

薬事・食品衛生審議会
医薬品部
第二次
薬事

[審議事項]

- 議題1 医薬品ザーコリカプセル200mg及び同カプセル250mg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 医薬品プルモザイム吸入液2.5 mg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 遺伝子組換え型フォンビルブランド因子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 ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）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5 プレンツキシマブ ベドチン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6 クロファアラビン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 医薬品エンブレル皮下注用25 mg、同皮下注25 mgシリンジ0.5 mL、同皮下注用10 mg、及び同皮下注50 mgシリンジ1.0 mLの製造販売承認事項一部変更承認並びに承認条件の解除について
- 議題2 医薬品フラジール内服錠250mg及び同錠250mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品注射用イホマイド1gの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品タキソール注射液30mg、同注射液100mg、パクリタキセル注30mg/5mL「NK」、同注100mg/16.7mL「NK」、パクリタキセル注射液30mg「サワイ」、同注射液100mg「サワイ」、同注射液150mg「サワイ」、パクリタキセル点滴静注液30mg「サンド」、及び同点滴静注液100mg「サンド」の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医療用医薬品の承認条件の解除について
- 議題6 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題7 医療用医薬品の再審査結果について

[その他]

平成24年2月29日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	ザーコリカプセル200mg 同 カプセル250mg	ファイザー㈱	製販	承認	クリゾチニブ	ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を効能・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 製剤:劇薬
審議	ブルモザイム吸入液2.5 mg	中外製薬㈱	製販	承認	ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)	嚢胞性線維症における肺機能の改善を効能・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:非該当 製剤:非該当
報告	エンブレル皮下注用25 mg 同 皮下注25 mgシリンジ0.5 mL 同 皮下注用10 mg 同 皮下注50 mgシリンジ1.0 mL	ファイザー㈱	製販 製販 製販	一変 一変 一変	エタネルセプト(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)の効能・効果を追加とする新効能医薬品		残余期間(平成25年1月18日まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	フラジール内服錠250mg 同 錠錠250mg	塩野義製薬㈱	製販 製販	一変 一変	メロニダゾール	細菌性陰症の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【事前評価済公知申請】	—	原体:非該当 製剤:非該当
報告	注射用イホマイド1g	塩野義製薬㈱	製販	一変	イホスファミド	悪性リンパ腫の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【事前評価済公知申請】	—	原体:劇薬 製剤:劇薬

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
報告	タキソール注射液30mg 同 注射液100mg パクリタキセル注30mg/5mL「NK」 同 注100mg/16.7mL「NK」 パクリタキセル注射液30mg「サワイ」 同 注射液100mg「サワイ」 同 注射液150mg「サワイ」 パクリタキセル点滴静注液30mg「サンド」 同 点滴静注液100mg「サンド」	ブリストル・マイヤーズ㈱ 日本化薬㈱ 沢井製薬㈱ サンド㈱	製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販	一 変 一 変 一 変 一 変 一 変 一 変 一 変 一 変	パクリタキセル	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品、卵巣癌における週1回投与を追加とする新用量医薬品	【事前評価済公知申請】	—	原体:毒薬 製剤:毒薬

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	遺伝子組換え型フォンビルブランド因子(rVWF)	<p>1:フォンビルブランド病患者に対し、血漿中フォンビルブランド因子を補い、その出血傾向を抑制する</p> <p>2:血漿中の血液凝固第Ⅷ因子濃度が低下しているフォンビルブランド病患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する。</p> <p>※ フォンビルブランド病は、フォンビルブランド因子(VWF)の量的又は質的異常により出血傾向をきたす先天性疾患であり、普段は出血症状がない患者でも、外傷時、手術時には大出血をきたすことがある等、重篤な出血のリスクがある疾患である。</p> <p>血液凝固異常症全国調査平成22年度報告書によると、患者数は944人とされている。既存の治療薬であるデスマプレシン酢酸塩水和物は一部の病型にしか効果を示さないこと、VWFを含有する乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子製剤では、ヒト血液に由来する感染リスクを完全に排除することはできない。両製剤は、全ての病型に適応できるとともに、培養細胞であるCHO細胞以外のヒト又は動物由来原材料を用いない遺伝子組換えVWF及び血液凝固第Ⅷ因子であり、病原体の伝播に係る理論的なリスクが低減されていることから、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>現在、日本も参加を予定している国際共同第Ⅲ相臨床試験が計画されており、開発の可能性はあると考えられる。</p>	バクスター株式会社
2	ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)		

3	ブレンツキシマブ ペドチン	<p>CD30陽性のホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫</p> <p>※ホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫はCD30の発現を特徴とする悪性のリンパ組織腫瘍の一種であり、死に至る重篤な疾患である。 ホジキンリンパ腫の95%、未分化大細胞リンパ腫のほぼ100%がCD30陽性であり、平成20年患者調査の結果から算出すると患者数は2,000人程度である。 主な治療法として、ホジキンリンパ腫に対しては、初回治療としてABVD(ドキシソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン)が標準的に用いられているが、20~40%は再発難治性であり、それらの患者に対する標準的な治療法はない。また、未分化大細胞リンパ腫は、CHOP(シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン)やその類似治療がおこなわれるものの、標準治療として確立したものはない。これらの点から、本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。 なお、本剤は米国で既に承認されており、また海外での試験で、それぞれの疾患に対して高い奏効率が得られていること等から、開発の可能性はあると考える。</p>	<p>武田薬品工業株式会社 武田バイオ開発センター株式会社</p>
4	クロファラビン	<p>再発又は難治性の急性リンパ性白血病</p> <p>※急性リンパ性白血病はリンパ系前駆細胞に由来する幼若な白血球細胞が増殖する疾患であり、貧血や出血症状、感染症合併症等を生じる重篤な疾患である。 平成20年患者調査より、患者数は1,500人程度と推計される。 本邦では、初回治療として多剤併用の化学療法等がおこなわれるが、再発・難治性の場合は予後不良であり、新たな治療薬の開発が望まれており、医療上の必要性は高いと考えられる。 本剤は欧米で既に承認されており、開発の可能性はあると考える。</p>	<p>ジェンザイム・ジャパン株式会社</p>

平成24年2月29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
5	スーテントカ プセル12.5mg	ファイザー株 式会社	スニチニ布林 ゴ酸塩	<ul style="list-style-type: none"> ・イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 	通常、成人にはスニチニブとして1日1回50mgを4週間連日経口投与し、その後2週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	製造販売後、一定数の症例に係るデータが集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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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じること。	平成20年4月16日

平成24年2月29日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	エプジコム配合錠	ヴィーブヘルスケア (株)	ラミブジン・アバカビル硫酸 塩	HIV感染症	6年	平成16年12月24日

1	販売名	①エンブレル皮下注用 25mg ②エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL ③エンブレル皮下注用 10mg ④エンブレル皮下注 50mg シリンジ 1.0mL
2	一般名	エタネルセプト (遺伝子組換え)
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	①1 バイアル中にエタネルセプト (遺伝子組換え) として 25mg を含有 ②1 シリンジ中にエタネルセプト (遺伝子組換え) として 25mg を含有 ③1 バイアル中にエタネルセプト (遺伝子組換え) として 10mg を含有 ④1 シリンジ中にエタネルセプト (遺伝子組換え) として 50mg を含有
5	用法・用量	①③ 関節リウマチ 本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として 10~25mg を 1日 1回、週に 2回、又は 25~50mg を 1日 1回、週に 1回、皮下注射する。 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として 0.2~0.4mg/kg を 1日 1回、週に 2回、皮下注射する。(小児の 1回投与量は成人の標準用量 (1回 25mg) を上限とすること) ②④ 本剤を、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として 10~25mg を 1日 1回、週に 2回、又は 25~50mg を 1日 1回、週に 1回、皮下注射する。
6	効能・効果	①③ <u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u> 関節リウマチ-(既存治療で効果不十分な場合に限る)- (<u>関節の構造的損傷の防止を含む</u>) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎-(既存治療で効果不十分な場合に限る)- ②④ <u>既存治療で効果不十分な関節リウマチ-(既存治療で効果不十分な場合に限る)- (<u>関節の構造的損傷の防止を含む</u>)</u> (取消線部削除, 下線部追加)
7	備考	添付文書 (案) は別紙として添付

完全ヒト型可溶性 TNF α / LT α レセプター製剤日本標準商品分類番号
873999

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
使用期限：表示の使用期限内に使用する
こと。(表示の使用期限内
内であっても、開封後はな
るべく速やかに使用するこ
と。)

生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品 (注1)

エンブレル®皮下注用 10mg

エンブレル®皮下注用 25mg

ENBREL® 10mg for S.C. Injection

ENBREL® 25mg for S.C. Injection

エタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

	10mg	25mg
承認番号	22100 AMX01835	21700 AMY00005
薬価収載	2009年9月	2005年3月
販売開始	2009年12月	2005年3月
効能追加	2009年7月	2009年7月

【警告】

- 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 感染症
 - 重篤な感染症
敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
 - 結核
播種性結核 (粟粒結核) 及び肺外結核 (胸膜、リンパ節等) を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。
- 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患 (多発性硬化症等) 及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。
- (1) 関節リウマチ
本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
(2) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。[「小児等への投与」の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者 [敗血症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。「その他の注意」の項参照]
- 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- 脱髄疾患 (多発性硬化症等) 及びその既往歴のある患者 [症状の再燃及び悪化のおそれがある。]
- うっ血性心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項参照]

【組成・性状】

販売名	エンブレル 皮下注用 10mg	エンブレル 皮下注用 25mg
成分・含量 (1 バイアル中)	エタネルセプト (遺伝子組換え) 10mg	エタネルセプト (遺伝子組換え) 25mg
添加物 (1 バイアル中)	D-マンニトール 精製白糖 トロメタモール 塩酸	40mg 10mg 1.2mg 適量
色・性状	白色の塊 (凍結乾燥製剤)	
pH	7.1～7.7 [10mg/mL 日局注 射用水]	7.1～7.7 [25mg/mL 日局注 射用水]
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約 1 [10mg/mL 日局注 射用水]	約 1 [25mg/mL 日局注 射用水]

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (関節リウマチ)
- 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。
 - 本剤とアバタセプト (遺伝子組換え) の併用は行わないこと。
[「重要な基本的注意」の項参照]
- (多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎)
- メトトレキサートの少量パルス療法を中核とする併用療法を行っても効果不十分あるいは治療不応の場合、本剤適応の可否を判断すること。
全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合にのみ本剤を投与すること。

【用法・用量】

関節リウマチ

本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として 10～25mg を 1日 1回、週に

(注1) 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

2回、又は25~50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として0.2~0.4 mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射する。（小児の1回投与量は成人の標準用量（1回25mg）を上限とすること）

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
2. 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。
3. 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3~4日間隔とすること。

【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) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。「重要な基本的注意」の項参照〕
 - (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照〕
 - (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
 - (4) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照〕
 - (5) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。「副作用」の「重大な副作用」の項参照〕
 - (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - (7) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
 - (2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロンγ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
 - 1) 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - 3) ツベルクリン反応検査やインターフェロンγ 応答測定（クオンティフェロン）などの検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
 また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。
 - (3) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリア

アの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。

- (4) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には、本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。〔「その他の注意」の項参照〕
- (5) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。〔「副作用」の「その他の副作用」の項参照〕
- (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7) 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。〔「副作用」の「重大な副作用」の項参照〕
また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (8) 臨床試験及びその後 5 年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項参照〕
- (9) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。〔「その他の注意」の項参照〕
- (10) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。
- (11) 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
- (12) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

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
サラゾスルファピリジン	サラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に	機序は不明である。

4. 副作用

関節リウマチ

〈国内臨床試験成績〉

本剤の10mg及び25mg、週2回投与ならびに本剤の25mg及び50mg週1回投与を検討した国内の臨床試験において、安全性評価対象660例中448例(67.9%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注2)282例(42.7%)、注射部位反応^(注3)156例(23.6%)、発疹^(注4)106例(16.1%)、そう痒症26例(3.9%)、頭痛25例(3.8%)、浮動性めまい21例(3.2%)、下痢21例(3.2%)等であった。また臨床検査値異常変動は、ALT(GPT)上昇34例(5.2%)、AST(GOT)上昇25例(3.8%)等であった。(週2回投与 2008年5月集計時、一変承認時)

(注2) 鼻咽頭炎、上気道感染、咽頭炎、膀胱炎、気管支炎、帯状疱疹、肺炎、口腔ヘルペス、歯周炎等

(注3) 注射部位の紅斑、そう痒感、腫脹等

(注4) 湿疹、皮膚炎、紅斑等

〈国内使用成績調査結果(全例調査)〉

市販後の一定期間に投与症例の全例を登録して実施した調査において、安全性評価対象13894例中3714例(26.7%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注5)1207例(8.7%)、注射部位反応609例(4.4%)、発疹^(注6)557例(4.0%)、鼻咽頭炎242例(1.7%)、肝機能異常228例(1.6%)、発熱222例(1.6%)等であった。(2008年4月集計時)

(注5) 鼻咽頭炎、気管支炎、肺炎、帯状疱疹等

(注6) 紅斑、湿疹、皮膚炎等

〈海外臨床試験成績〉

本剤の10mg及び25mg、週2回投与を検討した海外(米国)の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、安全性評価対象154例中、感染症88例(57.1%)、注射部位反応71例(46.1%)、その他118例(76.6%)の有害事象^(注7)が認められた。感染症を除く有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものは、注射部位反応70例(45.5%)、頭痛8例(5.2%)、発疹5例(3.2%)、咳嗽増加、鼻炎、そう痒症、脱毛症各4例(2.6%)等であった。(承認時)

(注7) 本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象

本剤の25mg週2回投与及び50mg週1回投与を検討した海外(米国及びカナダ)の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、安全性評価対象367例中166例(45.2%)に副作用が認められ、その主なものは、注射部位反応67例(18.3%)、頭痛21例(5.7%)、悪心20例(5.4%)、発疹17例(4.6%)等であった。(承認時)

若年性特発性関節炎

〈国内臨床試験成績〉

国内の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象35例中35例(100%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注8)34例(97.1%)、注射部位反応^(注9)27例(77.1%)、発疹^(注10)18例(51.4%)、頭痛17例(48.6%)、便秘13例(37.1%)、腹痛12例(34.3%)等であった。また、臨床検査値異常変動は、白血球増加8例(22.9%)、ヘモグロビン減少6例(17.1%)等であった。(2010年4月集計時)

(注8) 鼻咽頭炎、胃腸炎、インフルエンザ、上気道感染、咽頭炎、気管支炎、麦粒腫、膿痂疹等

(注9) 注射部位出血を含む

(注10) 湿疹、紅斑、皮膚炎等

〈海外臨床試験成績〉

海外(米国)の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象69例中60例(87.0%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注11)47例(68.1%)、注射部位反応26例(37.7%)、頭痛11例(15.9%)、鼻炎9例(13.0%)、嘔吐6例(8.7%)等であった。(承認時)

(注11) 上気道感染、咽頭炎、胃腸炎、耳炎、インフルエンザ症候群、皮膚感染、副鼻腔炎、感染性結膜炎等

(1) 重大な副作用

- 敗血症(0.2%)、肺炎(ニューモシスティス肺炎を含む)(1.5%)、真菌感染症(0.2%)等の日和見感染症(2.6%)
このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適

切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2) 結核(0.1%未満)

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的(投与開始後2カ月間は可能な限り1カ月に1回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。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。

3) 重篤なアレルギー反応(0.5%)

血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 重篤な血液障害(0.9%)

再生不良性貧血及び汎血球減少(致命的な転帰に至った例を含む)、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球食症候群があらわれることがある。患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状(発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等)があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には、投与を中止すること。

5) 脱髄疾患(頻度不明^(注12))

脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎(0.7%)

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うなど、注意すること。

7) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(0.1%未満)

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

8) 肝機能障害(3.1%)

AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。

9) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)

(頻度不明^(注12))、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)、多形紅斑(0.1%未満)

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、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し、適切な処置を行うこと。

10) 抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管炎(頻度不明^(注12))

抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管炎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し、適切な処置を行うこと。

11) 急性腎不全(0.1%)、ネフローゼ症候群(0.1%未満)

急性腎不全、ネフローゼ症候群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し、適切な処置を行うこと。

12) 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、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度 種類	1%以上	0.1~1%未 満	0.1%未満	頻度不明 (注12)
呼吸器	感冒、上気道 感染、気管支 炎	咳嗽、咽頭 炎、鼻炎、副 鼻腔炎、鼻 漏、扁桃炎	喘息、喀痰、 嘔声、鼻閉、 血痰、気管狭 窄、気管支拉 張症、気管支 肺異形成症、 肺嚢胞	
皮膚	発疹(湿疹、 皮膚炎、紅斑 等)、そう痒症	蕁麻疹、白 癬、脱毛、爪 囲炎	膿痂疹、皮膚 乾燥、爪感染、 膿疱性乾癬、 爪の異常、胼 胝、光線過敏 症、乾癬(悪 化を含む)、凍 瘡、化膿性汗 腺炎、色素性 母斑	乾癬様皮膚疹
消化器		胃腸炎、下 痢・軟便、口 内炎、腹痛、 咽喉頭疼痛、 悪心、嘔吐、 便秘、歯周 炎、食欲不振、 歯肉炎、齦 歯、胃部不 快感、消化性 潰瘍	咽頭不快感、 口唇炎(口角炎 等)、腹部膨満、 歯痛、歯髄炎、 口腔感染、歯 の知覚過敏、 歯肉腫脹、舌 苔、腭炎	
投与部位	注射部位反 応(注13)(紅 斑、出血斑、 そう痒感、皮 膚炎、疼痛、 挫傷等)			
泌尿器		尿路感染(膀 胱炎等)、腎 盂腎炎、BUN 増加、尿沈 渣、血尿	蛋白尿、クレ アチニン上 昇、頻尿、尿 糖、残尿感、 腎結石	
精神 神経系		頭痛、浮動性 めまい、感覚 減退(しびれ 感等)、不眠	錯感覚(ピリ ピリ感等)、眠 気、味覚異常、 手根管症候 群、不安、嗅 覚異常、四肢 異常感覚	
肝臓		ALT(GP T)上昇、A ST(GO T)上昇、A LP上昇、L DH上昇		
循環器		高血圧、血圧 上昇、動悸、 潮紅	期外収縮、頻 脈、血管炎(白 血球破碎性血 管炎、ヘノー ホ・シェーン ライン紫斑病 等)	
血液		白血球増加、 貧血(鉄欠乏 性を含む)、 ヘモグロビ ン減少	好酸球増加、 ヘマトクリッ ト減少、赤血 球減少、血小 板増加、リン パ球増加、血 沈亢進、好中 球増加、赤血	

頻度 種類	1%以上	0.1~1%未 満	0.1%未満	頻度不明 (注12)
			球形態異常、 白血球分画異 常、網状赤血 球増加	
眼		結膜炎、麦粒 腫	ブドウ膜炎、 白内障、結膜 充血、角膜潰 瘍、眼精疲労、 眼のちらつき、 眼乾燥、眼痛、 眼の異常感	
筋・骨格 系		化膿性関節 炎、疼痛(四 肢、腰、背部、 臀部等)	関節痛、筋痛、 ループス様症 候群(注14)、滑 膜炎、肩こり、 靭帯障害、関 節脱臼、脊椎 症	
抵抗機構		帯状疱疹、蜂 巣炎、インフ ルエンザ、膿 瘍	創傷感染、化 膿性リンパ節 炎	
生殖器			月経不順、乳 腺炎	
その他	発熱	倦怠感、浮腫 (局所性を 含む)、出血、 胸痛、中耳 炎、胸部 X 線異常	コレステロー ル上昇、胸部 不快感、疲労、 脱力感、アル ブミン減少、 口渇、自己抗 体陽性(注14)、 難聴、気分不 良、CRP増加、 体重減少、痙 攣、外耳炎、 四肢不快感、 総蛋白増加、 脱水、耳下腺 腫脹、総蛋白 減少	

(注12) 自発報告あるいは海外からの報告

(注13) 注射部位反応は、投与開始から1カ月の間に高頻度で発
現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注
射した部位にもあらわれる可能性がある。

(注14) 「その他の注意」参照のこと。

頻度は国内の臨床試験(関節リウマチ及び若年性特発性関節炎)
及び国内使用成績調査結果(全例調査、関節リウマチ)の集計結
果による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているの
で、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこ
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
性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場
合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で本剤の
乳汁移行が認められている。]

7. 小児等への投与

4歳未満の幼児等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

ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。内毒素血症試験において、健康被験者に 60 mg/m²までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量 32 mg/m²の静脈内投与〔その後は皮下投与 16 mg/m² (～25 mg) を 1 週間に 2 回投与〕であった。

本剤の解毒薬は知られていない。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 調製時

- 1) 日局注射用水 1mL をゆっくりとバイアル内に注入する。内容物を泡立て過ぎないように注意し、ゆるやかに渦をまくように回しながら溶解すること。激しく振とうしないこと。本剤は完全に溶解するまで、数分から 10 分程度の時間を要する。
- 2) 溶解後は速やかに使用すること (なお、溶解後やむをえず保存する場合は、2～8℃で保存し、6 時間以内に使用すること。保存した注射液は、投与約 15～30 分前に室温に戻しておくこと)。

(3) 投与时

- 1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。
- 2) 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

10. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、国内では 52 週間 (長期試験の投与期間 3 週～112 週の中央値) まで、海外では 5 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (2) 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化 (ANA) (≥1:40)、抗 dsDNA 抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。
また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。
- (3) 海外において、本剤投与中の乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効な B 細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし本剤を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が 2 倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。
- (4) 本剤をマウス、ラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- (5) 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- (6) 海外で敗血症性ショックの患者 141 例を対象に、プラセボ又は本剤 0.15、0.45、1.5mg/kg を単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、本剤の投与では疾患の進行を妨げることができず、本剤投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である 28 日間死亡率は、プラセボ群で 30% (10/33 例)、本剤 0.15mg/kg 群で 30% (9/30 例)、0.45 mg/kg 群で 48% (14/29 例)、1.5mg/kg 群で 53% (26/49 例) であった¹⁾。
- (7) 海外でうっ血性心不全患者 (NYHA 心機能分類 II～IV) を対象とした 2 つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された (追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7 カ月、5.7 カ月であった)。最初の試験では、本剤 25mg 週 2 回群 (308 例) 及び本剤 25mg 週 3 回群 (308 例) のいずれも、プラセボ群 (309 例) と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後 24 週の内不全の悪化は、本剤 25mg 週 2 回群が 89 例 (29%)、25mg 週 3 回群が 83 例 (27%)、プラセボ群が 62 例 (20%) であった。また最終死亡例数は、本剤 25mg 週 2 回群が 55 例 (18%)、25mg 週 3 回群 61 例 (20%)、プラセボ群が 44 例 (14%) であった。2 番目の試験では、1123 例が本剤 25mg 週 1 回群、本剤 25mg 週 2 回群、又はプラセボ投

与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、本剤投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった²⁾。

なお、他の抗 TNF 療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある³⁾。

- (8) 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

1) 日本人における成績⁴⁾

8 名の日本人健康成人男子に、エタネルセプト 10mg、25mg 及び 50mg を単回皮下投与したときの血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータを図 1 及び表 1 に示す。

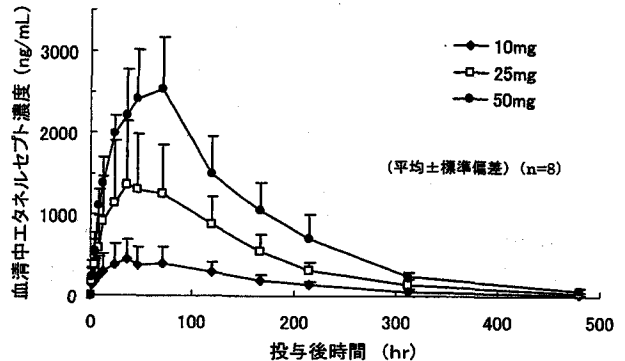


図 1 エタネルセプト単回投与後の血清中薬物濃度推移

表 1 薬物動態パラメータ (n=8)

	AUC ₀₋₄₈₀ (µg·hr/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	CL/F (mL/hr)	t _{1/2} (hr)
10mg S.C.	76.5 ±33.4	78.6 ±33.7	474 ±230	43.5 ±19.2	153.1 ±73.5	87.6 ±18.1
25mg S.C.	222.3 ±91.9	227.3 ±91.9	1415 ±761	52.5 ±16.9	134.5 ±78.1	86.3 ±22.5
50mg S.C.	412.0 ±95.7	419.6 ±98.7	2668 ±684	49.5 ±16.3	125.0 ±28.6	77.9 ±10.3

平均値±標準偏差

8 名の健康成人男子に、50 mg を単回皮下投与したときの結果から、エタネルセプトの薬物動態は良好な線形性を示した。

2) 外国人における成績^{5) 6)}

米国の健康成人に、エタネルセプト 10mg、25mg 又は 50mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 2 の通りで、日本人健康成人の値とほぼ同様であった。

表 2 薬物動態パラメータ

	n	AUC ₀₋₄₈₀ (µg·hr/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	CL/F (mL/hr)	t _{1/2} (hr)
10mg S.C.	6	79.0 ±24.4	81.7 ±24.6	425 ±205	66 ±22	132 ±41	92 ±8
25mg S.C.	26	241.7 ±76.0	245.2 ±76.6	1650 ±660	49 ±17	113.8 ±42	72.1 ±13.6
50mg S.C.	28	460 ±179	502 ±196	3440 ±1920	48 ±21	118 ±52	78.0 ±17.4

平均値±標準偏差

(2) 反復投与

1) 関節リウマチ患者における成績

週 2 回投与

日本人関節リウマチ患者 99 名に 10mg 又は 25mg のエタネルセプトを 1 週間に 2 回 12 週間皮下投与したときの血清中エタネルセプト濃度 (トラフ値) は、投与開始 1 カ月後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持していた (表 3)。また、52 週間投与したときの血清中濃度も 12 週間投与時と同様であり、長期投与による薬物動態への影響はみられなかった。

週 1 回投与

日本人関節リウマチ患者に 50mg のエタネルセプトを 1 週間に

1回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、25mgのエタネルセプトを1週間に2回皮下投与したときと同様であり⁷⁾、また、25mgのエタネルセプトを1週間に1回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、10mgのエタネルセプトを1週間に2回皮下投与したときとほぼ同様であった⁸⁾。

2) 若年性特発性関節炎患者における成績

日本人若年性特発性関節炎患者13名に0.2mg/kg、21名に0.4mg/kgのエタネルセプトを1週間に2回12週間皮下投与したときの血清中エタネルセプト濃度(トラフ値)は、投与開始2週間後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持しており、反復投与による薬物動態への影響はみられなかった(表3)。

0.2mg/kg又は0.4mg/kg投与における日本人若年性特発性関節炎患者の血清中エタネルセプト濃度のトラフ値の範囲は、それぞれ関節リウマチ患者の10mg及び25mg投与とほぼ同様であった。0.2mg/kg週2回投与におけるトラフ濃度は0.4mg/kg週2回投与のほぼ1/2であった。

表3 エタネルセプト反復投与における関節リウマチ患者及び若年性特発性関節炎患者の血清中エタネルセプト濃度(トラフ値)

試験(投与量)	血清中エタネルセプト濃度(トラフ値)(ng/mL)			
	2週評価日	4週評価日	8週評価日	12週評価日
関節リウマチ患者	202-JA (10mg)	950±476 (48)	1017±572 (45)	982±415 (45)
	202-JA (25mg)	2221±1124 (48)	2447±993 (47)	2590±1000 (47)
若年性特発性関節炎患者	208-JA (0.2mg/kg)	1299±449 (13)	1005±723 (12)	1057±481 (12)
	204 (0.4mg/kg)	2941±875 (21)	2217±1169 (21)	2871±1052 (20)

(平均値±標準偏差 (n))

2. 代謝・排泄

エタネルセプトがTNFに結合すると、複合体はアミノ酸の再循環又は胆汁及び尿への排泄のいずれかによってペプチド経路及びアミノ酸経路を通じて代謝されると推察される。なお、エタネルセプトを単回皮下投与した場合、エタネルセプトの尿中への排泄はほとんど認められなかった。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1) 関節リウマチ

1) 第II相用量反応試験

本剤の10mg及び25mg週2回投与のDMARD無効の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(有効性解析対象症例数147例)における12週評価日の「ACR改善基準による有効率(ACR20)^(注15)」を、表4に示す。本剤投与群におけるACR20は、各々プラセボ群に比較し有意に高かった。

表4 12週評価日のACR20(週2回投与)

投与量(×2/週)	プラセボ	10mg	25mg
ACR20 ^(注15)	6.3%	64.0%	65.3%
[改善基準に達した症例数/総症例数]	[3/48]	[32/50]	[32/49]

(注15) ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

2) 第III相試験(週2回投与と週1回投与の比較)

本剤の25mg週2回投与により、疾患活動性が安定している関節リウマチ患者を対象として、25mgを週2回4週間投与に続き、50mg週1回8週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。本臨床試験(有効性解析対象症例数41例)における4週評価日(25mg週2回投与終了時)及び12週評価日(50mg週1回投与終了時)の28関節疾患活動性スコア(DAS28)(平均値)は、それぞれ3.26及び3.13(両群の差:-0.10)であった。

また、DMARD無効の関節リウマチ患者を対象として、本剤の10mg週2回投与及び25mg週1回投与の有効性及び安全性を検討した二重盲検比較試験(有効性解析対象症例数95例)における12週評価日のDAS28のベースラインからの変

化量(平均値)は、10mg週2回投与群及び25mg週1回投与群それぞれにおいて2.07及び2.25(両群の差:-0.18)であった。

3) 第III相試験(関節の構造的損傷に対する防止効果)⁹⁾

本剤の10mg及び25mg週2回投与のDMARD無効の関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート対照二重盲検比較試験(関節評価解析対象症例数542例、有効性評価解析対象症例数550例)におけるベースラインから52週評価日までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score: mTSS)で評価した結果を表5に示す。本剤投与群は、メトトレキサート群に比較しいずれも有意に関節破壊の進展を抑制した。また、本剤10mg及び25mg投与群のACR20は、24週評価日でそれぞれ77.0%、77.5%、52週評価日でそれぞれ75.9%、78.6%であり、メトトレキサート群では24週評価日で56.3%、52週評価日で62.5%であった。本剤投与群は、メトトレキサート群に比較しいずれも有意に高かった。

表5 52週評価日のmTSSのベースラインからの変化量

治療	メトトレキサート(注16)	10mg週2回	25mg週2回
症例数	171	190	181
mTSSのベースラインからの平均変化量	9.82 [1.16]	5.19* [0.93]	3.33* [0.73]
中央値	4.00	1.00	0.50

*: p<0.0001 対メトトレキサート群、共分散分析モデルを使用

(注16) 1週間に6~8mgを2~3回に分割して投与。

(2) 若年性特発性関節炎患者

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者(5~17歳)を対象としたオープン試験における12週評価日の「ACR改善基準による有効率(JRA30%DOI)^(注17)」を、表6に示す。

表6 12週評価日のJRA30%DOI

投与量(×2/週)	208-JA試験 0.2 mg/kg	204試験 0.4mg/kg
JRA30%DOI ^(注17)	92.3%	90.9%
[改善基準に達した症例数/総症例数]	[12/13]	[20/22]

(注17) JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある:

- JRAコアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
- JRAコアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

2. 海外(米国及びカナダ)臨床試験

(1) 関節リウマチ

1) 第II相用量反応試験¹⁰⁾

DMARDの効果が減弱した活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(有効性解析対象症例数180例)において、投与開始85日後のACR20を表7に示す。有効性及び投与用量との間に相関性が認められ、本剤16mg/m²群のACR20は他群と比較して有意に高かった。

表7 投与開始85日後のACR20

体表面積あたり投与量(×2/週)	プラセボ	0.25 mg/m ²	2 mg/m ²	16 mg/m ²
症例数	44	46	46	44
ACR20 ^(注15)	14%	33%	46%	75%

(注15) ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

2) 第III相二重盲検比較試験¹¹⁾

DMARDの効果が減弱した活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(有効性解析対象症例数

229例)において、投与開始2週、3カ月及び6カ月後のACR20を表8に示す。本剤投与群のACR20は2週、3カ月及び6カ月後のいずれにおいても、プラセボ群に比して有意に高く、2週間後から効果の発現が認められた。

表8 投与開始2週、3カ月、6カ月後のACR20

投与量 (x2/週)	プラセボ	10 mg	25mg	
症例数	79	73	77	
ACR20 ^(注15)	2週	1%	18%	31%
	3カ月	23%	47%	62%
	6カ月	11%	53%	60%

(注15) ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

3) 第三相二重盲検比較試験 (週2回投与と週1回投与の比較)
本剤の25mg 週2回投与及び50mg 週1回投与のDMARD無効の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (有効性解析対象症例数420例) における8週評価日のACR改善基準による有効率 (ACR20) は、本剤50mg 週1回投与群において50% (107/214)、25mg 週2回投与群において49% (75/153) であり、有効性における非劣性が検証された。

4) 第三相試験 (関節の構造的損傷に対する防止効果)¹²⁾
本剤の10mg及び25mg 週2回投与のDMARD無効の早期関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート対照二重盲検比較試験 (関節評価解析対象症例数616例、有効性評価解析対象症例数632例) におけるベースラインから1年後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア (modified Total Sharp Score: mTSS) を用いて評価した結果を表9に示す。本剤25mg投与群は、メトトレキサート群及び本剤10mg投与群と比較し、いずれも有意に関節破壊の進展を抑制した。また、本剤10mg及び25mg投与群のACR20は、それぞれ55%、69%であり、メトトレキサート群では64%であった。

表9 1年後のmTSSのベースラインからの変化量

治療	メトトレキサート ^(注18)	10mg 週2回	25mg 週2回
症例数	213	199	204
mTSSのベースラインからの平均変化量 [標準誤差]	1.74 [0.30]	1.44 [0.30]	0.77* [#] [0.18]
中央値	0.48	0.00	0.00

*: p<0.001 対メトトレキサート群、罹病期間で層別した van Elteren 検定

[#]: p<0.05 対10mg投与群、罹病期間で層別した van Elteren 検定

(注18) 1週間に20mgまで。

(2) 若年性特発性関節炎患者¹³⁾
メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者 (4~17歳) を対象にエタネルセプトの有効性を検討した。

パート1:

オープン試験における12週評価日の「ACR改善基準による有効率 (JRA30%DOI)^(注17)」を、表10に示す。

表10 12週評価日のJRA30%DOI

投与量 (x2/週)	0.4mg/kg
JRA30%DOI ^(注17)	74%
[改善基準に達した症例数/総症例数]	[51/69]

(注17) JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある:

- JRA コアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
- JRA コアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

パート2:

パート1でレスポナーと判定された被験者 (JRA30%DOIの基準を満たした被験者51例) を対象に、エタネルセプト0.4mg/kgの週2回皮下投与をプラセボ投与 (最大210日間)

に切り替えたときの「ACR改善基準による有効率 (JRA30%DOI)^(注17)」を、表11に示す。本剤投与群ではプラセボ群と比較し効果の持続性が認められた。

表11 投与後210日までのJRA30%DOI

投与量 (x2/週)	プラセボ	0.4mg/kg
JRA30%DOI ^(注17)	35%	80%
[改善基準に達した症例数/総症例数]	[9/26]	[20/25]

(注17) JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある:

- JRA コアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
- JRA コアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

3. 海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度
米国におけるDMARD無効関節リウマチ患者を対象とした長期試験での5年間の安全性報告において、本剤を投与した783例のうち、悪性リンパ腫、乳癌、肺癌、前立腺癌、黒色腫等が26例、非黒色腫皮膚癌が15例報告されている。

(1) 悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く)
本剤投与と悪性腫瘍発現との関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が観察された例数と一般集団の大規模データベースから推定した予測例数を表12に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに National Cancer Institute SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) データベース (SEER1992~1999年; 2002年4月版) から推定した値を用いた。
その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の観察例数は、予測例数23.594例に対し26例であり、そのうち悪性リンパ腫の観察例数は、予測例数0.914例に対し5例であった。一方、プラセボ投与群における悪性腫瘍及び悪性リンパ腫の観察例数は、それぞれ予測例数0.259例、0.010例に対して0例であった。

表12 悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群 ^(注19) (注20)			エンブレル投与群 ^(注20)		
	全例の 追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍		全例の 追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍	
		観察 例数	予測例数		観察 例数	予測例数
悪性リンパ腫	41	0	0.010	2855	5	0.914
悪性リンパ腫 以外	41	0	0.249	2855	21	22.680
悪性腫瘍合計	41	0	0.259	2855	26	23.594

(注19) 長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。

(注20) メトトレキサート併用例を含む。

(2) 非黒色腫皮膚癌
本剤投与と非黒色腫皮膚癌発現との関連性を検討するため、実際にこれらの癌が観察された例数と一般集団のデータから推定した予測例数を表13に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに参照データから推定した値を用いた。なお参照データは、非黒色腫皮膚癌が National Cancer Institute SEER データベースに含まれていないため、Southeastern Arizona Skin Cancer Registry (Harris et al, 2001) のデータを使用した。
その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数41.745例に対し、15例 (皮膚扁平上皮癌4例、基底細胞癌11例) であった。一方、プラセボ投与群における非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数0.573例に対し、0例であった。

表13 非黒色腫皮膚癌の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群 ^(注19) (注20)		エンブレル投与群 ^(注20)	
	全例の	悪性腫瘍	全例の	悪性腫瘍

	追跡期間 (人・年)	観察 例数	予測例数	追跡期間 (人・年)	観察 例数	予測例数
皮膚扁平上皮癌	41	0	0.107	2618	4	8.221
基底細胞癌	41	0	0.466	2618	11	33.524
非黒色腫皮膚癌	41	0	0.573	2618	15	41.745
合計						

(注 19) 長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。

(注 20) メトトレキサート併用例を含む。

【薬効薬理】

1. 関節炎抑制作用

(1) ラット抗原誘発関節炎モデル

エタネルセプトはラット抗原誘発関節炎モデルに対して、5µg/joint 以上の関節内投与により膝関節腫脹を抑制し、関節炎スコアを改善した。

(2) マウスⅡ型コラーゲン関節炎モデル

エタネルセプトはトリⅡ型コラーゲン関節炎モデルに対して、1µg/body 以上の腹腔内投与により関節炎発症抑制効果を示した。また、150µg/body の腹腔内投与により関節炎及び軟骨破壊のスコアを改善した。ウシⅡ型コラーゲン関節炎モデルに対しては、50µg/body の腹腔内投与により、関節炎及び血清中抗Ⅱ型コラーゲン抗体価を抑制した。ブタⅡ型コラーゲン関節炎モデルに対しても、10µg/body の腹腔内投与により、関節炎発症率を抑制した。

2. 作用機序

本剤は、ヒト TNF 可溶性レセプター部分が、過剰に産生された TNFα 及び LTα を、おとりレセプターとして捕捉し（レセプター結合反応）、細胞表面のレセプターとの結合を阻害することで、抗リウマチ作用、抗炎症作用を発揮すると考えられている。なお、本剤と TNFα 及び LTα との結合は可逆的であり、いったん捕捉した TNFα 及び LTα は再び遊離される。

エタネルセプトは U937 細胞表面の TNF 受容体に対する TNF の結合を阻害した（解離定数(K_i)=1×10⁻¹⁰M）。

3. TNF ファミリーに対する結合親和性

エタネルセプトは TNFα 及び LTα のいずれに対しても結合親和性を有するが、LTβ に対する結合親和性は持たない。

4. TNF の細胞傷害に対する抑制作用 (in vitro)

L929 細胞の TNF 誘発細胞傷害に対して、エタネルセプトは 10 ng/mL 以上の濃度で生細胞数の減少を抑制した。

5. IL-1α 併用 TNF 誘発致死に対する抑制作用 (in vivo)

マウスの IL-1α(30µg/body) 併用 TNF(3µg/body)誘発致死に対して、エタネルセプトは 30µg/body 以上の静脈内投与により致死抑制作用を示した。

6. 細胞傷害活性 (in vitro)

エタネルセプトは補体依存性の細胞傷害活性を誘導しなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エタネルセプト(遺伝子組換え)

Etanercept (genetical recombination)

化学名：1-235-Tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1 (human γ1-chain Fc fragment), dimer

本質：チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を利用した遺伝子組換えにより産生された、ヒト IgG1 の Fc 領域と分子量 75kDa (p75) のヒト腫瘍壊死因子Ⅱ型受容体 (TNFR-II) の細胞外ドメインのサブユニット二量体からなる糖蛋白質。

分子量：約 150,000

総アミノ酸数：934 個

【承認条件】

関節リウマチ

1. 本剤 10mg 及び 25mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、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実施して、その結果を速やかに

に報告し、用法・用量の適切性について検討すること。

2. 大規模な市販後調査を実施し、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、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。

3. 自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講じること。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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じること。

【包装】

〔バイアル〕 10mg×4

〔バイアル〕 25mg×4

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Fisher, C.J., et al. : N.Eng.J.Med., 334:1697 (1996)
- 2) Mann, D.L., et al. : Circulation, 109:1594 (2004)
- 3) Chung, E.S., et al. : Circulation, 107:3133 (2003)
- 4) Kawai, S., et al. : J.Clin.Pharmacol., 46:418 (2006)
- 5) Korth-Bradley, J., et al. : Ann Pharmacother., 34:161 (2000)
- 6) 社内資料 (生物学的同等性試験結果 : 20021643 試験)
- 7) 社内資料 (50mg 週 1 回投与試験結果 : 321-JA 試験)
- 8) 社内資料 (25mg 週 1 回投与試験結果 : 3324-JA 試験)
- 9) 社内資料 (関節の構造的損傷に対する防止効果 : 315-JA 試験)
- 10) Moreland, L.W., et al. : N.Eng.J.Med., 337:141 (1997)
- 11) Moreland, L.W., et al. : Ann.Intern.Med., 130:478 (1999)
- 12) Genovese, M.C., et al. : Arthritis Rheum., 46:1443 (2002)
- 13) Lovell, D.J., et al. : N.Engl.J.Med., 342:763 (2000)

〈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下さい。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道徳町四丁目 1 番 1 号

D52-D

日本標準商品分類番号
873999

完全ヒト型可溶性 TNF α / LT α レセプター製剤

貯法: 遮光保存、凍結を避け、2~8℃で保存
 使用期限: 表示の使用期限内に使用すること。(表示の使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)
 注意: 【取扱上の注意】参照

生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品(注1)

	25 mg	50 mg
承認番号	22000AMX00942	22200AMX00281
薬価収載	2008年6月	2010年9月
販売開始	2008年6月	2010年10月

エンブレル[®]皮下注 25mg シリンジ 0.5mL

エンブレル[®]皮下注 50mg シリンジ 1.0mL

ENBREL[®] 25mg Syringe 0.5mL for S.C. Injection

ENBREL[®] 50mg Syringe 1.0mL for S.C. Injection

エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

【警告】

- 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
 また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 感染症
 - 重篤な感染症
 敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
 - 結核
 播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
 また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
 ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。
- 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者[敗血症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。「その他の注意」の項参照]
- 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。]
- うっ血性心不全の患者[症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項参照]

【組成・性状】

販売名	エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL	エンブレル皮下注 50mg シリンジ 1.0mL
成分・含量 (1シリンジ中)	エタネルセプト (遺伝子組換え) 25mg	エタネルセプト (遺伝子組換え) 50mg
添加物 (1シリンジ中)	リン酸一水素ナトリウム 二水和物 0.6mg リン酸二水素ナトリウム 1.5mg L-アルギニン塩酸塩 2.7mg 塩化ナトリウム 3.0mg 精製白糖 5.1mg	リン酸一水素ナトリウム 二水和物 1.2mg リン酸二水素ナトリウム 2.8mg L-アルギニン塩酸塩 5.2mg 塩化ナトリウム 5.7mg 精製白糖 9.8mg
色・性状	無色～微黄色澄明の液	
pH	6.1～6.5	
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約1	

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。
- 本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。
 [「重要な基本的注意」の項参照]

【用法・用量】

本剤を、通常、成人にはエタネルセプト(遺伝子組換え)として10~25mgを1日1回、週に2回、又は25~50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 本剤は、1回の投与量が25mg又は50mgの患者にのみ投与すること。なお、1回に本剤の全量を使用すること。
- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 注射部位反応(紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等)が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。
- 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3~4日間隔とす

(注1) 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

ること。

【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) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。「重要な基本的注意」の項参照〕
- (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照〕
- (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
- (4) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照〕
- (5) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。「副作用」の「重大な副作用」の項参照〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (7) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。

- (2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロノン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。

- 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 3) ツベルクリン反応検査やインターフェロノン γ 応答測定（クオンティフェロン）などの検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

- (3) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
- (4) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。〔「その他の注意」の項参照〕
- (5) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。〔「副作用」の「その他の副作用」の項参照〕
- (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を

行うこと。

- (7) 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。〔「副作用」の「重大な副作用」の項参照〕

また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

- (8) 本剤の注射針のキャップは、ラテックスを含有しているため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合、注射針のキャップへの接触あるいは本剤の投与により、過敏反応がおこることがあるので注意すること。
- (9) 臨床試験及びその後 5 年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項参照〕
- (10) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。〔「その他の注意」の項参照〕

- (11) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

- 2) 使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。

- (12) 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
- (13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

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
サラゾスルフ アピリジン	サラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

〈国内臨床試験成績〉

本剤の 10mg 及び 25mg、週 2 回投与ならびに本剤の 25mg 及び 50mg 週 1 回投与を検討した国内の臨床試験において、安全性評価対象 660 例中 448 例（67.9%）に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注2) 282 例（42.7%）、注射部位反応^(注3) 156 例（23.6%）、発疹^(注4) 106 例（16.1%）、そう痒症 26 例（3.9%）、頭痛 25 例（3.8%）、浮動性めまい 21 例（3.2%）、下痢 21 例（3.2%）等であった。また臨床検査値異常変動は、ALT（GPT）上昇 34 例（5.2%）、AST（GOT）上昇 25 例（3.8%）等であった。（週 2 回投与 2008 年 5 月集計時、一変承認時）
 （注 2）鼻咽頭炎、上気道感染、咽頭炎、膀胱炎、気管支炎、

帯状疱疹、肺炎、口腔ヘルペス、歯周炎等
 (注3) 注射部位の紅斑、そう痒感、腫脹等
 (注4) 湿疹、皮膚炎、紅斑等

〔国内使用成績調査結果(全例調査)〕

市販後の一定期間に投与症例の全例を登録して実施した調査において、安全性評価対象 13894 例中 3714 例 (26.7%) に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注5)1207 例 (8.7%)、注射部位反応 609 例 (4.4%)、発疹^(注6)557 例 (4.0%)、鼻咽頭炎 242 例 (1.7%)、肝機能異常 228 例 (1.6%)、発熱 222 例 (1.6%) 等であった。(2008 年 4 月集計時)

(注5) 鼻咽頭炎、気管支炎、肺炎、帯状疱疹等

(注6) 紅斑、湿疹、皮膚炎等

〔海外臨床試験成績〕

本剤の 10mg 及び 25mg、週 2 回投与を検討した海外(米国)の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、安全性評価対象 154 例中、感染症 88 例 (57.1%)、注射部位反応 71 例 (46.1%)、その他 118 例 (76.6%) の有害事象^(注7)が認められた。感染症を除く有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものは、注射部位反応 70 例 (45.5%)、頭痛 8 例 (5.2%)、発疹 5 例 (3.2%)、咳嗽増加、鼻炎、そう痒症、脱毛症各 4 例 (2.6%) 等であった。(承認時)

(注7) 本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象

本剤の 25mg 週 2 回投与及び 50mg 週 1 回投与を検討した海外(米国及びカナダ)の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、安全性評価対象 367 例中 166 例 (45.2%) に副作用が認められ、その主なものは、注射部位反応 67 例 (18.3%)、頭痛 21 例 (5.7%)、悪心 20 例 (5.4%)、発疹 17 例 (4.6%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 敗血症 (0.2%)、肺炎(ニューモシス肺炎を含む) (1.5%)、真菌感染症 (0.2%) 等の日和見感染症 (2.6%)

このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2) 結核 (0.1%未満)

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的(投与開始後 2 カ月間は可能な限り 1 カ月に 1 回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。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。

3) 重篤なアレルギー反応 (0.5%)

血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 重篤な血液障害 (0.9%)

再生不良性貧血及び汎血球減少(致命的な転帰に至った例を含む)、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球食食症候群があらわれることがある。患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状(発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等)があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には、投与を中止すること。

5) 脱髄疾患(頻度不明^(注8))

脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎 (0.7%)

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシス肺炎との鑑別診断(β-D グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うなど、注意すること。

7) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 (0.1%未満)

抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

8) 肝機能障害 (3.1%)

AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。

9) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)

(頻度不明^(注8))、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満)、多形紅斑 (0.1%未満)

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、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し、適切な処置を行うこと。

10) 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性血管炎 (頻度不明^(注8))

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性血管炎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し、適切な処置を行うこと。

11) 急性腎不全 (0.1%)、ネフローゼ症候群 (0.1%未満)

急性腎不全、ネフローゼ症候群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し、適切な処置を行うこと。

12) 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、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度種類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^(注8)
呼吸器	感冒、上気道感染、気管支炎	咳嗽、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻漏、扁桃炎	喘息、喀痰、嘔声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、肺嚢胞	
皮膚	発疹(湿疹、皮膚炎、紅斑等)、そう痒症	蕁麻疹、白癬、脱毛、爪囲炎	膿疱疹、皮膚乾燥、爪感染、膿疱性乾癬、爪の異常、肝臓、光線過敏症、乾癬(悪化を含む)、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑	乾癬様皮疹
消化器		胃腸炎、下痢・軟便、口内炎、腹痛、咽喉頭疼痛、悪心、嘔吐、便秘、歯周炎、食欲不振、歯肉炎、齦炎、胃部不快感、消化性潰瘍	咽頭不快感、口唇炎(口角炎等)、腹部膨満、歯痛、歯髄炎、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、肺炎	
投与部位	注射部位反応 ^(注9) (紅斑、出血斑、そう痒感、皮膚炎、疼痛、挫傷等)			
泌尿器		尿路感染(膀胱炎等)、腎盂腎炎、BUN 増加、尿沈渣、血尿	蛋白尿、クレアチニン上昇、頻尿、尿糖、残尿感、腎結石	

頻度 種類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 (注8)
精神 神経系		頭痛、浮動性めまい、感覚減退(しびれ感等)、不眠	錯感覚(ピリピリ感等)、眠気、味覚異常、手根管症候群、不安、嗅覚異常、四肢異常感覚	
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇		
循環器		高血圧、血圧上昇、動悸、潮紅	期外収縮、頻脈、血管炎(白血球破砕性血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病等)	
血液		白血球増加、貧血(鉄欠乏性を含む)、ヘモグロビン減少	好酸球増加、ヘマトクリット減少、赤血球減少、血小板増加、リンパ球増加、血沈亢進、好中球増加、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加	
眼		結膜炎、麦粒腫	ブドウ膜炎、白内障、結膜充血、角膜潰瘍、眼精疲労、眼のちらつき、眼乾燥、眼痛、眼の異常感	
筋-骨格系		化膿性関節炎、疼痛(四肢、腰、背部、臀部等)	関節痛、筋痛、ループス様症候群(注10)、滑膜炎、肩こり、靭帯障害、関節脱臼、脊椎症	
抵抗機構		帯状疱疹、蜂巣炎、インフルエンザ、膿瘍	創傷感染、化膿性リンパ節炎	
生殖器			月経不順、乳腺炎	
その他	発熱	倦怠感、浮腫(局所性を含む)、出血、胸痛、中耳炎、胸部X線異常	コレステロール上昇、胸部不快感、疲労、脱力感、アルブミン減少、口渇、自己抗体陽性(注10)、難聴、気分不良、CRP増加、体重減少、痙攣、外耳炎、四肢不快感、総蛋白増加、脱水、耳下腺腫脹、総蛋白減少	

(注8) 自発報告あるいは海外からの報告

(注9) 注射部位反応は、投与開始から1カ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

(注10) 「その他の注意」参照のこと。

頻度は国内の臨床試験(関節リウマチ及び若年性特発性関節炎)及び国内使用成績調査結果(全例調査、関節リウマチ)の集計結果による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

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まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で本剤の乳汁移行が認められている。]

7. 小児等への投与

小児等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

ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。内毒素血症試験において、健康被験者に60 mg/m²までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量32 mg/m²の静脈内投与[その後は皮下投与16 mg/m²(~25 mg)を1週間に2回投与]であった。本剤の解毒薬は知られていない。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 投与前

1) 投与約15~30分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤の注射針のキャップを外さないこと。

2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることがあるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

(3) 投与时

1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。

2) 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

(4) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

10. その他の注意

(1) 本剤の臨床試験は、国内では52週間(長期試験の投与期間3週~112週の中央値)まで、海外では5年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(2) 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化(ANA)(≥1:40)、抗dsDNA抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。

また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。

(3) 海外において、本剤投与中の乾癆性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効なB細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし本剤を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。

(4) 本剤をマウス、ラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

(5) 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

(6) 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は本剤0.15、0.45、1.5mg/kgを単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、本剤の投与では疾患の進行を妨げることができず、本剤投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である28日間死亡率は、プラセボ群で30%(10/33例)、本剤0.15mg/kg群で30%(9/30例)、0.45 mg/kg群で48%(14/29例)、1.5mg/kg群で53%(26/49例)であった¹⁾。

- (7) 海外でうつ血性心不全患者 (NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ) を対象とした2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された (追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7カ月、5.7カ月であった)。最初の試験では、本剤 25mg 週2回群 (308例) 及び本剤 25mg 週3回群 (308例) のいずれも、プラセボ群 (309例) と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後24週の心不全の悪化は、本剤 25mg 週2回群が 89例 (29%)、25mg 週3回群が 83例 (27%)、プラセボ群が 62例 (20%) であった。また最終死亡例数は、本剤 25mg 週2回群が 55例 (18%)、25mg 週3回群 61例 (20%)、プラセボ群が 44例 (14%) であった。2番目の試験では、1123例が本剤 25mg 週1回群、本剤 25mg 週2回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、本剤投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった²⁾。なお、他の抗 TNF 療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある³⁾。
- (8) 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度 (エンブレル皮下注用 25mg)

(1) 単回投与

1) 日本人における成績⁴⁾

8名の日本人健康成人男子に、エタネルセプト 10mg、25mg 及び 50mg を単回皮下投与したときの血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。

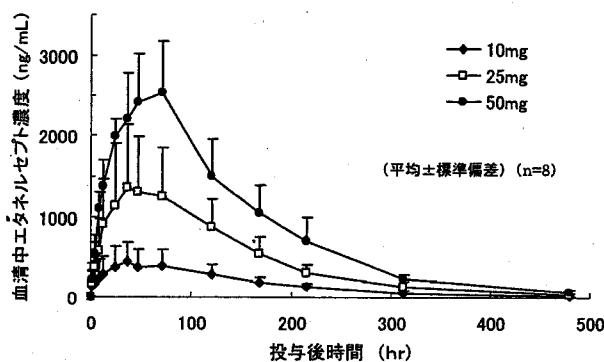


図1 エタネルセプト単回投与後の血清中薬物濃度推移

表1 薬物動態パラメータ (n=8)

	AUC ₀₋₄₈₀ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}$ /mL)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}$ /mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	CL/F (mL/hr)	t _{1/2} (hr)
10mg S.C.	76.5 ±33.4	78.6 ±33.7	474 ±230	43.5 ±19.2	153.1 ±73.5	87.6 ±18.1
25mg S.C.	222.3 ±91.9	227.3 ±91.9	1415 ±761	52.5 ±16.9	134.5 ±78.1	86.3 ±22.5
50mg S.C.	412.0 ±95.7	419.6 ±98.7	2668 ±684	49.5 ±16.3	125.0 ±28.6	77.9 ±10.3

平均値±標準偏差

8名の健康成人男子に、50mg を単回皮下投与したときの結果から、エタネルセプトの薬物動態は良好な線形性を示した。

2) 外国人における成績^{5), 6)}

米国の健康成人に、エタネルセプト 10mg、25mg 又は 50mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表2の通りで、日本人健康成人の値とほぼ同様であった。

表2 薬物動態パラメータ

	n	AUC ₀₋₄₈₀ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}$ /mL)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}$ /mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	CL/F (mL/hr)	t _{1/2} (hr)
10mg S.C.	6	79.0 ±24.4	81.7 ±24.6	425 ±205	66 ±22	132 ±41	92 ±8
25mg S.C.	26	241.7 ±76.0	245.2 ±76.6	1650 ±660	49 ±17	1138 ±42	72.1 ±13.6

50mg S.C.	28	460 ±179	502 ±196	3440 ±1920	48 ±21	118 ±52	78.0 ±17.4
--------------	----	-------------	-------------	---------------	-----------	------------	---------------

平均値±標準偏差

米国の健康成人33名を対象に実施した生物学的同等性試験⁷⁾の結果、エンブレル皮下注25mgシリンジ0.5mLは、調製したエンブレル皮下注用25mg (凍結乾燥製剤) と生物学的に同等であることが確認された。

(2) 反復投与

1) 週2回投与

日本人関節リウマチ患者 99名に 10mg 又は 25mg のエタネルセプトを1週間に2回12週間皮下投与したときの平均血清中エタネルセプト濃度 (トラフ値) は、投与開始1カ月後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持していた。また、52週間投与したときの血清中濃度も12週間投与時と同様であり、長期投与による薬物動態への影響はみられなかった。

2) 週1回投与

日本人関節リウマチ患者に50mg のエタネルセプトを1週間に1回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、25mg のエタネルセプトを1週間に2回皮下投与したときと同様であり⁸⁾、また、25mg のエタネルセプトを1週間に1回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、10mg のエタネルセプトを1週間に2回皮下投与したときとほぼ同様であった⁹⁾。

2. 代謝・排泄

エタネルセプトが TNF に結合すると、複合体はアミノ酸の再循環又は胆汁及び尿への排泄のいずれかによってペプチド経路及びアミノ酸経路を通じて代謝されると推察される。

なお、エタネルセプトを単回皮下投与した場合、エタネルセプトの尿中への排泄はほとんど認められなかった。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1) 第Ⅱ相用量反応試験

本剤の10mg 及び 25mg 週2回投与の DMARD 無効の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (有効性解析対象症例数 147例) における12週評価日の「ACR 改善基準による有効率 (ACR20)^(注11)」を、表3に示す。本剤投与群における ACR20 は、各々プラセボ群に比較し有意に高かった。

表3 12週評価日の ACR20 (週2回投与)

投与量 (×2週)	プラセボ	10mg	25mg
ACR20 ^(注11)	6.3%	64.0%	65.3%
[改善基準に達した症例数/総症例数]	[3/48]	[32/50]	[32/49]

(注11) ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

(2) 第Ⅲ相試験 (週2回投与と週1回投与の比較)

本剤の25mg 週2回投与により、疾患活動性が安定している関節リウマチ患者を対象として、25mg を週2回4週間投与に続き、50mg 週1回8週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。本臨床試験 (有効性解析対象症例数 41例) における4週評価日 (25mg 週2回投与終了時) 及び12週評価日 (50mg 週1回投与終了時) の28関節疾患活動性スコア (DAS28) (平均値) は、それぞれ 3.26 及び 3.13 (両群の差: -0.10) であった。

また、DMARD 無効の関節リウマチ患者を対象として、本剤の10mg 週2回投与及び25mg 週1回投与の有効性及び安全性を検討した二重盲検比較試験 (有効性解析対象症例数 95例) における12週評価日の DAS28 のベースラインからの変化量 (平均値) は、10mg 週2回投与群及び25mg 週1回投与群それぞれにおいて 2.07 及び 2.25 (両群の差: -0.18) であった。

(3) 第Ⅲ相試験 (関節の構造的損傷に対する防止効果)¹⁰⁾

本剤の10mg 及び25mg 週2回投与の DMARD 無効の関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート対照二重盲検比較

試験（関節評価解析対象症例数 542 例、有効性評価解析対象症例数 550 例）におけるベースラインから 52 週評価日までの関節破壊進展を手及び足の X 線スコア（modified Total Sharp Score: mTSS）で評価した結果を表 4 に示す。本剤投与群は、メトトレキサート群に比較しいずれも有意に関節破壊の進展を抑制した。また、本剤 10mg 及び 25mg 投与群の ACR20 は、24 週評価日でそれぞれ 77.0%、77.5%、52 週評価日でそれぞれ 75.9%、78.6% であり、メトトレキサート群では 24 週評価日で 56.3%、52 週評価日で 62.5% であった。本剤投与群は、メトトレキサート群に比較しいずれも有意に高かった。

表 4 52 週評価日の mTSS のベースラインからの変化量

治療	メトトレキサート (注 12)	10mg 週 2 回	25mg 週 2 回
症例数	171	190	181
mTSS のベースラインからの平均変化量 [標準誤差]	9.82 [1.16]	5.19* [0.93]	3.33* [0.73]
中央値	4.00	1.00	0.50

*: p < 0.0001 対 メトトレキサート群、共分散分析モデルを使用

(注 12) 1 週間に 6~8mg を 2~3 回に分割して投与。

2. 海外（米国及びカナダ）臨床試験

(1) 第 II 相用量反応試験¹¹⁾

DMARD の効果が減弱した活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（有効性解析対象症例数 180 例）において、投与開始 85 日後の ACR20 を表 5 に示す。有効性と投与用量との間に相関性が認められ、本剤 16 mg/m² 群の ACR20 は他群と比較して有意に高かった。

表 5 投与開始 85 日後の ACR20

体表面積あたり 投与量 (×2/週)	プラセボ	0.25 mg/m ²	2 mg/m ²	16 mg/m ²
症例数	44	46	46	44
ACR20 (注 11)	14%	33%	46%	75%

(注 11) ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20% 以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20% 以上改善した症例の割合

(2) 第 III 相二重盲検比較試験¹²⁾

DMARD の効果が減弱した活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（有効性解析対象症例数 229 例）において、投与開始 2 週、3 カ月及び 6 カ月後の ACR20 を表 6 に示す。本剤投与群の ACR20 は 2 週、3 カ月及び 6 カ月後のいずれにおいても、プラセボ群に比して有意に高く、2 週間後から効果の発現が認められた。

表 6 投与開始 2 週、3 カ月、6 カ月後の ACR20

投与量 (×2/週)	プラセボ	10 mg	25mg	
症例数	79	73	77	
ACR20 (注 11)	2 週	1%	18%	31%
	3 カ月	23%	47%	62%
	6 カ月	11%	53%	60%

(注 11) ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20% 以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20% 以上改善した症例の割合

(3) 第 III 相二重盲検比較試験（週 2 回投与と週 1 回投与の比較）

本剤の 25mg 週 2 回投与及び 50mg 週 1 回投与の DMARD 無効の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（有効性解析対象症例数 420 例）における 8 週評価日の ACR 改善基準による有効率（ACR20）は、本剤 50mg 週 1 回投与群において 50%（107/214）、25mg 週 2 回投与群において 49%（75/153）であり、有効性における非劣性が検証された。

(4) 第 III 相試験（関節の構造的損傷に対する防止効果）¹³⁾

本剤の 10mg 及び 25mg 週 2 回投与の DMARD 無効の早期関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート対照二重盲検比較試験（関節評価解析対象症例数 616 例、有効性評価解析

対象症例数 632 例）におけるベースラインから 1 年後の関節破壊進展を手及び足の X 線スコア（modified Total Sharp Score: mTSS）を用いて評価した結果を表 7 に示す。本剤 25 mg 投与群は、メトトレキサート群及び本剤 10 mg 投与群に比較しいずれも有意に関節破壊の進展を抑制した。また、本剤 10mg 及び 25mg 投与群の ACR20 は、それぞれ 55%、69% であり、メトトレキサート群では 64% であった。

表 7 1 年後の mTSS のベースラインからの変化量

治療	メトトレキサート (注 13)	10mg 週 2 回	25mg 週 2 回
症例数	213	199	204
mTSS のベースラインからの平均変化量 [標準誤差]	1.74 [0.30]	1.44 [0.30]	0.77* [#] [0.18]
中央値	0.48	0.00	0.00

*: p < 0.001 対 メトトレキサート群、罹病期間で層別した van Elteren 検定

[#]: p < 0.05 対 10 mg 投与群、罹病期間で層別した van Elteren 検定

(注 13) 1 週間に 20mg まで。

3. 海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度

米国における DMARD 無効関節リウマチ患者を対象とした長期試験での 5 年間の安全性報告において、本剤を投与した 783 例のうち、悪性リンパ腫、乳癌、肺癌、前立腺癌、黒色腫等が 26 例、非黒色腫皮膚癌が 15 例報告されている。

(1) 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）

本剤投与と悪性腫瘍発現との関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が観察された例数と一般集団の大規模データベースから推定した予測例数を表 8 に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに National Cancer Institute SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) データベース (SEER1992~1999 年; 2002 年 4 月版) から推定した値を用いた。その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の観察例数は、予測例数 23.594 例に対し 26 例であり、そのうち悪性リンパ腫の観察例数は、予測例数 0.914 例に対し 5 例であった。一方、プラセボ投与群における悪性腫瘍及び悪性リンパ腫の観察例数は、それぞれ予測例数 0.259 例、0.010 例に対して 0 例であった。

表 8 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群 (注 14) (注 15)		エンブレル投与群 (注 15)			
	全例の 追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察 例数	悪性腫瘍 予測 例数	全例の 追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察 例数	悪性腫瘍 予測 例数
悪性リンパ腫	41	0	0.010	2855	5	0.914
悪性リンパ腫 以外	41	0	0.249	2855	21	22.680
悪性腫瘍合計	41	0	0.259	2855	26	23.594

(注 14) 長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。

(注 15) メトトレキサート併用例を含む。

(2) 非黒色腫皮膚癌

本剤投与と非黒色腫皮膚癌発現との関連性を検討するため、実際にこれらの癌が観察された例数と一般集団のデータから推定した予測例数を表 9 に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに参照データから推定した値を用いた。なお参照データは、非黒色腫皮膚癌が National Cancer Institute SEER データベースに含まれていないため、Southeastern Arizona Skin Cancer Registry (Harris et al, 2001) のデータを使用した。

その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数 41.745 例に対し、15 例（皮膚扁平上皮癌 4 例、基底細胞癌 11 例）であった。一方、プラセボ投与群における非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数 0.573 例に対し、0 例であった。

表9 非黒色腫皮膚癌の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群 (注14) (注15)			エンブレル投与群 (注15)		
	全例の 追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍		全例の 追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍	
		観察 例数	予測 例数		観察 例数	予測 例数
皮膚扁平上皮癌	41	0	0.107	2618	4	8.221
基底細胞癌	41	0	0.466	2618	11	33.524
非黒色腫皮膚癌 合計	41	0	0.573	2618	15	41.745

(注14) 長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。

(注15) メトトレキサート併用例を含む。

【薬効薬理】

1. 関節炎抑制作用

- (1) ラット抗原誘発関節炎モデル
エタネルセプトはラット抗原誘発関節炎モデルに対して、5 µg /joint 以上の関節内投与により膝関節腫脹を抑制し、関節炎スコアを改善した。
- (2) マウスII型コラーゲン関節炎モデル
エタネルセプトはトリII型コラーゲン関節炎モデルに対して、1µg/body 以上の腹腔内投与により関節炎発症抑制効果を示した。また、150µg/body の腹腔内投与により関節炎及び軟骨破壊のスコアを改善した。ウシII型コラーゲン関節炎モデルに対しては、50µg/body の腹腔内投与により、関節炎及び血清中抗II型コラーゲン抗体価を抑制した。ブタII型コラーゲン関節炎モデルに対しても、10µg/body の腹腔内投与により、関節炎発症率を抑制した。

2. 作用機序

- 本剤は、ヒト TNF 可溶性レセプター部分が、過剰に産生された TNFα 及び LTα を、おとりレセプターとして捕捉し(レセプター結合反応)、細胞表面のレセプターとの結合を阻害することで、抗リウマチ作用、抗炎症作用を発揮すると考えられている。なお、本剤と TNFα 及び LTα との結合は可逆的であり、いったん捕捉した TNFα 及び LTα は再び遊離される。エタネルセプトは U937 細胞表面の TNF 受容体に対する TNF の結合を阻害した(解離定数 (Ki) = 1×10⁻¹⁰M)。
- 3. TNF ファミリーに対する結合親和性
エタネルセプトは TNFα 及び LTα のいずれに対しても結合親和性を有するが、LTβ に対する結合親和性は持たない。
- 4. TNF の細胞傷害に対する抑制作用 (in vitro)
L929 細胞の TNF 誘発細胞傷害に対して、エタネルセプトは 10 ng/mL 以上の濃度で生細胞数の減少を抑制した。
- 5. IL-1α 併用 TNF 誘発致死に対する抑制作用 (in vivo)
マウスの IL-1α (30µg/body) 併用 TNF (3µg/body) 誘発致死に対して、エタネルセプトは 30µg/body 以上の静脈内投与により致死抑制作用を示した。
- 6. 細胞傷害活性 (in vitro)
エタネルセプトは補体依存性の細胞傷害活性を誘導しなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エタネルセプト (遺伝子組換え)
Etanercept (genetical recombination)
化学名：1-235-Tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1 (human γ1-chain Fc fragment), dimer
本質：チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を利用した遺伝子組換えにより産生された、ヒト IgG1 の Fc 領域と分子量 75kDa (p75) のヒト腫瘍壊死因子 II 型受容体 (TNFR-II) の細胞外ドメインのサブユニット二量体からなる糖蛋白質。
分子量：約 150,000
総アミノ酸数：934 個

【取扱い上の注意】

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。また、外箱開封後も光を遮り保存すること。

【承認条件】

1. 本剤 10mg 及び 25mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、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実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。
2. 大規模な市販後調査を実施し、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、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。
3. 自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講ずること。

【包装】

(シリンジ) 25mg/0.5mL ×4
(シリンジ) 50mg/1.0mL ×2

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Fisher, C.J., et al. : N.Engl.J.Med., 334:1697 (1996)
- 2) Mann, D.L., et al. : Circulation, 109:1594 (2004)
- 3) Chung, E.S., et al. : Circulation, 107:3133 (2003)
- 4) Kawai, S., et al. : J.Clin.Pharmacol., 46:418 (2006)
- 5) Korth-Bradley, J., et al. : Ann Pharmacother., 34:161 (2000)
- 6) 社内資料 (生物学的同等性試験結果 : 20021643 試験)
- 7) 社内資料 (生物学的同等性試験結果)
- 8) 社内資料 (50mg 週1回投与試験結果 : 321-JA 試験)
- 9) 社内資料 (25mg 週1回投与試験結果 : 3324-JA 試験)
- 10) 社内資料 (関節の構造的損傷に対する防止効果 : 315-JA 試験)
- 11) Moreland, L.W., et al. : N.Engl.J.Med., 337:141 (1997)
- 12) Moreland, L.W., et al. : Ann.Intern.Med., 130:478 (1999)
- 13) Genovese M.C., et al. : Arthritis Rheum., 46:1443 (2002)

〈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下さい。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

D54-D

(新聞発表用)

1	販売名	①フラジール内服錠250mg、②フラジール腔錠250mg
2	一般名	メトロニダゾール
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	①, ②とも1錠中メトロニダゾール250mg
5	用法・用量	<p>(フラジール内服錠 250mg)</p> <p>1. トリコモナス症 (腔トリコモナスによる感染症) 通常, 成人にはメトロニダゾールとして, 1クールとして, 1回 250mg を1日2回, 10日間経口投与する.</p> <p>2. 細菌性膣症 通常, 成人にはメトロニダゾールとして, 1回 250mg を1日3回又は1回 500mg を1日2回7日間経口投与する.</p> <p>3. ヘリコバクター・ピロリ感染症 アモキシシリン水和物, クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合 通常, 成人にはメトロニダゾールとして1回 250mg, アモキシシリン水和物として1回 750mg (力価) 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回, 7日間経口投与する.</p> <p>(下線部は今回追加)</p> <p>(フラジール腔錠 250mg)</p> <p>1. トリコモナス腔炎 メトロニダゾールとして, 通常成人1クールとして1日1回 250mg を10~14日間腔内に挿入する.</p> <p>2. 細菌性膣症 通常, 成人にはメトロニダゾールとして, 1日1回 250mg を7~10日間腔内に挿入する.</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>(フラジール内服錠 250mg)</p> <p>1. トリコモナス症 (腔トリコモナスによる感染症)</p> <p>2. 細菌性膣症 <適応菌種> 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス・フラジリス, プレボテラ・ビビア, モビルンカス属, ガードネラ・バジナリス <適応症> 細菌性膣症</p> <p>3. 下記におけるヘリコバクター・ピロリ感染症 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 胃 MALT リンパ腫, 特発性血小板減少性紫斑病, 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃</p> <p>(下線部は今回追加)</p>

		<p>(フラジール錠 250mg)</p> <p>1. トリコモナス膣炎</p> <p>2. 細菌性膣症</p> <p><適応菌種> <u>本剤に感性のペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス・フラジリス, プレボテラ・ビビア, モビルンカス属, ガードネラ・バジナリス</u></p> <p><適応症> <u>細菌性膣症</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
7	備考	今回「細菌性膣症」に関する効能追加について申請した。

貯法: 気密容器・室温保存
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間5年)

抗トリコモナス剤

日本薬局方 メトロニダゾール錠

処方せん医薬品^(注1)

フラジール[®]内服錠250mg

承認番号	22000AMX00878
薬価収載	2008年6月
販売開始	1961年11月
再評価結果	1976年10月
効能追加	2012年●月

シオノギ製薬

Flagyl[®]

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)**、*

- 既往に本剤の成分に対する過敏症を起こした患者
- 血液疾患のある患者 (特発性血小板減少性紫斑病の患者を除く)
[白血球減少があらわれることがある。「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]
- 脳、脊髄に器質的疾患のある患者 [中枢神経系症状があらわれることがある。]
- 妊娠3ヵ月以内の婦人 (有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く) [妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照]

モキシシリン水和物及びクラリスロマイシン併用による除菌治療が不成功だった患者に適用すること。

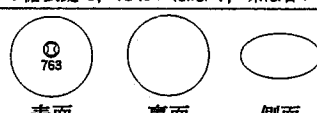
- 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

【組成・性状】

1. 組成

販売名	フラジール内服錠 250mg
成分・含量 (1錠中)	メトロニダゾール 250mg
添加物	コムギデンプン、グリセリン、メチルセルロース、水アメ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、デンプングリコール酸ナトリウム、アラビアゴム末、ゼラチン、沈降炭酸カルシウム、安息香酸ナトリウム、カルナウバロウ

2. 性状

販売名	フラジール内服錠 250mg
性状・剤形	白色の円形の糖衣錠で、においはなく、味は甘い。
外形	
大きさ	直径 約 10.8mm 厚さ 約 6.0mm
重量	約 0.6g
識別コード	① 763

【効能・効果**、*

- トリコモナス症 (腔トリコモナスによる感染症)
- 細菌性膣症
<適応菌種>
 本剤に感性的ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス・フラジリス、プレボテラ・ピビア、モビルンカス属、ガードネラ・バジナリス
<適応症>
 細菌性膣症
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリ感染症
 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

【用法・用量**

- トリコモナス症 (腔トリコモナスによる感染症)
通常、成人にはメトロニダゾールとして、1クールとして、1回 250mg を1日2回、10日間経口投与する。
- 細菌性膣症
通常、成人にはメトロニダゾールとして、1回 250mg を1日3回又は1回 500mg を1日2回7日間経口投与する。
- ヘリコバクター・ピロリ感染症
アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合
通常、成人にはメトロニダゾールとして1回 250mg、アモキシシリン水和物として1回 750mg (力価) 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回 30mg、オメプラゾールとして1回 20mg、ラベプラゾールナトリウムとして1回 10mg 又はエソメプラゾールとして1回 20mg のいずれか1剤を選択する。

【使用上の注意**

- 重要な基本的注意
本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合は、プロトンポンプインヒビター (ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム又はエソメプラゾール) 及びアモキシシリン水和物の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

<効能・効果に関連する使用上の注意>**、*

本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合

- プロトンポンプインヒビター (ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム又はエソメプラゾール)、ア

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

2. 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
アルコール	腹部の痙攣、嘔吐、潮紅があらわれることがあるので、投与期間中は飲酒を避けること。	本剤はアルコールの代謝過程においてアルデヒド脱水素酵素を阻害するので、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
リトナビル	ジスルフィラム-アルコール反応を起こすおそれがある。	リトナビルはエタノール18%を含有するので本剤により血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
ジスルフィラム	精神症状(錯乱等)が出現することがある。	機序は不明
ワルファリン	ワルファリンの抗凝血作用を増強し、出血等があらわれることがある。	本剤はワルファリンの代謝を阻害し、その血中濃度を上昇させる。
リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒があらわれることがある。	不明

3. 副作用

トリコモナス症に対する再評価結果における安全性評価対象例 968 例中、副作用は 304 例 (31.4%) に認められた¹⁾。

(1) 重大な副作用

- 末梢神経障害 (0.1%未満) : 長期投与により末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、四肢のしびれ、異常感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。
- 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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し、適切な処置を行うこと。
- 急性膵炎 (頻度不明) : 急性膵炎が報告されているので、腹痛、背部痛、悪心・嘔吐、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

1) トリコモナス症 (腔トリコモナスによる感染症)、細菌性陰症

種類\頻度	5%以上又は頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹
消化器	舌苔、食欲不振、悪心、胃不快感、下痢、腹痛
血液	白血球減少
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇
生殖器	<i>Candida albicans</i> の出現
その他	暗赤色尿、発熱

注1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

2) ヘリコバクター・ピロリ感染症

種類\頻度	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒感
血液 ^{注2)}	好塩基球増多
消化器	下痢、胸やけ、悪心、上腹部痛、味覚異常、口腔アフタ、舌炎、出血性腸炎、鼓腸、黒色便
肝臓 ^{注3)}	肝機能障害
精神神経系	うつ病、頭痛、浮動性めまい、不安定感
その他	眼精疲労、疲労、しびれ感

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こと。
 注2: 投与中は定期的に血液学的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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 注3: 定期的に血液生化学的検査を行うことが望ましい。また、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. 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、慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 胎児に対する安全性は確立していないので、有益性が危険性を上回るかと判断される疾患の場合を除き、特に妊娠3ヵ月以内は経口投与をしないこと。[経口投与により胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されている。(「薬物動態」の項参照)]
- 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが報告されている。(「薬物動態」の項参照)]

6. 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されていない。[使用経験がない。]

7. 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。)

8. その他の注意

- 適応外疾患に対する高用量 (用法・用量外) 投与例において、次の副作用が報告されている。
 中枢神経障害: 痙攣、意識障害、構語障害、錯乱、幻覚、小脳失調等の中枢神経障害が報告されているので、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。
- マウスに長期経口投与した場合、肺腫瘍が^{2),3)}、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが⁴⁾、ハムスターの生涯投与試験では腫瘍はみられていないとの報告がある⁵⁾。
- ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意: ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週間以降の時点で実施することが望ましい。

【薬物動態】**

1. 血中濃度

健康婦人5例にメトロニダゾール内服錠250mgを単回経口投与したときの血中濃度を図1に示す。血中濃度は2時間後に最高値を示した⁵⁾。

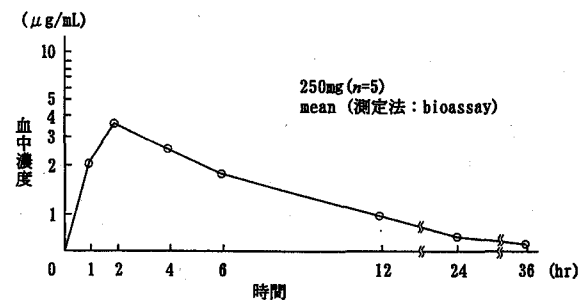


図1 経口投与時の血中濃度

2. 分布

- 腔内への移行
 健康婦人5例にメトロニダゾール内服錠250mgを単回経口投与した場合、症例によって多少の変動を認めたが、4時間後まで十分な抗原濃度を示した⁵⁾。
- 胎児への移行
 分娩開始初期からメトロニダゾール内服錠200mg (承認外用量) を3時間ごとに投与して、母子の血中濃度を測定したとき、胎盤関門を通過して胎児に移行することが認められた⁶⁾。(外国人によるデータ)
- 母乳中への移行
 平均年齢22.5歳の母親及び生後5日の新生児10例を選び、母親にメトロニダゾール内服錠200mg (承認外用量) を経口投与し、

4時間ごとに授乳して母乳中及び新生児の血中への移行を測定した。母乳中の平均濃度は4時間3.4 μ g/mL, 8時間2.2 μ g/mL, 12時間1.8 μ g/mLで母親の血中と同程度に移行したが, 新生児の血中濃度は痕跡~0.4 μ g/mLと極めて微量であった⁷⁾。(測定法: polarography) (外国人によるデータ)

3. 代謝

主として肝臓で代謝される。

尿中に排泄されたニトロ基を含む代謝物中, 未変化のメトロニダゾール及びそのグルクロン酸抱合体が30~40%を占め, 1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロイミダゾール及びそのグルクロン酸抱合体が主代謝物で40~50%を占めた⁸⁾。(外国人によるデータ)

4. 排泄

健康婦人3例にメトロニダゾール内服錠250mgを単回経口投与したときの48時間までの尿中排泄率は, 生物学的測定法では9.2%であった⁹⁾。

5. その他

血清蛋白結合率: 平衡透析法にて測定された血清蛋白結合率は1 μ g/mLの濃度では8.1%, 10 μ g/mLの濃度では11.2%であった⁹⁾。(外国人によるデータ)

【臨床成績】

1. トリコモナス症 (膣トリコモナスによる感染症)

再評価結果における有効性評価対象例337例中, 治癒率は96.4% (325例)であった。また, 原虫再出現率は有効性評価対象例284例中, 14.1% (40例)であった¹⁰⁾。

2. 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

プロトンポンプインヒビター/アモキシシリン水和物/メトロニダゾール併用療法 (PPI/AM療法) は承認の用法・用量 (プロトンポンプインヒビター常用量+アモキシシリン水和物750mg+メトロニダゾール250mg 日2回, 7日間) において, 81.7~100%の除菌効果^{*}が得られる治療法であることが報告されている。

※: 評価基準等が異なる複数の臨床研究成績^{11)~13)}に基づき記載

【薬効薬理】**

1. 薬理作用

Trichomonas vaginalis に対し, 抗原虫作用を示す¹⁴⁾。

2. 作用機序

抗原虫及び抗菌作用

メトロニダゾールは原虫又は菌体内の酸化還元系によって還元を受け, ニトロソ化合物 (R-NO) に変化する。このR-NOが抗原虫作用及び抗菌作用を示す。また, 反応の途中で生成したヒドロキシシラジカルがDNAを切断し, DNAらせん構造の不安定化を招く^{15)~17)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

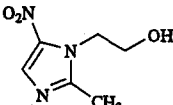
一般的名称: メトロニダゾール (JAN) [日局]

Metronidazole

化学名: 2-(2-Methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) ethanol

分子式: C₆H₉N₃O₃

分子量: 171.15

化学構造式: 

性状: 白色~微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

酢酸 (100) に溶けやすく, エタノール (99.5) 又はアセトンにやや溶けにくく, 水に溶けにくい。

希塩酸に溶ける。

光によって黄褐色になる。

融点: 159~163℃

分配係数: 0.81 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

【包装】

フラジール内服錠250mg: PTP100錠 (10錠×10)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) 塩野義製薬集計; 長峰敏治ほか: 臨床婦人科産科, 1961, 15(9), 769 [196100010] を含む計23文献
- 2) Rustia, M. et al.: J. Natl. Cancer Inst., 1972, 48(3), 721 [197200266]
- 3) Roe, F. J. C. et al.: Surgery, 1983, 93(1), 158 [198302421]
- 4) Rustia, M. et al.: J. Natl. Cancer Inst., 1979, 63(3), 863 [197901172]
- 5) 青河寛治ほか: 産婦人科の世界, 1971, 23(2), 183 [197100108]
- 6) Scott, G. M.: J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 1961, 68(5), 723 [196100046]
- 7) Scott, G. M. et al.: Br. J. Vener. Dis., 1961, 37, 278 [196100028]
- 8) Stambaugh, J. E. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 1968, 161(2), 373 [196800111]
- 9) Schwartz, D. E. et al.: Chemotherapy, 1976, 22, 19 [197600810]
- 10) 塩野義製薬集計; 網野栄作ほか: 産婦人科の実際, 1964, 13(3), 245 [196400045] を含む計10文献
- 11) Shimoyama, T. et al.: J. Gastroenterol., 2004, 39(10), 927 [200701312]
- 12) 沖本忠義ほか: 第9回日本ヘリコバクター学会学術抄録集, 2003, p. 46, 松本 [200701304]
- 13) Isomoto, H. et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 2003, 18, 101 [200701301]
- 14) Jennison, R. F. et al.: J. Clin. Pathol., 1961, 14, 431 [196100029]
- 15) Osato, M.S.: Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 1545 [200701302]
- 16) 山本達男ほか: 日本臨床, 2005, 63(S-11), 376 [200602102]
- 17) Upcroft, P. et al.: Clin. Microbiol. Rev., 2001, 14(1), 150 [200701303]

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

貯法: 遮光・気密容器・室温保存 (発泡錠により湿気を避けること)
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間3年)

抗トリコモナス剤

フラジール® 錠250mg*

メトロニダゾール錠
Flagyl®

シオノギ製薬

承認番号	22000AMX00666
薬価収載	2008年6月
販売開始	1961年11月
再評価結果	1976年10月
効能追加	2012年●月


【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】
既往に本剤の成分に対する過敏症を起こした患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	フラジール錠250mg
成分・含量 (1錠中)	メトロニダゾール250mg
添加物	酒石酸, ホウ酸, 酒石酸水素カリウム, 炭酸水素ナトリウム, コムギデンプン, メチルセルロース, タルク

2. 性状

販売名	フラジール錠250mg
性状・剤形	白色円形の錠剤で水によって発泡する。
外形	
大きさ	直径 約 15.0mm 厚さ 約 4.0mm
重量	約 0.95g
識別コード	761

【効能・効果】**

1. トリコモナス膣炎

2. 細菌性膣症

<適応菌種>

本剤に感性的ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス・フラジリス, プレボテラ・ビビア, モビルンカス属, ガードネラ・バジナリス

<適応症>

細菌性膣症

【用法・用量】**

1. トリコモナス膣炎

通常, 成人にはメトロニダゾールとして, 1クールとして, 1日1回250mgを10~14日間膣内に挿入する。

2. 細菌性膣症

通常, 成人にはメトロニダゾールとして, 1日1回250mgを7~10日間膣内に挿入する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>**

本剤の使用にあたっては, 耐性菌の発現等を防ぐため, 原則として感受性を確認し, 疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

【使用上の注意】**

1. 副作用

トリコモナス膣炎に対する再評価結果における安全性評価対象例456例中, 副作用は10例 (2.2%) に認められた¹⁾。

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満
過敏症 ^{注1)}		そう痒感, 膣壁充血管等の局所刺激, 局所の発赤
生殖器	Candida albicansの出現	

注1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

2. 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されていない。[使用経験がない。]

3. 適用上の注意

投与経路: 内服させないこと。

【薬物動態】

健康婦人12例, 妊娠初期婦人16例, 妊娠後期婦人10例, 骨盤内性器感染婦人9例を対象として, 1日1回メトロニダゾール錠250mg (1錠) を膣内に挿入して生物学的定量法により体内移行を検討した。本剤は局所集中度が強く血中濃度, 尿中排泄としてみるべきほどの移行を示さなかった²⁾。

1. 吸収

2, 4時間後に測定した血中濃度は, 妊娠後期婦人の1例の2時間値に2µg/mL以下が測定されただけで, その他は全く血中移行を認めなかった。

4時間後の健康婦人10例の膣内残存率は70~95% (平均83.0%) であった。

2. 排泄

4時間後に測定した尿中濃度は, 健康婦人8例において0~3µg/mL (平均1.13µg/mL) であった。

【臨床成績】**

トリコモナス膣炎に対する再評価結果における有効性評価対象例332例中, 治癒率は97.9% (325例) であり, 原虫再出現率は有効性評価対象例270例中, 29.3% (79例) であった³⁾。

【薬効薬理】**

1. 薬理作用

Trichomonas vaginalis に対し, 抗原虫作用を示す⁴⁾。

2. 作用機序

抗原虫及び抗菌作用

メトロニダゾールは原虫又は菌体内の酸化還元系によって還元を受け, ニトロソ化合物 (R-NO) に変化する。このR-NOが抗原虫作用及び抗菌作用を示す。また, 反応の途中で生成したヒドロキシラジカルがDNAを切断し, DNAらせん構造の不安定化を招く⁵⁾⁻⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: メトロニダゾール (JAN) [日局]

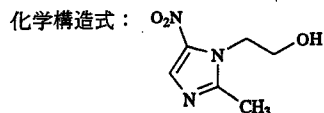
Metronidazole

化学名: 2-(2-Methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethanol

分子式: C₆H₉N₃O₃

分子量: 171.15

フラジール錠(2)



性状： 白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)又はアセトンにやや溶けにくく、水に溶けにくい。
希塩酸に溶ける。
光によって黄褐色になる。

融点： 159～163℃

分配係数： 0.81 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

【包装】

フラジール錠 250mg：SP100錠(10錠×10)

【主要文献】**

[文献請求番号]

- 1) 塩野義製薬集計；山田文夫ほか：産科と婦人科，1963，38(9)，1136 [196300059] を含む計17文献
- 2) 青河寛次ほか：産婦人科の世界，1976，28(3)，231 [197600612]
- 3) 塩野義製薬集計；青河寛次：ファルマシア，1971，7(3)，205 [197100073] を含む計11文献
- 4) Jennison, R. F. et al. : J. Clin. Pathol., 1961, 14, 431 [196100029]
- 5) Osato, MS. : Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 1545 [200701302]
- 6) 山本達男ほか：日本臨牀，2005，63(S-11)，376 [200602102]
- 7) Upcroft, P. et al. : Clin. Microbiol. Rev., 2001, 14(1), 150 [200701303]

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(新聞発表用)

1	販売名	注射用イホマイド 1g
2	一般名	イホスファミド
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	1 瓶中 イホスファミド 1g
5	用法・用量	<p>1. 肺小細胞癌, 前立腺癌, 子宮頸癌, 骨肉腫の場合 通常, 成人にはイホスファミドとして1日 1.5~3g (30~60mg/kg) を3~5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを1コースとし, 末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。</p> <p>2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍の場合 確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い, 通常, 成人にはイホスファミドとして1日 1.2g/m² (体表面積) を5日間連日点滴静注する。これを1コースとし, 末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。 なお, 患者の状態により適宜減量する。</p> <p>3. 悪性リンパ腫の場合 (1) <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において, 通常, イホスファミドとして1日 0.8~3g/m² (体表面積) を3~5日間連日点滴静注する。これを1コースとし, 末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。</u> <u>なお, 年齢, 併用薬, 患者の状態により適宜減量する。</u> (2) <u>総投与量はイホスファミドとして1コース 10g/m²以下, 小児では全治療コース 80g/m²以下とする。</u></p> <p>4. 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法及び本剤単独投与の場合 (1) ドキソルピシン塩酸塩との併用において, 成人には, 通常1コースは, イホスファミドとして1日 1.5~3g/m² (体表面積) を3~5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。 総投与量は, イホスファミドとして1コース 10g/m²以下とする。 なお, 年齢, 患者の状態により適宜減量する。 (2) 本剤の単独投与において, 成人には, 1コースは, イホスファミドとして総投与量14g/m²までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って反復投与する。</p> <p>5. 小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫, 腎芽腫等) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において, 通常, イホスファミドとして1日 1.5~3g/m² (体表面積) を3~5日間連日点滴静注する。これを1コースとし, 末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。 なお, 年齢, 併用薬, 患者の状態により適宜減量する。</p>

5	用法・用量 (続き)	(2) 総投与量はイホスファミドとして1コース 10g/m ² 以下, 全治療コース 80g/m ² 以下とする。 (下線部は今回追加)
6	効能・効果	<p>下記疾患の自覚的並びに他覚的症候の寛解 肺小細胞癌, 前立腺癌, 子宮頸癌, 骨肉腫, 再発又は難治性の胚細胞腫瘍 (精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍), 悪性リンパ腫</p> <p>以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨・軟部腫瘍, 小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫, 腎芽腫等)</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	本剤は, 抗悪性腫瘍剤であり, 今回「悪性リンパ腫」に関する効能追加について申請した。

**2012年●月改訂 (第11版, 医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂)
*2009年6月改訂

日本標準商品分類番号
874211

貯 法: 室温保存 (高温保存では変色・融解することがある。)
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間3年)

抗悪性腫瘍剤

劇薬, 処方せん医薬品^{註1)}*

注射用イホマイド[®]1g

注射用イホスファミド
Ifomide[®]

承認番号	16000AMY00050
薬価収載	1985年7月
販売開始	1985年7月
再審査結果	1992年6月
効能追加	2012年●月



【警告】

1. 本剤とベントスタチンを併用しないこと。[外国において類縁薬であるシクロホスファミドとベントスタチンとの併用により, 心毒性が発現し死亡した症例が報告されている¹⁾。]
2. 本剤を含むがん化学療法は, 緊急時に十分対応できる医療施設において, がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで, 本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては, 各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また, 治療開始に先立ち, 患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し, 同意を得てから投与すること。
3. 本剤を小児悪性固形腫瘍に使用する場合は, 小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. ベントスタチンを投与中の患者¹⁾ [「相互作用」の項参照]
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 腎又は膀胱に重篤な障害のある患者 [腎障害又は出血性膀胱炎を増悪する。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	注射用イホマイド1g
成分・含量 (1瓶中)	イホスファミド1g

2. 性状

販売名	注射用イホマイド1g
性状・剤形	白色の結晶性の粉末又は塊で, においはない。(注射剤)
pH	4.5~6.5 40mg/mL水溶液
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約0.6 40mg/mL水溶液

【効能・効果】**

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解

肺小細胞癌, 前立腺癌, 子宮頸癌, 骨肉腫, 再発又は難治性の胚細胞腫瘍 (精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍), 悪性リンパ腫

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

悪性骨・軟部腫瘍, 小児悪性固形腫瘍 (ニューイング肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫, 腎芽腫等)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤を再発又は難治性の胚細胞腫瘍に投与する場合には, 他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。[本剤単独投与での有効性は確立していない。精巣腫瘍に対し本剤を単独投与した場合, 奏効率が低く効果持続期間が短いとの報告がある²⁾。]

【用法・用量】**

1. 肺小細胞癌, 前立腺癌, 子宮頸癌, 骨肉腫の場合
通常, 成人にはイホスファミドとして1日1.5~3g (30~60mg/kg) を3~5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを1コースとし, 末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍の場合
確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い, 通常, 成人にはイホスファミドとして1日1.2g/m² (体表面積) を5日間連日点滴静注する。これを1コースとし, 末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。
なお, 患者の状態により適宜減量する。
3. 悪性リンパ腫の場合
(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において, 通常, イホスファミドとして1日0.8~3g/m² (体表面積) を3~5日間連日点滴静注する。これを1コースとし, 末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。
なお, 年齢, 併用薬, 患者の状態により適宜減量する。
(2) 総投与量はイホスファミドとして1コース10g/m²以下, 小児では全治療コース80g/m²以下とする。
4. 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法及び本剤単独投与の場合
(1) ドキソルピシン塩酸塩との併用において, 成人には, 通常1コースは, イホスファミドとして1日1.5~3g/m² (体表面積) を3~5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。
総投与量は, イホスファミドとして1コース10g/m²以下とする。
なお, 年齢, 患者の状態により適宜減量する。
(2) 本剤の単独投与において, 成人には, 1コースは, イホスファミドとして総投与量14g/m²までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って反復投与する。
5. 小児悪性固形腫瘍 (ニューイング肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫, 腎芽腫等) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において, 通常, イホスファミドとして1日1.5~3g/m² (体表面積) を3~5日間連日点滴静注する。これを1コースとし, 末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。
なお, 年齢, 併用薬, 患者の状態により適宜減量する。
(2) 総投与量はイホスファミドとして1コース10g/m²以下, 全治療コース80g/m²以下とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の投与時には十分な尿量を確保し, 出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のために下記の処置を行うこと。
(1) 成人の場合
1) 本剤投与時の1時間前から, できるだけ頻回に, かつ大量の経

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

口水分摂取を行い、投与終了の翌日まで1日尿量3000mL以上を確保すること。

- 2) 本剤投与第1日目は、投与終了直後から2000~3000mLの適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
- 3) 本剤投与中、経口水分摂取困難な場合は、第2日目以降、投与終了の翌日まで、上記2)に準じて輸液を投与すること。

- 4) 本剤投与中は必要に応じて輸液1000mLあたり40mLの7%炭酸水素ナトリウム注射液を混和し、尿のアルカリ化を図ること。また必要に応じてD-マンニトール等の利尿剤を投与すること。

(2) 小児の場合

本剤投与時には、1日2000~3000mL/m²(体表面積)の適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。また、(1)4)に準じ尿のアルカリ化を図り、利尿剤を投与すること。

2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対して確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〔VeIP療法(ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法)〕においては、原則として3週間を1クールとし、各クールの1~5日に本剤を投与する。なお、併用薬剤の添付文書も参照すること。
3. 悪性骨・軟部腫瘍に対する本剤単独投与での用法・用量については、文献^{3)~6)}を参照すること。
4. 肥満患者には、投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。
5. 注射液の調製法：イホスファミド1g(1瓶)に生理食塩液又は注射用水25mLを加えて溶解する。

【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) 肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕
- (2) 腎又は膀胱に障害のある患者〔腎障害又は出血性膀胱炎が増悪するおそれがある。〕
- (3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕
- (4) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
- (5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (7) 小児〔「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので以下の点に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

1) 出血性膀胱炎

出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のため、投与終了の翌日まで十分な尿量を確保するように、頻回かつ大量の経口水分摂取を行い、更に輸液を投与するとともにメスナを併用するなど適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

2) 骨髄抑制

本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、程度も重くなるおそれがあるため、十分に患者の状態を観察しながら投与すること。
- (4) 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、特に放射線照射を施行するときには、肝中心静脈閉塞症(hepatic veno-occlusive disease:VOD)の発現に注意すること。

- (5) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。〔「小児等への投与」の項参照〕
- (6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (7) 悪性リンパ腫に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イホスファミド(悪性リンパ腫)」等)を熟読すること。

3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素CYP3A4で代謝され、活性化される。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベントスタチン コホリン	骨髄移植の患者で、類縁薬であるシクロホスファミド投与中にベントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験(マウス)においてベントスタチン(臨床用量の10倍相当量)とイホスファミド(LD ₅₀ 前後)又はその類縁薬であるシクロホスファミド(LD ₅₀ 前後)を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた ¹⁾ 。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ベントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている ¹⁾ 。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、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。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進され、作用が増強される。
インスリン スルフォニル尿素系 製剤	これらの薬剤の血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
メスナ	脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。	機序は不明

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例809例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は695例(85.9%)に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例661例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は534例(80.8%)に認められた。主なものは、食欲不振、悪心等の消化器系障害334例(50.5%)、白血球減少266例(40.2%)、出血性膀胱炎、排尿障害等の泌尿器系障害197例(29.8%)であった。

(副作用の発現頻度は承認時、再審査終了時の成績に基づく。)

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制(5%以上)：汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、また、出血等があらわれる場合があるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、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。
- 2) 出血性膀胱炎、排尿障害(5%以上)：出血性膀胱炎、排尿障害等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、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) ファンコニー症候群(頻度不明*)、急性腎不全(0.1%未満)：ファンコニー症候群、また、急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値を確認するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。併用薬又は前治療薬として白金製剤の投与を受けた患者、腎機能低下又は片腎の患者、小児には特に注意すること。

- 4) 意識障害(0.1%未満), 幻覚, 錯乱, 錐体外路症状(0.1~5%未満): 意識障害, 幻覚, 錯乱, 錐体外路症状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。
- 5) 脳症(0.1%未満): 意識障害を伴う痙攣発作, 譫妄(意識障害, 幻覚及び錯乱)があらわれることがあるので, このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎(0.1~5%未満), 肺水腫(頻度不明*): 間質性肺炎, 肺水腫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) 心筋障害, 不整脈(頻度不明*): 心不全, 心室性期外収縮, 心房細動, 上室性期外収縮等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。
- 8) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明*): 低ナトリウム血症, 低浸透圧血症, 尿中ナトリウム排泄量の増加, 高張尿, 痙攣, 意識障害等を伴う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, このような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。
- 9) 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, 腹痛, 血清アミラーゼ値の上昇等の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。

(2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明*
肝臓		ビリルビン上昇, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇等	
腎臓	蛋白尿	浮腫, BUN 上昇, 血清電解質の異常(カリウム, クロール等の一過性の変動)	クレアチニン上昇, クレアチニンクリアランス低下, 多尿
消化器	悪心・嘔吐, 食欲不振	口内炎, 腹痛, 便秘, 下痢等	口渇
過敏症		発疹	
皮膚	脱毛	色素沈着	
精神神経系	倦怠感	頭痛, 頭重感, 眩暈, 不眠, 脱力感, 焦燥感, 知覚異常, 舌の振戦, 抑うつ, 精神活動低下	
呼吸器		胸内苦悶	
循環器		頻脈, 不整脈, 動悸	
性腺		月経異常	無精子症, 卵巣機能不全
その他		発熱, 悪寒, 血管痛	

*: 国外又は自発報告にて報告された副作用

5. 高齢者への投与

高齢者では, 生理機能が低下していることが多く, 副作用があらわれやすいので, 用量並びに投与間隔に留意すること。

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投与しないことが望ましい。[動物試験(ラット)で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には, 授乳を中止させること。[動物試験(ラット)で乳汁中に分泌されることが報告されている。]

7. 小児等への投与

(「重要な基本的注意」の項参照)

小児では高用量投与や累積投与量が高くなった場合, ファンconi-症候群等の腎障害があらわれることがある。3歳以下の乳幼児では特に注意すること。

8. 適用上の注意

- (1) 調製方法: 溶解後はなるべく速やかに使用し, 保存する必要がある場合には, 冷所保存では24時間以内, 室温保存では6時間以

内に使用すること。

- (2) 投与経路: 点滴静注又は静脈内注射によって投与すること。
- (3) 投与時: ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を経由して使用した場合, コネクター部分にひび割れが発生し, 血液及び薬液漏れ, 空気混入等の可能性があるので注意すること。

9. その他の注意

- (1) マウスに腹腔内投与した試験で, 肺に腫瘍が発生したとの報告がある。
- (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に, 二次性悪性腫瘍(急性白血病, 骨髄異形成症候群等)が発生したとの報告がある。
- (3) 類縁薬シクロホスファミドを投与した雄ラットを, シクロホスファミドを投与しない雌ラットと交配させたところ, 胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある⁹⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種の悪性腫瘍患者8例に注射用イホマイドを静脈内投与し, 血漿中の活性代謝物(4-ヒドロキシイホマイド+アルドイホマイド)濃度を測定した¹⁰⁾。(外国人によるデータ)

表1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)
20	8	0.39±0.31	1.51±0.89

(測定法: 蛍光法) (mean±S. D.)

2. 代謝

(1) 代謝経路

本剤は, 主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され, 活性化される。*(in vitro)*^{11)~13)}

(2) 主な代謝物

(参考)

ウサギにおける主な代謝物は4-ヒドロキシイホマイド^{※1)}, アルドイホマイド^{※1)}, イホマイドマスタード^{※1)}, アクロレイン, 4-ケトイホマイド, カルボキシイホマイドであった¹⁴⁾。(※1: 活性代謝物)

3. 排泄

- (1) 未変化イホマイドの尿中排泄率は24時間で投与量の約6%であった¹⁰⁾。(外国人によるデータ)
- (2) 活性代謝物(4-ヒドロキシイホマイド+アルドイホマイド)の尿中排泄率は12時間で投与量の約0.3%であった¹⁰⁾。(外国人によるデータ)
- (3) (参考)
ラットにおける尿中排泄は大部分が不活性代謝物(カルボキシイホマイド, 4-ケトイホマイド)であった¹⁴⁾。

4. その他

(参考)

ラットにおけるイホマイドの血清蛋白結合率は17~24%であった¹⁵⁾。

【臨床成績】

1. 肺小細胞癌, 前立腺癌, 子宮頸癌, 骨肉腫
承認時における一般臨床試験での「固形がん直接効果判定基準」による奏効率は, 表2のとおりであった¹⁰⁾。

表2 臨床成績

疾患名	奏効例数/有効性評価対象例数	奏効率 (%)
肺小細胞癌	14/33	42.4
前立腺癌	7/29	24.1
子宮頸癌	8/36	22.2
骨肉腫	2/21	9.5

2. 胚細胞腫瘍

再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては, VeIP (ピンブラステン

硫酸塩・イホスファミド・シスプラチン)療法で30%〔奏効例数(30例)/有効性評価対象例数(100例)〕¹⁷⁾、38%〔奏効例数(11例)/有効性評価対象例数(29例)〕¹⁸⁾の奏効率であったとの報告がある。(外国人によるデータ)

【薬効薬理】

1. 薬理作用

動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果 (in vivo)

- (1) 腹水型腫瘍のうち、マウス L1210 白血病、ラット吉田肉腫に対して、シクロホスファミドよりすぐれ、かつ、カルボコンより明らかにすぐれた延命効果を示した¹⁹⁾、²⁰⁾。
- (2) ラット腹水肝癌に対して、静脈内投与では他の抗悪性腫瘍剤(カルボコン等)より広いスペクトラムを示した²⁰⁾。
- (3) 固形型腫瘍においても、マウスメラノーマ B16 及びラット吉田肉腫に対して、シクロホスファミド及びカルボコンよりすぐれた腫瘍増殖抑制効果を示した¹⁹⁾。
- (4) 化学療法剤耐性のラット腫瘍(DS 癌肉腫及び TA 腎芽細胞腫)に対して、シクロホスファミドよりも著明にすぐれた抗腫瘍効果を示した²¹⁾。しかし、マウスのシクロホスファミド獲得耐性腫瘍[L1210 (100mg/kg 耐性株)]に対しては、400mg/kg 投与群において対照群に比し25%の生存日数の延長を認めたとすにすぎず、シクロホスファミドと不完全交差耐性を示すものと考えられた²²⁾。

2. 作用機序

イホスファミドは生体内で活性化された後、腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわすことが認められている²³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: イホスファミド (JAN) [局外規]

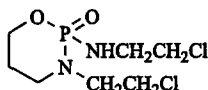
Ifosfamide

化学名: (±)-3-(2-Chloroethyl)-2-[(2-chloroethyl)amino] tetrahydro-2H-1, 3, 2-oxazaphosphorine 2-oxide

分子式: C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P

分子量: 261.09

化学構造式:



性状: 白色の結晶性の粉末又は塊で、においはない。メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、水に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくい。吸湿性である。

融点: 47~51°C

分配係数: 7.24 [1-オクタノール/水]

【包装】

注射用イホマイド 1g: 10 瓶

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantat., 1993, 12, 217 [199302440]
- 2) Wheeler, B. et al. : J. Clin. Oncol., 1986, 4, 28 [200401719]
- 3) Marti, C. et al. : Cancer Treat. Rep., 1985, 69(1), 115 [198500152]
- 4) Antman, K. H. et al. : J. Clin. Oncol., 1989, 7(1), 126 [200500219]
- 5) Elias, A. D. et al. : J. Clin. Oncol., 1990, 8(1), 170 [200500200]
- 6) Cesne, A. L. et al. : J. Clin. Oncol., 1995, 13(7), 1600 [200500201]
- 7) Patel, S. R. et al. : J. Clin. Oncol., 1997, 15(6), 2378 [200500202]
- 8) Buesa, J. M. et al. : Ann. Oncol., 1998, 9, 871 [200500212]

- 9) Trasler, J. M. et al. : Nature, 1985, 316, 144 [198503489]
- 10) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clinic. Oncol., 1981, 100, 95 [198101631]
- 11) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, 53, 5629 [199302712]
- 12) Roy, P. et al. : Drug Metab. Dispos., 1999, 27(6), 655 [200201272]
- 13) Huang, Z. et al. : Biochem. Pharmacol., 2000, 59, 961 [200201282]
- 14) 棚野義博ほか: 社内資料(ウサギ及びラットにおける代謝, 排泄, 1981) [198101427]
- 15) 大槻俊治ほか: 社内資料(ラットにおける分布, 排泄, 代謝, 1982) [198201701]
- 16) 塩野義製薬集計; 上岡博ほか: 癌と化学療法, 1979, 6(5), 1167 [197901023] ほか
- 17) Loehrer, P. J. et al. : J. Clin. Oncol., 1998, 16(7), 2500 [200201216]
- 18) Farhat, F. et al. : Cancer, 1996, 77(6), 1193 [200400822]
- 19) 山口健二ほか: 基礎と臨床, 1982, 16(6), 2997 [198200661]
- 20) 市村宏子: 癌と化学療法, 1975, 2(4), 605 [197500555]
- 21) Stekar, J. : Arzneim.-Forsch., 1976, 26(10), 1793 [197600591]
- 22) 星野章ほか: 第43回日本癌学会総会記事, 1984, 312 [198402409]
- 23) Allen, L. M. et al. : J. Pharm. Sci., 1972, 61(12), 2009 [197200288]

【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。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

ドイツ バクスター社提携

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(新聞発表用)

1	販売名	①タキソール注射液 30mg、同 100mg ②パクリタキセル注 30mg/5mL 「NK」、同 100mg/16.7mL 「NK」 ③パクリタキセル注射液 30mg 「サワイ」、同 100mg 「サワイ」、同 150mg 「サワイ」 ④パクリタキセル点滴静注液 30mg 「サンド」、同 100mg 「サンド」
2	一般名	パクリタキセル
3	申請者名	① Bristol-Myers 株式会社 ② 日本化薬株式会社 ③ 沢井製薬株式会社 ④ サンド株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中にパクリタキセル 30mg 又は 100mg を含有する注射剤 (③: 1 バイアル中にパクリタキセル 30mg、100mg、又は 150mg を含有する注射剤)
5	用法・用量	<u>非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌には A 法を使用する。</u> <u>乳癌には A 法又は B 法を使用する。</u> <u>卵巣癌には A 法又はカルボプラチンとの併用で C 法を使用する。</u> <u>再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫には B 法を使用する。</u> <u>進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D 法を使用する。</u> A 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210mg/m ² (体表面積)を 3 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。 B 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m ² (体表面積)を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 6 週連続し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。 C 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 80mg/m ² (体表面積)を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。 D 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 135mg/m ² (体表面積)を 24 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。 なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。 (下線部追加)
6	効能・効果	<u>卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌</u> (下線部追加)
7	備考	本剤は、抗悪性腫瘍化合物であるパクリタキセルの注射剤である。 添付文書(案)を別紙として添付

1 添付文書 (案)

※※2012年〇月改訂 (第20版)

※2011年7月改訂

日本標準商品分類番号

87424

貯 法：遮光・室温保存
 使用期限：3年 (使用期限の年月は外箱に記載されています。)

【取扱い上の注意】の項参照

※※

	タキソール注射液 30mg	タキソール注射液 100mg
承認番号	21700AMX00177000	21700AMX00178000
薬価収載	2006年6月	2006年6月
販売開始	1997年10月	2000年4月
再審査結果	2008年6月	
効能追加	2012年〇月	
国際誕生	1992年12月	

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

抗悪性腫瘍剤 タキソール® 注射液 30mg タキソール® 注射液 100mg TAXOL® INJECTION (パクリタキセル注射液)

【警告】

- 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例 (敗血症、脳出血) あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査 (血液検査、肝機能検査、腎機能検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
 本剤による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと (<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照)。また、前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので、患者の状態に十分に注意し、重篤な過敏症状が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと (重大な副作用の項参照)。また、【禁忌】、【慎重投与】の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
 なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 重篤な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。]

- 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。]
- 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤 (例えばシクロスポリン注射液等) に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 次の薬剤を投与中の患者: ジスルフィラム, シアナミド, カルモフルール, プロカルバジン塩酸塩 (【相互作用】の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

タキソール注射液 30mg, タキソール注射液 100mg は 1バイアル (5, 16.7mL) 中に下記の成分を含有する。

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

2. 製剤の性状

外観	無色～微黄色澄明の粘稠性の油液
pH	4.3～6.3 (10v/v%水溶液)
浸透圧比	約4 (本剤 50mL を生理食塩液又は5%ブドウ糖液 500mL で希釈時) 約3 (本剤 33.3mL を生理食塩液又は5%ブドウ糖液 500mL で希釈時) (浸透圧比：生理食塩液に対する比)

※※【効能又は効果】

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌

<効能・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していない。

※※【用法及び用量】

非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌にはA法を使用する。
乳癌にはA法又はB法を使用する。
卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用する。
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫にはB法を使用する。
進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D法を使用する。

A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²(体表面積)を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²(体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m²(体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135mg/m²(体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

※※<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 投与時

- 1) 本剤投与時、A法では500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B法及びC法では250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。D法では12時間毎の2回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、12時間かけて点滴静注する。これを1回分として、2回連続して投与する。
- 2) 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため、本剤投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 3) 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチル

ヘキシル)]を含有しているものの使用を避けること。

- 4) 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にもろ過網(面積の小さなフィルター)が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるので、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。
- 5) 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。

- ① 自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。
- ② 滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定する等の調整が必要である。

(2) 前投薬

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

1) A法

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

2) B法、C法及びD法

- ① 本剤投与約30分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして8mg)及びラニチジン塩酸塩注射液(ラニチジンとして50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg)を経口投与すること。
- ② デキサメタゾンは初回投与時8mgとし、次回投与時までに過敏症状の発現がみられなかった場合又は臨床特に関係のない過敏症状の場合は、2週目の投与より半量(4mg)に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合、半量ずつ最低1mgまで減量し投与してもよい。

(3) 本剤の投与にあたっては、投与法毎に下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。

- 1) A法：白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が4,000/mm³未満又は好中球数が2,000/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量すること。
- 2) B法：各クールを開始する際(初回クールを含む)、投与前の臨床検査で白血球数が3,000/mm³

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

＜減量の目安＞

投与方法	減量段階	投与量
A 法	通常投与量	$210\text{mg}/\text{m}^2$
	1 段階減量	$180\text{mg}/\text{m}^2$
	2 段階減量	$150\text{mg}/\text{m}^2$
	3 段階減量	$135\text{mg}/\text{m}^2$
B 法	通常投与量	$100\text{mg}/\text{m}^2$
	1 段階減量	$80\text{mg}/\text{m}^2$
	2 段階減量	$60\text{mg}/\text{m}^2$

また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髄抑制の減量の目安に従い、減量して投与することを考慮する。

【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）
 - 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させるおそれがある。〕
 - 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
 - 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
 - 高齢者（【使用上の注意】「5. 高齢者への投与」の項参照）
 - アルコールに過敏な患者〔本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールの中樞神経系への影響が強くあらわれるおそれがある。〕
 - 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。〕
- 重要な基本的注意
 - 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。A 法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間（中央値）はそれぞれ投与開始後 11 日後、13 日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに 7 日間（中央値）で回復した。また、B 法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間（中央値）はともに投与開始後 22 日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球はそれぞれ 14 日間（中央値）、13 日間（中央値）で回復した。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用にも考慮すること。
 - 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状（呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等）があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこ

と。本剤投与開始後 1 時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

- 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後 1 時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
 - 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後 2、3 日後にあらわれ、また、早期のクール（1～3 クール目）より発現する傾向にあるので、十分注意すること。
 - 発熱が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約 6～10 日後にあらわれ、また、1 クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。
 - 末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状（しびれ等）があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後約 3～5 日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。
 - 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
 - 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
 - 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
 - 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与されるジフェンヒドรามミン塩酸塩錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- ※※(11) 頭頸部癌、食道癌、血管肉腫、子宮頸癌、卵巣癌（C 法）に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」^{1）～5）}等）を熟読すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

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

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	(1) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 骨髄抑制等を増強することがある。併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	機序は不明であるが、動物試験(マウス)で本剤による放射線感受性増加が認められている。 骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
シスプラチン	(1) 併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。 (2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキシソルピシン塩酸塩	(1) 併用時、本剤をドキシソルピシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキシソルピシンの後に投与すること。 (2) 併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をドキシソルピシンの前に投与した場合、ドキシソルピシンのクリアランスが低下し、ドキシソルピシンの血中濃度が上昇する。 胆汁排泄の競合により、ドキシソルピシン及びその代謝物であるドキシソルピシノールの血中濃度が上昇する。
ビタミンA, アゾール系	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれ	併用薬剤がP450-CYP2C

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗真菌剤(ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン等)、シクロスポリン、ベラパミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、フェナセチン、ラパチニブトシル酸塩水和物	がある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	8, CYP3A4等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質 セフメノキシム塩酸塩、セフォペラゾンナトリウム、セフペラゾンナトリウム、セフミノクスナトリウム水和物、セフメタゾールナトリウム、ラタモキシセフナトリウム、メトロニダゾール	これらの薬剤とのアルコール反応(顔面潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等)を起こすおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため。

4. 副作用

<国内副作用の概要(再審査終了時及び効能追加時の集計)>

A法(再審査終了時及び効能追加時の集計)

総症例 3,817 例(承認時 500 例, 使用成績調査 3,169 例及び市販後臨床試験 148 例)における副作用及び臨床検査値異常

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

B 法 (用法追加時)

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

主な副作用発現率 (10%以上の副作用)		
総投与量(中央値)	1,100mg/m ²	
副作用	全体	Grade3 以上
脱毛症	92.3%	— ^a
発疹	37.6%	1.1%
爪の障害	20.4%	— ^b
感覚減退 ^b	76.8%	5.0%
味覚異常	12.7%	— ^a
浮動性めまい	11.0%	0.6%
疲労	70.2%	2.8%
浮腫	17.1%	0.6%
発熱	12.2%	0%
悪心	39.2%	2.2%
嘔吐	18.2%	1.7%
下痢	29.8%	1.1%
便秘	22.1%	3.9%
食欲不振	21.0%	1.7%
口内炎	17.7%	0%
筋痛	43.1%	0%
関節痛	39.8%	0%
鼻咽頭炎	18.2%	0%
体重減少	12.7%	0.6%
体重増加	10.5%	0%
高血圧	12.7%	1.1%

判定基準:「NCI-CTC version 2」

a NCI-CTC では Grade3~4 の評価基準がない

b しびれ等の末梢神経障害

主な臨床検査値異常 (10%以上の臨床検査値異常)		
総投与量(中央値)	1,100mg/m ²	
臨床検査値異常変動項目	全体	Grade3 以上
白血球数減少	77.9% (141/181)	24.3% (44/181)
好中球数減少	75.1% (136/181)	31.5% (57/181)
ヘモグロビン減少	74.0% (134/181)	4.4% (8/181)
赤血球数減少	62.4% (113/181)	—
血小板数増加	16.0% (29/181)	—
ALT (GPT) 上昇	38.1% (69/181)	1.1% (2/181)
AST (GOT) 上昇	28.7% (52/181)	1.1% (2/181)
LDH 上昇	26.5% (48/181)	—
Al-P 上昇	10.6% (19/180)	0.6% (1/180)
CRP 増加	52.6% (90/171)	—
血中アルブミン減少	27.6% (50/181)	1.1% (2/181)

総投与量(中央値)	1,100mg/m ²	
臨床検査値異常変動項目	全体	Grade3 以上
総蛋白減少	22.2% (40/180)	—
血中ナトリウム減少	16.7% (30/180)	3.9% (7/180)
血中カリウム増加	15.6% (28/180)	1.1% (2/180)
尿中蛋白陽性	12.7% (22/173)	0.6% (1/173)
BUN 上昇	11.6% (21/181)	—

判定基準:「NCI-CTC version 2」

<海外臨床試験成績>

外国の第 II 相試験においては、本剤との因果関係が完全には否定できない死亡例が 9 例(敗血症 7 例、低血圧 1 例、肺炎/肺・腎機能不全 1 例)に認められた。本剤投与による安全性評価症例 1,106 例中、主な副作用は筋肉痛・関節痛、末梢神経障害及び消化器症状であり、その他脱毛、無力症、発熱等が認められた。臨床検査値異常は白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少等の骨髄抑制が主であり、AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等の肝機能検査値異常、BUN 上昇等の腎機能検査値異常が認められた。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状: ショック (0.2%)、アナフィラキシー様症状 (0.3%) を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 白血球減少等の骨髄抑制: 白血球減少 (61.4%)、好中球減少 (55.5%)、貧血 [ヘモグロビン減少 (30.7%)、ヘマトクリット値減少 (5.0%)、赤血球減少 (11.2%) 等]、血小板減少 (11.7%)、汎血球減少等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症 [尿路感染 (2.3%)、上気道感染 (4.8%)、敗血症 (0.9%)、帯状疱疹 (1.0%)、肺炎 (1.1%) 等] の併発が報告されている。
- 3) 末梢神経障害、麻痺: しびれ等の末梢神経障害 (43.8%)、麻痺 (0.1%)、片麻痺 (0.1%未満)、不全麻痺 (頻度不明) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺炎、肺線維症: 間質性肺炎 (0.5%)、肺線維症 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 急性呼吸窮迫症候群: 急性呼吸窮迫症候群 (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫: 心筋梗塞 (0.1%未満)、うっ血性心不全 (0.1%未満)、心伝導障害 (頻度不明)、肺塞栓 (0.1%)、血栓性静脈炎 (0.4%)、脳卒中 (0.1%未満)、肺水腫 (0.1%未満) 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こと。

- 7) 難聴, 耳鳴: 難聴 (0.2%), 耳鳴 (0.5%) 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こと。
- 8) 消化管壊死, 消化管穿孔, 消化管出血, 消化管潰瘍: 消化管壊死 (頻度不明), 消化管穿孔 (0.1%未満), 消化管出血 (0.1%未満), 消化管潰瘍 (0.1%) 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。
- 9) 重篤な腸炎: 出血性大腸炎 (0.1%未満), 偽膜性大腸炎 (頻度不明), 虚血性大腸炎 (頻度不明) 等があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 10) 腸管閉塞, 腸管麻痺: 腸管閉塞 (1.6%), 腸管麻痺 (0.1%) (食欲不振, 悪心・嘔吐, 著しい便秘, 腹痛, 腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等) を来し, 麻痺性イレウスに移行することがあるので, 腸管閉塞, 腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し, 腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 11) 肝機能障害, 黄疸: 肝機能障害 (4.0%), 黄疸 (0.1%未満) 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こと。
- 12) 肺炎: 肺炎 (0.1%未満) 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。
- 13) 急性腎不全: 急性腎不全 (0.2%) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, BUN, 血清クレアチニン, クレアチニン・クリアランス値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。
- ※14) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群): 中毒性表皮壊死融解症 (頻度不明), 皮膚粘膜眼症候群 (頻度不明) 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し, 適切な処置を行うこと。
- 15) 播種性血管内凝固症候群 (DIC): 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (0.1%) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 血小板数, 血清 FDP 値, 血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

※※(2) その他の副作用

種類\頻度	20%以上 又は 頻度不明	5%~20% 未満	5%未満
過敏症 ^{注)}		発疹	発赤
循環器		低血圧	不整脈, 頻脈, 徐脈, 期外収縮, 高血圧, 心悸亢進, 心電図異常, 心房細動, 心室細動, 心肥大, 狭心症
消化器	悪心・嘔吐 (35.1%)	下痢, 食欲不振, 口内炎, 便秘	消化不良, 鼓腸放屁, 胃炎, 腹部膨満感, 直腸疼痛, 嚥下障害, 歯肉炎, 直腸障害, 口唇炎, 舌

種類\頻度	20%以上 又は 頻度不明	5%~20% 未満	5%未満
			苔, 歯肉痛
肝臓		AST(GOT)上昇, Al-P上昇, LDH上昇, ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇
泌尿器		電解質異常, BUN上昇	クレアチニン上昇, 蛋白尿, 排尿困難, 血尿, 尿失禁, 尿閉, 出血性膀胱炎
皮膚	脱毛 (45.3%), 斑状丘疹性皮疹*, 強皮症様変化*		そう痒, 皮膚疾患, 爪の障害, 皮膚潰瘍, 蕁麻疹, 皮膚炎, 色素沈着, 皮膚乾燥, 表皮剥離, 皮膚腫脹, 爪変色
神経系			めまい, 不眠, 不安, うつ病, 傾眠, 思考異常, 振戦, 失神, 激越, 神経学的疾患, 痙攣, 運動失調, 健忘症, 緊張低下, 意識障害, 寡動, 言語障害, 緊張亢進, 精神症状, 譫妄, 眼振, 不随意運動, 嘔吐, 気分変動
感覚器	暗点*		味覚倒錯, 味覚喪失, 視力異常, 眼疾患, 結膜炎, 耳痛, 眼痛, 霧視, 流涙増加, 眼精疲労, 飛蚊症, 眼乾燥, 角膜炎, 舌異常感, 結膜出血, 光視症
呼吸器		呼吸困難	低酸素症, 咳増加, 喀痰増加, 咽頭不快感
全身症状		無力症, 腹痛, 倦怠感, 頭痛	浮腫, 疼痛, インフルエンザ様症候群, 腹部腫脹, さむけ, 体重増加, 体重減少
筋骨格	関節痛 (32.3%), 筋肉痛 (28.8%), 筋力低下*	骨痛, 背部痛	頸部痛, 腰痛
その他		発熱, 潮紅	胸痛, 出血, 注射部反応, 末梢性浮腫, 総蛋白減少, アルブミン減少, 骨盤痛, 発汗, 吃逆, 口渴, 不正出血, 無月経, 注射部痛, 酩酊感, 高血糖, 低血糖, 脱水

*: 頻度不明

注) 投与を中止すること。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、第Ⅱ相試験の安全性解析対象例(国内681例、海外1,106例)、使用成績調査(3,169例)及び市販後臨床試験(148例)の5,104例による集計

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻りに臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。

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投与しないこと。[動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には、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. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。
- 2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

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

(2) 投与経路: 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。

(3) 投与时

- 1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。
- 2) 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

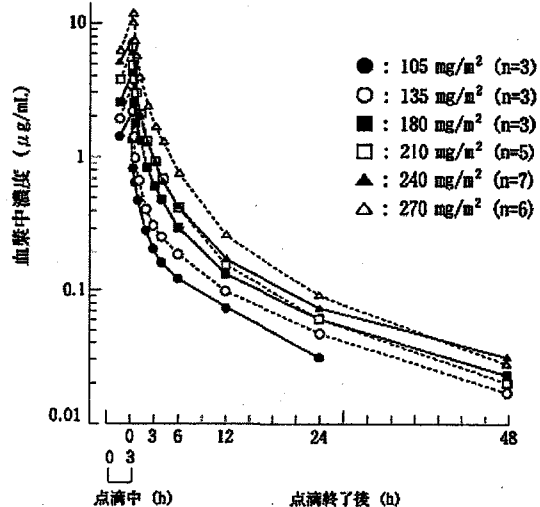
9. その他の注意

- (1) 使用成績調査において、重篤な間質性肺炎等の肺障害の発現率は、休業期間が承認用法の3週間以上の症例では0.27%(5例/1,862例)であったが、3週間より短かった症例では1.41%(12例/852例)であった。
- (2) 放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者に本剤を投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall現象」が認められたとの報告がある。
- (3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

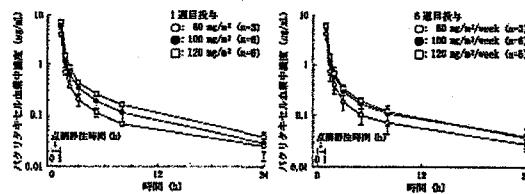
1. 血中濃度^{8,9)}

(1) 各種悪性腫瘍患者に本剤 105~270mg/m² を3時間かけて点滴静注したときの血漿中濃度は2相性の消失を示し、半減期は9.9~16.0時間であった。AUC及びCmaxは用量依存的な増加傾向を示した。血中動態は非線形性を示し、AUC及びCmaxは投与量の増加に比例する以上の増加傾向を示した。(注)本剤の承認されたA法の用量は210mg/m²である。



パクリタキセル3時間点滴静注時の血漿中濃度

(2) 非小細胞肺癌患者に本剤 80~120mg/m² を1時間かけて点滴静注したとき、半減期は8.5~11.6時間であった。AUC及びCmaxは用量依存的な増加傾向を示した。血中動態は非線形性を示し、AUC及びCmaxは投与量の増加に比例する以上の増加傾向を示した。また、6週間投与においても蓄積はなく、薬物動態に変化はみられなかった。(注)本剤のB法の承認は、肺癌に100mg/m²の用量である。



パクリタキセル1時間点滴静注時の血漿中濃度

血漿中濃度パラメータ(100mg/m²投与時の平均値)

	C _{max}	AUC	t _{1/2}	CLT	V _{ss}
1週目投与时	5.9µg/mL	8.1µg·h/mL	8.5h	211.5ml/min/m ²	50.0L/m ²
6週目投与时	5.9µg/mL	8.5µg·h/mL	12.0h	208.1ml/min/m ²	71.0L/m ²

2. 分布^{8,9)}

ラットに¹⁴C標識体を単回静注した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系を除く各臓器・組織に速やかに移行し、特に、肝臓、消化管、胸腺、腎臓、唾液腺、脾臓、肺、脾臓で高値を示した。投与後120時間後においても胸腺では比較的高濃度の放射能が検出されたが、この時点での放射能の体内残存率は1%未満であった。

ヒト血清を用いて *in vitro* で蛋白結合率を測定した結果、0.1~50µg/mLの濃度範囲で88.4~90.6%であった。

3. 代謝¹⁰⁻¹⁴⁾

動物(ラット、イヌ)において本剤は主として肝臓で代謝され胆汁中へ排泄された。代謝反応としては水酸

化、脱アセチル化、エピ化、加水分解が確認又は推定されたが、未変化体及び代謝物の抱合体は検出されなかった。ヒトにおける主代謝物はタキサン環6位の水酸化及び3'位フェニル基の水酸化体で、これらの代謝にはP450-CYP2C8, CYP3A4等の分子種が関与していることが知られている。

4. 排泄⁶⁾

各種悪性腫瘍患者に本剤 105~270mg/m²を3時間かけて点滴静注したときの未変化体の尿中排泄率は、投与後75時間までで6~12%であった。(注)本剤の承認されたA法の用量は210mg/m²である。

【臨床成績】

日本国内における本剤単独3時間点滴静注のA法による臨床第II相試験は、卵巣癌患者66例、非小細胞肺癌患者122例、乳癌患者65例、胃癌患者107例、子宮体癌23例を対象として実施された。また、1時間点滴静注のB法による臨床第II相試験は、乳癌患者69例を対象として実施された。外国での検討として本剤単独3時間点滴静注について卵巣癌患者195例、乳癌患者471例を対象として実施された。

1. 国内臨床試験成績¹⁵⁾⁻²⁴⁾

日本国内における本剤単独3時間点滴静注のA法による第II相試験において適格例に対する奏効率は、卵巣癌26.6% (17/64)、非小細胞肺癌35.0% (42/120)、乳癌33.9% (21/62)、胃癌23.4% (25/107)、子宮体癌30.4% (7/23)であった。本剤単独1時間点滴静注のB法による第II相試験において、有効性評価対象例に対する奏効率は、乳癌44.9% (31/69)であった。

2. 海外臨床試験成績^{25),26)}

海外における本剤単独3時間点滴静注の3週間隔投与(用量175mg/m²又は135mg/m²)による第II相試験において全症例に対する奏効率は、卵巣癌14.9% (29/195)、乳癌24.6% (116/471)であった。(注)本剤の承認されたA法の用量は210mg/m²である。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用²⁷⁾⁻³⁵⁾

マウス可移植性ヒト卵巣癌(A2780)、非小細胞肺癌(LX-1, L2987, H2981)、乳癌(MCF-7, MX-1)、胃癌(MKN-1, MKN-45, MKN-74, St-4)、子宮体癌(EC-1-JCK)に対し、腫瘍退縮効果あるいは腫瘍増殖抑制効果が認められている。

*in vitro*の試験で、シスプラチン(CDDP)感受性ヒト卵巣癌培養細胞KF1とそのCDDP耐性株KFrbに対し、腫瘍増殖抑制効果が認められている。

また、CDDP耐性株(A2780卵巣癌)での検討において、パクリタキセルは交叉耐性を示さなかった。

2. 作用機序³⁶⁾⁻⁴⁰⁾

微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。また、パクリタキセル処理培養癌細胞(HeLa細胞)を用いて染色体の動態を検討したところ、経時的にG2+M期細胞の増加とG1期細胞の減少が認められ、薬剤添加18及び27時間後にはほとんどの細胞がG2+M期であり、4倍体の染色体を示した。この結果より、パクリタキセルは細胞周期をG2+M期でブロックすると考えられた。

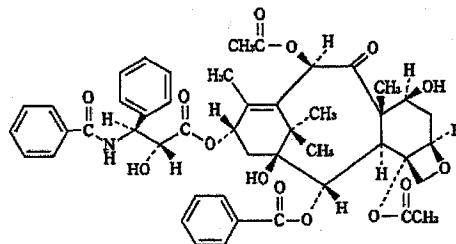
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パクリタキセル (Paclitaxel)

化学名：

(-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl-(2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

構造式：



分子式：C₄₇H₅₁NO₁₄

分子量：853.92

融点：220~223℃

性状：パクリタキセルは白色〜微黄白色の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミドに溶解やすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)にやや溶解やすく、水にほとんど溶解しない。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

【包装】

タキソール注射液 30mg：5mL (パクリタキセル 30mg 含有)
1 バイアル

タキソール注射液 100mg：16.7mL (パクリタキセル 100mg 含有)
1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

※※主要文献

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル (頭頸部癌)
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル (食道癌)
- 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル (血管肉腫)
- 4) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル (子宮頸癌)
- 5) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル (卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加)
- 6) T. Tamura, et al.: Jpn. J. Cancer Res., 86, 1203(1995)
- 7) 西條 長宏: 社内資料 (2006)
- 8) 間瀬 英志 他: 基礎と臨床, 28(3), 695(1994)
- 9) 中名生 宏 他: 基礎と臨床, 28(3), 707(1994)
- 10) J. W. Harris, et al.: Cancer Research, 54, 5543(1994)
- 11) D. S. Sonnichsen, et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 275, 566(1995)
- 12) R. C. Gaver, et al.: 社内資料 (1994)
- 13) R. Mayol, et al.: 社内資料 (1994)

- 14) R. C. Gaver, et al.: 社内資料 (1993)
- 15) 野田起一郎 他: 癌と化学療法, 23(3), 317 (1996)
- 16) 古瀬 清行 他: 新薬と臨床, 46(5), 487 (1997)
- 17) Sekine, et al.: Clin. Cancer Res., 2, 941(1996)
- 18) 伊藤 良則 他: 新薬と臨床, 46(5), 476 (1997)
- 19) 田口 鐵男: 社内資料 (1999)
- 20) 大津 教: 社内資料 (2000)
- 21) 坂田 優: 社内資料 (2000)
- 22) 野澤 志朗: 社内資料 (2003)
- 23) 福岡 正博: 社内資料 (2005)
- 24) 田島 知郎: 社内資料 (2005)
- 25) E. Eisenhauer, et al.: 社内資料 (1992)
- 26) D. M. Namer, et al.: 社内資料 (1994)
- 27) W. C. Rose: Anticancer Drugs, 3, 311 (1992)
- 28) T. Yamori, et al.: Jpn. J. Cancer Res., 88, 1205 (1997)
- 29) T. Kubota, et al.: J.Surg. Oncol., 64, 115 (1997)
- 30) 吉崎 陽 他: 日本癌治療学会誌, 30(5), 730 (1995)
- 31) 吉崎 陽 他: 産婦人科治療, 69(2), 234 (1994)
- 32) C. R. Fairchild: 社内資料 (1992)
- 33) C. R. Fairchild: 社内資料 (1993)
- 34) 矢守隆夫 他: 社内資料 (2000)
- 35) 吉村ますみ: 社内資料 (2002)
- 36) P. B. Schiff, et al.: Biochemistry, 20(11), 3247 (1981)
- 37) L. Wilson, et al.: Biochemistry, 24(19), 5254 (1985)
- 38) N. Kumar: J. Biol. Chem., 256(20), 10435 (1981)
- 39) J. Parness, et al.: J. Cell Biol., 91, 479 (1981)
- 40) P. B. Schiff, et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77(3), 1561(1980)

文献請求先

ブリistol・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部

(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1

(TEL) 0120-093-507

©登録商標



製造
販売元 **ブリistol・マイヤーズ株式会社**
東京都新宿区西新宿5-5-1

※20●年●月改訂9
 ※2011年7月改訂8

日本標準商品分類番号
87424

抗悪性腫瘍剤

パクリタキセル注30mg/5mL「NK」
パクリタキセル注100mg/16.7mL「NK」

Paclitaxel Inj. 30mg/5mL・100mg/16.7mL「NK」

パクリタキセル製剤

承認番号	30mg/5mL	21800AMZ10212
	100mg/16.7mL	21800AMZ10213
薬価収載	2006年7月	
販売開始	2006年7月	
※効能追加	20●年●月	

〔規制区分〕
 毒薬、処方せん医薬品*
 〔貯法〕
 遮光、室温保存
 〔使用期限〕
 3年（バイアル及び外箱に表示）
 〔取扱い上の注意〕
 【取扱い上の注意】の項参照

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例（敗血症、脳出血）あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照。
 また、前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので、患者の状態に十分に注意し、重篤な過敏症状が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと〔重大な副作用〕の項参照。
 また、「禁忌」、「慎重投与」の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
 なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 重篤な骨髄抑制のある患者
 [骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。]
- 感染症を合併している患者
 [骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。]
- 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤（例えばシクロスポリン注射液等）に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- 次の薬剤を投与中の患者：ジスルフィラム、シアナミド、カルモフル、プロカルバジン塩酸塩
 [「3. 相互作用」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

パクリタキセル注 30mg/5mL「NK」及びパクリタキセル注 100mg/16.7mL「NK」は、1バイアル（5mL、16.7mL）中にそれぞれ次の成分を含有する。

	成分	含有量	
		30mg/5mL	100mg/16.7mL
有効成分	パクリタキセル	30mg	100mg
添加物	ポリオキシエチレンヒマシ油	2.5mL	8.35mL
	無水クエン酸	10mg	33.4mg
	無水エタノール	適量	適量

2. 製剤の性状

パクリタキセル注 30mg/5mL「NK」及びパクリタキセル注 100mg/16.7mL「NK」は、無色～微黄色澄明の粘稠性の油液である。

pH	3.0～7.0（10v/v%水溶液）
浸透圧比	約4（本剤50mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時）
	約3（本剤33.3mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時）

（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

※【効能・効果】

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌

（効能・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していない。

※【用法・用量】

非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌にはA法を使用する。
 乳癌にはA法又はB法を使用する。
 卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用する。
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫にはB法を使用する。
進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D法を使用する。

A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135mg/m²（体表面積）を24時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

※※(用法・用量に関連する使用上の注意)

(1) 投与時

- 1) 本剤投与時、A法では500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B法及びC法では250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。D法では12時間毎の2回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、12時間かけて点滴静注する。これを1回分として、2回連続して投与する。
 - 2) 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため、本剤投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
 - 3) 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP (di-(2-ethylhexyl) phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)) を含有しているものの使用を避けること。
 - 4) 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にろ過網 (面積の小さなフィルター) が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるので、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。
 - 5) 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。
 - ① 自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。
 - ② 滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定する等の調整が必要である。
- (2) 前投薬
- 本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。
- 1) A法
本剤投与約12~14時間前及び約6~7時間前の2回、もしくは本剤投与約30分前までに投与を終了するように、1回デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液 (デキサメタゾンとして20mg) を静脈内投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠 (ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg) を経口投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ラニチジン塩酸塩注射液 (ラニチジンとして50mg) 又は注射用ファモチジン (ファモチジンとして20mg) を静脈内投与すること。
 - 2) B法、C法及びD法
 - ① 本剤投与約30分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液 (デキサメタゾンとして8mg) 及びラニチジン塩酸塩注射液 (ラニチジンとして50mg) 又は注射用ファモチジン (ファモチジンとして20mg) を静脈内投与、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠 (ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg) を経口投与すること。
 - ② デキサメタゾンは初回投与時8mgとし、次回投与時まで過敏症状の発現がみられなかった場合又は臨床上市に問題のない過敏症状の場合は、2週目の投与より半量 (4mg) に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合、半量ずつ最低1mgまで減量し投与して

もよい。

- (3) 本剤の投与にあたっては、投与方法毎に下記に留意し、必要に応じ休業、減量を実施すること。

- 1) A法：白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が4,000/mm³未満又は好中球数が2,000/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量すること。
- 2) B法：各クールを開始する際 (初回クールを含む)、投与前の臨床検査で白血球数が3,000/mm³未満又は好中球数が1,500/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。同一クール内での本剤の投与にあたっては、投与前の臨床検査で白血球数が2,000/mm³未満又は好中球数が1,000/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

(減量の目安)

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

また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髓抑制の減量の目安に従い、減量して投与することを考慮する。

【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) 骨髓抑制のある患者
[骨髓抑制を増悪させるおそれがある。]
 - (2) 肝障害のある患者
[代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
 - (3) 腎障害のある患者
[腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
 - (4) 高齢者
[「5. 高齢者への投与」の項参照]
 - (5) アルコールに過敏な患者
[本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールの中樞神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるため、本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。]
 - (6) 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。]

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髓抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻りに臨床検査 (血液検査、肝機能検査、腎機能検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休業等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。A法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間 (中央値) はそれぞれ投与開始後11日後、13日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに7日間 (中央値) で回

復した。また、B法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間(中央値)はともに投与開始後22日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球はそれぞれ14日間(中央値)、13日間(中央値)で回復した。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

- (2) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状(呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等)があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (4) 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後2、3日後にあらわれ、また、早期のクール(1~3クール目)より発現する傾向にあるので、十分注意すること。
- (5) 発熱が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約6~10日後にあらわれ、また、1クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。
- (6) 末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状(しびれ等)があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後約3~5日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと。
〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照
- (7) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (8) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- (9) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (10) 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与されるジフェンヒドรามリン塩酸塩錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

(11) 頭頸部癌、食道癌、血管肉腫、子宮頸癌、卵巣癌(C法)に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」^{1)~5)}等を熟読すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

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

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子

放射線照射	(1) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	機序は不明であるが、動物試験(マウス)で本剤による放射線感受性増加が認められている。 骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
シスプラチン	(1) 併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。 (2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキシソルピシン塩酸塩	(1) 併用時、本剤をドキシソルピシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキシソルピシンの後に投与すること。 (2) 併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をドキシソルピシンの前に投与した場合、ドキシソルピシンのクリアランスが低下し、ドキシソルピシンの血中濃度が上昇する。 胆汁排泄の競合により、ドキシソルピシン及びその代謝物であるドキシソルピシノールの血中濃度が上昇する。
ビタミンA、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン等)、シクロスポリン、ベラパミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、フェナセチン、ラパチニブトシル酸塩水和物	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤がP450-CYP2C8、CYP3A4等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセ	これらの薬剤とのアルコール反応(顔面潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等)を起こすお	本剤はエタノールを含有しているため。

フェム系抗生物質： セフメノキシム塩酸塩 セフォペラゾンナトリウム セフブペラゾンナトリウム セフミノクスナトリウム水和物 セフメタゾールナトリウム ラタモキセフナトリウム メトロニダゾール	それがある。	
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------	--

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

※ (1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 白血球減少等の骨髄抑制：白血球減少、好中球減少、貧血（ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、赤血球減少等）、血小板減少、汎血球減少等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症（尿路感染、上気道感染、敗血症、帯状疱疹、肺炎等）の併発が報告されている。
- 3) 末梢神経障害、麻痺：しびれ等の末梢神経障害、麻痺、片麻痺、不全麻痺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、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 急性呼吸窮迫症候群：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫：心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫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こと。
- 7) 難聴、耳鳴：難聴、耳鳴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こと。
- 8) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍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。
- 9) 重篤な腸炎：出血性大腸炎、偽膜性大腸炎、虚血性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、

適切な処置を行うこと。

- 10) 腸管閉塞、腸管麻痺：腸管閉塞、腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 11) 肝機能障害、黄疸：肝機能障害、黄疸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こと。
- 12) 膵炎：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。
- 13) 急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値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。
- 14) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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し、適切な処置を行うこと。
- 15) 播種性血管内凝固症候群 (DIC)：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、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※ (2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、発赤
循環器	低血圧、不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、心電図異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症
消化器	悪心・嘔吐、下痢、食欲不振、口内炎、便秘、消化不良、鼓腸放屁、胃炎、腹部膨満感、直腸疼痛、嚥下障害、歯肉炎、直腸障害、口唇炎、舌苔、歯肉痛
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇
泌尿器	電解質異常、BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血尿、尿失禁、尿閉、出血性膀胱炎
皮膚	脱毛、斑状丘疹性皮疹、強皮症様変化、痒疹、皮膚疾患、爪の障害、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮膚炎、色素沈着、皮膚乾燥、表皮剝離、皮膚腫脹、爪変色
精神神経系	めまい、不眠、不安、うつ病、傾眠、思考異常、振戦、失神、激越、神経学的疾患、痙攣、運動失調、健忘症、緊張低下、意識障害、寒動、言語障害、緊張亢進、精神症状、譫妄、眼振、不随意運動、嗄声、気分変動
感覚器	暗点、味覚倒錯、味覚喪失、視力異常、眼疾患、結膜炎、耳痛、眼痛、霧視、流涙増加、眼精疲労、飛蚊症、眼乾燥、角膜炎、舌異常感、結膜出血、光視症
呼吸器	呼吸困難、低酸素症、咳増加、喀痰増加、咽頭不快感
全身症状	無力症、腹痛、倦怠感、頭痛、浮腫、疼痛、インフルエンザ様症候群、腹部腫脹、さむけ、体重増加、体重減少
筋骨格	関節痛、筋肉痛、筋力低下、骨痛、背部痛、頸部痛、腰痛
その他	発熱、潮紅、胸痛、出血、注射部反応、末梢性浮腫、総蛋白減少、アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、口渇、不正出血、月経不調、注射部痛、酩酊感、高血糖、低血糖、脱水

注) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻回臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなどして注意すること。

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投与しないこと。
[動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には、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. 適用上の注意

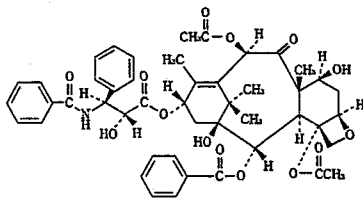
- (1) 調製時
 - 1) 本剤は5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。
 - 2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
 - 3) 調製時に、注射針に塗布されているシリコーン油により不溶物を生じることがある。調製後に薬液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。
- (2) 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- (3) 投与时
 - 1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発生した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。
 - 2) 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

9. その他の注意

- (1) 放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発生した既往のある患者に本剤を投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall現象」が認められたとの報告がある。
- (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パクリタキセル (Paclitaxel)
 化学名：(-)-(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 7*S*, 8*S*, 10*R*, 13*S*)-
 -4, 10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5, 20-epoxy-1, 7-
 dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl (2*R*, 3*S*)
 -3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate
 分子式：C₄₇H₅₁N₁₄
 分子量：853.91
 構造式：



性状：パクリタキセルは白色～微黄白色の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

※※【取扱い上の注意】

- 1. 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
- 2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
- 3. 調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- 4. 安定性試験：最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、パクリタキセル注30mg/5mL「NK」及びパクリタキセル注100mg/16.7mL「NK」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。⁹⁾

【承認条件】

- 1. 卵巣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、適切な対照群との比較臨床試験又は他の適切な計画に基づいた臨床試験を行い、その結果を報告すること。
- 2. 非小細胞肺癌及び乳癌に対する国内における本剤の併用療法時の臨床的有効性及び安全性を確認するため、国内での適切な対照群との比較臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

30mg/5mL : 1バイアル
 100mg/16.7mL : 1バイアル

※※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル(頭頸部癌)
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル(食道癌)
- 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル(血管肉腫)
- 4) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル(子宮頸癌)
- 5) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル(卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加)
- 6) 日本化薬株式会社 社内資料：安定性試験

〈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下さい。

日本化薬株式会社 医薬事業本部
 営業本部 学術情報部 医薬品情報センター
 (住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号
 (TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)
 03-3237-5051

抗悪性腫瘍剤

毒薬・処方せん医薬品*

パクリタキセル注射液30mg「サワイ」

パクリタキセル注射液100mg「サワイ」

パクリタキセル注射液150mg「サワイ」

PACLITAXEL

パクリタキセル注射液

日本標準商品分類番号
87424

貯 法：遮光室温保存
 使用期限：外箱等に表示
 注 意：「取扱い上の注意」の項参照

	30mg	100mg	150mg
承認番号	21800AMZ10244000	21900AMX00596000	21900AMX00597000
薬価収載	2007年7月	2007年7月	2007年7月
販売開始	2007年8月	2007年8月	2007年8月
** 効能追加	年月	年月	年月

**注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警 告】

1)本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2)本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例(敗血症、脳出血)あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起ることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

本剤による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと(「用法・用量」に関連する使用上の注意)の項参照)。また、前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので、患者の状態に十分に注意し、重篤な過敏症状が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと(「重大な副作用」の項参照)。

また、「禁忌」、「慎重投与」の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【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(骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。)
- 2)感染症を合併している患者(骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。)
- 3)本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤(例えばシクロスポリン注射液等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- 4)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)
- 5)次の薬剤を投与中の患者：ジスルフィラム、シアナミド、カルモフル、プロカルバジン塩酸塩(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

品名	パクリタキセル注射液30mg「サワイ」	パクリタキセル注射液100mg「サワイ」	パクリタキセル注射液150mg「サワイ」
有効成分含量	1バイアル(5mL)中パクリタキセル30mg	1バイアル(16.7mL)中パクリタキセル100mg	1バイアル(25mL)中パクリタキセル150mg
添加物	ポリオキシエチレンヒマシ油 2.5mL 無水エタノール 適量	ポリオキシエチレンヒマシ油 8.35mL 無水エタノール 適量	ポリオキシエチレンヒマシ油 12.5mL 無水エタノール 適量
性状	無色～微黄色澄明の粘稠な油液		
浸透圧比	約4(本剤50mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時) 約3(本剤33.3mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時)		

(浸透圧比：日局生理食塩液に対する比)

****【効能・効果】**

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌

〈効能・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していない。

****【用法・用量】**

非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌にはA法を使用する。

乳癌にはA法又はB法を使用する。

卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用する。

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

進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D法を使用する。

A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²(体表面積)を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²(体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m²(体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135mg/m²(体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。



〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1) 投与時

- (1) 本剤投与時、A法では500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B法及びC法では250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。D法では12時間毎の2回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、12時間かけて点滴静注する。これを1回分として、2回連続して投与する。
- (2) 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため、本剤投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- (3) 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP[di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]を含有しているものの使用を避けること。
- (4) 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にもろ過網(面積の小さなフィルター)が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるので、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。
- (5) 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。
- ① 自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。
- ② 滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定する等の調整が必要である。

2) 前投薬

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

(1) A法

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

(2) B法、C法及びD法

- ① 本剤投与約30分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして8mg)及びラニチジン塩酸塩注射液(ラニチジンとして50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg)を経口投与すること。
- ② デキサメタゾンは初回投与時8mgとし、次回投与時までに過敏症状の発現がみられなかった場合又は臨床上一特に問題のない過敏症状の場合は、2週目の投与より

半量(4mg)に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合、半量ずつ最低1mgまで減量し投与してもよい。

3) 本剤の投与にあたっては、投与方法毎に下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。

- (1) A法：白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合には次回の投与量を減量すること。
- (2) B法：各クールを開始する際(初回クールを含む)、投与前の臨床検査で白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。同一クール内での本剤の投与にあたっては、投与前の臨床検査で白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

(減量の目安)

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

また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髓抑制の減量の目安に従い、減量して投与することを考慮する。

【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) 骨髓抑制のある患者〔骨髓抑制を増悪させるおそれがある。〕
- 2) 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 3) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 5) アルコールに過敏な患者〔本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールの中樞神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるため、本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。〕
- 6) 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。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髓抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。A法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間(中央値)はそれぞれ投与開始後11日後、13日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに7日間(中央値)で回復した。また、B法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間(中央値)はともに投与開始後22日後にあらわれ、最低値発現日から白血

球、好中球はそれぞれ14日間(中央値)、13日間(中央値)で回復した。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

- 2) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状(呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等)があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- 3) 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- 4) 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後2、3日後にあらわれ、また、早期のクール(1~3クール目)より発現する傾向にあるので、十分注意すること。
- 5) 発熱が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約6~10日後にあらわれ、また、1クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。
- 6) 末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状(しびれ等)があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後約3~5日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
- 7) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- 8) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- 9) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- 10) 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与されるジフェンヒドラミン塩酸塩錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるため、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

****11) 頭頸部癌、食道癌、血管肉腫、子宮頸癌、卵巣癌(C法)に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」¹¹⁻⁵⁾等を熟読すること。**

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

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

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	1) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 2) 骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	機序は不明であるが、動物試験(マウス)で本剤による放射線感受性増加が認められている。 骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
シスプラチン	1) 併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。 2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキシソルピシン塩酸塩	1) 併用時、本剤をドキシソルピシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキシソルピシンの後に投与すること。 2) 併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をドキシソルピシンの前に投与した場合、ドキシソルピシンのクリアランスが低下し、ドキシソルピシンの血中濃度が上昇する。 胆汁排泄の競合により、ドキシソルピシン及びその代謝物であるドキシソルピシノールの血中濃度が上昇する。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンA アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン等 ステロイド系ホルモン剤 エチニルエスト ラジオール等 ジヒドロピリジン 系カルシウムチャ ネルブロッカー ニフェジピン等 シクロスポリン ペラバミル塩酸塩 キニジン硫酸塩水 和物 ミダゾラム フェナセチン ラパチニプトシル 酸塩水合物	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を視察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤がP450 CYP2C8、CYP3A4等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
N-メチルテトラ ゾールチオメチル 基を有するセフェ ム系抗生物質 セフメノキシム 塩酸塩 セフォペラゾン ナトリウム セフペラゾン ナトリウム セフミノクスナ トリウム水和物 セフメタゾール ナトリウム ラタモキシセフナ トリウム メトロニダゾール	これらの薬剤とのアルコール反応(顔面潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等)を起こすおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) **ショック、アナフィラキシー様症状**: ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) **白血球減少等の骨髄抑制**: 白血球減少、好中球減少、貧血(ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、赤血球減少等)、血小板減少、汎血球減少等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症(尿路感染、上気道感染、敗血症、帯状疱疹、肺炎等)の併発が報告されている。
- (3) **末梢神経障害、麻痺**: しびれ等の末梢神経障害、麻痺、片麻痺、不全麻痺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、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- (4) **間質性肺炎、肺線維症**: 間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

こと。

- (5) **急性呼吸窮迫症候群**: 急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) **心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫**: 心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫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こと。
- (7) **難聴、耳鳴**: 難聴、耳鳴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こと。
- (8) **消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍**: 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍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。
- (9) **重篤な腸炎**: 出血性大腸炎、偽膜性大腸炎、虚血性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) **腸管閉塞、腸管麻痺**: 腸管閉塞、腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- (11) **肝機能障害、黄疸**: 肝機能障害、黄疸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こと。
- (12) **肺炎**: 肺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。
- (13) **急性腎不全**: 急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値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。
- (14) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**: 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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し、適切な処置を行うこと。
- (15) **播種性血管内凝固症候群(DIC)**: 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、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、発赤
循環器	低血圧、不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、心電図異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症
消化器	悪心・嘔吐、下痢、食欲不振、口内炎、便秘、消化不良、鼓腸放屁、胃炎、腹部膨満感、直腸疼痛、嚥下障害、歯肉炎、直腸障害、口唇炎、舌苔、歯肉痛
肝臓	AST(GOT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇



	頻度不明
泌尿器	電解質異常、BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血尿、尿失禁、尿閉、出血性膀胱炎
*皮膚	脱毛、斑状丘疹性皮疹、強皮症様変化、痒疹、皮膚疾患、爪の障害、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮膚炎、色素沈着、皮膚乾燥、表皮剥離、皮膚腫脹、爪変色
精神神経系	めまい、不眠、不安、うつ病、傾眠、思考異常、振戦、失神、激越、神経学的疾患、痙攣、運動失調、健忘症、緊張低下、意識障害、寡動、言語障害、緊張亢進、精神症状、譫妄、眼振、不随意運動、嘔声、気分変動
感覚器	暗点、味覚倒錯、味覚喪失、視力異常、眼疾患、結膜炎、耳痛、眼痛、霧視、流涙増加、眼精疲労、飛蚊症、眼乾燥、角膜炎、舌異常感、結膜出血、光視症
呼吸器	呼吸困難、低酸素症、咳増加、喀痰増加、咽頭不快感
全身症状	無力症、腹痛、倦怠感、頭痛、浮腫、疼痛、インフルエンザ様症候群、腹部腫脹、さむけ、体重増加、体重減少
**筋骨格	関節痛、筋肉痛、筋力低下、骨痛、背部痛、頸部痛、腰痛
その他	発熱、潮紅、胸痛、出血、注射部反応、末梢性浮腫、総蛋白減少、アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、口渴、不正出血、無月経、注射部痛、酪酐感、高血糖、低血糖、脱水

注)投与を中止すること。

5.高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。

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投与しないこと。(動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。)
- 2)授乳中の婦人には、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.適用上の注意

1)調製時:

- (1)本剤は5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。
- (2)本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

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

2)投与経路: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。

3)投与時:

(1)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。

(2)本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

9.その他の注意

- 1)他社製剤において、重篤な間質性肺炎等の肺障害の発現率は、休業期間が承認用法の3週間以上の症例では0.27%であったが、3週間より短かった症例では1.41%であったとされている。
- 2)放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者に本剤を投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall現象」が認められたとの報告がある。
- 3)本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

【薬効薬理】

パクリタキセルはタキサン化合物である。タキサン化合物は微小管を形成するチューブリンの重合を促進して微小管を過剰形成・安定化させ、脱重合を抑制することによって細胞分裂を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:パクリタキセル(Paclitaxel)

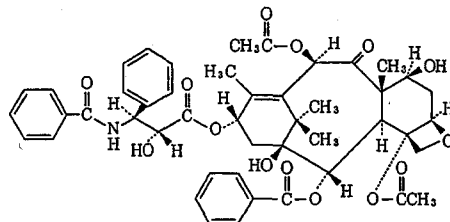
化学名:(-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-

Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl(2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

分子式:C₄₇H₅₁NO₁₄

分子量:853.91

構造式:



性状:パクリタキセルは白色～微黄白色の粉末である。アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

・取扱い上の注意

- 1.本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
- 2.包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
- 3.調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

・安定性試験

バイアルに充てんしたものをを用いた長期保存試験(25℃60%RH、3年間)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。⁶⁾

【承認条件】

- 1.卵巣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、適切な対照群と比較臨床試験又は他の適切な計画に基づいた臨床試験を行い、その結果を報告すること。
- 2.非小細胞肺癌及び乳癌に対する国内における本剤の併用療法時の臨床的有用性及び安全性を確認するため、国内での適切な対照群との比較臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

パクリタキセル注射液 30mg「サワイ」：1バイアル
パクリタキセル注射液100mg「サワイ」：1バイアル
パクリタキセル注射液150mg「サワイ」：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

**・主要文献

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル(頭頸部癌)
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル(食道癌)
- 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル(血管肉腫)
- 4) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル(子宮頸癌)
- 5) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル(卵巣癌の週1回投与の用
法・用量の追加)

6) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
☎0120-381-999 FAX: 06-6394-7355

製造販売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

K09 A111107

貯法：遮光、室温保存
使用期限：包装に表示

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)

抗悪性腫瘍剤

パクリタキセル点滴静注液 30mg「サンド」
パクリタキセル点滴静注液 100mg「サンド」

Paclitaxel Intravenous Infusion 30mg・100mg [SANDOZ]

パクリタキセル注射液



	30mg	100mg
承認番号	22300AMX00251000	22300AMX00252000
薬価収載	2011年6月	2011年6月
販売開始	2011年6月	2011年6月
** 効能追加	2012年 月	2012年 月

【警告】

(1)本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

(2)本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例 (敗血症、脳出血) あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査 (血液検査、肝機能検査、腎機能検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

本剤による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。(用法及び用量に関連する使用上の注意) の項参照) また、前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので、患者の状態に十分に注意し、重篤な過敏症状が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。(「4. (1) 重大な副作用」の項参照)

また、「禁忌」、「1. 慎重投与」の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【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 [骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。]
- (2)感染症を合併している患者 [骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。]
- (3)本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤 (例えばシクロスポリン注射液等) に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (5)次の薬剤を投与中の患者：ジスルフィラム、シアナミド、カルモフル、プロカルバジン塩酸塩(「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

販売名	パクリタキセル点滴静注液 30mg「サンド」	パクリタキセル点滴静注液 100mg「サンド」
有効成分	パクリタキセル	
含量 (1バイアル中)	30mg	100mg
添加物	ポリオキシエチレンヒマシ油 2.5mL 無水エタノール 適量	ポリオキシエチレンヒマシ油 8.3mL 無水エタノール 適量
色・剤形 (又は性状)	無色～微黄色澄明の粘稠な油液	
容量	5 mL	16.7mL
pH	3.0～7.0(10v/v%水溶液)	
浸透圧比 (等張生理食塩液に対する比)	約4(本剤2mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液20mLで希釈時) 約3(本剤3.33mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液50mLで希釈時)	

****【効能又は効果】**

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌

〈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していない。

****【用法及び用量】**

非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌にはA法を使用する。

乳癌にはA法又はB法を使用する。

卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用する。

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

進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D法を使用する。

A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 210 mg/m² (体表面積) を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休業する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 100 mg/m² (体表面積) を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休業する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 80 mg/m² (体表面積) を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135

mg/m² (体表面積) を24時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休業する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

(1) 投与時

- **1)** 本剤投与時、A法では500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B法及びC法では250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。D法では12時間ごとの2回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、12時間かけて点滴静注する。これを1回分として、2回連続して投与する。
- 2) 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため、本剤投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 3) 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含有しているものの使用を避けること。
- 4) 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にろ過網(面積の小さなフィルター)が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるので、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。
- 5) 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液等に比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。
- ① 自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定するなどの調整が必要である。
- ② 滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定するなどの調整が必要である。

(2) 前投薬

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

1) A法

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

****2)** B法、C法及びD法

① 本剤投与約30分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして8mg)及びラニチジン塩

酸塩注射液(ラニチジンとして50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg)を経口投与すること。

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

③ 本剤の投与にあたっては、投与方法ごとに下記に留意し、必要に応じ休業、減量を実施すること。

1) A法

白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が4,000/mm³未満又は好中球数が2,000/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

2) B法

各クールを開始する際(初回クールを含む)、投与前の臨床検査で白血球数が3,000/mm³未満又は好中球数が1,500/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。同一クール内での本剤の投与にあたっては、投与前の臨床検査で白血球数が2,000/mm³未満又は好中球数が1,000/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

〈減量の目安〉

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

また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髓抑制の減量の目安に従い、減量して投与することを考慮する。

【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) 骨髓抑制のある患者 [骨髓抑制を増悪させるおそれがある。]
- (2) 肝障害のある患者 [代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (3) 腎障害のある患者 [腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (4) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (5) アルコールに過敏な患者 [本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールの中樞神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるため、本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。]
- (6) 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。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻りに臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。A法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間(中央値)はそれぞれ投与開始後11日後、13日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに7日間(中央値)で回復した。また、B法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間(中央値)はともに投与開始後22日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球はそれぞれ14日間(中央値)、13日間(中央値)で回復した。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用についても考慮すること。
- (2) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分にを行い、重篤な過敏症状(呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等)があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与開始後1時間は頻りにバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻りにバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (4) 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分にを行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後2、3日後にあらわれ、また、早期のクール(1~3クール目)より発現する傾向にあるので、十分注意すること。
- (5) 発熱が高頻度に起こるので、観察を十分にを行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分にを行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約6~10日後にあらわれ、また、1クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。
- (6) 末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分にを行い、症状(しびれ等)があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後約3~5日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと。(用法及び用量に関連する使用上の注意)の項参照)
- (7) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (8) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- (9) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (10) 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与されるジフェンヒドรามีน塩酸塩錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の

操作に従事させないように注意すること。

**** (11) 頭頸部癌、食道癌、血管肉腫、子宮頸癌、卵巣癌(C法)**
 に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」^{1)~5)})を熟読すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

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

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	(1) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	機序は不明であるが、動物試験(マウス)で本剤による放射線感受性増加が認められている。 骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。
シスプラチン	(1) 併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。 (2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキシソルピシン塩酸塩	(1) 併用時、本剤をドキシソルピシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキシソルピシンの後に投与すること。 (2) 併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をドキシソルピシンの前に投与した場合、ドキシソルピシンのクリアランスが低下し、ドキシソルピシンの血中濃度が上昇する。 胆汁排泄の競合により、ドキシソルピシン及びその代謝物であるドキシソルピシノールの血中濃度が上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンA アゾール系抗真菌 剤 ミコナゾール等 マクロライド系抗 生剤 エリスロマイシ ン等	併用により骨髄抑制等の副 作用が増強するおそれがある。 併用療法を行う場合には、 患者の状態を観察しなが ら、減量するか又は投与 間隔を延長すること。	併用薬剤がP450- CYP2C8、CYP3 A4等を阻害し、 パクリタキセル の代謝が阻害さ れ、パクリタキ セルの血中濃度 が上昇する。
ステロイド系ホル モン剤 エチニルエスト ラジオール等 ジヒドロピリジ ン系カルシウムチ ャーンブロッカー ニフェジピン等 シクロスポリン ベラパミル塩酸塩 キニジン硫酸塩水 和物 ミダゾラム フェナセチン ラパチニブトシル 酸塩水和物	併用により骨髄抑制等の副 作用が増強するおそれがある。 併用療法を行う場合には、 患者の状態を観察しなが ら、減量するか又は投与 間隔を延長すること。	併用薬剤がP450- CYP2C8、CYP3 A4等を阻害し、 パクリタキセル の代謝が阻害さ れ、パクリタキ セルの血中濃度 が上昇する。
N-メチルテトラ ゾールチオメチル 基を有するセフェ ム系抗生物質 セフメノキシム 塩酸塩 セフォペラゾン ナトリウム セフブペラゾン ナトリウム セフミノクスナ トリウム水和物 セフメタゾール ナトリウム ラタモキシセフ ナ トリウム メトロニダゾール	これらの薬剤とのアルコール 反応(顔面潮紅、悪心、 頻脈、多汗、頭痛等)を起 すおそれがある。	本剤はエタノール を含有している ため。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 白血球減少等の骨髄抑制：白血球減少、好中球減少、貧血(ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、赤血球減少等)、血小板減少、汎血球減少等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症(尿路感染、上気道感染、敗血症、帯状疱疹、肺炎等)の併発が報告されている。
- 3) 末梢神経障害、麻痺：しびれ等の末梢神経障害、麻痺、片麻痺、不全麻痺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、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場

合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 5) 急性呼吸窮迫症候群：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫：心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫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こと。
- 7) 難聴、耳鳴：難聴、耳鳴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こと。
- 8) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍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。
- 9) 重篤な腸炎：出血性大腸炎、偽膜性大腸炎、虚血性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 腸管閉塞、腸管麻痺：腸管閉塞、腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等)をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 11) 肝機能障害、黄疸：肝機能障害、黄疸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こと。
- 12) 肺炎：肺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。
- 13) 急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値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。
- *14) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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し、適切な処置を行うこと。
- 15) 播種性血管内凝固症候群(DIC)：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、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度不明
過敏症 [※]	発疹、発赤
循環器	低血圧、不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、心電図異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症
消化器	悪心・嘔吐、下痢、食欲不振、口内炎、便秘、消化不良、鼓腸放屁、胃炎、腹部膨満感、直腸疼痛、嚥下障害、歯肉炎、直腸障害、口唇炎、舌苔、歯肉痛

種類	頻度不明
肝 臓	AST(GOT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇
泌 尿 器	電解質異常、BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血尿、尿失禁、尿閉、出血性膀胱炎
* 皮 膚	脱毛、斑状丘疹性皮膚疹、強皮症様変化、痒疹、皮膚疾患、爪の障害、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮膚炎、色素沈着、皮膚乾燥、表皮剥離、皮膚腫脹、爪変色
精神神経系	めまい、不眠、不安、うつ病、傾眠、思考異常、振戦、失神、激越、神経学的疾患、痙攣、運動失調、健忘症、緊張低下、意識障害、暴動、言語障害、緊張亢進、精神症状、譫妄、眼振、不随意運動、嘔声、気分変動
感 覚 器	暗点、味覚倒錯、味覚喪失、視力異常、眼疾患、結膜炎、耳痛、眼痛、霧視、流涙増加、眼精疲労、飛蚊症、眼乾燥、角膜炎、舌異常感、結膜出血、光視症
呼 吸 器	呼吸困難、低酸素症、咳増加、喀痰増加、咽頭不快感
全身症状	無力症、腹痛、倦怠感、頭痛、浮腫、疼痛、インフルエンザ様症候群、腹部腫脹、さむけ、体重増加、体重減少
** 筋 骨 格	関節痛、筋肉痛、筋力低下、骨痛、背部痛、頸部痛、腰痛
そ の 他	発熱、潮紅、胸痛、出血、注射部反応、末梢性浮腫、総蛋白減少、アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、口渴、不正出血、無月経、注射部痛、酩酊感、高血糖、低血糖、脱水

注)投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。

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投与しないこと。[動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。]
- (2)授乳中の婦人には、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. 適用上の注意

(1)調製時

- 1)本剤は5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。
- 2)本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

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

(2)投与経路

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。

(3)投与時

- 1)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与

した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。

2)本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

9. その他の注意

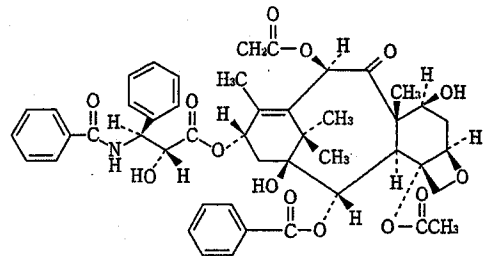
- (1)他社製剤において、重篤な間質性肺炎等の肺障害の発現率は、休薬期間が承認用法の3週間以上の症例では0.27%であったが、3週間より短かった症例では1.41%であったとされている。
- (2)放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者に本剤を投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall現象」が認められたとの報告がある。
- (3)本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

【薬効薬理】

タキサン化合物であるバクリタキセルは、特異的に微小管のβ-チューブリンサブユニットに結合し重合を促進することで微小管の合成を促進し、微小管の脱重合を抑制し安定化することによりG2/M期で細胞分裂を停止させ、抗腫瘍活性を示す。細胞殺傷能力は、薬物濃度と暴露期間の両方に依存する。^{6),7)}

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：バクリタキセル (Paclitaxel)

化学名：(-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl(2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

分子式：C₄₇H₅₁NO₁₄

分子量：853.91

性 状：白色～微黄白色の粉末である。

N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
4. 安定性試験^{8),9)}

最終包装製品を用いた加速試験(40±1℃、相対湿度75±5%、6ヵ月)の結果、バクリタキセル点滴静注液30mg「サンド」及びバクリタキセル点滴静注液100mg「サンド」は、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包 装】

バクリタキセル点滴静注液 30 mg「サンド」：5バイアル
バクリタキセル点滴静注液100mg「サンド」：1バイアル

**【主要文献】


- 1)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル（頭頸部癌）
- 2)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル（食道癌）
- 3)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル（血管肉腫）
- 4)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル（子宮頸癌）
- 5)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル（卵巣癌の週1回投与の用法
・用量の追加）
- 6)グッドマン・ギルマン薬理書(下)薬物治療の基礎と臨床 第11版
(廣川書店) 1726(2007)
- 7)山中康弘他：ONCOLOGY&CHEMOTHERAPY 17(3), 185(2001)
- 8)パクリタキセル点滴静注液 30 mg「サンド」の安定性試験に関する
資料（サンド株式会社社内資料）
- 9)パクリタキセル点滴静注液100mg「サンド」の安定性試験に関する
資料（サンド株式会社社内資料）

【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下さい。

サンド株式会社 カスタマーケアグループ

〒106-0031 東京都港区西麻布4-16-13

 0120-982-001

FAX 03-5469-0366

製造販売元

サンド株式会社

山形県上市市新金谷827-7

本社 東京都港区西麻布4-16-13

URL:<http://www.sandoz.jp/>

S N93730A