

パクリタキセル（アルブミン懸濁型）の「使用上の注意」等の 改訂について

一般名 販売名	一般名 パクリタキセル	販売名（承認取得者） アブラキサン点滴静注用 100 mg（大鵬薬品工業株式会社）
効能・効果	乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、治癒切除不能な膵癌	
改訂の概要	<ol style="list-style-type: none">「用法・用量に関連する使用上の注意」の項の「乳癌及び胃癌においては、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない」の記載から胃癌を削除等する。「臨床成績」の項に胃癌患者を対象に本剤とラムシルマブ（遺伝子組換え）を併用投与した臨床試験成績を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	胃癌患者を対象に本剤とラムシルマブ（遺伝子組換え）を併用投与した臨床試験成績より有効性が示されたと考えること、新たに注意喚起が必要な事象が認められなかったこと等から、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、改訂することが適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <p>1. 乳癌及び胃癌においては、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2. 本剤の投与にあたっては下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。</p> <p>1) ～2) (略)</p> <p>3) D法</p> <p>好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $75,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髓機能が回復するまで投与を延期すること。</p> <p>投与後、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満となった場合、血小板数が $25,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合には、次回の投与量を減量すること。また、高度 (Grade 3) な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復 (Grade 2 以下) するまで投与を延期し、次回の投与量を減量すること。</p> <p>4) (略)</p> <p>3. 非小細胞肺癌においては、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。</p> <p>4. (略)</p>	<p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <p>1. 乳癌においては、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2. 本剤の投与にあたっては下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。</p> <p>1) ～2) (略)</p> <p>3) D法</p> <p>好中球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $75,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髓機能が回復するまで投与を延期すること。</p> <p><u>本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合は、第1日目の投与前の臨床検査で好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髓機能が回復するまで投与を延期すること。</u></p> <p>投与後、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満となった場合、血小板数が $25,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合には、次回の投与量を減量すること。</p> <p>また、高度 (Grade 3) な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復 (Grade 2 以下) するまで投与を延期し、次回の投与量を減量すること。</p> <p>4) (略)</p> <p>3. <u>胃癌及び非小細胞肺癌</u>においては、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。</p> <p>4. (略)</p>

【使用上の注意】

1.～3. (略)

4. 副作用

<副作用概要(効能、用法・用量追加時)>

(略)

胃癌の国内第Ⅱ相試験における副作用の発現率は100%(55/55例)であり、主な副作用は脱毛(94.5%)、末梢神経障害(92.7%)、白血球減少(85.5%)、好中球減少(78.2%)、関節痛(65.5%)、筋肉痛(63.6%)、発疹(54.5%)、食欲不振(52.7%)、貧血(38.2%)、リンパ球減少(38.2%)、悪心(38.2%)、ALT(GPT)上昇(36.4%)、AST(GOT)上昇(34.5%)、口内炎(32.7%)であった。(略)

(1) 重大な副作用

1) 白血球減少などの骨髄抑制：好中球減少(59.4%)、白血球減少(49.0%)、リンパ球減少(4.8%)、貧血[ヘモグロビン減少(35.5%)、ヘマトクリット値減少(0.9%)、赤血球減少(0.9%)等]、血小板減少(22.6%)、汎血球減少(0.3%)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、発熱性好中球減少症(2.8%)等の感染症の併発が報告されている。

2) (略)

3) 末梢神経障害、麻痺：しびれなどの末梢神経障害(61.5%)、麻痺(0.1%未満)、片麻痺*、不全麻痺*があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

4) ～10) (略)

【使用上の注意】

1.～3. (略)

4. 副作用

<副作用概要(効能、用法・用量追加時)>

(略)

胃癌の国内第Ⅱ相試験(単独投与)における副作用の発現率は100%(55/55例)であり、主な副作用は脱毛(94.5%)、末梢神経障害(92.7%)、白血球減少(85.5%)、好中球減少(78.2%)、関節痛(65.5%)、筋肉痛(63.6%)、発疹(54.5%)、食欲不振(52.7%)、貧血(38.2%)、リンパ球減少(38.2%)、悪心(38.2%)、ALT(GPT)上昇(36.4%)、AST(GOT)上昇(34.5%)、口内炎(32.7%)であった。

胃癌の国内第Ⅱ相試験(本剤とラムシルマブとの併用投与)における副作用の発現率は100%(43/43例)であり、主な副作用は脱毛(93.0%)、好中球減少(90.7%)、末梢神経障害(58.1%)、鼻出血(46.5%)、高血圧(41.9%)、白血球減少(37.2%)であった。

(略)

(1) 重大な副作用

1) 白血球減少などの骨髄抑制：好中球減少(59.9%)、白血球減少(48.8%)、リンパ球減少(4.8%)、貧血[ヘモグロビン減少(35.2%)、ヘマトクリット値減少(0.9%)、赤血球減少(0.8%)等]、血小板減少(22.4%)、汎血球減少(0.3%)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、発熱性好中球減少症(2.9%)等の感染症の併発が報告されている。

2) (略)

3) 末梢神経障害、麻痺：しびれなどの末梢神経障害(61.4%)、麻痺(0.1%未満)、片麻痺*、不全麻痺*があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

4) ～10) (略)

<p>11) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：消化管壊死*、消化管穿孔*、消化管出血（0.5%）、消化管潰瘍（0.2%）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。</p> <p>12) ～13) （略）</p> <p>14) 肝機能障害、黄疸：肝機能障害（2.2%）、黄疸（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。</p> <p>15) ～18) （略）</p> <p>注2) 頻度は胃癌の国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の使用成績調査、並びに膵癌の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験に基づき記載した。</p> <p>* 頻度不明：胃癌の国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の使用成績調査、並びに膵癌の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験以外で認められた情報であり、頻度不明とした。</p> <p>** 他のパクリタキセル製剤の記載に基づき記載した。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>注3) 頻度は胃癌の国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の使用成績調査、並びに膵癌の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験に基づき記載し、それら以外の情報は頻度不明とした。</p> <p>5.～10.（略）</p>	<p>11) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：消化管壊死*、消化管穿孔*、消化管出血（0.6%）、消化管潰瘍（0.2%）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。</p> <p>12) ～13) （略）</p> <p>14) 肝機能障害、黄疸：肝機能障害（2.3%）、黄疸（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。</p> <p>15) ～18) （略）</p> <p>注2) 頻度は胃癌の国内第Ⅱ相試験（<u>単独投与及びラムシルマブとの併用投与</u>）及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の使用成績調査、並びに膵癌の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験に基づき記載した。</p> <p>* 頻度不明：胃癌の国内第Ⅱ相試験（<u>単独投与及びラムシルマブとの併用投与</u>）及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の使用成績調査、並びに膵癌の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験以外で認められた情報であり、頻度不明とした。</p> <p>** 他のパクリタキセル製剤の記載に基づき記載した。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>注3) 頻度は胃癌の国内第Ⅱ相試験（<u>単独投与及びラムシルマブとの併用投与</u>）及び国内第Ⅲ相試験、非小細胞肺癌の国際共同第Ⅲ相試験、乳癌の使用成績調査、並びに膵癌の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験に基づき記載し、それら以外の情報は頻度不明とした。</p> <p>5.～10.（略）</p>
---	--

<p>【臨床成績】</p> <p>1. 胃癌に対する臨床成績^{6、7)} (略) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学治療に不応となった胃癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(本剤 260 mg/m² 30 分点滴静注 3 週ごと投与)における奏効率は、27.8% (15/54 例)であった。</p> <p>2. (略)</p> <p>3. 非小細胞肺癌に対する臨床成績⁸⁾</p> <p>4. 膵癌に対する臨床成績²⁾</p>	<p>【臨床成績】</p> <p>1. 胃癌に対する臨床成績^{6、7、8)} (略) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学治療に不応となった胃癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(本剤 260 mg/m² 30 分点滴静注 3 週ごと投与)における奏効率は、27.8% (15/54 例)であった。 <u>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学治療に不応となった胃癌患者を対象に本剤とラムシルマブを併用投与した国内第Ⅱ相試験(4 週を 1 コースとして、本剤 100 mg/m² を 1、8 及び 15 日目に、ラムシルマブ 8 mg/kg を 1 及び 15 日目に投与し、4 週目(22 日目)を休薬)における奏効率は、54.8% (23/42 例)であった。</u></p> <p>2. (略)</p> <p>3. 非小細胞肺癌に対する臨床成績²⁾</p> <p>4. 膵癌に対する臨床成績¹⁰⁾</p>
<p>【薬効薬理】</p> <p>1. 抗腫瘍効果^{10、11)}</p> <p>2. 作用機序^{12、13)}</p>	<p>【薬効薬理】</p> <p>1. 抗腫瘍効果^{11、12)}</p> <p>2. 作用機序^{13、14)}</p>
<p>【主要文献及び文献請求先】</p> <p>1. 主要文献</p> <p>1) ~7) (略)</p> <p>8) Socinski, M.A. et al. : J. Clin. Oncol., 30(17), 2055 (2012)</p> <p>9) Von Hoff, D.D. et al. : N. Engl. J. Med., 369(18), 1691 (2013)</p> <p>10) Desai, N. et al. : Clin. Cancer Res., 12(4), 1317 (2006)</p> <p>11) Awasthi, N. et al. : Carcinogenesis., 34(10), 2361 (2013)</p> <p>12) Schiff, P.B. et al. : Nature, 277, 665 (1979)</p> <p>13) Schiff, P.B. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77(3), 1561 (1980)</p> <p>2. (略)</p>	<p>【主要文献及び文献請求先】</p> <p>1. 主要文献</p> <p>1) ~7) (略)</p> <p>8) Bando, H. et al. : Eur. J. Cancer, 91, 86 (2018)</p> <p>9) Socinski, M.A. et al. : J. Clin. Oncol., 30(17), 2055 (2012)</p> <p>10) Von Hoff, D.D. et al. : N. Engl. J. Med., 369(18), 1691 (2013)</p> <p>11) Desai, N. et al. : Clin. Cancer Res., 12(4), 1317 (2006)</p> <p>12) Awasthi, N. et al. : Carcinogenesis., 34(10), 2361 (2013)</p> <p>13) Schiff, P.B. et al. : Nature, 277, 665 (1979)</p> <p>14) Schiff, P.B. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77(3), 1561 (1980)</p> <p>2. (略)</p>