

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 ルシウムチャンネルブ ロッカー(ニフェジピ ン等), テルフェナジン, シク ロスポリン, ベラパミ ル, キニジン, ミダゾ ラム, フェナセチン	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。

4. 副作用

※国内副作用の概要(再審査期間終了時及び効能追加時の集計)

総症例3,669例(承認時500例及び使用成績調査3,169例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は82.7%(3,033/3,669)であり、主な副作用は末梢神経障害(35.7%)、関節痛(21.4%)、筋肉痛(16.8%)及び悪心(19.3%)、嘔吐(13.9%)等の消化器症状であり、その他脱毛(28.2%)、発熱(10.5%)等が認められた。臨床検査値異常は白血球数減少(46.6%)、好中球数減少(41.8%)、ヘモグロビン減少(13.9%)、血小板数減少(8.6%)等の骨髄抑制が主であり、AST(GOT)上昇(6.6%)、ALT(GPT)上昇(7.7%)等の肝機能検査値異常、BUN上昇(2.7%)等の腎機能検査値異常が認められた。

〈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(59.7%)、好中球減少(53.5%)、貧血〔ヘモグロビン減少(27.4%)、ヘマトクリット値減少(5.2%)、赤血球減少(6.4%)等〕、血小板減少(10.6%)、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(2.2%)、上気道感染(4.4%)、敗血症(0.9%)、带状疱疹(1.1%)、肺炎(1.0%)等〕の併発が報告されている。なお、国内の3時間点滴静注による第Ⅱ相試験(本剤単独)においてグレード3以上の白血球減少、好中球減少の発現率はそれぞれ43.7%(163/373)、76.3%(284/372)であった。

※3) 末梢神経障害、麻痺：しびれ等の末梢神経障害(41.2%)、麻痺(0.1%)、片麻痺(0.1%未満)、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(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(0.4%)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、腸管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：消化管壊死(頻度不明)、腸管穿孔(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、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(1.7%)、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(4.4%)、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(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) 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)：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)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(33.8%)	下痢 食欲不振 口内炎 便秘	消化不良、鼓腸放屁、胃炎、直腸疼痛、嚥下障害、直腸障害、歯肉炎、腹部膨満感、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
腎臓		電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿
皮膚	脱毛(42.3%) 斑状丘疹性 皮膚疹 爪変色		痒疹、皮膚疾患、皮膚潰瘍、蕁麻疹、爪の障害、表皮剥離、色素沈着、皮膚腫脹
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、嘔吐、気分変動
感覚	暗点 光視症		味覚倒錯、視力異常、味覚喪失、眼痛、耳痛、舌異常感
呼吸器		呼吸困難	低酸素症

種類\頻度	20%以上又は頻度不明	5%~20%未満	5%未満
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、さむげ、体重増加、体重減少
筋骨格	関節痛(30.7%)、筋肉痛(27.1%)	骨痛 背部痛	頸部痛 腰痛
その他	脱水	発熱 潮紅	胸痛、咳増加、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、排尿困難、血尿、眼疾患、口渴、不正出血、結膜炎、無月経、注射部痛、酩酊感、高血糖、尿失禁、尿閉、低血糖、出血性膀胱炎、喀痰増加、結膜出血、眼乾燥、角膜炎

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。

(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。

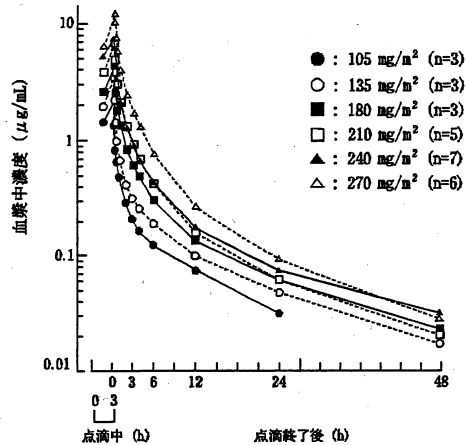
9. その他の注意

- (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。

【薬物動態】

1. 血中濃度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C_{max}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C_{max}は投与量の増加に比例する以上の増加傾向を示した。(注)本剤の承認された用量は210mg/m²である。



パクリタキセル投与後の血漿中濃度

2. 分布^{2),3)}

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、膵臓、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⁴⁾⁻⁸⁾

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⁹⁾

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、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⁹⁾⁻¹⁶⁾

日本国内における本剤単独3時間点滴静脈内投与による第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。

2. 海外臨床試験成績^{17),18)}

海外における本剤単独3時間点滴静脈内投与(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)本剤の承認された用量は210mg/m²である。

【薬効薬理】

※1. 抗腫瘍作用¹⁹⁾⁻²⁷⁾

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差耐性を示さなかった。