

**2006年10月改訂 (第15版)
*2006年5月改訂

日本標準商品分類番号

87424

貯法：遮光して室温保存（【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

タキソテール®注



ドセタキセル 水和物注射剤

1006-04711 D0160711

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

タキソテール注バイアル^{※1}

成分	1 バイアル中の分量	1 バイアル中の分量	
		2 mL	0.5 mL
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	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	1 バイアル中の分量	
		6 mL	1.5 mL
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
タキソテール注 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あらわれ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^{※1}）

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7 mL、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 1 mL 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 1 mL 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(5)参照]

2. 重要な基本的注意

- (1)重篤な骨髄抑制が高頻度起こるので、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)本剤による重篤な過敏症状があらわれることがあるので、特に本剤の初回及び第2回目の投与時は、観察を十分に行うこと。過敏症状は本剤の投与開始から数分以内に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、脈拍数等) 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。重篤な過敏症状 (呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等) が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、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。[「4. 副作用」の項(1)及び「10. その他の注意」の項(1)参照]

(4)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。)

(5)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。

(6)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}	
用量	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関しても考慮すること。

*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、直ちに投与を中止し、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) 急性膀胱炎(頻度不明[※])…急性膀胱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量の増加、痙攣、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	掻痒感、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)投与时

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)外国における前投与:

本剤の1回最大投与量を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、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン(16mg/日、8mg 1日2回)等を、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。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症(アナフィラキシーショック)による死亡例が報告されている。

また、浮腫に関しては以下のような報告がある。

・本剤100mg/m²を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与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った。

・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が、急性の乏尿や低血圧は伴わない。まれに脱水症及び肺水腫が報告されている。

(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週毎に繰り返す)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²⁻⁴⁾

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⁵⁾

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(OVCA9

-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ソルビシン耐性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知見】

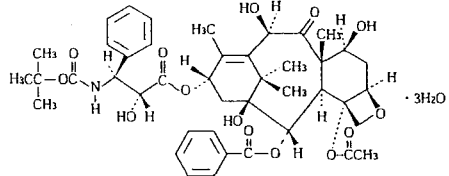
一般名:ドセタキセル 水和物(docetaxel hydrate)

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

分子式:C₄₈H₅₄N₂O₁₁・3H₂O

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) 大野泰亮 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3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）

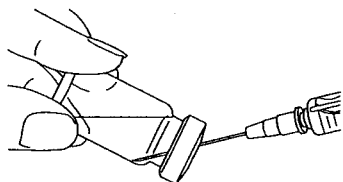
タキソテール注バイアル及び添付溶解液を用意する。

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。

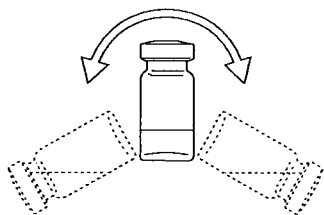
3 添付溶解液の抜き取り

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。

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

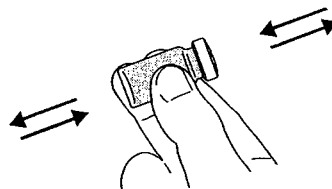
タキソテール注バイアルと調製用の生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用意する。

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。

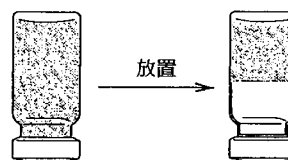
3 プレミックス液（タキソテール注と調製用輸液の混合液）の調製

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：

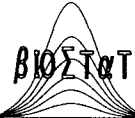
サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

ゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験の結果に対する統計的考察

北里大学薬学部 臨床統計部門

● 竹内正弘



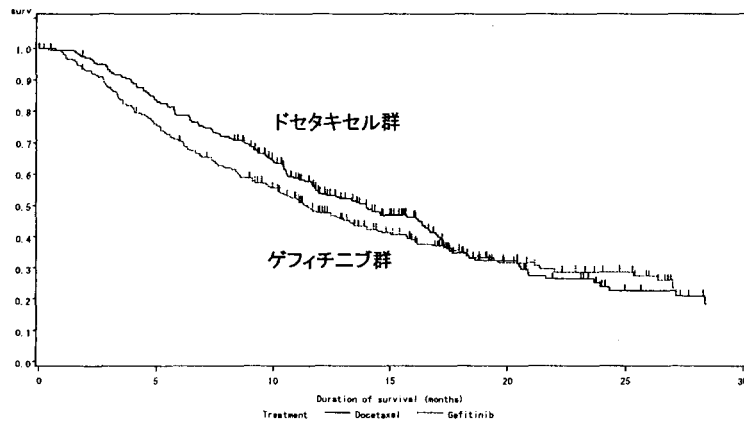
スポンサーの解析結果に対する見解

- 比較群間のバランスはとれており、無作為化が正しく機能し、群間の比較可能性が確保されていると考えられる。
- Cox回帰モデルは比較群間のハザード比(瞬間的な死亡比率)が時間の経過に関わらず一定であることを前提としている。本試験においては、上記の前提が成り立っているとは考え難い結果が得られていることから、今回の主たる解析結果*から治療効果(ゲフィチニブの非劣性)を評価することは難しいと考える。

* 時間によらず一定と仮定したハザード比の推測

生存時間曲線

生存時間曲線: 時間による生存率の経過



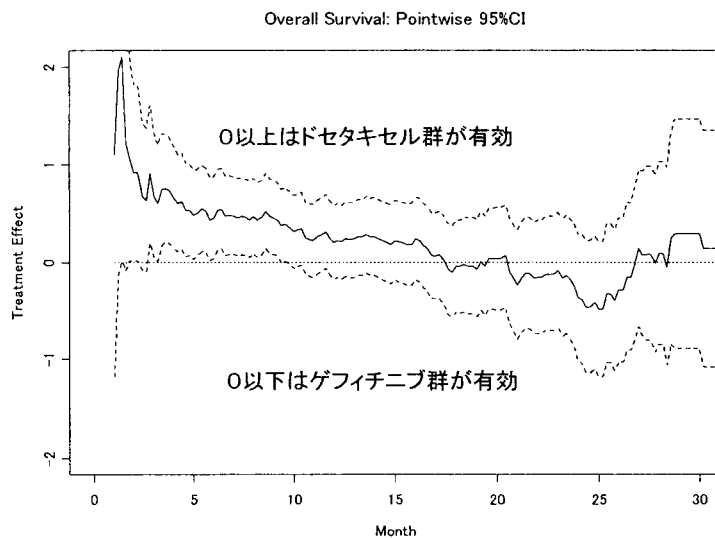
Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine.

北里大学での追加解析

- ドセタキセル群に対するゲフィチニブ群の治療効果が時間依存的に変化する現象を捉えることを目的として、時点毎の生存率を評価指標として、治療効果を時点毎に推測した。
- 結果は次ページ

Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine.

時点別の治療効果



Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine.

追加解析結果の解釈

- 今回の研究集団における、ドセタキセルに対するゲフィチニブの治療効果は以下の通り。
- 早期(1年未満)の時点における生存率について、治療効果の95%信頼区間(Pointwise)から、ドセタキセル群がゲフィチニブ群よりも優れていることが示唆された。
- 24ヵ月時点前後では、治療効果の点推定値の結果からはゲフィチニブ群が良かった。しかしながら、その信頼区間は広く、これらの時点でゲフィチニブ群がドセタキセル群より優れているということは積極的には言い難い結果である。

Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine.

まとめ

- 具体的にどのような人がどの治療でより恩恵を受けるかということは、予測因子および予後因子の探索など、詳細な解析（現在実施中）が必要となるが、それらはいずれもad hocな探索的解析であり、そこから得られた新たな仮説については別途検証すべきである。
- 予測因子および予後因子を特定できたとしても、治療効果が時点毎に異なる結果の場合、治療法の選択はリスク・ベネフィットバランス（早期の生存率を重視するのか、2年後の生存率をより重視するのか）に基づく判断によって決定されることとなろう。
- 少なくとも、現時点では、今回の試験対象集団では平均的な意味で、早期生存率についてはドセタキセル群が優れていることが示唆された。24ヶ月前後ではゲフィチニブ群の生存率はよかったが、しかしながら、積極的には言い難いと判断する。

平成19年2月1日（木） 時

平成18年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会
安全対策調査会における検討の結果について

本日、開催された標記会議における検討の結果について、別紙のとおりお知らせします。

平成19年2月1日

薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会
安全対策調査会

ゲフィチニブに係る第Ⅲ相試験の結果及び ゲフィチニブ使用に関する当面の対応に関する意見

本調査会において、企業から提出された「1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行／転移性（ⅢB期／Ⅳ期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験」（以下「第Ⅲ相試験」という。）の結果について検討を行った。

第Ⅲ相試験の結果及びゲフィチニブ使用に関する当面の対応に関する意見は、次のとおりである。

第1 第Ⅲ相試験の結果について

1 結果の信頼性について

第Ⅲ相試験については、無作為化が正しく機能し、群間の比較可能性は確保されていると考えられた。

なお、第Ⅲ相試験は、ゲフィチニブの承認条件として国内で実施された試験であることから、その結果の信頼性について確認を行う必要があると考えられた。

2 有効性について

(1) 第Ⅲ相試験の主要評価項目である全生存期間については、市販後臨床試験実施計画書に基づき、Cox回帰分析が行われた。

(2) 企業から、上記(1)の解析の結果、

①全生存期間におけるゲフィチニブ群のドセタキセル群に対する非劣性を示すことはできなかった（ハザード比=1.12(95%信頼区間0.89~1.40)）、

②全生存期間において両群間に統計的に有意な差があることは示されなかった、

③全生存期間に与える後治療^{注)}の影響を評価することは困難であった、等の報告があった。

注) 別添参照

(3) 上記(1)の解析は、全生存期間におけるドセタキセル群に対するゲフィチニブ群の効果が時間の経過にかかわらず一定であることを前提としているが、第Ⅲ相試験においては、当該効果が時間依存的に変化するという結果が出ており、その前提が成り立っているとは言い難い結果であった。また、後治療として、ゲフィチニブ群については87例(36%)にドセタキセルの投与が、ドセタキセル群については130例(53%)にゲフィチニブの投与が行われていることが、結果の解釈を難しくしていると考えられた。

(4) (3)のことから、第Ⅲ相試験の主要評価項目である全生存期間について、ドセタキセル群に対するゲフィチニブ群の治療効果が時間依存的に変化する現象を捉えることを目的として、時点ごとの生存率を評価指標として治療効果を時点ごとに推測する解析を行った。その結果、投与初期における生存率については、ドセタキセル群がゲフィチニブ群よりも優れていることが示唆され、また、投与24ヶ月時点前後における生存率については、その信頼区間が広いいため、この時点前後においてゲフィチニブ群がドセタキセル群よりも優れているということは積極的には言い難いが、治療効果の点推定値の結果からはゲフィチニブ群がドセタキセル群よりも良かった。

上記の結果及び臨床家の意見を踏まえると、1又は2レジメンの化学療法歴(少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。)を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はないと考えられた。

なお、上記の結果については、患者背景、後治療の影響などが考えられるが、今回の解析結果からは、その理由を明らかにすることができなかったことから、これらの影響などについて、更に詳細な解析を実施する必要があると考えられた。

3 安全性について

第Ⅲ相試験における急性肺障害・間質性肺炎の発現頻度及び死亡率を含むゲフィチニブの副作用の発現状況については、最新の添付文書等に記載されているものと同程度であると考えられた。

第2 ゲフィチニブ使用に関する当面の対応について

1 上記第1の3のとおり、ゲフィチニブの副作用の発現状況については、最新の添付文書等に記載されているものと同程度であることを考慮すると、安全性に関しては、引き続き、少なくとも投与開始後4週間は入院又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行うなど、添付文書に記載

されている安全対策を継続しつつ、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師による使用を徹底するなど、現在の安全対策を継続することが適当である。

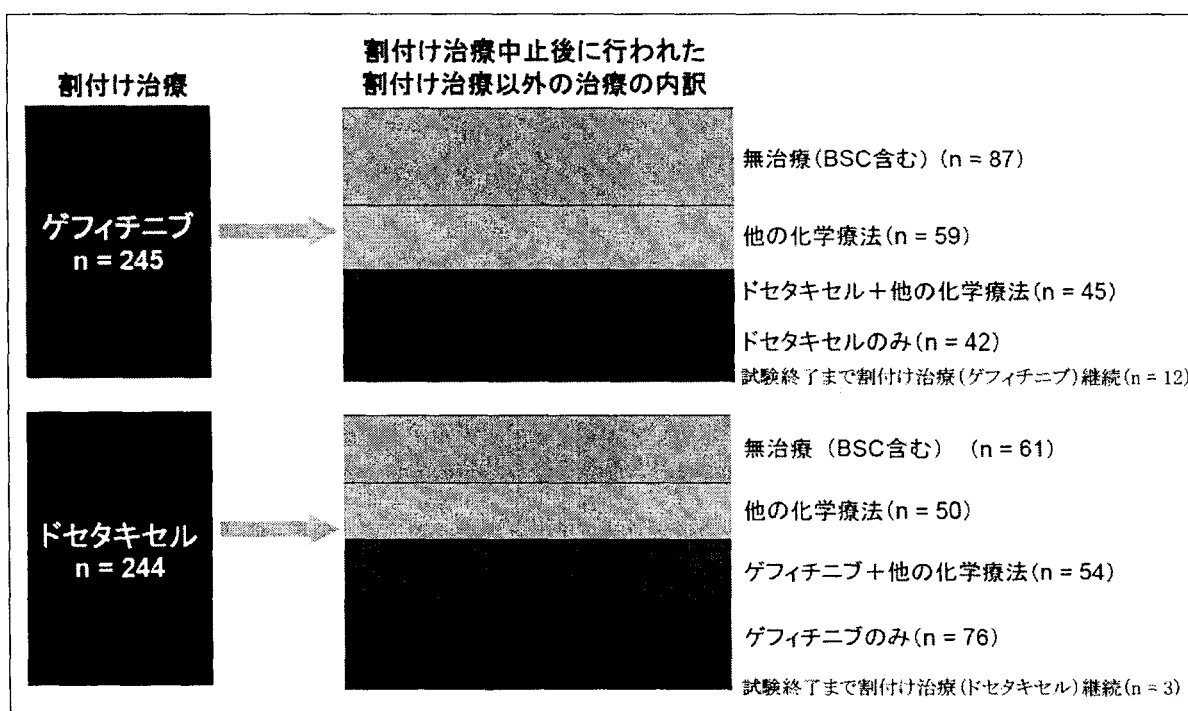
- 2 また、上記第1の2(4)の投与初期における生存率についてはドセタキセル群がゲフィチニブ群よりも優れていることが示唆されたという第Ⅲ相試験の解析結果を踏まえると、厚生労働省は、下記3の詳細な解析の結果が報告されるまでの間、予防的な対応として、1又は2レジメンの化学療法歴（少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。）を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はない旨について、第Ⅲ相試験の結果とともに、患者に十分な説明が行われるよう、企業に対し、医薬関係者に速やかに情報提供するよう指導することが適当である。
- 3 ゲフィチニブの臨床的有用性を評価するためには、上記第1の2(4)で示唆された結果を確認するとともに、患者背景、後治療の影響、未整理のデータなどについて更に詳細な解析を行い、その結果について検討する必要があると考えられることから、厚生労働省は、統計専門家に対し、第Ⅲ相試験の結果のうち有効性に係る詳細な解析を依頼し、その結果を当調査会に報告することが適当である。また、企業に対しても、同様に詳細な解析を行い、その結果を当調査会に報告するよう指導することが適当である。
- 4 上記3の詳細な解析を行う上で、第Ⅲ相試験に係る資料の信頼性が確保されていることが重要であることから、厚生労働省は、当該資料が、「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」に従って収集され、かつ、作成されたものであることを速やかに確認することが適当である。
- 5 患者情報の把握、ゲフィチニブの有効性と関係するEGFR遺伝子変異の解明等については、平成17年3月24日に開催されたゲフィチニブ検討会における当面の対応についての意見を踏まえ、企業は、随時、医薬品等安全対策部会に対応状況の報告を行ってきているが、より一層の取組みを図ることが適当である。

第Ⅲ相試験における後治療について

第Ⅲ相試験のプロトコール上、増悪以外の理由により、割り付けられた薬剤（ゲフィチニブ又はドセタキセル）の投与を中止した症例では、投与中止後「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン」により増悪を確認するまでは後治療を開始しないとされている。

また、後治療として、割り付けられた薬剤の再投与又は割り付けられなかった方の薬剤を含む治療を実施しない（ただし、患者の希望がある場合は、その限りではない。）こととされている。

その他の後治療に関しては、制限しないこととされている。



《企業提出資料より抜粋（平成19年2月1日安全対策調査会）》