

主たる副作用発現率

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

※5:「固形がん化学療法効果増強の判定基準」の「副作用の記載様式」による

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

※7:755例

※8:卵巣癌110例

※9:82例(食道癌49例+子宮体癌33例)

※10:NCI-CTCではGrade3-4の評価基準がない

臨床検査値異常

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

主たる臨床検査値異常発現率

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

好中球数の推移(中央値)

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

※11:コース内最低値

※12:全1544コース中587コース(38.0%)でG-CSFを使用

※13:全439コース中281コース(64.0%)でG-CSFを使用

(1)重大な副作用

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

(0.3%)…呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシー様反応があらわれることがあるので、十分に観察を行い、関連する徴候が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3)黄疸、肝不全、肝機能障害(頻度不明[※])…黄疸、肝不全、AST(GOT)・ALT(GPT)・ALPの著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4)急性腎不全(頻度不明[※])…急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※5)間質性肺炎(0.2%)、肺線維症(頻度不明[※])…間質性肺炎、肺線維症があらわれることがある。[「10. その他の注意」の項(4参照) また、放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状(放射線肺臓炎)があらわれることがある。] [「3. 相互作用」の項参照] 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6)心不全(0.2%)…心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7)播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.1%)…播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8)腸管穿孔(0.1%)、胃腸出血(0.4%)、虚血性大腸炎(頻度不明[※])、大腸炎(0.1%)…腸管穿孔、胃腸出血、虚血性大腸炎、大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、吐血、下血、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9)イレウス(頻度不明[※])…イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10)急性呼吸促進症候群(頻度不明[※])…急性呼吸促進症候群があらわれることがあるので、呼吸障害等がみられた場合には観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11)急性膵炎(頻度不明[※])…急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

12)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、多形紅斑(頻度不明[※])…皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮疹があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

13)心タンポナーデ、肺水腫(頻度不明[※])、浮腫・体液貯留(0.7%)…心タンポナーデ、肺水腫、緊急ドレーナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。[「10. その他の注意」の項(1)参照]

14)心筋梗塞、静脈血栓塞栓症(頻度不明[※])…心筋梗塞、静脈血栓塞栓症が報告されている。

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

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

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

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

承認時及び効能追加時安全性解析対象例947例。

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

いる。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

9. 適用上の注意

(1) 調製時

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

2) 他剤との混注を行わないこと。

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

(2) 投与時

1) 必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

10. その他の注意

(1) 外国における浮腫の発現とプレメディケーション:

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

(2) 外国での肝機能異常患者への投与:

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

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

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

