

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

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

15) 感染症(1.4%)…敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。

* * 16) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明[※])…抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

17) その他、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall現象が報告されている。

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

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

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明 [※]
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐、下痢、口内炎、便潜血	腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥等	胃・十二指腸潰瘍、食道炎、しゃっくり
過敏症		アレルギー、発赤	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・Al-P・LDH 上昇	総ビリルビン上昇	
腎臓		蛋白尿、K・Na・Cl・Caの異常、BUN 上昇	クレアチニン上昇、尿糖、血尿、乏尿、頻尿等	
循環器			血圧低下、血圧上昇、不整脈、動悸、頻脈等	
呼吸器			呼吸困難、咽頭炎、咳嗽等	血痰
その他	全身倦怠感	発熱、浮腫、総蛋白・アルブミン・A/G比・CK(CPK)異常	静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり、流涙等	涙道閉塞、脱水

承認時及び効能追加時安全性解析対象例947例。

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

副作用の発現に注意し、投与間隔及び投与量に留意すること。副作用があらわれた場合には、休薬、投与間隔の延長等の適切な処置を行うこと。[一般に高齢者で

は生理機能が低下している。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

9. 適用上の注意

(1) 調製時

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

2) 他剤との混注を行わないこと。

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

(2) 投与時

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) 外国における前投与：

本剤の1回最大投与量を100mg/m²としている欧米においては、浮腫の発現率及び重篤度が高く、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン(16mg/日、8mg 1日2回)等を、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ましいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症(アナフィラキシーショック)による死亡例が報告されている。また、浮腫に関しては以下のような報告がある。

・本剤100mg/m²を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与を受けた患者では累積投与量(中央値)として818.9mg/m²以上、受けない患者では489.7mg/m²以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった。

・本剤の投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。浮腫は下肢から発現し、3kg以上の体重増加を伴う全身性のものになる場合があるが、急性の乏尿や低血圧は伴わない。まれに脱水症及び肺水腫が報告されている。

(2) 外国での肝機能異常患者への投与：

外国において、本剤100mg/m²を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、血中アルカリホスファターゼ高値(正常域上限の2.5倍以上)を伴うトランスアミナーゼ高値(正常域上限の1.5倍以上)患者、又は血中ビリルビン高値(正常域上限以上)患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用の発現や副作用の増悪・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週毎に繰り返し)による第Ⅱ相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に認められた。(承認外用法・用量)

【薬物動態】

注)本剤の承認された1回用量は60又は70mg/m²(体表面積)である。

1. 血漿中濃度¹⁾

(1)単回投与

各種固形癌患者24例にドセタキセル10~90mg/m²を60分以上かけて単回点滴静脈内投与したとき、血漿中濃度は点滴終了後漸減した。最高血漿中濃度(C_{max})及びAUC_{0-∞}は投与量依存的に増加した。NONMEM解析によるpopulation pharmacokinetic parametersを用い、60mg/m²、60分点滴静脈内投与時をシミュレーションして求めた薬物動態パラメータは以下のようであった。α1-酸性糖蛋白(AAG)と肝機能障害がドセタキセルのクリアランス(CL)の主要な変動因子と考えられ、AST(GOT)又はALT(GPT)が60IU/L以上の患者ではクリアランスが21%減少した。

対象	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (min)	t _{1/2γ} (hr)	CL (L/hr/m ²)
母集団	2.0	2.9	6.3	46.4	18.8	20.4
肝機能障害時 ^{※14}	2.3	3.7	7.1	47.8	20.2	16.2

※14: AST(GOT)又はALT(GPT)が60IU/L以上

(2)反復投与

各種固形癌患者6例にドセタキセル20、50及び70mg/m²を3又は4週間隔で2コースから最大4コースまで反復点滴静脈内投与したとき、初回投与時と最終回投与時の血漿中濃度の推移に差はみられず、反復投与による体内動態の変化は認められなかった。

2. 分布²⁾

(参考) 拒癌マウスにドセタキセルを単回静脈内投与したとき、肝等の広範な臓器・組織に速やかな分布が認められた。腫瘍組織における消失半減期(t_{1/2β})は20hr以上で他の臓器・組織に比べ長かった。

3. 代謝²⁻⁴⁾

ドセタキセルは肝のモノオキシゲナーゼにより酸化を受けて代謝され、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験により、この代謝にはP450-CYP3A4が関与しているものと考えられた。なお、主要代謝物の抗腫瘍効果はほとんど認められなかった。

4. 排泄

各種固形癌患者19例にドセタキセル10~90mg/m²を60~160分かけて単回点滴静脈内投与したときの尿中排泄率を検討した結果、未変化体の48時間までの尿中排泄率はいずれも5%以下であった。外国で¹⁴C-ドセタキセル100mg/m²を60分間単回点滴静脈内投与した各種固形癌患者における薬物動態を検討した。投与後168時間までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ6.0%(n=3)及び74.1%(n=2)で、主排泄経路は糞中排泄であった。

5. 血漿蛋白結合率⁵⁾

外国で100mg/m²を60分間単回点滴静脈内投与した各種固形癌患者3例において、ドセタキセルの血漿蛋白結合率を検討したところ、点滴終了8時間までの測定において90%以上であった。

【臨床成績】

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌及び頭頸部癌について本剤の単独投与による後期第Ⅱ相臨床試験が60mg/m²の用量で実施され、増減量(50~70mg/m²)の行われた症例(乳癌21例、非小細胞肺癌32例、胃癌13例、頭頸部癌10例)を含む奏効率は、乳癌48.2%(67/139)^{6,7)}、非小細胞肺癌21.3%(32/150)^{8,9)}、胃癌17.1%(22/129)^{10,11)}、頭頸部癌20.6%(13/63)¹²⁾であった。卵巣癌、食道癌、子宮体癌における本剤の単独投与による後期第Ⅱ相試験は70mg/m²の用量で行われ、奏効率は、卵巣癌23.8%(15/63)¹³⁾、食道癌20.4%(10/49)¹⁴⁾、子宮体癌31.3%(10/32)¹⁵⁾であった。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果^{2,16-22)}

*In vivo*において、ドセタキセルはマウスのMA16/C乳癌、MA13/C乳癌、MA44乳癌、Lewis肺癌、C38結腸腺癌、C51結腸腺癌、P03膀胱腺癌、B16黒色腫及びL1210白血病、P388白血病に対して退縮を含む抗腫瘍作用を示した。また、ヒト乳癌株であるMC-8-JCK(充実腺癌)、MC-2-JCK(充実腺癌)、H-31(乳頭腺癌)、及びヒト非小細胞肺癌株であるLu-99(大細胞癌)、Lu-61(中分化扁平上皮癌)、LC-11-JCK(乳頭型腺癌)に対し、細胞増殖抑制効果にとどまらず、腫瘍縮小効果を示した。この他にヒト胃癌細胞株(MKN-28、MKN-45、KKLS)、ヒト卵巣癌株(OVCA

-3)、ヒト食道癌株(H-190、H-204)、ヒト子宮体癌株(AN3CA)等にも抗腫瘍効果が認められている。

*In vitro*において、ドセタキセルはドキシソルピシン耐性P388白血病細胞では部分交叉耐性を示したが、カンプトテシン耐性株及び白金製剤耐性株に対する交叉耐性は認められなかった。

2. 作用機序²⁰⁾

ドセタキセルはチューブリンの重合を促進し、安定な微小管を形成するとともに、その脱重合を抑制する。また、細胞内においては形態的に異常な微小管束を形成する。以上の作用により細胞の有糸分裂を停止させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

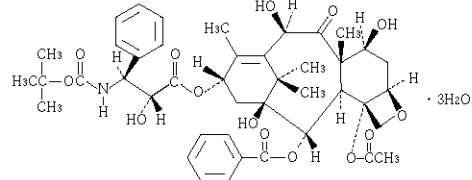
一般名: ドセタキセル 水和物(docetaxel hydrate)

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

分子式: C₄₈H₅₈NO₁₄ · 3H₂O

分子量: 861.93

構造式:



性状: 白色の粉末である。

N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)及びジクロロメタンにやや溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

貯法: 遮光して室温保存(包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。)

【承認条件】

乳癌に対する本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査として、本剤単独投与又は本剤と他の適当な類似薬との併用療法及び他の適当な併用療法とで比較臨床試験を行ない、その結果を報告すること。また、非小細胞肺癌に対する本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査として、本剤と他の適当な類似薬との併用療法及び他の適当な併用療法とで比較臨床試験を行ない、その結果を報告すること。

【包装】

タキソテール注: 80mg (2mL) × 1バイアル (添付溶解液付)
20mg (0.5mL) × 1バイアル (添付溶解液付)

【主要文献】

- 1) 田口鐵男 他: 癌と化学療法, 21(12), 1997, 1994
- 2) Bissery, M.C., et al.: Anti-Cancer Drugs, 6(3), 339, 1995
- 3) Shou, M., et al.: Pharmacogenetics, 8, 391, 1998
- 4) Sparreboom, A., et al.: Drug Metab. Dispos., 24(6), 655, 1996
- 5) de Valeriola, D., et al.: Proceedings of the American Association for Cancer Research, 34, 373, 1993
- 6) 田口鐵男 他: 癌と化学療法, 21(15), 2625, 1994
- 7) Adachi, I., et al.: British Journal of Cancer, 73, 210, 1996
- 8) 工藤翔二 他: 癌と化学療法, 21(15), 2617, 1994
- 9) 大塚泰亮 他: 癌と化学療法, 22(1), 59, 1995
- 10) 田口鐵男 他: 社内資料
- 11) 磨伊正義 他: 社内資料
- 12) 犬山征夫 他: 社内資料
- 13) 勝俣範之 他: 社内資料
- 14) Muro, K., et al.: Annals of Oncology, 15, 955, 2004
- 15) Katsumata, N., et al.: British Journal of Cancer, 93, 999, 2005
- 16) Bissery, M.C., et al.: Cancer Research, 51(18), 4845, 1991
- 17) Bissery, M.C., et al.: Proceedings of the American Association for Cancer Research, 35, 327, 1994
- 18) Riou, J.F., et al.: Biochemical and Biophysical Research Communications, 187(1), 164, 1992
- 19) Tanaka, M., et al.: European Journal of Cancer, 32A(2), 226, 1996
- 20) Dykes, D.J., et al.: Investigational New Drugs, 13, 1, 1995
- 21) Kelland, L.R., et al.: Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 30(6), 444, 1992
- *22) 赤藤修司 他: 癌と化学療法, 33(3), 337, 2006
- 23) 赤藤修司 他: 癌と化学療法, 32(10), 1437, 2005
- 24) Ringel, I., et al.: Journal of the National Cancer Institute, 83(4), 288, 1991

【文献請求先】

サノフィ・アベンティス株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
☎0120-109-905 FAX(03)6301-3010

タキソテール^注 調製方法

本剤はドセタキセル水和物注射剤で、最高用量は70mg/m²です。

調製法① 添付溶解液を使用する場合

本剤の添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者には使用しないこと。投与前に必ず問診等を実施してアルコール過敏の有無を確認し、アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、右記の方法（調製法②）で調製すること。

1 タキソテール注と添付溶解液（20mg 製剤と80mg 製剤）

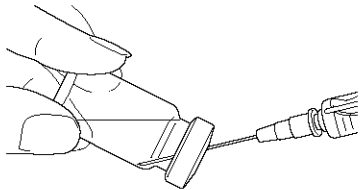
タキソテール注バイアル及び添付溶解液を用意する。

2 調製用のシリンジとニードル

添付溶解液を全量抜き取るには、80mg 製剤には10mL シリンジと18G～22G ニードルが、20mg 製剤には2.5mL～5 mL シリンジと21G～23G ニードルが推奨される。

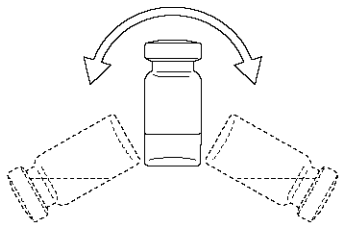
3 添付溶解液の抜き取り

添付溶解液は、必ず全量（80mg バイアル；約7 mL、20mg バイアル；約1.8mL）を抜き取り、タキソテール注バイアルに注入する。抜き取る時は、バイアルを倒立させ斜めにし、バイアルの肩に溜めた溶解液を抜き取るようにする。



4 プレミックス液（タキソテール注と添付溶解液の混合液）の調製

添付溶解液を注入した後、直ちにタキソテール注バイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立さないように転倒混和する（約45秒間）。



5 プレミックス液の内容確認

タキソテール注バイアルの混和が終わったら、溶液が澄明で均一に混和していることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。均一でない場合は、均一になるまで混和を繰り返す。このプレミックス液は、1 mL 中に10mg のドセタキセルを含有する。

6 必要量の抜き取り

タキソテール注の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mg のときには、プレミックス液を7 mL 抜き取る。

7 点滴用ボトルへの注入

抜き取ったプレミックス液を250又は500mL の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。（調製後は速やかに使用すること）

調製時の注意事項：

- 1) プレミックス液調製後は速やかに輸液（生理食塩液又は5%ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。
- 2) 他剤との混注を行わないこと。
- 3) 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

点滴投与時の留意事項：

エアークラップをゴム栓に刺すとボトル内に気泡が発生することがあるので、エアークラップはボトル上部に刺すこと。

調製法② 添付溶解液を使用しない場合

アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、下記の方法により調製すること。

1 タキソテール注（20mg 製剤と80mg 製剤）と調製用輸液

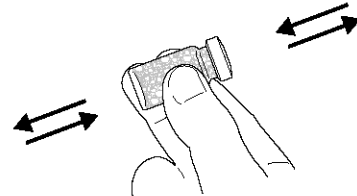
タキソテール注バイアルと調製用の生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用意する。

2 生理食塩液又はブドウ糖液の注入

本剤は過量充填されているため、80mg バイアルには7 mL、20mg バイアルには1.8mL の生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用いて溶解する。

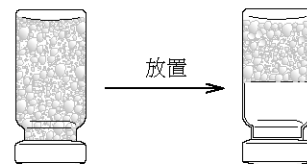
3 プレミックス液（タキソテール注と調製用輸液の混合液）の調製

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



4 プレミックス液の内容確認

タキソテール注バイアルの混和が終わったら、ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約10分間）し、溶液が澄明で均一に混和していることを確認する。均一でない場合（例えば、ゼリー様の塊が浮遊している場合など）、均一になるまで混和を繰り返す。このプレミックス液は、1 mL 中に10mg のドセタキセルを含有する。



5 必要量の抜き取り

タキソテール注の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mg のときには、プレミックス液を7 mL 抜き取る。

6 点滴用ボトルへの注入

抜き取ったプレミックス液を250又は500mL の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。（調製後は速やかに使用すること）

製造販売：

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号