

薬事・食品衛生審議会  
医薬品部会  
第二次  
議事

〔審議事項〕

議題1 医薬品はしか風しん混合生ワクチン「北研」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題2 医薬品ピダーザ注射用100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題3 ボルテゾミブを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

議題4 コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

〔報告事項〕

議題1 医薬品タキソテル点滴静注用20mg及び同点滴静注用80mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医薬品パルミコート吸入液0.25 mg及び同吸入液0.5 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題4 医療用医薬品の承認条件の解除について

〔その他〕

議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

平成 22 年 10 月 25 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

販 売 名 ( 会 社 名 )	製造・輸 入・製販 別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 はしか風しん混合生ワクチン 「北研」  (学校法人 北里研究所)	製 販	承 認	乾燥弱毒生麻しん風し ん混合ワクチン	麻しん及び風しんの予防を効 能・効果とする新有効成分含有 医薬品	8 年	原体：劇薬 (予定) 製剤：劇薬 (予定) 生物由来製品 (予定)
2 ビダーザ注射用 100mg  (日本新薬(株))	製 販	承 認	アザシチジン	骨髄異形成症候群を効能・効果 とする新有効成分含有医薬品  【希少疾病用医薬品】	10 年	原体：劇薬 (予定) 製剤：劇薬 (予定)
<報告品目>						
3 タキソテール点滴静注用20mg 同 点滴静注用80mg  (サノフィ・アベンティス(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	ドセタキセル水和物	乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭 頸部癌、卵巣癌を効能・効果と する新用量医薬品	—	原体：毒薬 (済) 製剤：毒薬 (済)
4 パルミコート吸入液0.25 mg 同 吸入液0.5 mg  (アストラゼネカ(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	ブデソニド	気管支喘息を効能・効果とする 新用量医薬品	—	原体：劇薬 (済) 製剤：非該当 (済)

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	ボルテゾミブ	<p>初発の多発性骨髄腫</p> <p>※ 本剤は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として2006年10月に国内で承認されている。 多発性骨髄腫(MM)総患者数は、厚生労働省統計表データベース(2005年)によると11,000人と報告されており、希少疾病用医薬品の指定要件である5万人未満である。 MMは治療が期待できない予後不良の造血器悪性腫瘍であり、標準的療法として自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が行われているが、忍容性の問題から通常65歳以上の患者は対象とならない。造血幹細胞移植の適応とならない未治療のMMに対してはMP療法(メルファラン/プレドニゾン)などの多剤併用化学療法が行われてきたが、欧米における臨床試験により、MP療法に本剤を併用するMPB療法の高い有効性が示された。本剤の初回治療は欧米等世界76ヶ国で既に承認されており、国内第Ⅱ相試験が進行中である。</p> <p>マントル細胞リンパ腫</p> <p>※ 本剤は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として2006年10月に国内で承認されている。 悪性リンパ腫の患者数は、厚生労働省による平成20年患者調査では、約53,000人と報告されている。マントル細胞リンパ腫(MCL)に分類される患者数は、悪性リンパ腫全体の約2.8%と報告されていることから、約1,500人と推定され、希少疾病用医薬品の指定要件である5万人未満である。 MCLは、非ホジキンリンパ腫において予後不良な組織型の一つであり、標準的治療法は確立していない。再発又は難治性の既存治療が無効であったMCL患者を対象にした海外第Ⅱ相臨床試験において、本剤の完全奏効は8%、部分奏効と合わせた奏効率は32%であった。 本剤の2次治療以降の使用は米国等38ヶ国で既に承認されており、また、初回治療について適応を拡大するための国際共同第Ⅲ相臨床試験が進行中である。日本もこの国際共同試験に参加している。</p>	ヤンセン ファーマ株式会社

2	<p>コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム</p>	<p>&lt;適応菌種&gt; 本剤に感性の多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性菌          &lt;適応症&gt; 各種感染症</p> <p>※MDRPによる感染症患者は、年間約500件から700件の範囲で推移し、多剤耐性アシネトバクター感染症患者は、2005年以降申請日(2010年8月10日)までの症例報告として32例が確認されている。また、その他の多剤耐性グラム陰性菌感染症患者は、2005年以降申請日までの症例報告として5例が確認されており、これらの結果から、詳細な患者数は不明であるものの、本剤の予定される効能・効果から考えると、本剤の対象患者数は限定的であり、希少疾病用医薬品の指定要件である5万人未満であると考えられる。          本剤は欧米等の海外で承認されており、国内の開発状況については、現在、臨床試験を実施中である。</p>	<p>グラクソ・スミスクライン株式会社</p>
---	---------------------------	---	-------------------------

## (報道発表用)

1	販売名	タキソテール点滴静注用 20mg、同 80mg									
2	一般名	ドセタキセル水和物									
3	申請者名	サノフィ・アベンティス株式会社									
4	成分・含量	<p>&lt;タキソテール点滴静注用 バイアル&gt;</p> <p>1 バイアル中：</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 25%; text-align: center;">(2 mL 中)</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">(0.5 mL 中)</td> </tr> <tr> <td>ドセタキセル水和物</td> <td style="text-align: center;">85.35 mg</td> <td style="text-align: center;">21.34 mg</td> </tr> <tr> <td>(ドセタキセルとして)</td> <td style="text-align: center;">(80 mg)</td> <td style="text-align: center;">(20 mg)</td> </tr> </table>		(2 mL 中)	(0.5 mL 中)	ドセタキセル水和物	85.35 mg	21.34 mg	(ドセタキセルとして)	(80 mg)	(20 mg)
	(2 mL 中)	(0.5 mL 中)									
ドセタキセル水和物	85.35 mg	21.34 mg									
(ドセタキセルとして)	(80 mg)	(20 mg)									
5	用法・用量	<p>乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌</p> <p>通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60 mg/m<sup>2</sup> (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、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75 mg/m<sup>2</sup> とする。</p> <p>卵巣癌</p> <p>通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70 mg/m<sup>2</sup> (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、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75 mg/m<sup>2</sup> とする。</p> <p>食道癌、子宮体癌</p> <p>通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70 mg/m<sup>2</sup> (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、患者の状態により適宜減量すること。</p> <p>前立腺癌</p> <p>通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして75 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1時間以上かけて3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。</p> <p>(下線部は今回変更)</p>									
6	効能・効果	乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌、前立腺癌									
7	備考	<p>本剤は、タキソイド系抗悪性腫瘍剤である。</p> <p>添付文書(案)は別紙として添付</p>									

貯法：遮光して室温保存（【取扱い上の注意】の項参照）

使用期限：外箱に表示

\*毒薬、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<sup>®</sup>点滴静注用80mg

タキソテール<sup>®</sup>点滴静注用20mg



ドセタキセル水和物注射剤

	タキソテール 点滴静注用80mg	タキソテール 点滴静注用20mg
* 承認番号	22100AMX01369	22100AMX01407
* 薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	1997年6月	1997年6月
国際誕生	1994年11月	1994年11月
再審査結果	2008年2月	2008年2月
効能追加	2008年8月	2008年8月

0909-04718 D0160718

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髓抑制（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) 重篤な骨髓抑制のある患者
- 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. 重篤な骨髓抑制のある患者 [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<sup>(注)</sup>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】

タキソテール点滴静注用バイアル<sup>\*1</sup>

販売名	タキソテール 点滴静注用80mg	タキソテール 点滴静注用20mg	
	1 バイアル中の分量		
成分	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
性状	黄色～黄褐色澄明の粘稠性の液		
pH <sup>*2</sup>	3.0～4.0		
浸透圧比 <sup>*3</sup>	約1 (生理食塩液に対する比)		

添付溶解液(13%エタノール溶液)<sup>\*1</sup>

成分	1 バイアル中の分量	
		6 mL
95%エタノール	764.4mg	191.1mg
性状	無色澄明の液	

\*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：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 <sup>2</sup> （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、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m <sup>2</sup> とする。
卵巣癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m <sup>2</sup> （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、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m <sup>2</sup> とする。
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 <sup>2</sup> （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、患者の状態により適宜減量すること。

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。

効能又は効果	用法及び用量
前立腺癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして75mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を1時間以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1)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。  
 (2)前立腺癌では本剤は外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された患者を対象とすること。

〈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/mm<sup>3</sup>未満であれば、投与を延期すること。  
 \*\* (2)本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。〔「2. 重要な基本的注意」の項(1)、「4. 副作用」〈国内臨床試験成績〉の「臨床検査値異常」及び「重大な副作用」の項1)参照〕  
 (3)本剤の投与時には、通常、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こと。〔下記（注射液の調製法）及び「9. 適用上の注意」の項参照〕

（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。

バイアル	実充填量	
	80mg 製剤	20mg 製剤
タキソテール点滴静注用 （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)タキソテール点滴静注用バイアルに、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)タキソテール点滴静注用の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、8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にかかるので、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、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと（日本人を対象とした臨床試験において、前立腺癌患者（70mg/m<sup>2</sup>）では他癌腫の患者（70mg/m<sup>2</sup>）よりも感染症等の発現割合が高かった）。〔「4. 副作用」の項参照〕  
 (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に指導すること。

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

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるので、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。【薬物動態】の項参照  
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 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

#### 〈国内臨床試験成績〉

単独投与及びホルモン不応性転移性前立腺癌におけるブレドニゾロンとの併用による国内臨床試験において、治療関連死の疑われた症例が全投与症例1,072例中14例(1.3%)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。

なお、前立腺癌においては、安全性評価症例43例中、Grade3以上の感染症が10例(23.3%)、間質性肺炎が2例(4.7%)と高い割合で認められた。

(承認時及び効能追加時)

#### 副作用

副作用は、国内前・後期第Ⅱ相臨床試験における安全性評価症例990例で検討された。なお、副作用の内容及び頻度について、60mg/m<sup>2</sup>と70mg/m<sup>2</sup>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 <sup>※5</sup>				NCI-CTC <sup>※6</sup>			
	60mg/m <sup>2</sup> <sup>※7</sup>		70mg/m <sup>2</sup> <sup>※8</sup>		70mg/m <sup>2</sup> <sup>※9</sup>		70mg/m <sup>2</sup> (前立腺癌) <sup>※10</sup>	
用量	全体	Grade3-4	全体	Grade3-4	全体	Grade3-4	全体	Grade3-4
副作用	全体	Grade3-4	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)	— <sup>※11</sup>	88.4% (38)	— <sup>※11</sup>
食欲不振	59.9% (452)	10.9% (82)	50.9% (56)	9.1% (10)	72.0% (59)	18.3% (15)	65.1% (28)	2.3% (1)
全身倦怠感	53.8% (406)	8.7% (66)	53.6% (59)	10.0% (11)	81.7% (67)	11.0% (9)	53.5% (23)	0.0% (0)
悪心	47.8% (361)	6.9% (52)	48.2% (53)	9.1% (10)	51.2% (42)	4.9% (4)	32.6% (14)	0.0% (0)
嘔吐					25.6% (21)	3.7% (3)	11.6% (5)	0.0% (0)
発熱	46.0% (347)	0.9% (7)	45.5% (50)	0.0% (0)	28.0% (23)	0.0% (0)	7.0% (3)	0.0% (0)
下痢	22.8% (172)	2.9% (22)	20.9% (23)	0.0% (0)	48.8% (40)	7.3% (6)	30.2% (13)	0.0% (0)
感染症	2.0% (15)	0.8% (6)	0.0% (0)	0.0% (0)	23.2% (19)	11.0% (9)	72.1% (31)	23.3% (10)

※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: 前立腺癌43例

※11: NCI-CTC では Grade3-4 の評価基準がない

#### 臨床検査値異常

国内前・後期第Ⅱ相臨床試験において、次のような臨床検査値異常が認められた。70mg/m<sup>2</sup>の用量では、60mg/m<sup>2</sup>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 <sup>2</sup>	70mg/m <sup>2</sup> <sup>※12</sup>	70mg/m <sup>2</sup> (前立腺癌)	
白血球減少	全体	97.2% (733/754)	97.9% (188/192)	97.7% (42/43)
	2,000/mm <sup>3</sup> 未満	65.3% (492/754)	81.8% (157/192)	81.4% (35/43)
	1,000/mm <sup>3</sup> 未満	14.7% (111/754)	27.1% (52/192)	20.9% (9/43)
好中球減少	全体	95.2% (711/747)	98.4% (187/190)	95.3% (41/43)
	1,000/mm <sup>3</sup> 未満	84.6% (632/747)	90.0% (171/190)	93.0% (40/43)
	500/mm <sup>3</sup> 未満	60.6% (453/747)	73.7% (140/190)	74.4% (32/43)
ヘモグロビン減少	全体	50.9% (384/754)	78.1% (150/192)	76.7% (33/43)
	8.0g/dL未満	7.7% (58/754)	16.7% (32/192)	9.3% (4/43)



検査項目		60mg/m <sup>2</sup>	70mg/m <sup>2</sup> *12	70mg/m <sup>2</sup> (前立腺癌)
血小板減少	全体	11.7% (88/753)	13.0% (25/192)	9.3% (4/43)
	50×10 <sup>3</sup> /μL未満	3.2% (24/753)	1.6% (3/192)	0.0% (0/43)
AST(GOT)上昇	全体	20.1% (151/752)	31.8% (61/192)	39.5% (17/43)
	50IU以上	0.4% (3/752)	0.0% (0/192)	0.0% (0/43)
ALT(GPT)上昇	全体	20.2% (152/753)	26.6% (51/192)	46.5% (20/43)
	50IU以上	0.3% (2/753)	0.0% (0/192)	0.0% (0/43)
BUN上昇	全体	4.1% (31/754)	10.4% (20/192)	—*13
	61mg/dL以上	0.7% (5/754)	0.5% (1/192)	—*13

\*12: 卵巣癌+食道癌+子宮体癌

\*13: 前立腺癌では規定検査項目としなかった

#### 好中球数の推移 (中央値)

用量	好中球数の Nadir*14	Nadirまでの期間	Nadirから2,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまでの期間
60mg/m <sup>2</sup>	527.5/mm <sup>3</sup>	9日	8日*16
70mg/m <sup>2</sup> *15	412.0/mm <sup>3</sup>	8日	6日*17
70mg/m <sup>2</sup> (前立腺癌)	594.0/mm <sup>3</sup>	9日	6日*18

\*14: コース内最低値

\*15: 卵巣癌+食道癌+子宮体癌

\*16: 全1544コース中587コース (38.0%) で G-CSF 製剤を使用

\*17: 全439コース中281コース (64.0%) で G-CSF 製剤を使用

\*18: 全120コース中70コース (58.3%) で G-CSF 製剤を使用

#### 〈使用成績調査〉

使用成績調査における安全性評価症例3,281例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は3,093例(94.3%)に認められた。主な副作用は、食欲不振1,908例(58.2%)、脱毛1,859例(56.7%)、全身倦怠感1,629例(49.6%)、悪心1,592例(48.5%)、嘔吐1,587例(48.4%)等であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少2,634例(80.3%)、好中球減少2,423例(73.8%)、ヘモグロビン減少1,525例(46.5%)等であった。(再審査終了時)

#### 〈海外臨床試験成績〉

海外で実施したホルモン不応性転移性前立腺癌に対するプレドニゾン又はプレドニゾロンとの併用による第Ⅲ相試験において、本剤75mg/m<sup>2</sup>を投与した安全性評価対象例332例中、治療関連死の疑われた症例は1例(0.3%)であった。主な副作用は、脱毛216例(65.1%)、全身倦怠感142例(42.8%)、悪心118例(35.5%)等であった。Grade 3以上の発現率では全身倦怠感13例(3.9%)が最も高かった。また、臨床検査値異常については、検査を実施した328例中、主なものはヘモグロビン減少218例(66.5%)、Al-P上昇204例(62.2%)、好中球減少134例(40.9%)、白血球減少132例(40.2%)等であった。Grade 3以上で主なものは、好中球減少105例(32.0%)、白血球減少79例(24.1%)、Al-P上昇38例(11.6%)等であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時及び効能追加時までの前・後期第Ⅱ相臨床試験990例及び使用成績調査3,281例の集計に基づく。

#### (1)重大な副作用

1)骨髄抑制(頻度上記)…汎白血球減少、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(0.2%)・アナフィラキシー様反応(0.2%)…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)・Al-P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(0.1%未満)…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(0.6%)、肺線維症(0.1%未満)…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(5)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(0.1%未満)…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)(0.2%)…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%未満)、胃腸出血(0.4%)、虚血性大腸炎(頻度不明)、大腸炎(0.1%未満)…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(0.2%)…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(0.1%未満)…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)(頻度不明)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明)、多形紅斑(0.1%未満)…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(頻度不明)、肺水腫(0.1%未満)、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(0.1%未満)、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(2.5%\*)…敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。[「2. 重要な基本的注意」の項(1)参照]
- 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) 臨床試験で認められた Grade 3 以上の副作用から頻度を算出した。

(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%以上又は *頻度不明	5~50%未満	5%未満
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐 <sup>注)</sup> 、 下痢、口内炎	便潜血、腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥、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、そう痒感、潮紅
皮膚	脱毛、*皮膚 エリテマトー デス、*強皮 症様変化		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)、皮膚剥離、手足症候群
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、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 <sup>注)</sup> 、背部痛、痙攣
肝臓		AST(GOT)・ ALT(GPT)・ Al-P・LDH 上昇	γ-GTP 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
循環器			血圧低下、血圧上昇、不整脈、動悸、頻脈
呼吸器			呼吸困難、咽頭炎、咳嗽、血痰

	50%以上又は *頻度不明	5~50%未満	5%未満
その他	全身倦怠感、 *涙道閉塞	発熱、浮腫、 総蛋白・アル ブミン異常	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、脱水、流涙、 結膜炎

注) 臨床試験で認められた副作用から頻度を算出した。

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。

(2)投与時

- 1)必ず1時間以上かけて点滴静脈内投与すること。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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>以上、受けない患者では489.7mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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)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、骨髓異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- (4)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。
- (5)国内での非小細胞肺癌に対する35mg/m<sup>2</sup>の週1回投与方法(1日1回35mg/m<sup>2</sup>、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、70及び75mg/m<sup>2</sup>(体表面積)である。

### 1. 血漿中濃度<sup>1)</sup>

#### (1)単回投与

各種固形癌患者24例にドセタキセル10~90mg/m<sup>2</sup>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(Cmax)及びAUC<sub>0-∞</sub>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/m<sup>2</sup>、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	Cmax (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·hr/mL)	t <sub>1/2α</sub> (min)	t <sub>1/2β</sub> (min)	t <sub>1/2γ</sub> (hr)	CL (L/hr/m <sup>2</sup> )
母集団	2.0	2.9	6.3	46.4	18.8	20.4
肝機能障害時 <sup>2)</sup>	2.3	3.7	7.1	47.8	20.2	16.2

注) 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/m<sup>2</sup>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<sup>3)</sup>

(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<sub>1/2p</sub>)は20hr以上で他の臓器・組織に比べ長かった。

## 3. 代謝<sup>4)</sup>

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/m<sup>2</sup>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<sup>14</sup>C-ドセタキセル100mg/m<sup>2</sup>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<sup>5)</sup>

外国で100mg/m<sup>2</sup>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】

### 1. 国内臨床成績

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/m<sup>2</sup>の用量で実施され、増減量(50~70mg/m<sup>2</sup>)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)<sup>6,7)</sup>、非小細胞肺癌21.3%(32/150)<sup>8,9)</sup>、胃癌17.1%(22/129)<sup>10,11)</sup>、頭頸部癌20.6%(13/63)<sup>12)</sup>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/m<sup>2</sup>の用量で行われ、奏効率は、卵巣癌23.8%(15/63)<sup>13)</sup>、食道癌20.4%(10/49)<sup>14)</sup>、子宮体癌31.3%(10/32)<sup>15)</sup>であった。ホルモン不応性転移性前立腺癌(対象の組織型は腺癌のみ)におけるプレドニゾロンとの併用による後期第Ⅱ相試験は本剤70mg/m<sup>2</sup>の用量で行われ、奏効率は44.2%(19/43)<sup>16)</sup>であった。

### 2. 海外臨床成績<sup>17)</sup>

ホルモン不応性転移性前立腺癌(対象の組織型は腺癌のみ)におけるプレドニゾン又はプレドニゾロンとの併用による第Ⅲ相試験では、本剤75mg/m<sup>2</sup>の用量において、対照群(ミトキサントロン投与群)に比べ全生存期間の延長を示した。

海外第Ⅲ相試験 (TAX327試験) における全生存期間に関する成績

	ドセタキセル投与群 (n=335)	ミトキサントロン投与群 (n=337)
生存期間中央値 (月) [95%信頼区間]	18.9 [17.0-21.2]	16.5 [14.4-18.6]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.76 [0.62-0.94]	
P値 <sup>注)</sup>	P=0.009	

注) : ベースラインの疼痛及び Karnofsky Performance Status で調整した層別ログランク検定

## 【薬効薬理】

### 1. 抗腫瘍効果<sup>2, 18-26)</sup>

*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、腫瘍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)、ヒト前立腺癌株 (DU145) 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<sup>27)</sup>

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】

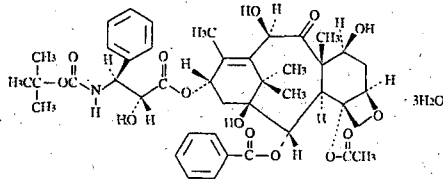
一般名 : ドセタキセル水和物 (Docetaxel Hydrate)

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*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate trihydrate

分子式 :  $C_{45}H_{53}NO_{11} \cdot 3H_2O$

分子量 : 861.93

構造式 :



性状 : 本品は白色の粉末である。

本品は *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。)

## 【包装】

タキソテール点滴静注用 80mg (2 mL) × 1 バイアル (添付溶解液付)

タキソテール点滴静注用 20mg (0.5 mL) × 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 [TXT0459]
- 2) Bissery, M.C., et al. : Anti-Cancer Drugs, 6(3), 339, 1995 [TXT0501]
- 3) Shou, M., et al. : Pharmacogenetics, 8, 391, 1998 [TXT0917]
- 4) Sparreboom, A., et al. : Drug Metab. Dispos., 24(6), 655, 1996 [TXT0627]
- 5) de Valeriola, D., et al. : Proceedings of the American Association for Cancer Research, 34, 373, 1993 [TXT1390]
- 6) 田口鐵男 他 : 癌と化学療法, 21(15), 2625, 1994 [TXT0464]
- 7) Adachi, I., et al. : British Journal of Cancer, 73, 210, 1996 [TXT0609]
- 8) 上藤翔 他 : 癌と化学療法, 21(15), 2617, 1994 [TXT0466]
- 9) 大塚泰亮 他 : 癌と化学療法, 22(1), 59, 1995 [TXT0543]
- 10) 社内資料 : 進行・再発胃癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験 (A) [TXT1990]
- 11) 社内資料 : 進行・再発胃癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験 (B) [TXT1991]
- 12) 社内資料 : 進行・再発頭頸部癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験 [TXT1994]
- 13) 社内資料 : 卵巣癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験 [TXT1993]
- 14) Muro, K., et al. : Annals of Oncology, 15, 955, 2004 [TXT3791]
- 15) Katumata, N., et al. : British Journal of Cancer, 93, 999, 2005 [TXT4602]
- 16) Naito, S., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 38(5), 365, 2008 [TXT5634]
- 17) Tannock, I. F., et al. : New England Journal of Medicine, 351(15), 1502, 2004 [TXT4149]
- 18) Bissery, M.C., et al. : Cancer Research, 51(18), 4845, 1991 [TXT0380]
- 19) Bissery, M.C., et al. : Proceedings of the American Association for Cancer Research, 35, 327, 1994 [TXT1393]
- 20) Riou, J.F., et al. : Biochemical and Biophysical Research Communications, 187(1), 164, 1992 [TXT0383]
- 21) Tanaka, M., et al. : European Journal of Cancer, 32A(2), 226, 1996 [TXT0632]
- 22) Dykes, D.J., et al. : Investigational New Drugs, 13, 1, 1995 [TXT0541]
- 23) Kelland, L.R., et al. : Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 30(6), 444, 1992 [TXT0384]
- 24) 赤藤修司 他 : 癌と化学療法, 33(3), 337, 2006 [TXT4912]
- 25) 赤藤修司 他 : 癌と化学療法, 32(10), 1437, 2005 [TXT4600]
- 26) Kraus, L.A., et al. : Investigational New Drugs, 21, 259, 2003 [TXT3567]
- 27) Ringel, I., et al. : Journal of the National Cancer Institute, 83(4), 288, 1991 [TXT0381]

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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<sup>®</sup>点滴静注用80mg、20mg 調製方法

本剤はドセタキセル水和物注射剤で、最高用量は食道癌・子宮体癌では70mg/m<sup>2</sup>、その他の癌腫では75mg/m<sup>2</sup>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。

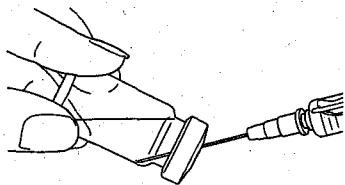
1 タキソテール点滴静注用と添付溶解液（20mg 製剤と80mg 製剤）  
タキソテール点滴静注用バイアル及び添付溶解液を用意する。

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~5mL シリンジと21G~23G ニードルが推奨される。

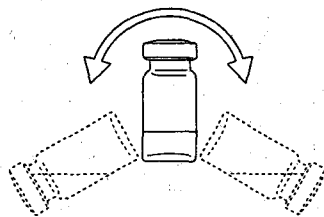
3 添付溶解液の抜き取り

添付溶解液は、必ず全量（80mg バイアル；約7mL、20mg バイアル；約1.8mL）を抜き取り、タキソテール点滴静注用バイアルに注入する。抜き取る時は、バイアルを倒ささせ斜めにし、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（タキソテール点滴静注用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点滴静注用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

タキソテール点滴静注用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、1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

6 必要量の抜き取り

タキソテール点滴静注用の投与量に合わせ、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7mL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：

エアーストック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、エアーストック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。

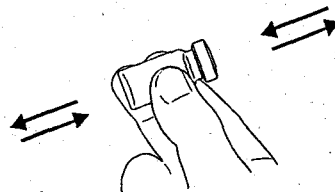
1 タキソテール点滴静注用（20mg 製剤と80mg 製剤）と調製用輸液  
タキソテール点滴静注用バイアルと調製用の生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用意する。

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%ブドウ糖液を用いて溶解する。

3 プレミックス液（タキソテール点滴静注用と調製用輸液の混合液）の調製

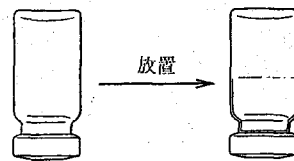
タキソテール点滴静注用バイアルに生理食塩液又は5%ブドウ糖液を注入したら、直ちに激しく振り混ぜる。



4 プレミックス液の内容確認

タキソテール点滴静注用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ささせて放置（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、1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。



5 必要量の抜き取り

タキソテール点滴静注用の投与量に合わせ、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7mL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

(報道発表用)

1	販売名	パルミコート吸入液 0.25mg パルミコート吸入液 0.5mg
2	一般名	ブデソニド
3	申請者名	アストラゼネカ株式会社
4	成分・分量	パルミコート吸入液 0.25mg (1アンプル (2 mL) 中、ブデソニドとして 0.25 mg を含有) パルミコート吸入液 0.5mg (1アンプル (2 mL) 中、ブデソニドとして 0.5 mg を含有)
5	用法・用量	<u>通常、成人にはブデソニドとして0.5 mgを1日2回または1 mgを1日1回、</u> <u>ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減する</u> <u>が、1日の最高量は2 mgまでとする。</u> 通常、 <u>小児にはブデソニドとして0.25 mgを1日2回または0.5 mgを1日1</u> <u>回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減す</u> <u>るが、1日の最高量は1 mgまでとする。</u> (下線部追加、波線部変更)
6	効能・効果	気管支喘息

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

吸入ステロイド喘息治療剤  
**パルミコート®吸入液 0.25mg**  
**パルミコート®吸入液 0.5mg**

	0.25mg	0.5mg
承認番号	21800AMY10113	21800AMY10114
薬価収載	2006年9月	
販売開始	2006年9月	
国際誕生	1981年10月	

貯法：遮光して室温保存  
使用期限：アルミビロー包装及び外箱に表示の使用期限内に使用すること  
注意：「取扱上の注意」の項参照

ブデソニド吸入用懸濁剤  
**Pulmicort® Respules® 0.25mg・0.5mg**

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

- 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者 [症状を増悪するおそれがある。]
- 本剤の成分に対して過敏症(接触性皮膚炎を含む)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)**

- \* 結核性疾患の患者 [症状を増悪するおそれがある。]

**【組成・性状】**

1. 組成

販売名	パルミコート吸入液0.25mg	パルミコート吸入液0.5mg
成分・含量 [1アンプル (2mL)中]	ブデソニド 0.25mg	ブデソニド 0.5mg
添加物	エデト酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート80、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物	

2. 性状

販売名	パルミコート吸入液0.25mg	パルミコート吸入液0.5mg
剤形	吸入用懸濁剤	
色・形状	白色～微黄白色の無菌の懸濁液	
容器	<p>ポリエチレン製アンプル</p> <p>約27mm</p> <p>吸入専用</p> <p>約51mm</p> <p>厚さ：約10mm 表示：緑色の文字</p>	<p>ポリエチレン製アンプル</p> <p>約27mm</p> <p>吸入専用</p> <p>約51mm</p> <p>厚さ：約10mm 表示：紫色の文字</p>
pH	4.0～5.0	

**【効能・効果】**

気管支喘息

**【用法・用量】**

\*\* 通常、成人にはブデソニドとして0.5mgを1日2回または1mgを1日1回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最高量は2mgまでとする。

通常、小児にはブデソニドとして0.25mgを1日2回または0.5mgを1日1回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最高量は1mgまでとする。

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

- 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与すること。
- 本剤を吸入する際には、ジェット式ネブライザーを使用すること。なお、ネブライザーは機種により使用法・性能<sup>1)</sup>が異なるため、患者に対してその使用法をよく指導し、習熟させること。なお、必要に応じて、患者の保護者またはそれに代わり得る適切な者にもその使用法をよく指導し、習熟させること。

**【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)
  - (1) 感染症の患者 [症状を増悪するおそれがある。]
  - (2) 重度な肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。]
- 重要な基本的注意
  - (1) 本剤は気管支拡張剤並びに全身性ステロイド剤のように既起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。なお、通常本剤の効果は投与開始から2～8日で認められ、最大効果は4～6週間の継続投与で得られる。
  - (2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。
  - (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者には、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用することが望ましい。
  - (4) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作用性気管支拡張剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように患者に注意を与えと共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、本剤の増量あるいは気管支拡張剤・全身性ステロイド剤を短期併用し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。
  - (5) 喘息患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法強化と感染症の治療を考慮すること。
  - (6) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。
  - (7) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いですが、本剤の高用量を長期間投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性があるため、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
  - (8) 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。
  - (9) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
  - (10) 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg-Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。
  - (11) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
  - (12) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を長期にわたり投与する場合には、身長等の経過の観察を十分にすること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。  
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阻害剤 イトラコナゾール等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〔薬物動態〕の項参照

4. 副作用

**\*\*** 国内で実施された成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例中本剤が投与された症例105例中15例(14.3%)に副作用が認められた。内訳は、口腔咽頭不快感5例(4.8%)、口腔咽頭痛2例(1.9%)等であった。(用法・用量追加承認時)

国内(2試験)および米国(8試験)で実施された乳幼児気管支喘息患者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例1554例中164例(10.6%)に副作用が認められた。その主な症状は、カンジダ症44例(2.8%)、精神運動亢進16例(1.0%)、口腔カンジダ症14例(0.9%)、咽喉頭疼痛11例(0.7%)であった。

また、そのうち国内では、安全性評価対象例61例中7例9件に副作用が認められており、その症状は口唇炎1例(1.6%)、口内炎2例(3.3%)、口腔カンジダ症3例(4.9%)、皮膚炎1例(1.6%)、接触性皮膚炎1例(1.6%)であった。(承認時)

その他の副作用

	1~5%未満	1%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹、痒疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状
<b>**</b> 口腔・呼吸器	咽喉頭症状(刺激感、疼痛)、口腔カンジダ症	咳嗽、嘔声、感染、鼻出血、気管支痙攣 <sup>注2)</sup>
消化器		悪心
精神神経系	落ち着きのなさ	行動障害、神経過敏、うつ病、不眠
その他		皮膚挫傷

注1) このような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。

注2) 短時間作用性気管支拡張剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

**\*\*5.** 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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

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。〔動物実験で催奇形作用が報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、6ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

8. 過量投与

過量投与により副腎皮質系機能が低下することがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 吸入前

- 1) 本剤はネブライザーを用いて吸入する薬剤であり、その使用法、吸入法を十分に説明すること。(「取扱上の注意」の項参照)
- 2) 泡立でない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。

**\*\*3)** 吸入時には新しいアンプルを使用し、既に開管したアンプルの残液は使用しないこと。

(2) 吸入後

- 1) 口腔カンジダ症又は嘔声の予防のため、本剤吸入後に、うがい、または口腔内をすすぐこと。うがい、口腔内のすすぎが困難な患者にかぎり、水分を取らせること。

**\*\*2)** フェイスマスクを使用する場合には、口のまわりに薬剤が付着して残る可能性があるため水で顔を洗うこと。

- 3) ネブライザー内の残液は使用しないこと。

(3) 配合使用

他剤との配合使用については、有効性・安全性が確認されていないことから、配合せず個別に吸入させることが望ましい。

**\*\***なお、必要に応じて、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対して十分に説明し、指導すること。

10. その他の注意

(1) 6ヵ月~4歳の日本人気管支喘息患者計61例を対象とした国内の臨床試験において(対照群なしのオープン試験)、投与96週までの評価で肺炎が計9例(14.8%)、気管支肺炎が計6例(9.8%)に報告されている。なお、本剤開始前の2~4週間の観察期間で、気管支肺炎は認められなかったが、肺炎が1例(1.6%)に認められた<sup>3)4)</sup>。また、6ヵ月~12ヵ月の外国人気管支喘息患者計141例を対象とした米国のプラセボ対照二重盲検試験では、12週間の投与期間で、プラセボ群(49例)では報告はなかったが、肺炎が本剤投与群(92例)で計3例(3.3%)に報告された<sup>5)</sup>。

(2) 外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白内障が発現することが報告されている<sup>6)7)</sup>。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

外国人の成人気管支喘息患者に本剤1mgを1日2回ネブライザー<sup>注1)</sup>より吸入投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は吸入開始後、約40分で最高濃度に達し、その後速やかに消失した。定常状態における薬物動態パラメータを以下に示す<sup>8)</sup>。

AUC (nmol・h/L)	Cmax (nmol/L)	Tmax (min)	t <sub>1/2</sub> (h)
5.98 (72.6)	1.97 (70.9)	39.9 (13.9)	3.89 (30.9)

22例の幾何平均値(%CV)、但しTmaxは算術平均値(SD)

外国人の小児気管支喘息患者(3~6歳、n=10)に本剤1mgをネブライザー<sup>注1)</sup>より単回吸入投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は速やかに最高濃度に達した。AUCは4.6nmol・h/L、終末相の半減期は2.3時間であり、これらは外国人成人に同量を吸入投与したときの薬物動態パラメータと同様の値を示した。外国人の小児気管支喘息患者(3~6歳)における全身の利用率は約6%であった<sup>9)</sup>。

注1) パリ・マスター・ネブライザーシステム(パルICプラスネブライザー及びパリ・マスター・コンプレッサーの組み合わせ)を用いて投与

2. 分布

外国人の小児気管支喘息患者(3~6歳)における定常状態の分布容積は3L/kgであり、外国人健康成人と顕著な違いはなかった<sup>9)</sup>。in vitro試験において、ヒト血漿蛋白質との結合率は、1~100nmol/Lの濃度範囲で約90%であった<sup>10)</sup>。

3. 代謝

\*外国人の健康成人男子に<sup>3</sup>H標識ブデソニド100μgを静脈内投与したときの血漿及び尿中の主要代謝物は、16α-ヒドロキシプレドニゾン及び6β-ヒドロキシプレドニドであり、尿中に未変化体は検出されなかった<sup>11)</sup>。これらの主要代謝物の糖質コルチコイド活性は未変化体の1%以下であった<sup>12)</sup>。代謝にはチトクロームP450のCYP3A4が関与する<sup>13)</sup>。

4. 排泄

外国人の健康成人男子に<sup>3</sup>H標識ブデソニド100μgを静脈内投与したとき、96時間までに投与量の57%が尿中に、34%が糞中に排泄された<sup>11)</sup>。

5. 薬物相互作用

外国人の健康成人にブデソニド3mg(カプセル剤)とケトコナゾール200mgを併用経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニド単剤投与時に比べて6.8倍上昇した<sup>14)</sup>。また、ブデソニド1000μg(加圧式定量噴霧吸入器)を吸入時にイトラコナゾール200mgを経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニド単剤投与時に比べて4.2倍上昇した<sup>15)</sup>。

【臨床成績】

**\*\* [成人]**

国内で実施された第III相試験において、日本人成人気管支喘息患者105例に対し、低用量群では観察期間にパルミコートタービュヘイラー200μg1日2回を4週間投与した後、治療期間に本剤0.5mg1日2回又は1.0mg1日1回を6週間投与<sup>注1)</sup>し、高用量群では観察期間にパルミコートタービュヘイラー400μg1日2回を4週間投与した後、治療期間に本剤1.0mg1日2回を6週間投与<sup>注2)</sup>した結果、全体(低用量群+高用量群)における朝のPEF値の変化量<sup>注2)</sup>(平均値±標準偏差[95%信頼区間])は3.3±21.4L/min[-0.9, 7.4]であり、対応する用量において両薬剤の類似性が示された<sup>16)</sup>。

注1) パリ・ターボボーイ・ネブライザーシステム(パルICプラスネブライザー及びパリ・ボーイN・コンプレッサーの組み合わせ)を用いて投与

注2) 観察期におけるパルミコートタービュヘイラー投与最終2週間の平均値と治療期における本剤投与最終2週間の平均値との差



## \*\* [小児]

国内で実施された臨床試験成績(オープン試験)は以下のとおりであった。

(1) 無作為割付並行群間試験成績<sup>3)</sup>  
吸入ステロイド剤を必要とする小児気管支喘息患者(6ヵ月～5歳未満)61例に本剤0.25mg/日2回、0.5mg/日1回を6週間投与<sup>注3)</sup>し、その時点で十分効果が得られていない症例については、0.5mg/日2回、1mg/日1回に増量し、計12週間投与したとき、1週間あたりの喘息発作頻度は投与前(平均値±標準偏差)9.92±4.83回から12週後2.93±4.57と有意に減少した(変化量-6.99±5.69、95%信頼区間[-8.46、-5.52]、 $p<0.001$ [paired t-test])。また、24週後では2.91±5.08回であった。

(2) 長期投与試験成績<sup>4)</sup>  
「(1)無作為割付並行群間試験」の継続投与試験であり、長期投与時における安全性の検討を主目的として、「(1)無作為割付並行群間試験」を完了した患者を対象に0.25～1.0mg/日(1日1回又は2回分割投与)の用量にて本剤の投与<sup>注3)</sup>を行った。用量の増減あるいは用法の変更については治験責任医師等の判断により実施された。長期投与時における喘息コントロールの全般的評価については、72週時(「(1)無作為割付並行群間試験」から通算して96週)で「非常に良好」あるいは「良好」とされた患者の割合は86.8%(33/38例)であった。

注3) パリ・ターボボーイ・ネブライザーシステム(パリLCプラスネブライザー及びパリ・ボーイ・コンプレッサーの組み合わせ)を用いて投与

## 【薬効薬理】

## 1. 喘息抑制作用

(1) ブデソニドは、喘息モデルへの吸入投与により、即時型及び遅発型喘息反応(ヒンジ<sup>17)</sup>)並びにアセチルコリン(イヌ<sup>18)</sup>)及びセロトニン(ラット<sup>19)</sup>)吸入刺激による気道過敏反応をそれぞれ抑制した。

(2) 外国人の成人気管支喘息患者を対象とした臨床薬理試験において、ブデソニド(1日用量1000 $\mu$ g、加圧式定量噴霧式吸入器)の吸入投与により、即時型及び遅発型喘息反応<sup>20)</sup>を抑制した。また、1日用量1600 $\mu$ gをタービュヘイラーによって吸入投与したとき、メタコリン、メタ重亜硫酸ナトリウム及び5'-AMPによる気道収縮反応<sup>21)</sup>を抑制した。更に、ブデソニド(1日用量1200 $\mu$ g、加圧式定量噴霧式吸入器)の吸入投与により、気道上皮病変の改善<sup>22)</sup>並びに治療開始後1年以内に気道過敏反応性の改善<sup>23)</sup>が認められた。同様に、外国人の小児気管支喘息患者において、ヒスタミンPD<sub>20</sub>(FEV<sub>1</sub>(1秒率:努力肺活量のうち、呼出開始のはじめ1秒間に呼出される量)を20%低下させるヒスタミン吸入誘発量)にて測定した気道過敏性は、ブデソニド(1日用量600 $\mu$ g、加圧式定量噴霧式吸入器)による吸入投与で、22ヵ月間継続して改善が認められた<sup>24)</sup>。

## 2. 抗炎症作用

(1) ブデソニドは、*in vitro*試験系において、喘息の肺気道炎症反応で重要な役割を果たす各種炎症性メディエーターの産生及び遊離を抑制した<sup>25)</sup>。また、ブデソニドは、各種動物モデルにおいて、吸入、気管内又は局所投与により、気道内好酸球数増加<sup>18)</sup>、血管透過性亢進<sup>26)</sup>、炎症性肺浮腫形成<sup>27)</sup>及び気道粘液纖毛輸送能低下<sup>28)</sup>に対して抑制作用を示した。

(2) ブデソニドは、外国人健康成人の皮膚血管収縮試験(皮膚蒼白度を指標)において、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル約2倍の局所抗炎症作用を示した<sup>29)</sup>。また、外国人の成人気管支喘息患者への吸入投与により、気道上皮における好酸球及びリンパ球等の炎症細胞を減少させた<sup>22)</sup>。

(3) ラットにおいて、吸入ブデソニドは気道組織の細胞内で不活性な脂肪酸エステルを生成し、不活性なエステル体は気道内局所に長時間保持され<sup>30)</sup>、細胞内リパーゼの作用によって活性なブデソニドが徐々に遊離され、持続的な局所抗炎症作用を示した<sup>32)</sup>、<sup>33)</sup>、<sup>34)</sup>。

## 3. 全身への影響

(1) ブデソニドは、モルモット、マウスなどの動物モデルにおいて、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルに比して、局所投与時の抗炎症作用が強く、下垂体-副腎機能抑制を含む全身作用は弱かった<sup>35)</sup>、<sup>36)</sup>。

(2) 外国人の健康成人を対象とした臨床薬理試験において、ブデソニド(1日用量800及び2500 $\mu$ g、加圧式定量噴霧吸入器)の吸入投与による健康成人の骨代謝及び下垂体-副腎機能に及ぼす影響はベクロメタゾンプロピオン酸エステルより弱かった<sup>37)</sup>。更に、外国人成人気管支喘息患者にタービュヘイラーを用いて1日用量1600 $\mu$ gを6週間吸入投与しても下垂体-副腎機能に影響を与えなかった<sup>38)</sup>。

(3) 外国人の小児気管支喘息患者(7～15歳)を対象とした臨床薬理試験において、ブデソニド又はベクロメタゾンプロピオン酸エステルとして200 $\mu$ g、400 $\mu$ g又は800 $\mu$ gを漸増法により加圧式定量噴霧吸入器を介して各4週間連続して吸入投与したとき、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルでは24時間尿中コレチロール排泄の用量依存的な抑制がみられたが、ブデソニドではみられなかった<sup>39)</sup>。本剤を外国人小児気管支喘息患者(6ヵ月～8歳)に1日1.0mgまで12週間吸入投与したとき、下垂体-副腎機能に影響を及ぼさなかった<sup>40)</sup>。

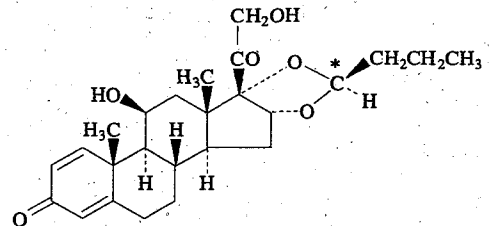
また、外国人小児気管支喘息患者(5～16歳)において、喘息の重篤度に応じて調整した用量のブデソニド(平均用量504 $\mu$ g)を3～6年間、加圧式定量噴霧吸入器とスパーサー、又はタービュヘイラーを介して吸入投与したとき、非ステロイド療法を受けた対照群に比較して、X-線吸光度法によって測定した骨塩量に影響はみられなかった<sup>41)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ブデソニド (Budesonide) (JAN)

化学名: (+)-[(*R*)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -butyridenedioxy-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]

構造式:



\*:本品は22位の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。

分子式: C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>

分子量: 430.53

融点: 約240℃(分解)

性状: ブデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

## 【取扱い上の注意】

## 1. 薬剤交付時

- (1) 本剤の投与に際しては、医師の指示による用法・用量を守るよう指示すること。また医師の指示なしで吸入量の増減、吸入の中止を行わないよう注意させること。
- (2) 本剤は既に起こっている発作を抑える薬剤ではないことを説明すること。
- (3) 包装中に添付している患者用説明文書「患者さんおよび保護者の皆さまへ」の内容を患者の保護者等に説明のうえ、その文書を本剤とともに患者あるいはその保護者等に渡すこと。

\*\*なお、必要に応じて、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対して十分に説明し、指導すること。

## 2. 使用及び保管

- (1) アルミ袋開封後、2ヵ月以内に使用すること。  
未使用のアンブルは、光を避けるため、必ずアルミ袋に保管すること。また、凍結を避けて保存すること。
- (2) 本剤の投与に際しては、必ずネブライザーを用いて吸入し、直接飲まないこと。
- (3) 注射用、点眼用として使用しないこと。
- (4) 小児の手の届かないところに保管すること。

## 【包装】

パルミコート吸入液0.25mg:2mL×30アンブル

(アルミビロー包装1袋5アンブル入り×6袋)

パルミコート吸入液0.5mg:2mL×30アンブル

(アルミビロー包装1袋5アンブル入り×6袋)

## 【主要文献】

- 1) 社内資料(ネブライザー-*in vitro*吸入試験, 2006)
- 2) 社内資料(ネブライザー-*in vitro*吸入試験, 2010)
- 3) 西間三肇 他: 日本小児アレルギー学会誌, 19(3), 273, 2005
- 4) 社内資料(日本人小児気管支喘息患者における有効性と安全性, 2006)

- 5) 社内資料(外国人小児気管支喘息患者における有効性と安全性, 2002)
- 6) Cumming, R.G., et al.: N. Engl. J. Med., 337, 8, 1997
- 7) Garbe, E., et al.: JAMA, 280(6), 539, 1998
- \*\* 8) Murphy, K., et al.: Clin Ther, 29, 1013, 2007
- 9) Agertoft, L., et al.: Arch Dis Child, 80, 241, 1999
- 10) 社内資料(血漿蛋白結合, 1995)
- 11) 社内資料(ヒトにおける代謝排泄, 1984)
- \* 12) Dahlberg, E., et al.: Mol. Pharmacol., 25, 70, 1984
- 13) Jönsson, G., et al.: Drug Metab. Dispos., 23, 137, 1995
- 14) Seidegård, J.: Clin. Pharmacol. Ther., 68, 13, 2000
- 15) Raaska, K., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 72, 362, 2002
- \*\* 16) 足立満 他: アレルギー・免疫, 17(11), 82, 2010
- 17) Abraham, W.M., et al.: Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 22, 387, 1986
- 18) Woolley, M.J., et al.: J. Appl. Physiol., 77, 1303, 1994
- 19) 社内資料(呼吸困難症SD系ラットにおける卵白アルブミン誘発気道/肺過敏反応及び炎症細胞に対する作用, 1995)
- 20) Dahl, R., et al.: Eur. J. Respir. Dis., 63(S-122), 167, 1982
- 21) O'Connor, B.J., et al.: Am. Rev. Respir. Dis., 146, 560, 1992
- 22) Laitinen, L.A., et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 90, 32, 1992
- 23) Hahtela, T., et al.: N. Engl. J. Med., 325, 388, 1991
- 24) van Essen-Zandvliet EE., et al.: Am. Rev. Respir. Dis., 146, 547, 1992
- 25) Linden, M., et al.: Pulm. Pharmacol., 7, 43, 1994
- 26) Svensjö, E., et al.: Prog. Resp. Res., 19, 173, 1985
- 27) Brattsand, R., et al.: Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel, 145, 1984
- 28) O' Riordan, T.G., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 155, A878, 1997
- 29) Johansson, S-Å., et al.: Eur. J. Respir. Dis., 63(S-122), 74, 1982
- 30) Edsbäcker S., et al.: Ann Allergy Asthma Immunol., 88(6), 609, 2002
- 31) Brattsand R., et al.: Clin. Ther., 25(suppl. C): C28, 2003
- 32) Wieslander E., et al.: Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 19, 477, 1998
- 33) Miller-Larsson, A., et al.: Drug Metab. Dispos., 26, 623, 1998
- 34) Miller-Larsson, A., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 162, 1455, 2000
- 35) 社内資料(モルモットにおけるストレス誘発血漿中コルチゾールに及ぼす影響, 1995)
- 36) 社内資料(マウスの耳における局所抗炎症作用と糖質コルチコイド全身作用, 1981)
- 37) Jennings, B.H., et al.: Thesis, pVII, 1, 1990
- 38) Aaronson, D., et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 101(3), 312, 1998
- 39) Bisgaard H., et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 81, 1088, 1988
- 40) Irani, A., et al.: Ann Allergy Asthma Immunol., 88, 306, 2002
- 41) Agertoft L., et al.: Am. J. Crit. Care Med., 157, 178, 1998

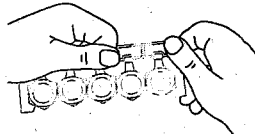
**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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  
 FAX 06-6453-7376

**使用方法**

**1**

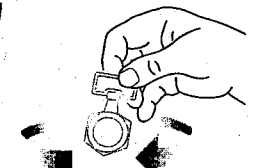


アンブル上部を持ち、前後にさくように1回分のアンブルを切り離す。

**注意**

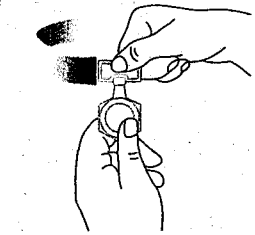
容器の下部から切り離すと容器の口が開封することがあるので、下から切り離さないこと。

**2**



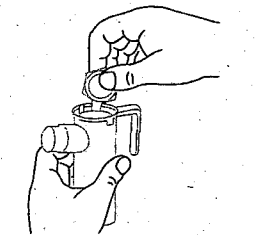
使用直前にアンブル上部を持ち、泡立てない程度の強さで円を描くようにアンブルを振り、粒子をよく再懸濁させる。

**3**



アンブルを垂直に立て、上部をねじり切って開封する。

**4**



アンブルの開口端をネブライザーの薬液ボトルの中に入れ、薬液すべてを搾り出す。

**注意**

ネブライザーの使用方法は、製造元の使用説明書を参照すること。

®: アストラゼネカグループの登録商標です。  
 © AstraZeneca 2006

**AstraZeneca** 

製造販売元  
**アストラゼネカ株式会社**  
 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

平成22年10月25日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
3	ヒュミラ皮下 注40mgシリン ジ0.8mL	アボットジャパ ン株式会社	アダリムマブ (遺伝子組換 え)	既存治療で効果 不十分な下記疾 患 ・関節リウマチ	通常、成人にはアダリムマブ(遺伝 子組換え)として40mgを2週に1回、 皮下注射する。なお、効果不十分な 場合、1回80mgまで増量できる。	<p>1. 製造販売後、一定数の症例に係 るデータが蓄積されるまでの間は、 全症例を対象に使用成績調査を実 施することにより、本剤の安全性及 び有効性に関するデータを早期に 収集し、本剤の適正使用に必要な 措置を講ずること。</p> <p>2. 大規模な製造販売後調査を実施 し、本剤の安全性について十分に 検討するとともに、長期投与時の安 全性、感染症等の発現について検 討すること。</p> <p>3. 本剤の有効性(関節破壊の進展 防止に関する評価を含む)及び安 全性等を確認するため、適切な対 照群をおいた長期(1年以上)にわ たる二重盲検比較臨床試験を製造 販売後に実施すること。</p>	平成20年4月16日