小枝から抽出される10-デアセチルバッカチンⅢを原料として半合成により得る製造法が開発された。

1966年に米国 National Cancer Institute(以下米国NCIと略)の抗腫瘍活性スクリーニングによって、L1210、P388、P1534白血病、Walker 256 carcinosarcoma、Lewis 肺癌等の各種マウス及びヒト腫瘍株に対して、イチイから抽出された植物成分に抗腫瘍活性があることが見出され、1969年にM.Waniらによって抽出物からパクリタキセルが分離・同定され、1971年にその化学構造が決定された。1979年、S. Horwitzらは、パクリタキセルが新規の作用機序、つまり微小管重合の促進・安定化作用を示すことを初めて報告した。

臨床試験では、1984年米国において臨床第I相試験が開始され、1991年1月に米国ブリistol・マイヤーズ スクイブ社が米国NCIより開発権利を取得し、世界的な開発に着手した。その後1992年12月米国及びカナダにおいて卵巣癌に対する承認が得られ、その後順次世界各国で承認されている。しかし、当初承認をうけた24時間点滴静注は、患者を長時間拘束する等の臨床上的問題が指摘されていたため、National Cancer Institute of Canada(NCIカナダ)での点滴時間(24時間 vs 3時間)の比較試験の結果をもとに、1994年6月にFDAより3時間点滴静注の承認を得た。

本邦においては、1991年9月より24時間点滴静注による臨床試験を実施したが、前述のように3時間点滴静注の有用性が確認されたことから、1992年12月より3時間点滴静注の臨床試験が行われた。その結果、本剤が卵巣癌に対し有効な薬剤であることが確認され、1997年7月輸入承認を得て同年10月に発売した〔30mg製剤(5mL容量)〕。1999年2月に非小細胞肺癌及び乳癌が適応症として承認され、100mg製剤(16.7mL容量)も追加承認された。さらに2001年5月に胃癌、2005年5月に子宮体癌に対する効能、2007年12月に乳癌に用法及び用量の追加が承認された。また、血管肉腫、頭頸部癌、食道癌、子宮頸癌に関する効能並びに卵巣癌に対する用法及び用量について、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で医療上の必要性が高いという評価を得て、厚生労働省から発出された開発要請に基づき、2011年11月に公知申請を行い、2012年3月に承認を取得した。同様に、胚細胞腫瘍に関する効能について、2012年9月に公知申請を行い、2013年2月に承認を取得し、胃癌に対する用法及び用量の追加については、2015年3月に公知申請を行い、2015年9月に承認を取得した。



# I. 概要に関する項目

- 2. 製品の治療学的特性**
1. タキソール注射液はイチイ科の植物(学名: *Taxus baccata*)の針葉又は小枝から抽出される10-デアセチルパッカチンⅢを原料として半合成されたTaxoidであるパクリタキセルを主薬成分とする注射液である。〔I. 1. 開発の経緯〕の項参照) (1頁)
  2. 作用機序として微小管の蛋白重合を促進し、微小管の安定化・過剰形成を引き起こす。その結果細胞分裂を阻害して抗腫瘍効果を示すと考えられ、既存の抗悪性腫瘍剤とはその作用機序が異なる(*in vitro*)。〔VI. 2. (1) 作用部位・作用機序〕の項参照) (48頁)
  3. パクリタキセルはシスプラチン(CDDP)感受性ヒト卵巣癌培養細胞株(KF1)とそのCDDP耐性株(KFrb)に対し、共に細胞増殖抑制効果を示した(*in vitro*)。〔VI. 2. (1) 作用部位・作用機序〕の項参照) (48頁)
  4. 3時間点滴静注のA法による国内第Ⅱ相試験における奏効率は、白金製剤不応・再発例の卵巣癌に対して26.6%(17/64例)、手術不能・前化学療法のない非小細胞肺癌に対して35.0%(42/120例)、進行・再発乳癌に対して33.9%(21/62例)、進行・再発胃癌に対して23.4%(25/107例)、進行・再発子宮体癌に対して30.4%(7/23例)であった。〔V. 5. 臨床成績〕の項参照) (18～35頁)  
また、1時間点滴静注のB法による国内第Ⅱ相試験における奏効率は、進行・再発の乳癌に対して44.9%(31/69例)であった。〔V. 5. 臨床成績〕の項参照) (36～42頁)
  5. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、白血球減少等の骨髄抑制、末梢神経障害、麻痺、間質性肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫、難聴、耳鳴、消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、重篤な腸炎、腸管閉塞、腸管麻痺、肝機能障害、黄疸、膵炎、急性腎障害、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、播種性血管内凝固症候群(DIC)、腫瘍崩壊症候群、白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)が報告されている。〔VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状〕の項参照) (82～94頁)
- 3. 製品の製剤学的特性** 該当しない



# I. 概要に関する項目

## 4. 適正使用に 関して周知 すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

血管肉腫、頭頸部癌、食道癌、子宮頸癌に関する効能並びに卵巣癌に対する用法及び用量について、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で医療上の必要性が高いという評価を得て、厚生労働省から発出された開発要請に基づき、2011年11月に公知申請を行い、2012年3月に承認を取得した。

同様に、胚細胞腫瘍に関する効能について、2012年9月に公知申請を行い、2013年2月に承認を取得し、胃癌に対する用法及び用量の追加については、2015年3月に公知申請を行い、同年9月に承認を取得した。

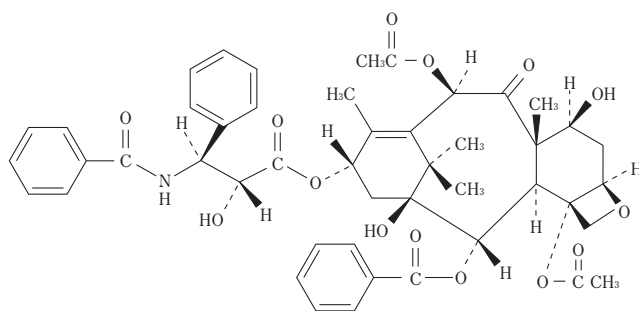
5. 承認条件及び  
流通・使用上の  
制限事項
- (1)承認条件：該当しない  
(2)流通・使用上の制限事項：該当しない

6. RMPの概要 該当しない

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 (1)和名：タキソール注射液 30mg  
タキソール注射液 100mg  
(2)洋名：TAXOL INJECTION 30mg  
TAXOL INJECTION 100mg  
(3)名称の由来：イチイの学名であるTaxusに由来
2. 一般名 (1)和名(命名法)：パクリタキセル (JAN)  
(2)洋名(命名法)：Paclitaxel (JAN、INN)  
(3)ステム：抗悪性腫瘍剤(タキサン誘導体)：-taxel

3. 構造式又は  
示性式



4. 分子式及び  
分子量 分子式：C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub>  
分子量：853.91
5. 化学名  
(命名法)  
又は本質 和名：(-)-(2*R*, 3*S*)-3-ベンゾイルアミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸 (1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 7*S*, 8*S*, 10*R*, 13*S*)-4, 10-ジアセトキシ-2-ベンゾイルオキシ-5, 20-エポキシ-1, 7-ジヒドロキシ-9-オキソタキス-11-エン-13-イルエステル (IUPAC)  
英名：(-)-(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 7*S*, 8*S*, 10*R*, 13*S*)-4, 10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5, 20-epoxy-1, 7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl (2*R*, 3*S*)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate (IUPAC)
6. 慣用名、別名、 治験番号：BMS-181339、BMY-45622  
略号、記号番号

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的 性質

##### (1) 外観・性状

パクリタキセルは白色～微黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒に対する溶解度

ベンジルアルコールに溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

###### 2) 各種pH溶媒に対する溶解度

パクリタキセルの水に対する溶解性にpH依存性は認められず、パクリタキセルは水にほとんど溶けなかった。

パクリタキセルの各種pH溶液に対する溶解性(23～25℃)  
溶解度(μg/mL)

pH	半合成パクリタキセル	天然物パクリタキセル
4.0	0.28	0.24
5.1	測定せず	0.25
7.1	測定せず	0.17
9.0	測定せず	0.25

###### 3) 遊離酸又は塩基の溶解度

該当しない

##### (3) 吸湿性

23℃、相対湿度75%で平衡に達するまで保存した(8時間以内)が、吸湿性は重量百分率で0.8%であった。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：220～223℃(分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

パクリタキセルはイオン化する部分構造を有しない。

##### (6) 分配係数

$\log P = 3.7$  (n-オクタノール-緩衝液(pH 4.0)、23℃)

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : -49～-55° (0.05g、メタノール、5mL、100mm)

吸光度 :  $\lambda_{\max} = 227\text{nm}$  (メタノール)

$E_{1\text{cm}}^{1\%} (227\text{nm}) = 360$  (メタノール)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種 パクリタキセルの安定性試験結果は下表のとおりである。 条件下における 安定性

試験項目	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
苛酷試験*	温度	40℃	暗所	2重ポリエチレン袋/ ファイバードラム入り 気密	18か月	規格内。	
		50℃			6か月	類縁物質の増加が認められた。	
		65℃		2重ポリエチレン袋/ 褐色瓶入り 気密	6か月	類縁物質の増加が認められた。	
	湿度	25℃	25%	暗所	2重ポリエチレン袋 開封	6か月	規格内。
			90%				類縁物質の増加が認められた。
	65℃	75%					
		光	25℃	—	白色蛍光灯 1000±100 フィートカンデラ**	ガラス製シャーレ	6か月
近紫外線蛍光灯 (254nm)	石英製シャーレ				3か月	類縁物質の増加及び 含量の低下が認められた。	
長期保存試験	30℃	—	暗所	2重ポリエチレン袋/ ファイバードラム入り 気密	18か月	規格内。	
加速試験	40℃	75%	暗所	2重ポリエチレン袋 開封	6か月	規格内。	

\* : 天然品パクリタキセルデータ

\*\* : 1フィートカンデラ=約10ルクス

測定項目：外観、確認試験、旋光度、溶状、類縁物質、水分、含量

#### 3. 有効成分の 確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法 (ATR法) 確認試験法、 定量法：液体クロマトグラフィー 定量法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

区別：注射液(溶液)

#### (2) 製剤の外観及び性状

外観：無色～微黄色澄明の粘稠性の油液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH	4.3～6.3 (10v/v%水溶液)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約4 (本剤50mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時)
	約3 (本剤33.3mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時)

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名		タキソール注射液30mg	タキソール注射液100mg
成分		1バイアル中の分量	
		5mL	16.7mL
有効成分	パクリタキセル	30mg	100mg
添加剤	ポリオキシエチレンヒマシ油	2.5mL	8.35mL
	無水エタノール	適量	適量

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種 条件下における安定性

タキソール注射液の安定性試験結果

試験名	温度	湿度	光	容器・曝気	保存期間	結果
苛酷試験 <sup>§</sup>	60℃	—	暗所	無色ガラス製 バイアル 正置/倒置 密封	3カ月	含量の低下が認められた。
	25℃ <sup>※</sup>	—	白色蛍光灯 1000±100 フィートカンデラ		3カ月 <sup>#</sup>	含量の低下が認められた。
加速試験	40℃	75%	暗所		6カ月	規格内。
長期保存試験	25℃	65%	暗所		36カ月	規格内。

§：パクリタキセル注射液30mgのデータ

※：天然品パクリタキセル、正置

#：積算照度1カ月=720万、2カ月=1440万、3カ月=2160万Lux・hrにそれぞれ相当

測定項目：外観、澄明度、液の色、pH、水分、類縁物質、エンドトキシン、無菌、エタノール含量、含量

### 7. 調製法及び 溶解後の 安定性

#### 1) 調製法：

調製法は「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 11. 適用上の注意」の項を参照のこと。



## IV. 製剤に関する項目

### 7. 調製法及び 溶解後の 安定性 (つづき)

#### 2) 溶解後の安定性:

本剤を5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液に希釈した液は室内散光下で27時間安定であったが、本剤に含まれる溶剤の影響でポリ塩化ビニル製輸液装置から可塑剤DEHP; [di-(2-ethylhexyl) phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] が溶出されるため、可塑剤としてDEHPを含有している輸液装置の使用は避ける必要がある。

溶解後24時間～48時間の安定性データ(USP、5%デキストロス注射液)

保存条件: 24～27℃、70～100フィートカンデラ、3時間放置後24時間点滴

保存形態: ポリプロピレンバッグにポリエチレンチューブ<sup>a</sup>及びインラインフィルタ<sup>b</sup>を装着

濃度	試験項目	試料溶液*	開始時	3時間	15時間	27時間
0.6 mg/mL	パクリタキセル (mg/mL)	保存容器	0.56 (100)	0.57 (102)	0.57 (102)	0.57 (102)
		点滴液	—	0.57 (102)	0.57 (102)	0.57 (102)
	類縁物質 (面積%)	保存容器	0.76	0.82	0.80	0.83
		点滴液	—	0.82	0.83	0.94
	DEHP ( $\mu$ g/mL)	保存容器	0	0	0	0
		点滴液	—	0	0	0
	pH	保存容器	5.0	4.9	5.1	5.4
		点滴液	—	5.2	5.5	5.3
1.2 mg/mL	パクリタキセル (mg/mL)	保存容器	1.05 (100)	1.04 (99)	1.03 (98)	1.02 (97)
		点滴液	—	1.02 (97)	1.02 (97)	1.02 (97)
	類縁物質 (面積%)	保存容器	0.87	0.79	0.75	0.78
		点滴液	—	0.75	0.78	0.81
	DEHP ( $\mu$ g/mL)	保存容器	0	0	0	0
		点滴液	—	0	0	0
	pH	保存容器	5.4	5.6	5.2	5.0
		点滴液	—	5.0	5.7	5.2

\* 保存容器: 保存容器から直接採取、点滴液: 輸液装置を通過した液  
1フィートカンデラ=約10ルクス

a ポリエチレンコートチューブ、シリコンチューブ及びポリプロピレン製滴下小室より構成される。

b 塩化ビニルチューブ及び非可塑化硬質塩化ビニル製容器に収納されたセルロースメンブランフィルタより構成される。

DEHP; [di-(2-ethylhexyl) phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]

## IV. 製剤に関する項目

### 7. 調製法及び 溶解後の 安定性 (つづき)

#### 2) 溶解後の安定性：(つづき)

溶解後24時間～48時間の安定性データ(USP、0.9%塩化ナトリウム注射液)

保存条件：24～27℃、70～100フィートカンデラ、3時間放置後24時間点滴

保存形態：ポリプロピレンバッグにポリエチレンチューブ<sup>a</sup>及びインラインフィルタ<sup>b</sup>を装着

濃度	試験項目	試料溶液*	開始時	3時間	15時間	27時間
0.6 mg/mL	パクリタキセル (mg/mL)	保存容器	0.53 (100)	0.53 (100)	0.53 (100)	0.54 (102)
	(残存率)	点滴液	—	0.52 (98)	0.53 (100)	0.54 (102)
	類縁物質 (面積%)	保存容器	0.84	0.80	0.82	0.74
		点滴液	—	0.80	0.89	0.80
	DEHP ( $\mu$ g/mL)	保存容器	0	0	0	0
		点滴液	—	0	17	4.5
	pH	保存容器	5.5	5.3	5.8	5.3
点滴液		—	5.5	5.8	5.6	
1.2 mg/mL	パクリタキセル (mg/mL)	保存容器	1.03 (100)	1.03 (100)	1.05 (102)	1.03 (100)
	(残存率)	点滴液	—	1.03 (100)	1.06 (103)	0.97 (94)
	類縁物質 (面積%)	保存容器	0.85	0.80	0.75	0.79
		点滴液	—	0.83	0.77	0.88
	DEHP ( $\mu$ g/mL)	保存容器	0	0	0.5	0
		点滴液	—	0.5	11	18
	pH	保存容器	5.5	5.5	6.2	5.6
点滴液		—	5.7	6.0	5.1	

\* 保存容器：保存容器から直接採取、点滴液：輸液装置を通過した液

1フィートカンデラ=約10ルクス

a ポリエチレンコートチューブ、シリコンチューブ及びポリプロピレン製滴下小室より構成される。

b 塩化ビニルチューブ及び非可塑化硬質塩化ビニル製容器に収納されたセルロースメンブランフィルタより構成される。

DEHP; [di-(2-ethylhexyl) phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]

## IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合 糖類、電解質、アミノ酸及び高カロリー輸液の17品目の輸液について、室温散光下変化(物理化学的変化)<sup>2)</sup> 24時間保存での本剤の安定性を調べた結果、いずれも含量の低下はみられなかった。

また、外観変化はすべての例で、配合直後から本剤に由来するわずかなかすみ(ヘイズ)を呈したが、経時的变化は認められなかった。

各種輸液との配合変化

品名	時間	タキソール30mg/5mL×4バイアル (120mg/20mL)			タキソール30mg/5mL×10バイアル (300mg/50mL)		
		0	6	24	0	6	24
5%大塚糖液 500mL*	含量(%)	100	98.7	100.6	100	99.3	99.5
マルトス-10 500mL	含量(%)	100	100	99.9	100	99.2	99.1
ソルビットT 500mL	含量(%)	100	100.4	100.1	100	99.4	99.2
生理食塩液 500mL*	含量(%)	100	98.5	99.1	100	98.7	98.5
ラクテック注 500mL	含量(%)	100	99.6	100.1	100	99.9	101.5
ラクテックG注 500mL	含量(%)	100	100	100	100	99.8	101.2
ヴェーンD注 500mL	含量(%)	100	99.8	98.3	100	100.4	100.2
ヴェーンF注 500mL	含量(%)	100	98.4	98.9	100	98.9	99.2
アクチット注 500mL	含量(%)	100	100.6	99.4	100	100.9	99.7
ソリター-T3号 500mL	含量(%)	100	100.7	100.3	100	100.6	98.8
フィジオゾール・3号 500mL	含量(%)	100	97.5	99.5	100	98.7	99.6
アミカリック 500mL	含量(%)	100	100.2	100.3	100	100.2	99.6
プラスアミノ 500mL	含量(%)	100	99.5	99.5	100	99.5	99.1
マックアミン 500mL	含量(%)	100	100	99.3	100	99.9	100.1
ハイカリック2号 700mL+テルアミノ12X 400mL	含量(%)	100	100.1	100.6	100	99.3	99.4
トリパレン2号 600mL+アミノパレン 300mL	含量(%)	100	101.1	100.8	100	99.3	99.1
ピーエヌツイン-2号 I層800mL、II層300mL	含量(%)	100	99.1	100.8	100	99.6	99.4

\*: 承認用法及び用量

## IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性 該当しない
10. 容器・包装 (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない
- (2) 包装  
〈タキソール注射液30mg〉  
5mL (パクリタキセル30mg含有) [1バイアル]  
〈タキソール注射液100mg〉  
16.7mL (パクリタキセル100mg含有) [1バイアル]
- (3) 予備容量  
該当しない
- (4) 容器の材質  
バイアル：無色透明のガラス製  
ゴム栓：ブチルゴム
11. 別途提供される 該当しない  
資材類
12. その他 「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 11. 適用上の注意」の項を参照のこと。

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果
- 卵巣癌
  - 非小細胞肺癌
  - 乳癌
  - 胃癌
  - 子宮体癌
  - 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
  - 再発又は遠隔転移を有する食道癌
  - 血管肉腫
  - 進行又は再発の子宮頸癌
  - 再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈子宮体癌〉

5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における臨床試験を実施していないため、その有効性及び安全性は確立していない。

## V. 治療に関する項目

### 3. 用法及び用量 (1)用法及び用量の解説

非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法を使用する。

乳癌にはA法又はB法を使用する。

卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用する。

胃癌にはA法又はE法を使用する。

再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を使用する。

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫にはB法を使用する。

進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D法を使用する。

A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を3時間かけて点滴静注し、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。

B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、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。

C法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を24時間かけて点滴静注し、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。

E法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、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、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

溶解方法等は「IV. 製剤に関する項目 7. 調製法及び溶解後の安定性」、「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 11. 適用上の注意」の項を参照のこと。

### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

用法及び用量の設定経緯等は「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績(3)用量反応探索試験」の項を参照のこと。

副作用等による減量・中止等は「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。



## V. 治療に関する項目

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。

##### 7.1.1 A法

本剤投与約12～14時間前及び約6～7時間前の2回、もしくは本剤投与約30分前までに投与を終了するように、1回デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして20mg)を静脈内投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg)を経口投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ラニチジン塩酸塩注射液(ラニチジンとして50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与すること。

##### 7.1.2 B法、C法、D法及びE法

(1) 本剤投与約30分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして8mg)及びラニチジン塩酸塩注射液(ラニチジンとして50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg)を経口投与すること。

(2) デキサメタゾンは初回投与時8mgとし、次回投与時まで過敏症状の発現がみられなかった場合又は臨床上特に問題のない過敏症状の場合は、2週目の投与より半量(4mg)に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合、半量ずつ最低1mgまで減量し投与してもよい。

7.2 本剤の投与にあたっては、投与法毎に下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髄抑制の減量の目安に従い、減量して投与することを考慮する。

##### ・ A法

白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

##### ・ B法

各クールを開始する際(初回クールを含む)、投与前の臨床検査で白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。同一クール内での本剤の投与にあたっては、投与前の臨床検査で白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

## V. 治療に関する項目

〈減量の目安〉

投与方法	減量段階	投与量
A法	通常投与量	210mg/m <sup>2</sup>
	1段階減量	180mg/m <sup>2</sup>
	2段階減量	150mg/m <sup>2</sup>
	3段階減量	135mg/m <sup>2</sup>
B法	通常投与量	100mg/m <sup>2</sup>
	1段階減量	80mg/m <sup>2</sup>
	2段階減量	60mg/m <sup>2</sup>

### (解説)

本剤の骨髄抑制が強いことを考慮し、減量規定をより明確にするために表を用いて記載し、特に用量規制因子である白血球減少及び好中球減少に対しては、投与前の臨床検査で白血球数が4,000/mm<sup>3</sup>未満又は好中球数が2,000/mm<sup>3</sup>未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期する措置が必要となる。

また、投与後、白血球数が1,000/mm<sup>3</sup>未満となった場合には次回の投与量を〈減量の目安〉の表を参考にし、減量投与することが必要となる。

なお、重篤な末梢神経障害が発現した場合にも同様に次回の投与量を〈減量の目安〉の表を参考にし、減量投与することを考慮する必要がある。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない(本剤は、血管肉腫、頭頸部癌、食道癌、子宮頸癌、胚細胞腫瘍に関する効能、卵巣癌に対する用法及び用量、並びに胃癌に対する用法及び用量の追加については、公知申請を行い、承認を取得した医薬品である。)

#### (2) 臨床薬理試験

##### 1) 忍容性試験

###### ① 3時間静脈内投与試験成績<sup>3)</sup>

悪性腫瘍患者27例に対して105～270mg/m<sup>2</sup>を3時間静脈内投与した結果、本剤の用量規制因子は顆粒球減少症、末梢神経障害及び低血圧で最大耐量は240mg/m<sup>2</sup>であった。重篤な過敏症状が発現したものはなかった。このため3時間静脈内投与の推奨用量は210mg/m<sup>2</sup>と考えられた。

###### ② 1時間静脈内投与試験成績

悪性腫瘍患者15例に対して80～120mg/m<sup>2</sup>を週1回6週間点滴静注し、2週間休薬を1サイクルとして投与する試験において、実施計画書に定めた用量規制毒性は発現しなかったが、120mg/m<sup>2</sup>群において末梢神経障害による投与中止、及び白血球減少(Grade3)による投与延期が認められた。

このため第Ⅱ相試験の投与量として100mg/m<sup>2</sup>が選択された。

###### ③ 24時間静脈内投与試験成績(参考)<sup>4),5)</sup>

悪性腫瘍患者18例に対して49.5、75、105、135、180mg/m<sup>2</sup>を24時間静脈内投与した試験及び悪性腫瘍患者12例に対して50、100、150、200mg/m<sup>2</sup>を24時間静脈内投与した試験を実施した結果、本剤の用量規制因子は顆粒球減少症及びそれに伴う重症感染症であることが示され、これらの試験における推奨用量は前者では135mg/m<sup>2</sup>、後者では150mg/m<sup>2</sup>と考えられた。休薬期間は、顆粒球減少症の最低値に至るまでの期間及び回復までの期間を考慮し3週間とした。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果、3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

##### 2) 薬力学的試験

該当資料なし

##### 3) QT/QTc評価試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### (3)用量反応探索試験

##### 1) 用量反応探索試験(外国人のデータ)<sup>6)</sup>

再発を含む卵巣癌患者を対象に24時間と3時間の投与時間及び135mg/m<sup>2</sup>と175mg/m<sup>2</sup>の用量でのbifactorial designを用いた比較試験を実施した結果、重篤な過敏反応の発現は1.5%、投与量あるいは投与時間による影響はみられなかった。175mg/m<sup>2</sup>群で奏効率が高かったものの、有意差はみられなかった(20% vs 15%, p=0.2,  $\chi^2$ 検定)。進行しない状態での生存期間は175mg/m<sup>2</sup>群で有意に長かった(19週 vs 14週, p=0.02,  $\chi^2$ 検定)。24時間投与でより高度の好中球減少の発現がみられた。投与時間で奏効率及び生存期間に差はみられなかった。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果、3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

##### 2) 臨床上の指標を用いた初期の試験

国内臨床試験

###### ①A法

日本国内における本剤単独3時間点滴静注のA法による第II相試験は、卵巣癌患者66例、非小細胞肺癌患者122例、乳癌患者65例、胃癌患者107例、子宮体癌患者23例を対象として実施された。

適格例に対する奏効率は、下表のとおりであった。

##### 国内第II相試験成績

疾患名	適格症例数	奏効例数 CR+PR	奏効率 (%)
卵巣癌 <sup>7)</sup>	64	17	26.6
非小細胞肺癌 <sup>8), 9)</sup>	120	42	35.0
乳癌 <sup>10)</sup>	62	21	33.9
胃癌	107	25	23.4
子宮体癌	23	7	30.4

CR : complete response (著効)

PR : partial response (有効)

奏効率 : 奏効例数(CR+PR) / 適格症例数

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 1. 卵巣癌に対する国内第Ⅱ相試験〈A法〉<sup>7)</sup>

試験方法

対 象：卵巣癌で、従来の標準的治療法における再発例又は不応な症例  
66例

用法及び用量：210mg/m<sup>2</sup>を3時間点滴静注し、少なくとも3週間休薬。

これを1コースとして4コース以上投与。

PDとなった場合は、その時点で投与を中止する。

患者背景

背景因子		症例数(%)
登録症例数		66
適格例数		64(100)
年齢(歳)	中央値	54
	範囲	21~74
performance status	0	30(46.9)
	1	25(39.1)
	2	9(14.1)
組織型	漿液性腺癌	42(65.6)
	粘液性腺癌	4( 6.3)
	類内膜腺癌	5( 7.8)
	明細胞腺癌	6( 9.4)
	未分化癌	4( 6.3)
	分類不能癌	1( 1.6)
	悪性中皮腫	1( 1.6)
中胚葉性混合腫瘍	1( 1.6)	
前化学療法 (白金製剤) レジメン数	1	17(26.6)
	2	16(25.0)
	3	15(23.4)
	≥4	16(25.0)
白金製剤に対する 感受性	不応例	42(65.6)
	再発例(≤6ヵ月)	4( 6.3)
	再発例(>6ヵ月)	8(12.5)
	不明例	10(15.6)
最大腫瘍サイズ	<2cm	3( 4.7)
	2~5cm	38(59.4)
	5~10cm	13(20.3)
	>10cm	8(12.5)
	不明	2( 3.1)

注意：高齢者については用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすい。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 臨床成績

国内第Ⅱ相試験において、白金製剤不応・再発の卵巣癌の適格例に対する奏効率は26.6% (17/64例)であった。

#### ■背景因子別抗腫瘍効果\*

背景因子		CR	PR	MR	NC	PD	評価不能	適格例に対する奏効率(%)	評価可能症例に対する奏効率(%)
症例数		2	15	7	16	17	7	17/64 (26.6) *1)	17/57 (29.8) *2)
performance status	0	1	7	2	12	7	1	8/30 (26.7)	8/29 (27.6)
	1	1	7	5	4	5	3	8/25 (32.0)	8/22 (36.4)
	2		1			5	3	1/9	1/6
組織型	漿液性腺癌	2	9	7	9	11	4	11/42 (26.2)	11/38 (28.9)
	粘液性腺癌		1		2	1		1/4	1/4
	類内膜腺癌		1		2	2		1/5	1/5
	明細胞腺癌		2		1	2	1	2/6	2/5
	未分化癌				2		2	0/4	0/2
	分類不能癌						1	0/1	0/1
	悪性中皮腫		1					1/1	1/1
	中胚葉性混合腫瘍		1					1/1	1/1
前化学療法(白金製剤)レジメン数	1		7	1	3	4	2	7/17 (41.2)	7/15 (46.7)
	2	1	1	1	6	3	4	2/16 (12.5)	2/12 (16.7)
	3	1	3	1	6	4		4/15 (26.7)	4/15 (26.7)
	≥4		4	4	1	6	1	4/16 (25.0)	4/15 (26.7)
白金製剤に対する感受性	不応例	2	9	4	11	13	3	11/42 (26.2)	11/39 (28.2)
	再発例(≤6ヵ月)		1	1	1	1		1/4	1/4
	再発例(>6ヵ月)		3	2	2		1	3/8	3/7
	不明例		2		2	3	3	2/10 (20.0)	2/7
最大腫瘍サイズ	<2cm					2	1	0/3	0/2
	2~5cm	2	8	5	10	12	1	10/38 (26.3)	10/37 (27.0)
	5~10cm		5	1	5	1	1	5/13 (38.5)	5/12 (41.7)
	>10cm		2	1	1	2	2	2/8	2/6
	不明						2	0/2	—

CR : complete response (著効)、PR : partial response (有効)、MR : minor response (MRは奏効率の算定には加えていない。)、NC : no change (不変)、PD : progressive disease (進行)

\*1) 95%信頼区間 : 16.3~39.1% \*2) 95%信頼区間 : 18.4~43.4%

※抗腫瘍効果の判定は「日本癌治療学会・婦人科がん化学療法の直接効果判定基準」に従った。



## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### ■ 奏効までの期間及び奏効期間

消失までの期間	症例数 (CR) 範囲	2例 41～63日
50%以上縮小までの期間	症例数 (CR+PR) 中央値 範囲	17例 46日 20～117日
奏効期間	症例数 (CR+PR) 中央値 範囲	17例 64日 29～163日

CR：著効、PR：有効

抗腫瘍効果の判定は「日本癌治療学会・婦人科がん化学療法直接効果判定基準」に従った。

#### 副作用

本剤によると判定された副作用の内訳(種類、発現頻度)は下記のとおりである。本剤投与による安全性評価症例121例中、主な副作用は末梢神経障害(55.0%)、関節痛(35.5%)、筋肉痛(33.9%)及び悪心・嘔吐(28.9%)、口内炎(18.2%)、下痢(16.5%)等の消化器症状であり、その他脱毛(73.5%)、発熱(52.1%)等が認められた。(詳細については97頁参照)

#### 臨床検査値に及ぼす影響

国内の第Ⅱ相試験における主な臨床検査値異常は白血球減少(99.2%)、好中球減少(97.5%)、ヘモグロビン減少(89.3%)、血小板減少(24.0%)等の骨髄抑制であり、AST(32.2%)、ALT(30.6%)の上昇等の肝機能検査値異常、BUN上昇(7.4%)等の腎機能検査値異常が認められた。(詳細については98頁参照)

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 2. 非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相試験〈A法〉<sup>8),9)</sup>

##### 試験方法

対 象：手術不能で前化学療法のない非小細胞肺癌患者 122例

用法及び用量：210mg/m<sup>2</sup>を3時間点滴静注し、少なくとも3週間休薬。

これを1コースとして21日毎にくり返し、少なくとも3コース以上投与する。

PDとなった場合は、その時点で投与を中止する。

##### 患者背景

背景因子		症例数(%)
登録症例数		122
適格例数		120(100)
性別	男	94(78.3)
	女	26(21.7)
年齢(歳)	中央値	64.5
	範囲	27~74
performance status	0	25(20.8)
	1	81(67.5)
	2	14(11.7)
組織型	扁平上皮癌	35(29.2)
	腺癌	72(60.0)
	大細胞癌	9( 7.5)
	腺扁平上皮癌	4( 3.3)
病期	ⅢA	9( 7.5)
	ⅢB	24(20.0)
	Ⅳ	87(72.5)

注意：高齢者については用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすい。

##### 臨床成績

手術不能で前化学療法のない非小細胞肺癌の適格例に対するタキソール注射液の奏効率は、35.0%(42/120例)であった。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 副作用

非小細胞肺癌を対象とする国内第Ⅱ相試験(3、24時間投与)の安全性評価症例135例における主な副作用は、末梢神経障害66.7%(90/135例)、関節痛39.3%(53/135例)、筋肉痛32.6%(44/135例)、および悪心・嘔吐31.1%(42/135例)、下痢11.9%(16/135例)、口内炎9.6%(13/135例)等の消化器症状であり、その他脱毛90.3%(121/134例)、発熱47.4%(64/135例)等が認められた。(詳細については99頁参照)

#### 臨床検査値に及ぼす影響

非小細胞肺癌を対象とする国内第Ⅱ相試験(3、24時間投与)の安全性評価症例135例における主な臨床検査値異常は、好中球減少92.6%(125/135例)、白血球減少88.1%(119/135例)、ヘモグロビン減少63.0%(85/135例)、血小板減少7.4%(10/135例)等の骨髄抑制であり、ALTの上昇41.5%(56/135例)、ASTの上昇30.4%(41/135例)等の肝機能検査値異常、BUN上昇8.9%(12/135例)等の腎機能検査値異常も認められた。(詳細については100頁参照)

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 3. 乳癌に対する国内第II相試験〈A法〉<sup>10)</sup>

試験方法

対 象：手術不能で初回の化学療法が無効な進行・再発乳癌患者 65例  
用法及び用量：210mg/m<sup>2</sup>を3時間点滴静注し、少なくとも3週間休薬。

これを1コースとして21日毎にくり返し、少なくとも3コース以上投与する。

PDとなった場合は、その時点で投与を中止する。

患者背景

背景因子		症例数(%)	
登録症例数		65	
適格例数		62(100)	
年齢(歳)	中央値	54	
	範囲	33~72	
performance status	0	36(58.1)	
	1	20(32.3)	
	2	6( 9.7)	
組織型	浸潤性乳管癌	3( 4.8)	
	乳頭腺管癌	18(29.0)	
	充実腺管癌	21(33.9)	
	硬癌	15(24.2)	
	粘液癌	2( 3.2)	
	浸潤性小葉癌	2( 3.2)	
	不明	1( 1.6)	
進行		3( 4.8)	
再発		59(95.2)	
前化学療法	無	0( 0 )	
	有	62(100)	
	術後補助化学療法	17(27.4)	
	転移・再発後の化学療法 両療法実施	13(21.0) 32(51.6)	
アンスラサイクリン系薬剤	無	17(27.4)	
	有	45(72.6)	
	術後補助化学療法	11(17.7)	
	転移・再発後の化学療法 両療法実施	29(46.8) 5( 8.1)	
ホルモンレセプター	エストロゲン	陽性	14(22.6)
		陰性	27(43.5)
		不明	21(33.9)
	プロゲステロン	陽性	12(19.4)
		陰性	26(41.9)
		不明	24(38.7)

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

病変部位*		症例数(%)
軟部組織	原発巣	3( 4.8)
	対側乳房	3( 4.8)
	皮膚	19(30.6)
	所属リンパ節	29(46.8)
	遠隔リンパ節	16(25.8)
骨	骨	23(37.1)
内臓	肺	24(38.7)
	肝	14(22.6)
	胸水	10(16.1)
	腹水	1( 1.6)
	その他	3( 4.8)

\*症例によって複数の病変を有する。

注意：高齢者については用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすい。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 臨床成績

手術不能で初回の化学療法が無効な進行・再発乳癌の適格例に対するタキソール注射液の奏効率は33.9%(21/62例)であった。

#### ■背景因子・病変部位別抗腫瘍効果\*

背景因子	CR	PR	MR	NC	PD	評価不能	適格例に対する奏効率(%)	評価可能症例に対する奏効率(%)
症例数	2	19	1	17	20	3	21/62 (33.9) <sup>*1)</sup>	21/59 (35.6) <sup>*2)</sup>
performance status								
0	1	12		9	12	2	13/36 (36.1)	13/34 (38.2)
1	1	4	1	8	6		5/20 (25.0)	5/20 (25.0)
2		3			2	1	3/6	3/5
組織型								
浸潤性乳管癌				2	1		0/3	0/3
乳頭腺管癌	2	7		4	4	1	9/18 (50.0)	9/17 (52.9)
充実腺管癌		6	1	6	8		6/21 (28.6)	6/21 (28.6)
硬癌		5		4	5	1	5/15 (33.3)	5/14 (35.7)
粘液癌				1	1		0/2	0/2
浸潤性小葉癌					1	1	0/2	0/1
不明		1					1/1	1/1
アンストラ		7		5	5		7/17 (41.2)	7/17 (41.2)
サイクリン系薬剤								
無	2	12	1	12	15	3	14/45 (31.1)	14/42 (33.3)
有	1	2	1	2	5		3/11 (27.3)	3/11 (27.3)
術後補助化学療法	1	9		7	9	3	10/29 (34.5)	10/26 (38.5)
転移・再発後の化学療法								
両療法実施	1	1		3	1		1/5	1/5

病変部位*3)	CR	PR	MR	NC	PD	評価不能	適格例に対する奏効率(%)	評価可能症例に対する奏効率(%)
軟部組織								
原発巣	1			2			1/ 3 (33.3)	1/ 3 (33.3)
対側乳房	1	1		1			2/ 3 (66.7)	2/ 3 (66.7)
皮膚	3	5	6	1	4		8/19 (42.1)	8/19 (42.1)
所属リンパ節	4	5	1	9	7	3	9/26 (34.6)	9/26 (34.6)
遠隔リンパ節		4	2	3	5	2	4/14 (28.6)	4/14 (28.6)
骨				13	4	6	0/17 (0)	0/17 (0)
内臓								
肺	2	8		9	5		10/24 (41.7)	10/24 (41.7)
肝		1		3	9	1	1/13 (7.7)	1/13 ( 7.7)
胸水				8		2	6/ 8 (0)	6/ 8 ( 0)
腹水				1			0/ 1 (0)	0/ 1 ( 0)
その他		1		1		1	1/ 3 (33.3)	1/ 3 (33.3)

CR : complete response (著効)、PR : partial response (有効)、MR : minor response (MRは奏効率の算定には加えていない。)、NC : no change (不変)、PD : progressive disease (進行)

\*1) 95%信頼区間 : 22.3~47.0% \*2) 95%信頼区間 : 23.6~49.1%

\*3) 症例によって複数の病変を有する。

※抗腫瘍効果の判定は乳癌研究会治療効果判定基準小委員会「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に従った。



## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### ■奏効までの期間及び奏効期間

CR、PR症例(n=21)において、腫瘍が50%以上縮小するまでの期間の中央値は41日であった。CRの2例において腫瘍が消失するまでの期間は90日と276日であった。CR、PR例の奏効期間の中央値は125日(36～305日)であった。

#### 副作用

乳癌を対象とする国内第Ⅱ相試験(3、24時間投与)の安全性評価症例82例における主な副作用は、末梢神経障害78.0%(64/82例)、関節痛48.1%(39/81例)、筋肉痛42.0%(34/81例)、および悪心・嘔吐40.2%(33/82例)、口内炎9.8%(8/82例)、下痢9.8%(8/82例)等の消化器症状であり、その他脱毛90.2%(74/82例)、発熱41.5%(34/82例)等が認められた。(詳細については101頁参照)

#### 臨床検査値に及ぼす影響

乳癌を対象とする国内第Ⅱ相試験(3、24時間投与)の安全性評価症例82例における主な臨床検査値異常は、白血球減少100%(82/82例)、好中球減少100%(82/82例)、ヘモグロビン減少82.9%(68/82例)、血小板減少9.8%(8/82例)等の骨髄抑制であり、ASTの上昇28.0%(23/82例)、ALTの上昇29.3%(24/82例)等の肝機能検査値異常、BUN上昇4.9%(4/81例)等の腎機能検査値異常であった。(詳細については102頁参照)

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 4. 胃癌に対する国内第Ⅱ相試験〈A法〉

試験方法

対 象：進行・再発胃癌 108例

用法及び用量：210mg/m<sup>2</sup>を3時間点滴静注し、少なくとも3週間休薬。

これを1コースとして21日毎にくり返し、少なくとも2コース(前期第Ⅱ相試験では4コース)以上投与する。

PDとなった場合は、その時点で投与を中止する。

#### 患者背景

背景因子		症例数(%)
登録症例数		108
適格例数		107(100)
性別	男	83(77.6)
	女	24(22.4)
年齢(歳)	中央値	61
	範囲	31~74
performance status	0	63(58.9)
	1	41(38.3)
	2	3( 2.8)
組織型	管状腺癌(高分化型)	11(10.3)
	管状腺癌(中分化型)	40(37.4)
	低分化腺癌	41(38.3)
	印環細胞癌	10( 9.3)
	乳頭腺癌	1( 0.9)
	粘液癌	2( 1.9)
	腺癌	1( 0.9)
	腺扁平上皮癌	1( 0.9)
前化学療法	なし	41(38.3)
	あり	66(61.7)
	含む5-FU系	54(50.5)
	含むCDDP	39(36.4)
	含むCPT-11	11(10.3)
病変部位	原発巣	40(37.4)
	肝	63(58.9)
	肺	5( 4.7)
	腹部リンパ節	58(54.2)
	他のリンパ節	17(15.9)
	その他	16(15.0)

注意：高齢者については用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすい。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 臨床成績

国内第Ⅱ相試験において、進行性・再発胃癌の適格例に対するタキソール注射液の奏効率は23.4%(25/107例)であった。

#### ■背景因子別抗腫瘍効果

背景因子		CR	PR	MR	NC	PD	評価 不能	適格例に対する 奏効率(%)	評価可能症例に 対する奏効率(%)
症例数		0	25	—	38	38	6	25/107 (23.4)	25/101 (24.8)
performance status	0	0	18	—	24	18	3	18/63 (28.6)	18/60 (30.0)
	1	0	7	—	13	19	2	7/41 (17.1)	7/39 (17.9)
	2	0	0	—	1	1	1	0/3	0/2
組織 診断名	管状腺癌(高分化型)	0	0	—	6	3	2	0/11 ( 0.0)	0/9
	管状腺癌(中分化型)	0	10	—	19	10	1	10/40 (25.0)	10/39 (25.6)
	低分化腺癌	0	10	—	11	17	3	10/41 (24.4)	10/38 (26.3)
	印環細胞癌	0	4	—	2	4	0	4/10 (40.0)	4/10 (40.0)
	乳頭腺癌	0	1	—	0	0	0	1/1	1/1
	粘液癌	0	0	—	0	2	0	0/2	0/2
	腺癌	0	0	—	0	1	0	0/1	0/1
	腺扁平上皮癌	0	0	—	0	1	0	0/1	0/1
前 化学 療法	前化学療法なし	0	10	—	14	16	1	10/41 (24.4)	10/40 (25.0)
	前化学療法あり	0	15	—	24	22	5	15/66 (22.7)	15/61 (24.6)
	含む5-FU系	0	12	—	22	18	2	12/54 (22.2)	15/52 (23.1)
	含むCDDP	0	8	—	13	14	4	8/39 (20.5)	8/35 (23.9)
	含むCPT-11	0	4	—	3	3	1	4/11 (36.4)	4/10 (40.0)
原発巣	0	0	4	23	4	9	0/40 ( 0.0)	0/31 ( 0.0)	
肝	1	13	1	20	21	7	14/63 (22.2)	14/56 (25.0)	
肺	0	1	0	2	2	0	1/5	1/5	
腹部リンパ節	0	13	1	25	14	5	13/58 (22.4)	13/53 (24.5)	
他のリンパ節	0	3	1	7	4	2	3/17 (17.6)	3/15 (20.0)	
その他	0	1	0	6	7	2	1/16 ( 6.3)	1/14 ( 7.1)	

CR：著効、PR：有効、MR：minor response (二方向測定可能病変の50%以上又は一方向測定可能病変の30%以上の縮小が4週未満持続する症例及び、二方向測定可能病変の25%以上50%未満の縮小が4週間以上持続した症例。但しMRは奏効率の算定には加えていない。)、NC：不変、PD：進行

有効性の判定はWHOの癌治療結果報告基準に従い、原発巣に関する判定は胃癌研究会「胃癌取り扱い規約(改訂第12版)」の「胃癌の薬物療法・放射線療法の記載」を基準として評価を行った。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 副作用

胃癌を対象とする国内第Ⅱ相試験(3時間投与)の安全性評価症例107例における主な副作用は、脱毛(85.0%)、知覚障害(70.1%)、筋肉痛(43.0%)、関節痛(42.1%)及び悪心・嘔吐、下痢、口内炎等の消化器症状であった。(詳細については103頁参照)

#### 臨床検査値に及ぼす影響

胃癌を対象とする国内第Ⅱ相試験(3時間投与)の安全性評価症例107例における主な臨床検査値異常は、白血球減少(86.0%)、好中球減少(91.6%)、ヘモグロビン減少(78.5%)、血小板減少(4.7%)等の骨髄抑制であった。また、AST上昇(51.4%)、ALT上昇(53.3%)等の肝機能検査値異常、BUN上昇(18.7%)等の腎機能検査値異常が認められた。(詳細については105頁参照)

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

白血球減少及び好中球減少

#### ■白血球減少

白血球数が最低値に至るまでの日数は約1～2週間で、回復するまでの日数は約1週間であった。

G-CSF	コース数	Grade					最低値(/mm <sup>3</sup> ) 中央値(範囲)	最低値に至るまで の日数(日) 中央値(範囲)	4,000/mm <sup>3</sup> 以上 に回復するまでの 日数(日) 中央値(範囲)
		0	I	II	III	IV			
未使用	285	99	91	75	20	0	2,900 (1,100～3,900)	12 (4～35)	8 (2～35)
使用	53	2	9	17	23	2	2,050 (740～3,500)	11 (6～21)	3 (1～11)

G-CSF granulocyte colony stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子

#### ■好中球減少

好中球数が最低値に至るまでの日数は約1～2週間で、回復するまでの日数は約1週間であった。

G-CSF	コース数	Grade					最低値(/mm <sup>3</sup> ) 中央値(範囲)	最低値に至るまで の日数(日) 中央値(範囲)	2,000/mm <sup>3</sup> 以上 に回復するまでの 日数(日) 中央値(範囲)
		0	I	II	III	IV			
未使用	282	83	44	66	47	42	1,055 (89～1,979)	13 (6～46)	7 (1～49)
使用	53	3	1	6	13	30	354.5 (40～1,607)	11 (6～14)	4 (1～13)

G-CSF granulocyte colony stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 5. 子宮体癌に対する国内第Ⅱ相試験〈A法〉

試験方法

対 象：進行・再発子宮体癌 23例

用法及び用量：210mg/m<sup>2</sup>を3時間点滴静注し、少なくとも3週間休薬。

これを1コースとして21日毎にくり返し、原則として2コース以上投与する。

PDとなった場合は、その時点で投与を中止する。

#### 患者背景

背景因子		症例数(%)
総症例数		23
年齢(歳)	中央値	60
	範囲	30~72
performance status	0	14 (60.9)
	1	7 (30.4)
	2	2 ( 8.7)
組織型	類内膜腺癌	15 (65.2)
	腺棘細胞癌	2 ( 8.7)
	漿液性腺癌	2 ( 8.7)
	明細胞腺癌	2 ( 8.7)
	腺扁平上皮癌	1 ( 4.3)
	混合癌	1 ( 4.3)
進行/再発	進行	
	Ⅲ期	2 ( 8.7)
	Ⅳ期	4 (17.4)
	再発	17 (73.9)
前化学療法	なし	10 (43.5)
	あり	13 (56.5)
	CDDP+CPA+THP	3
	CDDP+CPA+Epi-ADM	1
	ADM+CDDP+CPA	3
	CDDP+THP	1
	CBDCa+CPA	2
	CDDP	1
	CDDP+CPA+THP, 5'-DFUR	1
	CDDP+CPA+THP, 5'-DFUR, VP-16	1
前放射線療法	なし	20 (87.0)
	あり	3 (13.0)

注意：高齢者については用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすい。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 臨床成績

国内第Ⅱ相試験において、進行・再発子宮体癌の適格例に対するタキソール注射液の奏効率\*は30.4% (7/23例)であった。

#### ■背景因子・病変部位別抗腫瘍効果

背景因子		CR	PR	MR	NC	PD	評価不能	適格例に対する奏効率* <sup>1)</sup> (%)	評価可能症例に対する奏効率* <sup>2)</sup> (%)
症例数		0	7	3	7	5	1	7/23 (30.4)	7/23 (30.4)
performance status	0	0	5	2	3	3	1	5/14 (35.7)	5/14 (35.7)
	1	0	1	1	4	1	0	1/7	1/7
	2	0	1	0	0	1	0	1/2	1/2
組織診断名	類内膜腺癌	0	5	3	2	4	1	5/15 (33.3)	5/15 (33.3)
	腺扁平上皮癌	0	0	0	1	0	0	0/1	0/1
	腺棘細胞癌	0	0	0	2	0	0	0/2	0/2
	漿液性腺癌	0	1	0	0	1	0	1/2	1/2
	明細胞腺癌	0	1	0	1	0	0	1/2	1/2
	混合癌	0	0	0	1	0	0	0/1	0/1
進行	Ⅲ期	0	1	1	0	0	0	1/2	1/2
	Ⅳ期	0	0	1	0	3	0	0/4	0/4
再発		0	6	1	7	2	1	6/17 (35.3)	6/17 (35.3)
前化学療法	なし	0	6	2	0	2	0	6/10 (60.0)	6/10 (60.0)
	あり	0	1	1	7	3	1	1/13 ( 7.7)	1/13 ( 7.7)
前放射線療法	なし	0	6	3	5	5	1	6/20 (30.0)	6/20 (30.0)
	あり	0	1	0	2	0	0	1/3	1/3

病変部位	CR	PR	MR	NC	PD	評価不能	奏効症例数* <sup>3)</sup>
原発巣			1		1	1	0/2
骨盤内		1		4	1		1/6
腹腔内	2	1	1	1	2	1	3/7
肺	1	1	3	3		1	2/8
肝				1	2		0/3
所属リンパ節	1	4	1	1		1	5/7
縦隔リンパ節				1			0/1
大網		1					1/1
膀胱						1	
脾臓				1			0/1

CR : complete response (著効)、PR : partial response (有効)、MR : minor response (二方向測定可能病変の50%以上又は一方向測定可能病変の30%以上の縮小が4週未満持続する症例及び、二方向測定可能病変の25%以上50%未満の縮小が4週間以上持続した症例。但しMRは奏効率の算定には加えていない。)、NC : no change (不変)、PD : progressive disease (進行)

\*1) 95%信頼区間 : 13.2~52.9% \*2) 95%信頼区間 : 13.9~54.9%

\*3) NEを除いた奏効症例数

\*奏効率は「婦人科がん化学療法の直接効果判定基準」に従い、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)も参考とした。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### ■奏効までの期間及び奏効期間

50%以上 縮小までの期間	症例数(PR) 中央値 範囲	7例 43日 11～69日
PR奏効期間	症例数(PR) 中央値 範囲	7例 119日 41～204日

\*奏効は「婦人科がん化学療法直接効果判定基準」に従い、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)も参考とした。

#### 副作用

子宮体癌を対象とする国内第Ⅱ相試験の安全性評価症例23例における主な副作用は脱毛(100%)、感覚減退(87.0%)、疲労(73.9%)、関節痛(69.6%)、筋痛(69.6%)、疼痛(56.5%)、悪心(47.8%)、潮紅(47.8%)、便秘(30.4%)、下痢(30.4%)等であった。(詳細については106頁参照)

#### 臨床検査値に及ぼす影響

子宮体癌を対象とする国内第Ⅱ相試験の安全性評価症例23例における主な臨床検査値異常は、好中球数減少(100%)、白血球数減少(95.7%)、ヘモグロビン減少(65.2%)、ヘマトクリット減少(52.2%)、赤血球数減少(52.2%)、血小板数減少(21.7%)等の血液一般検査異常であった。また、血中ビリルビン増加(26.1%)、AST増加(47.8%)等の肝機能検査値異常、BUN増加(30.4%)、血中クレアチニン増加(21.7%)等の腎機能検査値異常が認められた。(詳細については108頁参照)



## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

白血球減少及び好中球減少

#### ■白血球減少

白血球数が最低値に至るまでの日数は約1～2週間で、回復するまでの日数は約1週間であった。

G-CSF	コース数	Grade					最低値(/mm <sup>3</sup> )* 中央値(範囲)	最低値に至るまで の日数(日)* 中央値(範囲)	Grade0に回復する までの日数(日)** 中央値(範囲)
		0	I	II	III	IV			
未使用	67	15	17	30	5	0	2,705 (1,300~4,200)	11.5 (3~18)	7 (1~17)
使用	29	1	3	12	13	0	2,000 (1,020~3,200)	11 (5~16)	4 (2~39)

\*Grade0のコースを除いて集計

\*\*回復したコースのみで集計

G-CSF granulocyte colony stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子

#### ■好中球減少

好中球数が最低値に至るまでの日数は約1～2週間で、回復するまでの日数は約1週間であった。

G-CSF	コース数	Grade					最低値(/mm <sup>3</sup> )* 中央値(範囲)	最低値に至るまで の日数(日)* 中央値(範囲)	Grade0に回復する までの日数(日)** 中央値(範囲)
		0	I	II	III	IV			
未使用	67	7	10	21	25	4	1,044 (304~1,877)	15 (6~18)	7 (3~35)
使用	29	0	0	0	15	14	609 (126~998)	13 (5~16)	3 (2~31)

\*Grade0のコースを除いて集計

\*\*回復したコースのみで集計

G-CSF granulocyte colony stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### ②B法

本剤100mg/m<sup>2</sup>単独1時間点滴静注のB法による第Ⅱ相試験は、乳癌患者69例を対象として実施された。適格例に対する奏効率は、下表のとおりであった。

#### 国内第Ⅱ相試験成績

疾患名	適格症例数	奏効例数 CR+PR	奏効率 (%)
乳癌	69	31	44.9

CR：complete response (著効)

PR：partial response (有効)

奏効率：奏効例数(CR+PR)/適格症例数

#### 1. 乳癌に対する国内第Ⅱ相試験〈B法〉

##### 試験方法

対 象：進行又は再発の乳癌患者(前化学療法1レジメン；術後補助化学療法の有無は問わない) 69例

用法及び用量：前投薬を行った後、100mg/m<sup>2</sup>(前化学療法にて末梢神経障害を誘発することが知られている薬剤が使用された症例では80mg/m<sup>2</sup>も可とする)を1週間に1回、1時間以上かけて点滴静注する。これを6週連続で行い、2週休薬した時点で1コースとし、原則として1コース以上投与する。PDとなった場合は、その時点で投与を中止する。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 患者背景

背景因子		症例数(%)	
登録症例数		69	
有効性評価対象症例数		69 (100)	
年齢(歳)	中央値 範囲	55.0 27~74	
performance status	0	49 (71.0)	
	1	17 (24.6)	
	2	3 ( 4.3)	
組織型	浸潤性乳管癌(亜分類不能)	7 (10.1)	
	浸潤性乳管癌(乳頭腺管癌)	14 (20.3)	
	浸潤性乳管癌(充実腺管癌)	20 (29.0)	
	浸潤性乳管癌(硬癌)	24 (34.8)	
	浸潤性小葉癌	1 ( 1.4)	
	粘液癌	2 ( 2.9)	
	髄様癌	1 ( 1.4)	
進行 再発		4 ( 5.8) 65 (94.2)	
前化学療法	無	1 ( 1.4)	
	有	68 (98.6)	
	術後補助化学療法	29 (42.0)	
	転移巣化学療法 両療法実施	15 (21.7) 24 (34.8)	
アンストラサイクリン系薬剤	無	18 (26.1)	
	有	51 (73.9)	
	術後補助化学療法	26 (37.7)	
	転移巣化学療法 両療法実施	20 (29.0) 5 ( 7.2)	
ホルモンレセプター	エストロゲン	陽性	34 (49.3)
		陰性	29 (42.0)
		不明又は未検	6 ( 8.7)
	プロゲステロン	陽性	27 (39.1)
		陰性	36 (52.2)
		不明又は未検	6 ( 8.7)

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

病変部位*		症例数(%)
軟部組織	原発巣・対側乳房	2( 2.9)
	皮膚	10(14.5)
	リンパ節	25(36.2)
	頸部リンパ節	2( 2.9)
	腋窩リンパ節	1( 1.4)
	鎖骨上窩リンパ節	4( 5.8)
	胸骨傍リンパ節	4( 5.8)
	縦隔リンパ節	1( 1.4)
	前縦隔リンパ節	1( 1.4)
	骨	骨
内臓	肺	35(50.7)
	胸膜	14(20.3)
	肝	27(39.1)
	腹腔内貯留	1( 1.4)
	腹水	1( 1.4)

\*症例によって複数の病変を有する。

投与コース数(コース)	中央値	3.0
	範囲	1~13
総投与回数(回)	中央値	16.0
	範囲	1~68
投与間隔(日)	中央値	14.0
	範囲	13~21
	~13日	13例(6.5%)
	14日	160例(79.6%)
	51~21日	28例(13.9%)

注意：高齢者については用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすい。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 臨床成績

進行又は再発の乳癌患者(前化学療法1レジメン；術後補助化学療法の有無は問わない)、有効性評価対象症例69例に対するタキソール注射液B法の奏効率\*は44.9%(31/69例)であった。

#### ■背景因子・病変部位別抗腫瘍効果

背景因子		CR	PR	NC	PD	評価不能	奏効率* (評価不能含む)	奏効率* (評価不能除く)
症例数		3	28	26	9	3	31/69(44.9) <sup>*1)</sup>	31/66(47.0) <sup>*2)</sup>
performance status	0	2	22	18	5	2	24/49(49.0)	24/47(51.1)
	1	1	6	5	4	1	7/17(41.2)	7/16(43.8)
	2			3			0/3	0/3
組織型	浸潤性乳管癌(亜分類不能)		2	4	1		2/7	2/7
	浸潤性乳管癌(乳頭腺管癌)	1	5	5	1	2	6/14(42.9)	6/12(50.0)
	浸潤性乳管癌(充実腺管癌)	1	8	8	3		9/20(45.0)	9/20(45.0)
	浸潤性乳管癌(硬癌)	1	10	8	4	1	11/24(45.8)	11/23(47.8)
	浸潤性小葉癌		1				1/1	1/1
	粘液癌		2				2/2	2/2
	髓様癌			1			0/1	0/1
前化学療法	術後補助化学療法	3	12	10	3	1	15/29(51.7)	15/28(53.6)
	転移巣化学療法		5	7	2	1	5/15(33.3)	5/14(35.7)
	両療法実施		11	9	4		11/24(45.8)	11/24(45.8)
アンスラサイクリン系薬剤	無	1	5	8	3	1	6/18(33.3)	6/17(35.3)
	有	2	23	18	6	2	25/51(49.0)	25/49(51.0)
	術後補助化学療法	2	14	6	3	1	16/26(61.5)	16/25(64.0)
	転移巣化学療法		7	10	2	1	7/20(35.0)	7/19(36.8)
	両療法実施		2	2	1		2/5	2/5
Dose Intensity <sup>*3)</sup> (mg/m <sup>2</sup> /週)	~69	1	4	8	2		5/15(33.3)	5/15(33.3)
	70~79	1	10	3	1		11/15(73.3)	11/15(73.3)
	80~89	1	12	12	2		13/27(48.1)	13/27(48.1)
	90~99		2	2	1	1	2/6	2/5
	100~			1	3	2	0/6	0/4

CR : complete response (著効)、PR : partial response (有効)、NC : no change (不変)、PD : progressive disease (進行)

\*1) 95%信頼区間 : 32.9~57.4% \*2) 95%信頼区間 : 34.6~59.7%

\*3) (累積投与量(mg/m<sup>2</sup>)×7)/(最終投与日-初回投与日+7)

\*奏効率は「乳癌取扱い規約(第14版、日本乳癌学会編)」に基づく。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

病変部位*4)	CR	PR	MR	NC	PD	評価 不能	奏効率* (評価不能除く)
軟部組織 原発巣・対側乳房	1		1				1/2
皮膚		5	2	2		1	5/9
リンパ節	6	10	1	3	2	3	16/22 (72.7)
頸部リンパ節		1				1	1/1
腋窩リンパ節		1					1/1
鎖骨上窩リンパ節	1			3			1/4
胸骨傍リンパ節		2	1	1			2/4
縦隔リンパ節		1					1/1
前縦隔リンパ節			1				0/1
骨 骨	1			15	2	2	1/18 ( 5.6)
内臓 肺	2	16	5	8	1	3	18/32 (56.3)
胸膜		4		2	1	7	4/7
肝		9	5	7	4	2	9/25 (36.0)
腹腔内貯留				1			0/1
腹水						1	

CR : complete response (著効)、PR : partial response (有効)、NC : no change (不変)、PD : progressive disease (進行)

\*4) 症例によって複数の病変を有する。

\*奏効率は「乳癌取り扱い規約(第14版、日本乳癌学会編)」に基づく。

#### ■ 奏効までの期間及び奏効期間

	CR/PR開始確認日までの		CR期間 (日)	PR期間 (日)	CR 奏効期間 (日)	PR 奏効期間 (日)	全 奏効期間 (日)
	累積投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	期間(日)					
症例数	31例(CR+PR)		3例 (CR)	31例 (CR+PR)	3例 (CR)	31例 (CR+PR)	31例 (CR+PR)
中央値	700	50	64	113	75	140	238
範囲	300~3,900	21~313	57~499	29~590	63~499	36~590	91~631

・ CR期間 : 「初めてCRを確認した日」から「増悪日\*より前の最後にCRを確認した日」までの期間。

・ PR期間 : 「初めてPRを確認した日」から「増悪日\*より前の最後にPRを確認した日」までの期間。

・ CR奏効期間 : 「初めてCRを確認した日」から「増悪日\*」までの期間。

・ PR奏効期間 : 「初めてPRを確認した日」から「増悪日\*」までの期間。

・ 全奏効期間 : 「治療開始年月日」から「増悪日\*」までの期間。

※乳癌取り扱い規約に準じた病変の増悪(新病変出現も含む)、後治療開始、死亡のイベントが起きた最も早い日付とし、非増悪例については病変の最終測定日を打ち切り日として扱う。

\*奏効の定義は「乳癌取り扱い規約(第14版、日本乳癌学会編)」に基づく。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 副作用

進行又は再発の乳癌を対象とするB法による国内第Ⅱ相試験の安全性評価症例69例における主な副作用は、脱毛症97.1% (67/69例)、感覚減退(末梢神経障害)89.9% (62/69例)、疲労75.4% (52/69例)、筋痛55.1% (38/69例)、関節痛52.2% (36/69例)、悪心43.5% (30/69例)、爪の障害及び発疹が各42.0% (29/69例)、下痢36.2% (25/69例)、浮腫34.8% (24/69例)、鼻咽頭炎31.9% (22/69例)、便秘及び口内炎が各26.1% (18/69例)、味覚異常23.2% (16/69例)、嘔吐18.8% (13/69例)、体重増加15.9% (11/69例)、食欲不振、浮動性めまい、そう痒症及び潮紅が各14.5% (10/69例)、無力症13.0% (9/69例)、膀胱炎及び体重減少が各11.6% (8/69例)、発熱10.1% (7/69例)等が認められた。(詳細については109頁参照)

#### 臨床検査値に及ぼす影響

進行又は再発の乳癌を対象とするB法による国内第Ⅱ相試験の安全性評価症例69例における主な臨床検査値異常は、白血球数減少91.3% (63例/69例)、好中球数減少89.9% (62例/69例)、ヘモグロビン減少75.4% (52例/69例)、赤血球数減少50.7% (35例/69例)、血小板数増加11.6% (8例/69例)等の骨髄抑制であり、ALT上昇36.2% (25例/69例)、AST上昇33.3% (23例/69例)、LDH上昇31.9% (22例/69例)、アルブミン減少20.3% (14例/69例)、血中ビリルビン上昇及びALP上昇13.0% (9例/69例)等の肝機能検査値異常やCRP増加59.0% (36例/61例)等が認められた。(詳細については112頁参照)

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### 白血球減少及び好中球減少

##### ■白血球減少

コース数	Grade					最低値(/mm <sup>3</sup> ) 中央値(範囲)	最低値に至るまで の日数(日) 中央値	4,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復 するまでの日数(日) 中央値
	0	I	II	III	IV			
268	55	51	123	39		2,700 (1,000~7,300)	22	14

##### ■好中球減少

コース数	Grade					最低値(/mm <sup>3</sup> ) 中央値(範囲)	最低値に至るまで の日数(日) 中央値	2,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復 するまでの日数(日) 中央値
	0	I	II	III	IV			
268	51	77	90	43	7	1,475.5 (100~4,818)	22	13

海外臨床試験(外国人のデータ)<sup>6),11)</sup>

海外における第II相試験は、本剤単独3時間点滴静注の3週間隔投与(用量175mg/m<sup>2</sup>又は135mg/m<sup>2</sup>)として、卵巣癌患者、乳癌患者を対象に実施された。各奏効率は以下のとおりであった。

海外第II相試験成績<sup>6),11)</sup>

疾患名	症例数	奏効例数 CR+PR	奏効率 (%)
卵巣癌 <sup>6)</sup>	195	29	14.9

症例数：135mg/m<sup>2</sup>群の有効性解析対象症例数 CR：complete response(著効)  
PR：partial response(有効) 奏効率：奏効例数(CR+PR)/症例数

乳癌 <sup>11)</sup>	471	116	24.6
-------------------	-----	-----	------

症例数：全無作為化例数 CR：complete response(著効)

PR：partial response(有効) 奏効率：奏効例数(CR+PR)/全無作為化例数

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果、3. 用法及び用量」の項を参照のこと。



## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### (4) 検証的試験

- 1) 有効性検証試験：該当資料なし
- 2) 安全性試験：該当資料なし

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査：使用成績調査3,169例を含む副作用及び臨床検査値異常については、「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績(7)その他」、「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用」の項を参照のこと。

特定使用成績調査(特別調査)：平成13年7月から平成14年12月にかけて「タキソール注 特別調査」(新しい前投薬法における過敏反応の発生状況)の調査結果の概略は、以下のとおりである。

##### 調査結果の概略

1. リン酸デキサメタゾンナトリウム、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ラニチジン塩酸塩(またはファモチジン)の3剤すべての前投薬を投与約30分前に施行する新しい前投薬法における過敏反応の発生状況を確認するために、中央登録方式(事前症例登録制)により本特別調査を実施した。
2. 本調査における過敏反応発現症例率は13.04%(33/253)であり、従来の前投薬法での過敏反応発現症例率11.89%(222/1,867)[本剤の使用成績調査結果]と比較して、ほぼ同様の結果であった。
3. 本調査では重篤な過敏反応の発現は1例のみでした。33例中再投与された20例中再発は10例にみられたがいずれも回復または軽快しました。なお、過敏反応の発現時間、クール数、回復時間に一定の傾向は認められなかった。
4. 従来の前投薬法と同様に投与約30分前にすべての前投薬を実施する簡易投与法にて本剤を投与した場合においても、過敏反応の発現を十分にコントロール可能であることが示唆された。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

市販後臨床試験：未治療の進行非小細胞肺癌を対象としたパクリタキセル、ゲムシタビン、ビンレルビンの市販後臨床第Ⅲ相試験（以下、FACS研）においてパクリタキセルとカルボプラチンとの併用療法、ゲムシタビンとシスプラチンとの併用療法並びにビンレルビンとシスプラチンとの併用療法に対し、イリノテカンとシスプラチンとの併用療法を対照群として、非劣性が検討された。

その結果、パクリタキセルとカルボプラチン併用群の有効性評価対象145例における奏効率、生存期間中央値、1年生存率は32.4%、12.3ヵ月、51.0%であり<sup>12)</sup>、安全性評価対象148例において認められた臨床検査値異常及び副作用は下表のとおりであった。

#### ■非小細胞肺癌における市販後臨床試験(FACS研)での主な副作用発現頻度一覧表

##### 血液学的臨床検査値異常

副作用等の種類 (MedDRA/J version7.1SOC,PT)		発現症例数 (発現率%)	Grade3*1以上の 発現症例数(発現率%)
臨床検査	赤血球数減少	121 (81.8)	18 (12.2)
	白血球数減少	140 (94.6)	67 (45.3)
	好中球数減少	140 (94.6)	130 (87.8)
	血小板数増加	9 (6.1)	0 (0)
	血小板数減少	90 (60.8)	16 (10.8)
	ヘモグロビン減少	123 (83.1)	22 (14.9)

##### 血液学的臨床検査値異常以外の副作用等

副作用等の種類 (MedDRA/J version7.1SOC,PT)		発現症例数 (発現率%)	Grade2*1以上の 発現症例数(発現率%)
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	26 (17.6)	26 (17.6)
代謝および栄養障害	食欲不振	110 (74.3)	48 (32.4)
精神障害	不眠症	26 (17.6)	1 (0.7)
神経系障害	浮動性めまい	17 (11.5)	1 (0.7)
	味覚異常	15 (10.1)	1 (0.7)
	頭痛	31 (20.9)	4 (2.7)
	運動障害	15 (10.1)	4 (2.7)
	感覚障害	87 (58.8)	25 (16.9)
	感覚減退	37 (25.0)	9 (6.1)
血管障害	潮紅	35 (23.6)	2 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	しゃっくり	29 (19.6)	10 (6.8)
胃腸障害	胃不快感	12 (8.1)	1 (0.7)
	便秘	65 (43.9)	56 (37.8)
	下痢	45 (30.4)	10 (6.8)
	悪心	106 (71.6)	37 (25.0)
	口内炎	20 (13.5)	7 (4.7)
	嘔吐	63 (42.6)	33 (22.3)

\*1：NCI-CTC version 2.0(日本語版JCOG版)に従って判定

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

副作用等の種類 (MedDRA/J version7.1SOC,PT)		発現症例数 (発現率%)	Grade2*1以上の 発現症例数(発現率%)
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	128 (86.5)	66 (44.6)
	そう痒症	16 (10.8)	5 (3.4)
	発疹	39 (26.4)	15 (10.1)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	110 (74.3)	32 (21.6)
	筋痛	97 (65.5)	26 (17.6)
全身障害および投与局所様態	注射部位反応	19 (12.8)	8 (5.4)
	倦怠感	117 (79.1)	42 (28.4)
	発熱	33 (22.3)	9 (6.1)
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	75 (50.7)	22 (14.9)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	65 (43.9)	9 (6.1)
	血中アルブミン減少	56 (37.8)	13 (8.8)
	血中ビリルビン増加	51 (34.5)	18 (12.2)
	血中カルシウム減少	26 (17.6)	5 (3.4)
	血中クロール減少	51 (34.5)	2 (1.4)
	血中クロール増加	16 (10.8)	0 (0.0)
	血中クレアチニン増加	12 (8.1)	3 (2.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	45 (30.4)	3 (2.0)
	血中カリウム減少	21 (14.2)	3 (2.0)
	血中カリウム増加	22 (14.9)	3 (2.0)
	血中ナトリウム減少	56 (37.8)	10 (6.8)
	血中尿素減少	13 (8.8)	0 (0.0)
	血中尿素増加	54 (36.5)	4 (2.7)
	尿中ブドウ糖陽性	25 (16.9)	8 (5.4)
	総蛋白減少	65 (43.9)	3 (2.0)
	体重減少	28 (18.9)	6 (4.1)
	尿中蛋白陽性	42 (28.4)	6 (4.1)
	血中アルカリホスファターゼ増加	35 (23.6)	4 (2.7)

\*1: NCI-CTC version 2.0 (日本語版JCOG版)に従って判定

(社内集計)

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績(6)治療的使用」の「市販後臨床試験」の項を参照のこと。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

#### (7) その他

安全性に関する概要

##### 1) 国内臨床試験

##### ① A法(再審査終了時及び効能追加時の集計)<sup>7)~10)</sup>

総症例3,817例(承認時500例、使用成績調査3,169例及び市販後臨床試験148例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は83.3%(3,181例/3,817例)であり、主な副作用は末梢神経障害(37.6%)、関節痛(23.5%)、筋肉痛(18.7%)及び悪心(21.3%)、嘔吐(15.0%)等の消化器症状であり、その他脱毛(30.5%)、発熱(11.0%)等が認められた。臨床検査値異常は白血球数減少(48.5%)、好中球数減少(43.8%)、ヘモグロビン減少(16.6%)、血小板数減少(10.6%)等の骨髄抑制が主であり、AST上昇(8.0%)、ALT上昇(9.4%)等の肝機能検査値異常、BUN上昇(4.0%)等の腎機能検査値異常が認められた。また、臨床試験における間質性肺炎の発現率は、1.6%(6例/373例)であった。

##### ② B法(用法追加時)

安全性評価対象181例(承認外の「効能・効果」に対する臨床試験の112例を含む)において報告された主な副作用及び臨床検査値異常変動は下表のとおりである。また、臨床試験における間質性肺炎の発現率は、2.2%(4例/181例)であった。

主な副作用発現率(10%以上の副作用)

総投与量(中央値)	1,100mg/m <sup>2</sup>	
	全体	Grade3以上
副作用		
脱毛症	92.3%	— <sup>a</sup>
発疹	37.6%	1.1%
爪の障害	20.4%	— <sup>a</sup>
感覚減退 <sup>b</sup>	76.8%	5.0%
味覚異常	12.7%	— <sup>a</sup>
浮動性めまい	11.0%	0.6%
疲労	70.2%	2.8%
浮腫	17.1%	0.6%
発熱	12.2%	0%
悪心	39.2%	2.2%
嘔吐	18.2%	1.7%
下痢	29.8%	1.1%
便秘	22.1%	3.9%
食欲不振	21.0%	1.7%
口内炎	17.7%	0%
筋痛	43.1%	0%
関節痛	39.8%	0%
鼻咽頭炎	18.2%	0%
体重減少	12.7%	0.6%
体重増加	10.5%	0%
高血圧	12.7%	1.1%

判定基準:[NCI-CTC version 2]

a NCI-CTCではGrade3~4の評価基準がない

b しびれ等の末梢神経障害

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績 (つづき)

主な臨床検査値異常(10%以上の臨床検査値異常)

臨床検査値異常変動項目	1,100mg/m <sup>2</sup>	
	全体	Grade3以上
白血球数減少	77.9% (141/181)	24.3% (44/181)
好中球数減少	75.1% (136/181)	31.5% (57/181)
ヘモグロビン減少	74.0% (134/181)	4.4% (8/181)
赤血球数減少	62.4% (113/181)	—
血小板数増加	16.0% (29/181)	—
ALT上昇	38.1% (69/181)	1.1% (2/181)
AST上昇	28.7% (52/181)	1.1% (2/181)
LDH上昇	26.5% (48/181)	—
ALP上昇	10.6% (19/180)	0.6% (1/180)
CRP増加	52.6% (90/171)	—
血中アルブミン減少	27.6% (50/181)	1.1% (2/181)
総蛋白減少	22.2% (40/180)	—
血中ナトリウム減少	16.7% (30/180)	3.9% (7/180)
血中カリウム増加	15.6% (28/180)	1.1% (2/180)
尿中蛋白陽性	12.7% (22/173)	0.6% (1/173)
BUN上昇	11.6% (21/181)	—

判定基準:[NCI-CTC version 2]

国内の第Ⅱ相試験においては、本剤との因果関係が完全には否定できない死亡例が5例(脳出血1例、循環不全1例、腎不全・心不全1例、DIC症候群による腎不全1例、DIC症候群1例)に認められた。

#### 2) 海外臨床試験(外国人のデータ)<sup>6), 11)</sup>

本剤投与による安全性評価症例1,106例中(本剤単独3時間点滴静注の3週間隔投与(用量175mg/m<sup>2</sup>又は135mg/m<sup>2</sup>)による臨床試験の651例を含む)、主な副作用は筋肉痛・関節痛(61.4%)、末梢神経障害(59.3%)及び悪心・嘔吐(50.8%)、腹痛(39.8%)、下痢(35.7%)等の消化器症状であり、その他脱毛(88.7%)、無力症(64.0%)、発熱(33.5%)等が認められた。主な臨床検査値異常は白血球減少(90.3%)、好中球減少(88.7%)、ヘモグロビン減少(72.3%)、血小板減少(15.6%)等の骨髄抑制であり、AST(29.7%)、ALT(37.6%)の上昇等の肝機能検査値異常、BUN上昇(32.2%)等の腎機能検査値異常が認められた。

外国の第Ⅱ相試験においては、本剤との因果関係が完全には否定できない死亡例が9例(敗血症7例、低血圧1例、肺炎/肺・腎機能不全1例)に認められた。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果、3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

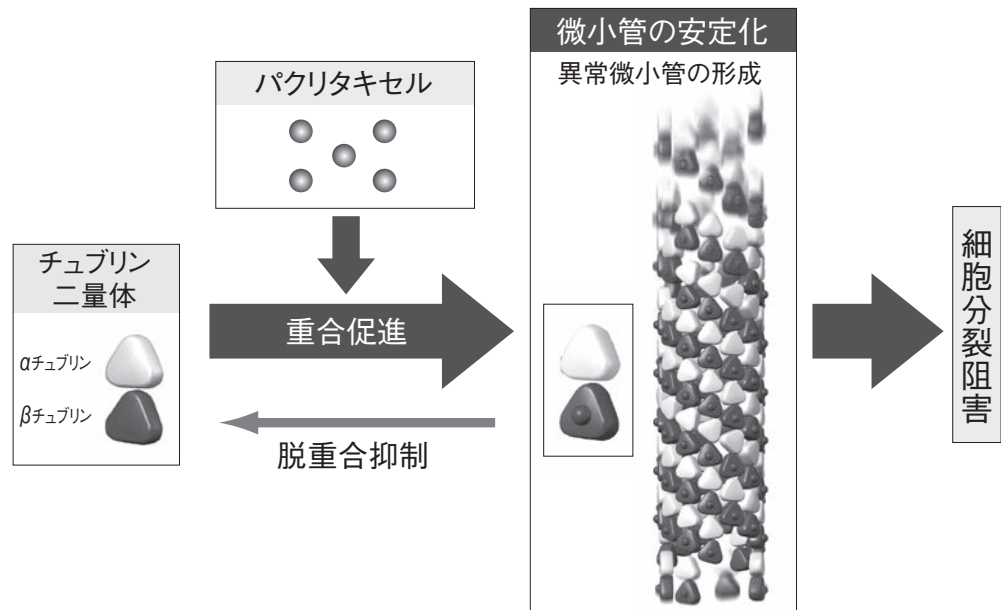
ドセタキセル水和物(一般名)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

微小管はチューブリンによって構成されている。チューブリンは $\alpha$ 、 $\beta$ の2つのサブユニットがあり、これらが円筒状に配列して中空の蛋白線維を構成している。微小管は細胞内に様々な構造で分布し、それぞれの機能を担っている。パクリタキセルはこの微小管重合を促進・安定化する。その結果、細胞分裂期(M期)において紡錘体(微小管から成る)の形成や機能に影響を及ぼし、細胞周期をM期に停止させ細胞障害性を発揮すると考えられる。



#### 1) 殺細胞作用様式 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

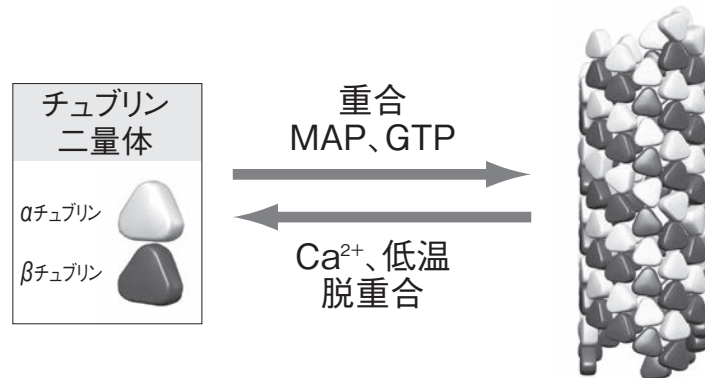
パクリタキセルはシスプラチン(以下CDDP)感受性ヒト卵巣癌細胞株(KF1)及びCDDP耐性ヒト卵巣癌細胞株(KFrb)と共に培養した結果、12時間後、24時間後に両細胞株において $G_2+M$ 期の蓄積、 $G_0+G_1$ 期の減少が認められた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

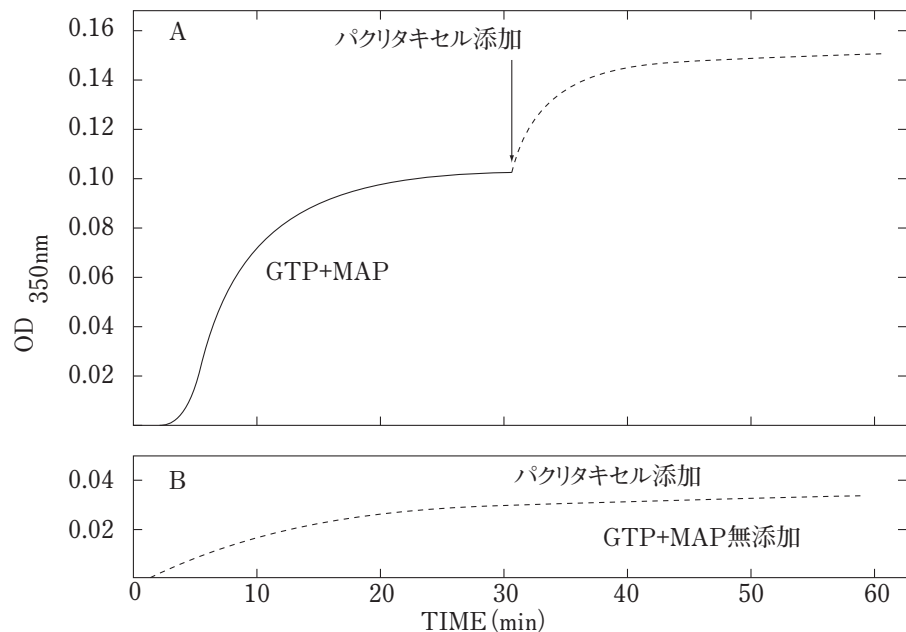
### 2. 薬理作用 (つづき)

#### 2) 微小管の動的平衡に及ぼす作用 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

細胞内ではチューブリンの重合と脱重合が同時に起こり、微小管とチューブリン2量体が動的平衡状態にある。この平衡状態は温度、チューブリン濃度、カルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 濃度、GTP及び微小管結合蛋白 (MAP) などで影響を受ける。



チューブリン2量体はGTP、MAP存在下 (A) では動的平衡が微小管形成に動くが、パクリタキセルはGTP、MAP非存在下 (B) においても微小管蛋白重合を促進させる。また、パクリタキセルにより生成した微小管は極めて安定であり、通常の脱重合条件である $\text{Ca}^{2+}$ の存在や低温処理によってもチューブリン2量体に戻らない。



#### 3) チューブリンとの結合位置<sup>15)</sup>

パクリタキセルはβサブユニットと結合するといわれている。

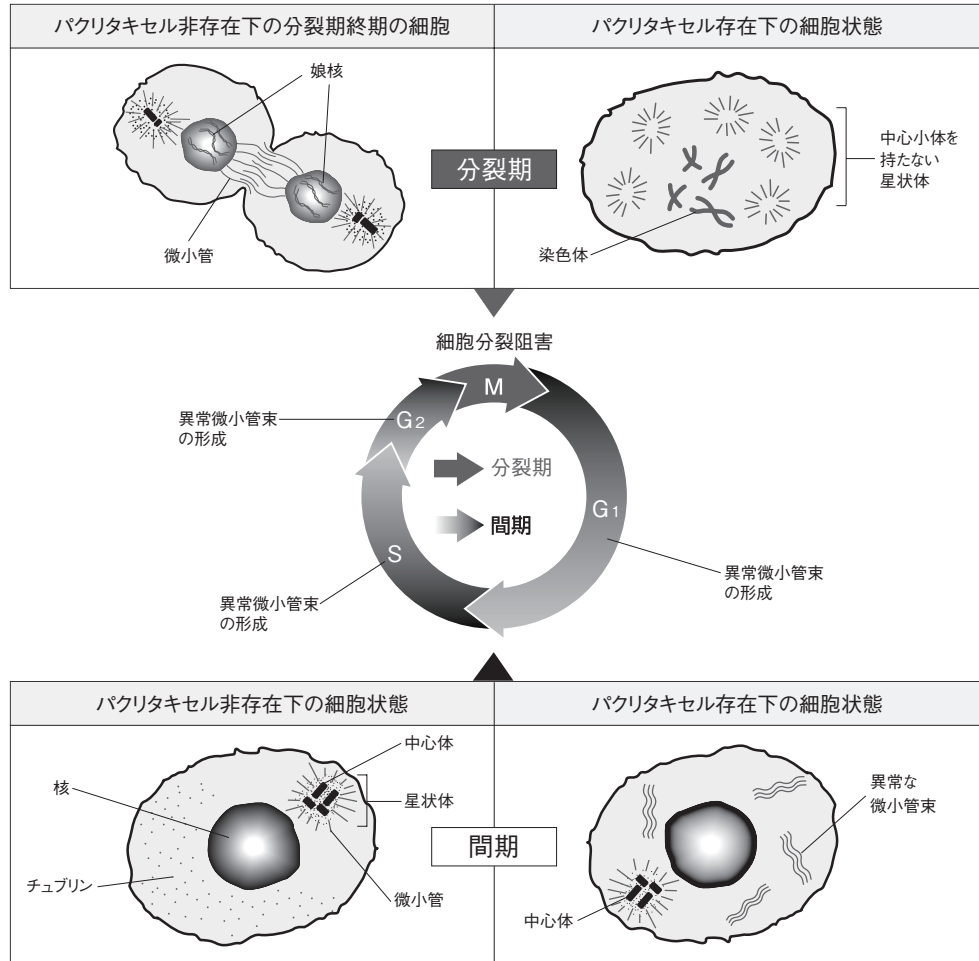


# VI. 薬効薬理に関する項目

## 2. 薬理作用 (つづき)

### 4) 細胞内微小管の形態に与える影響<sup>16),17)</sup>

パクリタキセルは有糸分裂期 (G<sub>2</sub>/M期) に作用し多形星状体 (aster) を、また細胞周期を通じて微小管束 (bundle) を生成させる。





## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. 薬理作用 (つづき)

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 培養癌細胞に対する増殖阻害作用 (*in vitro*)

ヒト9腫瘍系の以下の培養癌細胞株でのIC<sub>50</sub> (50%増殖阻害濃度)は以下のとおりであった。

腫瘍系		IC <sub>50</sub> (nM)	腫瘍系		IC <sub>50</sub> (nM)		
白血病/ リンフォーマ系*	CCRF	<2.5	脳腫瘍系*	SF-268	3		
	HL-60(TB)	<2.5		SF-295	3.5		
	K-562	<2.5		SF-539	2.5		
	MOLT-4	<2.5		SNB-19	21		
	RPMI-8826	<2.5		SNB-75	7.1		
小細胞肺癌系*	DMS-114	<2.5		SNB-78	5.1		
	DMS-273	<2.5		U251	<2.5		
非小細胞肺癌系	A549/ATCC HOP-18 HOP-62 HOP-92 NCI-H226 NCI-H23	<2.5 8 8.2 3.1 3.8		メラノーマ系*	LOXIMVI	<2.5	
					M19-MEL	<2.5	
					SK-MEL-2	6.1	
			SK-MEL-5		<2.5		
			UACC-257		5.1		
	NCI-H322M NCI-H460 NCI-H522 EKVX	<2.5 <2.5 <2.5 30	卵巣癌系	UACC62	3.8		
				IGROV1	<2.5		
				OVCAR-3	<2.5		
				OVCAR-4	<2.5		
大腸癌系*	COLO205 DLD-1 HCC-2998 HCT-116 HCT-15 HT29 KM12 KM20L2 SW620	<2.5 25 <2.5 <2.5 214 <2.5 <2.5 <2.5 <2.5	腎癌系*	OVCAR-5	11,000		
				OVCAR-8	<2.5		
				SK-OV-3	5		
				A498	25		
			CAKI-1 RXF-393 SN12C SN12K1 UO-31	<2.5 <2.5 <2.5 <2.5 2,000	乳癌系	MCF-7	<2.5

\*：国内承認外癌種

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. 薬理作用 (つづき)

2) ヒト子宮体癌細胞に対する増殖阻害作用 (*in vitro*)<sup>18)</sup>

ヒト子宮体癌系培養細胞株におけるIC<sub>50</sub> (50%増殖阻害濃度) は以下のとおりであった。

腫瘍系	IC <sub>50</sub> (ng/mL)	
子宮体癌系	RL95-2	0.68
	KLE	1.0
	UM-EC-1	0.47
	UM-EC-2	0.85
	UM-EC-3	0.46
	UT-EC-2A	1.0
	UT-EC-2B	2.0
	UT-EC-2C	0.42
	UT-EC-3	0.49
	平均	0.82

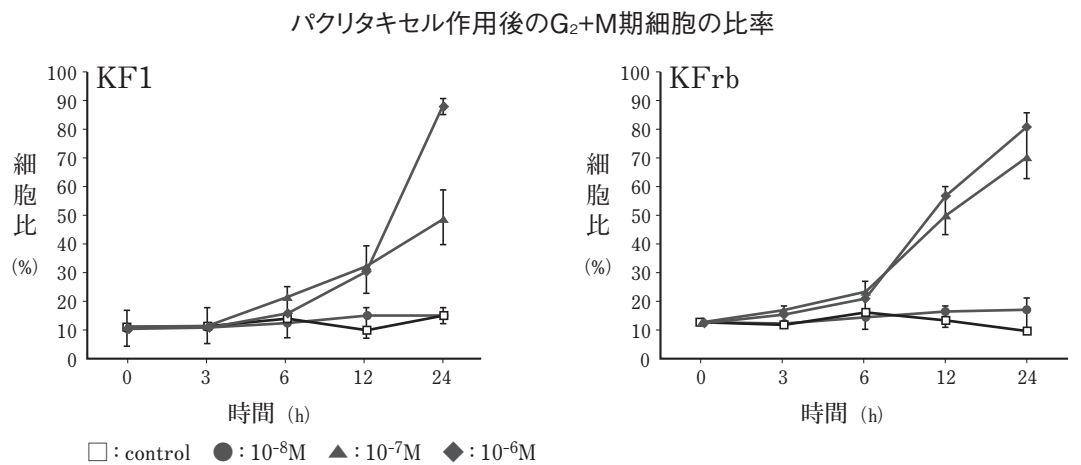
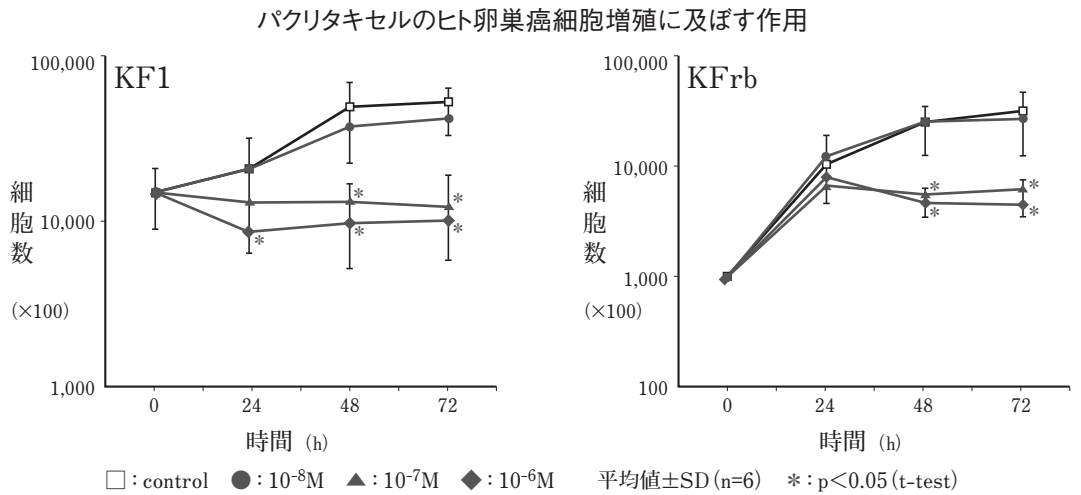
注意：本剤の効能又は効果は「卵巣癌」、「非小細胞肺癌」、「乳癌」、「胃癌」、「子宮体癌」、「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、「再発又は遠隔転移を有する食道癌」、「血管肉腫」、「進行又は再発の子宮頸癌」及び「再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)」である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. 薬理作用 (つづき)

3) シスプラチン(CDDP)感受性(KF1)及び耐性(KFrb)ヒト卵巣癌細胞に対する抗腫瘍効果(*in vitro*)<sup>13), 19)</sup>

パクリタキセルは $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ MでKF1及びKFrbの細胞増殖を抑制した。その時、両細胞で $G_2$ +M期の顕著な蓄積、 $G_0$ + $G_1$ 期細胞比の低下が認められた。

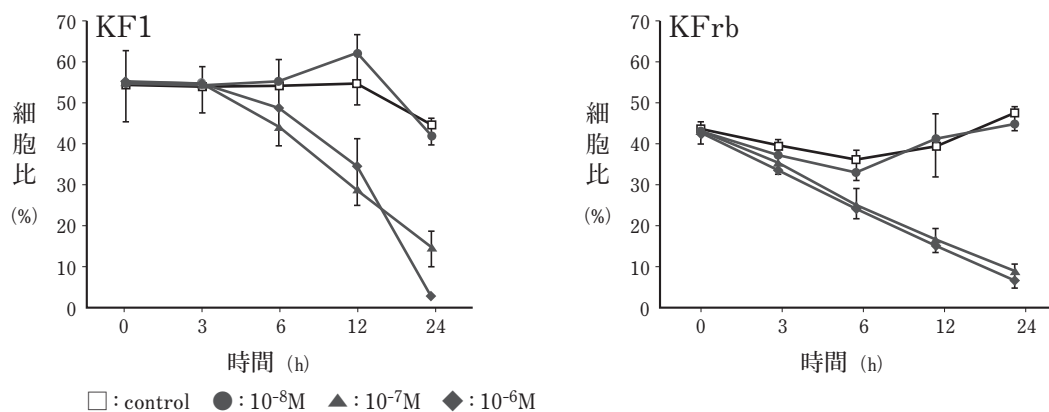


注意：本剤の効能又は効果は「卵巣癌」、「非小細胞肺癌」、「乳癌」、「胃癌」、「子宮体癌」、「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、「再発又は遠隔転移を有する食道癌」、「血管肉腫」、「進行又は再発の子宮頸癌」及び「再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)」である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. 薬理作用 (つづき)

パクリタキセル作用後のG<sub>0</sub>+G<sub>1</sub>期細胞の比率



注意：本剤の効能又は効果は「卵巣癌」、「非小細胞肺癌」、「乳癌」、「胃癌」、「子宮体癌」、「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、「再発又は遠隔転移を有する食道癌」、「血管肉腫」、「進行又は再発の子宮頸癌」及び「再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）」である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. 薬理作用 (つづき)

#### 4) 可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果 (マウス)

##### ① マウス腫瘍系

CDF<sub>1</sub>あるいはBDF<sub>1</sub>マウス雌雄を用いP388白血病<sup>注)</sup>、B16メラノーマ<sup>注)</sup>、M109肺癌<sup>注)</sup>を腹腔内に移植し、パクリタキセルの抗腫瘍効果を相対的生存期間の中央値(MST；%T；治療群/C；対照群)で評価したところ、パクリタキセルの腹腔内投与によりT/C(%) 141～>295%の活性がみられた。

#### ■ マウス可移植性腫瘍に対するパクリタキセルの抗腫瘍効果

腫瘍系	試験系						結果			
	宿主		移植法			投与		溶媒	至適投与量 (mg/kg/日)	最大MST T/C(%)
	系統	性	経路	細胞量	経路	スケジュール	投与量 (mg/kg/日)			
P388 白血病 <sup>注)</sup>	CDF <sub>1</sub>	F	ip	1×10 <sup>6</sup>	ip	day1→5	6～24	5%	24	178
						day1→5	24～48	12.5%	24	159
						day2→6	4.5～36	12.5%	18	160
						day1,5	25～100	12.5%	40	155
						day2,6	2～64	12.5%	64	141
						day2,6	45～90	12.5%	45	160
MMC耐性P388	CDF <sub>1</sub>	F	ip	1×10 <sup>6</sup>	ip	day1→5	24～48	12.5%	24	117
						day1,5	25～100	12.5%	40	108
DXR耐性P388	CDF <sub>1</sub>	F	ip	1×10 <sup>6</sup>	ip	day1→5	24～48	12.5%	24	105
						day1,5	25～100	12.5%	100	100
B16メラノーマ <sup>注)</sup>	BDF <sub>1</sub>	M	ip	10%0.5 mL Brei	ip	day1→9	3～8	CMC/H <sub>2</sub> O	8	>295 <sup>+</sup>
			sc	Frag		day1→9	3～8		3	100
M109肺癌 <sup>注)</sup>	CDF <sub>1</sub>	F	ip	2% 0.5mL Brei	ip	day5,8	20～40	12.5%	40	144
						day5,8	25～75	5%	75	262
			sc	2% 0.1mL Brei	iv	day1→5	12～50	12.5%	50 <sup>†</sup>	145
						day5→9	24～48	12.5%	48 <sup>†</sup>	155
						day5→9	24～48	5%	48 <sup>†</sup>	152
			src	1mm <sup>3</sup> Frag	ip	day1→5	12.5～50	12.5%	12.5	0 <sup>#</sup>
iv	day1→5	12.5～50				12.5%	25	-21 <sup>#</sup>		
	day1→5	24～48	12.5%	24	3 <sup>#</sup>					
M5076肉腫 <sup>注)</sup>	BDF <sub>1</sub>	F	ip	1×10 <sup>6</sup>	ip	day1→5	10～40	5%	20 <sup>†</sup>	123
			sc	Frag		iv	day1→5	10～40	5%	40 <sup>†</sup>

治療群：n=6 対照群：n=8 注)：国内承認外癌種

溶媒：5% or 12.5%ポリオキシエチレンヒマシ油+5% or 12.5%エタノール+90% or 75%生理食塩液

MMC：マイトマイシンC DXR：ドキシソルピシン †：近似至適用量 #：T-C(日) +：5/8治癒率

注意：本剤の効能又は効果は「卵巣癌」、「非小細胞肺癌」、「乳癌」、「胃癌」、「子宮体癌」、「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、「再発又は遠隔転移を有する食道癌」、「血管肉腫」、「進行又は再発の子宮頸癌」及び「再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)」である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. 薬理作用 (つづき)

②ヒト腫瘍系<sup>20)~22)</sup>

②-1)ヒトA431外陰部癌<sup>注)</sup>、A2780卵巣癌、HCT116大腸癌<sup>注)</sup>、肺癌3株(LX-1、L2987、H2981)計6株をBalb/cヌードマウス腎皮膜下に移植し、パクリタキセルを静脈内投与したところ、腫瘍退縮ないし腫瘍増殖抑制効果が認められた<sup>20)</sup>。

#### ■ヌードマウス腎皮膜下移植ヒト悪性腫瘍に対するパクリタキセルの抗腫瘍効果

腫瘍系	投与スケジュール	投与ルート	投与量 (mg/kg/投与)	至適投与量 (mg/kg/投与)	MTW%T/C
A431外陰部癌 <sup>注)</sup>	day1、3、5、7、9	iv	24~48	24	-54 <sup>a</sup>
A2780卵巣癌	day1、3、5、7、9	iv	24~48	24	-63 <sup>a</sup>
HCT116大腸癌 <sup>注)</sup>	day1、3、5、7、9	iv	24~48	24	-1 <sup>a</sup>
LX-1肺癌	day1、3、5、7、9	iv	24~48	24	4 <sup>b</sup>
L2987肺癌	day1、3、5、7、9	iv	18~36	18	5 <sup>b</sup>
H2981肺癌	day1、3、5、7、9	iv	18~36	24	-72 <sup>a</sup>

n=6~8/群 注)：国内承認外癌種

a) 腫瘍退縮の場合 =  $\left( \frac{\text{薬剤処理群の最終腫瘍サイズ}}{\text{薬剤処理群の初期腫瘍サイズ}} - 1 \right) \times 100$

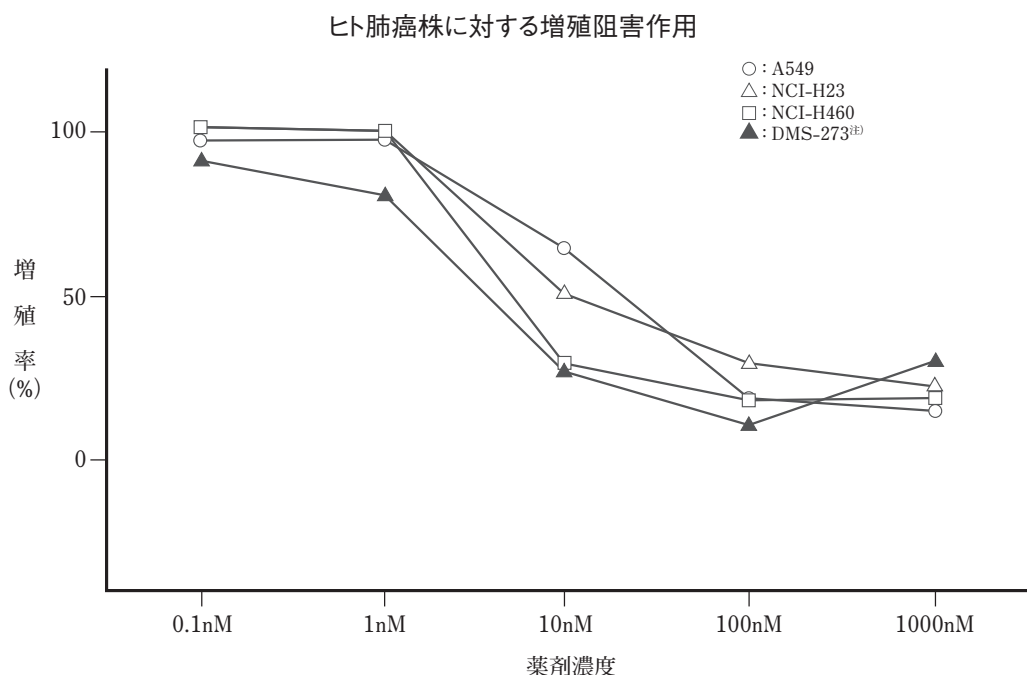
b) 腫瘍増殖阻害の場合 =  $\left( \frac{\text{無処理群の腫瘍サイズ変化/無処理群の初期腫瘍サイズ}}{\text{薬剤処理群の腫瘍サイズ変化/薬剤処理群の初期腫瘍サイズ}} \right) \times 100$

注意：本剤の効能又は効果は「卵巣癌」、「非小細胞肺癌」、「乳癌」、「胃癌」、「子宮体癌」、「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、「再発又は遠隔転移を有する食道癌」、「血管肉腫」、「進行又は再発の子宮頸癌」及び「再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)」である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. 薬理作用 (つづき)

②-2) ヒト肺癌細胞NCI-H23、NCI-H460、A549 (以上非小細胞肺癌)、DMS-273 (小細胞肺癌<sup>注)</sup>) をヌードマウス皮下に移植しパクリタキセルを静脈内に投与したところ、増殖抑制効果が認められた<sup>21)</sup>。



#### ■ヌードマウス皮下移植ヒト肺癌に対するパクリタキセルの抗腫瘍効果

腫瘍	薬剤	投与量 (mg/kg/投与)	T/C値 <sup>a</sup> (%)	U-test <sup>b</sup>	有効性 <sup>c</sup>	最大体重 減少率 <sup>d</sup> (%)
NCI-H23	パクリタキセル	24	3	P<0.01	あり	14
	パクリタキセル	12	35	P<0.01	あり	3
	シスプラチン	3	10	P<0.01	あり	17
NCI-H460	パクリタキセル	24	25	P<0.01	あり	25
	パクリタキセル	12	45	P<0.01	あり	15
	シスプラチン	3	55	P<0.01	なし	26
A549	パクリタキセル	24	32	P<0.01	あり	12
	パクリタキセル	12	49	P<0.01	あり	2
	シスプラチン	3	52	P<0.01	なし	12
DMS-273 <sup>注)</sup>	パクリタキセル	24	0	P<0.01	あり	11
	パクリタキセル	12	12	P<0.01	あり	5
	シスプラチン	3	46	P≥0.01	なし	21

動物数=6匹/群、薬物の投与は1日1回5日間静脈内投与 注)：国内承認外癌種

a T/C値=day14の治療群の相対的腫瘍体積平均/day14の対照群の相対的腫瘍体積平均×100

b Mann Whitney U-test

c T/C値<50%、かつ、Mann Whitney U-test (P<0.01) で有意な場合、有効性あり

d 最大体重減少率=(開始時の平均体重-最大体重減少時の平均体重)/開始時の平均体重×100

注意：本剤の効能又は効果は「卵巣癌」、「非小細胞肺癌」、「乳癌」、「胃癌」、「子宮体癌」、「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、「再発又は遠隔転移を有する食道癌」、「血管肉腫」、「進行又は再発の子宮頸癌」及び「再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)」である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. 薬理作用 (つづき)

②-3) ヒト乳癌細胞をヌードマウス皮下に移植し、パクリタキセルを腹腔内投与したところ、MCF-7、MX-1に対しては増殖抑制効果が認められたが、R-27、Br-10、T-61に対しては抗腫瘍活性を示さなかった<sup>22)</sup>。

#### ■ヌードマウス皮下移植ヒト乳癌に対するパクリタキセルの抗腫瘍効果

	投与量 (mg/kg/投与)	至適投与量 (mg/kg/投与)	最低T/C値 <sup>a</sup> (%)
MCF-7	5、10、20	20	11.6
R-27	10、20	20	66.1
Br-10	20	20	95.4
T-61	10、20	20	78.8
MX-1	5、10、20	20	1.0

評価した腫瘍数=5~12/群、薬物投与は連日5回腹腔内投与

a T/C値=治療群の相対的腫瘍重量平均/対照群の相対的腫瘍重量平均×100

#### ■ヒト乳癌異種移植片(ヌードマウス背部皮下)に対する各種乳癌治療薬の抗腫瘍スペクトルの比較

腫瘍	パクリタキセル	マイトマイシンC	ドキソルビシン	シクロホスファミド	ヘキサメチルメラミン
MCF-7	<u>11.6</u> <sup>b</sup>	<u>23.4</u>	64.5	<u>36.3</u>	88.5
MX-1	<u>1.0</u>	<u>7.9</u>	<u>39.8</u>	<u>0.8</u>	<u>0.0</u>

b 相対的腫瘍重量から算出した最低T/C値(%), 下線を施した値は「最低T/C値≤42%で、抗腫瘍活性有り」を示す。



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. 薬理作用 (つづき)

②-4) ヒト胃癌細胞をヌードマウス皮下に移植しパクリタキセルを静脈内投与したところ、投与量に依存した増殖抑制効果が認められた。

#### ■ヌードマウス皮下移植ヒト胃癌に対するパクリタキセルの抗腫瘍効果

細胞株	薬剤	投与量 (mg/kg/投与)	T/C値 <sup>a</sup> (%)	U-test <sup>b</sup>	有効性 <sup>c</sup>	最大体重 減少率 <sup>d</sup> (%)
MKN-1	パクリタキセル	24	21	P<0.01	あり	15
	パクリタキセル	12	41	P<0.01	あり	3
	シスプラチン	3	63	P<0.01	なし	21
MKN-45	パクリタキセル	24	16	P<0.01	あり	23
	パクリタキセル	12	28	P<0.01	あり	17
	シスプラチン	3	52	P<0.01	なし	24
MKN-74	パクリタキセル	24	14	P<0.01	あり	15
	パクリタキセル	12	33	P<0.01	あり	6
	シスプラチン	3	60	P<0.01	なし	18
St-4	パクリタキセル	24	26	P<0.01	あり	8
	パクリタキセル	12	45	P<0.01	あり	0
	シスプラチン	3	70	P<0.01	なし	16

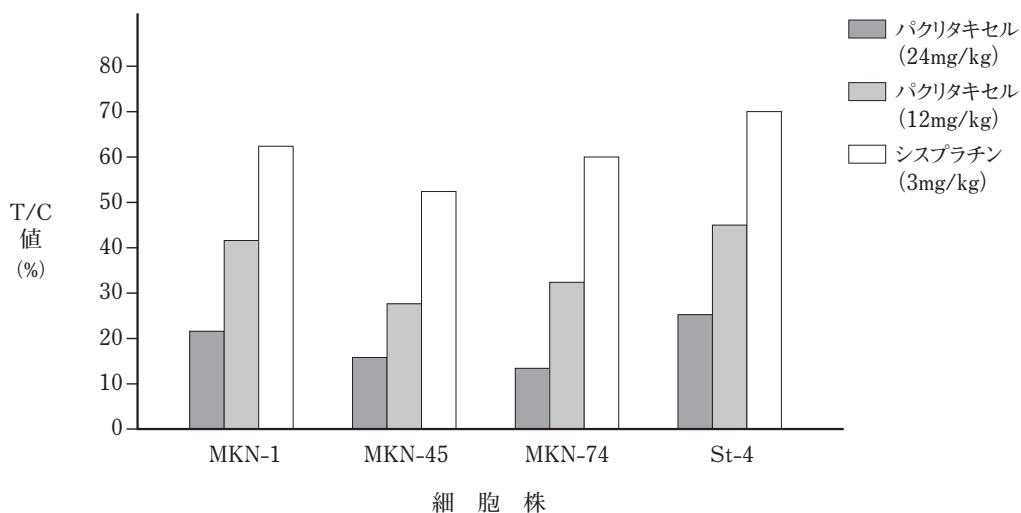
動物数=6匹/群、薬物の投与は1日1回5日間静脈内投与

a T/C値=day14の治療群の相対的腫瘍体積平均/day14の対照群の相対的腫瘍体積平均×100

b Mann Whitney U-test

c T/C値<50%、かつ、Mann Whitney U-test (P<0.01) で有意な場合、有効性あり

d 最大体重減少率=(開始時の平均体重-最大体重減少時の平均体重)/開始時の平均体重×100



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. 薬理作用 (つづき)

②-5) ヒト子宮体癌細胞EC-1-JCK、ヒト子宮頸癌細胞UCC-8-JCK、TOGY-15をヌードマウス皮下に移植しパクリタキセルを投与したところ、増殖抑制効果が認められた。

#### ■ヌードマウス皮下移植ヒト子宮体癌及び子宮頸癌に対するパクリタキセルの抗腫瘍効果

細胞株	薬剤	投与量 (mg/kg/投与)	T/C値 <sup>a</sup> (%)	U-test <sup>b</sup>	有効性 <sup>c</sup>	腫瘍縮小 <sup>d</sup>	最大体重 減少率 <sup>e</sup> (%)
EC-1-JCK	パクリタキセル	36	8.6	P<0.01	あり	あり	22.1
	パクリタキセル	24	12.1	P<0.01	あり	あり	7.7
	パクリタキセル	16	17.8	P<0.01	あり	あり	3.4
	シスプラチン	4	18.6	P<0.01	あり	なし	5.7
UCC-8-JCK	パクリタキセル	36	2.9	P<0.01	あり	あり	26.8
	パクリタキセル	24	5.5	P<0.01	あり	あり	8.1
	パクリタキセル	16	5.7	P<0.01	あり	なし	3.4
	シスプラチン	4	20.5	P<0.01	あり	なし	6.9
TOGY-15	パクリタキセル	36	14.0	P<0.01	あり	あり	20.3
	パクリタキセル	24	14.4	P<0.01	あり	あり	5.6
	パクリタキセル	16	23.1	P<0.01	あり	なし	2.9
	シスプラチン	4	42.3	P<0.01	あり	なし	3.4

動物数=8匹/群、パクリタキセルは2日毎に5回、シスプラチンは4日毎に3回静脈内投与

a T/C値=day14の治療群の相対的腫瘍体積平均/day14の対照群の相対的腫瘍体積平均×100

b Mann Whitney U-test

c T/C値<50%、かつ、Mann Whitney U-test (P<0.01) で有意な場合、有効性あり

d 試験終了時 (day35) の腫瘍体積が試験開始時より小さい場合、腫瘍縮小効果あり

e 最大体重減少率=(開始時の平均体重-最大体重減少時の平均体重)/開始時の平均体重×100

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. 薬理作用 (つづき)

#### 5) 投与スケジュール依存性 (マウス)<sup>23)</sup>

M109マウス肺癌<sup>注)</sup>細胞 (2%Brei, 0.1mL) をCDF<sub>1</sub>雄性マウスの腹部皮下 (s.c.) に移植 (day0) し、パクリタキセルを単回 (day1)、間歇 (day1、5、9) あるいは連続 (day1→5又はday1→9) 静脈内投与した。延命効果としては対照群 (C) に対する治療群 (T) の中間生存日数 (MedST) において25%以上を有効とし、また対照群に対する治療群の平均生存日数も評価した。

腫瘍増殖抑制については、腫瘍重量が1gに達する日を腫瘍増殖曲線から求め、治療群と対照群の日数差T-C値が4日以上を有効とした。

延命率25%以上の効果はday1→9 6.5mg/kg/day投与群においてのみ認められた。腫瘍増殖抑制効果は各投与スケジュールにおいて用量依存性に認められ、day1→9の連続投与で最大の効果が、day1→5連続投与、day1、5、9間歇投与、day1単回投与の順に効果は減弱した。

#### ■皮下移植M109マウス肺癌<sup>注)</sup>に対する抗腫瘍効果におけるスケジュール依存性

投与法	投与量 (mg/kg/day)	MedST (範囲) (日)	延命率 (%)	MST±SD (日)	延命率 (%)	T-C値 (日)
day1→9	0	39.0(31-40)		37.8±3.5		
day1→9	53	9.0(8-9)	-77	8.8±0.4	-77	—
	26	42.0(14-62)	8	36.3±18.9	-4	30.4
	13	45.0(41-49)	15	45.0±3.8**	19	20.9
	6.5	56.0(40-79)	44	57.3±16.1*	52	16.2
day1→5	48	41.0(40-41)	5	40.8±0.4	8	16.7
	24	41.5(32-66)	6	44.3±11.4	17	15.2
	12	41.0(40-43)	5	41.3±1.5*	9	13.8
	6	40.0(38-43)	3	40.3±1.6	7	8.8
day1、5、9	80	1.0(1-13)	-97	3.0±4.9	-92	—
	40	44.0(37-55)	13	45.5±6.0*	20	11.9
	20	40.5(30-44)	4	38.3±6.7	1	10.4
	10	39.5(27-47)	1	38.3±7.4	1	5.4
day1	120	1.0(1)	-97	1.0±0	-97	—
	60	33.5(2-42)	-14	29.8±14.3	-21	5.0
	30	29.0(23-40)	-26	29.8±5.8	-21	2.5
	15	29.5(28-50)	-24	35.0±9.5	-7	1.4

対照群 (投与量0) には生理食塩液投与 —: 算出不能 n=6/群  
対照群に比し\*p<0.05 \*\*p<0.01 (Student's t-test)

注): 国内承認外癌種

注意: 本剤の効能又は効果は「卵巣癌」、「非小細胞肺癌」、「乳癌」、「胃癌」、「子宮体癌」、「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、「再発又は遠隔転移を有する食道癌」、「血管肉腫」、「進行又は再発の子宮頸癌」及び「再発又は難治性の胚細胞腫瘍 (精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)」である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. 薬理作用 (つづき)

#### 6) 多剤耐性細胞株に対する抗腫瘍効果 (*in vitro*)

ヒト大腸癌株<sup>注)</sup>HCT-116、ヒト卵巣癌株A2780、CDDP耐性株HCT/DDP5及びA2780/DDP、及びエトポシド (VP-16) 耐性株HCT/VP35に対するパクリタキセルの感受性を検討した。

96穴プレートに4000個/穴の細胞を播種し、翌日パクリタキセルを加え72時間後にXTT法(吸光度450nm)により測定した。結果はIC<sub>50</sub>(無処置対照群の細胞増殖を50%阻止するために必要な濃度)で示した。

その結果、パクリタキセルはCDDP耐性細胞に対しては交叉耐性を示さなかった。多剤耐性形質を有する細胞株のうち、その耐性機構がトポイソメラーゼIIの減少によるとされるHCT/VP35に対しては交叉耐性を示さなかった。

#### ■薬剤耐性腫瘍細胞に対する各種抗悪性腫瘍剤の作用の比較

細胞株 薬剤名	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)					
	大腸癌細胞 <sup>注)</sup>				卵巣癌細胞	
	HCT-116 感受性株	CDDP耐性株 HCT/DDP5	VP-16耐性株 HCT/VP35	VM26耐性株 HCT/VM46	A2780 感受性株	CDDP耐性株 A2780/DDP
パクリタキセル	0.005	0.005 (1)	0.005 (1)	0.428 (92)	0.005	0.006 (1.2)
CDDP	7.96	45.4 (5.7)	5.42 (0.7)	4.70 (0.6)	2.4	16.7 (6.9)
DXR	0.224	0.183 (0.8)	0.608 (2.7)	1.067 (4.8)	0.064	0.138 (2.0)
VLB	0.003	0.004 (1.3)	0.003 (1)	0.063 (21)	0.034	0.032 (1.0)
VM26	0.17	0.145 (0.8)	1.19 (7.0)	0.629 (3.7)	0.099	0.103 (1.0)

( )内の数字は感受性株のIC<sub>50</sub>を1としたときの相対的交叉耐性度

薬剤作用時間：72時間

注)：国内承認外癌種

### (3)作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移」の項を参照のこと。

注意：本剤の効能又は効果は「卵巣癌」、「非小細胞肺癌」、「乳癌」、「胃癌」、「子宮体癌」、「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、「再発又は遠隔転移を有する食道癌」、「血管肉腫」、「進行又は再発の子宮頸癌」及び「再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)」である。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

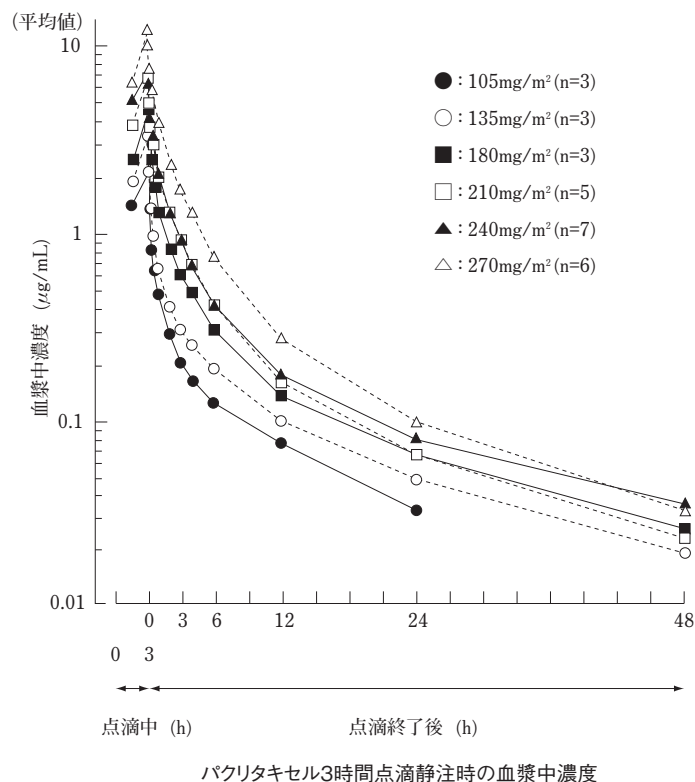
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 3時間点滴静注時の血中濃度(単回投与)<sup>3)</sup>

悪性腫瘍患者に本剤105~270mg/m<sup>2</sup>を3時間かけて点滴静注したときの血漿中濃度は2相性の消失を示し、半減期は9.9~16.0時間であった。血漿中濃度一時間曲線下面積(AUC)及び最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)は用量依存的な増加傾向を示した。薬物動態は非線形性を示し、AUC及びC<sub>max</sub>は投与量の増加比以上の増加傾向を示した。なお、生体試料中のパクリタキセル未変化体の定量はUV検出による高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により行った。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「Ⅴ. 治療に関する項目 1. 効能又は効果、3. 用法及び用量」の項を参照のこと。



注意：本剤の承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法、乳癌にはA法又はB法、卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法、胃癌にはA法又はE法、再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌・再発又は遠隔転移を有する食道癌・血管肉腫にはB法、進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用においてD法を使用する。

また各用法及び用量(1日量)は、A法：210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)3時間、B法：100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、C法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、D法：135mg/m<sup>2</sup>(体表面積)24時間、E法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移 (つづき)

#### 2) 1時間点滴静注時の血中濃度 (反復投与)

非小細胞肺癌患者を対象に、本剤80~120mg/m<sup>2</sup>を1時間かけて週1回点滴静注したときの血漿中濃度推移を示す。

血漿半減期は8.5~11.6時間であり、AUC及びC<sub>max</sub>は用量依存的な増加傾向を示した。血中動態は非線形性を示し、AUC及びC<sub>max</sub>は投与量の増加比以上の増加傾向を示した。また、6週間間隔投与においても蓄積はなく、薬物動態に変化はみられなかった。

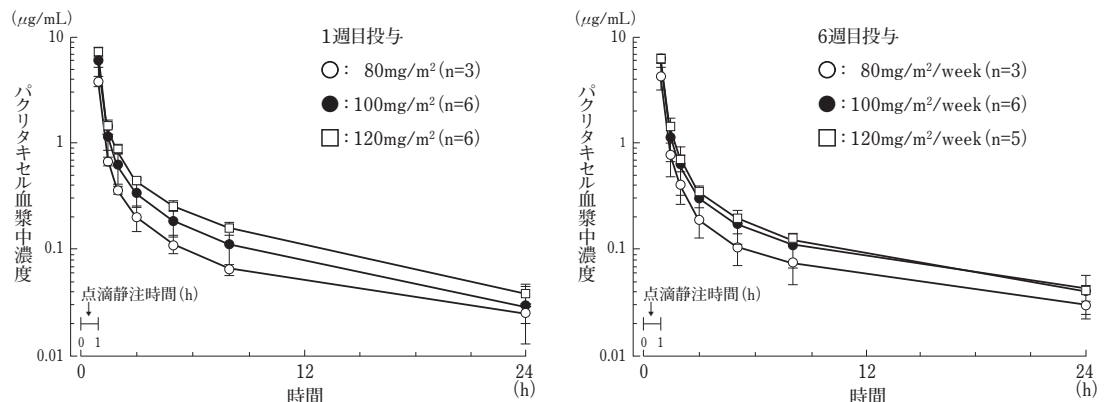
注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果、3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

■パクリタキセル(100mg/m<sup>2</sup>)1時間点滴静注時の薬物動態パラメータ(平均値)(n=6)

	C <sub>max</sub> μg/mL	AUC μg·h/mL	t <sub>1/2</sub> h	CLT mL/min/m <sup>2</sup>	V <sub>ss</sub> L/m <sup>2</sup>
1週目投与時	5.9	8.1	8.5	211.5	50.0
6週目投与時	5.9	8.5	12.0	208.1	71.0

C<sub>max</sub>: 最高血液又は血漿中濃度 AUC: 血漿中濃度曲線下面積

T<sub>1/2</sub>: 終末消失相半減期 CLT: 全身クリアランス V<sub>ss</sub>: 定常状態の分布容積



パクリタキセル1時間点滴静注時の血漿中濃度

注意: 本剤の承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法、乳癌にはA法又はB法、卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法、胃癌にはA法又はE法、再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌・再発又は遠隔転移を有する食道癌・血管肉腫にはB法、進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用においてD法を使用する。

また各用法及び用量(1日量)は、A法: 210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)3時間、B法: 100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、C法: 80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、D法: 135mg/m<sup>2</sup>(体表面積)24時間、E法: 80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間である。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

併用により影響がある薬剤については「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

## VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ
- (1) 解析方法  
該当資料なし
  - (2) 吸収速度定数  
該当資料なし
  - (3) 消失速度定数  
該当資料なし
  - (4) クリアランス  
全身クリアランスについては「薬物動態パラメータ」参照
  - (5) 分布容積  
定常状態の分布容積 ( $V_{ss}$ ) については、「薬物動態パラメータ」参照
  - (6) その他  
該当資料なし
3. 母集団(ポピュレーション)解析
- (1) 解析方法  
該当資料なし
  - (2) パラメータ変動要因  
該当資料なし



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4. 吸 収 該当しない

5. 分 布 <参考>(ラット)<sup>24)</sup>  
雌雄ラットに<sup>14</sup>C標識パクリタキセルを10mg/kg単回静脈内投与したときの臓器・組織内放射線濃度分布を67、68頁に示す。パクリタキセルは投与後速やかに各臓器・組織に移行し、特に肝臓、消化管、胸腺、腎臓、唾液腺、膵臓、肺、脾臓で高濃度の放射能が認められた。投与120時間後においても胸腺では比較的高濃度の放射能が検出されたが、この時点での放射能の体内残存率は1%未満であった<sup>24)</sup>。

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>(ラット)

妊娠期にある雌ラットに<sup>14</sup>C標識パクリタキセルを5mg/kg単回静脈内投与したとき、ほとんどの胎仔組織では放射線濃度は検出限界以下であったが、肝で投与後3時間目に0.153 $\mu$ g当量/g、24時間目で0.141 $\mu$ g当量/g、胎仔全体では投与後24時間目において0.022 $\mu$ g当量/gであった。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>(ラット)

授乳期にある雌ラットに<sup>14</sup>C標識パクリタキセルを5mg/kg単回静脈内投与したとき、乳汁中の平均放射能濃度は投与後1時間目に最高濃度(0.919 $\mu$ g当量/g)に達し、半減期2.78時間で低下し、投与後24時間目には検出可能な放射能は認められなかった。授乳ラットの投与後1時間目における血液と血漿中の放射能濃度はそれぞれ0.559 $\mu$ g当量/gと0.645 $\mu$ g当量/gであった。投与後24時間目には血中放射能は検出限界濃度まで低下していた。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 5. 分布(つづき)

■雄ラットにおける<sup>14</sup>C-パクリタキセル単回静脈内投与後の臓器・組織内放射能濃度分布

組 織	濃 度*( $\mu\text{g eq./g}$ )				
	1時間	3時間	24時間	48時間	120時間
血 漿	18.5±3.36	14.1±14.82	D.	N.D.	N.D.
血 液	10.6±1.73	7.90±7.943	D.	N.D.	N.D.
赤血球	5.76±1.631	6.11±7.044	D.	N.D.	N.D.
大 腦	0.336±0.0401	0.348±0.2808	D.	D.	N.D.
小 腦	0.487±0.1107	0.448±0.3932	0.081±0.0376	0.072±0.0089	N.D.
下垂体	14.5±1.73	9.78±6.096	D.	N.D.	N.D.
脊 髓	0.834±0.4914	0.347±0.3023	N.D.	N.D.	N.D.
眼 球	2.19±0.614	2.01±0.308	0.628±0.1146	0.370±0.0346	D.
唾液腺	22.6±0.46	15.4±7.56	0.969±0.3298	0.159±0.0196	N.D.
甲状腺	14.6±2.23	6.78±2.167	D.	N.D.	N.D.
リンパ節	8.96±0.516	7.50±2.396	0.809±0.1637	0.201±0.0967	N.D.
胸 腺	6.39±0.725	7.00±1.387	7.81±0.271	6.86±0.706	2.32±0.557
気 管	6.51±0.499	5.99±0.922	1.13±0.059	0.547±0.0383	N.D.
心 臓	16.4±0.77	11.4±7.08	0.390±0.1566	0.127±0.0314	N.D.
肺	19.3±1.52	15.5±9.01	1.08±0.216	0.670±0.3227	0.160±0.0110
肝 臓	34.7±0.37	32.0±3.33	3.97±0.888	1.81±0.192	0.280±0.0595
腎 臓	23.7±0.78	18.6±7.18	1.58±0.738	1.89±0.554	0.318±0.1867
副 腎	23.6±6.50	12.6±6.98	D.	N.D.	N.D.
脾 臓	19.0±1.65	16.2±6.35	0.987±0.3235	0.276±0.1003	D.
膵 臓	19.9±6.12	14.4±7.80	0.914±0.2247	0.201±0.0283	N.D.
脂 肪	3.42±0.362	3.87±0.835	0.230±0.0621	D.	N.D.
褐色脂肪	2.67±1.153	2.22±0.665	0.212±0.0351	D.	N.D.
筋 肉	7.13±0.375	6.04±1.433	0.448±0.1129	D.	N.D.
皮 膚	5.11±0.344	4.76±0.257	1.43±0.158	0.907±0.0870	0.231±0.0369
骨 髓	17.3±4.05	14.8±0.73	0.841±0.2598	N.D.	N.D.
動 脈	10.2±2.04	8.37±1.445	1.85±0.167	0.865±0.2240	D.
膀 胱	6.23±0.356	6.36±1.085	1.88±0.253	0.838±0.1493	D.
胃	12.8±2.64	10.6±1.46	3.63±3.038	0.686±0.0966	D.
胃内容物	1.19±1.305	1.81±2.192	8.71±13.037	0.094±0.1628	N.D.
十二指腸	34.1±15.20	23.2±4.90	1.57±0.580	0.512±0.3613	N.D.
空 腸	26.4±4.23	20.0±2.57	2.44±2.396	0.259±0.0884	N.D.
回 腸	16.5±3.06	23.6±11.30	1.91±0.483	0.518±0.1205	D.
盲 腸	7.86±2.522	7.40±1.322	9.70±3.816	1.30±0.447	D.
結腸・直腸	9.16±1.797	9.26±2.586	5.55±0.822	1.19±0.439	0.151±0.0660
腸内容物	5.07±1.247	16.1±11.29	36.1±13.12	2.46±1.021	D.
骨	6.61±0.304	5.37±1.582	0.543±0.0962	0.208±0.0312	D.
精 巢	0.512±0.0699	0.491±0.1121	0.607±0.0779	0.332±0.0492	0.253±0.1145
精巢上体	2.81±0.293	2.60±0.167	1.77±0.093	1.24±0.185	1.08±0.166
前立腺	9.02±0.645	7.89±0.884	2.00±0.288	0.777±0.2405	D.

投与量 10mg/kg、平均値±SD (n=3) \*：血漿及び血液については  $\mu\text{g eq./mL}$   
D.：検出されたが、定量下限未満。 N.D.：検出されず

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 5. 分 布(つづき)

■雌ラットにおける<sup>14</sup>C-パクリタキセル単回静脈内投与後の臓器・組織内放射能濃度分布

組 織	濃 度*( $\mu\text{g eq./g}$ )				
	1時間	3時間	24時間	48時間	120時間
血 漿	16.9±3.95	6.02±1.295	D.	N.D.	N.D.
血 液	9.06±4.748	3.71±0.855	D.	N.D.	N.D.
赤血球	4.60±1.092	1.58±1.219	D.	N.D.	N.D.
大 脳	0.353±0.0763	0.186±0.0064	D.	D.	N.D.
小 脳	0.477±0.0105	0.265±0.0866	0.112±0.0170	D.	D.
下垂体	23.4±17.82	7.89±6.786	D.	N.D.	N.D.
脊 髄	0.355±0.0597	0.207±0.0376	N.D.	N.D.	N.D.
眼 球	2.05±0.112	1.95±0.217	0.559±0.0432	0.286±0.0660	D.
唾液腺	23.5±2.78	11.5±2.38	1.17±0.590	D.	N.D.
甲状腺	13.1±6.66	5.34±3.469	D.	N.D.	N.D.
リンパ節	7.53±4.287	8.07±1.617	0.882±0.1592	N.D.	N.D.
胸 腺	8.49±1.008	9.11±1.407	8.99±1.350	4.31±3.148	2.50±0.296
気 管	6.56±1.417	4.86±0.243	1.07±0.183	D.	N.D.
心 臓	15.8±2.29	7.32±1.131	0.416±0.2207	0.060±0.0131	N.D.
肺	18.6±3.91	14.0±2.97	1.11±0.255	0.708±0.4086	D.
肝 臓	35.9±2.33	36.7±4.12	3.78±1.576	0.894±0.3993	0.234±0.0312
腎 臓	19.9±0.99	12.2±1.54	1.00±0.531	0.412±0.4586	D.
副 腎	30.3±10.00	13.4±2.03	0.617±0.4919	N.D.	N.D.
脾 臓	19.8±2.84	12.3±1.37	0.936±0.5213	0.142±0.0841	N.D.
膵 臓	25.7±3.59	11.9±1.25	0.774±0.1630	0.092±0.0214	N.D.
脂 肪	4.01±0.093	4.27±0.106	0.268±0.1013	D.	N.D.
褐色脂肪	2.87±0.426	2.45±1.042	0.288±0.1433	D.	N.D.
筋 肉	6.12±0.363	5.33±0.401	0.387±0.1368	N.D.	N.D.
皮 膚	4.99±0.198	4.97±0.217	1.48±0.327	0.768±0.0441	0.284±0.0150
骨 髄	17.4±9.03	11.8±2.21	D.	N.D.	N.D.
動 脈	11.7±2.23	6.70±0.524	1.98±0.405	D.	N.D.
膀 胱	6.33±0.483	5.93±1.386	1.90±0.578	D.	N.D.
胃	13.9±1.76	10.5±1.23	2.41±1.414	0.504±0.1066	D.
胃内容物	0.584±0.9476	1.36±0.190	5.06±3.775	N.D.	N.D.
十二指腸	24.7±10.23	20.9±9.58	1.73±1.160	0.190±0.0649	N.D.
空 腸	19.0±5.17	21.1±9.14	2.00±1.183	0.218±0.0901	N.D.
回 腸	19.4±2.44	45.0±22.29	5.35±4.876	0.259±0.1272	D.
盲 腸	11.2±4.24	7.31±0.721	13.6±7.56	0.541±0.0857	D.
結腸・直腸	9.05±2.837	7.65±1.210	5.17±0.739	0.719±0.2237	D.
腸内容物	6.41±1.804	17.7±1.80	29.8±17.50	0.787±0.1754	D.
骨	4.84±1.109	3.55±0.252	0.417±0.1708	0.093±0.0232	N.D.
子 宮	7.98±1.374	6.49±1.117	2.25±0.622	0.535±0.2701	N.D.
卵 巢	9.44±2.104	6.35±1.001	1.24±0.292	0.289±0.0845	D.

投与量 10mg/kg、平均値±SD (n=3) \* : 血漿及び血液については $\mu\text{g eq./mL}$   
D. : 検出されたが、定量下限未満。 N.D. : 検出されず

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 5. 分布(つづき) (6)血漿蛋白結合率<sup>25)</sup>

<参考> (ラット、イヌ、*in vitro*)

ラット、イヌ及びヒト血清を用いて*in vitro*で、またラット及びイヌにおける*in vivo*蛋白結合率を測定した。ヒト血清を用いて*in vitro*で蛋白結合率を測定した結果、0.1~50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲で88.4~90.6%であった。

■パクリタキセルのラット、イヌ、ヒト血清蛋白に対する結合率(*in vitro*)

濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	蛋白結合率(%)		
	ラット	イヌ	ヒト
0.1 <sup>a</sup>	90.8±3.61	89.6±0.68	88.4±0.79
0.4 <sup>b</sup>	84.7±0.8	78.9±3.0	84.2±2.2
0.5 <sup>a</sup>	89.7±0.21	90.6±0.17	90.6±0.25
0.9 <sup>b</sup>	87.9±1.0	79.2±0.4	87.0±0.8
1.0 <sup>a</sup>	89.6±0.35	90.9±0.17	90.1±0.17
4.3 <sup>b</sup>	89.6±0.3	81.4±0.6	88.4±0.2
5.0 <sup>a</sup>	—	90.5±0.29	89.7±0.55
8.3 <sup>b</sup>	90.0±0.1	81.3±0.2	88.8±0.1
10 <sup>a</sup>	89.4±0.45	90.3±0.21	89.6±0.17
25 <sup>a</sup>	89.3±0.57	89.6±0.06	89.2±0.21
50 <sup>a</sup>	87.1±0.50	89.1±0.23	89.0±0.42
75 <sup>a</sup>	87.3±0.95	—	—

平均値±SD (n=3) —: 未測定

a: <sup>14</sup>C-パクリタキセルを使用 b: 非標識パクリタキセルを使用

■<sup>14</sup>C-パクリタキセルのラット血漿及びイヌ血清蛋白に対する結合率(*in vivo*)

動物種	匹数	投与量 (mg/kg)	時間 (h)	血漿・血清中濃度 ( $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ )	蛋白結合率 (%)
ラット	10	10	24	0.44~3.78	82.5±8.1
イヌ	4	2.5	1.5	0.70~0.88	87.1±2.0

蛋白結合率: 平均値±SD

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

代謝(ラット、イヌ、ヒト)<sup>26), 27)</sup>

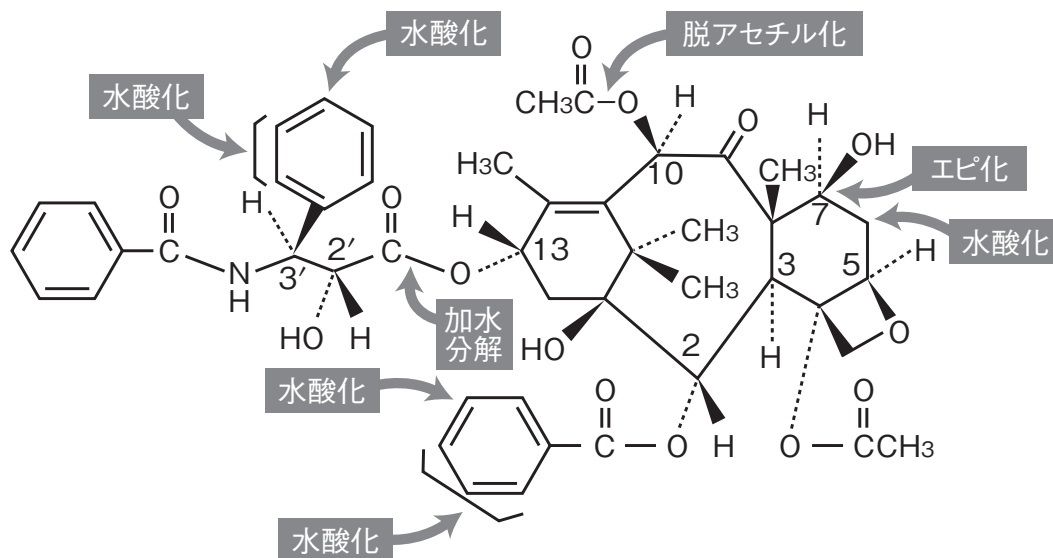
ラット、イヌにおいてパクリタキセルは主として肝臓で代謝され、代謝反応として水酸化、脱アセチル化、エピ化及び加水分解が確認又は推定された。

ラット胆汁中には、未変化体と共に4種の主代謝物がそれぞれ約10%程度検出されたほか、7種の代謝物の存在が確認され、その他多数の微量の代謝物の存在が示唆された。

血中及び尿中には未変化体のほか、微量の複数の代謝物の存在が確認された。

なお、パクリタキセル代謝物の抱合体は検出されなかった。

パクリタキセルの代謝部位



ヒトにおける主代謝物はタキサン環6位の水酸化及び3'位フェニル基の水酸化体で、これらの代謝にはP450-CYP2C8、CYP3A4等の分子種が関与していることが知られている。

#### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率<sup>26)~31)</sup>

P450-CYP3A4、CYP2C8

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率<sup>32)</sup>

代謝物の抗腫瘍効果を*in vitro*で検討した結果、細胞障害性はみられなかった。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 7. 排泄

#### 1) 排泄部位及び経路

胆汁

#### 2) 排泄率<sup>3)</sup>

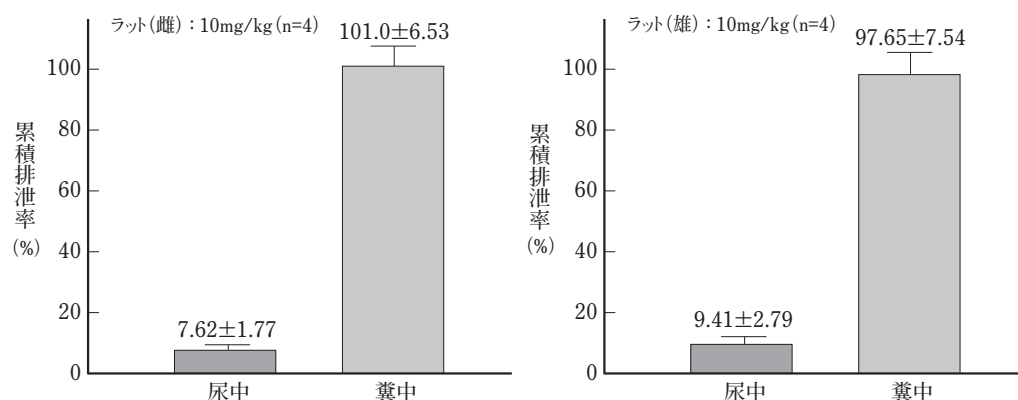
各種悪性腫瘍患者に本剤105～270mg/m<sup>2</sup>を3時間かけて点滴静注したときの未変化体の尿中排泄率は、投与後75時間までで6～12%であった。

投与量(mg/m <sup>2</sup> )	例数	尿中排泄率(%)
105	3	8.59±1.76
135	3	8.81±2.20
180	3	12.23±2.28
210	5	9.45±3.76
240	7	6.81±1.78
270	6	6.20±1.42

#### <参考> (ラット、イヌ)

パクリタキセル及び主要代謝物は主として胆汁を經由し、大半が消化管へ排泄された。尿中排泄は投与量の10%未満であった。

単回静注後の尿・糞中排泄率(144時間)



平均値±S.D.

<sup>14</sup>C-パクリタキセルをラットに単回投与し、尿中及び糞中の放射能を測定。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果、3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法、乳癌にはA法又はB法、卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法、胃癌にはA法又はE法、再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌・再発又は遠隔転移を有する食道癌・血管肉腫にはB法、進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用においてD法を使用する。

また各用法及び用量(1日量)は、A法：210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)3時間、B法：100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、C法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、D法：135mg/m<sup>2</sup>(体表面積)24時間、E法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間である。

## VII. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報 該当資料なし
9. 透析等による除去率 該当資料なし
10. 特定の背景を有する患者 該当資料なし
11. その他 該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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。

1.2 本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例(敗血症、脳出血)あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、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。本剤による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。[7.1.1、7.1.2参照]また、前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので、患者の状態に十分に注意し、重篤な過敏症状が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。

#### (解説)

1.1、1.2 本剤の臨床試験において、高度な骨髄抑制に起因したと考えられる敗血症、脳出血が発現し、死亡に至った症例が報告されている。また、米国の初期の第I相試験において前投薬を実施しなかった患者で高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。従って、重篤な過敏反応を防止するために本剤投与前には必ず前投薬を行うこととした。更に、前投薬を行った患者においても過敏症状が起り、まれに死亡に至ったことが報告されていることから注意を喚起した。これらの副作用に適切に対応するためには、本剤の投与に際しては緊急時に十分に措置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知識・経験を持つ熟達した医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与されることが安全性を確保するために必要な事項と考える。

また、治療に先立ち、患者に本剤投与の目的、投与方法、予想される効果と副作用などを十分に説明した後に、患者の同意を得てから投与することが必要と考え警告に記載した。

「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意 7.1.1、7.1.2」の項を参照のこと。



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。〕
- 2.2 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。〕
- 2.3 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤(例えばシクロスポリン注射液等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5参照〕
- 2.5 次の薬剤を投与中の患者：ジスルフィラム、シアナミド、プロカルバジン塩酸塩〔10.1参照〕

#### (解説)

- 2.1、2.2 本剤の用量規制因子が骨髄抑制であり、これらの合併症を有する患者に対しては、投与を避ける必要があることから設定した。
- 2.3 本剤及び添加剤のポリオキシエチレンヒマシ油による過敏症状が発現することがあるため記載した。
- 2.4 「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意(5)妊婦」の項を参照のこと。
- 2.5 「Ⅷ-7. 相互作用(1)併用禁忌とその理由」の項10.1併用禁忌に記載されていることから設定した。

### 3. 効能又は効果 に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照のこと

### 4. 用法及び用量 に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 5. 重要な 基本的注意と その理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、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。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
- 8.2 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状(呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等)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。本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- 8.3 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- 8.4 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後2、3日後にあらわれ、また、早期のクール(1~3クール目)より発現する傾向にあるので、十分注意すること。
- 8.5 発熱が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約6~10日後にあらわれ、また、1クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。
- 8.6 末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分に行うこと。症状は一般に、投与開始後約3~5日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと。
- 8.7 投与初期又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。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 5. 重要な 基本的注意と その理由 (つづき)

- 8.8 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与されるジフェンヒドラミン塩酸塩錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 8.9 頭頸部癌、食道癌、血管肉腫、子宮頸癌、卵巣癌(C法)、胚細胞腫瘍、胃癌(E法)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」<sup>33)~39)</sup>等を熟読すること。
- 8.10 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

#### (解説)

- 8.1 本剤の用量規制因子の一つは骨髄抑制(白血球減少)であり、強く発現した例が観察された。反復投与により副作用が強くあらわれるとのデータは得られていないが、抗悪性腫瘍剤に共通の重要な基本的注意として設定した。
- 8.2、8.3 外国の臨床試験において重篤な過敏症状が、また臨床試験において、低血圧、高血圧、徐脈等が発現した。これらの副作用は本剤投与開始直後～1時間以内に発現した例が多いため、本剤投与開始1時間は頻回に患者の状態を十分観察することが必要である。なお、重篤な過敏症状(呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等)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。
- 8.4 臨床試験において、関節痛及び筋肉痛が高頻度に発現したので、症状があらわれた場合には適切な対症療法を行う必要がある。
- 8.5 発熱が高頻度に認められた。原因は明らかではないが、骨髄抑制による感染症が疑われる場合は、感染に対する処置を行う必要がある。
- 8.6 臨床試験において、しびれなどの末梢神経障害が高頻度に発現した。特別な対処法は確立されておらず、症状に応じ減量、休薬等を行う必要がある。
- 8.7 過敏症状は投与初期から強く発現した例もあり、また、臨床第I相試験において低用量からも副作用の発現がみられた。
- 8.8 パクリタキセルは水に難溶性のため、溶剤としてポリオキシエチレンヒマシ油、無水エタノールを使用している。アルコールの中枢神経抑制作用は、抗ヒスタミン剤の併用により増強されるとの報告があり、本剤による過敏症予防のための前投与薬(ジフェンヒドラミン塩酸塩)が、本剤に含まれるエタノールの作用を増強する可能性が示唆されている。そのため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に関しても注意が必要であると判断した。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 5. 重要な 基本的注意と その理由 (つづき)

- 8.9 頭頸部癌、食道癌、血管肉腫、子宮頸癌、卵巣癌(C法)、胚細胞腫瘍、胃癌(E法)に本剤を使用する際には、「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：パクリタキセル(頭頸部癌、食道癌、血管肉腫、子宮頸癌、卵巣癌(C法)、胚細胞腫瘍、胃癌(E法))」<sup>33)~39)</sup>等の関連文献を熟読する必要がある。
- 8.10 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあり、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する必要があることから注意喚起した。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

### 6. 特定の背景を 有する患者に 関する注意

#### (1)合併症・既往歴等のある患者

#### 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

骨髄抑制を増悪させるおそれがある。

##### 9.1.2 アルコールに過敏な患者

本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールの中樞神経系への影響が強くあらわれるおそれがある。

##### 9.1.3 間質性肺炎又は肺線維症のある患者

症状を増悪させるおそれがある。

#### (解説)

- 9.1.1 骨髄抑制は本剤の用量規制因子の一つであり、骨髄抑制のある患者では骨髄抑制が重篤化するおそれがあることから設定した。
- 9.1.2 本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールに過敏な患者に投与した場合、過敏反応があらわれるおそれがあるため記載した。
- 9.1.3 国内の臨床試験において、重篤でない間質性肺炎及び肺線維症のある患者に対し本剤を投与したところ、Grade3以上の間質性肺炎が発現したため、これらを合併する患者への投与により、これらの症状が悪化するおそれがあるため記載した。

#### (2)腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(つづき)

(解説)

9.2 臨床試験において腎機能検査値異常変動があらわれたことから設定した。

#### (3)肝機能障害患者

##### 9.3 肝機能障害患者

代謝機能等が低下しているため、副作用が強くなるおそれがある。

(解説)

9.3 本剤は肝臓で代謝されることから肝障害のある患者では排泄が遅れ、作用が強くなるおそれがあることから設定した。

#### (4)生殖能を有する者

##### 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。哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。

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。

(解説)

9.4.1、9.4.2 女性及び男性患者に対して避妊を推奨する注意喚起がCCDS (Company Core Data Sheet:企業中核データシート)に記載されており、ウサギを用いた動物実験における胚・胎児死亡の報告や哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験ならびにマウス骨髄細胞を用いた小核試験における遺伝毒性の報告もあることから、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して適切な避妊の指導を行うよう記載し、注意喚起することとした。

「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験(3) 遺伝毒性試験及び(5) 生殖発生毒性試験」の項を参照のこと。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(つづき)

〈参考〉

・ 避妊期間について

男性における化学療法終了後の精子損傷や染色体構造異常がみられなくなるまでの期間に関して統一した見解は得られておらず、複数の文献報告において化学療法終了後の避妊が推奨されているが、その期間は、精子形成の1サイクルに該当する3ヵ月以上とするものから数サイクルに相当する1年以上とするものまであり<sup>40)~43)</sup>、CCDSでは本剤投与中及び投与終了から精子形成2サイクルに該当する6ヵ月以上の避妊を推奨している。一方、女性においては、卵母細胞が完全に成熟して妊娠可能となるまで6ヵ月間を要するといわれており<sup>44)</sup>、男性同様に、CCDSにおいて本剤投与終了から6ヵ月以上の避妊を推奨している。

9.4.3 動物実験(ラット)において、生殖に対する影響が認められている。

#### (5)妊婦

##### 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、ウサギ)において催奇形作用、胚・胎児死亡が報告されている。[2.4、9.4.1参照]

(解説)

9.5 「VIII-2. 禁忌内容とその理由2.4」、「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意(4)生殖能を有する患者9.4.1」の項を参照のこと。

#### (6)授乳婦

##### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

9.6 動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されていることから設定した。

「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布」の項を参照のこと。

#### (7)小児等

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 6. 特定の背景を (解説)

有する患者に  
関する注意  
(つづき)

9.7 国内においては、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に投与された経験がなく、安全性が確立していないため注意喚起する意味で設定した。

#### (8)高齢者

##### 9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすい。

(解説)

9.8 高齢者では本剤の排泄が遅れることも予想されることから注意喚起する意味で設定した。

### 7. 相互作用

#### (1)併用禁忌とその理由

##### 10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジスルフィラム(ノックピン) シアナミド(シアナマイド) プロカルバジン塩酸塩(塩酸プロカルバジン)	アルコール反応(顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下等)を起こすおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため。

(解説)

本剤は、添加剤として無水エタノールを含有しており、ジスルフィラム、シアナミド等の薬剤との併用によりアルデヒド脱水素酵素活性を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度が上昇しアルコール反応(顔面潮紅等)を起こすおそれがある。

#### (2)併用注意とその理由

##### 10.2 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
放射線照射	胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験(マウス)で本剤による放射線感受性増加が認められている。
	骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 7. 相互作用(つづき)

10.2 併用注意(併用に注意すること)(つづき)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用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、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。
シスプラチン	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。  末梢神経障害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、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。  末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキシソルビン塩酸塩	本剤をドキシソルビンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキシソルビンの後に投与すること。  心毒性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、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をドキシソルビンの前に投与した場合、ドキシソルビンのクリアランスが低下し、ドキシソルビンの血中濃度が上昇する。  胆汁排泄の競合により、ドキシソルビン及びその代謝物であるドキシソルビンノールの血中濃度が上昇する。
ビタミンA、 アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)、 マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、 ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、 ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン等)、 シクロスボリン、ペラパミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、フェナセチン、ラパチニブシル酸塩水和物	骨髄抑制等の副作用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、減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤がP450-CYP2C8、CYP3A4等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質 セフメノキシム塩酸塩、セフォペラゾンナトリウム、セフペラゾンナトリウム、セフミノクスナトリウム水和物、セフメタゾールナトリウム、ラタモキシセフナトリウム メロニダゾール	アルコール反応(顔面潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等)を起こすおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため。

#### (解説)

本剤は、添加剤として無水エタノールを含有しており、N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質、メロニダゾールとの併用によりアルデヒド脱水素酵素活性を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度が上昇しアルコール反応(顔面潮紅等)を起こすおそれがある。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

#### 11. 副作用

次の副作用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うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 ショック(0.2%)、アナフィラキシー(0.3%)

呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗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。

##### 11.1.2 白血球減少等の骨髄抑制

白血球減少(61.4%)、好中球減少(55.5%)、貧血[ヘモグロビン減少(30.7%)、ヘマトクリット値減少(5.0%)、赤血球減少(11.2%)等]、血小板減少(11.7%)、汎血球減少等があらわれることがある。また、骨髄抑制の持続により、感染症[尿路感染(2.3%)、上気道感染(4.8%)、敗血症(0.9%)、帯状疱疹(1.0%)、肺炎(1.1%)等]の併発が報告されている。感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。A法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間(中央値)はそれぞれ投与開始後11日後、13日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに7日間(中央値)で回復した。また、B法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間(中央値)はともに投与開始後22日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球はそれぞれ14日間(中央値)、13日間(中央値)で回復した。

##### 11.1.3 末梢神経障害、麻痺

しびれ等の末梢神経障害(43.8%)、麻痺(0.1%)、片麻痺(0.1%未満)、不全麻痺(頻度不明)があらわれることがある。

##### 11.1.4 間質性肺炎(0.5%)、肺線維症(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

##### 11.1.5 急性呼吸窮迫症候群(0.1%未満)

急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常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。

##### 11.1.6 心筋梗塞(0.1%未満)、うっ血性心不全(0.1%未満)、心伝導障害(頻度不明)、肺塞栓(0.1%)、血栓性静脈炎(0.4%)、脳卒中(0.1%未満)、肺水腫(0.1%未満)

##### 11.1.7 難聴(0.2%)、耳鳴(0.5%)



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

11.1.8 消化管壊死(頻度不明)、消化管穿孔(0.1%未満)、消化管出血(0.1%未満)、消化管潰瘍(0.1%)

#### 11.1.9 重篤な腸炎

出血性大腸炎(0.1%未満)、偽膜性大腸炎(頻度不明)、虚血性大腸炎(頻度不明)等があらわれることがあるので、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.10 腸管閉塞、腸管麻痺

腸管閉塞(1.6%)、腸管麻痺(0.1%) (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.11 肝機能障害(4.0%)、黄疸(0.1%未満)

#### 11.1.12 膵炎(0.1%未満)

血清アミラーゼ値等に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。

#### 11.1.13 急性腎障害(0.2%)

BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に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。

#### 11.1.14 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

#### 11.1.15 播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.1%)

血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。

#### 11.1.16 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

#### 11.1.17 白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)(頻度不明)

歩行時のふらつき、痙攣、頭痛、視覚障害、高血圧、意識障害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。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

(解説)

重大な副作用は国内及び外国の第Ⅱ相試験、市販後の調査からの副作用報告、さらに文献報告などをもとに設定した。なお、国内外の第Ⅱ相試験において発現した副作用は、その累計により算出し発現率(%)を記載した。

11.1.1 過敏症性のショックは外国の第Ⅱ相試験で1例に認められ、また、市販後の調査からの報告で、警告欄で注意を喚起したショックによる死亡例の報告(「Ⅷ-1. 警告内容とその理由1.2」の項参照)があったので、頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍)のモニタリングを行うなど観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、気道の確保(挿管)、補液、抗ヒスタミン剤・昇圧剤(エピネフリン・ドパミン等)、ステロイドホルモンの投与等の適切な処置を行い、重篤な過敏反応を発現した患者には本剤を再投与しないことが必要となる(「Ⅷ-1. 警告内容とその理由1.2」及び「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由8.2」の項参照)。なお、その症例の概略を下記に示す。

(症例：外国の第Ⅱ相試験)

前投薬	投与量 mg/m <sup>2</sup> (点滴時間)	コース数 (発現時間)	症状	処置	治療の 中断	後の治療 コース数	備考
デキサメタゾン ジフェンヒドラミン ラニチジン	135 (3時間)	2コース (5分以内) 6mg投与 時点	呼吸困難、めまい、嘔気、潮紅、低血圧	サルブタモール	中止	0	1コース目は症状なし。慢性喘息性気管支炎の既往歴

過敏症性ショックの発現頻度は国内・外国の第Ⅱ相試験では1例だが、ショック以外に本剤投与当日に発現した過敏症状としては、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗の症状等がみられている。新しい前投薬法を用いた試験では20.7%(19/92例)、既承認の前投薬法を用いた胃癌の試験では27.7%(13/47例)、既承認の卵巣癌、乳癌、非小細胞肺癌の試験では13.6%(33/243例)であった。

発現機序は、I型過敏症に類似しているので免疫学的機序が関与していると考えられるが、初回投与での発現例もあるので放射線造影剤等でも認められる非免疫学的機序(ヒスタミン遊離作用等)の関与も示唆されており明らかな機序は不明である。重篤な過敏反応を防止するためには、本剤又はポリオキシエチレンヒマン油含有製剤(例えばシクロスポリン注射液等)に対し過敏症の既往歴のある患者(「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由2.3」の項参照)には本剤を投与しないこと及び本剤投与前には必ず前投薬(「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)を行うことが必要となる。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

11.1.2 用量依存的に重篤になる傾向があるので頻回に血液検査を行い異常が認められた場合には減量、休薬、G-CSF製剤の投与などの適切な処置が必要である(減量については「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)。

第Ⅱ相試験(国内3時間点滴)では33.1%(116/350例)にG-CSF製剤が使用され、本剤の投与により白血球減少又は好中球減少がGrade3以上になっても、G-CSF製剤を使用することにより速やかに回復した(86頁 表「骨髄抑制」を参照)。

表にG-CSF製剤使用の有無別の白血球減少及び好中球減少の程度、最低値までの日数及び回復までの日数を示した。G-CSF製剤を使用しなかったコースにおける白血球減少は19.6%(201/1,026例)がGrade3以上で、最低値は2,600/mm<sup>3</sup>(中央値)、最低値に至るまでの日数は12日(中央値)、4,000/mm<sup>3</sup>以上に回復するまでの日数は7日(中央値)であった。

一方、G-CSF製剤を使用したコースにおける白血球減少は、62.6%(164/262例)がGrade3以上で、最低値は1,800/mm<sup>3</sup>(中央値)、最低値に至るまでの日数は10日(中央値)、4,000/mm<sup>3</sup>以上に回復するまでの日数は4日(中央値)であった。好中球減少についてはGrade3以上の発現率は、G-CSF製剤を使用しなかったコースで51.0%(515/1,010例)、使用したコースで84.4%(217/257例)で、2,000/mm<sup>3</sup>以上に回復するまでの日数はそれぞれ7日(中央値)、4日(中央値)であった。

G-CSF製剤を使用したコースの方がGrade3以上の症例の頻度が高かったにもかかわらず、G-CSF製剤を使用しなかったコースより白血球減少及び好中球減少は短期間で回復した。

なお、臨床試験において白血球減少(好中球減少)では、3時間点滴静注において24時間点滴に比べGrade3以上の発現率は顕著に低い傾向を示したこと(118頁表「臨床検査値異常変動発現頻度一覧」を参照)や血中濃度0.05~0.1μmol/L以上の持続時間が長いと重篤化するとの報告<sup>参1)、参2)</sup>があるので投与時間延長には注意が必要である。

さらに本剤とシスプラチンを併用する場合には、「Ⅷ-7. 相互作用10.2」の項(80頁)を参照のうえ、本剤投与後にシスプラチンを投与するよう投与順序に注意すること。

また、処置方法としては、投与後白血球数が1,000/mm<sup>3</sup>未満となった場合には、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の〈減量の目安〉の表を参考にし、段階を経て減量することが必要である。

臨床試験において感染症、出血傾向の重篤な副作用が発現した死亡例が認められた。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

(つづき)

骨髄抑制(210mg/m<sup>2</sup>、3時間による卵巣癌・非小細胞肺癌・乳癌・胃癌の合計<sup>注意)</sup> 症例数=350)

G-CSF製剤	コース数	白血球減少																
		Grade*					最低値				最低値に至るまでの日数				4,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまでの日数			
		0	1	2	3	4	コース	中央値	最小値	最大値	コース	中央値	最小値	最大値	コース	中央値	最小値	最大値
未使用	1,026	250	259	316	197	4	776	2,600	800	3,930	776	12	1	35	736	7	1	91
使用	262	3	17	78	144	20	259	1,800	300	3,500	259	10	2	21	252	4	1	25
合計	1,288	253	276	394	341	24	1,035	2,320	300	3,930	1,035	11	1	35	988	7	1	91

G-CSF製剤	コース数	好中球減少																
		Grade*					最低値				最低値に至るまでの日数				2,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまでの日数			
		0	1	2	3	4	コース	中央値	最小値	最大値	コース	中央値	最小値	最大値	コース	中央値	最小値	最大値
未使用	1,010	202	105	188	248	267	808	777	0	1,997	808	13	3	46	743	7	1	72
使用	257	17	5	18	62	155	240	366	0	1,673	240	11	2	23	219	4	1	38
合計	1,267	219	110	206	310	422	1,048	649	0	1,997	1,048	13	2	46	962	7	1	72

コース数	血小板減少																
	Grade*					最低値				最低値に至るまでの日数				10万/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまでの日数			
	0	1	2	3	4	コース	中央値	最小値	最大値	コース	中央値	最小値	最大値	コース	中央値	最小値	最大値
1,287	1,235	37	9	4	2	52	8.2	0.3	9.9	52	7	3	27	42	4	2	14

コース数	Hb減少																
	Grade*					最低値				最低値に至るまでの日数				11g/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまでの日数			
	0	1	2	3	4	コース	中央値	最小値	最大値	コース	中央値	最小値	最大値	コース	中央値	最小値	最大値
1,288	472	435	288	91	2	816	9.6	5.3	10.9	816	10	1	56	372	7	1	94

\*Gradeの評価基準：日本癌治療学会 固形がん化学療法効果増強の判定基準

Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の副作用判定基準

注意：子宮体癌の副作用判定基準はNCI-Common Toxicity Criteria ver.2(日本語訳JCOG版)を用いており、白血球減少及び好中球減少のGrade 1が従来の基準と異なるため、上表の集計には子宮体癌のデータは含まれない。

11.1.3 国内第Ⅱ相試験(3時間本剤単独投与)では76.0%(266/350例)に認められたが、Grade3以上の発現率は3.1%(11/350例)、1コース目で約60%の発現頻度となる(「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.6」の項参照)。

投与中止により軽度の症状は数ヵ月以内に無処置あるいはビタミン剤投与等で回復または軽快しているが、重篤例ではさらに回復に長期間を要する場合もあるので、次回投与には減量が必要である(減量については「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)。

発現機序：本剤は微小管を阻害するため、微小管が多く存在する神経細胞に影響を与えられるためと考えられる。第Ⅱ相試験では投与中止後ほとんどが回復しているが、投与を繰り返すことによる蓄積性を示唆する報告<sup>参3)</sup>、リスク因子【高用量、神経障害の既往(糖尿病、alcoholism)、神経障害のある薬剤との併用】の関与の報告<sup>参3)、参4)</sup>もある。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

不全麻痺は、国内で実施中の臨床試験(Paclitaxel・Cisplatin併用第I相試験)で、重篤と考えられる両下肢不全麻痺が認められたため、記載した。その症例の概略を下記に示す。

(症例)

性別：女、年齢：50代、体表面積1.35m<sup>2</sup>、疾患名：非小細胞肺癌、  
投与薬(抗癌剤)：パクリタキセル210mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン60mg/m<sup>2</sup>  
投与コース数：2コース

1コース投与2日目より筋肉痛・関節痛発現(投与3日目より両下肢の痛みにより歩行障害)したが、ジクロフェナクナトリウム(25mg/日)内服により投与7日目に回復、その頃より両手指のしびれ感が発現し徐々に軽快した。

2コース投与3日目より初回同様の筋肉痛・関節痛が発現したが、初回に比べて軽度でジクロフェナクナトリウム(25mg/日)内服により2コース投与8日目に回復したが、両手指のしびれ感が残っていた。2コース後他治療に切り替える予定で退院。2コース投与41日目より両臀部に強い筋肉痛が出現し、その後右下肢の脱力感、両下肢の筋力低下が出現し、起立・歩行不可能(不全麻痺)となった。ベタメタゾン(2-3mg/日)内服にて、約50日間経過観察、歩行器にて自力歩行できるまで改善した。

11.1.4 間質性肺炎は国内の非小細胞肺癌第II相試験で5例に認められ、そのうち3例が重篤な症例で本剤投与前に間質性肺炎あるいは肺線維症を有していた(89頁表「間質性肺炎」を参照)。また、胃癌の第II相試験でも1例認められた。

間質性肺炎又は、肺線維症の患者には慎重に投与することが必要であり、異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイドホルモン剤等の適切な処置を行うことが必要となる(「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の項参照)。



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

(つづき)

間質性肺炎(国内第Ⅱ相試験の4例)

年齢性別	performance status 診断名 stage (合併症)	初回投与量 mg/m <sup>2</sup> (点滴時間)	コース数	発現までの日数 (最終投与後から 発現までの日数)	経過・処置	転帰	因果関係	備考																													
70代男	0 非小細胞肺癌 ⅢA (間質性肺炎)	210 (3時間)	2	36日 (15日)	本剤投与11日前、胸部X線写真にて肺野下部に両側性の網様陰影を認める。2コース投与11日目に末梢血に好酸球増多を認める。その後、発熱・呼吸困難(15日目)が出現し、胸部X線写真では両側肺性の網様陰性が増強され、肺野全体に広がる。各種抗生剤で軽快せず、16日より機械的人工呼吸を4日間、メチルプレドニゾン1gを3日間行い、軽快する。	軽快	あり	本剤投与22日前の血液ガスデータ： PaO <sub>2</sub> ；91.6 PaCO <sub>2</sub> ；45.1 本剤に対する白血球遊走阻止試験が陽性であったことから、本剤による好酸球性肺炎(薬剤性肺臓炎)と診断。																													
70代男	1 非小細胞肺癌 Ⅳ (肺線維症)	210 (3時間)	1	12日 (12日)	本剤投与9日前、胸部X線写真にて左右中下肺野に粒状網状影を認める。1コース投与9日より39℃近い高熱のため、10日目に入院。入院時、血液ガスデータにてPaO <sub>2</sub> ：50.0と低酸素血症を認め、LDH：869と増悪。CTにて両側中下肺野に以前より肺野濃度上昇を認め、ステロイドパルス療法を開始した。23日目にLDH、血液ガス、X線所見ともに改善。	回復	あり	本剤投与7日前の血液ガスデータ： PaO <sub>2</sub> ；70.2 PaCO <sub>2</sub> ；33.0																													
60代男	1 非小細胞肺癌 Ⅳ (肺線維症)	210 (3時間)	4	107日 (45日)	本剤投与19日前、胸部X線写真にて両側下肺野に網状影を認める。4コース投与45日目に呼吸困難が出現し、肺線維症(間質性肺炎の急性増悪)もしくは薬剤性間質性肺炎を疑い、ソル・メドロール1gを3日間、酸素吸入を行い軽快。	軽快	あり	本剤投与13日前の血液ガスデータ： PaO <sub>2</sub> ；69.5 PaCO <sub>2</sub> ；37.5																													
60代男	1 胃癌	210 (3時間)	2	31日 (10日)	1コース投与14日目：白血球数、好中球数減少。2日後からG-CSF2日間投与。 2コース投与6日目：G-CSF(150μg)投与。 7日目：血小板数減少し、振戦発現。G-CSF(75μg)投与、血小板輸血開始(7日間：55単位)。 8日目：白血球数減少、夜発熱。G-CSF、抗生剤投与開始。 9日目：血中酸素低下(saturation=70%)。G-CSF(150μg)投与。 10日目：呼吸不全出現(PO <sub>2</sub> =43.5mmHg)、胸部X線写真にて間質性肺炎。気管内挿管・人工呼吸器装着。ステロイドパルス療法開始(3日間、ソル・メドロール1,000mg/日)。 G-CSF(150μg)投与。赤血球[MAP]輸血開始(合計800mL)。 12日目：間質性肺炎軽快傾向。 13日目：プレドニン(60mg/日)投与開始。 14日目：患者の状態は軽快しているが、安全性を考慮して気管切開人工呼吸器の酸素濃度50%(PO <sub>2</sub> =97.5mmHg)。 16日目：胸部X線写真にて間質性肺炎軽快。 18日目：プレドニンは55mg/日とし、以後漸減し11日後より15mg/日に減量。 24日目：胸部X線写真、血液ガス分析値等の検査所見の改善を認め、酸素吸入を中止。 34日目：胸部X線写真上、右上肺野にわずかな残影を認めるものの、間質性肺炎はほぼ治癒。	回復	あり																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">検査項目</th> <th>投与状況</th> <th colspan="4">2コース</th> </tr> <tr> <th>1コース 14日目</th> <th>6日目</th> <th>7日目</th> <th>9日目</th> <th>10日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数 (/mm<sup>3</sup>)</td> <td>3,900</td> <td>2,200</td> <td>1,100</td> <td>3,700</td> <td>11,300</td> </tr> <tr> <td>好中球数 (/mm<sup>3</sup>)</td> <td>156</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>血小板数 (×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>3.8</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>		検査項目	投与状況	2コース				1コース 14日目	6日目	7日目	9日目	10日目	白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	3,900	2,200	1,100	3,700	11,300	好中球数 (/mm <sup>3</sup> )	156	—	—	—	—	血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	—	—	3.8	—	—							
検査項目	投与状況		2コース																																		
	1コース 14日目	6日目	7日目	9日目	10日目																																
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	3,900	2,200	1,100	3,700	11,300																																
好中球数 (/mm <sup>3</sup> )	156	—	—	—	—																																
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	—	—	3.8	—	—																																

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

#### 11.1.6 心筋梗塞の文献報告<sup>参5)</sup>があるので、その内容を紹介します。

本剤投与後にシスプラチンの投与を受け、その2時間後に左腕痛、心ブロック、血圧低下、徐脈が発現し死亡(剖検にて心筋梗塞と診断)。ただし、高血圧の既往歴と高コレステロール血症、さらに治療前に若干の心電図異常所見のある症例であった<sup>参5)</sup>。

#### うっ血性心不全の文献報告<sup>参3)</sup>、<sup>参6)</sup>があるので、その内容を紹介します。

本剤投与直後に投与側の腕が腫脹し(漏出は否定された)、翌日全身浮腫(うっ血性心不全)が発現し5日目に死亡。前治療はFAC(5-FU+ADM+CPA)とFEC(5-FU+EPI+CPA)を受け、総投与量はドキソルビシン塩酸塩235mg/m<sup>2</sup>、エピルビシン塩酸塩434mg/m<sup>2</sup>であった。前治療におけるアンスラサイクリン系薬剤の総投与量が高い症例では注意すべきとのことである<sup>参6)</sup>。  
また、本剤とドキソルビシン塩酸塩の併用で、うっ血性心不全の頻度が高くなるとの報告もある<sup>参3)</sup>。

肺塞栓は海外の第II相試験で5例みられている。その内訳は3時間点滴静注2例、承認外用法及び用量の24時間点滴静注3例に認められた。

血栓性静脈炎は今回の前投薬の用法で行われた国内併用第II相試験(非小細胞肺癌)で1例(Grade2)報告された。また海外の第II相試験で17例みられている。その内訳は3時間点滴静注4例、承認外用法及び用量の24時間点滴静注5例に認められた。

脳卒中は海外の第II相試験で1例みられている。その内訳は承認外用法及び用量の24時間点滴静注1例に認められた。

肺水腫は海外の第II相試験で1例みられている。その内訳は承認外用法及び用量の24時間点滴静注1例、また、海外の安全性報告で50例に認められた。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法、乳癌にはA法又はB法、卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法、胃癌にはA法又はE法、再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌・再発又は遠隔転移を有する食道癌・血管肉腫にはB法、進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用においてD法を使用する。  
また、各用法及び用量(日量)は、A法：210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)3時間、B法：100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、C法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、D法：135mg/m<sup>2</sup>(体表面積)24時間、E法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間である。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

11.1.7 難聴は国内の第Ⅱ相試験で2例【聴器障害(非重篤)1例を含む】、海外の第Ⅱ相試験で4例、耳鳴は国内の第Ⅱ相試験で2例、海外の第Ⅱ相試験で10例に認められた。耳鳴についてはGrade3以上の報告はなかった。なお、突発性難聴1例の概略を下表に示す。

突発性難聴(国内第Ⅱ相試験)

年齢 性別	performance status 診断名 stage (既往歴)	初回投与量 mg/m <sup>2</sup> (点滴時間)	コース数	発現までの日数 (最終投与後の 発現までの日数)	経過・処置	転帰	因果関係
50代 男	1 非小細胞肺癌 IV (左突発性難 聴:45歳頃より)	210 (3時間)	4	36日 (2コース投与 から15日)	2コース投与15日目に突発性難聴(Grade3)が出現し、ステロイド療法にて治療するも、持続したまま3コース、4コースを行う。4コース投与101日目経過した現在、突発性難聴は持続(Grade2)している。	未回復	不明

注意：本剤の承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法、乳癌にはA法又はB法、卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法、胃癌にはA法又はE法、再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌・再発又は遠隔転移を有する食道癌・血管肉腫にはB法、進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用においてD法を使用する。  
また、各用法及び用量(1日量)は、A法：210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)3時間、B法：100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、C法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、D法：135mg/m<sup>2</sup>(体表面積)24時間、E法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間である。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

11.1.8 消化管穿孔は海外の第Ⅱ相試験で2例みられている。その内訳は3時間点滴静注1例、承認外用法及び用量の24時間点滴静注1例であったため、腹痛等症状があらわ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が必要となる。  
なお、消化管出血、消化管潰瘍は、市販後の調査からの報告で2001年1月に追記した。その症例を以下に示す。

#### 消化管出血

患者		投与量 投与期間	副作用								転帰		
性 年齢	使用理由 [合併症]		経過及び処置										
女 50代	卵巣癌 (stage:ⅢC) [子宮体癌]	240mg/m <sup>2</sup> /日 1日間	副作用名：消化管出血								軽快		
			6日後	白血球数300/mm <sup>3</sup> まで急激に下降。抗生剤投与開始。									
			7日後	39℃台の発熱を生じ、敗血症が強く疑われるも、同時にDICを併発したため、血液培養(採血)不可。ショックとなる。レノグラスチム100μg投与及び抗DIC療法開始。									
			10日後	血小板数4,000/mm <sup>3</sup> まで低下し、血小板20単位、人赤血球濃厚液2単位、新鮮凍結人血漿4単位輸血。									
			12日後	消化管出血(total 約1,000g)が発現。									
			17日後	血小板10単位輸血。									
			18日後	血液培養にて菌の検出を認めず。白血球数正常化(軽快)。しかし、血小板は5万未満で推移。消化管出血軽快。敗血症は回復。									
			19日後	DIC改善。									
			2日前	3日	6日	9日	10日	11日	14日	16日	17日	18日	
			赤血球数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	402	333	334	295	259	254	161			
			ヘモグロビン量	11.8	9.8	9.9	8.5	7.7	7.2	4.6			
			白血球数(/mm <sup>3</sup> )	8,600	8,400	300	1,000	1,700	5,400	2,700			
			血小板数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	38.2	19.1	4.0	0.7	0.4	4.8	0.2	2.5	1.7	4.3
併用薬	カルボプラチン、リン酸デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ラニチジン塩酸塩、グラニセトロン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩												

注意：本剤の承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法、乳癌にはA法又はB法、卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法、胃癌にはA法又はE法、再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌・再発又は遠隔転移を有する食道癌・血管肉腫にはB法、進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用においてD法を使用する。  
また、各用法及び用量(1日量)は、A法：210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)3時間、B法：100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、C法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、D法：135mg/m<sup>2</sup>(体表面積)24時間、E法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間である。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

(つづき)

消化管潰瘍

患者		投与量 投与期間	副作用		転帰
性 年齢	使用理由 [合併症]		経過及び処置		
男 70代	肺癌 (stage:ⅢB) [胸水貯留]	166mg/m <sup>2</sup> /日 1日間	副作用名：胃潰瘍		軽快
			14日前 右胸腔ドレーン留置術施行。 3日後 腹部膨満感と軽度呼吸苦を訴える。 4日後 寝苦しく、軽度呼吸苦を訴える。嘔吐、食欲不振が発現。 嘔吐、潜血(++)が発現。胸部圧迫感、全身倦怠感が発現。 胃内視鏡検査で多発潰瘍を認める。IVH挿入。胸腔内トラカール留置(その後排液3L強)。創痛のみ訴えあり。 スクラルファート1.5g/日、水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム60mL/日内服、高カロリー輸液開始。 絶飲食、胃薬以外の内服薬中止。 7日後 軽快。		
併用薬	ナプロキセン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ペンタゾシン塩酸塩、コデインリン酸塩、ラニチジン塩酸塩、カルボプラチン、ジフェンヒドラミン塩酸塩				

11.1.9 重篤な腸炎は、市販後の調査からの報告で2001年1月に追記した。その症例を以下に示す。

出血性腸炎

患者		投与量 投与期間	初回投与 から発現 までの日数	副作用		転帰
性 年齢	使用理由 [合併症]			経過及び処置		
女 40代	卵巣癌 (再発) [大腸転移]	135mg/m <sup>2</sup> /日 1日間	9日	副作用名：出血性腸炎(他の副作用：イレウス)		軽快
				2日後 38.0℃以上の発熱と腹痛及び腹部膨満感が出現した。 腹部全体が膨隆し、全体に圧痛あり。イレウス発現。 3日後 横行結腸を中心に著明な大腸ガスを認め、横隔膜挙上し、呼吸回数も増加していた。 7日後 パンテノール、ジノプロスト投与に伴い排便を認めた。 9日後 血性便を認めた。出血性腸炎発現。 15日後 大腸内視鏡検査実施。直腸～肝彎曲部まで連結する全周性の潰瘍を認め出血していた。 46日後 イレウス回復、出血性大腸炎軽快。 処置薬：パンテノール、ジノプロスト、絶食、補液、全身管理		
併用薬	カルボプラチン					

注意：本剤の承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法、乳癌にはA法又はB法、卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法、胃癌にはA法又はE法、再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌・再発又は遠隔転移を有する食道癌・血管肉腫にはB法、進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用においてD法を使用する。  
また、各用法及び用量(1日量)は、A法：210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)3時間、B法：100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、C法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、D法：135mg/m<sup>2</sup>(体表面積)24時間、E法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間である。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

(つづき)

偽膜性大腸炎

患者		投与量 投与期間	副作用		転帰	
性 年齢	使用理由 [合併症]		経過及び処置			
女 50代	卵巣癌 (stage: III C)	242mg/m <sup>2</sup> /日 1日間	副作用名：偽膜性大腸炎		軽快	
			16日前	単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、骨盤内リンパ節郭清術、傍大動脈リンパ節生検術、大網切除術、虫垂切除術施行。術後セフカペンピボキシル塩酸塩2g/日を5日間投与。		
			7日後	下痢と38℃台の発熱あり。理学的所見特になし。セファゾリンナトリウム4g/日投与開始。		
			10日後	水様性下痢と38℃台の発熱、腹部膨隆と鼓腸を認める。腹部X線写真にてイレウス及び腸管浮腫の所見あり。C. difficile陽性。偽膜性大腸炎の診断となり、経口バンコマイシン塩酸塩2g/日(11日間)、耐性乳酸菌3g/日、輸液管理開始。		
			12日後	大腸ファイバースコープで、壁全体に帯黄白色の粘液物質の付着を認め、偽膜性大腸炎と確定診断。総蛋白3.7g/dL、アルブミン2.0g/dLと低蛋白血症の進行あり、25%アルブミン150mLを点滴。		
			13日後	肺及び腹腔内に水貯留出現。動脈血ガス分析にてpO <sub>2</sub> 77mmHgに低下し、酸素投与開始。胸部X線写真上、肺野の透過性の低下、右横隔膜挙上あり。低蛋白血症による腔水症と診断し、新鮮凍結人血漿5単位投与。		
			14日後	呼吸状態の改善なく、腹水貯留著明になり、腹水穿刺施行、約1,500mLの腹水を除去。細胞診に異常なく、癌性腹水ではないことが判明。新鮮凍結人血漿10単位投与(投与16日、19日後にも5単位投与)。		
			18日後	痰の出現とともにチアノーゼ出現。39℃の発熱あり。SpO <sub>2</sub> 89%に低下。pO <sub>2</sub> 55.6(O <sub>2</sub> 5L以下)。胸部X線写真上、右肺野を中心に全体的に透過性不良。肺炎を疑い、パニペネム・ベタミプロン投与。後に培養陰性から、肺水腫と診断。このような発作的な肺水腫の出現を以降3回ほど繰り返す。同時に39～40℃の発熱・悪寒を伴うため血液培養を繰り返し実施するが、培養陰性で敗血症の診断に至らず。しばらく38℃台の発熱が継続。		
			26日後	大腸ファイバースコープで、腸管の炎症はあるが偽膜は著明に減少を確認。		
併用薬	カルボプラチン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ラニチジン塩酸塩、グラニセロン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩	19日後	以後発熱なし。			

11.1.11 本記載は、当初肝壊死、肝性脳症と記載されていたが、肝壊死、肝性脳症は肝機能障害の結果として発現するため、当局からの指示による黄疸の症状名も加え記載を変更した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法、乳癌にはA法又はB法、卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法、胃癌にはA法又はE法、再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌・再発又は遠隔転移を有する食道癌・血管肉腫にはB法、進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用においてD法を使用する。

また、各用法及び用量(1日量)は、A法：210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)3時間、B法：100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、C法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、D法：135mg/m<sup>2</sup>(体表面積)24時間、E法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間である。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

#### 11.1.12 膵炎の文献報告<sup>※7)</sup>があるので、その内容を紹介する。

74歳乳癌患者(再発、肝転移有)に対し、本剤175mg/m<sup>2</sup>投与終了3時間後、患者の背部に心窩部痛が走った。臨床所見は上腹部の圧痛のみ、腹部X線では著変なし、臨床検査値ではアミラーゼ132U/L、リパーゼ425U/Lを示し入院となる。

- ・ 補液、H<sub>2</sub>拮抗剤及び鎮痛剤にて治療を行い、翌日に痛みは治まる。
- ・ 1コース投与3日目、アミラーゼ、リパーゼは低下した。超音波検査では膵臓の異常を検知できず。
- ・ 1コース投与16日目、アミラーゼ、リパーゼ上昇する。ERCP(内視鏡的逆行性胆管膵管造影)では、膵臓と胆管には異常が認められなかった。
- ・ 1コース投与24日目、アミラーゼ、リパーゼ正常に戻る。
- ・ 1コース投与25日目、2コース目の本剤175mg/m<sup>2</sup>投与。
- ・ 2コース投与2日目、膵酵素値上昇し、1コース目と同様のパターンを示す。
- ・ 2コース投与15日目、アミラーゼ、リパーゼが最高値を示す。腹部CTで病状の進行を認めるが、膵臓と胆管には異常が認められなかった。
- ・ 2コース投与48日目、死亡。

検査項目 (単位)	正常値	1コース目投与				2コース目投与		
		投与日	3日目	16日目	24日目	2日目	11日目	15日目
アミラーゼ(U/L)	5-81	132	57	168	24	26	33	37
リパーゼ(U/L)	23-300	425	192	503	117	128	80	110
グルコース(mg/dL)	70-110	210	—	—	399	586	355	533
LDH(U/L)	313-618	634	—	—	—	—	—	—

備考 既往歴に放射線、ホルモン、化学療法。

11.1.13 急性腎障害は海外の第Ⅱ相試験で4例みられている。その内訳はすべて承認外用法及び用量の24時間点滴静注4例であった。また、市販後の調査からの報告もあるので観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値に異常が認められた場合には投与を中止するなど処置を行うことが必要である。

11.1.14 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)は、海外からの市販後の調査で報告され、またCPLP(Corporate Product Labeling Profile)にも記載があることから2001年1月に追記した。血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法、乳癌にはA法又はB法、卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法、胃癌にはA法又はE法、再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌・再発又は遠隔転移を有する食道癌・血管肉腫にはB法、進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用においてD法を使用する。  
また、各用法及び用量(1日量)は、A法：210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)3時間、B法：100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、C法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、D法：135mg/m<sup>2</sup>(体表面積)24時間、E法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間である。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	20% 以上	5%~20% 未満	5%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹	発赤	
循環器		低血圧	不整脈、頻脈、徐脈、 期外収縮、高血圧、 心悸亢進、心電図異常、 心房細動、心室細動、 心肥大、狭心症	
消化器	悪心・ 嘔吐 (35.1%)	下痢、 食欲不振、 口内炎、 便秘	消化不良、鼓腸放屁、 胃炎、腹部膨満感、 直腸疼痛、嚥下障害、 歯肉炎、直腸障害、 口唇炎、舌苔、歯肉痛	食道炎、粘膜炎、 腹水、 腸間膜血栓症
肝臓		AST上昇、 Al-P上昇、 LDH上昇、 ALT上昇	ビリルビン上昇	
泌尿器		電解質異常、 BUN上昇	クレアチニン上昇、 蛋白尿、排尿困難、血尿、 尿失禁、尿閉、出血性膀胱炎	
皮膚	脱毛 (45.3%)		そう痒、皮膚疾患、 爪の障害、皮膚潰瘍、 蕁麻疹、皮膚炎、色素沈着、 皮膚乾燥、表皮剥離、 皮膚腫脹、爪変色	斑状丘疹性皮疹、 強皮症様変化、 亜急性皮膚エリテ マトーデス
精神神経系			めまい、不眠、不安、 うつ病、傾眠、思考異常、 振戦、失神、激越、 神経学的疾患、痙攣、 運動失調、健忘症、 緊張低下、意識障害、 寡動、言語障害、 緊張亢進、精神症状、 譫妄、眼振、不随意運動、 嘔声、気分変動	

注1) 投与を中止すること

注2) 発現頻度は、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌患者を対象とした国内第II相試験及び卵巣癌、乳癌患者を対象とした海外第II相試験、使用成績調査並びに市販後臨床試験の結果に基づき記載した。



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

11.2 その他の副作用(つづき)				
	20%以上	5%~20%未満	5%未満	頻度不明
感覚器			味覚倒錯、味覚喪失、視力異常、眼疾患、結膜炎、耳痛、眼痛、霧視、流涙増加、眼精疲労、飛蚊症、眼乾燥、角膜炎、舌異常感、結膜出血、光視症	暗点、黄斑浮腫
呼吸器		呼吸困難	低酸素症、咳増加、喀痰増加、咽頭不快感	
全身症状		無力症、腹痛、倦怠感、頭痛	浮腫、疼痛、インフルエンザ様症候群、腹部腫脹、さむけ、体重増加、体重減少	
筋骨格	関節痛(32.3%)、筋肉痛(28.8%)	骨痛、背部痛	頸部痛、腰痛	筋力低下
その他		発熱、潮紅	胸痛、出血、注射部反応、末梢性浮腫、総蛋白減少、アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、口渇、不正出血、無月経、注射部痛、酩酊感、高血糖、低血糖、脱水	血栓症

注2) 発現頻度は、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び卵巣癌、乳癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、使用成績調査並びに市販後臨床試験の結果に基づき記載した。

#### (解説)

発現頻度は、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び卵巣癌、乳癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、使用成績調査並びに市販後臨床試験の結果に基づき記載した。頻度(%)がない副作用は市販後調査等から注意を喚起するために記載した。また、重篤度は低いものの高頻度に認められている関節痛、筋肉痛、発熱については「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.4、8.5」の項を参照のこと。なお、過敏症の症状があらわれた場合には、アナフィラキシーショックの前駆症状である可能性が高いので、投与を中止する。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

#### ■ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

##### 1)国内臨床試験

①卵巣癌に対する国内第Ⅱ相試験〈A法〉<sup>7)</sup>における本剤投与による安全性評価症例121例中の主な副作用及び臨床検査値異常は下表のとおりであった。

副作用項目		合計			GradeⅢ以上	
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
皮膚症状	脱毛	117	86	73.5	30	25.6
	発赤	121	2	1.7	0	0
	顔面潮紅	121	8	6.6	0	0
	その他	121	8	6.6	1	0.8
疼痛	関節痛	121	43	35.5	1	0.8
	筋肉痛	121	41	33.9	1	0.8
	その他の疼痛	121	8	6.6	1	0.8
末梢神経障害		120	66	55.0	4	3.3
消化器症状	悪心・嘔吐	121	35	28.9	2	1.7
	下痢	121	20	16.5	2	1.7
	口内炎	121	22	18.2	0	0
	その他	121	3	2.5	1	0.8
循環器	心電図異常	102	3	2.9	0	0
	頻脈	102	4	3.9	0	0
	期外収縮	102	4	3.9	1	1.0
	低血圧	120	5	4.2	1	0.8
	高血圧	120	1	0.8	0	0
	徐脈	110	2	1.8	0	0
発熱		121	63	52.1	4	3.3
倦怠感/脱力感		121	5	4.1	1	0.8
敗血症		121	2	1.7	2	1.7
その他		121	7	5.8	0	0

(社内集計)

\*承認外の用法及び用量の24時間点滴静注施行例を含む。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

臨床検査項目		合計			GradeⅢ以上	
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
血液	白血球減少	120	119	99.2	104	86.7
	好中球減少	119	116	97.5	111	93.3
	好酸球増多	119	3	2.5	—	—
	ヘモグロビン減少	121	108	89.3	51	42.1
	赤血球減少	121	59	48.8	—	—
	ヘマトクリット減少	121	61	50.4	—	—
	血小板減少	121	29	24.0	7	5.8
	網赤血球異常	63	29	46.0	—	—
	血沈	37	5	13.5	—	—
蛋白	総蛋白低下	121	2	1.7	—	—
	A/G比異常	96	1	1.0	—	—
肝機能	総ビリルビン上昇	119	5	4.2	0	0
	Al-P上昇	118	20	16.9	0	0
	AST上昇	121	39	32.2	0	0
	ALT上昇	121	37	30.6	0	0
	LDH上昇	121	23	19.0	—	—
腎機能	BUN上昇	121	9	7.4	0	0
	クレアチニン上昇	121	1	0.8	0	0
電解質	Na	121	0	0	—	—
	K	121	3	2.5	—	—
	Cl	121	0	0	—	—
	Ca	92	0	0	—	—
	Mg	16	0	0	—	—
尿	蛋白尿	106	9	8.5	0	0
	尿糖	106	2	1.9	—	—
	ウロビリノーゲン陽性	104	1	1.0	—	—
	尿沈渣異常	52	7	13.5	—	—

(社内集計)

\*承認外の用法及び用量の24時間点滴静注施行例を含む。



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

②非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相試験(3、24時間投与)<sup>8)、9)</sup>の安全性評価症例135例中の主な副作用及び臨床検査値異常は下表のとおりであった。

副作用項目		合計			GradeⅢ以上	
		対象例数	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
皮膚	脱毛	134	121	90.3	5	3.7
	浮腫	135	1	0.7	1	0.7
疼痛	関節痛	135	53	39.3	5	3.7
	筋肉痛	135	44	32.6	5	3.7
精神・神経系	精神症状	135	1	0.7	1	0.7
	譫妄	135	1	0.7	0	
	不安感	135	1	0.7	0	
	末梢神経障害	135	90	66.7	2	1.5
消化器	口内炎	135	13	9.6	0	
	食欲不振	135	5	3.7	2	1.5
	悪心・嘔吐	135	42	31.1	7	5.2
	下痢	135	16	11.9	0	
	胸部不快感	135	1	0.7	0	
	吃逆	135	5	3.7	0	
	腸管麻痺	135	1	0.7	0	
循環器	頻脈	124	5	4.0	0	
	期外収縮	124	6	4.8	0	
	徐脈	124	3	2.4	0	
	心房細動	124	2	1.6	0	
	ST-T異常	124	4	3.2	1	0.8
	血圧低下	135	9	6.7	1	0.7
全身	発熱	135	64	47.4	0	
	倦怠感	135	2	1.5	0	
感染症	敗血症ショック疑い	135	1	0.7	1	0.7
アレルギー症状	呼吸困難・胸痛	135	1	0.7	1	0.7
	発疹	135	15	11.1	0	
	顔面紅潮	135	5	3.7	0	
	掻痒	135	2	1.5	0	
	浮腫	135	1	0.7	0	
その他	間質性肺炎	135	5	3.7	3	2.2
	注射部位の発疹	135	1	0.7	0	
	視力低下	135	1	0.7	0	
	尿閉	135	1	0.7	0	
	耳鳴り	135	1	0.7	0	
	特発性難聴	135	1	0.7	1	0.7

(社内集計)

\*承認外の用法及び用量の24時間点滴静注施行例を含む。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

臨床検査項目		合計			GradeⅢ以上	
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
血液	白血球減少	135	119	88.1	44	32.6
	好中球減少	135	125	92.6	107	79.3
	好酸球増多	135	29	21.5	—	—
	ヘモグロビン減少	135	85	63.0	8	5.9
	赤血球減少	135	35	25.9	—	—
	ヘマトクリット減少	135	37	27.4	—	—
	血小板減少	135	10	7.4	0	—
	網赤血球異常	61	9	14.8	—	—
	血沈	42	1	2.4	—	—
蛋白	総蛋白低下	135	1	0.7	—	—
	A/G比異常	111	2	1.8	—	—
肝機能	総ビリルビン上昇	134	11	8.2	0	—
	Al-P上昇	135	26	19.3	0	—
	AST上昇	135	41	30.4	1	0.7
	ALT上昇	135	56	41.5	0	—
	LDH上昇	135	17	12.6	—	—
腎機能	BUN上昇	135	12	8.9	4	3.0
	クレアチニン上昇	135	7	5.2	0	—
電解質	Na	135	1	0.7	—	—
	K	135	2	1.5	—	—
	Cl	135	1	0.7	—	—
尿	蛋白尿	133	5	3.8	0	—
	尿糖	133	3	2.3	—	—
	ウロビリノーゲン陽性	132	3	2.3	—	—
	CRP	1	1	100.0	—	—

(社内集計)

\*承認外の用法及び用量の24時間点滴静注施行例を含む。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

③乳癌を対象とする国内第Ⅱ相試験(3、24時間投与)<sup>10)</sup>の安全性評価症例82例における主な副作用及び臨床検査値異常は下表のとおりであった。

副作用項目		合計			GradeⅢ以上	
		対象例数	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
皮膚	脱毛	82	74	90.2	33	40.2
	皮膚紅斑	82	1	1.2	0	
	頭部発疹	82	3	3.7	0	
	表皮剥離	82	1	1.2	0	
	顔面浮腫	82	1	1.2	0	
疼痛	関節痛	81	39	48.1	1	1.2
	筋肉痛	81	34	42.0	0	
	腰痛	81	2	2.5	0	
	胸痛	81	1	1.2	0	
精神・神経系	めまい	82	1	1.2	0	
	頭重感	82	1	1.2	0	
	末梢神経障害	82	64	78.0	4	4.9
消化器	口内炎	82	8	9.8	0	
	食欲不振	82	3	3.7	1	1.2
	悪心・嘔吐	82	33	40.2	2	2.4
	下痢	82	8	9.8	0	
	便秘	82	1	1.2	0	
	腸管麻痺	82	1	1.2	0	
	腹痛	82	3	3.7	0	
循環器	頻脈	72	2	2.8	0	
	期外収縮	72	2	2.8	0	
	徐脈	72	2	2.8	0	
	房室不完全ブロック	72	1	1.4	0	
	ST-T異常	72	3	4.2	0	
	血圧低下	82	5	6.1	3	3.7
	胸部圧迫感	82	1	1.2	0	
全身	発熱	82	34	41.5	0	
	倦怠感	82	6	7.3	1	1.2
感染症	敗血症	82	2	2.4	2	2.4
	上気道炎	82	2	2.4	0	
	尿路感染症	82	2	2.4	0	
	带状疱疹	82	4	4.9	0	
	扁桃炎	82	1	1.2	0	
	頭皮毛嚢炎	82	1	1.2	0	
アレルギー症状	呼吸困難	82	1	1.2	1	1.2
	発疹	82	12	14.6	0	
	顔面紅潮	82	3	3.7	0	
	掻痒	82	3	3.7	0	
	酩酊感	82	1	1.2	0	
その他	呼吸困難感	82	1	1.2	0	

(社内集計)

\*承認外の用法及び用量の24時間点滴静注施行例を含む。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

臨床検査項目		合計			GradeⅢ以上	
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
血液	白血球減少	82	82	100.0	62	75.6
	好中球減少	82	82	100.0	78	95.1
	好酸球増多	82	8	9.8	—	
	ヘモグロビン減少	82	68	82.9	3	3.7
	赤血球減少	82	10	12.2	—	
	ヘマトクリット減少	82	13	15.9	—	
	血小板減少	82	8	9.8	0	
	網赤血球異常	66	2	3.0	—	
肝機能	総ビリルビン上昇	82	8	9.8	0	
	Al-P上昇	82	8	9.8	0	
	AST上昇	82	23	28.0	0	
	ALT上昇	82	24	29.3	0	
	LDH上昇	82	11	13.4	—	
腎機能	BUN上昇	81	4	4.9	0	
尿	蛋白尿	80	2	2.5	0	
	尿糖	80	1	1.3	—	
	ウロビリノーゲン陽性	80	1	1.3	—	

(社内集計)

\*承認外の用法及び用量の24時間点滴静注施行例を含む。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

④胃癌を対象とする国内第Ⅱ相試験(3時間投与)の安全性評価症例107例における主な副作用及び臨床検査値異常は下表のとおりであった。

副作用項目		合計			GradeⅢ以上	
		対象例数	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
皮膚	脱毛	107	91	85.0	2	1.9
	瘙痒	107	5	4.7	0	0
	発赤	107	2	1.9	0	0
	顔面発赤	107	2	1.9	0	0
	発疹	107	6	5.6	0	0
	ほてり	107	2	1.9	0	0
	皮下出血斑	107	1	0.9	0	0
	顔面潮紅	107	4	3.7	0	0
疼痛	筋肉痛	107	46	43.0	2	1.9
	関節痛	107	45	42.1	0	0
	眼痛	107	1	0.9	0	0
	耳痛	107	1	0.9	0	0
	背(部)痛	107	2	1.9	0	0
	右季肋部痛	107	1	0.9	0	0
	肛門疼痛	107	1	0.9	0	0
	腰痛	107	2	1.9	0	0
精神・神経系	言語障害	107	1	0.9	0	0
	意識障害	107	1	0.9	1	0.9
	頭痛	107	3	2.8	0	0
	不眠(症)	107	4	3.7	0	0
	めまい	107	5	4.7	0	0
	知覚障害	107	75	70.1	0	0
	運動障害	107	10	9.3	1	0.9
消化器	口内炎	107	10	9.3	0	0
	食欲不振	107	11	10.3	1	0.9
	悪心・嘔吐	107	41	38.3	1	0.9
	下痢	107	17	15.9	0	0
	しゃっくり	107	9	8.4	0	0
	胸やけ	107	1	0.9	0	0
	便秘	107	6	5.6	0	0
	胸部圧迫感	107	1	0.9	0	0
	胸部不快感	107	1	0.9	0	0
	腹痛	107	1	0.9	0	0
	胃不快感	107	1	0.9	0	0
	胃炎	107	1	0.9	0	0
	胃痛	107	3	2.8	0	0

(社内集計)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

副作用項目		合計			GradeⅢ以上	
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
循環器	頻脈	107	3	2.8	0	0
	洞性頻脈	107	1	0.9	0	0
	心房細動	107	1	0.9	0	0
	期外収縮	107	1	0.9	0	0
	徐脈	107	1	0.9	0	0
	血圧低下	107	5	4.7	0	0
	血圧上昇	107	5	4.7	3	2.8
	動悸	107	1	0.9	0	0
	心肥大	107	1	0.9	0	0
	洞性不整脈	107	1	0.9	0	0
	全身	倦怠感	107	46	43.0	3
発熱(非感染)		107	22	20.6	0	0
感染症	上気道感染	107	1	0.9	0	0
	尿路感染	107	1	0.9	0	0
	肺炎	107	4	3.7	2	1.9
	発熱	107	11	10.3	0	0
	虫垂炎	107	1	0.9	0	0
	咽頭炎	107	2	1.9	0	0
	口唇疱疹	107	1	0.9	0	0
	敗血症	107	1	0.9	1	0.9
	かぜ症候群	107	4	3.7	0	0
アレルギー症状	結膜炎	107	1	0.9	0	0
	瘙痒	107	2	1.9	0	0
	発疹	107	13	12.1	0	0
	顔面潮紅	107	1	0.9	0	0
	ほてり	107	1	0.9	0	0
その他	間質性肺炎	107	1	0.9	1	0.9
	嗄声	107	1	0.9	0	0
	排尿困難	107	1	0.9	0	0
	浮腫	107	1	0.9	0	0
	高血糖	107	2	1.9	1	0.9
	低血糖	107	1	0.9	0	0
	味覚異常	107	3	2.8	0	0
	舌異常感	107	1	0.9	0	0
	聴覚障害	107	1	0.9	0	0

(社内集計)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

臨床検査項目	合計			GradeⅢ以上		
	対象例数	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	
血液	白血球減少	107	92	86.0	30	28.0
	白血球増多	107	4	3.7	0	0
	好中球減少	107	98	91.6	62	57.9
	好中球増多	107	3	2.8	0	0
	好塩基球異常	107	2	1.9	0	0
	好酸球減少	107	2	1.9	0	0
	好酸球増多	107	17	15.9	0	0
	リンパ球異常	107	5	4.7	0	0
	単球異常	107	5	4.7	0	0
	ヘモグロビン減少	107	84	78.5	15	14.0
	赤血球減少	107	65	60.7	0	0
	ヘマトクリット値減少	107	66	61.7	0	0
	ヘマトクリット値増加	107	1	0.9	0	0
	血小板減少	107	5	4.7	3	2.8
	血小板増加	107	1	0.9	0	0
	CRP上昇	91	52	57.1	0	0
	蛋白	総蛋白減少	107	34	31.8	0
アルブミン低下		92	31	33.7	0	0
肝機能	総ビリルビン上昇	107	20	18.7	3	2.8
	Al-P上昇	107	45	42.1	2	1.9
	AST上昇	107	55	51.4	5	4.7
	ALT上昇	107	57	53.3	4	3.7
	LDH上昇	107	32	29.9	0	0
腎機能	BUN上昇	107	20	18.7	0	0
	クレアチニン上昇	107	7	6.5	0	0
電解質	Na	107	24	22.4	2	1.9
	K	107	22	20.6	0	0
	Cl	107	8	7.5	0	0
	Ca	107	4	4.0	0	0
尿	尿蛋白増加	94	21	22.3	0	0
	尿糖	94	15	16.0	0	0
	ウロビリノーゲン陽性	94	15	16.0	0	0
	尿沈渣陽性	68	8	11.8	0	0

(社内集計)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

⑤子宮体癌を対象とする国内第Ⅱ相試験の安全性評価症例23例における主な副作用及び臨床検査値異常は下表のとおりであった。

副作用項目		合計			GradeⅢ以上	
		対象例数	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
血液及びリンパ系障害	発熱性好中球減少症	23	2	8.7	2	8.7
心臓障害	動悸	23	1	4.3	0	0
	心室性期外収縮	23	1	4.3	0	0
耳及び迷路障害	耳鳴	23	1	4.3	0	0
眼障害	結膜出血	23	1	4.3	0	0
	眼乾燥	23	1	4.3	0	0
	角膜炎	23	1	4.3	0	0
胃腸障害	腹部膨満	23	1	4.3	0	0
	腹痛	23	1	4.3	0	0
	便秘	23	7	30.4	2	8.7
	下痢	23	7	30.4	0	0
	胃炎	23	1	4.3	0	0
	消化管刺激症状	23	1	4.3	0	0
	消化器不調	23	1	4.3	0	0
	歯肉出血	23	1	4.3	0	0
	悪心	23	11	47.8	1	4.3
	胃不快感	23	2	8.7	0	0
	口内炎	23	3	13.0	0	0
	嘔吐	23	6	26.1	1	4.3
	全身障害及び 投与局所様態	無力症	23	2	8.7	0
胸痛		23	1	4.3	0	0
疲労		23	17	73.9	1	4.3
熱感		23	1	4.3	0	0
注射部位血管外漏出		23	3	13.0	0	0
疼痛		23	13	56.5	1	4.3
発熱		23	2	8.7	0	0
感染症及び寄生虫症	慢性化膿性中耳炎	23	1	4.3	0	0
	尿路感染	23	2	8.7	1	4.3
	外陰部炎	23	1	4.3	0	0
	深在性真菌症	23	1	4.3	0	0
臨床検査	血圧上昇	23	1	4.3	0	0
	酸素飽和度低下	23	1	4.3	1	4.3
	喀痰増加	23	1	4.3	0	0
	体重減少	23	1	4.3	1	4.3
代謝及び栄養障害	食欲不振	23	3	13.0	1	4.3

(社内集計)



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

副作用項目		合計			GradeⅢ以上	
		対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
筋骨格系及び 結合組織障害	関節痛	23	16	69.6	1	4.3
	背部痛	23	1	4.3	0	0
	筋痛	23	16	69.6	1	4.3
	頸部痛	23	1	4.3	0	0
	四肢痛	23	1	4.3	0	0
神経系障害	浮動性めまい	23	2	8.7	0	0
	味覚異常	23	3	13.0	0	0
	頭痛	23	3	13.0	0	0
	感覚減退	23	20	87.0	1	4.3
	錯感覚	23	1	4.3	0	0
精神障害	不眠症	23	4	17.4	0	0
	気分変動	23	1	4.3	0	0
腎及び尿路障害	膀胱炎	23	1	4.3	0	0
呼吸器、胸郭 及び縦隔障害	咳嗽	23	2	8.7	0	0
	呼吸困難	23	1	4.3	1	4.3
	嘔声	23	1	4.3	0	0
	鼻咽頭炎	23	2	8.7	0	0
	咽喉頭疼痛	23	2	8.7	0	0
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	23	23	100.0	0	0
	冷汗	23	1	4.3	0	0
	アレルギー性皮膚炎	23	3	13.0	0	0
	皮膚炎	23	1	4.3	0	0
	紅斑	23	4	17.4	0	0
	毛包炎	23	1	4.3	0	0
	爪の障害	23	2	8.7	0	0
	そう痒症	23	6	26.1	0	0
	発疹	23	3	13.0	0	0
	皮膚腫脹	23	1	4.3	0	0
外科及び内科処置	濃厚赤血球輸血	23	1	4.3	1	4.3
血管障害	潮紅	23	11	47.8	0	0
	ほてり	23	2	8.7	0	0

(社内集計)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

臨床検査項目	合計			GradeⅢ以上		
	対象例数	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	
血液	赤血球数減少	23	12	52.2	0	0
	ヘモグロビン減少	23	15	65.2	3	13.0
	ヘマトクリット減少	23	12	52.2	0	0
	白血球数減少	23	22	95.7	11	47.8
	白血球数増加	23	5	21.7	0	0
	好中球数減少	23	23	100.0	18	78.3
	好中球数増加	23	4	17.4	0	0
	血小板数減少	23	5	21.7	0	0
	血小板数増加	23	7	30.4	0	0
肝機能	血中ビリルビン増加	23	6	26.1	0	0
	血中ビリルビン減少	23	1	4.3	0	0
	AST増加	23	11	47.8	0	0
	ALT増加	23	13	56.5	0	0
	Al-P増加	23	8	34.8	0	0
	LDH増加	23	13	56.5	0	0
蛋白	総蛋白減少	23	8	34.8	0	0
	アルブミン減少	23	9	39.1	0	0
腎機能	BUN増加	23	7	30.4	0	0
	血中クレアチニン減少	23	1	4.3	0	0
	血中クレアチニン増加	23	5	21.7	0	0
電解質	Na減少	23	8	34.8	1	4.3
	Na増加	23	3	13.0	0	0
	K減少	23	5	21.7	2	8.7
	K増加	23	7	30.4	0	0
	Ca減少	1	1	100.0	0	0

(社内集計)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

⑥進行又は再発の乳癌を対象とするB法による国内第Ⅱ相試験の安全性評価  
症例69例における主な副作用及び臨床検査値異常は下表のとおりであった。

副作用項目		合計		GradeⅢ以上	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
皮膚及び 皮下組織障害	脱毛症	67	97.1	0	
	発疹	29	42.0	1	1.4
	爪の障害	29	42.0	0	
	そう痒症	10	14.5	0	
	紅斑	6	8.7	0	
	皮膚炎	4	5.8	0	
	皮膚反応	4	5.8	0	
	色素沈着障害	4	5.8	0	
	湿疹	3	4.3	0	
	剥脱性皮膚炎	2	2.9	0	
	皮膚乾燥	2	2.9	0	
	爪変色	2	2.9	0	
	接触性皮膚炎	1	1.4	0	
	皮脂欠乏性湿疹	1	1.4	0	
	光線過敏性反応	1	1.4	0	
	皮膚変色	1	1.4	0	
	爪色素沈着	1	1.4	0	
	褥瘡性潰瘍	1	1.4	0	
	点状出血	1	1.4	0	
	神経系障害	感覚減退	62	89.9	4
味覚異常		16	23.2	0	
浮動性めまい		10	14.5	1	1.4
頭痛		6	8.7	0	
傾眠		3	4.3	0	
感覚障害		2	2.9	0	
意識消失		1	1.4	1	1.4
意識レベルの低下		1	1.4	0	
体位性めまい		1	1.4	0	
反射減弱		1	1.4	0	
振戦		1	1.4	0	
錯感覚		1	1.4	0	
口の錯感覚		1	1.4	0	
全身障害及び 投与局所様態	疲労	52	75.4	2	2.9
	浮腫	24	34.8	1	1.4
	無力症	9	13.0	0	
	発熱	7	10.1	0	
	注射部位反応	2	2.9	0	
	歩行困難	1	1.4	1	1.4
	熱感	1	1.4	0	
	突然死	1	1.4	1	1.4
	胸痛	1	1.4	0	
	粘膜乾燥	1	1.4	0	
	口渇	1	1.4	0	
	腋窩痛	1	1.4	0	
	炎症	1	1.4	0	

(社内集計)

判定基準：「NCI-CTC version 2」

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

副作用項目		合計		GradeⅢ以上	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
胃腸障害	悪心	30	43.5	1	1.4
	下痢	25	36.2	0	
	便秘	18	26.1	2	2.9
	口内炎	18	26.1	0	
	嘔吐	13	18.8	1	1.4
	上腹部痛	6	8.7	0	
	腹痛	4	5.8	0	
	胃不快感	2	2.9	0	
	心窩部不快感	2	2.9	0	
	口唇炎	1	1.4	0	
	消化不良	1	1.4	0	
	胃腸障害	歯肉出血	1	1.4	0
歯肉炎		1	1.4	0	
痔核		1	1.4	0	
口腔内出血		1	1.4	0	
筋骨格系及び 結合組織障害	筋痛	38	55.1	0	
	関節痛	36	52.2	0	
	背部痛	4	5.8	1	1.4
	四肢痛	1	1.4	0	
	筋緊張	1	1.4	0	
	肩径部痛	1	1.4	0	
	筋固縮	1	1.4	0	
	四肢不快感	1	1.4	0	
感染症及び 寄生虫症	鼻咽頭炎	22	31.9	0	
	膀胱炎	8	11.6	0	
	白癬	3	4.3	0	
	蜂巣炎	2	2.9	0	
	ニューモシステスカリニ肺炎	1	1.4	1	1.4
	敗血症	1	1.4	1	1.4
	尿路感染	1	1.4	1	1.4
	気管支炎	1	1.4	0	
	毛包炎	1	1.4	0	
	皮膚真菌感染	1	1.4	0	
	麦粒腫	1	1.4	0	
	爪囲炎	1	1.4	0	
呼吸器・胸郭及び 縦隔障害	呼吸困難	3	4.3	1	1.4
	鼻出血	3	4.3	0	
	咽喉頭疼痛	2	2.9	0	
	咳嗽	2	2.9	0	
	低酸素症	1	1.4	1	1.4
	間質性肺疾患	1	1.4	1	1.4
	無気肺	1	1.4	0	
	労作性呼吸困難	1	1.4	0	
	上気道の炎症	1	1.4	0	

(社内集計)

判定基準：「NCI-CTC version 2」

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

副作用項目		合計		GradeⅢ以上	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
血管障害	潮紅	10	14.5	0	
	高血圧	6	8.7	0	
	ほてり	4	5.8	0	
	低血圧	1	1.4	1	1.4
	静脈血栓症	1	1.4	1	1.4
臨床検査	体重増加	11	15.9	0	
	体重減少	8	11.6	0	
	喀痰異常	1	1.4	0	
代謝及び栄養障害	食欲不振	10	14.5	1	1.4
	食欲減退	1	1.4	0	
精神障害	不眠症	3	4.3	0	
	高揚状態	1	1.4	0	
腎及び尿路障害	頻尿	2	2.9	0	
	排尿困難	1	1.4	0	
	乏尿	1	1.4	0	
	残尿	1	1.4	0	
血液及びリンパ系障害	発熱性好中球減少症	2	2.9	2	2.9
心臓障害	動悸	2	2.9	0	
	頻脈	1	1.4	0	
耳及び迷路障害	耳痛	1	1.4	0	
眼障害	流涙増加	4	5.8	0	
	霧視	3	4.3	0	
	結膜炎	2	2.9	0	
	眼精疲労	1	1.4	0	
	眼瞼痙攣	1	1.4	0	
	霰粒腫	1	1.4	0	
	結膜出血	1	1.4	0	
	眼瞼浮腫	1	1.4	0	
	角膜炎	1	1.4	0	
	乾性角結膜炎	1	1.4	0	
	眼充血	1	1.4	0	
	硝子体浮遊物	1	1.4	0	
	後天性涙道狭窄	1	1.4	0	
	免疫系障害	過敏症	1	1.4	0
傷害、中毒及び 処置合併症	挫傷	2	2.9	0	
	関節捻挫	1	1.4	0	
良性、悪性及び 詳細不明の新生物	癌疼痛	1	1.4	0	
生殖系及び乳房障害	性器出血	1	1.4	0	

(社内集計)

判定基準：「NCI-CTC version 2」

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

臨床検査項目	対象例数	合計		GradeⅢ以上		
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	
血液	赤血球数減少	69	35	50.7	—	
	ヘモグロビン減少	69	52	75.4	1	1.4
	白血球数減少	69	63	91.3	22	31.9
	白血球数増加	69	5	7.2	—	
	好中球数減少	69	62	89.9	26	37.7
	好中球数増加	69	4	5.8	—	
	血小板数減少	69	3	4.3	0	
	血小板数増加	69	8	11.6	—	
	CRP増加 <sup>1)</sup>	61	36	59.0	—	
蛋白	総蛋白減少	69	11	15.9	—	
	アルブミン減少	69	14	20.3	1	1.4
肝機能	血中ビリルビン上昇	69	9	13.0	0	
	ALP上昇	69	9	13.0	0	
	AST上昇	69	23	33.3	2	2.9
	ALT上昇	69	25	36.2	2	2.9
	LDH上昇	69	22	31.9	—	
腎機能	BUN低下	69	6	8.7	—	
	BUN上昇	69	5	7.2	—	
	血中クレアチニン上昇	69	2	2.9	0	
電解質	ナトリウム減少 <sup>2)</sup>	68	10	14.7	1	1.5
	ナトリウム増加 <sup>2)</sup>	68	2	2.9	0	
	カリウム減少 <sup>2)</sup>	68	6	8.8	1	1.5
	カリウム増加 <sup>2)</sup>	68	11	16.2	0	
	血中塩化物減少 <sup>2)</sup>	68	4	5.9	—	
	血中塩化物増加 <sup>2)</sup>	68	1	1.5	—	
	カルシウム増加 <sup>2)</sup>	68	3	4.4	0	
	カルシウム減少 <sup>2)</sup>	68	7	10.3	0	
尿	尿蛋白陽性 <sup>3)</sup>	64	11	17.2	1	1.6
	尿糖陽性 <sup>3)</sup>	64	1	1.6	—	
	尿ウロビリノーゲン陽性 <sup>3)</sup>	64	2	3.1	—	

(社内集計)

判定基準：「NCI-CTC version 2」

1) 8例は投与前又は投与後測定値がなく、評価不能。

2) 1例は投与後の測定値がなく、評価不能。

3) 5例は投与前又は投与後測定値がなく、評価不能。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

#### 2)国内臨床試験(A法:再審査終了時及び効能追加時の集計)

A法のうち、承認時<sup>7)~10), 45)</sup>500例及び使用成績調査3,169例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は82.7%(3,033例/3,669例)であり、副作用の詳細は下記のとおりであった。

(市販後臨床試験148例については46、47頁参照)

	承認時迄 (子宮体癌を含む)	使用成績 調査	合計
調査施設数		358	
調査症例数	500	3169	3669
副作用等の発現症例数	499	2534	3033
副作用等の発現件数	5732	9987	15719
副作用等の発現症例率	99.80%	79.96%	82.67%

副作用等の種類 (MedDRA Ver.6.0 SOC,PT)	副作用等の種類別発現症例件数(%)		
	承認時迄 (子宮体癌を含む)	使用成績 調査	合計
血液およびリンパ系障害	139例 (27.80)	430例 (13.57)	569例 (15.51)
*無顆粒球症		5 (0.16)	5 (0.14)
貧血NOS		333 (10.51)	333 (9.08)
*播種性血管内凝固		4 (0.13)	4 (0.11)
*好酸球増加症	21 (4.20)		21 (0.57)
発熱性好中球減少症	25 (5.00)	1 (0.03)	26 (0.71)
白血球減少症NOS	103 (20.60)	67 (2.11)	170 (4.63)
*白血球増加症	6 (1.20)		6 (0.16)
骨髄抑制		13 (0.41)	13 (0.35)
好中球減少症		48 (1.51)	48 (1.31)
*好中球増加症	3 (0.60)		3 (0.08)
汎血球減少症		4 (0.13)	4 (0.11)
血小板減少症	5 (1.00)	19 (0.60)	24 (0.65)
低色素血		1 (0.03)	1 (0.03)
心臓障害	48例 (9.60)	80例 (2.52)	128例 (3.49)
急性心筋梗塞		1 (0.03)	1 (0.03)
*狭心症		2 (0.06)	2 (0.05)
不整脈NOS		19 (0.60)	19 (0.52)
心房細動	4 (0.80)	4 (0.13)	8 (0.22)
心房粗動		1 (0.03)	1 (0.03)
心房頻脈	1 (0.20)		1 (0.03)
房室ブロックNOS	2 (0.40)		2 (0.05)
徐脈NOS	5 (1.00)	8 (0.25)	13 (0.35)
心不全NOS		2 (0.06)	2 (0.05)
心拡大NOS	1 (0.20)		1 (0.03)
期外収縮NOS	1 (0.20)	5 (0.16)	6 (0.16)
*心筋虚血	2 (0.40)		2 (0.05)
動悸	2 (0.40)	15 (0.47)	17 (0.46)
洞性不整脈	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
洞性徐脈	4 (0.80)		4 (0.11)
洞性頻脈	7 (1.40)		7 (0.19)
上室性不整脈NOS		2 (0.06)	2 (0.05)
上室性期外収縮	5 (1.00)	3 (0.09)	8 (0.22)
*上室性期外収縮 #1)		1 (0.03)	1 (0.03)
上室性頻脈		2 (0.06)	2 (0.05)
頻脈NOS	9 (1.80)	15 (0.47)	24 (0.65)
発作性頻脈NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
心室性不整脈NOS		2 (0.06)	2 (0.05)
心室性期外収縮	9 (1.80)	7 (0.22)	16 (0.44)

副作用等の種類 (MedDRA Ver.6.0 SOC,PT)	副作用等の種類別発現症例件数(%)		
	承認時迄 (子宮体癌を含む)	使用成績 調査	合計
耳および迷路障害	5例 (1.00)	13例 (0.41)	18例 (0.49)
ろうNOS	1 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.08)
耳痛	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
聴覚障害	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
耳鳴	3 (0.60)	8 (0.25)	11 (0.30)
回転性眩暈		1 (0.03)	1 (0.03)
内分泌障害		1例 (0.03)	1例 (0.03)
*ADH不適合分泌		1 (0.03)	1 (0.03)
眼障害	7例 (1.40)	11例 (0.35)	18例 (0.49)
結膜炎		1 (0.03)	1 (0.03)
アレルギー性結膜炎	1 (0.20)		1 (0.03)
眼痛	1 (0.20)		1 (0.03)
眼瞼浮腫		4 (0.13)	4 (0.11)
*結膜出血	1 (0.20)		1 (0.03)
*眼乾燥NOS	1 (0.20)		1 (0.03)
*角膜炎	1 (0.20)		1 (0.03)
*縮瞳		1 (0.03)	1 (0.03)
*網膜剥離		1 (0.03)	1 (0.03)
*網膜出血		1 (0.03)	1 (0.03)
*網膜静脈閉塞		1 (0.03)	1 (0.03)
視力低下	1 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.08)
視覚障害NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
*硝子体出血		1 (0.03)	1 (0.03)
眼瞼そう痒症	1 (0.20)		1 (0.03)
胃腸障害	255例 (51.00)	808例 (25.50)	1063例 (28.97)
腹部不快感		2 (0.06)	2 (0.05)
腹部膨満	2 (0.40)	14 (0.44)	16 (0.44)
下腹部痛		16 (0.50)	16 (0.44)
*下腹部痛 #1)		1 (0.03)	1 (0.03)
腹痛NOS	4 (0.80)	35 (1.10)	39 (1.06)
上腹部痛	4 (0.80)	21 (0.66)	25 (0.68)
アフタ性口内炎		1 (0.03)	1 (0.03)
*口唇炎		4 (0.13)	4 (0.11)
便秘	29 (5.80)	62 (1.96)	91 (2.48)
下痢NOS	74 (14.80)	95 (3.00)	169 (4.61)
*下痢NOS #1)		1 (0.03)	1 (0.03)
十二指腸潰瘍		2 (0.06)	2 (0.05)
消化不良	2 (0.40)	3 (0.09)	5 (0.14)
腸炎		2 (0.06)	2 (0.05)
鼓腸		1 (0.03)	1 (0.03)
胃潰瘍		2 (0.06)	2 (0.05)
出血性胃潰瘍		2 (0.06)	2 (0.05)
萎縮性胃炎		1 (0.03)	1 (0.03)
胃炎NOS	2 (0.40)	6 (0.19)	8 (0.22)
胃腸出血NOS		3 (0.09)	3 (0.08)
*消化管刺激症状	1 (0.20)		1 (0.03)
消化器不調	2 (0.40)	6 (0.19)	8 (0.22)



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用等の種類 (MedDRA Ver.6.0 SOC,PT)	副作用等の種類別発現症例件数(%)			副作用等の種類 (MedDRA Ver.6.0 SOC,PT)	副作用等の種類別発現症例件数(%)		
	承認時迄 (子宮体癌を含む)	使用成績調査	合計		承認時迄 (子宮体癌を含む)	使用成績調査	合計
歯肉出血	1 (0.20)		1 (0.03)	免疫系障害	1例 (0.20)	13例 (0.41)	14例 (0.38)
歯肉痛	1 (0.20)		1 (0.03)	アナフィラキシーショック		10 (0.32)	10 (0.27)
歯肉炎		2 (0.06)	2 (0.05)	過敏症NOS		3 (0.09)	3 (0.08)
*舌炎		1 (0.03)	1 (0.03)	アレルギー性浮腫NOS	1 (0.20)		1 (0.03)
イレウス	1 (0.20)	11 (0.35)	12 (0.33)	感染症および寄生虫症	44例 (8.80)	92例 (2.90)	136例 (3.71)
*イレウス #1)		1 (0.03)	1 (0.03)	*虫垂炎	1 (0.20)		1 (0.03)
麻痺性イレウス	2 (0.40)	4 (0.13)	6 (0.16)	細菌尿		1 (0.03)	1 (0.03)
腸閉塞NOS		10 (0.32)	10 (0.27)	急性気管支炎NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
軟便		1 (0.03)	1 (0.03)	*急性気管支炎NOS #2)		1 (0.03)	1 (0.03)
メレナ		2 (0.06)	2 (0.05)	*蜂巣炎		2 (0.06)	2 (0.05)
口腔内潰瘍形成		1 (0.03)	1 (0.03)	エンドキシンショック		1 (0.03)	1 (0.03)
悪心	173 (34.60)	534 (16.85)	707 (19.27)	*毛包炎	2 (0.40)	2 (0.06)	4 (0.11)
嚔下痛		1 (0.03)	1 (0.03)	ブドウ球菌性胃腸炎		1 (0.03)	1 (0.03)
食道炎NOS		6 (0.19)	6 (0.16)	単純ヘルペス	1 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.08)
*口腔内不快感		1 (0.03)	1 (0.03)	帯状疱疹	5 (1.00)	6 (0.19)	11 (0.30)
急性膵炎		2 (0.06)	2 (0.05)	感染NOS	1 (0.20)	18 (0.57)	19 (0.52)
*耳下腺腫大	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)	*感染NOS #2,3)		3 (0.09)	3 (0.08)
*肛門周囲炎	1 (0.20)		1 (0.03)	咽喉頭炎NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
*肛門周囲痛	1 (0.20)		1 (0.03)	鼻咽頭炎	15 (3.00)	2 (0.06)	17 (0.46)
*逆流性食道炎		1 (0.03)	1 (0.03)	*慢性化膿性中耳炎NOS	1 (0.20)		1 (0.03)
*流涎過多		1 (0.03)	1 (0.03)	咽頭炎	2 (0.40)	3 (0.09)	5 (0.14)
胃不快感	6 (1.20)	14 (0.44)	20 (0.55)	*咽頭炎 #2)		1 (0.03)	1 (0.03)
口内炎	62 (12.40)	46 (1.45)	108 (2.94)	肺炎NOS	4 (0.80)	17 (0.54)	21 (0.57)
舌苔	1 (0.20)		1 (0.03)	*肺炎NOS #2)		8 (0.25)	8 (0.22)
嘔吐NOS	182 (36.40)	329 (10.38)	511 (13.93)	*腎膿瘍NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
*嘔吐NOS #1)		1 (0.03)	1 (0.03)	敗血症NOS	4 (0.80)	10 (0.32)	14 (0.38)
肛門出血		1 (0.03)	1 (0.03)	敗血症性ショック	2 (0.40)	1 (0.03)	3 (0.08)
*人工肛門		1 (0.03)	1 (0.03)	扁桃炎	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
心窩部不快感	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)	上気道感染NOS	3 (0.60)	3 (0.09)	6 (0.16)
口の感覚鈍麻	1 (0.20)	7 (0.22)	8 (0.22)	尿路感染NOS	5 (1.00)	6 (0.19)	11 (0.30)
全身障害および投与局所様態	257例 (51.40)	535例 (16.88)	792例 (21.59)	*尿路感染NOS #2)		1 (0.03)	1 (0.03)
全身浮腫		1 (0.03)	1 (0.03)	*外陰部炎	1 (0.20)		1 (0.03)
無力症	8 (1.60)	44 (1.39)	52 (1.42)	*創傷感染		1 (0.03)	1 (0.03)
胸部不快感	4 (0.80)	8 (0.25)	12 (0.33)	*気道感染NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
胸痛	5 (1.00)	28 (0.88)	33 (0.90)	*深在性真菌症	1 (0.20)		1 (0.03)
不快感NOS		2 (0.06)	2 (0.05)	クロストリジウム性大腸炎		1 (0.03)	1 (0.03)
疲労	19 (3.80)	3 (0.09)	22 (0.60)	*術後感染		1 (0.03)	1 (0.03)
異常感		2 (0.06)	2 (0.05)	傷害、中毒および処置合併症	2例 (0.40)	7例 (0.22)	9例 (0.25)
冷感		2 (0.06)	2 (0.05)	アルコール中毒		1 (0.03)	1 (0.03)
酩酊感	1 (0.20)	4 (0.13)	5 (0.14)	*転倒		1 (0.03)	1 (0.03)
熱感	1 (0.20)	10 (0.32)	11 (0.30)	*上腕骨骨折		1 (0.03)	1 (0.03)
歩行異常	2 (0.40)	2 (0.06)	4 (0.11)	放射線性肺炎		1 (0.03)	1 (0.03)
注射部位紅斑	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)	放射線性食道炎		3 (0.09)	3 (0.08)
注射部位血管外漏出	3 (0.60)	2 (0.06)	5 (0.14)	擦過傷	2 (0.40)		2 (0.05)
注射部位硬結		1 (0.03)	1 (0.03)	臨床検査	497例 (99.40)	1786例 (56.36)	2283例 (62.22)
注射部位疼痛	2 (0.40)	4 (0.13)	6 (0.16)	アラニン・アミトリスフェラーゼ増加	207 (41.40)	75 (2.37)	282 (7.69)
注射部位静脈炎		2 (0.06)	2 (0.05)	*アルブミン・グロブリン比異常	3 (0.60)		3 (0.08)
注射部位発疹	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)	アスパラギン酸・アミトリスフェラーゼ増加	181 (36.20)	61 (1.92)	242 (6.60)
注射部位反応NOS		2 (0.06)	2 (0.05)	*好塩基球数異常NOS	2 (0.40)		2 (0.05)
倦怠感	71 (14.20)	253 (7.98)	324 (8.83)	*血中アルブミン減少	64 (12.80)		64 (1.74)
*多臓器不全		1 (0.03)	1 (0.03)	血中ビリルビン増加	58 (11.60)	23 (0.73)	81 (2.21)
浮腫NOS	5 (1.00)	14 (0.44)	19 (0.52)	血中カルシウム減少	9 (1.80)		9 (0.25)
末梢性浮腫	3 (0.60)	20 (0.63)	23 (0.63)	血中カルシウム増加	1 (0.20)		1 (0.03)
疼痛NOS	19 (3.80)	19 (0.60)	38 (1.04)	血中塩化物減少	23 (4.60)	1 (0.03)	24 (0.65)
発熱	179 (35.80)	208 (6.56)	387 (10.55)	血中塩化物増加	4 (0.80)		4 (0.11)
悪寒		3 (0.09)	3 (0.08)	*血中コリンエステラーゼ減少		1 (0.03)	1 (0.03)
口渇		2 (0.06)	2 (0.05)	*血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加		1 (0.03)	1 (0.03)
肝胆道系障害		164例 (5.18)	164例 (4.47)	*血中クレアチニン減少	1 (0.20)		1 (0.03)
胆汁うっ滞		1 (0.03)	1 (0.03)	血中クレアチニン増加	29 (5.80)	10 (0.32)	39 (1.06)
肝障害NOS		39 (1.23)	39 (1.06)	血便		4 (0.13)	4 (0.11)
*肝不全		1 (0.03)	1 (0.03)	血中乳酸脱水素酵素増加	101 (20.20)	32 (1.01)	133 (3.62)
肝機能異常NOS		125 (3.94)	125 (3.41)	血中カリウム減少	22 (4.40)	1 (0.03)	23 (0.63)
高ビリルビン血症		2 (0.06)	2 (0.05)	血中カリウム増加	35 (7.00)	2 (0.06)	37 (1.01)
				血圧低下	20 (4.00)	12 (0.38)	32 (0.87)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用等の種類 (MedDRA Ver.6.0 SOC,PT)	副作用等の種類別発現症例件数(%)		
	承認時迄 (子宮体癌を含む)	使用成績調査	合計
* 血圧低下 #1)		1 (0.03)	1 (0.03)
血圧上昇	3 (0.60)	4 (0.13)	7 (0.19)
血中ナトリウム減少	52 (10.40)	2 (0.06)	54 (1.47)
血中ナトリウム増加	3 (0.60)		3 (0.08)
血中尿素増加	70 (14.00)	28 (0.88)	98 (2.67)
* C-反応性蛋白増加	53 (10.60)	8 (0.25)	61 (1.66)
腎クリアチン・クリアランス減少	15 (3.00)		15 (0.41)
* 白血球百分率数異常		1 (0.03)	1 (0.03)
心電図異常NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
心電図ST部分下降		1 (0.03)	1 (0.03)
心電図ST部分上昇		1 (0.03)	1 (0.03)
心電図T波逆転	3 (0.60)		3 (0.08)
好酸球数減少	2 (0.40)		2 (0.05)
* 好酸球数増加	42 (8.40)	2 (0.06)	44 (1.20)
* γ-グロブリン濃度増加		3 (0.09)	3 (0.08)
糸球体濾過率減少		1 (0.03)	1 (0.03)
* 尿中ブドウ糖陽性	30 (6.00)		30 (0.82)
顆粒球数減少		17 (0.54)	17 (0.46)
ヘマトクリット減少	214 (42.80)	1 (0.03)	215 (5.86)
* ヘマトクリット増加	1 (0.20)		1 (0.03)
ヘモグロビン減少	378 (75.60)	133 (4.20)	511 (13.93)
肝機能検査値異常		4 (0.13)	4 (0.11)
* リンパ球数増加		1 (0.03)	1 (0.03)
* リンパ球形態NOS異常	5 (1.00)		5 (0.14)
* 単球数異常NOS	5 (1.00)		5 (0.14)
好中球数減少	472 (94.40)	1060 (33.45)	1532 (41.76)
* 好中球数増加	4 (0.80)	1 (0.03)	5 (0.14)
酸素飽和度低下	1 (0.20)		1 (0.03)
血小板数減少	53 (10.60)	262 (8.27)	315 (8.59)
* 総蛋白減少	69 (13.80)	1 (0.03)	70 (1.91)
赤血球数減少	204 (40.80)	61 (1.92)	265 (7.22)
網状赤血球数異常	40 (8.00)		40 (1.09)
* 喀痰増加	1 (0.20)		1 (0.03)
* 体重減少	1 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.08)
体重増加	1 (0.20)		1 (0.03)
白血球数減少	356 (71.20)	1355 (42.76)	1711 (46.63)
* 白血球数増加	5 (1.00)	2 (0.06)	7 (0.19)
血沈亢進	6 (1.20)		6 (0.16)
心電図ST-T部分下降	2 (0.40)		2 (0.05)
尿沈渣陽性	8 (1.60)		8 (0.22)
* 血中ビリルビン減少	1 (0.20)		1 (0.03)
心電図ST-T変化NOS	2 (0.40)		2 (0.05)
* 血小板数増加	8 (1.60)	2 (0.06)	10 (0.27)
好中球百分率減少		1 (0.03)	1 (0.03)
尿潜血陽性		1 (0.03)	1 (0.03)
尿中蛋白陽性	51 (10.20)	7 (0.22)	58 (1.58)
* 尿中ウロビリリン陽性	21 (4.20)		21 (0.57)
トランスアミンナーゼ上昇		1 (0.03)	1 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	117 (23.40)	18 (0.57)	135 (3.68)
代謝および栄養障害	31例 (6.20)	244例 (7.70)	275例 (7.50)
食欲不振	28 (5.60)	183 (5.77)	211 (5.75)
食欲減退NOS		30 (0.95)	30 (0.82)
電解質失調		2 (0.06)	2 (0.05)
* 痛風		1 (0.03)	1 (0.03)
* 高アンモニア血症		1 (0.03)	1 (0.03)
高クロール血症		1 (0.03)	1 (0.03)
高血糖NOS	2 (0.40)	4 (0.13)	6 (0.16)
* 高血糖NOS #1)		1 (0.03)	1 (0.03)
高カリウム血症		6 (0.19)	6 (0.16)
低クロール血症		4 (0.13)	4 (0.11)
低血糖症NOS	1 (0.20)		1 (0.03)
低カリウム血症		10 (0.32)	10 (0.27)
低ナトリウム血症		13 (0.41)	13 (0.35)
* 低蛋白血症		4 (0.13)	4 (0.11)

副作用等の種類 (MedDRA Ver.6.0 SOC,PT)	副作用等の種類別発現症例件数(%)		
	承認時迄 (子宮体癌を含む)	使用成績調査	合計
* ケトアシドーシス		1 (0.03)	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	299例 (59.80)	864例 (27.26)	1163例 (31.70)
関節痛	208 (41.60)	577 (18.21)	785 (21.40)
* 関節炎NOS		2 (0.06)	2 (0.05)
背部痛	10 (2.00)	70 (2.21)	80 (2.18)
骨痛	1 (0.20)	3 (0.09)	4 (0.11)
顔面痛		1 (0.03)	1 (0.03)
側腹部痛		2 (0.06)	2 (0.05)
四肢不快感NOS		4 (0.13)	4 (0.11)
筋痙攣		1 (0.03)	1 (0.03)
筋硬直		4 (0.13)	4 (0.11)
筋脱力NOS	6 (1.20)	1 (0.03)	7 (0.19)
筋痛	189 (37.80)	426 (13.44)	615 (16.76)
頸部痛	1 (0.20)	3 (0.09)	4 (0.11)
四肢痛	3 (0.60)	77 (2.43)	80 (2.18)
仙骨痛		1 (0.03)	1 (0.03)
筋骨格硬直		2 (0.06)	2 (0.05)
筋骨格不快感		1 (0.03)	1 (0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		1例 (0.03)	1例 (0.03)
* 骨髄異形成症候群NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
神経系障害	311例 (62.20)	1038例 (32.75)	1349例 (36.77)
味覚消失		9 (0.28)	9 (0.25)
* 失語症		1 (0.03)	1 (0.03)
脳梗塞		1 (0.03)	1 (0.03)
痙攣NOS	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
* 痴呆NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
意識レベルの低下	2 (0.40)	2 (0.06)	4 (0.11)
* 意識レベルの低下 #1)		1 (0.03)	1 (0.03)
浮動性めまい	9 (1.80)	19 (0.60)	28 (0.76)
体位性めまい		1 (0.03)	1 (0.03)
味覚異常	6 (1.20)	26 (0.82)	32 (0.87)
ジスキネジー	1 (0.20)		1 (0.03)
顔面麻痺		1 (0.03)	1 (0.03)
頭痛	11 (2.20)	80 (2.52)	91 (2.48)
不全片麻痺		1 (0.03)	1 (0.03)
* 知覚過敏		2 (0.06)	2 (0.05)
感覚減退	316 (63.20)	960 (30.29)	1276 (34.78)
意識消失		2 (0.06)	2 (0.05)
運動障害NOS	4 (0.80)		4 (0.11)
* 運動障害NOS #1)		1 (0.03)	1 (0.03)
神経痛NOS		4 (0.13)	4 (0.11)
錯感覚	3 (0.60)	6 (0.19)	9 (0.25)
* 錯感覚 #4)		1 (0.03)	1 (0.03)
麻痺NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
末梢性ニューロパシーNOS		23 (0.73)	23 (0.63)
腓骨神経麻痺		1 (0.03)	1 (0.03)
感覚障害NOS	6 (1.20)	15 (0.47)	21 (0.57)
感覚消失		1 (0.03)	1 (0.03)
傾眠		3 (0.09)	3 (0.08)
会話障害	1 (0.20)		1 (0.03)
失神		4 (0.13)	4 (0.11)
一過性脳虚血発作		1 (0.03)	1 (0.03)
振戦		5 (0.16)	5 (0.14)
口の錯感覚	2 (0.40)		2 (0.05)
精神障害	37例 (7.40)	22例 (0.69)	59例 (1.61)
不安	1 (0.20)	3 (0.09)	4 (0.11)
譫妄	1 (0.20)		1 (0.03)
抑うつ気分		1 (0.03)	1 (0.03)
うつ病		2 (0.06)	2 (0.05)
錯覚	22 (4.40)	2 (0.06)	24 (0.65)
初期不眠症	1 (0.20)		1 (0.03)
不眠症	12 (2.40)	14 (0.44)	26 (0.71)
* 易刺激性		1 (0.03)	1 (0.03)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用等の種類 (MedDRA Ver.6.0 SOC,PT)	副作用等の種類別発現症例件数(%)		
	承認時迄 (子宮体癌を含む)	使用成績調査	合計
*気分変動NOS	1 (0.20)		1 (0.03)
精神症状NOS	1 (0.20)		1 (0.03)
抑うつ症状		1 (0.03)	1 (0.03)
腎および尿路障害	22例 (4.40)	40例 (1.26)	62例 (1.69)
*出血性膀胱炎		1 (0.03)	1 (0.03)
膀胱炎NOS	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
*膀胱炎NOS #2)		3 (0.09)	3 (0.08)
排尿困難	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
血尿	13 (2.60)	10 (0.32)	23 (0.63)
*頻尿		1 (0.03)	1 (0.03)
蛋白尿		5 (0.16)	5 (0.14)
腎障害NOS		3 (0.09)	3 (0.08)
急性腎不全		1 (0.03)	1 (0.03)
腎不全NOS		4 (0.13)	4 (0.11)
腎機能障害NOS		11 (0.35)	11 (0.30)
尿失禁		1 (0.03)	1 (0.03)
尿閉	1 (0.20)		1 (0.03)
*尿異常NOS	7 (1.40)	1 (0.03)	8 (0.22)
生殖系および乳房障害	1例 (0.20)	10例 (0.32)	11例 (0.30)
*乳房痛		1 (0.03)	1 (0.03)
*精巣上体炎NOS	1 (0.20)		1 (0.03)
性器出血NOS		2 (0.06)	2 (0.05)
性器発疹		1 (0.03)	1 (0.03)
*閉経期症状		1 (0.03)	1 (0.03)
不正子宮出血		3 (0.09)	3 (0.08)
骨盤痛NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
*外陰膣不快感		2 (0.06)	2 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39例 (7.80)	103例 (3.25)	142例 (3.87)
*急性呼吸窮迫症候群		1 (0.03)	1 (0.03)
*無気肺		1 (0.03)	1 (0.03)
*気管支痙		1 (0.03)	1 (0.03)
咳嗽	3 (0.60)	3 (0.09)	6 (0.16)
呼吸困難	4 (0.80)	22 (0.69)	26 (0.71)
*呼吸困難 #1)		2 (0.06)	2 (0.05)
労作性呼吸困難		1 (0.03)	1 (0.03)
鼻出血	1 (0.20)	5 (0.16)	6 (0.16)
*咯血		3 (0.09)	3 (0.08)
しゃっくり	20 (4.00)	30 (0.95)	50 (1.36)
嗚声	2 (0.40)	2 (0.06)	4 (0.11)
間質性肺疾患	6 (1.20)	17 (0.54)	23 (0.63)
咽喉頭疼痛	4 (0.80)	11 (0.35)	15 (0.41)
咽喉不快感		4 (0.13)	4 (0.11)
*胸水		2 (0.06)	2 (0.05)
肺臓炎NOS #5)		1 (0.03)	1 (0.03)
*気胸NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
肺塞栓症		2 (0.06)	2 (0.05)
肺水腫NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
*呼吸障害NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
*呼吸不全		1 (0.03)	1 (0.03)
*気道出血NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
*鼻漏		1 (0.03)	1 (0.03)
*喘鳴		1 (0.03)	1 (0.03)
上気道の炎症	1 (0.20)		1 (0.03)
喉頭不快感		1 (0.03)	1 (0.03)
咽頭紅斑		1 (0.03)	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	428例 (85.60)	763例 (24.08)	1191例 (32.46)
*ざ瘡NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
脱毛症	421 (84.20)	614 (19.38)	1035 (28.21)
冷汗	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
水疱性皮膚炎		1 (0.03)	1 (0.03)
アレルギー性皮膚炎	3 (0.60)		3 (0.08)
剥脱性皮膚炎NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
薬剤性皮膚炎		3 (0.09)	3 (0.08)
皮膚炎NOS	2 (0.40)	1 (0.03)	3 (0.08)

副作用等の種類 (MedDRA Ver.6.0 SOC,PT)	副作用等の種類別発現症例件数(%)		
	承認時迄 (子宮体癌を含む)	使用成績調査	合計
湿疹	1 (0.20)	9 (0.28)	10 (0.27)
紅斑	15 (3.00)	66 (2.08)	81 (2.21)
多形紅斑		1 (0.03)	1 (0.03)
発疹	40 (8.00)	102 (3.22)	142 (3.87)
顔面浮腫	3 (0.60)	13 (0.41)	16 (0.44)
皮下出血	1 (0.20)	1 (0.03)	2 (0.05)
*白血球破碎性血管炎		1 (0.03)	1 (0.03)
爪変色		2 (0.06)	2 (0.05)
爪の不快感		1 (0.03)	1 (0.03)
爪の障害NOS	2 (0.40)		2 (0.05)
皮膚疼痛		4 (0.13)	4 (0.11)
*色素沈着障害NOS		3 (0.09)	3 (0.08)
痒疹		1 (0.03)	1 (0.03)
そう痒症	24 (4.80)	42 (1.33)	66 (1.80)
*乾癬		1 (0.03)	1 (0.03)
紅斑性皮疹	2 (0.40)		2 (0.05)
全身性皮疹		2 (0.06)	2 (0.05)
発疹NOS	22 (4.40)	14 (0.44)	36 (0.98)
丘疹	1 (0.20)		1 (0.03)
脂漏性皮膚炎		1 (0.03)	1 (0.03)
*皮膚変色		1 (0.03)	1 (0.03)
皮膚障害NOS		1 (0.03)	1 (0.03)
皮膚潰瘍		2 (0.06)	2 (0.05)
多汗		5 (0.16)	5 (0.14)
顔面腫脹		2 (0.06)	2 (0.05)
蕁麻疹NOS	1 (0.20)	10 (0.32)	11 (0.30)
全身性そう痒症	1 (0.20)	7 (0.22)	8 (0.22)
*皮膚腫脹	1 (0.20)		1 (0.03)
中毒性皮疹		1 (0.03)	1 (0.03)
外科及び内科処置	1例 (0.20)		1例 (0.03)
*濃厚赤血球輸血	1 (0.20)		1 (0.03)
血管障害	52例 (10.40)	257例 (8.11)	309例 (8.42)
潮紅	41 (8.20)	218 (6.88)	259 (7.06)
高血圧NOS	5 (1.00)	20 (0.63)	25 (0.68)
低血圧NOS	7 (1.40)	10 (0.32)	17 (0.46)
*リンパ管炎		1 (0.03)	1 (0.03)
起立性低血圧	1 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.08)
*蒼白		1 (0.03)	1 (0.03)
*末梢冷感	1 (0.20)		1 (0.03)
静脈炎NOS	1 (0.20)	2 (0.06)	3 (0.08)
ショック		3 (0.09)	3 (0.08)
*ショック #6)		3 (0.09)	3 (0.08)
血栓性静脈炎		2 (0.06)	2 (0.05)
血管障害NOS	1 (0.20)		1 (0.03)
深部静脈血栓症		1 (0.03)	1 (0.03)

\*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

NOS(Not Otherwise Specified) : 他に特定されない

これ以上特定できる情報が得られない場合に使用される語句。

#1)「その他の副作用」に記載があるが転帰死亡のため未知と判断した。

#2) 骨髄抑制が認められなかったため、未知と判断した。

#3) 副作用名は感染であるが、担当医のコメントに「後腹膜膿瘍」と記載があるため、未知と判断した。

#4) 副作用名が「手指先の刺激感」と記載があるため、未知と判断した。

#5) 放射線が併用されていたため既知と判断した。

#6)「重大な副作用」から読み取れない原因によるショックのため未知と判断した。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

#### 3)国内臨床試験(B法:用法追加時)

B法(用法追加時)では、安全性評価対象181例(承認外の「効能・効果」に対する臨床試験の112例を含む)において報告された主な副作用及び臨床検査値異常変動は下表のとおりである。また、臨床試験における間質性肺炎の発現率は、B法では2.2%(4例/181例)であった。

#### 主な副作用発現率(10%以上の副作用)

安全性評価対象例数: 181例

総投与量(中央値)	1,100mg/m <sup>2</sup>	
	全体	Grade3以上
副作用		
脱毛症	92.3%	— <sup>a</sup>
発疹	37.6%	1.1%
爪の障害	20.4%	— <sup>a</sup>
感覚減退 <sup>b</sup>	76.8%	5.0%
味覚異常	12.7%	— <sup>a</sup>
浮動性めまい	11.0%	0.6%
疲労	70.2%	2.8%
浮腫	17.1%	0.6%
発熱	12.2%	0%
悪心	39.2%	2.2%
嘔吐	18.2%	1.7%
下痢	29.8%	1.1%
便秘	22.1%	3.9%
食欲不振	21.0%	1.7%
口内炎	17.7%	0%
筋痛	43.1%	0%
関節痛	39.8%	0%
鼻咽頭炎	18.2%	0%
体重減少	12.7%	0.6%
体重増加	10.5%	0%
高血圧	12.7%	1.1%

判定基準:「NCI-CTC version 2」 (社内集計)

a NCI-CTCではGrade3~4の評価基準がない。

b しびれ等の末梢神経障害。

#### 主な臨床検査値異常(10%以上の臨床検査値異常)

総投与量(中央値)	1,100mg/m <sup>2</sup>	
	発現例数/対象例数(%)	
臨床検査値異常変動項目	全体	Grade3以上
白血球数減少	77.9%(141/181)	24.3%(44/181)
好中球数減少	75.1%(136/181)	31.5%(57/181)
ヘモグロビン減少	74.0%(134/181)	4.4%( 8/181)
赤血球数減少	62.4%(113/181)	—
血小板数増加	16.0%( 29/181)	—
ALT上昇	38.1%( 69/181)	1.1%( 2/181)
AST上昇	28.7%( 52/181)	1.1%( 2/181)
LDH上昇	26.5%( 48/181)	—
Al-P上昇	10.6%( 19/180)	0.6%( 1/180)
CRP増加	52.6%( 90/171)	—
血中アルブミン減少	27.6%( 50/181)	1.1%( 2/181)
総蛋白減少	22.2%( 40/180)	—
血中ナトリウム減少	16.7%( 30/180)	3.9%( 7/180)
血中カリウム増加	15.6%( 28/180)	1.1%( 2/180)
尿中蛋白陽性	12.7%( 22/173)	0.6%( 1/173)
BUN上昇	11.6%( 21/181)	—

判定基準:「NCI-CTC version 2」

(社内集計)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

#### 4) 国内臨床試験(3時間点滴、24時間点滴)

国内臨床試験における3時間点滴(承認用法及び用量)と24時間点滴(承認外用法及び用量)の臨床検査値異常及び発現頻度は下表のとおりであった。

副作用項目	第Ⅱ相試験										合計				
	3時間・210mg/m <sup>2</sup> *					24時間・150mg/m <sup>2</sup> 注)					対象症例	発現例数	発現頻度	Grade** 3以上	発現頻度
	対象症例	発現例数	発現頻度	Grade** 3以上	発現頻度	対象症例	発現例数	発現頻度	Grade** 3以上	発現頻度					
赤血球減少	382	145	38.0%	0	0.0%	95	47	49.5%	0	0.0%	477	192	40.3%	0	0.0%
血色素減少	382	277	72.5%	43	11.3%	95	86	90.5%	34	35.8%	477	363	76.1%	77	16.1%
ヘマトクリット値減少	382	154	40.3%	0	0.0%	95	48	50.5%	0	0.0%	477	202	42.3%	0	0.0%
ヘマトクリット値増加	107	1	0.9%	0	0.0%	—	—	—	—	—	107	1	0.9%	0	0.0%
白血球減少(症)	382	344	90.1%	187	49.0%	94	93	98.9%	88	93.6%	476	437	91.8%	275	57.8%
白血球増多(症)	139	6	4.3%	0	0.0%	—	—	—	—	—	139	6	4.3%	0	0.0%
好塩基球異常	107	2	1.9%	0	0.0%	—	—	—	—	—	107	2	1.9%	0	0.0%
好中球減少	381	356	93.4%	283	74.3%	94	93	98.9%	92	97.9%	475	449	94.5%	375	78.9%
好酸球減少	107	2	1.9%	0	0.0%	—	—	—	—	—	107	2	1.9%	0	0.0%
好酸球増多(症)	381	57	15.0%	0	0.0%	94	6	6.4%	—	—	475	63	13.3%	0	0.0%
好中球増多(症)	107	3	2.8%	0	0.0%	—	—	—	—	—	107	3	2.8%	0	0.0%
単球異常	107	5	4.7%	0	0.0%	—	—	—	—	—	107	5	4.7%	0	0.0%
リンパ球異常	107	5	4.7%	0	0.0%	—	—	—	—	—	107	5	4.7%	0	0.0%
血小板減少(症)	382	31	8.1%	4	1.0%	95	22	23.2%	6	6.3%	477	53	11.1%	10	2.1%
血小板増加	139	1	0.7%	0	0.0%	—	—	—	—	—	139	1	0.7%	0	0.0%
血清AST上昇	382	144	37.7%	6	1.6%	95	26	27.4%	0	0.0%	477	170	35.6%	6	1.3%
血清ALT上昇	382	163	42.7%	5	1.3%	95	31	32.6%	0	0.0%	477	194	40.7%	5	1.0%
アルカリフォスファターゼ上昇	379	102	26.9%	2	0.5%	95	7	7.4%	0	0.0%	474	109	23.0%	2	0.4%
LDH上昇	382	72	18.8%	0	0.0%	95	16	16.8%	0	0.0%	477	88	18.4%	0	0.0%
ビリルビン値上昇	380	46	12.1%	4	1.1%	94	6	6.4%	0	0.0%	474	52	11.0%	4	0.8%
血清総蛋白減少	382	61	16.0%	0	0.0%	73	0	0.0%	0	0.0%	455	61	13.4%	0	0.0%
血清アルブミン低下	314	33	10.5%	0	0.0%	58	1	1.7%	0	0.0%	372	34	9.1%	0	0.0%
網赤血球異常	133	27	20.3%	—	—	57	13	22.8%	—	—	190	40	21.1%	—	—
BUN上昇	382	47	12.3%	0	0.0%	95	0	0.0%	0	0.0%	477	47	9.9%	0	0.0%
血中クレアチニン上昇	382	23	6.0%	0	0.0%	73	1	1.4%	0	0.0%	455	24	5.3%	0	0.0%
Cer低下	30	15	50.0%	0	0.0%	—	—	—	—	—	30	15	50.0%	0	0.0%
血清ナトリウム異常	382	44	11.5%	4	1.0%	73	0	0.0%	0	0.0%	455	44	9.7%	4	0.9%
血清カリウム異常	382	39	10.2%	0	0.0%	—	—	—	—	—	382	39	10.2%	0	0.0%
血清クロール異常	382	25	6.5%	0	0.0%	—	—	—	—	—	382	25	6.5%	0	0.0%
血清カルシウム異常	181	9	5.0%	0	0.0%	59	0	0.0%	0	0.0%	240	9	3.8%	0	0.0%
血清マグネシウム異常	—	—	—	—	—	31	0	0.0%	—	—	31	0	0.0%	—	—
尿蛋白増加	362	49	13.5%	0	0.0%	83	2	2.4%	0	0.0%	445	51	11.5%	0	0.0%
尿糖	362	30	8.3%	0	0.0%	83	0	0.0%	0	0.0%	445	30	6.7%	0	0.0%
尿沈渣陽性	93	10	10.8%	—	—	27	2	7.4%	—	—	120	12	10.0%	—	—

注) 国内未承認用量及び用法



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

副作用項目	第Ⅱ相試験										合計				
	3時間・210mg/m <sup>2</sup> *					24時間・150mg/m <sup>2</sup> 注)									
	対象 症例	発現 例数	発現 頻度	Grade** 3以上	発現 頻度	対象 症例	発現 例数	発現 頻度	Grade** 3以上	発現 頻度	対象 症例	発現 例数	発現 頻度	Grade** 3以上	発現 頻度
ウロビリノーゲン陽性	359	19	5.3%	0	0.0%	62	2	3.2%	0	0.0%	421	21	5.0%	0	0.0%
CRP上昇	92	53	57.6%	0	0.0%	21	0	0.0%	0	0.0%	113	53	46.9%	0	0.0%
血沈	79	6	7.6%	—	—	20	0	0.0%	—	—	99	6	6.1%	—	—

注) 国内未承認用量及び用法

\*第Ⅱ相試験(3時間・210mg/m<sup>2</sup>)の中には併用第Ⅱ相試験(非小細胞肺癌/3時間・180mg/m<sup>2</sup>)32例も含まれる。また、発現件数が1件でGrade 3以上がない副作用については、この表に記載していない。

\*\*Gradeの評価基準：日本癌治療学会 固形がん化学療法効果増強の判定基準  
Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の副作用判定基準

注意：本剤の承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法、乳癌にはA法又はB法、卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法、胃癌にはA法又はE法、再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌・再発又は遠隔転移を有する食道癌・血管肉腫にはB法、進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用においてD法を使用する。

また、各用法及び用量(日量)は、A法：210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)3時間、B法：100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、C法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、D法：135mg/m<sup>2</sup>(体表面積)24時間、E法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間である。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

#### 5) 海外臨床試験

##### ① 項目別副作用発現頻度 (外国人のデータ)

海外の第Ⅱ相試験<sup>6), 11)</sup>において、本剤投与による安全性評価症例1,106例中、主な副作用は筋肉痛・関節痛 (61.4%)、末梢神経障害 (59.3%) 及び悪心・嘔吐 (50.8%)、腹痛 (39.8%)、下痢 (35.7%) 等の消化器症状であり、その他脱毛 (88.7%)、無力症 (64.0%)、発熱 (33.5%) 等が認められた。

副作用項目	3時間投与			24時間投与			合計		
	対象症例	発現例数 (%)	Grade3以上 (%)	対象症例	発現例数 (%)	Grade3以上 (%)	対象症例	発現例数 (%)	Grade3以上 (%)
過敏症									
皮疹・発疹	651	136 (20.9)	4 (0.6)	455	117 (25.7)	2 (0.4)	1106	253 (22.9)	6 (0.5)
循環器									
低血圧	651	151 (23.2)	3 (0.5)	455	122 (26.8)	3 (0.7)	1106	273 (24.7)	6 (0.5)
消化器									
悪心・嘔吐	651	285 (43.8)	34 (5.2)	455	277 (60.9)	23 (5.1)	1106	562 (50.8)	57 (5.2)
下痢	651	178 (27.3)	8 (1.2)	455	217 (47.7)	14 (3.1)	1106	395 (35.7)	22 (2.0)
食欲不振	651	153 (23.5)	24 (3.7)	455	100 (22.0)	8 (1.8)	1106	253 (22.9)	32 (2.9)
便秘	651	107 (16.4)	7 (1.1)	455	107 (23.5)	3 (0.7)	1106	214 (19.3)	10 (0.9)
消化不良	651	39 (6.0)	2 (0.3)	455	49 (10.8)	0 (0)	1106	88 (8.0)	2 (0.2)
口内炎/粘膜炎	651	133 (20.4)	8 (1.2)	455	182 (40.0)	14 (3.1)	1106	315 (28.5)	22 (2.0)
皮膚									
脱毛	651	602 (92.5)	299 (45.9)	455	379 (83.3)	147 (32.3)	1106	981 (88.7)	446 (40.3)
精神神経系									
末梢神経障害	651	380 (58.4)	22 (3.4)	455	276 (60.7)	17 (3.7)	1106	656 (59.3)	39 (3.5)
めまい	651	61 (9.4)	2 (0.3)	455	72 (15.8)	0 (0)	1106	133 (12.0)	2 (0.2)
呼吸器									
呼吸困難	651	144 (22.1)	25 (3.8)	455	105 (23.1)	6 (1.3)	1106	249 (22.5)	31 (2.8)
全身症状									
無力症	651	403 (61.9)	81 (12.4)	455	305 (67.0)	25 (5.5)	1106	708 (64.0)	106 (9.6)
腹痛	651	203 (31.2)	38 (5.8)	455	237 (52.1)	30 (6.6)	1106	440 (39.8)	68 (6.1)
頭痛	651	106 (16.3)	16 (2.5)	455	118 (25.9)	6 (1.3)	1106	224 (20.3)	22 (2.0)

注) 本剤の承認されたA法の用量は3時間点滴静注による210mg/m<sup>2</sup> (体表面積) であり、B法の用量は1時間点滴静注による100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) である。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

副作用項目	3時間投与			24時間投与			合計		
	対象症例	発現例数 (%)	Grade3以上 (%)	対象症例	発現例数 (%)	Grade3以上 (%)	対象症例	発現例数 (%)	Grade3以上 (%)
筋骨格									
筋肉痛・関節痛	651	394 (60.5)	69 (10.6)	455	285 (62.6)	28 (6.2)	1106	679 (61.4)	97 (8.8)
背部痛	651	86 (13.2)	18 (2.8)	455	92 (20.2)	12 (2.6)	1106	178 (16.1)	30 (2.7)
骨痛	651	214 (32.9)	66 (10.1)	455	82 (18.0)	6 (1.3)	1106	296 (26.8)	72 (6.5)
その他									
発熱	651	138 (21.2)	12 (1.8)	455	232 (51.0)	14 (3.1)	1106	370 (33.5)	26 (2.4)
感染	651	152 (23.3)	14 (2.2)	455	175 (38.5)	21 (4.6)	1106	327 (29.6)	35 (3.2)
出血	651	52 (8.0)	3 (0.5)	455	85 (18.7)	5 (1.1)	1106	137 (12.4)	8 (0.7)
潮紅	651	213 (32.7)	0 (0)	455	174 (38.2)	1 (0.2)	1106	387 (35.0)	1 (0.1)
末梢性浮腫	651	70 (10.8)	5 (0.8)	455	88 (19.3)	3 (0.7)	1106	158 (14.3)	8 (0.7)
咳増加	651	89 (13.7)	5 (0.8)	455	70 (15.4)	1 (0.2)	1106	159 (14.4)	6 (0.5)
注射部反応	651	25 (3.8)	5 (0.8)	455	100 (22.0)	1 (0.2)	1106	125 (11.3)	6 (0.5)
胸痛	651	80 (12.3)	14 (2.2)	455	62 (13.6)	4 (0.9)	1106	142 (12.8)	18 (1.6)

注) 本剤の承認されたA法の用量は3時間点滴静注による210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)であり、B法の用量は1時間点滴静注による100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)である。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法、乳癌にはA法又はB法、卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法、胃癌にはA法又はE法、再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌・再発又は遠隔転移を有する食道癌・血管肉腫にはB法、進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用においてD法を使用する。

また、各用法及び用量(1日量)は、A法：210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)3時間、B法：100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、C法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間、D法：135mg/m<sup>2</sup>(体表面積)24時間、E法：80mg/m<sup>2</sup>(体表面積)1時間である。



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用 (つづき)

#### ②臨床検査値異常(外国人のデータ)

海外の第Ⅱ相試験<sup>6), 11)</sup>において、本剤投与による安全性評価症例1,106例中、主な臨床検査値異常は白血球減少(90.3%)、好中球減少(88.7%)、ヘモグロビン減少(72.3%)、血小板減少(15.6%)等の骨髄抑制であり、AST(29.7%)、ALT(37.6%)の上昇等の肝機能検査値異常、BUN上昇(32.2%)等の腎機能検査値異常が認められた。

副作用項目	3時間投与			24時間投与			合計		
	対象症例	発現例数(%)	Grade3以上(%)	対象症例	発現例数(%)	Grade3以上(%)	対象症例	発現例数(%)	Grade3以上(%)
白血球減少	648	556(85.8)	177(27.3)	455	440(96.7)	338(74.3)	1103	996(90.3)	515(46.7)
好中球減少	643	536(83.4)	348(54.1)	453	436(96.2)	409(90.3)	1096	972(88.7)	757(69.1)
ヘモグロビン減少	647	378(58.4)	29(4.5)	455	419(92.1)	104(22.9)	1102	797(72.3)	133(12.1)
血小板減少	648	54(8.3)	13(2.0)	455	118(25.9)	44(9.7)	1103	172(15.6)	57(5.2)
総蛋白低下	40	13(32.5)	—	205	96(46.8)	—	245	109(44.5)	—
総ビリルビン上昇	635	35(5.5)	5(0.8)	448	42(9.4)	7(1.6)	1083	77(7.1)	12(1.1)
Al-P上昇	633	251(39.7)	40(6.3)	448	163(36.4)	14(3.1)	1081	414(38.3)	54(5.0)
AST上昇	622	211(33.9)	34(5.5)	425	100(23.5)	9(2.1)	1047	311(29.7)	43(4.1)
ALT上昇	90	38(42.2)	5(5.6)	197	70(35.5)	8(4.1)	287	108(37.6)	13(4.5)
LDH上昇	133	103(77.4)	—	230	178(77.4)	—	363	281(77.4)	—
BUN上昇	50	19(38.0)	0(0)	264	82(31.1)	0(0)	314	101(32.2)	0(0)
クレアチニン上昇	640	43(6.7)	1(0.2)	451	121(26.8)	0(0)	1091	164(15.0)	1(0.1)
A/G比異常	29	17(58.6)	—	230	127(55.2)	—	259	144(55.6)	—
Na	34	13(38.2)	—	237	106(44.7)	—	271	119(43.9)	—
K	40	21(52.5)	—	242	117(48.3)	—	282	138(48.9)	—
Cl	10	6(60.0)	—	231	88(38.1)	—	241	94(39.0)	—
Ca	49	24(49.0)	—	224	143(63.8)	—	273	167(61.2)	—
Mg	20	11(55.0)	—	147	94(63.9)	—	167	105(62.9)	—

注) 本剤の承認されたA法の用量は3時間点滴静注による210mg/m<sup>2</sup>(体表面積)であり、B法の用量は1時間点滴静注による100mg/m<sup>2</sup>(体表面積)である。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果  
に及ぼす影響 設定されていない

10. 過量投与 設定されていない

11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。

14.1.2 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。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.1.3 調製時に、注射針に塗布されているシリコン油により不溶物を生じることがある。調製後に薬液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。

14.2.2 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

14.2.3 本剤投与時、A法では500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B法、C法及びE法では250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。D法では12時間毎の2回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、12時間かけて点滴静注する。これを1回分として、2回連続して投与する。

14.2.4 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため、本剤投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.5 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含有しているものの使用を避けること。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 11.適用上の注意 (つづき)

- 14.2.6 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にろ過網(面積の小さなフィルター)が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるので、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。
- 14.2.7 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。
- ・自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。
  - ・滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定する等の調整が必要である。

#### (解説)

本剤を輸液で希釈するとき、液がわずかにかすんでみえること(ヘイズ)がある。これは溶剤として用いたポリオキシエチレンヒマシ油に由来するものである。ヘイズは0.22ミクロンのフィルターを通過し、臨床使用時の安全性には問題がない。

「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性 2) 溶解後の安定性」の項を参照のこと。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 12. その他の注意 (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 使用成績調査において、重篤な間質性肺炎等の肺障害の発現率は、休薬期間が承認用法の3週間以上の症例では0.27% (5例/1,862例)であったが、3週間より短かった症例では1.41% (12例/852例)であった。

15.1.2 放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者に本剤を投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall現象」が認められたとの報告がある。

15.1.3 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

#### (解説)

米国の添付文書に記載があること、また、実際の医療現場において本剤と放射線照射との組合せで治療されることが十分予想されることから、注意喚起するために設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項を参照のこと。

#### (2) 安全性薬理試験<sup>46)</sup>

パクリタキセルの安全性薬理作用として、一般症状及び行動、中枢神経系及び体性神経系、平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系並びにその他に及ぼす影響について、マウス、ラット、ウサギ及びモルモットを用いて検討した。

安全性薬理試験の投与量は、マウス及びラットではラットの単回投与毒性試験の致死用量85mg/kgの約1/3である30mg/kgを、ウサギではイヌの致死量(18mg/kg)を考慮して12mg/kgを、それぞれ最高用量に設定した。

その結果、パクリタキセルで作用が認められたのはラットPSP\*排泄能であったが、低用量では作用は認められず、中用量以上(15及び30mg/kg; 体表面積換算で約105及び210mg/m<sup>2</sup>)で認められたものであった。

試験成績を下表に示す。

\*: phenol-sulfonphthalein ; フェノール・スルホンフタレイン 色素排泄により腎、特に尿細管機能を検査する方法

#### ■パクリタキセルの安全性薬理作用

試験項目		動物種	n数	投与経路	投与量	試験成績	
一般症状及び行動に及ぼす影響		マウス	5	i.v.	7.5、15、30mg/kg	影響なし	
		ラット	5	i.v.	7.5、15、30mg/kg	影響なし	
中枢神経系及び体性神経系	自発運動量に及ぼす影響	マウス	5	i.v.	7.5、15、30mg/kg	影響なし	
	麻酔作用	誘発作用	マウス	5	i.v.	7.5、15、30mg/kg	誘発作用なし
		協力及び拮抗作用(ペントバルビタール睡眠)	マウス	5	i.v.	7.5、15、30mg/kg	影響なし
	痙攣作用	誘発作用	マウス	5	i.v.	7.5、15、30mg/kg	誘発作用なし
		協力及び拮抗作用(最大電撃)	マウス	5~6	i.v.	7.5、15、30mg/kg	影響なし
		協力及び拮抗作用(ペンテトラゾール)	マウス	5~6	i.v.	7.5、15、30mg/kg	30mg/kgで強直性伸展痙攣の発現潜時の延長
	痛覚に及ぼす影響(酢酸ライジング)	マウス	5~7	i.v.	7.5、15、30mg/kg	影響なし	
	体温に及ぼす影響	マウス	5~6	i.v.	7.5、15、30mg/kg	影響なし	
		ラット	5~6	i.v.	7.5、15、30mg/kg	影響なし	
	自発脳波に及ぼす影響	ラット	3	i.v.	30mg/kg	影響なし	
筋弛緩作用(懸垂法)	マウス	5	i.v.	7.5、15、30mg/kg	影響なし		

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験(つづき)

#### ■パクリタキセルの安全性薬理作用(つづき)

試験項目		動物種	n数	投与経路	投与量	試験成績	
平滑筋	摘出回腸に及ぼす影響	モルモット	3	<i>in vitro</i>	$10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4} \text{g/mL}$	静止時緊張度に影響なし AChによる収縮反応を濃度依存的に抑制 Hisによる収縮反応を濃度依存的に抑制 Ba <sup>2+</sup> による収縮反応を濃度依存的に抑制 溶媒とほぼ同程度あるいはわずかに強かった	
呼吸・循環器系	麻酔下動物	呼吸運動に及ぼす影響	ウサギ	3~5	i.v.	6, 12mg/kg	影響なし
		血圧・血流量に及ぼす影響	ウサギ	3~5	i.v.	6, 12mg/kg	影響なし
		心拍数に及ぼす影響	ウサギ	3~5	i.v.	6, 12mg/kg	12mg/kgでわずかな心拍数の減少 上記作用は溶媒と同程度
		心電図に及ぼす影響	ウサギ	3~5	i.v.	6, 12mg/kg	影響なし
消化器系	腸管内輸送能に及ぼす影響	マウス	5	i.v.	7.5, 15, 30mg/kg	影響なし	
	胃液分泌に及ぼす影響	ラット	6	i.v.	7.5, 15, 30mg/kg	30mg/kgで胃液分泌量及び総酸度の低下	
その他	腎機能	水及び電解質代謝に及ぼす影響	ラット	5~6	i.v.	7.5, 15, 30mg/kg	影響なし(用量依存的な変化なし)
		PSP排泄能	ラット	5~6	i.v.	7.5, 15, 30mg/kg	15及び30mg/kgでPSP排泄を抑制
	血液凝固系	全血凝固時間	ウサギ	3	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-3} \text{g/mL}$	影響なし
		カルシウムイオン再加凝固時間	ラット	4~7	i.v.	7.5, 15, 30mg/kg	影響なし
		プロトロンビン時間	ラット	4~7	i.v.	7.5, 15, 30mg/kg	影響なし
		溶血作用	ウサギ	3	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-3} \text{g/mL}$	影響なし

ACh : アセチルコリン、His : ヒスタミン、Ba<sup>2+</sup> : BaCl<sub>2</sub>

PSP : phenol-sulfonphthalein

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験 (つづき)

(3) その他の薬理試験  
該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>47)</sup>

■ 静脈内投与時の単回投与毒性

動物種	投与量(mg/kg)	成績
ラット 雌雄	0, 38, 50, 65, 85	致死量 85mg/kg (510mg/m <sup>2</sup> )
イヌ 雌雄	0, 1.25, 2.25, 4.5, 9, 18	致死量 18mg/kg (360mg/m <sup>2</sup> ) 以上 低毒性量 2.25mg/kg (45mg/m <sup>2</sup> )

(2) 反復投与毒性試験<sup>48, 49)</sup>

■ 反復投与毒性試験

動物種	動物数	投与期間	投与方法	投与量(mg/kg)	成績
ラット (Crj:CD (SD))	1群雌雄 各 10~20例	1カ月	静脈内 5日毎	1.0, 3.3, 10.0	無毒性量: 1.0mg/kg (6.0mg/m <sup>2</sup> ) 毒性所見: 脱毛、骨髄の低形成、リンパ組織及び 雄性生殖器の萎縮、赤血球及び白血球の減少 回復性: 雄性生殖器の萎縮以外は1カ月の休薬で回復
	1群雌雄 各 12例	6カ月	静脈内 7日毎	0.3, 1.0, 3.3	無毒性量: 1.0mg/kg (6.0mg/m <sup>2</sup> ) 毒性所見: 骨髄の低形成、リンパ組織及び雄性 生殖器の萎縮、赤血球及び白血球の減少
イヌ (ビーグル 犬)	1群雌雄 各 3~5例	1カ月	静脈内 7日毎	0.3, 1.0, 3.0	無毒性量: 1.0mg/kg (20.0mg/m <sup>2</sup> ) 毒性所見: 骨髄の低形成、十二指腸上皮の炎症 性変化、赤血球及び白血球の減少 回復性: 1カ月の休薬で回復
	1群雌雄 各 4例	6カ月	静脈内 14日毎	0.3, 1.0, 3.0	無毒性量: 0.3mg/kg (6.0mg/m <sup>2</sup> ) 毒性所見: 十二指腸上皮の炎症性変化、赤血 球及び白血球の減少

(3) 遺伝毒性試験

■ 遺伝毒性試験

試験	条件	処理方法	処理濃度	成績
<i>in vitro</i> 復帰突然変異	サルモネラ菌、 大腸菌	代謝活性化法併用	50~1000µg/プレート	陰性
<i>in vitro</i> 染色体異常試験	培養ヒト末梢血 リンパ球	代謝活性化法併用	50~400ng/mL	陽性
小核試験	マウス	腹腔内、3回	0.625~5.0mg/kg	陽性



## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験 (つづき) (4)がん原性試験 該当資料なし

### (5)生殖発生毒性試験<sup>50)~52)</sup>

パクリタキセルを最高1.0mg/kg/日までの用量でラットの交配前、妊娠期間中及び授乳期間中の各期間に静脈内投与した3種の生殖発生毒性試験及びウサギ胎児の器官形成期投与試験方法を下表に示す。

#### ■生殖発生毒性試験

試験名	ラットにおける交配前及び妊娠初期投与試験	ラットにおける胎児の器官形成期投与試験	ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験	ラットにおける周産期及び授乳期投与試験
投与方法	静脈内投与	静脈内投与	静脈内投与	静脈内投与
使用動物種	Crj: CD (SD)ラット ♂6週齢 ♀10週齢	Crj: CD (SD)ラット 妊娠12週齢	New Zealand White ウサギ 妊娠7カ月齢	Crj: CD (SD)ラット 妊娠12週齢
使用動物数/群	♂20匹 ♀20匹	34 ~ 36匹	16 ~ 20羽	20匹
投与量 (mg/kg/日) (mg/m <sup>2</sup> /日)	0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、0.1、0.3、1.0 0、0、0.6、1.8、6.0	0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、0.15、0.3、0.6 0、0、0.9、1.8、3.6	0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、0.3、1.0、3.0 0、0、3.6、12.0、36.0	0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、0.1、0.3、1.0 0、0、0.6、1.8、6.0
投与期間	♂: 交配前63日～ 交配終了まで ♀: 交配前14日～ 妊娠7日	妊娠7～17日	妊娠6～18日	妊娠17日～分娩後21日

a) 生理食塩液      b) 溶媒(エタノールとポリオキシエチレンヒマシ油)

#### 1) 交配前及び妊娠初期投与

ラット交配前及び妊娠初期の投与では、1.0mg/kg/日で生殖能に影響があり、胚の死亡率が上昇した。

#### 2) 器官形成期投与

ラット器官形成期投与では、0.6mg/kg/日で胎児(F<sub>1</sub>)の右腰肋骨の発現率が上昇し、出生児(F<sub>1</sub>)の毛生が遅延したが、それ以外の指標には影響しなかった。

しかしながら、器官形成期に2.0mg/kgを単回投与することにより、胎児(F<sub>1</sub>)に外表奇形(外脳、口唇裂、無・小顎、外部生殖器異常など)、内臓奇形(無・小眼、脳室拡張など)及び骨格奇形(頸椎癒合・欠損・配列異常、過剰胸椎弓など)が誘発された。

ウサギ器官形成期投与では、3.0mg/kg/日で母動物及び胎児(F<sub>1</sub>)に著しい毒性(母動物死亡、胚・胎児死亡)がみられたが、1.0mg/kg/日以下では影響はなかった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験 (つづき)

#### 3) 周産期及び授乳期投与

ラット周産期及び授乳期の投与では、1.0mg/kg/日で母動物には影響がなく、出生児(F<sub>1</sub>)の身体的発育・分化及び一部の行動発達が遅延したが、それ以外の指標には変化がみられなかった。

生殖及び発生に関する指標から判断して、パクリタキセルのラットに対する無影響量は親動物(F<sub>0</sub>)に対して0.3~1.0mg/kg/日、次世代(F<sub>1</sub>)に対しては0.3mg/kg/日と推定された。また、ウサギでは母動物(F<sub>0</sub>)及び次世代(F<sub>1</sub>)に対して1.0mg/kg/日と推定された。

#### (6) 局所刺激性試験<sup>53)</sup>

動物種	投与方法	投与量	成績
ウサギ	耳介静脈内1時間 持続単回投与	5, 10mg/kg	軽度な局所刺激性有り
	耳介静脈の周囲単回	1.2mg/mL (0.2mL)	一過性の軽度な局所刺激性有り

#### (7) その他の特殊毒性

##### 1) 抗原性試験<sup>54)</sup>

動物種	投与方法	投与量	抗体検出法とその成績
モルモット	皮下 週1回計3回感作	パクリタキセル 0.1mg/動物及び 蛋白混合物	全身アナフィラキシー：陰性 PCA反応：陰性 摘出回腸収縮反応：陰性 皮内反応：遅延型皮膚反応
マウス	腹腔内 週1回計3回感作	パクリタキセル 6 $\mu$ g/動物及び 蛋白混合物	ラットPCA反応：陰性

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験 (つづき)

#### 2) 溶媒の毒性試験

動物種	投与方法	投与量	成績
イヌ	静脈内 1日1回5日間	20、40、60mL/kg (10%溶媒) 投与速度：2、4mL/分	致死量：投与速度4mL/分で 40～60mL/kg

#### 3) 神経毒性試験

動物種	投与方法	投与量	成績
マウス	静脈内 1日1回5日間反復	21.6、25.5mg/kg	25.5mg/kg群で熱刺激に対する尾の回避 反応の消失及び延長(可逆的)

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 製剤：タキソール注射液30mg・タキソール注射液100mg  
毒薬 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注)注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：パクリタキセル 毒薬
2. 有効期間 有効期間：36箇月
3. 包装状態での貯法 室温保存
4. 取扱い上の注意
20. 取扱い上の注意  
20.1 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
5. 患者向け資材 患者向医薬品ガイド :有り  
くすりのしおり :有り  
その他の患者向け資材：「タキソール<sup>®</sup>注射液30mg、100mgを使用されている方へ」  
(医療関係者向けwebサイト  
<https://www.bmshealthcare.jp/medical/basic/phtx/index> へ掲載)
6. 同一成分・同効薬 同一成分薬：アブラキサン<sup>®</sup>点滴静注用100mg  
同効薬：ドセタキセル水和物
7. 国際誕生年月日 1992年12月29日(米国、カナダ)

## X. 管理的事項に関する項目

- 8. 製造販売承認** タキソール注射液30mg  
**年月日及び** 製造販売承認年月日 2005年12月27日(販売名変更による)  
**承認番号、** 承認番号 21700AMX00177000  
**薬価基準収載** 注:旧販売名 タキソール注  
**年月日、販売** 輸入承認年月日 1997年7月2日  
**開始年月日** 薬価基準収載年月日 30mg 5mL 1瓶(新販売名):2006年6月9日  
タキソール注(旧販売名):1997年12月12日  
販売開始年月日 30mg 5mL 1瓶:1997年10月1日
- タキソール注射液100mg  
製造販売承認年月日 2005年12月27日(販売名変更による)  
承認番号 21700AMX0017800  
注:旧販売名 タキソール注  
輸入承認年月日 1997年7月2日  
薬価基準収載年月日 100mg 16.7mL 1瓶(新販売名):2006年6月9日  
タキソール注(旧販売名):1999年11月26日  
販売開始年月日 100mg 16.7mL 1瓶:2000年4月3日
- 9. 効能又は効果** 1999年2月10日  
**追加、用法及び** 非小細胞肺癌、乳癌の効能・効果が追加された。  
**用量変更** 2001年5月31日  
**追加等の** 胃癌の効能・効果が追加された。  
**年月日及び** 前投薬の用法が追加された。  
**その内容** 2005年5月31日  
子宮体癌の効能・効果が追加された。  
2007年12月12日  
乳癌にB法の用法・用量が追加された。  
2012年3月21日  
頭頸部癌、食道癌、血管肉腫、子宮頸癌の効能・効果が追加された。  
卵巣癌にC法の用法・用量が追加された。  
2013年2月21日  
胚細胞腫瘍の効能・効果が追加された。  
2015年9月24日  
胃癌にE法の用法・用量が追加された。

## X. 管理的事項に関する項目

10.再審査結果、再審査結果公表年月日:2008年6月17日  
再評価結果 再審査結果の内容:薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない  
公表年月日 (承認内容と同じ)  
及びその内容

11.再審査期間 6年(1997年7月2日~2003年7月1日)

12.投薬期間制限 本剤は投薬期間に関する制限は定められていない  
に関する情報

### 13.各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
タキソール注射液 30mg	4240406A1031	4240406A1031	109200401	620003751
タキソール注射液 100mg	4240406A2038	4240406A2038	113307301	620003752

14.保険給付上の 該当しない  
注意

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) D. R. Parkinson et al.: Clinical Development of Anticancer Agents from Natural Products: *Stem Cells* 12(1):30-43, 1994 (PMID:7908243) (G94-1184)
- 2) 幸保文治: BMS-181339の配合変化(第1報): *医薬ジャーナル* 31(7):1820-1825, 1995 (G95-0466)
- 3) T. Tamura et al.: Phase I Study of Paclitaxel by Three-hour Infusion: Hypotension Just after Infusion Is One of the Major Dose-limiting Toxicities: *Jpn J Cancer Res* 86(12):1203-1209, 1995 (PMID:8636011) (G95-0750)
- 4) 堀越 昇 他: Paclitaxelの第I相試験: *癌と化学療法* 21(14):2407-2414, 1994 (PMID:7944484) (G94-0926)
- 5) T. Tamura et al.: Phase I and Pharmacokinetic Study of Paclitaxel by 24-Hour Intravenous Infusion: *Jpn J Cancer Res* 85(10):1057-1062, 1994 (PMID:7961108) (G94-0927)
- 6) E. A. Eisenhauer et al.: European-Canadian Randomized Trial of Paclitaxel in Relapsed Ovarian Cancer: High-Dose Versus Low-Dose and Long Versus Short Infusion: *J Clin Oncol* 12(12):2654-2666, 1994 (PMID:7989941) (G94-0758)
- 7) 野田起一郎 他: Paclitaxelの卵巣癌患者に対する臨床第II相試験(3時間点滴静注): *癌と化学療法* 23(3):317-325, 1996 (PMID:8712825) (G96-0077)
- 8) 古瀬清行 他: 非小細胞肺癌に対するPaclitaxelの後期第II相試験-3時間点滴静注-: *新薬と臨床* 46(5):487-497, 1997 (G97-1093)
- 9) I. Sekine et al.: Phase II Study of 3-Hour Infusion of Paclitaxel in Previously Untreated Non-Small Cell Lung Cancer: *Clin Cancer Res* 2(6):941-945, 1996 (PMID:9816254) (G96-0373)
- 10) 伊藤良則 他: 進行乳癌に対するPaclitaxelの第II相試験-3時間投与方法-: *新薬と臨床* 46(5):476-486, 1997 (G97-0488)
- 11) J. M. Nabholz et al.: Multicenter, Randomized Comparative Study of Two Doses of Paclitaxel in Patients with Metastatic Breast Cancer: *J Clin Oncol* 14(6):1858-1867, 1996 (PMID:8656254) (G96-0397)
- 12) Y. Ohe et al.: Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan: *Ann Oncol* 18(2):317-323, 2007 (PMID:17079694) (GA7-0062)
- 13) 吉崎 陽 他: The Effects of Paclitaxel on CDDP-sensitive and CDDP-resistant Human Ovarian Cancer Cell Line: *日本癌治療学会誌* 30(5):730-739, 1995 (G95-0906)
- 14) P. B. Schiff et al.: Taxol Assembles Tubulin in the Absence of Exogenous Guanosine 5'-Triphosphate or Microtubule-Associated Proteins: *Biochemistry* 20(11):3247-3252, 1981 (PMID:6113842) (G81-0793)
- 15) S. Rao et al.: Direct Photoaffinity Labeling of Tubulin with Taxol: *J Natl Cancer Inst* 84(10):785-788, 1992 (PMID:1349352) (G92-1367)
- 16) P. B. Schiff et al.: Taxol Stabilizes Microtubules in Mouse Fibroblast Cells: *Proc Natl Acad Sci USA* 77(3):1561-1565, 1980 (PMID:6103535) (G80-1054)



## XI. 文献

### 1. 引用文献 (つづき)

- 17) E. K. Rowinsky et al.: Microtubule Changes and Cytotoxicity in Leukemic Cell Lines Treated with Taxol: *Cancer Res* 48 (14):4093-4100, 1988 (PMID:2898289) (G88-2857)
- 18) V. Rantanen et al.: Endometrial cancer cell lines are sensitive to paclitaxel: *Anticancer Res* 16 (1):475-479, 1996 (PMID:8615657) (G96-1117)
- 19) 吉崎 陽 他: CDDP感受性およびCDDP耐性ヒト卵巣癌培養細胞に対する PACLITAXELの効果の検討: *産婦人科治療* 69 (2):234, 1994 (G94-1299)
- 20) W. C. Rose: Taxol: A Review of its Preclinical *in vivo* Antitumor Activity: *Anti-Cancer Drugs* 3 (4):311-321, 1992 (PMID:1358264) (G92-1112)
- 21) T. Yamori et al.: Anti-tumor Efficacy of Paclitaxel against Human Lung Cancer Xenografts: *Jpn J Cancer Res* 88 (12):1205-1210, 1997 (PMID:9473739) (G97-1263)
- 22) T. Kubota et al.: Antitumor Activity of Paclitaxel Against Human Breast Carcinoma Xenografts Serially Transplanted into Nude Mice: *J Surg Oncol* 64 (2):115-121, 1997 (PMID:9047247) (G97-0705)
- 23) 藤本修一: Paclitaxelの静脈内投与における皮下移植系M109マウス肺癌に対する投与スケジュール依存性: *癌と化学療法* 21 (5):671-677, 1994 (PMID:7908794) (G94-1238)
- 24) 中名生宏 他: ラットにおける<sup>14</sup>C-Paclitaxelの体内動態(第2報): *基礎と臨床* 28 (3):707-718, 1994 (G94-0270)
- 25) 間瀬英志 他: ラットにおける<sup>14</sup>C-Paclitaxelの体内動態(第1報): *基礎と臨床* 28 (3):695-705, 1994 (G94-0269)
- 26) A. Rahman et al.: Selective biotransformation of TAXOL to 6  $\alpha$ -hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8: *Cancer Res* 54 (21):5543-5546, 1994 (PMID:7923194) (G94-1288)
- 27) D. S. Sonnichsen et al.: Variability in human cytochrome P450 Paclitaxel metabolism: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275 (2):566-575, 1995 (PMID:7473140) (G95-1015)
- 28) G. N. Kumar et al.: Cytochrome P450 3A-Mediated Human Liver Microsomal Taxol 6 $\alpha$ -Hydroxylation: *J Pharmacol Exp Ther*, 268 (3):1160-1165, 1994 (PMID:7908050) (G94-1289)
- 29) J. W. Harris et al.: Metabolism of Taxol by Human Hepatic Microsomes and Liver Slices: Participation of Cytochrome P450 3A4 and an Unknown P450 Enzyme: *Cancer Res*, 54 (15):4026-4035, 1994 (PMID:7913410) (G94-1290)
- 30) C. A. Jamis-Dow et al.: Metabolism of Taxol by Human and Rat Liver in Vitro: A Screen for Drug Interactions and Interspecies Differences: *Cancer Chemother Pharmacol*, 36 (2):107-114, 1995 (PMID:7767945) (G95-0177)
- 31) T. Cresteil et al.: Taxol Metabolism by Human Liver Microsomes: Identification of Cytochrome P450 Isozymes Involved in Its Biotransformation: *Cancer Res*, 54 (2):386-392, 1994 (PMID:7903909) (G94-1292)
- 32) A. Sparreboom et al.: Isolation, Purification, and Biological Activity of Mono- and Dihydroxylated Paclitaxel Metabolites from Human Feces: *Cancer Chemother Pharmacol* 36 (4):299-304, 1995 (PMID:7628049) (G95-0347)

## XI. 文献

### 1. 引用文献 (つづき)

- 33) 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:パクリタキセル(頭頸部癌)
- 34) 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:パクリタキセル(食道癌)
- 35) 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:パクリタキセル(血管肉腫)
- 36) 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:パクリタキセル(子宮頸癌)
- 37) 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:パクリタキセル(卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加)
- 38) 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:パクリタキセル(再発又は難治性の胚細胞腫瘍)
- 39) 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:パクリタキセル(胃癌に対する週1回投与の用法・用量追加)
- 40) Nangia A. K. et al.:Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients:Fertil Steril. 100(5):1203-1209, 2013 (PMID:24182555) (GB3-1531)
- 41) Wyrobek A. J. et al.:Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies:J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 34:31-35, 2005 (PMID:15784819) (GA5-2509)
- 42) Morris I. D.:Sperm DNA damage and cancer treatment:Int. J. Androl. 25(5):255-261, 2002 (PMID:12270021) (GA2-2250)
- 43) Petersen P. M. et al.:Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects:APMIS. 106(1):24-34; discussion 34-36, 1998 (PMID:9524559) (G98-1725)
- 44) Roness H. et al.:Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents:Hum. Reprod. Update. 20(5):759-774, 2014 (PMID:24833728) (GB4-1544)
- 45) 野田起一郎 他:卵巣癌に対するBMS-181339の臨床第II相試験:癌と化学療法 21(14):2461-2469, 1994 (PMID:7944492) (G94-0928)
- 46) 後藤 新 他:Paclitaxelの一般薬理作用:医薬品研究 25(11):955-969, 1994 (G94-1220)
- 47) 門田利人 他:抗悪性腫瘍薬Paclitaxelの毒性研究(第1報):J Toxicol Sci 19 Suppl 1:9, 1994 (PMID:7966456) (G94-1237)
- 48) 門田利人 他:抗悪性腫瘍薬Paclitaxelの毒性研究(第2報):J Toxicol Sci 19 Suppl 1:11-34, 1994 (PMID:7966457) (G94-1246)
- 49) 門田利人 他:抗悪性腫瘍薬Paclitaxelの毒性研究(第3報):J Toxicol Sci 19 Suppl 1:35-55, 1994 (PMID:7966460) (G94-1247)
- 50) 甲斐修一 他:抗悪性腫瘍薬Paclitaxelの生殖・発生毒性試験(第1報):J Toxicol Sci 19 Suppl 1:57-67, 1994 (PMID:7966461) (G94-1171)
- 51) 甲斐修一 他:抗悪性腫瘍薬Paclitaxelの生殖・発生毒性試験(第2報):J Toxicol Sci 19 Suppl 1:69-91, 1994 (PMID:7966462) (G94-1244)
- 52) 甲斐修一 他:抗悪性腫瘍薬Paclitaxelの生殖・発生毒性試験(第3報):J Toxicol Sci 19 Suppl 1:93-111, 1994 (PMID:7966463) (G94-1245)

## XI. 文献

### 1. 引用文献 (つづき)

- 53) 河野茂生 他: 抗悪性腫瘍薬Paclitaxelのウサギにおける血管刺激性試験: J Toxicol Sci 19 Suppl 1:123-130, 1994 (PMID:7966459) (G94-1281)
- 54) 河野茂生 他: 抗悪性腫瘍薬Paclitaxelの抗原性試験: J Toxicol Sci 19 Suppl 1: 113-122, 1994 (PMID:7966458) (G94-1280)

### 2. その他の 参考文献

- 参1) L. Gianni et al.: Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans: J Clin Oncol 13(1):180-190, 1995 (G95-0007) (PMID:7799018)
- 参2) M. T. Huizing et al.: Pharmacokinetics of paclitaxel and metabolites in a randomized comparative study in platinum-pretreated ovarian cancer patients: J Clin Oncol 11(11):2127-2135, 1993 (G93-0772) (PMID:7901342)
- 参3) E. K. Rowinsky et al.: Paclitaxel (taxol): N Engl J Med 332(15):1004-1014, 1995 (G95-0923) (PMID:7885406)
- 参4) S. M. Jerian et al.: Incapacitating autonomic neuropathy precipitated by taxol: Gynecol Oncol 51(2):277-280, 1993 (G93-2156) (PMID:7903950)
- 参5) E. K. Rowinsky et al.: Cardiac disturbances during the administration of taxol: J Clin Oncol 9(9):1704-1712, 1991 (G91-1846) (PMID:1678781)
- 参6) A. Jekunen et al.: Paclitaxel-induced myocardial damage detected by electron microscopy: Lancet 343(8899):727-728, 1994 (G94-1287) (PMID:7907690)
- 参7) P. M. Hoff et al.: Paclitaxel-induced pancreatitis: a case report: J Natl Cancer Inst 89(1):91-93, 1997 (G97-1277) (PMID:8978416)

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外での承認状況は以下のとおりである。(2022年3月現在)

国名	販売名
米国	PACLITAXEL
カナダ	PACLITAXEL
英国	PACLITAXEL
欧州	APEALEA

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

## XII. 参考資料

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦への投与に関する海外情報

オーストラリア分類:D (2022年7月)

本邦において「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」への投与は禁忌であり、本邦の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりで、オーストラリア分類の記載とは異なる。

#### ①本邦における添付文書の記載

##### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(一部抜粋)

##### 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

##### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

##### 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。哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。

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、ウサギ)において催奇形作用、胚・胎児死亡が報告されている。[2.4、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)で乳汁中への移行が報告されている。

#### ②オーストラリア分類(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy : 2021年4月版)

##### Category D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

#### (2) 小児等への投与に関する海外情報

該当しない

## XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援  
に際して臨床  
判断を行うに  
あたっての  
参考情報
  2. その他の  
関連資料
- (1)粉砕  
該当資料なし
- (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性  
該当資料なし

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社