

イレッサ等の添付文書

	ページ
ゲフィチニブ (イレッサ錠)	1
ドセタキセル (タキソテール注)	6
パクリタキセル (タキソール注)	12
酒石酸ビノレルビン (ナベルビン注)	17
塩酸ゲムシタビン (ジェムザール注射用)	21
カルボプラチン (パラプラチン注射液)	25
シスプラチン (ブリプラチン注)	29
塩酸イリノテカン (カンプト注)	34

**2006年10月改訂(第16版)
*2006年7月改訂

日本標準商品分類番号	874291
------------	--------

抗悪性腫瘍剤/
上皮成長因子受容体(EGFR)チロシナーゼ阻害剤

創薬、指定医薬品、処方せん医薬品：
注意—医師等の処方せんにより使用すること

イレッサ錠250

ゲフィチニブ錠
IRESSA® Tablets 250

承認番号	21400AMY00188
薬価収載	2002年8月
販売開始	2002年7月
国際誕生	2002年7月

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

【警告】

- 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。
- 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致命的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分にすること。
- 特異性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎発症後の転帰において、死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、特異性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。(「慎重投与」の項参照)
- 急性肺障害、間質性肺炎による致命的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。(「慎重投与」の項参照)
- 本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)



妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)


【組成・性状】

1. 組成

販売名	イレッサ錠250
成分・含量(1錠中)	ゲフィチニブ250mg
添加物	乳糖、セルロース、クロスCMC-Na、ポビドン、ラウリル硫酸Na、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール300、酸化チタン、三酸化鉄

2. 性状

販売名	イレッサ錠250
剤形	褐色のフィルムコート錠
外形 表面	
外形 裏面	

販売名	イレッサ錠250
外形 側面	
直径	約11mm
厚さ	約5.4mm
重量	約0.5g
識別コード	IRESSA 250

【効能・効果】

手術不能又は再発非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはゲフィチニブとして250mgを1日1回、経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

日本人高齢者において無酸症が多いことが報告されているので、食後投与が望ましい。(「重要な基本的注意」の項参照)

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 急性肺障害、特異性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎またはこれらの疾患の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪し、致命的となる症例が報告されている。]
 - 全身状態の悪い患者[全身状態の悪化とともに急性肺障害、間質性肺炎の発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。]
 - 肝機能障害のある患者[本剤投与中に肝機能検査値の上昇がみられている(「副作用」の項参照)。また、代謝及び排泄機能が低下しているため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。]
- 重要な基本的注意
 - 本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
 - 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳および発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
 - 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状(息切れ、呼吸困難、咳および発熱等の有無)を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。
 - AST(GOT)、ALT(GPT)等の肝機能検査値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は1~2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。また、重度の肝機能検査値変動がみられた場合には投与の中止を考慮すること。
 - 下痢及び皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。

- (6) 無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。(「相互作用」及び「有効成分に関する理化学的知見」の項参照)
- (7) 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。
- (8) 非臨床試験において本剤によるQT延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施すること。(「その他の注意」の項参照)

3. 相互作用

*in vitro*試験において、本薬は薬物代謝酵素チトクロームP450 (CYP3A4)で代謝されることが示唆されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。

一方、本薬は*in vitro*試験においてCYP2D6を阻害することが示唆されているので、CYP2D6により代謝される他の薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある(本剤とメトプロロールの併用では、メトプロロールのAUCは平均で35%増加した)。

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
CYP3A4誘導剤 フェニトイン、 カルバマゼピン、 リファンピシン、 バルビツール酸系薬物、 セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。本剤とリファンピシンを併用したとき、本剤のAUCが単独投与時の約17%に減少した。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記薬剤のようなCYP3A4誘導剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール等)、 マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン等)、 リトナビル、 硫酸イジナビルエタノール付加物、 塩酸ジルチアゼム、 塩酸ベラパミル等 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。本剤とイトラコナゾールを併用したとき、本剤のAUCが約80%増加した。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記のようなCYP3A4阻害剤等との併用で、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 H ₂ -受容体拮抗剤 塩酸ラニチジン等	著しい低胃酸状態が持続することにより、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。制酸剤を用いて約6~7時間にわたり胃内pHを5以上で維持したところ、本剤のAUCが約50%減少した。	本剤の溶解性がpHに依存することから、胃内pHが持続的に上昇した条件下において、本剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。
ワルファリン	INR上昇や出血があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニターを行うこと。	機序は不明。

4. 副作用

第II相国際共同臨床試験(本剤250mg/日投与群)において、日本人副作用評価対象例51例中50例(98.0%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹32例(62.7%)、下痢25例(49.0%)、そう痒症25例(49.0%)、皮膚乾燥17例(33.3%)等であった。

また、本試験における外国人副作用評価対象例52例中38例(73.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹16例(30.8%)、下痢16例(30.8%)、皮膚乾燥11例(21.2%)、さざ瘡9例(17.3%)等であった。

米国の第II相臨床試験において、本剤250mg/日を投与した副作用評価対象例102例中74例(72.5%)に副作用がみられた。主な副作用は、下痢49例(48.0%)、発疹44例(43.1%)、さざ瘡25例(24.5%)、皮膚乾燥13例(12.7%)等であった。(承認時)

特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」¹⁾において、安全性評価

対象例3,322例中1,867例(56.2%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹568例(17.1%)、肝機能異常369例(11.1%)、下痢367例(11.1%)、急性肺障害・間質性肺炎は193例(5.8%)等であった。急性肺障害・間質性肺炎193例のうち、75例が死亡し、安全性評価対象症例数3,322例中の死亡率は2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発現症例数193例中の死亡率は38.9%であった。(2004年8月報告時)

(1) 重大な副作用

- 1) 急性肺障害、間質性肺炎(1~10%未満):急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 重度の下痢(1%未満):重度の下痢があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- 3) 脱水(1%未満):下痢、嘔気、嘔吐又は食欲不振に伴う脱水があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- 4) 中毒性表皮壊死融解症(1%未満)、多形紅斑(1%未満):中毒性表皮壊死融解症及び多形紅斑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。
- 5) 肝機能障害(10%以上):AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は1~2か月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、重度の肝機能検査値変動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。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 6) 血尿(1%未満)、出血性膀胱炎(1%未満):血尿、出血性膀胱炎があらわれることがあるので、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。
- 7) 急性膵炎(1%未満):急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇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。

(2) その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満
* 全身			無力症、疲労、倦怠感
皮膚	発疹、そう痒症、皮膚乾燥、さ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛
眼 ^{注1)}			結膜炎、眼瞼炎、角膜びらん ^{注2)} 、眼乾燥 ^{注3)}
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎	口内乾燥 ^{注3)}
* 血液			白血球減少、血小板減少
肝臓	肝機能障害(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等)		
過敏症			血管浮腫、蕁麻疹
* その他			鼻出血、INR上昇 ^{注4)} 、出血 ^{注4)} 、クレアチニン上昇、発熱

注1) 眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

注2) 症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。

注3) 他の乾燥症状(主に皮膚症状)に関連して起こる場合もある。

注4) ワルファリンとの併用時にこれらの症状があらわれたとの報告がある。(「相互作用」の項参照)

発現頻度は特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」¹⁾から算出した。なお、本調査で認められなかった副作用については1%未満に記載した。

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、65歳以上と65歳未満で血漿中濃度及び副作用発現率並びにその程度に差はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が

危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。[妊婦及び授乳婦における使用経験はない。動物実験で胎児重量の減少(ウサギ)、生存出生児数の減少(ラット)及び出生児の早期死亡(ラット)が認められている。]

(2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

(3) 本剤投与中の婦人には妊娠を避けるよう指導すること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時:

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

(1) 海外で実施された化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者を対象とした2つの臨床試験において、本剤とビノレルピンとの併用により、重症の好中球減少や発熱性好中球減少がみられ、臨床試験が中止された。また、日本においても、本剤とビノレルピンとの併用で重篤な好中球減少、白血球減少、血小板減少が報告されている。

(2) 国内で実施した特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」¹⁾における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態の悪い患者、本剤投与時の間質性肺炎の合併、化学療法歴有が急性肺障害、間質性肺炎の発現因子として報告されている。また、全身状態の悪い患者、男性が予後不良因子(転帰死亡)として報告されている。

** (3) 国内で実施した「非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ」²⁾において、本剤の急性肺障害・間質性肺炎発症の化学療法に対する相対リスクは、治療法の患者背景の偏りを調整したオッズ比(調整オッズ比)で3.23(95%信頼区間:1.94-5.40)であった。

(4) 海外で実施された1~2レジメンの化学療法歴のある再発又は進行非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検第III相比較臨床試験において、腫瘍縮小効果では統計学的に有意差が認められたが、対象患者全体(HR=0.89, p=0.09, 中央値5.6ヶ月 vs 5.1ヶ月)、腺癌患者群(HR=0.84, p=0.09, 中央値6.3ヶ月 vs 5.4ヶ月)で生存期間の延長に統計学的な有意差は認められなかった³⁾。

(5) 非臨床の一般薬理試験において、本剤が心電図検査でQT間隔の延長を示す可能性のあることが以下のように示唆されている。イヌブルキン線維を用いた刺激伝達試験(*in vitro*系)において、本剤は濃度依存的に再分極時間を延長させた。またhERG(ヒト電位依存性カリウムチャンネルの α サブユニットをコードする遺伝子)を発現させたヒト胚腎細胞を用いた*in vitro*試験において、本剤は遅延整流性カリウム電流を濃度依存的に阻害し、心筋の再分極阻害を示唆する結果が得られた。さらにイヌのテレメトリー試験では心電図には統計学的に有意な変化は認められなかったが、個別別にQTc間隔の投与前値と投与後2時間の値を検討した結果、5mg/kg投与群の6例中1例、50mg/kg投与群の6例中2例に10%を超えるQTc間隔の延長が認められた。

(6) イヌを用いた反復投与毒性試験の心電図検査では、回復性のあるPR間隔の延長及びII度の房室ブロックが単発的かつ少数例に認められた。

(7) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、投与量及び投与期間に依存すると考えられる角膜における異常(半透明化、混濁及び角膜上皮の萎縮等)がみられた。これらのうち、角膜混濁はイヌにおいてのみ認められたものの、回復試験終了時においても正常には回復しなかった。また、ラット角膜創傷モデルにおいて、創傷治癒を遅延させるものの、創傷治癒を完全に妨げないという以下の報告もある⁴⁾。[溶媒対照群では創傷誘発後84時間までに完全治癒したのに対し、本剤投与群(40及び80mg/kg/日)では、創傷誘発後108

または136時間後に治癒したが、創傷誘発後84時間以降は、溶媒対照群及び本剤投与群において、角膜上皮の損傷面積に統計学的な有意差は認められなかった。]

(8) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、皮膚(痂皮形成等)、腎臓(腎乳頭壊死等)及び卵巣(黄体数減少等)における所見が認められた。これらの所見は、本剤のEGFRチロシンキナーゼ阻害作用に起因した所見と考えられる。

(9) 2年間がん原性試験において、ラットの高用量(10mg/kg/日)投与群で有意な肝細胞腺腫(雌雄)と腸間膜リンパ節血管肉腫(雌)の発生増加が認められた。また、マウスの高用量(90mg/kg/日、125mg/kg/日を22週目から減量)投与群(雌)で有意な肝細胞腺腫の発生増加が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 日本人固形癌患者における本剤225mg^{±1)}単回及び反復経口投与時の血中濃度²⁾

日本人固形癌患者(n=6)に本剤225mgを単回経口投与したとき、本剤の吸収は緩徐で、最高血漿中濃度到達時間は概ね4時間であり、患者間で変動(3~12時間)がみられた。終末相における消失半減期は約30時間であった。

本剤225mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び単回及び反復投与時の薬物動態パラメータは以下の通りである。

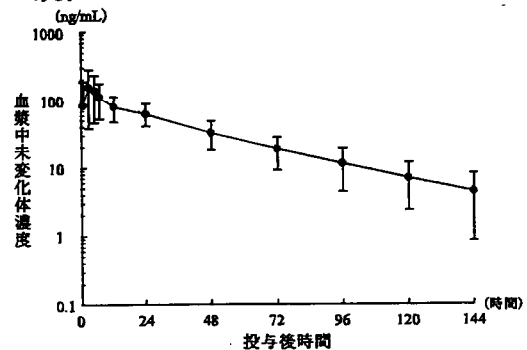


図 日本人固形癌患者における本剤225mg経口投与時の血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差, n=6, 片対数表示)

表 日本人固形癌患者における本剤225mg経口投与時の薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差, n=6)

	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{±2)} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
単回	188±120	4.0(3.0~12.0)	4968±2125	30.1±4.6
反復	384±194	5.0(3.0~7.0)	16660±10630	41.3±9.9

注1) 本剤の承認用量は250mg/日である。

注2) 中央値(範囲)

(2) 反復経口投与におけるトラフ濃度

日本人固形癌患者(n=6)に本剤225mg^{±1)}を1日1回14日間反復経口投与したとき、投与後7~10日目で定常状態に達した。投与第3、7、10及び14日目の投与前の血漿中未変化体濃度(トラフ濃度)を以下に示す。反復投与によりAUC_{0-∞}は約2~5倍増加した⁵⁾。また、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験において日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者に本剤250mgを投与したときの定常状態時のトラフ血漿中未変化体濃度は264±5.8(平均値±標準偏差)ng/mLであった⁶⁾。

表 日本人固形癌患者における本剤225mg経口投与時のトラフ血漿中未変化体濃度(ng/mL)の推移(平均値±標準偏差, n=6)

3日目	7日目	10日目	14日目
102±29.1	165±73.2	185±72.6	201±93.9

注1) 本剤の承認用量は250mg/日である。

(3) 日本人及び欧米人患者の薬物動態

第I相臨床試験において日本人⁵⁾及び欧米人⁷⁾固形癌患者に本剤を50~700mgの用量範囲で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた。また、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス解析の結果、有意な人種差は認められなかった⁶⁾。

(4) バイオアベイラビリティ

欧米人固形癌患者(n=17)における絶対バイオアベイラビリティは59%であった⁸⁾。

(5) 食事の影響

欧米人健康志願者(n=25)において、本剤を食後投与したときAUC及びC_{max}がそれぞれ37%及び32%増加したが、臨床上市に問題となる変化ではなかった⁹⁾。

2. 分布

欧米人固形癌患者(n=19)に本薬を静脈内持続投与したときの定常状態における分布容積は1400Lであった⁸⁾。

ヒトにおける血漿蛋白結合率は約90%であった。また、血清アルブミン及びα₁-酸性糖蛋白へ結合する¹⁰⁾。(in vitro)

3. 代謝

ヒト血漿中には、ゲフィチニブのO-脱メチル体、O,N-脱アルキル体、酸化脱フッ素体及びその他2種の代謝物が認められた。血漿中の主代謝物はO-脱メチル体であり、その濃度には大きな個体間変動がみられたが、未変化体と同程度の血漿中濃度を示した。O,N-脱アルキル体及び酸化脱フッ素体の血漿中濃度は未変化体の約3%以下であった。その他の代謝物はほとんど定量できなかった。

未変化体からO-脱メチル体への代謝にはCYP2D6が関与し、遺伝学的にCYP2D6活性が欠損した健康被験者(Poor metabolizer, n=15)では血漿中にO-脱メチル体は検出されなかった。また、その他の代謝経路では主にCYP3A4が関与し、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験においてO-脱メチル体の生成量は僅かであり、CYP3A4阻害剤の共存下でO-脱メチル体を除く代謝物の生成量は明らかに減少した。

以上のことから、肝臓が本薬の代謝クリアランスにおいて重要な役割を果たしているものと推察される。

4. 排泄

欧米人固形癌患者(n=19)に本薬を静脈内持続投与したときの血漿クリアランスは約500mL/分であった⁸⁾。

欧米人健康志願者(n=6)において未変化体及び代謝物の大部分は糞中に排泄され、尿中排泄は投与量の4%未満であった¹¹⁾。

胆管カニューレを施したラットの試験から¹⁴C標識ゲフィチニブを経口投与したとき、吸収量の約80%に相当する放射能が胆汁中に排泄されることが示された¹²⁾。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験⁵⁾

各種固形癌患者を対象に本剤50~700mg/日の用量で国内第I相臨床試験が行われ、適格例31例のうち5例にPR(非小細胞肺癌)、7例にNC(非小細胞肺癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、乳癌)が認められた。

2. 国際共同臨床試験¹³⁾

本剤単独投与による日本人及び外国人の進行非小細胞肺癌患者(化学療法による既治療例)を対象とした第II相国際共同臨床試験が実施されている。2001年5月時点までの集計(本剤250mg/日投与群)において、奏効率は18.4%(19/103)であり、そのうち、日本人における奏効率は27.5%(14/51)、外国人における奏効率は9.6%(5/52)であった。治療期間^{注1)}は日本人で平均105.7日、外国人で平均64.9日であった。

表 第II相国際共同臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果

	日本人	外国人	合計
奏効率 ^{注2)}	27.5%(14/51)	9.6%(5/52)	18.4%(19/103)
病勢コントロール率 ^{注3)}	70.6%(36/51)	38.5%(20/52)	54.4%(56/103)
症状改善率 ^{注4)}	48.5%(16/33)	32.4%(11/34)	40.3%(27/67)
病勢進行までの期間:中央値 (95%信頼区間:下限~上限)	114日 (86日~128日)	57日 (55日~66日)	83日 (61日~86日)

注1) 治療期間-未服薬日数

注2) 修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR)

注3) 修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR+SD)

注4) 肺癌サブスケール(LCS)のベストレスポンス
[LCS≥+2:改善, ≤-2:悪化, それ以外:不変]

3. 外国臨床試験¹⁴⁾

米国における本剤単独投与による進行非小細胞肺癌患者(2回以上の化学療法による既治療例)を対象とした第II相臨床試験の結果、2001年8月時点までの集計において、本剤250mg/日群の奏効率は11.8%(12/102)であった。治療期間^{注1)}は平均72.6日であった。

表 外国第II相臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果

奏効率 ^{注2)}	11.8%(12/102)
病勢コントロール率 ^{注3)}	42.2%(43/102)
症状改善率 ^{注4)}	43.1%(44/102)
病勢進行までの期間:中央値 (95%信頼区間:下限~上限)	59日(56日~86日)

注1) 投与開始日~最終投与日までの期間-無治療期間

注2) 修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR)

注3) 修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR+SD)

注4) 肺癌サブスケール(LCS)のベストレスポンス
[LCS≥+2:改善, ≤-2:悪化, それ以外:不変]

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

in vitro系において、ゲフィチニブは口腔扁平上皮癌株KBのEGF刺激による増殖を阻害した(IC₅₀:0.054μmol/L)¹⁵⁾。

ヒト腫瘍ヌードマウス移植系において、ゲフィチニブは12.5~200mg/kg/日の用量で非小細胞肺癌株A549、ヒト前立腺癌株Du145、ヒト外陰部腫瘍株A431、大腸癌株CR10、HCT15、HT29、LoVo、口腔扁平上皮癌株KB、卵巣癌株HX62に対して腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁵⁾。

2. 作用機序

ゲフィチニブは上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼを選択的に阻害し(EGFRチロシンキナーゼに対するIC₅₀は0.027μmol/Lであり、ErbB2、KDR、Flt-1、Raf、MEK-1及びERK-2に対する阻害作用はその100分の1以下)、腫瘍細胞の増殖能を低下させる¹⁵⁾。

また、DNA断片化¹⁶⁾及び組織形態学的観察^{17),18)}に基づき、ゲフィチニブがアポトーシスを誘導するとの報告がある。さらに、血管内皮増殖因子(VEGF)の産生抑制を介して腫瘍内の血管新生を阻害することも報告されている¹⁹⁾。

ゲフィチニブはこれらの作用に基づき悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすものと考えられるが、腫瘍退縮の作用機序の詳細は不明である。

3. 代謝物²⁰⁾

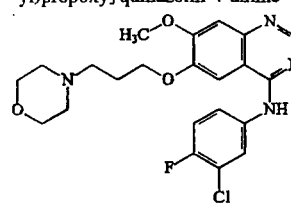
ヒトの主代謝物O-脱メチル体のEGF刺激下での細胞増殖に対する阻害作用はゲフィチニブの約14分の1であり、本代謝物の臨床効果への寄与は小さいと思われる。

【有効成分に関する理化学的見解】

一般名 : ゲフィチニブ(Gefitinib)(JAN)

化学名 : N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-4-amine

構造式 :



分子式 : C₂₂H₂₄ClFN₄O₃

分子量 : 446.90

融点 : 約195°C

分配係数 : 14000(1-オクタノール/pH9緩衝液)

性状 : 白色の粉末である。酢酸(100)、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、ピリジンにやや溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けにくく、メタノール、エタノール(99.5)、酢酸エチル、2-プロパノール、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。ゲフィチニブの溶解度はpHに依存する。低pH域ではやや溶けにくく、pH4~6の間で溶解度は大きく低下し、pH6以上においてはほとんど溶けない。

製剤(イレッサ錠250)の各pHにおける溶出率は上記のゲフィチニブの溶解度に関する知見と一致しており、pH5.0以下では15分以内に85%以上の溶出がみられたが、pHが増加するにつれて溶出率が次第に低下した。

表 イレッサ錠250の溶出率(%)

試験液	15分	30分	45分
pH1.2	101	102	-
pH3.0	90	96	-
pH4.0	89	94	96
pH5.0	87	96	96
pH6.8	<10	<10	<10
水	<10	<10	<10

【承認条件】

1. 手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。
2. 本薬の作用機序の更なる明確化を目的とした検討を行うとともに、本薬の薬理作用と臨床での有効性及び安全性との関連性について検討すること。また、これらの検討結果について、再審査申請時に報告すること。

【包装】

イレッサ錠250: [PTP]14錠

【主要文献】

- 1) 吉田茂: 医薬ジャーナル, 41(2), 772, 2005
- ** 2) 社内資料
- ** 3) Thatcher, N., et al.: Lancet, 366, 1527, 2005
- 4) Nakamura, Y., et al.: Exp. Eye Res., 72(5), 511, 2001
- 5) Nakagawa, K., et al.: Ann. Oncol., 14(6), 922, 2003
- 6) 社内資料
- 7) Ranson, M., et al.: J. Clin. Oncol., 20, 2240, 2002
- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- 10) 社内資料
- 11) 社内資料
- 12) 社内資料
- 13) Fukuoka, M., et al.: J. Clin. Oncol., 21, 2237, 2003
- 14) Kris, M. G., et al.: JAMA, 290(16), 2149, 2003
- 15) Wakeling, A. E., et al.: Cancer Res., 62, 5749, 2002
- 16) Ciardiello, F., et al.: Clin. Cancer Res., 6, 2053, 2000
- 17) Chan, K. C., et al.: Cancer Res., 62, 122, 2002
- 18) Albanell, J., et al.: J. Clin. Oncol., 20, 110, 2002
- 19) Ciardiello, F., et al.: Clin. Cancer Res., 7, 1459, 2001
- 20) 社内資料

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

☎ 0120-189-115

WEB SITE: <http://www.iressa.com>

**2006年5月改訂(第14版)
*2006年1月改訂

日本標準商品分類番号	
87424	
承認番号	Z0800AMY10113
薬価収載	1997年6月
販売開始	1997年6月
国際誕生	1994年11月
効能追加	2005年8月

0506-04710 D0160710

貯法: 避光して室温保存(〔取扱上の注意〕の項参照)

使用期限: 外箱及びラベルに表示

毒薬、指定医薬品、処方せん医薬品: 注意-医師等の処方せんにより使用すること

タキソイド系抗悪性腫瘍剤

タキソテル[®]注



ドセタキセル 水和物注射剤

sanofi aventis

【警告】

本剤の用量規制因子(Dose Limiting Factor, DLF)は好中球減少であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制(主に好中球減少)、重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められている。したがって、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、本剤の投与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、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者
- (2) 感染症を合併している患者
- (3) 発熱を有し感染症の疑われる患者

治療の開始に先立ち、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。

本剤の使用にあたっては添付文書を熟読のこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な骨髄抑制のある患者〔重症感染症等を併発し、致命的となることがある。〕
2. 感染症を合併している患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕
3. 発熱を有し感染症の疑われる患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕
4. 本剤又はポリソルベート80含有製剤^{※1}に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者〔本剤はポリソルベート80を含有する。〕
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

タキソテル注バイアル^{※1}

成分	1バイアル中の分量	
	2mL	0.5mL
有効成分	ドセタキセル水和物(ドセタキセルとして) 85.35mg(80mg)	21.34mg(20mg)
添加物	ポリソルベート80	適量

添付溶解液(13%エタノール溶液)^{※1}

成分	1バイアル中の分量	
	6mL	1.5mL
添加物	95%エタノール	764.4mg 191.1mg

※1: 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。

2. 性状

	pH ^{※2}	浸透圧比 ^{※3} (生理食塩液に対する比)	外観
タキソテル注バイアル	3.0~4.0	約1	黄色~黄褐色澄明の粘稠性の液
添付溶解液	—	—	無色澄明の液

※2: 本品の10w/w%水溶液について測定したとき

※3: 添付溶解液で溶解後、生理食塩液250又は500mLに混和したとき

【効能又は効果】 【用法及び用量】

効能又は効果	用法及び用量
乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m ² (体表面積)を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。なお、症状により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は70mg/m ² とする。
卵巣癌 食道癌 子宮体癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m ² (体表面積)を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。なお、症状により適宜減すること。

本剤の投与時には、原則として、添付溶解液全量に溶解して10mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに250又は500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和し、1時間以上かけて点滴静注する。

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

子宮体癌での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されていない。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/mm³未満であれば、投与を延期すること。

(2) 70mg/m²(体表面積)の用量では、60mg/m²投与時に比べ骨髄抑制が強くなるので注意すること。〔「4. 副作用」の項 臨床検査値異常参照〕

(注射液の調製法^{※4})

本剤は調製時の損失を考慮に入れ、表に示すように過量充填されているので、必ず下記調製法①に従い注射液の調製を行うこと。ただし、添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者に投与する場合は、調製法②の方法によること。

注) 主なポリソルベート80含有製剤についてはインタビューフォームをご参照ください。





バイアル	実充填量	
	80mg 製剤	20mg 製剤
タキソテール注 (ドセタキセルとして)	2.36mL (94.4mg)	0.61mL (24.4mg)
添付溶解液 (95%エタノール)	7.33mL (933.8mg)	1.98mL (252.3mg)

調製法①

- (1) タキソテール注バイアルに、添付溶解液全量 (80mg バイアル: 約7mL、20mg バイアル: 約1.8mL) を加えて澄明で均一になるまでゆっくりと泡立てないように転倒混和する (約45秒間)。溶液が均一であることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。この溶液 (プレミックス液) は1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。
- (2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

調製法②

- (1) タキソテール注の80mg バイアルには7mL、20mg バイアルには1.8mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液を加え、液が澄明で均一になるまで激しく振り混ぜる。ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置 (約10分間) し、溶液が均一であることを確認する。均一でない場合は均一になるまで混和を繰り返す。この溶液 (プレミックス液) は1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。
- (2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

※4: 詳しい調製法については、6頁の調製方法をご参照ください。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。]
- (2) 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。]
- (3) 肝障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。「10. その他の注意」の項(2)及び【薬物動態】の項参照]
- (4) 腎障害のある患者 [腎障害を増悪させるおそれがある。]
- (5) 浮腫のある患者 [浮腫を増悪させるおそれがある。]
- (6) 妊娠する可能性のある患者 [「2. 重要な基本的注意」の項(4)参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 重篤な骨髄抑制が高頻度に起こるので、下記の点に留意すること。
 - 1) 投与後は頻回に臨床検査 (血液検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
 - 2) 特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP上昇、発熱等の有無を確認する。発症又は増悪した場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- (2) 脳転移病巣に対する効果は確立されていないので、脳転移病巣に対しては他の治療法を考慮すること。
- (3) 心・循環器系に対する観察を十分に行うこと。(ときに心不全、血圧低下、不整脈、動悸等があらわれることがある。)
- (4) 動物実験 (ラット) では、胚・胎児毒性 (胚吸収・胎児死亡、発育遅延等) が認められ、催奇形性を示唆する所見も認められているので、以下の点に留意すること。
 - 1) 投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認すること。
 - 2) 妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。やむを得ず投与する場合には、本剤が妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える

可能性があることを十分に説明し、避妊を徹底するよう指導すること。

- 3) 本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。
- 5) 動物実験 (マウス、ラット、イヌ) において精巣毒性が認められているので、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。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
** 放射線照射	放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、肺陰影等が認められた場合には、本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと。	機序不明
	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、 クラリスロマイシン、 シクロスポリン、 ミダゾラム	副作用が強くあらわれることが考えられる。	これらの薬剤がP450-CYP3A4を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害され、その結果としてドセタキセルの血中濃度が上昇することが考えられる。

4. 副作用

副作用発現状況の概要 (承認時及び効能追加時)

単独投与による臨床試験において、治療関連死の疑われた症例が全投与症例1,029例中14例 (1.4%) に認められた。これらはいずれも、本剤の投与によって白血球減少、好中球減少を認め、うち感染症が誘発され肺炎又は敗血症が死因となったものが8例、敗血症ショックと肝不全により死亡したものが1例、感染症と糖尿病の増悪により死亡したものが1例、感染症後にDICから多臓器不全に移行し死亡したものが1例、腎不全によるもの、DICの疑いがあり多臓器不全によるもの又は間質性肺炎が疑われたものが各1例であった。

副作用

副作用は、前・後期第Ⅱ相臨床試験における安全性評価症例947例で検討された。なお、副作用の内容及び頻度について、60mg/m²と70mg/m²の用量による大きな差異は認められなかった。

主たる副作用発現率

評価基準	固形がん判定基準 ^{※5}				NCI-CTC ^{※6}	
	60mg/m ² ^{※7}		70mg/m ² ^{※8}		70mg/m ² ^{※9}	
副作用	全体	Grade3-4	全体	Grade3-4	全体	Grade3-4
脱毛	77.5% (585)	16.7% (126)	71.8% (79)	23.6% (26)	93.9% (77)	- ^{※10}
食欲不振	59.9% (452)	10.9% (82)	50.9% (56)	9.1% (10)	72.0% (59)	18.3% (15)
全身倦怠感	53.8% (406)	8.7% (66)	53.6% (59)	10.0% (11)	81.7% (67)	11.0% (9)
悪心	47.8% (361)	6.9% (52)	48.2% (53)	9.1% (10)	51.2% (42)	4.9% (4)
嘔吐					25.6% (21)	3.7% (3)
発熱	46.0% (347)	0.9% (7)	45.5% (50)	0.0% (0)	28.0% (23)	0.0% (0)
下痢	22.8% (172)	2.9% (22)	20.9% (23)	0.0% (0)	48.8% (40)	7.3% (6)

※5：「固形がん化学療法効果増強の判定基準」の「副作用の記載様式」による

※6：「National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2」による

※7：755例

※8：卵巣癌110例

※9：82例（食道癌 49例+子宮体癌 33例）

※10：NCI-CTCではGrade3-4の評価基準がない

臨床検査値異常

前・後期第Ⅱ相臨床試験において、次の様な臨床検査値異常が認められた。70mg/m²の用量では、60mg/m²投与時に比べ骨髄抑制がさらに強くあらわれ、好中球減少、ヘモグロビン減少等の発現率が高かった。

主たる臨床検査値異常発現率

検査項目	60mg/m ²	70mg/m ²	
白血球減少	全体	97.2% (733/754)	97.9% (188/192)
	2,000/mm ³ 未満	65.3% (492/754)	81.8% (157/192)
	1,000/mm ³ 未満	14.7% (111/754)	27.1% (52/192)
好中球減少	全体	95.2% (711/747)	98.4% (187/190)
	1,000/mm ³ 未満	84.6% (632/747)	90.0% (171/190)
	500/mm ³ 未満	60.6% (453/747)	73.7% (140/190)
ヘモグロビン減少	全体	50.9% (384/754)	78.1% (150/192)
	8.0g/dL 未満	7.7% (58/754)	16.7% (32/192)
血小板減少	全体	11.7% (88/753)	13.0% (25/192)
	50×10 ³ /μL 未満	3.2% (24/753)	1.6% (3/192)
AST(GOT)上昇	全体	20.1% (151/752)	31.8% (61/192)
	50IU以上	0.4% (3/752)	0.0% (0/192)
ALT(GPT)上昇	全体	20.2% (152/753)	26.6% (51/192)
	50IU以上	0.3% (2/753)	0.0% (0/192)
BUN上昇	全体	4.1% (31/754)	10.4% (20/192)
	61mg/dL 以上	0.7% (5/754)	0.5% (1/192)

好中球数の推移 (中央値)

用量	好中球数の Nadir ^{※11}	Nadir までの 期間	Nadir から2,000/mm ³ 以上に回復するまでの期間
60mg/m ²	527.5/mm ³	9日	8日 ^{※12}
70mg/m ²	412.0/mm ³	8日	6日 ^{※13}

※11：コース内最低値

※12：全1544コース中587コース (38.0%) で G-CSF を使用

※13：全439コース中281コース (64.0%) で G-CSF を使用

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制(頻度上記)…汎血球減少、白血球減少、好中球減少(発熱性好中球減少を含む)、ヘモグロビン減少、血小板減少等があらわれるので、血液検査を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用にも考慮すること。
- 2) ショック症状(0.1%)・アナフィラキシー様反応

(0.3%)…呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシー様反応があらわれることがあるので、十分に観察を行い、関連する徴候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。

- 3) 黄疸、肝不全、肝機能障害(頻度不明[※])…黄疸、肝不全、AST(GOT)・ALT(GPT)・ALPの著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い、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。
- 4) 急性腎不全(頻度不明[※])…急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行い、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。

※5) 間質性肺炎(0.2%)、肺線維症(頻度不明[※])…間質性肺炎、肺線維症があらわれることがある。「10. その他の注意」の項(4参照) また、放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状(放射線肺臓炎)があらわれることがある。「3. 相互作用」の項参照) 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。

- 6) 心不全(0.2%)…心不全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。
- 7) 播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.1%)…播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。症状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。
- 8) 腸管穿孔(0.1%)、胃腸出血(0.4%)、虚血性大腸炎(頻度不明[※])、大腸炎(0.1%)…腸管穿孔、胃腸出血、虚血性大腸炎、大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、吐血、下血、下痢等の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。
- 9) イレウス(頻度不明[※])…イレウス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。
- 10) 急性呼吸促進症候群(頻度不明[※])…急性呼吸促進症候群があらわれることがあるので、呼吸障害等がみられた場合には観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 急性膵炎(頻度不明[※])…急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

- 12) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、多形紅斑(頻度不明[※])…皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮疹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。
- 13) 心タンポナーデ、肺水腫(頻度不明[※])、浮腫・体液貯留(0.7%)…心タンポナーデ、肺水腫、緊急ドレーナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。「10. その他の注意」の項(1)参照)
- 14) 心筋梗塞、静脈血栓塞栓症(頻度不明[※])…心筋梗塞、静脈血栓塞栓症が報告されている。

- 15) 感染症(1.4%)…敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。
- 16) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明[※])…抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄の持続、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 17) その他、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall現象が報告されている。

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬・中止など適切な処置を行うこと。

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明 [※]
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐、下痢、口内炎、便潜血	腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥等	胃・十二指腸潰瘍、食道炎、しゃっくり
過敏症		アレルギー、発赤	痒痒感、潮紅等	
** 皮膚	脱毛	皮疹	色素沈着、爪疾患(爪剥離、変形、変色、爪下出血、爪下血腫、爪下膿瘍等)等	皮膚剥離、手足症候群、皮膚エリテマトーデス
精神・神経系		しびれ感	頭痛、意識喪失、見当識障害、めまい、昏迷、難聴、耳鳴、味覚異常、羞明、視力異常、不眠等	傾眠、視覚障害(閃光、光のちらつき、暗点)
神経・筋症状			筋肉痛、関節痛、筋力低下、脱力感、背部痛、痙攣等	
肝臓		AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP・ALP・LDH上昇	総ビリルビン上昇	
腎臓		蛋白尿、K・Na・Cl・Caの異常、BUN上昇	クレアチニン上昇、尿糖、血尿、乏尿、頻尿等	
循環器			血圧低下、血圧上昇、不整脈、動悸、頻脈等	
呼吸器			呼吸困難、咽頭炎、咳嗽等	血痰
その他	全身倦怠感	発熱、浮腫、総蛋白・アルブミン・A/G比・CK(CPK)異常	静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり、流涙等	涙道閉塞、脱水

承認時及び効能追加時安全性解析対象例947例。

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

副作用の発現に注意し、投与間隔及び投与量に留意すること。副作用があらわれた場合には、休薬、投与間隔の延長等の適切な処置を行うこと。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないこと。[動物実験(ラット)で胚・胎児致死作用、胎児及び出生児の発育・発達遅延、催奇形性を示唆する所見が認められている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されて

いる。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な合併症は、骨髄抑制、末梢性神経毒性及び粘膜炎である。過量投与が行われた場合には、患者を特別な設備下で管理し、バイタルサイン等を十分に監視すること。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

1) 溶解液に溶解後は速やかに輸液(生理食塩液又は5%ブドウ糖液)に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。

2) 他剤との混注を行わないこと。

3) 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

(2) 投与時

1) 必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

2) 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・壊死をお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。

10. その他の注意

(1) 外国における浮腫の発現とプレメディケーション:

本剤の1回投与量を通常100mg/m²としている欧米においては、浮腫の発現率及び重篤度が高く、これをおさえるため、コルチコステロイド経口剤による前投与(プレメディケーション)が行われている。前投与としては、デキサメタゾン(16mg/日、8mg1日2回)等のコルチコステロイドを、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ましいとされている。本剤100mg/m²を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記プレメディケーションを受けた患者では累積投与量(中央値)として818.9mg/m²以上、受けない患者では489.7mg/m²以上投与したときに浮腫の発現率が高くなるなどの報告がある。なお、本剤の投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。浮腫は下肢から発現し、3kg以上の体重増加を伴う全身性のものになる場合がある。急性の乏尿や低血圧を伴わないが、まれに脱水症を伴う。

(2) 外国での肝機能異常患者への投与:

外国において、本剤100mg/m²を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、血中アルカリホスファターゼ高値(正常域上限の2.5倍以上)を伴うトランスアミナーゼ高値(正常域上限の1.5倍以上)患者、又は血中ビリルビン高値(正常域上限以上)患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用の発現や副作用の増強・増悪が認められている。報告された副作用は、Grade 4の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等であり、治療関連死の危険性が増加すると警告されている。

(3) 変異原性試験のうち、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞(CHO-K1)を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

(4) 国内での非小細胞肺癌に対する35mg/m²の週1回投与方法(1日1回35mg/m²、1、8、15日目投与、4週毎に繰り返し)による第II相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に認められた。(承認外用法・用量)





【薬物動態】

注)本剤の承認された1回用量は60又は70mg/m²(体表面積)である。

1. 血漿中濃度¹⁾

(1)単回投与

各種固形癌患者24例にドセタキセル10~90mg/m²を60分以上かけて単回点滴静脈内投与したとき、血漿中濃度は点滴終了後漸減した。最高血漿中濃度(C_{max})及びAUC_{0-∞}は投与量依存的に増加した。

NONMEM解析によるpopulation pharmacokinetic parametersを用い、60mg/m²、60分点滴静脈内投与時をシミュレーションして求めた薬物動態パラメータは以下のようであった。α1-酸性糖蛋白(AAG)と肝機能障害がドセタキセルのクリアランス(CL)の主要な変動因子と考えられ、AST(GOT)又はALT(GPT)が60IU/L以上の患者ではクリアランスが21%減少した。

対象	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (min)	t _{1/2γ} (hr)	CL (L/hr/m ²)
母集団	2.0	2.9	6.3	46.4	18.8	20.4
肝機能障害時 ^{*14}	2.3	3.7	7.1	47.8	20.2	16.2

*14: AST(GOT)又はALT(GPT)が60IU/L以上

(2)反復投与

各種固形癌患者6例にドセタキセル20、50及び70mg/m²を3又は4週間隔で2コースから最大4コースまで反復点滴静脈内投与したとき、初回投与時と最終回投与時の血漿中濃度の推移に差はみられず、反復投与による体内動態の変化は認められなかった。

2. 分布²⁾

(参考) 担癌マウスにドセタキセルを単回静脈内投与したとき、肝等の広範な臓器・組織に速やかな分布が認められた。腫瘍組織における消失半減期(t_{1/2β})は20hr以上で他の臓器・組織に比べ長かった。

3. 代謝³⁾

ドセタキセルは肝のモノオキシゲナーゼにより酸化を受けて代謝され、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験により、この代謝にはP450-CYP3A4が関与しているものと考えられた。なお、主要代謝物の抗腫瘍効果はほとんど認められなかった。

4. 排泄

各種固形癌患者19例にドセタキセル10~90mg/m²を60~160分間かけて単回点滴静脈内投与したときの尿中排泄率を検討した結果、未変化体の48時間までの尿中排泄率はいずれも5%以下であった。外国で¹⁴C-ドセタキセル100mg/m²を60分間単回点滴静脈内投与した各種固形癌患者における薬物動態を検討した。投与後168時間までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ6.0%(n=3)及び74.1%(n=2)で、主排泄経路は糞中排泄であった。

5. 血漿蛋白結合率⁴⁾

外国で100mg/m²を60分間単回点滴静脈内投与した各種固形癌患者3例において、ドセタキセルの血漿蛋白結合率を検討したところ、点滴終了8時間までの測定において90%以上であった。

【臨床成績】

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌及び頭頸部癌について本剤の単独投与による後期第Ⅱ相臨床試験が60mg/m²の用量で実施され、増減量(50~70mg/m²)の行われた症例(乳癌21例、非小細胞肺癌32例、胃癌13例、頭頸部癌10例)を含む奏効率は、乳癌48.2%(67/139)^{6,7)}、非小細胞肺癌21.3%(32/150)^{8,9)}、胃癌17.1%(22/129)^{10,11)}、頭頸部癌20.6%(13/63)¹²⁾であった。卵巣癌、食道癌、子宮体癌における本剤の単独投与による後期第Ⅱ相試験は70mg/m²の用量で行われ、奏効率は、卵巣癌23.8%(15/63)¹³⁾、食道癌20.4%(10/49)¹⁴⁾、子宮体癌31.3%(10/32)¹⁵⁾であった。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果^{2, 16-23)}

*In vivo*において、ドセタキセルはマウスのMA16/C乳癌、MA13/C乳癌、MA44乳癌、Lewis肺癌、C38結腸腺癌、C51結腸腺癌、P03膵管腺癌、B16黒色腫及びL1210白血病、P388白血病に対して退縮を含む抗腫瘍作用を示した。また、ヒト乳癌株であるMC-8-JCK(充実腺管癌)、MC-2-JCK(充実腺管癌)、H-31(乳頭腺管癌)、及びヒト非小細胞肺癌株であるLu-99(大細胞癌)、Lu-61(中分化扁平上皮癌)、LC-11-JCK(乳頭型腺癌)に対し、細胞増殖抑制効果にとどまらず、腫瘍縮小効果を示した。この他にヒト胃癌細胞株(MKN-28、MKN-45、KKLS)、ヒト卵巣癌株(OVCAR-3)、ヒト食道癌株(H-190、H-204)、ヒト子宮体癌株(AN3CA)等にも抗腫瘍効果が認められている。

*In vitro*において、ドセタキセルはドキシソルピシン耐性P388白血病細胞では部分交叉耐性を示したが、カンプトテシン耐性株及び白金製剤耐性株に対する交叉耐性は認められなかった。

2. 作用機序²⁴⁾

ドセタキセルはチューブリンの重合を促進し、安定な微小管を形

成するとともに、その脱重合を抑制する。また、細胞内においては形態的に異常な微小管束を形成する。以上の作用により細胞の有糸分裂を停止させる。

【有効成分に関する理化学的見解】

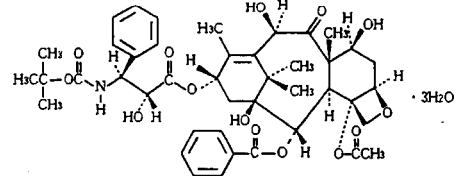
一般名: ドセタキセル 水和物 (docetaxel hydrate)

化学名: (-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4-acetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7,10-trihydroxy-9-oxotax-11-ene-13-yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropanoate trihydrate

分子式: C₆₃H₈₃NO₁₄ · 3 H₂O

分子量: 861.93

構造式:



性状: 白色の粉末である。

N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)及びジクロロメタンにやや溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

貯法: 遮光して室温保存(包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。)

【承認条件】

乳癌に対する本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査として、本剤単独投与又は本剤と他の適当な類似薬との併用療法及び他の適当な併用療法とで比較臨床試験を行ない、その結果を報告すること。

また、非小細胞肺癌に対する本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査として、本剤と他の適当な類似薬との併用療法及び他の適当な併用療法とで比較臨床試験を行ない、その結果を報告すること。

【包装】

タキソテール注: 80mg (2mL) × 1バイアル (添付溶解液付)
20mg (0.5mL) × 1バイアル (添付溶解液付)

【主要文献】

- 1) 田口鐵男 他: 癌と化学療法, 21(12), 1997, 1994
- 2) Bissery, M.C., et al.: Anti-Cancer Drugs, 6(3), 339, 1995
- 3) Shou, M., et al.: Pharmacogenetics, 8, 391, 1998
- 4) Sparreboom, A., et al.: Drug Metab. Dispos., 24(6), 655, 1996
- 5) de Valeriola, D., et al.: Proceedings of the American Association for Cancer Research, 34, 373, 1993
- 6) 田口鐵男 他: 癌と化学療法, 21(15), 2625, 1994
- 7) Adachi, I., et al.: British Journal of Cancer, 73, 210, 1996
- 8) 工藤翔二 他: 癌と化学療法, 21(15), 2617, 1994
- 9) 大槌泰亮 他: 癌と化学療法, 22(1), 59, 1995
- 10) 田口鐵男 他: 社内資料
- 11) 磨伊正義 他: 社内資料
- 12) 犬山征夫 他: 社内資料
- 13) 勝俣範之 他: 社内資料
- 14) Muro, K., et al.: Annals of Oncology, 15, 955, 2004
- * 15) Katsumata, N., et al.: British Journal of Cancer, 93, 999, 2005
- 16) Bissery, M.C., et al.: Cancer Research, 51(18), 4845, 1991
- 17) Bissery, M.C., et al.: Proceedings of the American Association for Cancer Research, 35, 327, 1994
- 18) Riou, J.F., et al.: Biochemical and Biophysical Research Communications, 187(1), 164, 1992
- 19) Tanaka, M., et al.: European Journal of Cancer, 32A(2), 226, 1996
- 20) Dykes, D.J., et al.: Investigational New Drugs, 13, 1, 1995
- 21) Kelland, L.R., et al.: Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 30(6), 444, 1992
- * * 22) 赤藤修司 他: 癌と化学療法, 33(3), 337, 2006
- * 23) 赤藤修司 他: 癌と化学療法, 32(10), 1437, 2005
- 24) Ringel, I., et al.: Journal of the National Cancer Institute, 83(4), 288, 1991

*【文献請求先】

サノフィ・アベンティス株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
☎0120-109-905 FAX(03)6301-3010

タキソテール[®]注 調製方法

本剤はドセタキセル水和物注射剤で、最高用量は70mg/m²です。

調製法① 添付溶解液を使用する場合

本剤の添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者には使用しないこと。投与前に必ず問診等を実施してアルコール過敏の有無を確認し、アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、右記の方法（調製法②）で調製すること。

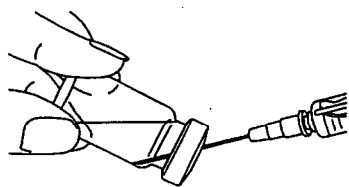
1 タキソテール注と添付溶解液（20mg 製剤と80mg 製剤）
タキソテール注バイアル及び添付溶解液を用意する。

2 調製用のシリンジとニードル

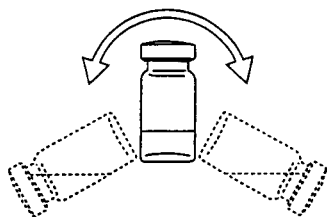
添付溶解液を全量抜き取るには、80mg 製剤には10mL シリンジと18G~22G ニードルが、20mg 製剤には2.5mL~5 mL シリンジと21G~23G ニードルが推奨される。

3 添付溶解液の抜き取り

添付溶解液は、必ず全量（80mg バイアル：約7 mL、20mg バイアル：約1.8mL）を抜き取り、タキソテール注バイアルに注入する。抜き取る時は、バイアルを倒立させ斜めにし、バイアルの肩に溜めた溶解液を抜き取るようにする。



4 プレミックス液（タキソテール注と添付溶解液の混合液）の調製
添付溶解液を注入した後、直ちにタキソテール注バイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約45秒間）。



5 プレミックス液の内容確認

タキソテール注バイアルの混和が終わったら、溶液が澄明で均一に混和していることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。均一でない場合は、均一になるまで混和を繰り返す。このプレミックス液は、1 mL 中に10mg のドセタキセルを含有する。

6 必要量の抜き取り

タキソテール注の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mg のときには、プレミックス液を7 mL 抜き取る。

7 点滴用ボトルへの注入

抜き取ったプレミックス液を250又は500mL の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。（調製後は速やかに使用すること）

調製時の注意事項：

- 1) プレミックス液調製後は速やかに輸液（生理食塩液又は5%ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。
- 2) 他剤との混注を行わないこと。
- 3) 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

点滴投与時の留意事項：

エアークラップをゴム栓に刺すとボトル内に気泡が発生することがあるので、エアークラップはボトル上部に刺すこと。

調製法② 添付溶解液を使用しない場合

アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、下記の方法により調製すること。

1 タキソテール注（20mg 製剤と80mg 製剤）と調製用輸液

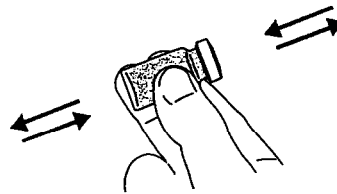
タキソテール注バイアルと調製用の生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用意する。

2 生理食塩液又はブドウ糖液の注入

本剤は過量充填されているため、80mg バイアルには7 mL、20mg バイアルには1.8mL の生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用いて溶解する。

3 プレミックス液（タキソテール注と調製用輸液の混合液）の調製

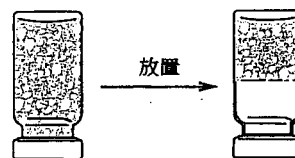
タキソテール注バイアルに生理食塩液又は5%ブドウ糖液を注入したら、直ちに激しく振り混ぜる。



4 プレミックス液の内容確認

タキソテール注バイアルの混和が終わったら、ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約10分間）し、溶液が澄明で均一に混和していることを確認する。均一でない場合（例えば、ゼリー様の塊が浮遊している場合など）、均一になるまで混和を繰り返す。

このプレミックス液は、1 mL 中に10mg のドセタキセルを含有する。



5 必要量の抜き取り

タキソテール注の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mg のときには、プレミックス液を7 mL 抜き取る。

6 点滴用ボトルへの注入

抜き取ったプレミックス液を250又は500mL の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。（調製後は速やかに使用すること）

*製造販売：

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号