

イレッサ等の添付文書

	ページ
ゲフィチニブ （イレッサ錠）	1
ドセタキセル （タキソテール注）	6
パクリタキセル （タキソール注）	12
酒石酸ビノレルビン （ナベルビン注）	17
塩酸ゲムシタビン （ジェムザール注射用）	21
カルボプラチン （パラプラチン注射液）	25
シスプラチン （ブリプラチン注）	29
塩酸イリノテカン （カンプト注）	34

**2006年10月改訂(第16版)
*2006年7月改訂

日本標準商品分類番号	
	874291

抗悪性腫瘍剤/
上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、指定医薬品、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

イレッサ錠250

ゲフィチニブ錠
IRESSA® Tablets 250

承認番号	21400AMY00188
薬価収載	2002年8月
販売開始	2002年7月
国際誕生	2002年7月

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

【警告】

- 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。
- 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。
また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致命的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
- 特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎発症後の転帰において、死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。(「慎重投与」の項参照)
- 急性肺障害、間質性肺炎による致命的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。(「慎重投与」の項参照)
- 本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

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)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	イレッサ錠250
成分・含量(1錠中)	ゲフィチニブ250mg
添加物	乳糖、セルロース、クロスCMC-Na、ポビドン、ラウリル硫酸Na、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール300、酸化チタン、三酸化鉄

2. 性状

販売名	イレッサ錠250
剤形	褐色のフィルムコート錠
外形 表面	
外形 裏面	

販売名	イレッサ錠250
外形 側面	
直径	約11mm
厚さ	約5.4mm
重量	約0.5g
識別コード	IRESSA 250

【効能・効果】

手術不能又は再発非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の術後補助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】

通常、成人にはゲフィチニブとして250mgを1日1回、経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

日本人高齢者において無酸症が多いことが報告されているので、食後投与が望ましい。(「重要な基本的注意」の項参照)

【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)
 - 急性肺障害、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎またはこれらの疾患の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪し、致命的となる症例が報告されている。]
 - 全身状態の悪い患者[全身状態の悪化とともに急性肺障害、間質性肺炎の発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。]
 - 肝機能障害のある患者[本剤投与中に肝機能検査値の上昇がみられている(「副作用」の項参照)。また、代謝及び排泄機能が低下しているため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。]
- 重要な基本的注意
 - 本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
 - 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳および発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
 - 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状(息切れ、呼吸困難、咳および発熱等の有無)を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。
 - AST(GOT)、ALT(GPT)等の肝機能検査値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は1~2か月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。また、重度の肝機能検査値変動がみられた場合には投与の中止を考慮すること。
 - 下痢及び皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休業あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。

- (6) 無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。(「相互作用」及び「有効成分に関する理化学的知見」の項参照)
- (7) 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。
- (8) 非臨床試験において本剤によるQT延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施すること。(「その他の注意」の項参照)

3. 相互作用

*in vitro*試験において、本薬は薬物代謝酵素チトクロームP450 (CYP3A4)で代謝されることが示唆されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。

一方、本薬は*in vitro*試験においてCYP2D6を阻害することが示唆されているので、CYP2D6により代謝される他の薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある(本剤とメブプロロールの併用では、メブプロロールのAUCは平均で35%増加した)。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導剤 フェニトイン、 カルバマゼピン、 リファンピシン、 バルビツール酸系薬物、 セイウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョンズ・ワート)含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。本剤とリファンピシンを併用したとき、本剤のAUCが単独投与時の約17%に減少した。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記薬剤のようなCYP3A4誘導剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール等)、 マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン等)、 リトナビル、 硫酸イジナビルエタノール付加物、 塩酸ジルチアゼム、 塩酸ベラパミル等 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。本剤とイトラコナゾールを併用したとき、本剤のAUCが約80%増加した。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記のようなCYP3A4阻害剤等との併用で、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 H ₂ -受容体拮抗剤 塩酸ラニチジン等	著しい低胃酸状態が持続することにより、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。制酸剤を用いて約6~7時間にわたり胃内pHを5以上で維持したところ、本剤のAUCが約50%減少した。	本剤の溶解性がpHに依存することから、胃内pHが持続的に上昇した条件下において、本剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。
ワルファリン	INR上昇や出血があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニターを行うこと。	機序は不明。

4. 副作用

第II相国際共同臨床試験(本剤250mg/日投与群)において、日本人副作用評価対象例51例中50例(98.0%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹32例(62.7%)、下痢25例(49.0%)、そう痒症25例(49.0%)、皮膚乾燥17例(33.3%)等であった。

また、本試験における外国人副作用評価対象例52例中38例(73.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹16例(30.8%)、下痢16例(30.8%)、皮膚乾燥11例(21.2%)、ざ瘡9例(17.3%)等であった。

米国の第II相臨床試験において、本剤250mg/日を投与した副作用評価対象例102例中74例(72.5%)に副作用がみられた。主な副作用は、下痢49例(48.0%)、発疹44例(43.1%)、ざ瘡25例(24.5%)、皮膚乾燥13例(12.7%)等であった。(承認時)

特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」¹⁾において、安全性評価

対象症例3,322例中1,867例(56.2%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹568例(17.1%)、肝機能異常369例(11.1%)、下痢367例(11.1%)、急性肺障害・間質性肺炎は193例(5.8%)等であった。急性肺障害・間質性肺炎193例のうち、75例が死亡し、安全性評価対象症例数3,322例中の死亡率は2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発症例数193例中の死亡率は38.9%であった。(2004年8月報告時)

(1) 重大な副作用

- 1) 急性肺障害、間質性肺炎(1~10%未満): 急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。
- 2) 重度の下痢(1%未満): 重度の下痢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、速やかに適切な処置を行うこと。
- 3) 脱水(1%未満): 下痢、嘔気、嘔吐又は食欲不振に伴う脱水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、速やかに適切な処置を行うこと。
- 4) 中毒性表皮壊死融解症(1%未満)、多形紅斑(1%未満): 中毒性表皮壊死融解症及び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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害(10%以上): AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は1~2か月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、重度の肝機能検査値変動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。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 6) 血尿(1%未満)、出血性膀胱炎(1%未満): 血尿、出血性膀胱炎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。
- 7) 急性膵炎(1%未満): 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

	10%以上	1~10%未満	1%未満
* 全身			無力症、疲労、倦怠感
皮膚	発疹、そう痒症、皮膚乾燥、ざ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛
眼 ^{注1)}			結膜炎、眼瞼炎、角膜びらん ^{注2)} 、眼乾燥 ^{注3)}
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎	口内乾燥 ^{注3)}
* 血液			白血球減少、血小板減少
肝臓	肝機能障害(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等)		
過敏症			血管浮腫、蕁麻疹
* その他			鼻出血、INR上昇 ^{注4)} 、出血 ^{注4)} 、クレアチニン上昇、発熱

注1) 眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

注2) 症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。

注3) 他の乾燥症状(主に皮膚症状)に関連して起こる場合もある。

注4) ワルファリンとの併用時にこれらの症状があらわれたとの報告がある。(「相互作用」の項参照)

発現頻度は特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」¹⁾から算出した。なお、本調査で認められなかった副作用については1%未満に記載した。

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、65歳以上と65歳未満で血漿中濃度及び副作用発現率並びにその程度に差はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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

危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。[妊婦及び授乳婦における使用経験はない。動物実験で胎児重量の減少(ウサギ)、生存出生児数の減少(ラット)及び出生児の早期死亡(ラット)が認められている。]

- (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず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)で乳汁中へ移行することが認められている。]
- (3) 本剤投与中の婦人には妊娠を避けるよう指導すること。

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

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。]

9. その他の注意

- (1) 海外で実施された化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者を対象とした2つの臨床試験において、本剤とビノレルピンとの併用により、重症の好中球減少や発熱性好中球減少がみられ、臨床試験が中止された。また、日本においても、本剤とビノレルピンとの併用で重篤な好中球減少、白血球減少、血小板減少が報告されている。
- (2) 国内で実施した特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」¹⁾における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態の悪い患者、本剤投与時の間質性肺炎の合併、化学療法歴有が急性肺障害、間質性肺炎の発現因子として報告されている。また、全身状態の悪い患者、男性が予後不良因子(転帰死亡)として報告されている。
- ** (3) 国内で実施した「非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ」²⁾において、本剤の急性肺障害・間質性肺炎発症の化学療法に対する相対リスクは、治療法間の患者背景の偏りを調整したオッズ比(調整オッズ比)で3.23(95%信頼区間:1.94-5.40)であった。
- (4) 海外で実施された1~2レジメンの化学療法歴のある再発又は進行非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検第III相比較臨床試験において、腫瘍縮小効果では統計学的に有意差が認められたが、対象患者全体(HR=0.89, p=0.09, 中央値5.6ヶ月 vs 5.1ヶ月)、腺癌患者群(HR=0.84, p=0.09, 中央値6.3ヶ月 vs 5.4ヶ月)で生存期間の延長に統計学的な有意差は認められなかった³⁾。
- (5) 非臨床の一般薬理試験において、本薬が心電図検査でQT間隔の延長を示す可能性のあることが以下のように示唆されている。イヌブルキン線維を用いた刺激伝達試験(*in vitro*系)において、本薬は濃度依存的に再分極時間を延長させた。またhERG(ヒト電位依存性カリウムチャンネルの α サブユニットをコードする遺伝子)を発現させたヒト胚腎細胞を用いた*in vitro*試験において、本薬は遅延整流性カリウム電流を濃度依存的に阻害し、心筋の再分極阻害を示唆する結果が得られた。さらにイヌのテレメトリー試験では心電図には統計学的に有意な変化は認められなかったが、個別別にQTc間隔の投与前値と投与後2時間の値を検討した結果、5mg/kg投与群の6例中1例、50mg/kg投与群の6例中2例に10%を超えるQTc間隔の延長が認められた。
- (6) イヌを用いた反復投与毒性試験の心電図検査では、回復性のあるPR間隔の延長及びII度の房室ブロックが単発的かつ少数例に認められた。
- (7) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、投与量及び投与期間に依存すると考えられる角膜における異常(半透明化、混濁及び角膜上皮の萎縮等)がみられた。これらのうち、角膜混濁はイヌにおいてのみ認められたものの、回復試験終了時においても正常には回復しなかった。また、ラット角膜創傷モデルにおいて、創傷治癒を遅延させるものの、創傷治癒を完全には妨げないという以下の報告もある⁴⁾。[溶媒対照群では創傷誘発後84時間までに完全治癒したのに対し、本薬投与群(40及び80mg/kg/日)では、創傷誘発後108

または136時間後に治癒したが、創傷誘発後84時間以降は、溶媒対照群及び本薬投与群において、角膜上皮の損傷面積に統計学的な有意差は認められなかった。]

- (8) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、皮膚(痂皮形成等)、腎臓(腎乳頭壊死等)及び卵巣(黄体数減少等)における所見が認められた。これらの所見は、本薬のEGFRチロシンキナーゼ阻害作用に起因した所見と考えられる。
- (9) 2年間がん原性試験において、ラットの高用量(10mg/kg/日)投与群で有意な肝細胞腺腫(雌雄)と腸間膜リンパ節血管肉腫(雌)の発生増加が認められた。また、マウスの高用量(90mg/kg/日、125mg/kg/日を22週目から減量)投与群(雌)で有意な肝細胞腺腫の発生増加が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 日本人固形癌患者における本剤225mg^{註1)}単回及び反復経口投与時の血中濃度⁵⁾
日本人固形癌患者(n=6)に本剤225mgを単回経口投与したとき、本薬の吸収は緩徐で、最高血漿中濃度到達時間は概ね4時間であり、患者間で変動(3~12時間)がみられた。終末相における消失半減期は約30時間であった。
本剤225mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び単回及び反復投与時の薬物動態パラメータは以下の通りである。

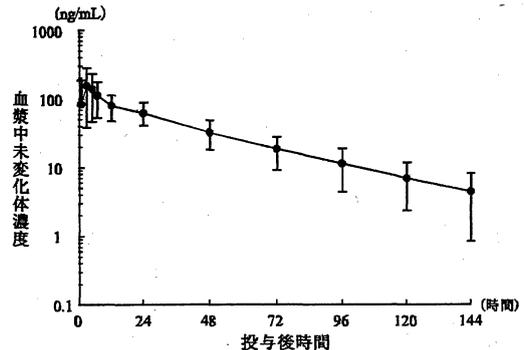


図 日本人固形癌患者における本剤225mg経口投与時の血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差、n=6、片対数表示)

表 日本人固形癌患者における本剤225mg経口投与時の薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差、n=6)

	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{註2)} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
単回	188±120	4.0(3.0~12.0)	4968±2125	30.1±4.6
反復	384±194	5.0(3.0~7.0)	16660±10630	41.3±9.9

注1) 本剤の承認用量は250mg/日である。

注2) 中央値(範囲)

(2) 反復経口投与におけるトラフ濃度

日本人固形癌患者(n=6)に本剤225mg^{註1)}を1日1回14日間反復経口投与したとき、投与後7~10日目で定常状態に達した。投与第3、7、10及び14日目の投与前の血漿中未変化体濃度(トラフ濃度)を以下に示す。反復投与によりAUC_{0-∞}は約2~5倍増加した⁵⁾。また、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験において日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者に本剤250mgを投与したときの定常状態時のトラフ血漿中未変化体濃度は264±5.8(平均値±標準誤差ng/mLであった⁶⁾。

表 日本人固形癌患者における本剤225mg経口投与時のトラフ血漿中未変化体濃度(ng/mL)の推移(平均値±標準偏差、n=6)

3日目	7日目	10日目	14日目
102±29.1	165±73.2	185±72.6	201±93.9

注1) 本剤の承認用量は250mg/日である。

(3) 日本人及び欧米人患者の薬物動態

第I相臨床試験において日本人⁵⁾及び欧米人⁷⁾固形癌患者に本剤を50~700mgの用量範囲で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた。また、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験におけるガビレーションファーマコキネティクス解析の結果、有意な人種差は認められなかった⁶⁾。

(4) バイオアベイラビリティ

欧米人固形癌患者(n=17)における絶対バイオアベイラビリティは59%であった⁸⁾。

(5) 食事の影響

欧米人健康志願者(n=25)において、本剤を食後投与したときAUC及びCmaxがそれぞれ13%及び32%増加したが、臨床上特に問題となる変化ではなかった⁹⁾。

2. 分布

欧米人固形癌患者(n=19)に本薬を静脈内持続投与したときの定常状態における分布容積は1400Lであった⁸⁾。

ヒトにおける血漿蛋白結合率は約90%であった。また、血清アルブミン及びα₁-酸性糖蛋白へ結合する¹⁰⁾。(in vitro)

3. 代謝

ヒト血漿中には、ゲフィチニブのO-脱メチル体、O,N-脱アルキル体、酸化脱アッ素体及びその他2種の代謝物が認められた。血漿中の主代謝物はO-脱メチル体であり、その濃度には大きな個体間変動がみられたが、未変化体と同程度の血漿中濃度を示した。O,N-脱アルキル体及び酸化脱アッ素体の血漿中濃度は未変化体の約3%以下であった。その他の代謝物はほとんど定量できなかった。

未変化体からO-脱メチル体への代謝にはCYP2D6が関与し、遺伝学的にCYP2D6活性が欠損した健康被験者(Poor metabolizer, n=15)では血漿中にO-脱メチル体は検出されなかった。また、その他の代謝経路では主にCYP3A4が関与し、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験においてO-脱メチル体の生成量は僅かであり、CYP3A4阻害剤の共存下でO-脱メチル体を除く代謝物の生成量は明らかに減少した。

以上のことから、肝臓が本薬の代謝クリアランスにおいて重要な役割を果たしているものと推察される。

4. 排泄

欧米人固形癌患者(n=19)に本薬を静脈内持続投与したときの血漿クリアランスは約500mL/分であった⁸⁾。

欧米人健康志願者(n=6)において未変化体及び代謝物の大部分は糞中に排泄され、尿中排泄は投与量の4%未満であった¹¹⁾。

胆管カニューレを施したラットの試験から¹²⁾C標識ゲフィチニブを経口投与したとき、吸収量の約80%に相当する放射能が胆汁中に排泄されることが示された¹²⁾。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験⁵⁾

各種固形癌患者を対象に本剤50~700mg/日の用量で国内第I相臨床試験が行われ、適格例31例のうち5例にPR(非小細胞肺癌)、7例にNC(非小細胞肺癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、乳癌)が認められた。

2. 国際共同臨床試験¹³⁾

本剤単独投与による日本人及び外国人の進行非小細胞肺癌患者(化学療法による既治療例)を対象とした第II相国際共同臨床試験が実施されている。2001年5月時点までの集計(本剤250mg/日投与群)において、奏効率は18.4%(19/103)であり、そのうち、日本人における奏効率は27.5%(14/51)、外国人における奏効率は9.6%(5/52)であった。治療期間^{注1)}は日本人で平均105.7日、外国人で平均64.9日であった。

表 第II相国際共同臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果

	日本人	外国人	合計
奏効率 ^{注2)}	27.5%(14/51)	9.6%(5/52)	18.4%(19/103)
病勢コントロール率 ^{注3)}	70.6%(36/51)	38.5%(20/52)	54.4%(56/103)
症状改善率 ^{注4)}	48.5%(16/33)	32.4%(11/34)	40.3%(27/67)
病勢進行までの期間:中央値(95%信頼区間;下限~上限)	114日(86日~128日)	57日(55日~66日)	83日(61日~86日)

注1) 治験期間-未服薬日数

注2) 修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR)

注3) 修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR+SD)

注4) 肺癌サブスケール(LCS)のベストレスポンス

[LCS≥+2:改善, ≤-2:悪化, それ以外:不変]

3. 外国臨床試験¹⁴⁾

米国における本剤単独投与による進行非小細胞肺癌患者(2回以上の化学療法による既治療例)を対象とした第II相臨床試験の結果、2001年8月時点までの集計において、本剤250mg/日群の奏効率は11.8%(12/102)であった。治療期間^{注1)}は平均72.6日であった。

表 外国第II相臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果

奏効率 ^{注2)}	11.8%(12/102)
病勢コントロール率 ^{注3)}	42.2%(43/102)
症状改善率 ^{注4)}	43.1%(44/102)
病勢進行までの期間:中央値(95%信頼区間;下限~上限)	59日(56日~86日)

注1) 投与開始日~最終投与日までの期間-無治療期間

注2) 修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR)

注3) 修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR+SD)

注4) 肺癌サブスケール(LCS)のベストレスポンス

[LCS≥+2:改善, ≤-2:悪化, それ以外:不変]

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

in vitro系において、ゲフィチニブは口腔扁平上皮癌株KBのEGF刺激による増殖を阻害した(IC₅₀:0.054μmol/L)¹⁵⁾。

ヒト腫瘍ヌードマウス移植系において、ゲフィチニブは12.5~200mg/kg/日の用量で非小細胞肺癌株A549、ヒト前立腺癌株Du145、ヒト外陰部腫瘍株A431、大腸癌株CR10、HCT15、HT29、LoVo、口腔扁平上皮癌株KB、卵巣癌株HX62に対して腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁵⁾。

2. 作用機序

ゲフィチニブは上皮成長因子受容体(EGFR)チロシキナーゼを選択的に阻害し(EGFRチロシキナーゼに対するIC₅₀は0.027μmol/Lであり、ErbB2、KDR、Flt-1、Raf、MEK-1及びERK-2に対する阻害作用はその100分の1以下)、腫瘍細胞の増殖能を低下させる¹⁵⁾。

また、DNA断片化¹⁶⁾及び組織形態学的観察^{17),18)}に基づき、ゲフィチニブがアポトーシスを誘導するとの報告がある。さらに、血管内皮増殖因子(VEGF)の産生抑制を介して腫瘍内の血管新生を阻害することも報告されている¹⁹⁾。

ゲフィチニブはこれらの作用に基づき悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすものと考えられるが、腫瘍退縮の作用機序の詳細は不明である。

3. 代謝物²⁰⁾

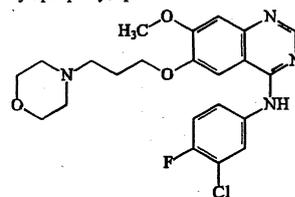
ヒトの主代謝物O-脱メチル体のEGF刺激下での細胞増殖に対する阻害作用はゲフィチニブの約14分の1であり、本代謝物の臨床効果への寄与は小さいと思われる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : ゲフィチニブ(Gefitinib)(JAN)

化学名 : N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-4-amine

構造式 :



分子式 : C₂₂H₂₄ClFN₄O₃

分子量 : 446.90

融点 : 約195℃

分配係数 : 14000(1-オクタノール/pH9緩衝液)

性状 : 白色の粉末である。酢酸(100)、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、ピリジンにやや溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けにくく、メタノール、エタノール(99.5)、酢酸エチル、2-プロパノール、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。ゲフィチニブの溶解度はpHに依存する。低pH域ではやや溶けにくく、pH4~6の間で溶解度は大きく低下し、pH6以上においてはほとんど溶けない。

製剤(イレッサ錠250)の各pHにおける溶出率は上記のゲフィチニブの溶解度に関する知見と一致しており、pH5.0以下では15分以内に85%以上の溶出がみられたが、pHが増加するにつれて溶出率が次第に低下した。

表 イレッサ錠250の溶出率(%)

試験液	15分	30分	45分
pH1.2	101	102	—
pH3.0	90	96	—
pH4.0	89	94	96
pH5.0	87	96	96
pH6.8	<10	<10	<10
水	<10	<10	<10

【承認条件】

1. 手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。
2. 本薬の作用機序の更なる明確化を目的とした検討を行うとともに、本薬の薬理作用と臨床での有効性及び安全性との関連性について検討すること。また、これらの検討結果について、再審査申請時に報告すること。

【包装】

イレッサ錠250: [PTP] 14錠

【主要文献】

- 1) 吉田茂: 医薬ジャーナル, 41(2), 772, 2005
- ** 2) 社内資料
- ** 3) Thatcher, N., et al.: Lancet, 366, 1527, 2005
- 4) Nakamura, Y., et al.: Exp. Eye Res., 72(5), 511, 2001
- 5) Nakagawa, K., et al.: Ann. Oncol., 14(6), 922, 2003
- 6) 社内資料
- 7) Ranson, M., et al.: J. Clin. Oncol., 20, 2240, 2002
- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- 10) 社内資料
- 11) 社内資料
- 12) 社内資料
- 13) Fukuoka, M., et al.: J. Clin. Oncol., 21, 2237, 2003
- 14) Kris, M. G., et al.: JAMA, 290(16), 2149, 2003
- 15) Wakeling, A. E., et al.: Cancer Res., 62, 5749, 2002
- 16) Ciardiello, F., et al.: Clin. Cancer Res., 6, 2053, 2000
- 17) Chan, K. C., et al.: Cancer Res., 62, 122, 2002
- 18) Albanell, J., et al.: J. Clin. Oncol., 20, 110, 2002
- 19) Ciardiello, F., et al.: Clin. Cancer Res., 7, 1459, 2001
- 20) 社内資料

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

☎ 0120-189-115

WEB SITE: <http://www.iressa.com>

**2006年5月改訂(第14版)
*2006年1月改訂

日本標準商品分類番号	
87424	
承認番号	20800AMY10113
薬価収載	1997年6月
販売開始	1997年6月
国際誕生	1994年11月
効能追加	2005年8月

貯法: 遮光して室温保存(【取扱い上の注意】の項参照)
使用期限: 外箱及びラベルに表示

毒薬、指定医薬品、処方せん医薬品: 注意—医師等の処方せんにより使用すること
タキソイド系抗悪性腫瘍剤

タキソテル®注



ドセタキセル 水和物注射剤

0506-04710 D0160710

sanofi aventis

【警告】

本剤の用量規制因子(Dose Limiting Factor, DLF)は好中球減少であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制(主に好中球減少)、重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められている。したがって、本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

- (1)重篤な骨髄抑制のある患者
- (2)感染症を合併している患者
- (3)発熱を有し感染症の疑われる患者

治療の開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

本剤の使用にあたっては添付文書を熟読のこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な骨髄抑制のある患者[重症感染症等を併発し、致命的となることがある。]
2. 感染症を合併している患者[感染症が増悪し、致命的となることがある。]
3. 発熱を有し感染症の疑われる患者[感染症が増悪し、致命的となることがある。]
4. 本剤又はポリソルベート80含有製剤^{※1}に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者[本剤はポリソルベート80を含有する。]
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者[「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

タキソテル注バイアル^{※1}

成分		1バイアル中の分量	
		2mL	0.5mL
有効成分	ドセタキセル水和物(ドセタキセルとして)	85.35mg(80mg)	21.34mg(20mg)
添加物	ポリソルベート80	適量	適量

添付溶解液(13%エタノール溶液)^{※1}

成分		1バイアル中の分量	
		6mL	1.5mL
添加物	95%エタノール	764.4mg	191.1mg

※1: 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。

2. 性状

	pH ^{※2}	浸透圧比 ^{※3} (生理食塩液に 対する比)	外観
タキソテル注 バイアル	3.0~4.0	約1	黄色~黄褐色澄明の 粘稠性の液
添付溶解液	—	—	無色澄明の液

※2: 本品の10w/w%水溶液について測定したとき

※3: 添付溶解液で溶解後、生理食塩液250又は500mLに混和したとき

【効能又は効果】 【用法及び用量】

効能又は効果	用法及び用量
乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m ² (体表面積)を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。 なお、症状により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は70mg/m ² とする。
卵巣癌 食道癌 子宮体癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m ² (体表面積)を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。 なお、症状により適宜減ずること。

本剤の投与時には、原則として、添付溶解液全量に溶解して10mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに250又は500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和し、1時間以上かけて点滴静注する。

〈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されていない。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

(1)本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/mm³未満であれば、投与を延期すること。

(2)70mg/m²(体表面積)の用量では、60mg/m²投与時に比べ骨髄抑制が強くあらわれるので注意すること。[「4. 副作用」の項 臨床検査値異常参照]

(注射液の調製法^{※4})

本剤は調製時の損失を考慮に入れ、表に示すように過量充填されているので、必ず下記調製法①に従い注射液の調製を行うこと。ただし、添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者に投与する場合は、調製法②の方法によること。

注) 主なポリソルベート80含有製剤についてはインタビューフォームをご参照ください。





バイアル	実充填量	
	80mg 製剤	20mg 製剤
タキソテール注 (ドセタキセルとして)	2.36mL (94.4mg)	0.61mL (24.4mg)
添付溶解液 (95%エタノール)	7.33mL (933.8mg)	1.98mL (252.3mg)

調製法①

- (1)タキソテール注バイアルに、添付溶解液全量(80mgバイアル; 約7mL、20mgバイアル; 約1.8mL)を加えて澄明で均一になるまでゆっくりと泡立てないように転倒混和する(約45秒間)。溶液が均一であることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。この溶液(プレミックス液)は1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。
- (2)プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

調製法②

- (1)タキソテール注の80mgバイアルには7mL、20mgバイアルには1.8mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液を加え、液が澄明で均一になるまで激しく振り混ぜる。ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置(約10分間)し、溶液が均一であることを確認する。均一でない場合は均一になるまで混和を繰り返す。この溶液(プレミックス液)は1mL中に10mgのドセタキセルを含有する。
- (2)プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

※4: 詳しい調製法については、6頁の調製方法をご参照ください。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。]
- (2)間質性肺炎又は肺線維症のある患者[症状を増悪させるおそれがある。]
- (3)肝障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。「10. その他の注意」の項(2)及び【薬物動態】の項参照]
- (4)腎障害のある患者[腎障害を増悪させるおそれがある。]
- (5)浮腫のある患者[浮腫を増悪させるおそれがある。]
- (6)妊娠する可能性のある患者[「2. 重要な基本的注意」の項(4)参照]

2. 重要な基本的注意

- (1)重篤な骨髄抑制が高頻度に起こるので、下記の点に留意すること。
 - 1)投与後は頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
 - 2)特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP上昇、発熱等の有無を確認する。発症又は増悪した場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- (2)脳転移病巣に対する効果は確立されていないので、脳転移病巣に対しては他の治療法を考慮すること。
- (3)心・循環器系に対する観察を十分に行うこと。(ときに心不全、血圧低下、不整脈、動悸等があらわれることがある。)
- (4)動物実験(ラット)では、胚・胎児毒性(胚吸収・胎児死亡、発育遅延等)が認められ、催奇形性を示唆する所見も認められているので、以下の点に留意すること。
 - 1)投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認すること。
 - 2)妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。やむを得ず投与する場合には、本剤が妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える

可能性があることを十分に説明し、避妊を徹底するよう指導すること。

- 3)本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。
- (5)動物実験(マウス、ラット、イヌ)において精巣毒性が認められているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
** 放射線照射	放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、肺陰影等が認められた場合には、本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと。	機序不明
	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、 クラリスロマイシン、 シクロスポリン、 ミダゾラム	副作用が強くあらわれることが考えられる。	これらの薬剤がP450-CYP3A4を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害され、その結果としてドセタキセルの血中濃度が上昇することが考えられる。

4. 副作用

副作用発現状況の概要(承認時及び効能追加時)

単独投与による臨床試験において、治療関連死の疑われた症例が全投与症例1,029例中14例(1.4%)に認められた。これらはいずれも、本剤の投与によって白血球減少、好中球減少を認め、うち感染症が誘発され肺炎又は敗血症が死因となったものが8例、敗血症ショックと肝不全により死亡したものが1例、感染症と糖尿病の増悪により死亡したものが1例、感染症後にDICから多臓器不全に移行し死亡したものが1例、腎不全によるもの、DICの疑いがあり多臓器不全によるもの又は間質性肺炎が疑われたものが各1例であった。

副作用

副作用は、前・後期第Ⅱ相臨床試験における安全性評価症例947例で検討された。なお、副作用の内容及び頻度について、60mg/m²と70mg/m²の用量による大きな差異は認められなかった。

主たる副作用発現率

評価基準	固形がん判定基準 ^{※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)・Al-Pの著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4)急性腎不全(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ンナーゼ高値 (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)





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

3. 代謝³⁾

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分間かけて単回点滴静脈内投与したときの尿中排泄率を検討した結果、未変化体の48時間までの尿中排泄率はいずれも5%以下であった。外国で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³⁾

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回投与による後期第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回投与による後期第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^{2,16-23)}

*In vivo*において、ドセタキセルはマウスのMA16/C乳癌、MA13/C乳癌、MA44乳癌、Lewis肺癌、C38結腸腺癌、C51結腸腺癌、P03膵管腺癌、B16黒色腫及びL1210白血病、P388白血病に対して腫縮を含む抗腫瘍作用を示した。また、ヒト乳癌株であるMC-8-JCK(充実腺管癌)、MC-2-JCK(充実腺管癌)、H-31(乳頭腺管癌)、及びヒト非小細胞肺癌株であるLu-99(大細胞癌)、Lu-61(中分化扁平上皮癌)、LC-11-JCK(乳頭型腺癌)に対し、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(OVCAR-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²⁴⁾

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害分裂を停止させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

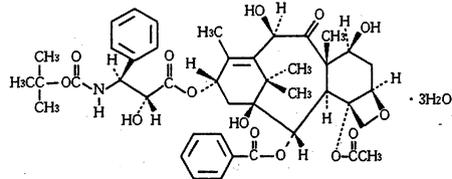
一般名: ドセタキセル 水和物 (docetaxel hydrate)

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: C₄₃H₅₃NO₁₄ · 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、本剤単回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 (2 mL) × 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】

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

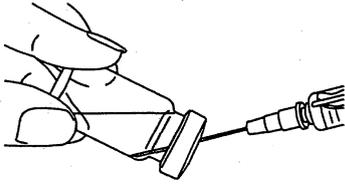
タキソテール[®]注 調製方法

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。

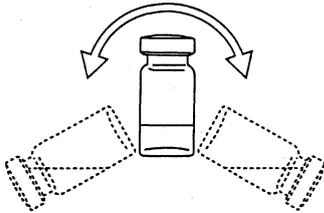
調製法① 添付溶解液を使用する場合

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、ゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約45秒間）。



- 5 プレミックス液の内容確認
タキソテール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、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

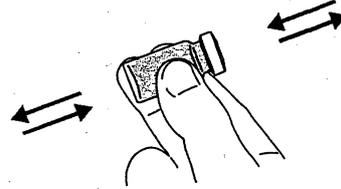
点滴投与時の留意事項：

エアー針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、エアー針はボトル上部に刺すこと。

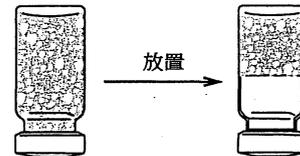
調製法② 添付溶解液を使用しない場合

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

※2006年6月改訂(第11版, 販売名変更等に伴う改訂)
 ※2005年5月改訂(第10版, 効能追加等に伴う改訂)

日本標準商品分類番号
87424

貯法: 遮光・室温保存
 使用期限: 2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

※毒薬, 指定医薬品, 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)

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
国際誕生	1992年12月
効能追加	2005年5月

※【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(【用法及び用量】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】「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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
成分		1バイアル中の分量	
		5 mL	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

※<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】

- 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、年齢、症状により適宜減量する。
- 本剤投与時、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。なお、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。また、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。
- 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。前投薬としては本剤投与約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分前の1回リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液(デキサメタゾンとして20mg)を静脈内投与、本剤投与約30分前に塩酸ジフェンヒドรามミン錠(塩酸ジフェンヒドรามミンとして50mg)を経口投与、本剤投与約30分前に塩酸ラニチジン注射液(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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤の投与にあたっては、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/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>

減量段階	投与量
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

- 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。
- 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) 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。
- (4) 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄抑制のある患者【骨髄抑制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(【使用上の注意】「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、アルコールの中枢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。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。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、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塩酸ジフェンヒドラミン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に注意すること。

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
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炎が出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、食道炎や肺炎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	(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、ペラパミ 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、両側性に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、衰弱、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	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。

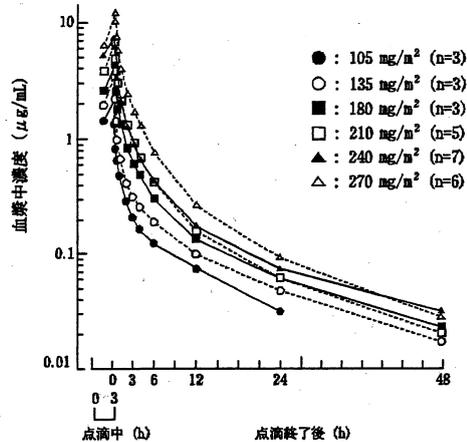
9. その他の注意

- (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。

2. 作用機序^{28)~32)}

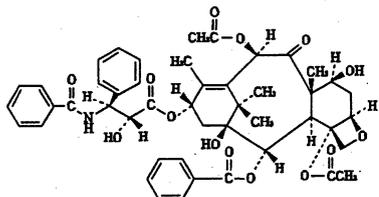
微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。また、パクリタキセル処理培養癌細胞(HeLa細胞)を用いて染色体の動態を検討したところ、経時的にG2+M期細胞の増加とG1期細胞の減少が認められ、薬剤添加18及び27時間後にはほとんどの細胞がG2+M期であり、4倍体の染色体を示した。この結果より、パクリタキセルは細胞周期をG2+M期でブロックすると考えられた。

【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。皮膚に薬液が附着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

【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】

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

タキソール注射液100mg : 16.7 mL (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) T. Tamura, et al. : Jpn. J. Cancer Res., 86, 1203(1995)
- 2) 間瀬 英志 他:基礎と臨床, 28(3), 695(1994)
- 3) 中名生 宏 他:基礎と臨床, 28(3), 707(1994)
- 4) J. W. Harris, et al. : Cancer Research, 54, 5543(1994)
- 5) D. S. Sonnichsen, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 275, 566(1995)
- 6) R. C. Gaver, et al. : 社内資料(1994)
- 7) R. Mayol, et al. : 社内資料(1994)
- 8) R. C. Gaver, et al. : 社内資料(1993)
- 9) 野田起一郎 他:癌と化学療法, 23(3), 317(1996)
- 10) 古瀬 清行 他:新薬と臨床, 46(5), 487(1997)
- 11) I. Sekine, et al. : Clin. Cancer Res., 2, 941(1996)
- 12) 伊藤 良則 他:新薬と臨床, 46(5), 476(1997)
- 13) 田口 鐵男:社内資料(1999)
- 14) 大津 敦:社内資料(2000)
- 15) 坂田 優:社内資料(2000)
- ※16) 野澤 志朗:社内資料(2003)
- 17) E. Eisenhauer, et al. : 社内資料(1992)
- 18) D. M. Namer, et al. : 社内資料(1994)
- 19) W. C. Rose : Anticancer Drugs, 3, 311(1992)
- 20) T. Yamori, et al. : Jpn. J. Cancer Res., 88, 1205(1997)
- 21) T. Kubota, et al. : J. Surg. Oncol., 64, 115(1997)
- 22) 吉崎 陽 他:日本癌治療学会誌, 30(5), 730(1995)
- 23) 吉崎 陽 他:産婦人科治療, 69(2), 234(1994)
- 24) C. R. Fairchild : 社内資料(1992)
- 25) C. R. Fairchild : 社内資料(1993)

26) 矢守 隆夫 他:社内資料(2000)

※27) 吉村ますみ:社内資料(2002)

28) P. B. Schiff, et al. : Biochemistry, 20(11), 3247(1981)

29) L. Wilson, et al. : Biochemistry, 24(19), 5254(1985)

30) N. Kumar : J. Biol. Chem., 256(20), 10435(1981)

31) J. Parness, et al. : J. Cell Biol., 91, 479(1981)

32) P. B. Schiff, et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77(3), 1561(1980)

文献請求先

プリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報サービス部
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1

※※(TEL) 0120-093-507

® : 登録商標

※



発売元 **プリストル・マイヤーズ株式会社**

製造販売元 **プリストル製薬有限会社**
東京都新宿区西新宿6-5-1

※※2005年 8月改訂(下線部分)〈第8版〉
 ※2005年 5月改訂(薬事法改正に伴う改訂、効能・効果追加、他)
 貯 法: 凍結を避けて5℃以下、避光
 使用期限: 3年(包装に表示の使用期限内に使用すること。)

EH
 日本標準商品分類番号
 87424

ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤

※ 毒薬、指定医薬品、
 処方せん医薬品*

ナベルピン[®]注 10

ナベルピン[®]注 40

Navelbine[®] Injection
 酒石酸ピノレルピン注射液

*注意一医師等の処方せんにより使用すること

	10mg	40mg
承認番号	21100AMY00087	21100AMY00088
薬価収載	1999年 5月	1999年 5月
販売開始	1999年 5月	1999年 5月
国際誕生	1989年 4月	
※ 効能追加	手術不能又は再発乳癌:2005年 5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) 本剤の臨床試験において、白血球減少に起因すると考えられる死亡症例が認められているので、投与に際しては、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 骨髓機能低下の著しい患者[重症感染症を併発し、致命的となることがある。]
- 2) 重篤な感染症を合併している患者[感染症が悪化し、致命的となるおそれがある。]
- 3) 本剤及び他のピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 4) 髄腔内には投与しないこと。[「適用上の注意」2)投与経路の項参照]

【 組 成 ・ 性 状 】

1. 組成

ナベルピン注10、ナベルピン注40は、1瓶中に次の成分を含有する。

品 名	ナベルピン注10	ナベルピン注40
容 量(1瓶中)	1mL	4mL
有効成分	酒石酸ピノレルピン (ピノレルピンとして) 13.85mg (10mg)	55.4mg (40mg)

2. 製剤の性状

品 名	外 観	規格pH域	浸透圧比
ナベルピン注10	無色～微黄色 澄明の注射液	3.3～3.8	約0.1
ナベルピン注40			

※【効 能 ・ 効 果】

非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌

※(効能・効果に関連する使用上の注意)

手術不能又は再発乳癌の場合

1. 本剤の術前・術後化学療法における有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。
2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。
3. 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

※【用 法 ・ 用 量】

非小細胞肺癌の場合

通常、成人にはピノレルピンとして1回20～25mg/m²を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m²とする。

手術不能又は再発乳癌の場合

通常、成人にはピノレルピンとして1回25mg/m²を1週間間隔で2週連続投与し、3週目は休薬する。
 なお、年齢、症状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. 投与前の白血球数が2,000/mm³未満であった場合には投与を延期し、2,000/mm³以上に回復するのを待って投与する。
- ※2. 本剤をあらかじめ約50mLの日局生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液で希釈すること。投与は開始から10分以内に終了することが望ましい。なお、投与後は補液等により、薬液を十分洗い流すこと。

【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) 骨髓機能抑制のある患者[骨髓機能をより強く抑制するおそれがある。]
- 2) 肝障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 3) 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者[症状が再発するおそれがある。]
- 4) 神経・筋疾患の合併あるいは既往歴のある患者[末梢神経障害(知覚異常、腱反射減弱等)が強くあらわれるおそれがある。]
- 5) 虚血性心疾患又はその既往歴のある患者[症状を誘発若しくは悪化させるおそれがある。]
- 6) 便秘傾向の強い患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 7) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髓機能抑制、間質性肺炎、イレウス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・腎機能検査、心肺機能検査等)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ることがあるので、投与は慎重に行うこと。
- 2) 感染症の発現又は悪化に十分注意すること。
- ※3) 乳癌に対するアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例において、本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行った場合の有効性及び安全性は確立されていない。
- 4) 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。

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
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニフェジピン ベラパミル等 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム トリアゾラム ミダゾラム等	他のピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤との併用で筋神経系の副作用の増強が報告されている。	左記薬剤は肝チトクロームP-450(CYP 3A4)を阻害するので、併用によりピンカアルカロイドの代謝を阻害する。
マイトマイシンC	息切れ及び気管支痙攣が起こることがある。	作用機序は不明。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線療法	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

※※4. 副作用

承認時(効能追加承認時を含む)において、809例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は791例(発現率97.8%)であった。

主な副作用は骨髄抑制(白血球減少92.6%(735/794)、好中球減少90.6%(685/756)、血色素量低下73.7%(588/798)、赤血球減少73.4%(586/798)、血小板減少15.0%(120/798)、食欲不振52.0%(421/809)、全身倦怠感40.3%(326/809)、脱毛26.9%(217/807)、嘔気26.5%(214/809)、発熱25.9%(209/808)、嘔吐21.4%(173/809)、静脈炎18.7%(151/809)、口内炎15.2%(123/809)、便秘13.8%(112/809)、下痢12.5%(101/808)、知覚異常・腱反射減弱2.2%(97/798)等であった。

使用成績調査において、2,441例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は2,305例(発現率94.4%)であった。

主な副作用は骨髄抑制(白血球減少81.7%(1,994/2,441)、好中球減少72.3%(1,765/2,441)、赤血球減少58.5%(1,428/2,441)、血色素量低下53.5%(1,307/2,441)、血小板減少32.9%(804/2,441)、嘔気24.1%(589/2,441)、食欲不振17.9%(438/2,441)、嘔吐11.1%(272/2,441)、静脈炎12.5%(304/2,441)等であった。(再審査申請時)

●白血球減少(2,000/mm³未満)、好中球減少(1,000/mm³未満)の発現数と頻度(承認時データによる)

	単剤投与时	併用投与时*	計
※ 白血球減少(2,000/mm ³ 未満)	55.5% (324/584)	77.1% (162/210)	61.2% (486/794)
※ 好中球減少(1,000/mm ³ 未満)	68.6% (376/548)	84.6% (176/208)	73.0% (552/756)

* シスプラチンとの併用投与时

シスプラチン、マイトマイシンCとの併用投与时

フルオロウラシルとの併用投与时

塩酸ドキシルピシン、シクロホスファミドとの併用投与时

1) 重大な副作用

※※(1) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(84.4%)、好中球減少(75.8%)、貧血(74.1%)、血小板減少(28.5%)等の骨髄機能抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、重度の異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

※※(2) 間質性肺炎(1.4%)、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、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適切な処置を行うこと。

※※(3) 気管支痙攣(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、息切れ、呼吸困難等の異常があらわ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適切な処置を行うこと。なお、本症状は投与直後から2時間以内に発現する例が多いことと、マイトマイシンCとの併用時に発現しやすいことが報告されている。

※※(4) 麻痺性イレウス(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などの適切な処置を行うこと。

※※(5) 心不全(0.1%)、心筋梗塞(0.1%未満)、狭心症(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などの適切な処置を行うこと。

※※(6) ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー様症状(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、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状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。

(7) 肺塞栓症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の適切な処置を行うこと。

※※(8) 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(0.1%)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水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

※※(9) 急性腎不全(0.2%)等の重篤な腎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。

※※(10) 急性膵炎(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、腹痛、血清アミラーゼ上昇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。

2) その他の副作用

下記のような副作用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。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	20%以上	5~20%未満	5%未満	頻度不明
※※ 過敏症			アレルギー様症状	
※※ 呼吸器			呼吸困難、喘鳴	
※※ 循環器			不整脈、血圧低下、血圧上昇、動悸、頻脈	
※※ 神経・筋症状			知覚異常、腱反射減弱、筋肉痛、関節痛、筋力低下、腰背痛、筋痙攣、運動障害、排尿障害	
※※ 精神神経系			頭痛、不穏、めまい、不眠	激越
※※ 肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)総ビリルビン上昇、ALP上昇、LDH上昇	肝機能障害、	
※※ 腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇	蛋白尿、クレアチニンクリアランス低下	
※※ 消化器	食欲不振、嘔気	嘔吐、便秘、下痢	口内炎、腹痛、腹部不快感、腹部膨満感、腹部膨脹、嚥下障害	
※※ 皮膚		脱毛	紅斑・丘疹、水疱・落屑、爪の異常、そう痒	
※※ 注射部位		静脈炎		
※※ 代謝栄養障害	総蛋白低下、血漿中電解質(ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム)異常	アルブミン低下	尿糖	
※※ その他		発熱、全身倦怠感、CRP上昇	血尿、体重減少、体重増加、味覚異常、疼痛、出血、胸痛、浮腫、出血性膀胱炎、潮紅、しゃっくり	



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、白血球減少、貧血、血小板減少、BUN上昇、発熱、間質性肺炎、便秘等の副作用があらわれやすいので、用量、投与間隔等に注意して、患者の状態を観察し慎重に投与すること。

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。[動物実験で催奇形性(ラット:頸椎椎弓の癒合、頸椎配列異常等の骨格変異、ウサギ:耳介低形成、側脳室拡張、腰肋等の骨格変異)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)。[「重要な基本的注意」の項4)参照]

8. 適用上の注意

1) 薬液の調製

- (1) 本剤投与による血管痛、静脈炎及び薬液の血管外漏出による重篤な組織障害を防止する意味で、本剤をあらかじめ日局生理食塩液、日局5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液約50mLに希釈することが望ましい。
- (2) 他の注射剤と配合した場合ピノレルピンが析出するおそれがあるので、原則として他の注射剤との同時混合投与を避けること。
- (3) 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。
- (4) 眼には接触させないこと。眼に入った場合は、直ちに水で洗浄すること。眼に入った場合、激しい刺激や角膜潰瘍が起こることがある。

2) 投与経路

静脈内注射のみに使用し、髄腔内には投与しないこと。[海外で誤ってピンカルカロイド系薬剤を髄腔内に投与し、死亡したとの報告がある。]

3) 投与时

- (1) 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、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。
- (2) 血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、投与後は補液等により薬液を十分洗い流すこと。

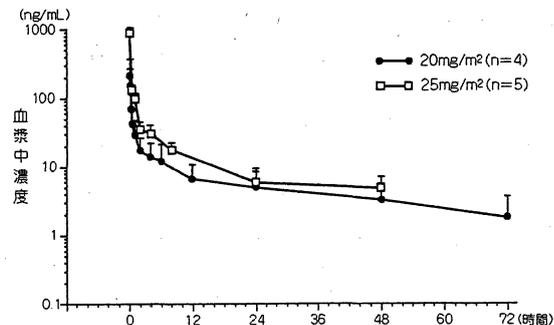
9. その他の注意

他のピンカルカロイド系薬剤により脳梗塞等が発現したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

各種悪性腫瘍患者を対象に、ナベルピン20mg/m²ないし25mg/m²を静脈内投与した場合の血漿中濃度の推移及び薬物速度論的パラメータは下記のとおりである。主薬の濃度はradioimmunoassay法(RIA法)により測定した。



薬物速度論的パラメータ

用量 (mg/m ²)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	V _{dss} (L/m ²)	MRT (hr)	CL (L/hr/m ²)
20	32.5±13.2	553±379	1790±1450	35.5±15.5	56.6±47.5
25	22.2±8.2	1140±550	419±177	16.6±6.2	28.5±17.2

mean±S.D.

2. 分布

蛋白結合率(限外ろ過法)²⁾

標識体濃度 (ng eq./mL)	50	1000
ヒト血漿蛋白結合率 (%)	89	88

3. 代謝³⁾⁴⁾

in vitro 試験において、本剤の代謝には、主として肝チトクローム P-450(CYP 3A4)が関与することが示された。

4. 排泄¹⁾⁵⁾

各種悪性腫瘍患者を対象に、本剤10~35mg/m²を静脈内投与したときの、24時間までの未変化体の累積尿中排泄率は5.8~12.4%であった。海外の報告では、30mg/m²を静脈内投与したとき、血清中においてほとんどが未変化体であった。また、主として肝代謝を介して、糞中に多量に排泄された。

※【臨床成績】^{6)~18)}

非小細胞肺癌に対する有効性

国内59施設において、無作為化非盲検比較臨床試験を含む第Ⅲ相臨床試験が実施された。抗腫瘍効果は以下のとおりで、単剤投与臨床試験での奏効率は27.4%(68/248)を示し、そのうち化学療法初回治療例においては30.6%(68/222)の奏効率を示した。なお、化学療法初回治療例を対象に、単剤投与で類薬との無作為化非盲検比較臨床試験を行った結果、対照群の奏効率が9.2%(9/98)であったのに対して、本剤投与群の奏効率が31.1%(32/103)と有意に高い奏効率が得られた(p<0.01)。また、化学療法初回治療例を対象に、本剤あるいは類薬と、シスプラチン、マイトマイシンCを併用する3剤併用無作為化非盲検比較臨床試験での奏効率は対照群が38.5%(20/52)であったのに対して、本剤併用投与群が57.4%(31/54)と有意に高い奏効率を示した(p<0.05)。本剤単独あるいは他剤との併用によって非小細胞肺癌に対して優れた抗腫瘍効果が得られ、また類薬との比較臨床試験において有意に高い奏効率が得られたことから、本剤の非小細胞肺癌治療における有用性が示唆された。

※肺癌に対する有効性

進行・再発肺癌におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の既治療例を対象とした後期第Ⅱ相試験の成績は次表のとおりであった。

前治療歴	奏効例/評価例
アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤+タキサン系抗悪性腫瘍剤 1剤	10/34
アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤+タキサン系抗悪性腫瘍剤 2剤	0/16
計	10/50(20.0%)

※安全性(承認時データによる)

本剤の主たる副作用で用量規制因子である白血球減少、好中球減少について本剤単独あるいは他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における推移を①最低値②白血球数が2,000/mm³未満あるいは好中球数が1,000/mm³未満となるまでの日数③最低値となるまでの日数④白血球数が2,000/mm³未満あるいは好中球数が1,000/mm³未満となった後、それぞれ白血球数が2,000/mm³以上あるいは好中球数が1,000/mm³以上に回復するまでの日数⑤最低値となった後、それぞれ白血球数が2,000/mm³以上あるいは好中球数が1,000/mm³以上に回復するまでの日数について次表にまとめて示した。

なお、本剤投与中には白血球減少、好中球減少を繰り返し発現することになるので、最初の最低値を経験して回復するまでの期間について集計を行った。

表に示すとおり、白血球数、好中球数の最低値はGrade3あるいはGrade4で、4から6週で最低値となった。また、回復には1週程度を要した。安全のため、本剤投与時には白血球数2,000/mm³以上、好中球数1,000/mm³以上を確認する必要がある。本剤反復投与によって2ないし3週でこの基準未満まで減少し、回復には1週程度を要した。

	最低値 (/mm ³)	投与開始から白血球数2,000/mm ³ 未満、あるいは好中球数1,000/mm ³ 未満に減少するまでの日数	投与開始から最低値に至るまでの日数	白血球数2,000/mm ³ 未満、あるいは好中球数1,000/mm ³ 未満からそれぞれ2,000/mm ³ 以上あるいは1,000/mm ³ 以上に回復する日数	最低値から白血球数2,000/mm ³ 以上あるいは好中球数1,000/mm ³ 以上に回復する日数
※ 単剤投与	1,600 (400~1,980) [1,200, 1,745]	20 (6~162) [15, 29]	27 (7~241) [19, 47]	8 (2~57) [5, 8]	8 (1~57) [4, 8]
併用投与	1,400 (200~1,900) [1,010, 1,700]	15 (8~120) [14, 20]	43 (5~145) [15, 52]	5 (2~24) [4, 8]	5 (2~24) [4, 8]
※ 単剤投与	531 (0~999) [300, 800]	16 (4~143) [15, 22]	26 (3~509) [19, 47]	8 (2~59) [5, 9]	8 (1~337) [7, 13]
併用投与	378 (0~987) [162, 568]	15 (8~50) [14, 17]	43 (11~141) [16, 52]	5 (2~24) [4, 8]	6 (2~24) [4, 8]

※ 評価例数：単剤投与（白血球数(n=473)、好中球数(n=451)）
併用投与（白血球数(n=210)、好中球数(n=208)）
※ 枠内の数値は中央値（最小値～最大値）を示す。また、参考のため
[第1四分位値、第3四分位値]を示した。
注意）単剤投与群については約9割がG-CSF製剤未使用であり、一方、
併用投与群では約6割の症例でG-CSF製剤が使用されていた。
従って、両群の背景が異なることにご留意ください。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性

1) 実験腫瘍に対する効果¹⁹⁾

マウス可移植性腫瘍系でB16メラノーマ、FM3A乳癌、Lewis肺癌、Sarcoma180等の固形腫瘍及びP388、L1210白血病等の腹水型腫瘍に対して優れた抗腫瘍作用を示した。また、*in vitro*ヒト腫瘍細胞系及びヌードマウス移植ヒト腫瘍である非小細胞肺癌(Lu-65、Lu-99、LC-6、L-27)、乳癌(MX-1、Br-10)に対しても優れた増殖抑制効果を示した。

2) 細胞学的効果²⁰⁾²¹⁾

細胞の有糸分裂中期に作用し、細胞周期のG₂+M期に細胞が集積した。

2. 作用機序²¹⁾²²⁾

有糸分裂微小管の構成蛋白質チュプリンに選択的に作用し、その重合を阻害することにより抗腫瘍効果を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

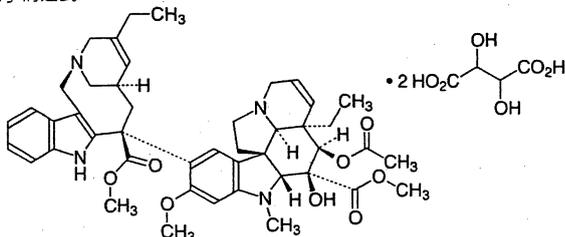
一般名：酒石酸ビンレルビン

Vinorelbine ditartrate

化学名：(+)-Methyl (3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(2R,6R,8S)-4-ethyl-1,3,6,7,8,9-hexahydro-8-methoxycarbonyl-2,6-methano-2H-azecino[4,3-b]indol-8-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indolizino[8,1-cd]carbazole-5-carboxylate ditartrate

分子式：C₄₅H₅₄N₄O₈ · 2C₄H₆O₆ = 1079.11

化学構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末で、においはない。

溶解性：水、メタノール、無水エタノールに極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、エーテル、ヘキサンにはほとんど溶けない。またpH4以下では極めて水に溶けやすいが、pH7以上では急激な溶解度の低下が認められた。

融点：明確な融点はないが、約190℃で赤褐色に変色し、約240℃で液化した。

旋光度：[α]_D²⁰ +17.0°

分配係数：logP_{oct} = 2.76

測定法：フラスコエイキング法
n-オクタノール/pH7緩衝液

【包装】

ナベルピン注10：1瓶
ナベルピン注40：1瓶

【主要文献及び文献請求先】

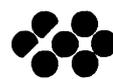
（主要文献）

（文献請求No.）

- 1) 酒井東日, 他: 社内資料
- 2) S. Kobayashi, et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **43**, (12), 1367, (1993) 013-691
- 3) 兼原 隆, 他: 社内資料
- 4) F. Jehl, et al.: *J. Chromatogr.*, **525**, 225, (1990) 013-713
- 5) P. Bore, et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **23**, 247, (1989) 013-164
- 6) 仁井谷久鶴, 他: *癌と化学療法*, **21**, (2), 177, (1994) 013-641
- 7) 古瀬清行, 他: *癌と化学療法*, **21**, (6), 785, (1994) 013-648
- 8) 古瀬清行, 他: *癌と化学療法*, **21**, (12), 1941, (1994) 013-642
- 9) 古瀬清行, 他: *癌と化学療法*, **22**, 67, (1995) 013-609
- 10) Y. Kusunoki, et al.: *Proc. ASCO*, **14**, 353, (1995) (抄録#1071) 013-165
- 11) 古瀬清行, 他: *新薬と臨床*, **47**, (7), 1089, (1998) 013-510
- 12) 古瀬清行, 他: *新薬と臨床*, **47**, (7), 1101, (1998) 013-511
- 13) 雷永 健, 他: *癌と化学療法*, **21**, (6), 801, (1994) 013-650
- 14) 雷永 健, 他: *癌と化学療法*, **21**, (6), 809, (1994) 013-651
- 15) T. Tominaga, et al.: 17th International Cancer Congress, (1998) (抄録#668) 016-888
- 16) 雷永 健, 他: *癌と化学療法*, **32**, (7), 983, (2005) 016-900
- 17) M. Toi, et al.: *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **35**, (6), 310, (2005) 016-881
- 18) 佐伯俊昭, 他: 社内資料
- 19) 声沢 忠, 他: *癌と化学療法*, **20**, (1), 59, (1993) 013-675
- 20) A. Fellous, et al.: *Seminars in Oncology*, **16**, (2), (Suppl. 4), 9, (1989) 013-725
- 21) S. Binet, et al.: *Seminars in Oncology*, **16**, (2), (Suppl. 4), 5, (1989) 013-724
- 22) V. Meiningert, et al.: 社内資料

（文献請求先）

協和発酵工業株式会社 医薬品情報センター
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150
FAX 03 (3282) 0102
受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)



※ 製造販売元

協和発酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

提携

ピエール ファーブル メディカメン-CNRS

フランス

製造元

ピエール ファーブル メディカメン

フランス



Pierre Fabre
Médicament

EH



劇薬
指定医薬品
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)

ジェムザール®注射用200mg^①
ジェムザール®注射用1g^②

	①	②
承認番号	21300AMY00405	21300AMY00404
薬価収載	2001年9月	2001年9月
販売開始	1999年8月	1999年8月
効能追加	2006年6月	2006年6月

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示(3年)

Gemzar® Injection
注射用塩酸ゲムシタピン

9735

【警告】*

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、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. 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。[外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行くと、副作用が増強した例が報告されている。]
3. 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。
4. 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
5. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。[間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
6. 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。[外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。「相互作用」の項参照]
7. 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 高度な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。]
2. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者[症状が増悪し、致命的となることがある。]
3. 胸部への放射線療法を施行している患者[外国の臨床試験で本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。「相互作用」の項参照]
4. 重症感染症を合併している患者[感染症が増悪し、致命的となることがある。]
5. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。]

【組成・性状】

販売名	ジェムザール注射用200mg	ジェムザール注射用1g
成分・含量	塩酸ゲムシタピン228mg (ゲムシタピンとして200mg)	塩酸ゲムシタピン1140mg (ゲムシタピンとして1000mg)
(1バイアル中)	添加物 D-マンニトール 200mg 無水酢酸ナトリウム 12.5mg pH調節剤 適量	D-マンニトール 1000mg 無水酢酸ナトリウム 62.5mg pH調節剤 適量
性状・剤形	白色の軽質の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)(注射剤)	
pH*	約3 ゲムシタピン16mg相当量/mL(生理食塩液) 約3 ゲムシタピン40mg相当量/mL(生理食塩液)	
浸透圧比*(生理食塩液に対する比)	約2 ゲムシタピン16mg相当量/mL(生理食塩液) 約3 ゲムシタピン40mg相当量/mL(生理食塩液)	

*: ゲムシタピン16mg相当量/mL(生理食塩液): 平均的な体表面積から換算した投与量を100mLに希釈した時の濃度(ゲムシタピン1600mg相当量/100mL生理食塩液)
ゲムシタピン40mg相当量/mL(生理食塩液): 用法・用量における溶解時最高濃度(ゲムシタピン200mg相当量/5mL生理食塩液又はゲムシタピン1g相当量/25mL生理食塩液)

【効能・効果】*

非小細胞肺癌、肺癌、胆道癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>*

胆道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】

1. 通常、成人にはゲムシタピンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。
なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。
2. 本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いる。

【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) 骨髄抑制のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]
 - (2) 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症がある患者[間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。]
 - (3) 肝障害(肝転移、肝炎、肝硬変等)、アルコール依存症の既往又は合併のある患者[肝機能の悪化を引き起こすことがある。]
 - (4) 腎障害のある患者[安全性についての十分なデータがない。]
 - (5) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
 - (6) 心筋梗塞の既往のある患者[心筋梗塞がみられることがある。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。
 - (2) 骨髄抑制、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査を行い、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. 骨髄抑制

本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分

留意し、投与当日の白血球数が2000/μL未満又は血小板数が7万/μL未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強あらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。

2) 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(Pao₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aD_{O₂})、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、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。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

(3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

(4) 過敏症状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。

(5) 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。

(6) 動物実験(マウス、ウサギ)において、生殖毒性(先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等)が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。

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
胸部放射線照射	外国の臨床試験で本剤(1000mg/m ² /日を週1回放射線照射前に投与)と胸部への根治的放射線療法(2Gy/日を週5回)を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

(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
腹部放射線照射	腹部放射線療法(体外照射)と同時に併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制を有している。

4. 副作用

国内で実施された本剤単独投与の臨床試験において発現した副作用及び外国の臨床試験において認められた有害事象(本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した項目)を国内と外国に分けて記載した。

<国内臨床試験成績(承認時)>

本剤単独投与の臨床試験における全投与例は394例であり、そのうち安全性評価対象は369例であった。これらにおいて、本剤との因果関係が完全に否定できない死亡例が、全投与

例394例中8例(2.0%)に認められた。8例の死因の内訳は、腫瘍死3例、間質性肺炎2例、感染性肺炎1例及び敗血症2例であった。

安全性評価対象369例において認められた臨床検査値異常変動を含む副作用のうち、主なものは骨髄抑制[特に、白血球減少(68.0%)、好中球減少(61.8%)、赤血球減少(58.8%)、ヘモグロビン減少(66.4%)及び血小板減少(32.2%)]、食欲不振(45.5%)、悪心・嘔吐(40.1%)、ALT(GPT)上昇(33.5%)、発熱(32.2%)、疲労感(31.2%)、AST(GOT)上昇(30.1%)であった。^{1)~4), 6), 9)}

<外国臨床試験成績>

外国の臨床試験(6995例)において、本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した有害事象のうち、国内における臨床試験において認められなかった項目として、重大なものは、肺水腫(0.7%)、うっ血性心不全(0.6%)、腎不全(1.2%)、気管支痙攣(0.5%)であった。その他の項目として、無力症(18.7%)、浮腫[末梢浮腫(16.0%)、顔面浮腫(1.0%)、全身浮腫(0.3%)]、インフルエンザ様症状(7.3%)、傾眠(2.6%)、筋肉痛(7.2%)、鼻炎(1.1%)、発汗(3.1%)、不整脈(0.9%)が認められた。

(1) 重大な副作用

発現頻度については、国内の臨床試験において認められたものを記載した。

- 骨髄抑制：白血球減少(68.0%)、ただし、2000/μL未満の減少は13.0%)、好中球減少(61.8%)、ただし、1000/μL未満の減少は24.5%)、血小板減少(32.2%)、ただし、5万/μL未満の減少は4.6%)、貧血[ヘモグロビン減少(66.4%)、ただし、8.0g/dL未満の減少は15.4%)、赤血球減少(58.8%)]等があらわれることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休業等適切な処置を行うこと。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。
- 間質性肺炎(1.4%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分にを行い、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。なお、間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。
- アナフィラキシー様症状(0.3%)：呼吸困難等のアナフィラキシー様症状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、適切な処置を行うこと。
- 心筋梗塞(0.3%)：心筋梗塞がみられることがある。
- うっ血性心不全：うっ血性心不全があらわれることがある。
- 肺水腫：肺水腫があらわれることがある。
- 気管支痙攣：気管支痙攣があらわれることがある。
- 成人呼吸促進症候群(ARDS)：成人呼吸促進症候群(ARDS)があらわれることがある。
- 腎不全：腎不全があらわれることがある。
- 溶血性尿毒症症候群(0.3%)：溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。
- 皮膚障害(頻度不明)：重篤な皮膚障害(紅斑、水疱、落屑等)があらわれることがある。
- 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。国内の臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した。

副作用分類	10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常(ST上昇)
呼吸器	低酸素血症	呼吸困難、高炭酸ガス血症 ^{*)}	PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、咳嗽、喀痰、息切れ

副作用分類	10%以上又は頻度不明	1~10%未満	1%未満
腎臓	総蛋白低下、電解質異常	アルブミン低下、BUN上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、便秘、口内炎	胃部不快感、菌肉炎
肝臓	γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇、A/G比低下	ウロビリヌ尿
精神神経系		頭痛、めまい	知覚異常、不眠、嗜眠、しびれ
皮膚	発疹、蕁麻疹	脱毛、そう痒感	
注射部位	注射部位反応(静脈炎、疼痛、紅斑)		
血管障害	末梢性血管炎、末梢性壊疽		
その他	疲労感、倦怠感、無力症、発熱、浮腫、インフルエンザ様症状(倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等)、CRP上昇、放射線照射リコール反応	血小板増加、体重減少、尿糖陽性、好酸球増多	体重増加、関節痛、疼痛、悪寒、眼底出血、体温低下、ほてり、耳鳴り、眼脂、胸部不快感、味覚異常、鼻出血

注) 非小細胞肺癌に対する承認時までの臨床試験における検査実施症例数が不明であり、また胆道癌の臨床試験では検査が実施されなかったため、肺癌の臨床試験11例における発現頻度である。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

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(マウス、ウサギ)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

小児等に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]

8. 適用上の注意

- (1) 30分間で点滴静脈内投与し、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- (2) 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温(15~30℃)で保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。
- (3) 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

9. その他の注意

変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いたin vitro遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 2コンパートメントモデル薬物動態解析

肺癌患者11例に本剤1回1000mg/m²を30分間かけて点滴静注し、高速液体クロマトグラフ(HPLC)法にて未変化体(ゲムシタピン)の血漿中濃度を測定した。第1コースの第1投与日に得られたゲムシタピンの血漿中濃度推移を以下の図に示した。

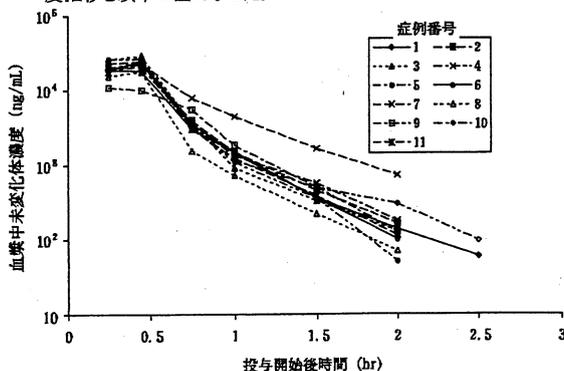


図 肺癌患者11例での血漿中未変化体濃度推移

算出された未変化体の薬物動態パラメータを以下に示した。

パラメータ	平均±標準偏差
血漿クリアランス(CL)	85.6±17.8(L/hr/m ²)
中心コンパートメントの分布容積(V ₁)	8.80±7.49(L/m ²)
末梢コンパートメントの分布容積(V ₂)	6.95±2.26(L/m ²)
コンパートメント間分布クリアランス(Q)	22.3±11.1(L/hr/m ²)
α相の消失半減期(t _{1/2α})	3.1±2.0(min)
β相の消失半減期(t _{1/2β})	18.9±4.0(min)
最高血漿中濃度(C _{max})	21865±4165(ng/mL)
血漿中濃度時間下面積(AUC _{0-∞})	12100±2227(ng·hr/mL)

(2) Population Pharmacokinetics解析

非小細胞肺癌患者45例に本剤1回800~1250mg/m²を、30分間かけて点滴静注し、未変化体及びそのウラシル体代謝物(2'-デオキシ-2', 2''-ジフルオロウリジン:dFdU)の血漿中濃度をHPLC法により測定し、本剤の薬物動態に対する症例背景(性・年齢など)の影響をNONMEM法を用いたpopulation pharmacokinetics解析により検討した。その結果得られた未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。注)本剤の1回用量は1000mg/m²である。

パラメータ	母集団平均値の推定値 <>: 個体間変動, (): 範囲
血漿クリアランス(CL)	187L/hr<35.5%>
中心コンパートメントの分布容積(V ₁)	17.1L<69.4%>
末梢コンパートメントの分布容積(V ₂)	26.8L
コンパートメント間分布クリアランス(Q)	
	(男性) 97.5L/hr
	(女性) 33.2L/hr
消失半減期(t _{1/2})	
	(男性) 19.7min(15~27min)
	(女性) 40.9min(36~44min)
定常状態における分布容積(V _d)	46.1L(36.2~85.3L)

血漿クリアランスは非常に大きかった。未変化体の消失半減期は男性よりも女性で長かったが、いずれも1時間以内と速やかであり男女間の差は臨床的に有意ではないと考えられた。なお、1000mg/m²投与時の血漿中濃度時間下面積(AUC_{0-∞})は血漿クリアランス(CL)から、5347.6ng·hr/mL・m²と算出される。

(3) 外国での臨床試験におけるPopulation Pharmacokinetics解析

国内での成績とほぼ同様の結果であったが、外国における試験では血漿クリアランスが年齢によって影響を受けることが示唆されており、高齢者では血漿クリアランスが減少する傾向を認めた。しかしながら、血漿クリアランスは比較的高値のため、投与量を減じる必要はないものと考えられた。

2. 尿中排泄

進行性癌患者5例に¹⁴C-塩酸ゲムシタピン1000mg/m²を点滴静注した後、7日間採取した尿・糞中から92~98%の放射活性が回収された。そのうち99%以上が尿に回収されたので、ゲムシタピンの主な排泄経路は尿とされた。尿中総放射活性は未変化体の放射活性とウラシル体代謝物の放射活性の和に等しいことより、ヒトの主な代謝物はウラシル体と考えられた。尿中未変化体量は投与量の10%未満であった。

3. 血漿中蛋白結合率⁹⁾

in vitroにおけるヒト血漿中蛋白結合率は約10%であった。

【臨床成績】*

◇非小細胞肺癌

1. 腫瘍縮小効果

本剤単独投与による非小細胞肺癌の化学療法初回治療例に対する後期第II相試験2試験(試験A及びB)における適格例での奏効率及び効果が認められるまでの期間は以下のとおりであった¹⁰⁾。

試験	適格例数	奏効例数 (奏効率:%)	効果が認められる ¹⁰⁾ までの期間[日] 中央値(範囲)
A	73	19 (26.0)	33(4~82)
B	67	14 (20.9)	34.5(20~76)
合計	140	33 (23.6)	34(4~82)

注) この場合、「投与開始後50%以上の腫瘍縮小に到達」の意味

以前に化学療法を受けたことのある非小細胞肺癌例における有効性については十分確認されておらず前期第II相試験での16例の検討においては、奏効例は認められなかった¹⁰⁾。

2. 骨髄抑制発現及び回復の期間

本剤の投与後に認められた白血球減少、好中球減少、血小板減少及びヘモグロビン減少の最低値、最低値までの期間及び最低値からの回復期間を下表に示す。本データは国内で実施された臨床試験での肺癌204例でのデータであり、それぞれの副作用を認めた症例における1コース目の数値である。4コース目まで同様の解析を行ったが、いずれの副作用もコースを経るに従い増悪する傾向を認めなかった。

項目	発現例数 (%)	投与前値[μL]* 中央値(範囲)	最低値[μL]* 中央値(範囲)	最低値までの 期間[日] 中央値(範囲)	最低値からの 回復期間**[日] 中央値(範囲)
白血球減少	131 (64.2)	6700 (4200~23800)	2800 (700~3900)	17 (3~31)	7 (1~42)

項目	発現例数 (%)	投与前値 [μL]* 中央値 (範囲)	最低値 [μL]* 中央値 (範囲)	最低値までの期間 [日] 中央値 (範囲)	最低値からの回復期間** [日] 中央値 (範囲)
好中球減少	128 (62.7)	4060 (1872~21182)	1202.2 (49~1989)	19 (3~31)	7 (1~24)
血小板減少	42 (20.6)	22.7万 (10.0万~51.8万)	7万 (1.2万~9.9万)	14 (7~50)	7 (2~13)
ヘモグロビン減少	126 (61.8)	11.7 (9.0~15.0)	9.55 (6.3~10.9)	20 (5~48)	7 (1~65)

* : 「ヘモグロビン減少」での単位は (g/dL)
** : 回復は各副作用において、日本癌治療学会の「副作用様式」グレード0又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき
これらの副作用で最低値に至るまでの日数は14~20日 (中央値) であり、回復までの期間はいずれも7日 (中央値) であった。

◇ 肺癌

1. 症状緩和効果 (Clinical Benefit Response) 及び生存期間*

本邦における本剤単独投与による肺癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅰ相試験 (レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与) において、疼痛、鎮痛剤の使用量及びKarnofsky Performance Status (KPS) を総合的に評価する症状緩和効果を用いて検討を行った結果、症状緩和効果における評価対象例での有効率は28.6% (2/7例) であった⁹⁾。
外国における本剤単独投与による肺癌の5-FU無効例に対する第Ⅱ相試験及び化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において (いずれも第1コースのみ週1回最長7週連続投与)、評価対象例での症状緩和効果における有効率及び生存期間は下表のとおりであった^{10) 9)}。

試験	症状緩和効果における有効率 ⁹⁾	生存期間中央値	6ヵ月生存率	9ヵ月生存率	1年生存率
第Ⅱ相試験 (n=63)	27.0% (17/63)	3.85ヵ月	31%	15%	4%
第Ⅲ相試験 (n=63)	23.8% (15/63)	5.7ヵ月	46%	24%	18%

注) 海外での症状緩和効果 (Clinical Benefit Response) は、疼痛、鎮痛剤の使用量、Karnofsky Performance Status (KPS) 及び体重を総合的に評価する評価方法である。

2. 外来への移行*

本邦での第Ⅰ相試験 (レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与) において、第1コースの投与で忍容性に問題の認められない患者においては、第2コース以降は外来での投与も可としていたが、第1コースのみで試験を中止又は終了した4例を除く7例全例で入院から外来へ移行することができた。

* : 本剤の承認用法・用量は、ゲムシタピンとして1回1000mg/m²週1回投与を3週連続し、4週目は休業する。これを1コースとして投与を繰り返す。

◇ 胆道癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

本剤単独投与による局所進行又は遠隔転移がある胆道癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅱ相試験において、適格例での奏効率及び生存期間は以下のとおりであった⁹⁾。

試験	奏効率 (例数)	生存期間中央値	1年生存率
第Ⅱ相試験 (n=40)	17.5% (7/40) 内訳 初発例 1/23 (乳頭癌 0/0、胆嚢癌 1/18、肝外胆管癌 0/5) 術後再発例 6/17 (乳頭癌 3/6、胆嚢癌 2/4、肝外胆管癌 1/7)	7.6ヵ月	25.0%

注) 腫瘍縮小効果は固形がん化学療法直接効果判定基準に従って判定した。

【薬効薬理】*

1. 抗腫瘍効果

ゲムシタピン (dFdC) は第1継代ヒト非小細胞肺癌細胞並びに他の様々なマウス及びヒトの腫瘍細胞に対して濃度及び時間依存的な¹¹⁾ 殺細胞作用を示した^{10) 12)}。dFdCは、異種移植ヒト肺癌モデル (CALU-6肺癌細胞など) 及び他の様々な腫瘍モデルに対してもスケジュール依存的に¹³⁾ 抗腫瘍効果を示した^{14) 15) 23)}。すなわち、3~4日に1回の投与により非致死量で優れた抗腫瘍効果がみられるのに対して、1日1回の投与においては毒性が強く抗腫瘍効果は認められなかった。この異種移植ヒト腫瘍モデルにおいては、従来の抗癌剤には低感受性であることが知られているヒト肺癌細胞 (H-74及びCPH SCLC54B) にも有効性がみられた^{16) 20)}。また、ヒト肺癌細胞 (MIA PaCa-2及びPANC-1)²²⁾ やヒト胆道癌細胞 (TGBC2TKB及びHuCC1) においても腫瘍増殖抑制効果が認められた。

2. 作用機序

ゲムシタピン (dFdC) は細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドであるリン酸化物 (dFdCDP) 及び三リン酸化物 (dFdCTP) となり²⁴⁾、これらがDNA合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す²⁴⁾。直接的には、dFdCTPがデオキシシチジン三リン酸 (dCTP) と競合しながら²⁵⁾ DNAポリメラーゼによりDNA鎖に取り込まれた後、細胞死 (アポトーシス) を誘発する²⁶⁾。また、dFdCDPはリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより^{25) 27)}、細胞内のdCTP濃度を低下させるため、間接的にDNA合成阻害が増強される。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: 塩酸ゲムシタピン (JAN)
gemcitabine hydrochloride

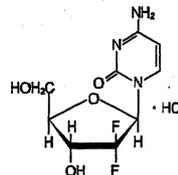
略号: GEM

化学名: (+)-2'-deoxy-2', 2'-difluorocytidine monohydrochloride

分子式: C₈H₁₁F₂N₃O₄·HCl

分子量: 299.66

構造式:



性状: 白色~微黄白色の結晶性の粉末である。

水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール及びエーテルにはほとんど溶けない。

融点: 約237°C (分解)

【承認条件】

肺癌に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

注射剤200mg: 1バイアル

注射剤1g : 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】*

- 1) 福岡正博 他: 癌と化学療法, 23, 1825 (1996)
- 2) 横山晶 他: 癌と化学療法, 23, 1681 (1996)
- 3) 田口鐵男 他: 癌と化学療法, 23, 1011 (1996)
- 4) 福岡正博 他: 癌と化学療法, 23, 1813 (1996)
- 5) Esumi, Y. et al.: Xenobiotica, 24, 957 (1994)
- 6) Okada, S. et al.: Japanese Journal of Clinical Oncology, 31(1), 7 (2001)
- 7) Rothenberg, M. L. et al.: Annals of Oncology, 7, 347 (1996)
- 8) Burris, H. A. et al.: Journal of Clinical Oncology, 15, 2403 (1997)
- 9) Okusaka, T. et al.: Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 57, 647 (2006)
- 10) Von Hoff, D. D. et al.: Anti-Cancer Drugs, 3, 143 (1992)
- 11) Peters, G. J. et al.: Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A, 57 (1991)
- 12) Bhalla, K. et al.: Gynecologic Oncology, 45, 32 (1992)
- 13) Momparler, R. L. et al.: Anti-Cancer Drugs, 2, 49 (1991)
- 14) Weber, G. et al.: Biochemical and Biophysical Research Communications, 184(2), 551 (1992)
- 15) Rockwell, S. et al.: Oncology Research, 4, 151 (1992)
- 16) Hertel, L. W. et al.: Cancer Research, 50, 4417 (1990)
- 17) Plunkett, W. et al.: Cancer Research, 50, 3675 (1990)
- 18) Braakhuis, B. J. M. et al.: Cancer Research, 51, 211 (1991)
- 19) Kristjansen, P. E. G. et al.: Annals Oncology, 4, 157 (1993)
- 20) 藤田昌英 他: 癌と化学療法, 21(4), 517 (1994)
- 21) Peters, G. J. et al.: Seminars in Oncology, 22(4), Suppl II, 72 (1995)
- 22) Schultz, R. M. et al.: Oncology Research, 5, 223 (1993)
- 23) Plunkett, W. et al.: Cancer Research, 48, 4024 (1988)
- 24) Plunkett, W. et al.: Cancer Research, 51, 6110 (1991)
- 25) Plunkett, W. et al.: Seminars in Oncology, 22(4), Suppl II, 19 (1995)
- 26) Plunkett, W. et al.: Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A, 125 (1991)
- 27) Plunkett, W. et al.: Molecular Pharmacology, 38, 567 (1990)

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605 (医療関係者向け)

受付時間: 月~金 8:45~17:30

Ⓔ登録商標

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PA9735JJAP

※※2006年1月改訂(第10版)
 ※2005年11月改訂(第9版)

日本標準商品分類番号
874291

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

承認番号	02AMY68
薬価収載	1990年5月
販売開始	1990年5月
効能追加	2005年9月
再審査結果	2000年9月

抗悪性腫瘍剤

注射用パラプラチン[®]150mg

毒薬、指定医薬品、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

PARAPLATIN[®] FOR INJECTION

(注射用カルボプラチン)

【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。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。
- (2) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、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実施すること。

【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、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。〕
- (2) 本剤の成分又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (3) 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)

【組成・性状】

販売名	注射用パラプラチン150mg
成分・含有量 (1バイアル中)	カルボプラチン 150mg
添加物	D-マンニトール150mgを含有
色・剤型	用時溶解して用いる白色の粉末で水溶性の凍結乾燥剤
pH	5.0~7.0 (150mg/15mL水溶液)

※※

浸透圧比：

溶解液	濃度	浸透圧比*
日局注射用水	150mg/15mL	約0.3
日局生理食塩液	150mg/15mL	約1
日局5%ブドウ糖注射液	150mg/15mL	約1

*日局生理食塩液に対する比

【効能又は効果】

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌

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

小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)

【用法及び用量】

1. 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。
2. 小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療

法の場合

- (1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
 イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして635mg/m²(体表面積)を1日間点滴静注又は400mg/m²(体表面積)を2日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
 なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。
 また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。
 - (2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
 硫酸ビンクリスチンとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして560mg/m²(体表面積)を1日間点滴静注し、少なくとも3~4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
 ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kgとする。
 なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。
3. 本剤投与時、ブドウ糖注射液、注射用水又は生理食塩液約15mLに溶解し、投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、腎機能が低下している患者では、骨髄抑制、聴器障害、腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、腎機能の指標としてGFR(Glomerular filtration rate:糸球体ろ過値)等を考慮して、投与量を選択することが望ましい。
- (2) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献(「抗がん剤報告書：カルボプラチン(小児)」等)及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

【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) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させることがある。〕
 - (2) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているため、副作用が強くなる可能性がある。〕
 - (3) 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているため、副作用が強くなる可能性がある。〕
 - (4) 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ことがある。〕
 - (5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕
 - (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - (7) 小児(「小児等への投与」の項参照)

- (8) 長期間使用している患者[骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。]

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、適宜臨床検査（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、中止等の適切な処置を行うこと。また、前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者では骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。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。
- (2) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。
- (3) 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。
- (4) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (5) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (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) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分注意すること。

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
放射線照射	(1)骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
	(2)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。	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。
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。

4. 副作用

副作用の概要（再審査終了時までの集計）

総症例6,218例（承認時620例及び使用成績調査5,598例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は86.02%であり、主なものは嘔気・嘔吐50.45%、食欲不振45.43%、全身倦怠感18.64%、脱毛18.25%、発熱5.74%、白血球減少56.42%、血小板減少42.67%、ヘモグロビン減少40.10%、赤血球減少

36.14%、ヘマトクリット値減少31.65%、ALT（GPT）上昇10.15%、AST（GOT）上昇9.18%、好中球減少7.40%、BUN上昇5.05%、クレアチニン・クリアランス値低下3.57%、血清クレアチニン上昇2.57%等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 汎血球減少（0.1%未満）等の骨髄抑制：汎血球減少、貧血（ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血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、休業、中止等適切な処置を行うこと。
- ※2) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：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、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下、気管支痙攣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。なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシー様症状の発現頻度が高くなる傾向もみられる（その他の注意参照）。
- 3) 間質性肺炎（0.1%）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全（0.1%未満）、ファンコニー症候群（頻度不明）：急性腎不全、ファンコニー症候群等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し、適切な処置を行うこと。
- ※5) 肝不全、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- ※6) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍（いずれも頻度不明）：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し、適切な処置を行うこと。
- ※7) 出血性腸炎、偽膜性大腸炎（頻度不明）：出血性腸炎、偽膜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。
- 8) 麻痺性イレウス（0.1%未満）：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは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。
- 9) 脳梗塞（0.1%未満）、肺梗塞（頻度不明）：脳梗塞、肺梗塞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) 血栓・塞栓症（頻度不明）：血栓・塞栓症（肺塞栓、脳血栓、その他の動脈又は静脈血栓症等）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し、適切な処置を行うこと。
- 11) 心筋梗塞、うっ血性心不全（頻度不明）：心筋梗塞、うっ血性心不全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し、適切な処置を行うこと。
- 12) 溶血性尿毒症症候群（頻度不明）：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板、赤血球等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- ※13) 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）：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。

※14) 播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明): 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。

※15) 急性肺炎(頻度不明): 急性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、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。

(2) 重大な副作用(類薬)

- 1) 聴力低下, 難聴, 耳鳴: シスプラチンで、高音域の聴力低下, 難聴, 耳鳴等があらわれることがあるので、十分な観察を行い投与すること。
- 2) うっ血乳頭, 球後視神経炎, 皮質盲: シスプラチンで、まれにうっ血乳頭, 球後視神経炎, 皮質盲等の視覚障害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こと。
- 3) 溶血性貧血: シスプラチンで、クームス陽性の溶血性貧血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こと。

※(3) その他の副作用

種類\頻度	10%以上又は頻度不明	1~10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐 ^{※1)} , 食欲不振	下痢, 口内炎, 腹痛, 便秘	口渇
腎臓		血尿, 蛋白尿	乏尿
過敏症 ^{※2)}	蕁麻疹	発疹	痒痒感
精神神経系		末梢神経障害(しびれ等), 頭痛	耳鳴, 聴力低下, 視力障害, 眩暈, 痙攣, 異常感覚, 味覚異常, 神経過敏, 不安, 不眠
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇, ALP上昇, ビリルビン上昇, LDH上昇, γ -GTP上昇	
循環器			心電図異常(期外収縮), 心悸亢進, 血圧上昇, 血圧低下, 不整脈(頻脈, 徐脈), 心房細動, 心房粗動, 房室ブロック
電解質		血清ナトリウム, カリウム, クロール, カルシウム, リン, マグネシウム等の異常	抗利尿ホルモン分泌異常症候群
皮膚	脱毛		色素沈着, 爪の変色, 皮膚疾患
その他	全身倦怠感, 無力症, 尿酸上昇, 悪寒, 脱水, 体重減少, アルブミン低下, 呼吸困難	発熱, 浮腫	疼痛, 潮紅, ほてり, 胸部不快感, 吃逆, 注射部位反応(発赤, 腫脹, 疼痛等), 低蛋白血症

注1: 処置として制吐剤等の投与を行う。
注2: 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。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能, 肝機能, 腎機能等)が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(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)において催奇形性作用, 胎児致死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

小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍, 再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリ-腫瘍・腎芽腫)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制, 聴器障害, ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、外国で、本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤

と併用した場合、臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。

8. 過量投与

本剤を高用量で投与した際に、失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は、イオウを含むアミノ酸(メチオニン及びシスチン)輸液中で分解が起こるため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。
- 2) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。
- 3) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。

(2) 投与時

- 1) 本剤は、生理食塩液等の無機塩類(NaCl, KCl, CaCl₂等)を含有する輸液に混和するときは、8時間以内に投与を終了すること。
- 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・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

(3) 保存時

本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避けること。

10. その他の注意

- (1) 本剤は、シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては、有効性が認められていない。
 - (2) 本剤は、細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており、また、ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。
 - (3) ラットの慢性毒性試験(静脈内投与)により耳下腺及び乳腺の腺癌, 前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。
 - (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある), 骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- ※(5) 本剤の投与回数を重ねると、ショック, アナフィラキシー様症状の発現頻度が高くなる傾向がみられ、特に白金製剤の投与回数が8回を超えるとその傾向は顕著となるとの報告がある。

【薬物動態】^{2)~4)}

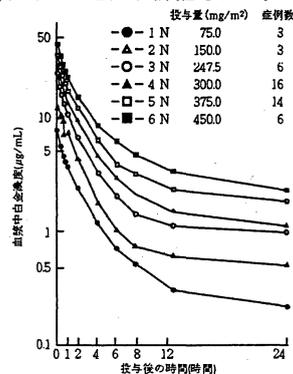
1. 血中濃度

癌患者にパラプラチンをカルボプラチンとして75~450 mg/m²を1回点滴静注したときの血中濃度の推移は3相性の減衰曲線を示し、 α 相の半減期は0.16~0.32時間、 β 相は1.29~1.69時間、 γ 相は22~32時間であり、大部分のカルボプラチンは投与後速やかに、また、時間の経過とともに緩慢に血中より消失した。

(注) 本剤の承認された用量は300~400mg/m²である。

2. 排泄

本剤の癌患者における尿中排泄は、投与後比較的速く、投与後24時間に57~82%が排泄された。



カルボプラチン投与後の血漿中白金濃度

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績^{5)~15)}

疾患名	解析対象 症例数	著効 (CR)	有効 (PR)	不変 (NC)	進行 (PD)	奏効率% (CR+PR)
頭頸部癌	67	1	13	35	18	20.9
肺小細胞癌	116	1	30	56	29	26.7
辜丸腫瘍	21	1	9	7	4	47.6
卵巣癌	50	5	14	22	9	38.0
子宮頸癌	32	2	5	16	9	21.9
悪性リンパ腫	33	2	11		20	39.4

*) 著効=完全寛解, 有効=不完全寛解, 不変・進行=無寛解
疾患別奏効率(寛解率)は、頭頸部癌20.9%(14/67), 肺小細胞癌26.7%(31/116), 辜丸腫瘍47.6%(10/21), 卵巣癌38.0%(19/50), 子宮頸癌21.9%(7/32), 悪性リンパ腫39.4%(13/33)であった。また、頭頸部癌及び卵巣癌を対象としたシスプラチンとの比較試験でも本剤の有用性が認められている。

なお、パラプラチンはシスプラチンの臨床第Ⅱ相試験成績と比べ奏効率において統計学的に有意差は認められなかったが、シスプラチンの治療に耐えられない患者(腎機能が低下している患者、大量の水分負荷により心・循環器に障害を及ぼす患者、腎、尿路、膀胱の排尿経路に閉塞性障害を有する患者、悪心・嘔吐等の消化器症状が強くあらわれ治療に支障をきたす患者)に選択投与が可能であり、また、末梢神経障害、聴器毒性の発現率はシスプラチンより低かった。

2. 海外臨床試験成績^{16)~20)}

海外における非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法による奏効率及び生存期間は次のとおりである。

研究者	解析対象 症例数	奏効例 (CR+PR)	奏効率 (%)	生存期間 (中央値)
Kreisman et al. ¹⁶⁾	70	11	16	6.5カ月
Kramer et al. ¹⁷⁾	50	6	12	-
Bonomi et al. ¹⁸⁾	88	8	9	31.7週

また、近年、非小細胞肺癌に対して本剤を含む併用化学療法が汎用されており、これら併用化学療法における奏効率及び生存期間は次のとおりである。

併用療法	解析対象 症例数	奏効例 (CR+PR)	奏効率 (%)	生存期間 (中央値)
カルボプラチン+エトポシド ¹⁹⁾	102	16	16	27週
カルボプラチン+パクリタキセル ²⁰⁾	190	43	23	233日

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{21)~27)}

マウスのL1210白血病, P388白血病, B16メラノーマ, colon26結腸癌, M5076卵巣癌, Lewis肺癌に対して抗腫瘍作用が認められた。シスプラチン耐性卵巣癌細胞株KFR及びTYK-nu(R)細胞に対しカルボプラチンは交叉耐性を示したが、その程度はシスプラチンの1/2又は1/4であった。

2. 作用機序^{28)~30)}

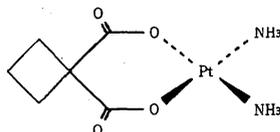
癌細胞内のDNA鎖と結合し、DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: カルボプラチン (Carboplatin)

化学名: cis-Diammine(1, 1-cyclobutanedicarboxylato)-platinum(Ⅱ)

構造式:



分子式: C₆H₁₂N₂O₄Pt

分子量: 371.25

性状: カルボプラチンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、無水エーテルにはほとんど溶けない。

【取り扱い上の注意】

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. 冷蔵庫保存では、結晶が析出することがある。(溶液のみ)

【包装】

注射用パラプラチン150mg 150mg 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) F. Pein, et al.: J. Clin. Oncol., **12**(5), 931(1994)
- 2) 木村禧代二他: Oncologia, **21**(4), 88(1988)
- 3) 藤原恵一他: 癌と化学療法, **15**(6), 1943(1988)
- 4) 佐々木康綱他: Chemotherapy, **37**(3), 280(1989)
- 5) 犬山征夫他: 癌と化学療法, **15**(7), 2131(1988)
- 6) カルボプラチン研究会肺癌部会: 癌と化学療法, **15**(7), 2139(1988)
- 7) 小松彦太郎他: 癌と化学療法, **15**(8), 2313(1988)
- 8) T. Tamura, et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., **18**(1), 27(1988)
- 9) カルボプラチン研究会肺癌部会: 癌と化学療法, **15**(9), 2781(1988)
- 10) 新島端夫他: 癌と化学療法, **15**(8), 2305(1988)
- 11) 加藤 俊他: 癌と化学療法, **15**(8), 2291(1988)
- 12) 野田起一郎他: 癌と化学療法, **15**(11), 3067(1988)
- 13) 内藤和行他: 癌と化学療法, **15**(7), 2145(1988)
- 14) 犬山征夫他: 耳鼻と臨床, **34**(6), 1511(1988)
- 15) 加藤 俊他: 癌と化学療法, **15**(8), 2297(1988)
- 16) H. Kreisman, et al.: Carboplatin or iproplatin in advanced non-small cell lung cancer: A Cancer and Leukemia Group B Study, Cancer Treat. Rep., **71**, 1049(1987)
- 17) B. S. Kramer, et al.: Randomized phase II evaluation of iproplatin(CHIP) and carboplatin(CBDCA) in lung cancer, Am. J. Clin. Oncol., **11**, 643(1988)
- 18) P. D. Bonomi, et al.: Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group, J. Clin. Oncol., **7**, 1602(1989)
- 19) J. Klastersky, et al.: J. Clin. Oncol., **8**(9), 1556(1990)
- 20) 社内資料
- 21) W. C. Rose, et al.: Cancer Treat. Revi., **12**(Suppl. A), 1(1985)
- 22) K. R. Harrap, et al.: Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 193(1980)
- 23) W. T. Brader, et al.: Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 171(1980)
- 24) W. C. Rose, et al.: Cancer Treat. Rep., **66**(1), 135(1982)
- 25) F. H. Lee, et al.: Cancer Treat. Revi., **10**, 39(1983)
- 26) 善積 昇他: Human Cell, **1**(3), 301(1988)
- 27) 菊池義公他: 癌と化学療法, **15**(10), 2895(1988)
- 28) 吉谷徳夫他: 日本産科婦人科学会雑誌, **41**(1), 7(1989)
- 29) K. C. Micetich, et al.: Cancer Res., **45**(9), 4043(1985)
- 30) R. J. Knox, et al.: Cancer Res., **46**(4), 1972(1986)

文献請求先

プリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報サービス部
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
(TEL) 03-5323-8346

®:登録商標

弊社では、本剤のほかにパラプラチン注射液(50mg/5mL, 150mg/15mL及び450mg/45mL)を販売致しております。



発売元 **プリストル・マイヤーズ株式会社**
製造販売元 **プリストル製薬有限会社**
東京都新宿区西新宿6-5-1

※※2005年9月改訂(第9版, 効能追加等に伴う改訂)
 ※2005年2月改訂(第8版, 効能追加等に伴う改訂)

日本標準商品分類番号
874291

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。)
 【取扱上の注意】の項参照

抗悪性腫瘍剤

ブリプラチン[®]注

※※毒薬, 指定医薬品, 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

	10mg/20mL, 25mg/50mL, 50mg/100mL
承認番号	58AM594
薬価収載	1984年3月
販売開始	1984年3月
再審査結果	1991年12月
効能追加	2005年9月

BRIPLATIN[®] INJECTION

(シスプラチン注射液)

※※【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。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。
- (2) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、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実施すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 重篤な腎障害のある患者 [腎障害を増悪させることがある。また、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現することがある。]
- (2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 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)

【組成・性状】

1. 組成

ブリプラチン注は1バイアル(20mL, 50mL及び100mL)中にシスプラチンをそれぞれ10mg, 25mg及び50mg含有する。添加物として塩化ナトリウム, 塩酸を含有する。

2. 製剤の性状

性 状	無色～微黄色澄明の液
pH	2.0～5.5
浸透圧比	約1

(浸透圧比: 生理食塩液に対する比)

【効能又は効果・用法及び用量】

◇シスプラチン通常療法

※※【効能又は効果】

睾丸腫瘍, 膀胱癌, 腎盂・尿管腫瘍, 前立腺癌, 卵巣癌, 頭頸部癌, 非小細胞肺癌, 食道癌, 子宮頸癌, 神経芽細胞腫, 胃癌, 小細胞肺癌, 骨肉腫, 胚細胞腫瘍(精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍)

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

悪性骨腫瘍, 子宮体癌(術後化学療法, 転移・再発時化学療法), 再発・難治性悪性リンパ腫, 小児悪性固形腫瘍(横紋筋肉腫, 神経芽腫, 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍, 髓芽腫等)

※※【用法及び用量】

1. 睾丸腫瘍, 膀胱癌, 腎盂・尿管腫瘍, 前立腺癌には, A法を標準的用法・用量とし, 患者の状態によりC法を選択する。卵巣癌には, B法を標準的用法・用量とし, 患者の状態によりA法, C法を選択する。頭頸部癌には, D法を標準的用法・用量とし, 患者の状態によりB法を選択する。非小細胞肺癌には, E法を標準的用法・用量とし, 患者の状態によりF法を選択する。

食道癌には, B法を標準的用法・用量とし, 患者の状態によりA法を選択する。

子宮頸癌には, A法を標準的用法・用量とし, 患者の状態によりE法を選択する。

神経芽細胞腫, 胃癌, 小細胞肺癌には, E法を選択する。

骨肉腫には, G法を選択する。

胚細胞腫瘍には, 確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として, F法を選択する。

A法: シスプラチンとして15～20mg/m²(体表面積)を1日1回, 5日間連続投与し, 少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし, 投与を繰り返す。

B法: シスプラチンとして50～70mg/m²(体表面積)を1日1回投与し, 少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし, 投与を繰り返す。

C法: シスプラチンとして25～35mg/m²(体表面積)を1日1回投与し, 少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし, 投与を繰り返す。

D法: シスプラチンとして10～20mg/m²(体表面積)を1日1回, 5日間連続投与し, 少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし, 投与を繰り返す。

E法: シスプラチンとして70～90mg/m²(体表面積)を1日1回投与し, 少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし, 投与を繰り返す。

F法: シスプラチンとして20mg/m²(体表面積)を1日1回, 5日間連続投与し, 少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし, 投与を繰り返す。

G法: シスプラチンとして100mg/m²(体表面積)を1日1回投与し, 少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし, 投与を繰り返す。

なお, 投与量は疾患, 症状により適宜増減する。

2. 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の場合
 悪性骨腫瘍の場合

塩酸ドキソルビシンとの併用において, シスプラチンの投与量及び投与方法は, シスプラチンとして100mg/m²(体表面積)を1日1回投与し, 少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし, 投与を繰り返す。本剤単剤では, G法を選択する。なお, 投与量は症状により適宜減量する。

子宮体癌の場合

塩酸ドキソルビシンとの併用において, シスプラチンの投与量及び投与方法は, シスプラチンとして50mg/m²(体表面積)を1日1回投与し, 少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし, 投与を繰り返す。なお, 投与量は症状により適宜減量する。

再発・難治性悪性リンパ腫の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において, シスプラチンの投与量及び投与方法は, 1日量100mg/m²(体表面積)を1日間持続静注し, 少なくとも20日間休薬し, これを1クールとして投与を繰り返す。または1日量25mg/m²(体表面積)を4日間連続持続静注し, 少なくとも17日間休薬し, これを1クールとして投与を繰り返す。

なお, 投与量及び投与日数は症状, 併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。



小児悪性固形腫瘍(横紋筋肉腫, 神経芽腫, 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍, 髄芽腫等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において, シスプラチンの投与量及び投与方法は, シスプラチンとして60~100mg/m²(体表面積)を1日1回投与し, 少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし, 投与を繰り返す。

もしくは, 他の抗悪性腫瘍剤との併用において, シスプラチンの投与量及び投与方法は, シスプラチンとして20mg/m²(体表面積)を1日1回, 5日間連続投与し, 少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし, 投与を繰り返す。

なお, 投与量及び投与日数は疾患, 症状, 併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

3. 本剤の投与時には腎毒性を軽減する為下記処置を行うこと
成人の場合

- (1) 本剤投与前, 1,000~2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
- (2) 本剤投与时, 投与量に応じて500~1,000mLの生理食塩液またはブドウ糖-食塩液に混和し, 2時間以上かけて点滴静注する。
なお, 点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
- (3) 本剤投与終了後, 1,000~2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。
- (4) 本剤投与中は, 尿量確保に注意し, 必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

小児の場合

- (1) 本剤投与前, 300~900mL/m²(体表面積)の適当な輸液を2時間以上かけて投与する。
- (2) 本剤投与时, 投与量に応じて300~900mL/m²(体表面積)の生理食塩液またはブドウ糖-食塩液に混和し, 2時間以上かけて点滴静注する。
なお, 点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
- (3) 本剤投与終了後, 600mL/m²(体表面積)以上の適当な輸液を3時間以上かけて投与する。
- (4) 本剤投与中は, 尿量確保に注意し, 必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

◇M-VAC療法

【効能又は効果】

尿路上皮癌

【用法及び用量】

1. メトトレキサート, 硫酸ビンブラスチン及び塩酸ドキシソルピシンの併用において, 通常, シスプラチンとして成人1回70mg/m²(体表面積)を静注する。
標準的な投与量及び投与方法は, メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後に, 2日目に硫酸ビンブラスチン3mg/m², 塩酸ドキシソルピシン30mg(力価)/m²及びシスプラチン70mg/m²を静注する。15日目及び22日目にメトトレキサート30mg/m²及び硫酸ビンブラスチン3mg/m²を静注する。これを1コースとし, 4週毎に繰り返す。

- ※2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために, シスプラチン通常療法の【用法及び用量】の3.に準じた処置を行うこと。

※※【用法・用量に関する使用上の注意】

- (1) 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法(BEP療法(塩酸ブレオマイシン, エトポシド, シスプラチン併用療法))においては, 併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する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(硫酸ビンブラスチン, イホスファミド, シスプラチン併用療法))においては, 併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (3) 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては, 関連文献(「抗がん剤報告書: シスプラチン(悪性リンパ腫)」等)及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

- (4) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては, 関連文献(「抗がん剤報告書: シスプラチン(小児悪性固形腫瘍)」等)及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

【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) 腎障害のある患者 [腎機能が低下しているため, 副作用が強くなる可能性がある。]
- (2) 肝障害のある患者 [代謝機能等が低下しているため, 副作用が強くなる可能性がある。]
- (3) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制を増悪させることがある。]
- (4) 聴器障害のある患者 [聴器障害を増悪させることがある。]
- (5) 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ことがある。]
- (6) 水痘患者 [致命的全身症状があらわれるおそれがある。]
- (7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (8) 小児(「小児等への投与」の項参照)
- (9) 長期間使用している患者 [腎障害, 骨髄抑制等が強くなり, 遷延性に推移することがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 悪心・嘔吐, 食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので, 患者の状態を十分に観察し, 適切な処置を行うこと。
- (2) 急性腎不全等の腎障害, 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(腎機能検査, 血液検査, 肝機能検査等)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, 中止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, 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。なお, フロセミドによる強制利尿を行う場合には腎障害, 聴器障害が増強されることがあるので, 輸液等による水分補給を十分行うこと。
- (3) 感染症, 出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (4) 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)。
- (5) 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。

- ※※(6) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に關しても考慮すること。

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
抗悪性腫瘍剤, 放射線照射	骨髄抑制を増強することがあるので, 併用療法を行う場合は, 患者の状態を観察しながら, 減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。
バクリタキセル	(1)併用時, 本剤をバクリタキセル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, 本剤をバクリタキセルの後に投与すること。 (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。	本剤をバクリタキセルの前に投与した場合, バクリタキセルのクリアランスが低下し, バクリタキセルの血中濃度が上昇する。 ともに末梢神経障害を有する。
アミノグリコシド系抗生物質, 塩酸バンコマイシン, 注射用アムホテリシンB, フロセミド	腎障害が増強することがあるので, 併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	ともに腎障害を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
頭蓋内放射線照射 アミノグリコシド系 抗生物質、塩酸バン コマイシン、フロセ ミド、ピレタニド	聴器障害が増強する ことがあるので、併用療 法を行う場合は慎重に 投与すること。	機序は不明 ともに聴器障害 を有する。
フェニトイン（抗て んかん剤）	フェニトインの血漿中 濃度が低下したとの報 告があるので、併用療 法を行う場合は慎重に 投与すること。	機序は不明

4. 副作用

概要（再審査終了時までの集計）

総症例8,787例（承認時1,339例及び市販後調査7,448例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は85.6%であり、主なものは嘔気・嘔吐74.6%、食欲不振62.2%、全身倦怠感34.8%、脱毛25.7%、白血球減少36.5%、貧血28.0%、血小板減少17.0%、BUN上昇14.3%、クレアチニン・クリアランス値低下14.1%、血清クレアチニン上昇6.6%等であった。

(1) 重大な副作用

- ※1) 急性腎不全(0.1%未満)：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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は投与を中止し、適切な処置を行うこと。その他、血尿、尿蛋白、乏尿、無尿があらわれることがある。
- 2) 汎血球減少(0.1%未満)等の骨髄抑制：汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 3) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)：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、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の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。
- 4) 聴力低下・難聴(1.4%)、耳鳴(1.7%)：高音域の聴力低下、難聴、耳鳴があらわれることがある。また、投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に1日投与量では80mg/m²以上で、総投与量では300mg/m²を超えるとその傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること。
- 5) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲(すべて0.1%未満)：うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害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こと。
- ※※6) 脳梗塞(0.1%未満)、一過性脳虚血発作(0.1%未満)：脳梗塞、一過性脳虚血発作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し、適切な処置を行うこと。
- 7) 溶血性尿毒症症候群(0.1%未満)：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 8) 心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈(すべて0.1%未満)：心筋梗塞、狭心症(異型狭心症を含む)、うっ血性心不全、不整脈(心室細動、心停止、心房細動、徐脈等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図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。
- 9) 溶血性貧血(0.1%未満)：クームス陽性の溶血性貧血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こと。

- 10) 間質性肺炎(0.1%未満)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(0.1%未満)：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、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。
- 12) 劇症肝炎(0.1%未満)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(0.1%未満)：劇症肝炎、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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 13) 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔(すべて0.1%未満)：消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔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、中止等の適切な処置を行うこと。
- 14) 急性肺炎(0.1%未満)：急性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、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 15) 高血糖(0.1%未満)、糖尿病の悪化(0.1%未満)：高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあり、昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので、血糖値や尿糖に注意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を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 16) 横紋筋融解症(0.1%未満)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。

(2) その他の副作用

次のような症状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。

種類	頻度		
	10%以上	1~10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐 ^{注1)} 、食欲不振	下痢、口内炎	イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎
過敏症 ^{注2)}			発疹、ほてり
精神神経系		末梢神経障害(しびれ、麻痺等)	言語障害、頭痛、味覚異常、意識障害、見当識障害、痙攣、レールミツテ徴候
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇
循環器			動悸、頻脈、心電図異常、レイノー様症状
電解質		血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常	テタニー様症状
皮膚	脱毛		痒疹、色素沈着
その他	全身倦怠感	発熱	眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水

注1) 処置として制吐剤等の投与を行う。

注2) 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。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しているため、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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。[動物実験で、ラットにおいて催奇形作用、胎児致死率の増加、ウサギにおいて胎児致死率の増加が認められ、また、マウスにおいて催奇形作用、胎児致死作用が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止すること。[母乳中に移行することが報告されている。]

※※7. 小児等への投与

- (1) 外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告があるので、小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する副作用(消化器障害、骨髄抑制、肺障害等)の発現に十分注意し、慎重に投与すること。
- (3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、腎機能障害の発現に十分注意し、慎重に投与すること。また、血球食食症候群、好酸球増多、心嚢液貯留、ファンコニー症候群、小脳出血、脳浮腫、てんかん、骨肉腫、非ホジキンリンパ腫、無月経、呼吸窮迫症候群等が発現したとの報告があるので、発現に十分注意し、慎重に投与すること。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- (1) 本剤を点滴静注する際、クロールイオン濃度が低い輸液を用いる場合には、活性が低下するので必ず生理食塩液に混和すること。
- (2) 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。
- (3) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。
- (4) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。

(2) 投与時

- (1) 本剤は、生理食塩液又はブドウ糖-食塩液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。
- (2) 本剤は、光により分解するので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
- (3) 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慎重に投与すること。

※※9. その他の注意

- (1) 小児悪性固形腫瘍において、肝芽腫に対し1歳未満又は体重10kg未満の小児等にはシスプラチンとして1日量を3mg/kgとした報告がある。¹⁾⁻³⁾
- (2) 本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている。
- (3) マウスに腹腔内投与した実験で、肺腺腫及び皮膚腫瘍が発生したとの報告がある。
- (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

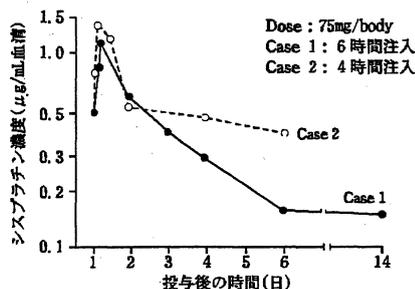
- (5) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400mg/m²以上で治療した場合には、精子濃度の回復は認められなかったとの報告がある。

【薬物動態】

血中濃度及び排泄⁴⁾⁻⁶⁾

1. 癌患者での点滴静注後の血中濃度の推移は、2相性の減衰曲線を示し、そのβ相の半減期は100時間前後と長く、投与後14日目の血中においても白金化合物が検出された。
2. 本剤の癌患者における尿中排泄は、非常に緩慢であった。投与後24時間の尿中回収率は、単回投与群で17~21%、5日間連日投与群で約27%であった。

単回投与における血中濃度の推移⁶⁾



【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績⁷⁾⁻¹⁹⁾

日本国内における本剤単独投与による臨床試験において疾患別奏効率は次のとおりである。

疾患名	症例数	著効CR	有効PR	不変NC	進行PD	著効率(%) (CR)	奏効率(%) (CR+PR)
睾丸腫瘍	45	8	23	9	5	17.8	68.9
膀胱癌	51	4	23	19	5	7.8	52.9
前立腺癌	58		11	42	5		19.0
腎盂・尿管腫瘍	11	1	3	6	1	9.1	36.4
卵巣癌	85	7	42	22	14	8.2	57.6
頭頸部癌	65	2	15	40	8	3.1	26.2
非小細胞肺癌	108	1	20	78	9	0.9	19.4
食道癌	45		10	21	14		22.2
子宮頸癌	39	4	10	18	7	10.3	35.9
神経芽細胞腫	8		3	3	2		37.5
胃癌	93		16	37	40		17.2

* 固形がん化学療法直接効果判定基準(小山・斉藤両班)に準じた。

2. 海外臨床試験成績²⁰⁾

海外における本剤単独投与による臨床試験において疾患別奏効率は次のとおりである(承認外の用法・用量の症例を含む)。

疾患名	症例数	奏効例(CR+PR)	奏効率(%)
小細胞肺癌	64	14	21.9
骨肉腫	167	34	20.4

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用²¹⁾⁻²³⁾

マウスのエーリツヒ癌(腹水、固型)、サルコーマ180(腹水、固型)、L1210及びP388白血病、B16メラノーマ、colon38大腸癌、WHT扁平上皮癌等に対して抗腫瘍作用が認められた。

2. 作用機序^{21), 22), 24)}

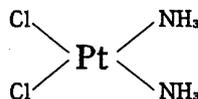
癌細胞内のDNA鎖と結合し、DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。殺細胞効果は、濃度依存性である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シスプラチン(Cisplatin)

※化学名：(SP-4-2)-Diamminedichloroplatinum

構造式：



分子式：Cl₂H₆N₂Pt

分子量：300.05

※性状：シスプラチンは黄色の結晶性の粉末である。
N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、
水に溶けにくく、エタノール(99.5)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. 冷蔵庫保存では結晶が析出することがある。

【包装】

プリプラチン注： 20mL(シスプラチン10mg含有) 1バイアル
50mL(シスプラチン25mg含有) 1バイアル
100mL(シスプラチン50mg含有) 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- ※※1) J. A. Ortega, et al. : J. Clin. Oncol., 18(14), 2665(2000)
- ※※2) E. C. Douglass, et al. : J. Clin. Oncol., 11(1), 96(1993)
- ※※3) H. M. Katzenstein, et al. : J. Clin. Oncol., 20(12), 2789(2002)
- 4) 岩崎武輝他：医学のあゆみ, 121(11), 963(1982)
- 5) 澤田益臣他：癌と化学療法, 9(1), 55(1982)
- 6) 三木 誠他：未発表
- 7) 川井 博他：癌と化学療法, 9(3), 433(1982)
- 8) 新島端夫他：癌と化学療法, 9(1), 46(1982)
- 9) 細川 勉他：日癌治, 17(1), 31(1982)
- 10) 加藤 俊他：癌と化学療法, 9(4), 694(1982)
- 11) 犬山征夫他：癌と化学療法, 13(2), 232(1986)
- 12) 福岡正博他：癌と化学療法, 12(3), 471(1985)
- 13) 松岡緑郎他：癌と化学療法, 12(7), 1407(1985)
- 14) 平井三郎他：未発表
- 15) 西平哲朗他：癌と化学療法, 13(10), 2939(1986)
- 16) 野田起一郎他：癌と化学療法, 14(4), 1129(1987)
- 17) 菅沼 靖他：癌と化学療法, 14(11), 3083(1987)
- 18) 石引久弥他：癌と化学療法, 16(9), 3185(1989)
- 19) 杉町圭蔵他：癌と化学療法, 16(3), 341(1989)
- 20) 社内資料
- 21) 久住治男他：未発表
- 22) 高橋克俊他：癌と化学療法, 9(4), 624(1982)
- 23) 長谷川嘉成他：癌と化学療法, 7(4), 621(1980)
- 24) L. A. Zwelling, et al. : Cancer Treat. Rep., 63(9-10), 1439(1979)

文献請求先

プリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報サービス部
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
(TEL) 03-5323-8346

®：登録商標

※※



発売元 プリストルマイヤーズ株式会社

製造販売元 プリストル製薬有限会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

貯法	室温保存
使用期限	容器および外装に記載

抗悪性腫瘍剤

※※ 劇薬・指定医薬品・処方せん医薬品 ※※

日本標準商品分類番号	87424
------------	-------

承認番号	(06AM)第0020号
薬価収載	1994年4月
販売開始	1994年4月
再審査結果	再審査申請中
効能追加	1995年9月
国際誕生	1994年1月

カンプト®注(40mg・100mg)

CAMPTO®inj.

塩酸イリノテカン注

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

〔警告〕

本剤使用にあたっては、患者またはその家族に有効性および危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。本剤の臨床試験において、骨髓機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設および癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

- (1) 骨髓機能抑制のある患者
- (2) 感染症を合併している患者
- (3) 下痢(水様便)のある患者
- (4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
- (5) 間質性肺炎または肺線維症の患者
- (6) 多量の腹水、胸水のある患者
- (7) 黄疸のある患者

※(8) 硫酸アタザナビルを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

(9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

投与に際しては、骨髓機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、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。

骨髓機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。

- (1) 投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
- (2) 投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満または血小板数が10万/mm³未満の場合には、本剤の投与を中止または延期すること。
- (3) 投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上であっても、白血球数または血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髓機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止または延期すること。

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) 骨髓機能抑制のある患者
[骨髓機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。]
 - (2) 感染症を合併している患者
[感染症が増悪し、致命的となることがある。]
 - (3) 下痢(水様便)のある患者
[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。]
 - (4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
[腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
 - (5) 間質性肺炎または肺線維症の患者
[症状が増悪し、致命的となることがある。]
 - (6) 多量の腹水、胸水のある患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
 - (7) 黄疸のある患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
- ※(8) 硫酸アタザナビルを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

1バイアル中塩酸イリノテカン含量	1バイアル中添加物含量	pH	浸透圧比(生理食塩液に対する比)	外観
40mg/2mL	D-ソルビトール 90mg、乳酸、pH調節剤(水酸化Na)	3.0~4.0	1.0~1.3	微黄色澄明の液
100mg/5mL	D-ソルビトール 225mg、乳酸、pH調節剤(水酸化Na)			

〔効能・効果〕

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能または再発)、結腸・直腸癌(手術不能または再発)、乳癌(手術不能または再発)、有棘細胞癌、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)

〔用法・用量〕

1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌(手術不能または再発)および有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能または再発)および結腸・直腸癌(手術不能または再発)はA法またはB法を使用する。また、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)はC法を使用する。

A法: 塩酸イリノテカンとして、通常、成人に1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3~4回点滴静注し、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。

B法: 塩酸イリノテカンとして、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2~3回点滴静注し、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。

C法: 塩酸イリノテカンとして、通常、成人に1日1回、40mg/m²を3日間連日点滴静注する。これを1週毎に2~3回繰り返し、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。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. A法・B法では、本剤投与時、投与量に応じて500mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液または電解質維持液に混和し、90分以上かけて点滴静注する。

C法では、本剤投与時、投与量に応じて250mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液または電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

〔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
[肝障害が悪化および副作用が強く発現するおそれがある。]
- (2) 腎障害のある患者
[腎障害が悪化および副作用が強く発現するおそれがある。]
- (3) 糖尿病の患者(十分な管理を行いつつながら投与すること)
[高度な下痢の持続により脱水、電解質異常を起こして糖尿病が増悪し、致命的となるおそれがある。]
- (4) 全身衰弱が著しい患者
[副作用が強く発現するおそれがある。]
- (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は点滴静注により使用すること。
- (2) 本剤による手術後の補助療法については有効性、安全性は確立していない。
- (3) 重篤な過敏反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状(呼吸困難、血圧低下等)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。
- (4) 骨髓機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、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。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。

① 骨髄機能抑制

本剤の投与にあたっては、白血球の変動に十分留意し、投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満または血小板数が10万/mm³未満の場合には、本剤の投与を中止または延期すること。投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上であっても、白血球数または血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止または延期すること。また、白血球数が異常な高値を示す患者およびCRPが異常値を示すなど感染症が疑われる患者では、投与後に白血球の急激な減少が起こることがある。このような場合には、投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上であつても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。

白血球減少(好中球減少)を認めた場合には、観察を十分に行い、減少の程度に応じてG-CSF等の白血球増多剤の投与、発熱を伴う場合には適切な抗生剤の投与、その他必要に応じて適切な感染症対策を行うこと。

② 下痢

本剤の投与により排便回数の増加、水様便または腹痛を伴うような場合は、継続投与により下痢が強く発現することがある。また、腹痛を有する患者に本剤を投与した場合、高度な下痢があらわれることがある。したがって、このような場合には症状の回復を待って投与を行うこと。

下痢が発現した場合には、以下の事項に留意すること。
○高度な下痢の持続により、脱水および電解質異常等をきたし、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、次のような処置を行うこと。

- ・塩酸ロペラミド等の止瀉剤の投与を行うこと(ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、塩酸ロペラミド等の予防的投与や、濃縮した投与は行わないこと)。
- ・脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行うこと。
- ・重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、適切な抗生剤の投与を考慮すること。

○高度な下痢や嘔吐に伴いショック(循環不全)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下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。

なお、本剤による下痢に関しては、以下の2つの機序が考えられている。

早発型：本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある。

遅発型：本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。

- (5) 重症感染症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎および間質性肺炎の発現または増悪に十分注意すること。
- (6) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度にあられるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- (7) 投与初期また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。
- (8) 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。
- (9) Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意すること。

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
硫酸アザナビル(レイアタツ)	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、肝のUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT阻害作用のある硫酸アザナビルとの併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

(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	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	併用により殺細胞作用が増強される。
放射線照射	患者の状態を観察しながら、減量するかまたは投与間隔を延長する。	
末梢性筋弛緩剤	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤は、動物実験で筋収縮増強作用が認められている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、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、クラリスロマイシン等) リトナビル 塩酸ジルチアゼム ニフェジピン等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するかまたは投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の全身曝露量が増加することが考えられる。
CYP3A4誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェバルピコール等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)・セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	本剤は、主にカルボキシシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の全身曝露量が減少することが考えられる。

4. 副作用

副作用発生状況の概要

【承認時までの臨床試験】

単独投与による臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例1,245例中55例(4.4%)に、適格例1,150例中45例(3.9%)に認められた。本剤単独投与による安全性評価症例1,134例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

【パイロット併用臨床試験】

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づいて実施した、非小細胞肺癌に対する本剤の第Ⅲ相臨床試験のために予備的に行ったパイロット併用臨床試験(シスプラチン80mg/m²を第1日に、本剤60mg/m²を第1、8、15日に投与)において、本治療との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例102例中2例(2.0%)に、適格例101例中2例(2.0%)に認められた。なお、本成績は製造承認にかかわる評価資料ではない。シスプラチンとの併用投与による安全性評価症例101例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

【市販後の全症例調査】

再審査期間中(平成6年4月~平成12年1月)に、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、本剤投与例16,549例中188例(1.1%)に認められた。市販後に行われた副作用発生状況調査(平成6年4月~平成7年3月)、使用成績調査(平成7年4月~平成12年1月)などの全症例調査における調査終了症例15,385例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

種類	主な副作用の発現頻度		
	承認時までの臨床試験 (1,134例対象)	パイロット併用臨床試験 (101例対象)	市販後の全症例調査 (15,385例対象)
血液			
白血球減少	78.9% (2,000/mm ³ 未満の例33.5%)	93.1% (2,000/mm ³ 未満の例47.3%)	73.1% (2,000/mm ³ 未満の例29.5%)
ヘモグロビン減少(貧血)	54.8%	89.0%	57.3%
血小板減少	15.3%	31.7%	28.0%
消化器			
下痢	61.9% (高度なもの20.4%)	77.2% (高度なもの21.8%)	43.0% (高度なもの10.2%)
悪心・嘔吐	74.1%	91.1%	52.5%
食欲不振	75.4%	92.1%	48.1%
腹痛	23.2%	4.0%	12.2%
腸管麻痺	2.3% (腸閉塞 0.8%)	3.0% (腸閉塞 3.0%)	1.6% (腸閉塞 0.4%)
腸管穿孔	0%	0%	0.03%
消化管出血	0.3%	0%	0.1%
大腸炎	0%	0%	0.1%
小腸炎	0%	0%	0.04%
腸炎(部位不明)	0%	0%	0.1%
肝臓			
肝機能障害	0%	0%	1.2%
黄疸	0.1%	0%	0.06%
腎臓			
急性腎不全	0%	0%	0.05%

種 類	主な副作用の発現頻度		
	承認時までの臨床試験 (1,134例対象)	パイロット併用臨床試験 (101例対象)	市販後の全症例調査 (15,385例対象)
呼吸器 間質性肺炎	1.3%	2.0%	0.9%
循環器 心筋梗塞	0%	0%	0.01%
狭心症発作	0%	0%	0.02%
心室性期外収縮	0.4%	0%	0.04%

(1) 重大な副作用

副作用発現頻度は、承認時までの臨床試験(1,134例)、市販後の全症例調査(平成6年4月～平成12年1月:15,385例)および副作用自発報告(平成12年1月～)の結果により記載した。

① 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(73.4%)、好中球減少(60.2%)、血小板減少(27.2%)、貧血(57.1%)等があらわれるので、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、休薬等の適切な処置を行うこと。

また、高度な骨髄機能抑制の持続により、次のような疾患を併発し、死亡した例も報告されているので、頻回に血液検査を実施し、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。

・重症感染症(敗血症、肺炎等)

重篤な白血球・好中球減少に伴い、敗血症(頻度不明)、肺炎(頻度不明)等の重症感染症があらわれることがある。

・播種性血管内凝固症候群(DIC)

重篤な感染症、血小板減少に伴い、播種性血管内凝固症候群(頻度不明)があらわれることがある。

② 高度な下痢、腸炎

下痢(44.3%)、大腸炎(0.1%)、小腸炎(0.04%)、腸炎(部位不明:0.1%)があらわれるので、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。なお、高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック(循環不全:頻度不明)を併発し、死亡した例も報告されているので、十分に注意すること。

③ 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

腸管穿孔(0.02%)、消化管出血(下血、血便を含む:0.1%)、腸管麻痺(1.7%)、腸閉塞(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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発し、死亡した例が報告されている。これらの症例の中には、腸管蠕動を抑制する薬剤(塩酸ロペラミド、硫酸モルヒネ等)の併用例があるので、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意すること。

④ 間質性肺炎

間質性肺炎(0.9%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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 ショック、アナフィラキシー様症状

ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(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、呼吸困難、血圧低下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。

⑥ 肝機能障害、黄疸

肝機能障害(1.1%)、黄疸(0.06%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

⑦ 急性腎不全

急性腎不全(0.05%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

⑧ 肺塞栓症、静脈血栓症

肺塞栓症(頻度不明)、静脈血栓症(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、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 心筋梗塞、狭心症発作

心筋梗塞(0.01%)、狭心症発作(0.02%)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 心室性期外収縮

心室性期外収縮(0.05%)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。

(2) その他の副作用

次表の副作用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、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種 類	副作用発現頻度 ^{注)}			
	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、腹痛	食道炎、吐舌、腸管運動亢進、しゃっくり、腹部膨満感、口内炎	胃潰瘍、胃・腹部不快感
肝 臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎 臓			腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、クレアチンクリアランス低下、電解質異常、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常	乏 尿
呼吸器			呼吸困難、PaO ₂ 低下、気管支炎、上気道炎、咽頭炎、鼻炎	咽頭痛
過敏症			発疹、痒痒感	蕁麻疹
皮 膚		脱 毛	色素沈着、浮腫、発赤	带状疱疹、粘膜炎
精神神経系			しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏	痙攣、耳鳴、味覚異常、抑うつ状態、目のかすみ
循環器			頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸	徐脈、心房細動、高血圧
その他			倦怠感、発熱、熱感、発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、腹水、鼻汁、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿	脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸痛、関節痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、体重減少、LDH低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP上昇

注)承認時までの臨床試験(1,134例)、市販後の全症例調査(平成6年4月～平成12年1月:15,385例)および副作用自発報告(平成12年1月～)の結果により記載した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、排泄が遅れることから、骨髄機能抑制、下痢等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、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) 妊婦また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。〔動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性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)で乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

8. 適用上の注意

(1) 調製時

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、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、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。

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。

③ 本剤は光に不安定なので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間におよぶ場合には遮光して投与すること。

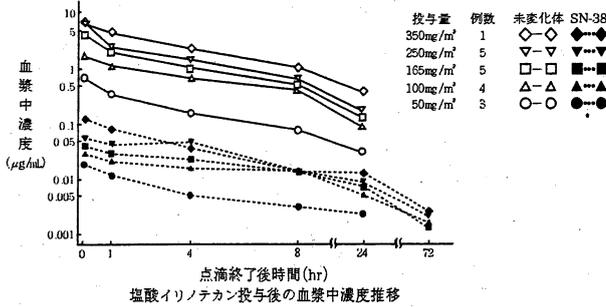
※ 9. その他の注意

欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験において、本剤とシスプラチン併用投与群(本剤80mg/m²を第1、8日目、シスプラチン80mg/m²を第1日目に投与し3週毎に繰り返す)での治療関連死が39例中4例に認められ、臨床試験が中断された。その後、本剤の投与量を65mg/m²に減量し、臨床試験は継続されている。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度¹⁾

各種悪性腫瘍患者に、本剤50~350mg/m²を単回点滴静脈内投与したときの血漿中の未変化体と活性代謝物(SN-38)の濃度を測定した。未変化体は血漿中からの減衰速度が速く、*t*_{1/2}が3.7~5.8時間であったが、SN-38の*t*_{1/2}は11.4~18.5時間であり、未変化体と比べて持続的な濃度推移を示した。未変化体およびSN-38は投与後72時間程度ではほぼ完全に血中から消失した。



塩酸イリノテカン投与後の血漿中濃度推移

各種悪性腫瘍患者における塩酸イリノテカン(CPT-11)、SN-38の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/m ²)	症例数	Cmax (µg/mL)		<i>t</i> _{1/2} (hr)		AUC (µg·hr/mL)	
		CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38
50	3	0.7	0.02	5.6	11.4	3.6	0.2
100	4	1.9	0.03	5.8	18.5	14.2	0.6
165	5	4.7	0.05	4.2	12.2	21.5	0.7
250	5	7.6	0.07	4.5	13.9	27.9	0.9
350	1	7.1	0.14	3.7	14.8	44.7	1.1

注)本剤の承認された1回用量は、150mg/m²以下である(「用法・用量」の項参照)。

2. 分布²⁾³⁾

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C標識体を単回静脈内投与した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系、生殖系を除く各組織で血漿中放射能濃度より高く、速やかに良好な組織移行性が認められた。

3. 代謝

ヒトの肝および各組織において、本剤はカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に直接変換される⁴⁾⁵⁾。その他本剤は、CYP3A4により一部は無毒化され、また一部は間接的にSN-38に変換される⁶⁾⁷⁾。SN-38は、肝のUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)によりグルクロン酸結合され、SN-38のグルクロン酸結合体(SN-38G)となり、主に胆汁中に排泄される⁸⁾⁹⁾。

参考(動物実験)

ラットにおいてSN-38Gは、腸内細菌がもつβ-グルクロニダーゼによりSN-38に脱結合される¹⁰⁾¹¹⁾。

4. 排泄

各種悪性腫瘍患者に、本剤165mg/m²または250mg/m²を単回点滴静脈内投与したときの24時間までの尿中排泄率は、未変化体が16.3~21.1%、SN-38が0.11~0.15%であった。

〔臨床成績〕

本剤単独投与による後期第Ⅱ相臨床試験成績は、次表のとおりであった。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
小細胞肺癌 ¹²⁾	37.1 (13/35)	31.7 (13/41)
非小細胞肺癌 ¹²⁾	24.7 (23/93)	21.1 (23/109)
子宮頸癌 ¹³⁾	23.6 (13/55)	19.7 (13/66)
卵巣癌 ¹³⁾	23.6 (13/55)	19.1 (13/68)
胃癌 ¹⁴⁾	23.3 (14/60)	18.4 (14/76)
結腸・直腸癌 ¹⁵⁾	32.1 (17/53)	27.0 (17/63)
乳癌 ¹⁶⁾	23.1 (15/65)	20.0 (15/75)
有棘細胞癌 ¹⁷⁾	39.4 (13/33)	31.7 (13/41)
悪性リンパ腫(非ホジキン)リンパ腫 ¹⁸⁾	41.9 (26/62)	37.7 (26/69)

参考(パイロット併用臨床試験)¹⁹⁾

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づいて実施した、非小細胞肺癌に対する本剤の第Ⅲ相臨床試験のために予備的に行ったパイロット併用臨床試験(シスプラチン80mg/m²を第1日に、本剤60mg/m²を第1、8、15日に投与)の成績は、次表のとおりであった。

疾患名	奏効率%(CR+PR/適格例)
非小細胞肺癌	
初回治療例	47.8 (33/69)
既治療例	25.0 (8/32)

〔薬効薬理〕

塩酸イリノテカンは、1983年に抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された抗悪性腫瘍剤である²⁰⁾。

本剤は生体内でカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に加水分解されるプロドラッグである²¹⁾。

1. 抗腫瘍作用^{22)~24)}

移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。マウスS180肉腫、Meth A線維肉腫、Lewis肺癌、L1210およびP388白血病、ラットWalker 256癌肉腫ならびにマウス可移植性ヒト腫瘍MX-1(乳癌)、Co-4(大腸癌)、St-15(胃癌)、QG-56(肺癌)等に強い抗腫瘍効果を示す。

2. 作用機序²⁰⁾

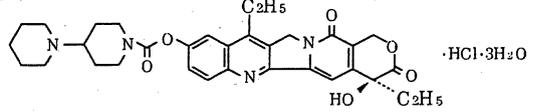
I型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害する。殺細胞効果は細胞周期のS期に特異的であり、制限時間依存性に効果を示す薬剤である。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名: 塩酸イリノテカン(irinotecan hydrochloride)(JAN)

化学名: (+)-(4S)-4, 11-diethyl-4-hydroxy-9-(4-piperidino-piperidino) carbonyloxy]-1H-pyrazolo[3', 4': 6, 7] indolizino[1, 2-b]quinoline-3, 14(4H, 12H)-dione hydrochloride trihydrate

構造式:



分子式: C₃₃H₄₈N₄O₆ · HCl · 3H₂O

分子量: 677.18

融点: 250~263℃(分解)

性状: 微黄色~淡黄色の結晶または結晶性の粉末である。

酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水、無水酢酸、またはエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

〔取扱い上の注意〕

1. 薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
2. 凍結しないように注意すること。

〔承認条件〕

本剤は、薬事法第79条第1項の規定により一部変更承認(効能追加)の付帯条件として、再審査期間の終了(平成12年1月18日)までの間、本剤が投与された全症例を市販後調査の対象とすること、ならびに投与症例の登録にあたっては、投与を行う医師に適切な情報提供を行うとともに、「投与に際してのチェックリスト」を作成し配布することが義務付けられている。

〔包装〕

カンプト®注 2mL (1バイアル中40mg含有) 1バイアル
5mL (1バイアル中100mg含有) 1バイアル

〔主要文献〕

- 1) 田口鐵男 他: 癌と化学療法 17: 115-120, 1990.
- 2) 伯水英夫 他: 薬物動態 6: 73-95, 1991.
- 3) 伯水英夫 他: 薬物動態 6: 105-125, 1991.
- 4) 河野 彬 他: 癌と化学療法 18: 2175-2178, 1991.
- 5) 川戸康義 他: 薬物動態 6: 899-907, 1991.
- 6) Dodds H M, et al: *J Pharmacol Exp Ther* 286: 578-583, 1998.
- 7) Haaz M-C, et al: *Cancer Res* 58: 468-472, 1998.
- 8) Rivory L P, et al: *Cancer Chem Pharm* 36: 176-179, 1995.
- 9) Haaz M-C, et al: *Pharmacol Toxicol* 80: 91-96, 1997.
- 10) Kaneda N, et al: *Cancer Res* 50: 1721-1725, 1990.
- 11) Atsumi R, et al: *Xenobiotica* 21: 1159-1169, 1991.
- 12) 根来俊一 他: 癌と化学療法 18: 1013-1019, 1991.
- 13) 竹内正七 他: 癌と化学療法 18: 1681-1689, 1991.
- 14) ニッ木浩一 他: 癌と化学療法 21: 1033-1038, 1994.
- 15) Shimada Y, et al: *J Clin Oncol* 11: 909-913, 1993.
- 16) 田口鐵男 他: 癌と化学療法, 21: 1017-1024, 1994.
- 17) 池田重雄 他: *Skin Cancer* 8: 503-513, 1993.
- 18) 太田和雄 他: 癌と化学療法 21: 1047-1055, 1994.
- 19) 長尾啓一 他: 癌と化学療法 27: 413-421, 2000.
- 20) Sawada S, et al: *Chem Pharm Bull* 39: 1446-1454, 1991.
- 21) Kawato Y, et al: *Cancer Res* 51: 4187-4191, 1991.
- 22) 新田和男 他: 癌と化学療法 14: 850-857, 1987.
- 23) 古田富雄 他: 癌と化学療法 15: 2757-2760, 1988.
- 24) Kawato Y, et al: *Cancer Chem Pharm* 28: 192-198, 1991.

〔文献請求先〕

株式会社ヤクルト本社 薬制情報部 医薬品部
〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21
銀座木挽ビル

※※ 製造販売元 **株式会社ヤクルト本社**

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル