## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈乳癌〉

#### 17.1.1 国内後期第2相臨床試験

乳癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m$^2$の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m$^2$）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例139例）は、48.2%（67/139例）であった。主な副作用は、137例中、脱毛89.1%（122例）、食欲不振67.9%（93例）、悪心・嘔吐60.6%（83例）、発熱44.5%（61例）、下痢25.5%（35例）、口内炎16.1%（22例）及び浮腫15.3%（21例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.5%（135/137例）、好中球数減少95.6%（130/136例）及びヘモグロビン減少61.3%（84/137例）であった[7,8]。［17.1.10 参照］

〈非小細胞肺癌〉

#### 17.1.2 国内後期第2相臨床試験

非小細胞肺癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m$^2$の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m$^2$）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例150例）は、21.3%（32/150例）であった。主な副作用は、149例中、脱毛81.9%（122例）、食欲不振56.4%（84例）、全身倦怠感43.0%（64例）、発熱42.3%（63例）、悪心・嘔吐34.9%（52例）、下痢15.4%（23例）及び皮疹・発赤15.4%（23例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少95.3%（142/149例）、好中球数減少96.6%（144/149例）、赤血球数異常67.8%（101/149例）、ヘモグロビン減少54.4%（81/149例）、LDH異常20.8%（31/149例）、アルブミン異常20.1%（29/144例）、総蛋白異常19.5%（29/149例）、ALT上昇15.4%（23/149例）、AST上昇12.1%（18/149例）及びγ-GTP異常10.1%（15/149例）であった[9,10]。［17.1.10 参照］

〈胃癌〉

#### 17.1.3 国内後期第2相臨床試験

胃癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m$^2$の用量を3～4週間間隔で、4コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m$^2$）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例129例）は、17.1%（22/129例）であった。主な副作用は、124例中、脱毛74.2%（92例）、発熱54.0%（67例）、悪心・嘔吐50.8%（63例）、食欲不振49.2%（61例）及び全身倦怠感48.4%（60例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.4%（122/124例）、好中球数減少95.2%（118/124例）、ヘモグロビン減少32.3%（40/124例）及び赤血球数異常31.5%（39/124例）であった[11]。［17.1.10 参照］

〈頭頸部癌〉

#### 17.1.4 国内後期第2相臨床試験

頭頸部癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m$^2$の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m$^2$）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例63例）は、20.6%（13/63例）であった。主な副作用は、62例中、脱毛80.6%（50例）、全身倦怠感66.1%（41例）、食欲不振62.9%（39例）、発熱59.7%（37例）及び悪心・嘔吐43.5%（27例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少95.2%（59/62例）、好中球数減少90.3%（56/62例）、赤血球数54.8%（34/62例）、ヘモグロビン減少40.3%（25/62例）、LDH40.0%（24/60例）、アルブミン36.1%（22/61例）、総蛋白33.3%（20/60例）、ALT上昇32.3%（20/62例）及びAST上昇30.6%（19/62例）であった[12]。［17.1.10 参照］

〈卵巣癌〉

#### 17.1.5 国内後期第2相臨床試験

卵巣癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m$^2$の用量を3週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例63例）は、23.8%（15/63例）であった。主な副作用は、62例中、脱毛67.7%（42例）、食欲不振51.6%（32例）、全身倦怠感50.0%（31例）、悪心・嘔吐48.4%（30例）及び発熱46.8%（29例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.4%（61/62例）、好中球数減少98.4%（61/62例）、ヘモグロビン減少69.4%（43/62例）及び赤血球数66.1%（41/62例）であった[13]。［17.1.10 参照］

〈食道癌〉

#### 17.1.6 国内後期第2相臨床試験

食道癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m$^2$の用量を3週間間隔で2コース以上単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例49例）は、20.4%（10/49例）であった。主な副作用は、49例中、疲労89.8%（44例）、食欲不振73.5%（36例）、下痢40.8%（20例）及び悪心36.7%（18例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少及び好中球数減少が49例中全例で認められ、血小板減少28.6%（14/49例）及び発熱性好中球減少症18.4%（9例）であった[14]。［17.1.10 参照］

〈子宮体癌〉

#### 17.1.7 国内後期第2相臨床試験

子宮体癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m$^2$の用量を原則として3週間間隔で最大6コース単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例32例）は、31.3%（10/32例）であった。主な副作用は、33例中、脱毛93.9%（31例）、悪心72.7%（24例）、疲労69.7%（23例）、食欲不振69.7%（23例）及び下痢60.6%（20例）であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少97.0%（32例）、ヘモグロビン減少72.7%（24例）、リンパ球減少症78.9%（26例）及び発熱性好中球減少症18.2%（6例）であった[15]。［17.1.10 参照］

〈前立腺癌〉

#### 17.1.8 国内後期第2相臨床試験

ホルモン不応性転移性前立腺癌患者（対象の組織型は腺癌のみ）を対象としたプレドニゾロンとの併用下の非盲検法による後期第2相臨床試験で本剤70mg/m$^2$[注1)]が静脈内投与（3週毎に1回、最大10サイクル）され、奏効率（有効性解析対象例43例）は44.2%（19/43例）であった。主な副作用は、43例中、脱毛88.4%（38例）、食欲不振65.1%（28例）及び疲労53.5%（23例）で、Grade 3以上では好中球減少を伴わない感染14.0%（6例）があった。主な臨床検査値異常は、白血球減少症97.7%（42例）、好中球減少症95.3%（41例）、リンパ球減少症79.1%（34例）及びCRP増加48.8%（21例）で、Grade 3以上では発熱性好中球減少症16.3%（7例）があった[16]。［17.1.10 参照］

#### 17.1.9 海外第3相臨床試験

ホルモン不応性転移性前立腺癌（対象の組織型は腺癌のみ）患者を対象にプレドニゾン又はプレドニゾロンとの併用下にミトキサントロンを対照薬とした非盲検法による第3相臨床試験で、本剤75mg/m$^2$投与群（75mg/m$^2$を3週間隔で静脈内投与し、最大10サイクル）、30mg/m$^2$投与群[注1)]（30mg/m$^2$を5週連続隔週で静脈内投与後1週休薬し、最大5サイクル）の有効性及び安全性が比較検討された。本剤75mg/m$^2$投与群（有効性解析対象例335例）は、対照群（ミトキサントロン投与群、有効性解析対象例337例）に比べ全生存期間の延長を示した[17]。

注1）前立腺癌で承認された本剤の1回用量は75mg/m$^2$（体表面積）である。

海外第3相試験（TAX327試験）における全生存期間に関する成績

| | ドセタキセル投与群（n=335） | ミトキサントロン投与群（n=337） |
|---|---|---|
| 生存期間中央値（月）［95%信頼区間］ | 18.9［17.0–21.2］ | 16.5［14.4–18.6］ |
| ハザード比［95%信頼区間］ | 0.76［0.62–0.94］ | |
| P値[注2)] | P=0.009 | |

注2）ベースラインの疼痛及びKarnofsky Performance Statusで調整した層別ログランク検定

本剤75mg/m$^2$を投与した安全性評価対象例332例中、治療関連死の疑われた症例は1例（0.3%）であった。主な副作用は、

脱毛216例(65.1%)、全身倦怠感142例(42.8%)、悪心118例(35.5%)等であった。Grade 3 以上の発現率では全身倦怠感13例(3.9%)が最も高かった。また、臨床検査値異常については、検査を実施した328例中、主なものはヘモグロビン減少218例(66.5%)、Al-P上昇204例（62.2%)、好中球減少134例（40.9%)、白血球減少132例（40.2%）等であった。Grade 3 以上の主なものは、好中球減少105例（32.0%)、白血球減少79例（24.1%)、Al-P上昇38例（11.6%）等であった。

〈効能共通〉

### 17.1.10 国内前・後期第 2 相臨床試験

国内前・後期第 2 相臨床試験において、次のような臨床検査値異常が認められた。70mg/m$^2$の用量では、60mg/m$^2$投与時に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。[17.1.1-17.1.8 参照]

主たる臨床検査値異常発現率

| 検査項目 | | 60mg/m$^2$ | 70mg/m$^2$注3) | 70mg/m$^2$（前立腺癌） |
|---|---|---|---|---|
| 白血球減少 | 全体 | 97.2%（733/754） | 97.9%（188/192） | 97.7%（42/43） |
| | 2,000/mm$^3$未満 | 65.3%（492/754） | 81.8%（157/192） | 81.4%（35/43） |
| | 1,000/mm$^3$未満 | 14.7%（111/754） | 27.1%（52/192） | 20.9%（9/43） |
| 好中球減少 | 全体 | 95.2%（711/747） | 98.4%（187/190） | 95.3%（41/43） |
| | 1,000/mm$^3$未満 | 84.6%（632/747） | 90.0%（171/190） | 93.0%（40/43） |
| | 500/mm$^3$未満 | 60.6%（453/747） | 73.7%（140/190） | 74.4%（32/43） |
| ヘモグロビン減少 | 全体 | 50.9%（384/754） | 78.1%（150/192） | 76.7%（33/43） |
| | 8.0g/dL未満 | 7.7%（58/754） | 16.7%（32/192） | 9.3%（4/43） |
| 血小板減少 | 全体 | 11.7%（88/753） | 13.0%（25/192） | 9.3%（4/43） |
| | 50×10$^3$/μL未満 | 3.2%（24/753） | 1.6%（3/192） | 0.0%（0/43） |
| AST上昇 | 全体 | 20.1%（151/752） | 31.8%（61/192） | 39.5%（17/43） |
| | 501U以上 | 0.4%（3/752） | 0.0%（0/192） | 0.0%（0/43） |
| ALT上昇 | 全体 | 20.2%（152/753） | 26.6%（51/192） | 46.5%（20/43） |
| | 501U以上 | 0.3%（2/753） | 0.0%（0/192） | 0.0%（0/43） |
| BUN上昇 | 全体 | 4.1%（31/754） | 10.4%（20/192） | －注4) |
| | 61mg/dL以上 | 0.7%（5/754） | 0.5%（1/192） | －注4) |

注3）卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌
注4）前立腺癌では規定検査項目としなかった

好中球数の推移（中央値）

| 用量 | 好中球のNadir注5) | 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日注7) |
| 70mg/m$^2$注6) | 412.0/mm$^3$ | 8日 | 6日注8) |
| 70mg/m$^2$（前立腺癌） | 594.0/mm$^3$ | 9日 | 6日注9) |

注5）コース内最低値
注6）卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌
注7）全1544コース中587コース（38.0%）でG-CSF製剤を使用
注8）全439コース中281コース（64.0%）でG-CSF製剤を使用
注9）全120コース中70コース（58.3%）でG-CSF製剤を使用

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ドセタキセルはチューブリンの重合を促進し、安定な微小管を形成するとともに、その脱重合を抑制する。また、細胞内においては形態的に異常な微小管束を形成する。以上の作用により細胞の有糸分裂を停止させる[18)]。

### 18.2 抗腫瘍効果

*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肺癌に対して退縮を含む抗腫瘍作用を示した。また、ヒト乳癌株であるMC-8-JCK（充実腺管癌)、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、腫瘍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)、ヒト前立腺癌株（DU145）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ソルビシン耐性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[3, 19~27)]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称**：ドセタキセル水和物（Docetaxel Hydrate）

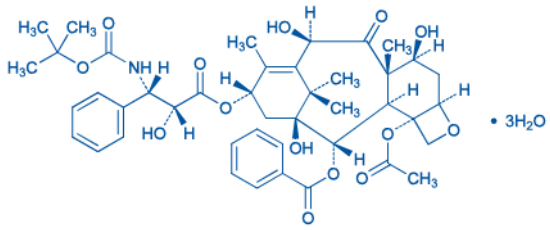
**化　学　名**：(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 7*S*, 8*S*, 10*R*, 13*S*)-4-Acetoxy-2-benzoyloxy-5, 20-epoxy-1, 7, 10-trihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl (2*R*, 3*S*)-3-(1, 1-dimethylethyl) oxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropanoate trihydrate

**分　子　式**：$C_{43}H_{53}NO_{14}\cdot 3H_2O$

**分　子　量**：861.93

**性　　状**：本品は白色の結晶性の粉末である。
本品は*N*, *N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（99.5）に溶けやすく、メタノール又はジクロロメタンにやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。
本品は光によって分解する。

**化学構造式**：



## ＊20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、包装開封後はバイアルを箱に入れて保存すること。

## 22. 包装

〈タキソテール点滴静注用80mg〉
2 mL×1バイアル（溶解液添付）
〈タキソテール点滴静注用20mg〉
0.5mL×1バイアル（溶解液添付）

## 23. 主要文献


1) 社内資料：乳癌の術後補助化学療法に関する海外第3相臨床試験
2) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994；21（12）：1997-2005
3) Bissery, M.C., et al.：Anti-Cancer Drugs. 1995；6（3）：339-368
4) de Valeriola, D., et al.：Proceedings of the American Association for Cancer Research. 1993；34：373
5) Shou, M., et al.：Pharmacogenetics. 1998；8：391-401
6) Sparreboom, A., et al.：Drug Metab. Dispos. 1996；24（6）：655-658
7) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994；21（15）：2625-2632

8) Adachi, I., et al.：British Journal of Cancer. 1996；73：210-216
9) 工藤翔二　他：癌と化学療法. 1994；21（15）：2617-2632
10) 大熨泰亮　他：癌と化学療法. 1995；22（1）：59-65
11) 社内資料：進行・再発胃癌に対する後期第 2 相臨床試験
12) 社内資料：進行・再発頭頸部癌に対する後期第 2 相臨床試験
13) 社内資料：卵巣癌に対する後期第 2 相臨床試験
14) Muro, K., et al.：Annals of Oncology. 2004；15：955-959
15) Katsumata, N., et al.：British Journal of Cancer. 2005；93：999-1004
16) Naito, S., et al.：Jpn. J. Clin. Oncol. 2008；38（5）：365-372
17) Tannock, I. F., et al.：New England Journal of Medicine. 2004；351（15）：1502-1512
18) Ringel, I., et al.：Journal of the National Cancer Institute. 1991；83（4）：288-291
19) Bissery, M.C., et al.：Cancer Research. 1991；51（18）：4845-4852
20) Bissery, M.C., et al.：Proceedings of the American Association for Cancer Research. 1994；35：327
21) Riou, J.F., et al.：Biochemical and Biophysical Research Communications. 1992；187（1）：164-170
22) Tanaka, M., et al.：European Journal of Cancer. 1996；32A（2）：226-230
23) Dykes, D.J., et al.：Investigational New Drugs. 1995；13：1-11
24) Kelland, L.R., et al.：Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 1992；30（6）：444-450
25) 赤藤修司　他：癌と化学療法. 2006；33（3）：337-343
26) 赤藤修司　他：癌と化学療法. 2005；32（10）：1437-1442
27) Kraus, L.A., et al.：Investigational New Drugs. 2003；21：259-268

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
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
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

## 26. 製造販売業者等

### 26. 1 製造販売元

**サノフィ株式会社**
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

# タキソテール®点滴静注用80mg、20mg 調製方法

**本剤は注射用ドセタキセルで、最高用量は食道癌・子宮体癌では70mg/㎡、その他の癌腫では75mg/㎡です。**

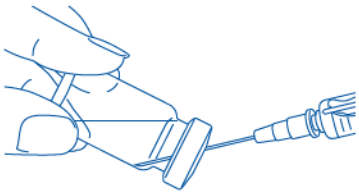
## 調製法①　添付溶解液を使用する場合

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。**

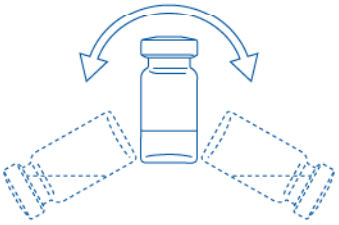
**1 タキソテール点滴静注用と添付溶解液（20mg製剤と80mg製剤）**
タキソテール点滴静注用バイアル及び添付溶解液を用意する。

**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～５mL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７mL、20mgバイアル；約1.8mL）を抜き取り、タキソテール点滴静注用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（タキソテール点滴静注用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点滴静注用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**
タキソテール点滴静注用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、１mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

**6 必要量の抜き取り**
タキソテール点滴静注用の投与量に合わせ、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７mL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）

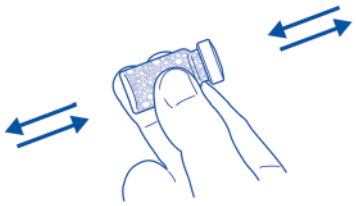
## 調製法②　添付溶解液を使用しない場合

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。

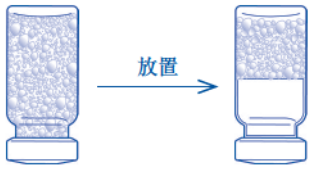
**1 タキソテール点滴静注用（20mg製剤と80mg製剤）と調製用輸液**
タキソテール点滴静注用バイアルと調製用の生理食塩液又は５％ブドウ糖液を用意する。

**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％ブドウ糖液を用いて溶解する。

**3 プレミックス液（タキソテール点滴静注用と調製用輸液の混合液）の調製**
タキソテール点滴静注用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**
タキソテール点滴静注用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、１mL中に10mgのドセタキセルを含有する。




**5 必要量の抜き取り**
タキソテール点滴静注用の投与量に合わせ、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７mL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）

**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。

**2021年9月改訂（第3版）
*2021年6月改訂（第2版）

貯　　法：室温保存
有効期間：20mg/1mL製剤 24箇月、80mg/4mL製剤 36箇月

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87424 |

タキソイド系抗悪性腫瘍剤

# 日本薬局方 ドセタキセル注射液

毒薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

# ワンタキソテール®点滴静注20mg/1mL
# ワンタキソテール®点滴静注80mg/4mL

## ONETAXOTERE® I.V. Infusion

| | ワンタキソテール点滴静注20mg/1mL | ワンタキソテール点滴静注80mg/4mL |
|---|---|---|
| 承認番号 | 22300AMX00068 | 22300AMX00067 |
| 販売開始 | 2011年7月 | 2011年7月 |

D0332812

ONETAXOTERE® SANOFI

## 1. 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。

・重篤な骨髄抑制のある患者
・感染症を合併している患者
・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。

［2.1-2.3、7.2、8.1、9.1.1 参照］

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。］［1. 参照］
2.2 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。］［1. 参照］
2.3 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。］［1. 参照］
2.4 本剤又はポリソルベート80含有製剤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。］
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販　売　名 | ワンタキソテール点滴静注20mg/1mL | ワンタキソテール点滴静注80mg/4mL |
|---|---|---|
| 成　　分 | 1バイアル中の分量[注1] 1mL | 1バイアル中の分量[注1] 4mL |
| 有効成分 | 日局ドセタキセル水和物 21.34mg（ドセタキセルとして 20mg） | 日局ドセタキセル水和物 85.35mg（ドセタキセルとして 80mg） |
| 添　加　剤 | ポリソルベート80 0.54g 無水エタノール 0.395g | ポリソルベート80 2.16g 無水エタノール 1.58g |

注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。

### 3.2 製剤の性状

| 販　売　名 | ワンタキソテール点滴静注20mg/1mL | ワンタキソテール点滴静注80mg/4mL |
|---|---|---|
| 性　　状 | 微黄色～だいだい黄色澄明の液 | |
| pH[注2] | 3.0～4.5 | |
| 浸透圧比[注3] | 約2（生理食塩液に対する比） | |

注2）本品2.5gに水10mLを加えて混和した液について測定したとき
注3）生理食塩液又は5％ブドウ糖液に混和したとき

## 4. 効能又は効果

○乳癌
○非小細胞肺癌
○胃癌
○頭頸部癌
○卵巣癌
○食道癌
○子宮体癌
○前立腺癌

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈子宮体癌〉
5.1 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。
〈前立腺癌〉
**5.2 遠隔転移を有する又は去勢抵抗性の患者に投与すること。

## 6. 用法及び用量

| 効能又は効果 | 用法及び用量 |
|---|---|
| 乳癌<br>非小細胞肺癌<br>胃癌<br>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、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m$^2$とする。 |
| 卵巣癌 | 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、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m$^2$とする。 |
| 食道癌<br>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、患者の状態により適宜減量すること。 |
| 前立腺癌 | 通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして75mg/m$^2$（体表面積）を1時間以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。 |

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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/$mm^3$未満であれば、投与を延期すること。

7.2 本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。[1.、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

## 8. 重要な基本的注意

8.1 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.、7.2、9.1.1、11.1.1、11.1.15 参照]

・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すること。

・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こと。

・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。

8.2 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。

8.3 本剤による重篤な過敏症状があらわれることがあるので、特に本剤の初回及び第2回目の投与時は、観察を十分に行うこと。過敏症状は本剤の投与開始から数分以内に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、脈拍数等）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。重篤な過敏症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等）が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、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。[11.1.2、15.1.1 参照]

8.4 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。[11.1.6 参照]

8.5 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うこと。[11.1.3 参照]

8.6 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うこと。[9.2、11.1.4 参照]

8.7 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。[11.1.7 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 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。[1.、7.2、8.1、11.1.1 参照]

#### 9.1.2 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。[11.1.5 参照]

#### 9.1.3 浮腫のある患者

浮腫を増悪させるおそれがある。[11.1.13、15.1.1 参照]

#### 9.1.4 アルコールに過敏な患者

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。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。

### 9.2 腎機能障害患者

腎障害を増悪させるおそれがある。[8.6、11.1.4 参照]

### 9.3 肝機能障害患者

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。[15.1.2、16.4 参照]

### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 以下の点に留意すること。[9.5 参照]

・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。

・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。

・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。

9.4.2 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。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。

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[2.5、9.4.1 参照]

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

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

## 10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるので、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。[16.4 参照]

### 10.2 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<br>[11.1.5 参照] | 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<br>ミコナゾール等<br>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。 |

## 11. 副作用

次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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

**11.1.1 骨髄抑制**

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（97.4%）、好中球減少（発熱性好中球減少を含む）（95.8%）、ヘモグロビン減少（53.8%）、血小板減少（14.3%）等があらわれる。[7.2、8.1、9.1.1 参照]

**11.1.2 ショック症状**（0.1%）**・アナフィラキシー**（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・アナフィラキシーがあらわれることがある。[8.3 参照]

**11.1.3 黄疸、肝不全、肝機能障害**（頻度不明）

黄疸、肝不全、AST・ALT・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。[8.5 参照]

**11.1.4 急性腎障害**（0.1%）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.6、9.2 参照]

**11.1.5 間質性肺炎**（0.4%）、**肺線維症**（頻度不明）

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。[9.1.2、10.2、15.1.4 参照]

**11.1.6 心不全**（0.2%）

[8.4 参照]

**11.1.7 播種性血管内凝固症候群（DIC）**（0.1%）

[8.7 参照]

**11.1.8 腸管穿孔**（0.1%）、**胃腸出血**（0.6%）、**虚血性大腸炎**（頻度不明）、**大腸炎**（0.1%）

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。

**11.1.9 イレウス**（頻度不明）

**11.1.10 急性呼吸促迫症候群**（頻度不明）

呼吸障害等がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**11.1.11 急性膵炎**（頻度不明）

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。

**11.1.12 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明）、**中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrosis：TEN）**（頻度不明）、**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（TEN）、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。

**11.1.13 心タンポナーデ**（頻度不明）、**肺水腫**（頻度不明）、**浮腫・体液貯留**（0.7%[注]）

心タンポナーデ、肺水腫、緊急ドレナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。[9.1.3、15.1.1 参照]

**11.1.14 心筋梗塞**（頻度不明）、**静脈血栓塞栓症**（頻度不明）

**11.1.15 感染症**（2.3%[注]）

敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。日本人を対象とした臨床試験において、前立腺癌患者（70mg/m$^2$）では他癌腫の患者（70mg/m$^2$）よりも感染症等の発現割合が高かった。[8.1 参照]

**11.1.16 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**（頻度不明）

低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

**11.1.17 重篤な口内炎等の粘膜炎**（頻度不明）

**11.1.18 血管炎**（頻度不明）

**11.1.19 末梢神経障害**（頻度不明）

**11.1.20 四肢の脱力感等の末梢性運動障害**（頻度不明）

**11.1.21 Radiation Recall現象**（頻度不明）

注）Grade 3以上の副作用から頻度を算出した。

### 11.2 その他の副作用

| | 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 | 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 | そう痒感、潮紅 | |
| 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） | 皮膚剥離、手足症候群、皮膚エリテマトーデス、強皮症様変化 |
| 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、不眠 | 傾眠 |
| 眼 | | | 羞明、視力異常、流涙、結膜炎 | 視覚障害（閃光、光のちらつき、暗点）、涙道閉塞、黄斑浮腫 |
| 神経・筋症状 | | | 筋肉痛、関節痛、筋力低下・脱力感、背部痛、痙攣 | 筋炎 |
| 肝臓 | | AST・ALT・γ-GTP・Al-P・LDH上昇 | 総ビリルビン上昇 | |
| 腎臓 | | 蛋白尿、K・Na・Cl・Caの異常、BUN上昇 | クレアチニン上昇、尿糖、血尿、乏尿、頻尿 | |
| 循環器 | | | 血圧低下、血圧上昇、不整脈、動悸、頻脈 | |
| 呼吸器 | | | 呼吸困難、咽頭炎、咳嗽 | 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異常 | 静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり | 脱水 |

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌及び前立腺癌を対象とした国内前・後期第2相臨床試験で認められた副作用に基づき算出した。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤と薬剤濃度の異なるドセタキセル製剤を同時に使用しないこと。

14.1.2 必要量を注射筒で抜き取り、直ちに250又は500mLの輸液（生理食塩液又は5%ブドウ糖液）と混和した後は速やかに使用すること。

14.1.3 他剤との混注を行わないこと。

14.1.4 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。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。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。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 15.1.1 外国における前投与

本剤の1回最大投与量を100mg/m$^2$としている欧米においては[注]、浮腫の発現率及び重篤度が高く、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン（16mg/日、8mg1日2回）等を、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ましいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症（アナフィラキシーショック）による死亡例が報告されている。また、浮腫に関しては以下のような報告がある。［8.3、9.1.3、11.1.13 参照］

・本剤100mg/m$^2$を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与を受けた患者では累積投与量（中央値）として818.9mg/m$^2$以上、受けない患者では489.7mg/m$^2$以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった。

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

#### 15.1.2 外国での肝機能異常患者への投与

外国において、本剤100mg/m$^2$を3週間間隔で点滴静脈内投与[注]したところ、血中アルカリホスファターゼ高値（正常域上限の2.5倍以上）を伴うトランスアミナーゼ高値（正常域上限の1.5倍以上）患者、又は血中ビリルビン高値（正常域上限以上）患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用の発現や副作用の増強・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。［9.3 参照］

＊15.1.3 本剤を単独投与した患者あるいは本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

15.1.4 国内での非小細胞肺癌に対する35mg/m$^2$の週1回投与法[注]（1日1回35mg/m$^2$、1、8、15日目投与、4週毎に繰り返し）による第2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。［11.1.5 参照］

15.1.5 乳癌の術後補助化学療法に関する海外臨床試験において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者で観察期間終了時点においても脱毛が継続していた症例が報告されている（3.9%（29/744）、観察期間中央値：96ヵ月）[1]。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

注）本剤の承認された1回用量は60、70及び75mg/m$^2$（体表面積）である。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

国内の各種固形癌患者24例にドセタキセル10～90mg/m$^2$を60分以上かけて単回点滴静脈内投与[注2)]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$AUC_{0-\infty}$は投与量依存的に増加した[2]。

NONMEM解析によるpopulation pharmacokinetic parametersを用い、60mg/m$^2$、60分点滴静脈内投与時[注2)]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又はALT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） | $AUC_{0-\infty}$（μg·hr/mL） | $t_{1/2\alpha}$（min） | $t_{1/2\beta}$（min） | $t_{1/2\gamma}$（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[注1)] | 2.3 | 3.7 | 7.1 | 47.8 | 20.2 | 16.2 |

注1）AST又はALTが60IU/L以上

#### 16.1.2 反復投与

国内の各種固形癌患者6例にドセタキセル20、50及び70mg/m$^2$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[注2)]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。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 組織移行

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（$t_{1/2\beta}$）は20hr以上で他の臓器・組織に比べ長かった[3]。

#### 16.3.2 血漿蛋白結合率

100mg/m$^2$を60分間単回点滴静脈内投与[注2)]した外国人の各種固形癌患者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[4]。

### 16.4 代謝

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[3, 5, 6]。［9.3、10. 参照］

### 16.5 排泄

国内の各種固形癌患者19例にドセタキセル10～90mg/m$^2$を60～160分間かけて単回点滴静脈内投与[注2)]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。

$^{14}$C-ドセタキセル100mg/m$^2$を60分間単回点滴静脈内投与[注2)]した外国人の各種固形癌患者での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。

注2）本剤の承認された1回用量は60、70及び75mg/m$^2$（体表面積）である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈乳癌〉

#### 17.1.1 国内後期第2相臨床試験

乳癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m$^2$の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m$^2$）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例139例）は、48.2%（67/139例）であった。主な副作用は、137例中、脱毛89.1%（122例）、食欲不振67.9%（93例）、悪心・嘔吐60.6%（83例）、発熱44.5%（61例）、下痢25.5%（35例）、口内炎16.1%（22例）及び浮腫15.3%（21例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.5%（135/137例）、好中球数減少95.6%（130/136例）及びヘモグロビン減少61.3%（84/137例）であった[7, 8]。［17.1.10 参照］

〈非小細胞肺癌〉

#### 17.1.2 国内後期第2相臨床試験

非小細胞肺癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m$^2$の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m$^2$）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例150例）は、21.3%（32/150例）であった。主な副作用は、149例中、脱毛81.9%（122例）、食

欲不振56.4%（84例）、全身倦怠感43.0%（64例）、発熱42.3%（63例）、悪心・嘔吐34.9%（52例）、下痢15.4%（23例）及び皮疹・発赤15.4%（23例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少95.3%（142/149例）、好中球数減少96.6%（144/149例）、赤血球数異常67.8%（101/149例）、ヘモグロビン減少54.4%（81/149例）、LDH異常20.8%（31/149例）、アルブミン異常20.1%（29/144例）、総蛋白異常19.5%（29/149例）、ALT上昇15.4%（23/149例）、AST上昇12.1%（18/149例）及びγ-GTP異常10.1%（15/149例）であった[9,10]。［17.1.10 参照］

〈胃癌〉

**17.1.3 国内後期第2相臨床試験**

胃癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m$^2$の用量を3～4週間間隔で、4コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m$^2$）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例129例）は、17.1%（22/129例）であった。主な副作用は、124例中、脱毛74.2%（92例）、発熱54.0%（67例）、悪心・嘔吐50.8%（63例）、食欲不振49.2%（61例）及び全身倦怠感48.4%（60例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.4%（122/124例）、好中球数減少95.2%（118/124例）、ヘモグロビン減少32.3%（40/124例）及び赤血球数異常31.5%（39/124例）であった[11]。［17.1.10 参照］

〈頭頸部癌〉

**17.1.4 国内後期第2相臨床試験**

頭頸部癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m$^2$の用量を3～4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減（50～70mg/m$^2$）した。本剤の奏効率（有効性解析対象例63例）は、20.6%（13/63例）であった。主な副作用は、62例中、脱毛80.6%（50例）、全身倦怠感66.1%（41例）、食欲不振62.9%（39例）、発熱59.7%（37例）及び悪心・嘔吐43.5%（27例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少95.2%（59/62例）、好中球数減少90.3%（56/62例）、赤血球数54.8%（34/62例）、ヘモグロビン減少40.3%（25/62例）、LDH40.0%（24/60例）、アルブミン36.1%（22/61例）、総蛋白33.3%（20/60例）、ALT上昇32.3%（20/62例）及びAST上昇30.6%（19/62例）であった[12]。［17.1.10 参照］

〈卵巣癌〉

**17.1.5 国内後期第2相臨床試験**

卵巣癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m$^2$の用量を3週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例63例）は、23.8%（15/63例）であった。主な副作用は、62例中、脱毛67.7%（42例）、食欲不振51.6%（32例）、全身倦怠感50.0%（31例）、悪心・嘔吐48.4%（30例）及び発熱46.8%（29例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.4%（61/62例）、好中球数減少98.4%（61/62例）、ヘモグロビン減少69.4%（43/62例）及び赤血球数66.1%（41/62例）であった[13]。［17.1.10 参照］

〈食道癌〉

**17.1.6 国内後期第2相臨床試験**

食道癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m$^2$の用量を3週間間隔で2コース以上単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例49例）は、20.4%（10/49例）であった。主な副作用は、49例中、疲労89.8%（44例）、食欲不振73.5%（36例）、下痢40.8%（20例）及び悪心36.7%（18例）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少及び好中球数減少が49例中全例で認められ、血小板減少28.6%（14/49例）及び発熱性好中球減少症18.4%（9例）であった[14]。［17.1.10 参照］

〈子宮体癌〉

**17.1.7 国内後期第2相臨床試験**

子宮体癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m$^2$の用量を原則として3週間間隔で最大6コース単独で静脈内投与した。本剤の奏効率（有効性解析対象例32例）は、31.3%（10/32例）であった。主な副作用は、33例中、脱毛93.9%（31例）、悪心72.7%（24例）、疲労69.7%（23例）、食欲不振69.7%（23例）及び下痢60.6%（20例）であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少97.0%（32例）、ヘモグロビン減少72.7%（24例）、リンパ球減少症78.9%（26例）及び発熱性好中球減少症18.2%（6例）であった[15]。［17.1.10 参照］

〈前立腺癌〉

**17.1.8 国内後期第2相臨床試験**

ホルモン不応性転移性前立腺癌患者（対象の組織型は腺癌のみ）を対象としたプレドニゾロンとの併用下の非盲検法による後期第2相臨床試験で本剤70mg/m$^2$[注1)]が静脈内投与（3週毎に1回、最大10サイクル）され、奏効率（有効性解析対象例43例）は44.2%（19/43例）であった。主な副作用は、43例中、脱毛88.4%（38例）、食欲不振65.1%（28例）及び疲労53.5%（23例）で、Grade 3以上では好中球減少を伴わない感染14.0%（6例）があった。主な臨床検査値異常は、白血球減少症97.7%（42例）、好中球減少症95.3%（41例）、リンパ球減少症79.1%（34例）及びCRP増加48.8%（21例）で、Grade 3以上では発熱性好中球減少症16.3%（7例）があった[16]。［17.1.10 参照］

**17.1.9 海外第3相臨床試験**

ホルモン不応性転移性前立腺癌（対象の組織型は腺癌のみ）患者を対象にプレドニゾン又はプレドニゾロンとの併用下にミトキサントロンを対照薬とした非盲検法による第3相臨床試験で、本剤75mg/m$^2$投与群（75mg/m$^2$を3週間隔で静脈内投与し、最大10サイクル）、30mg/m$^2$投与群[注1)]（30mg/m$^2$を5週連続隔週で静脈内投与後1週休薬し、最大5サイクル）の有効性及び安全性が比較検討された。本剤75mg/m$^2$投与群（有効性解析対象例335例）は、対照群（ミトキサントロン投与群、有効性解析対象例337例）に比べ全生存期間の延長を示した[17]。

注1）前立腺癌で承認された本剤の1回用量は75mg/m$^2$（体表面積）である。

海外第3相試験（TAX327試験）における全生存期間に関する成績

| | ドセタキセル投与群（n=335） | ミトキサントロン投与群（n=337） |
|---|---|---|
| 生存期間中央値（月）［95%信頼区間］ | 18.9［17.0–21.2］ | 16.5［14.4–18.6］ |
| ハザード比［95%信頼区間］ | 0.76［0.62–0.94］ | |
| P値[注2)] | P=0.009 | |

注2）ベースラインの疼痛及びKarnofsky Performance Statusで調整した層別ログランク検定

本剤75mg/m$^2$を投与した安全性評価対象例332例中、治療関連死の疑われた症例は1例（0.3%）であった。主な副作用は、脱毛216例（65.1%）、全身倦怠感142例（42.8%）、悪心118例（35.5%）等であった。Grade 3以上の発現率では全身倦怠感13例（3.9%）が最も高かった。また、臨床検査値異常については、検査を実施した328例中、主なものはヘモグロビン減少218例（66.5%）、Al-P上昇204例（62.2%）、好中球減少134例（40.9%）、白血球減少132例（40.2%）等であった。Grade 3以上の主なものは、好中球減少105例（32.0%）、白血球減少79例（24.1%）、Al-P上昇38例（11.6%）等であった。

〈効能共通〉

**17.1.10 国内前・後期第2相臨床試験**

国内前・後期第2相臨床試験において、次のような臨床検査値異常が認められた。70mg/m$^2$の用量では、60mg/m$^2$投与時に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。［17.1.1-17.1.8 参照］

主たる臨床検査値異常発現率

| 検査項目 | | 60mg/m$^2$ | 70mg/m$^2$[注3)] | 70mg/m$^2$（前立腺癌） |
|---|---|---|---|---|
| 白血球減少 | 全体 | 97.2%（733/754） | 97.9%（188/192） | 97.7%（42/43） |
| | 2,000/mm$^3$未満 | 65.3%（492/754） | 81.8%（157/192） | 81.4%（35/43） |
| | 1,000/mm$^3$未満 | 14.7%（111/754） | 27.1%（52/192） | 20.9%（9/43） |
| 好中球減少 | 全体 | 95.2%（711/747） | 98.4%（187/190） | 95.3%（41/43） |
| | 1,000/mm$^3$未満 | 84.6%（632/747） | 90.0%（171/190） | 93.0%（40/43） |
| | 500/mm$^3$未満 | 60.6%（453/747） | 73.7%（140/190） | 74.4%（32/43） |
| ヘモグロビン減少 | 全体 | 50.9%（384/754） | 78.1%（150/192） | 76.7%（33/43） |
| | 8.0g/dL未満 | 7.7%（58/754） | 16.7%（32/192） | 9.3%（4/43） |
| 血小板減少 | 全体 | 11.7%（88/753） | 13.0%（25/192） | 9.3%（4/43） |
| | 50×10$^3$/μL未満 | 3.2%（24/753） | 1.6%（3/192） | 0.0%（0/43） |
| AST上昇 | 全体 | 20.1%（151/752） | 31.8%（61/192） | 39.5%（17/43） |
| | 501U以上 | 0.4%（3/752） | 0.0%（0/192） | 0.0%（0/43） |
| ALT上昇 | 全体 | 20.2%（152/753） | 26.6%（51/192） | 46.5%（20/43） |
| | 501U以上 | 0.3%（2/753） | 0.0%（0/192） | 0.0%（0/43） |
| BUN上昇 | 全体 | 4.1%（31/754） | 10.4%（20/192） | －[注4)] |
| | 61mg/dL以上 | 0.7%（5/753） | 0.5%（1/192） | －[注4)] |

注3）卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌
注4）前立腺癌では規定検査項目としなかった

好中球数の推移（中央値）

| 用量 | 好中球のNadir[注5)] | 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[注7)] |
| 70mg/m$^2$[注6)] | 412.0/mm$^3$ | 8日 | 6日[注8)] |
| 70mg/m$^2$（前立腺癌） | 594.0/mm$^3$ | 9日 | 6日[注9)] |

注5）コース内最低値
注6）卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌
注7）全1544コース中587コース（38.0%）でG-CSF製剤を使用
注8）全439コース中281コース（64.0%）でG-CSF製剤を使用
注9）全120コース中70コース（58.3%）でG-CSF製剤を使用

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

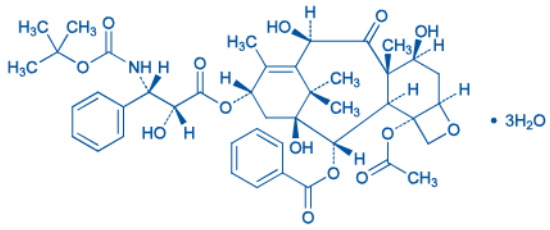
ドセタキセルはチューブリンの重合を促進し、安定な微小管を形成するとともに、その脱重合を抑制する。また、細胞内においては形態的に異常な微小管束を形成する。以上の作用により細胞の有糸分裂を停止させる[18)]。

### 18.2 抗腫瘍効果

*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肺癌に対して退縮を含む抗腫瘍作用を示した。また、ヒト乳癌株であるMC-8-JCK（充実腺管癌）、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、腫瘍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）、ヒト前立腺癌株（DU145）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ソルビシン耐性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[3, 19~27)]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称**：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-en-13-yl(2*R*, 3*S*)-3-(1, 1-dimethylethyl) oxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropanoate trihydrate
**分子式**：$C_{43}H_{53}NO_{14}\cdot 3H_2O$
**分子量**：861.93
**性状**：本品は白色の結晶性の粉末である。
本品は*N*, *N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（99.5）に溶けやすく、メタノール又はジクロロメタンにやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。
本品は光によって分解する。
**化学構造式**：



## ＊20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、包装開封後はバイアルを箱に入れて保存すること。

## 22. 包装

〈ワンタキソテール点滴静注20mg/1mL〉
1mL×1バイアル
〈ワンタキソテール点滴静注80mg/4mL〉
4mL×1バイアル

## 23. 主要文献


1) 社内資料：乳癌の術後補助化学療法に関する海外第3相臨床試験
2) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994；21（12）：1997-2005
3) Bissery, M.C., et al.：Anti-Cancer Drugs. 1995；6（3）：339-368
4) de Valeriola, D., et al.：Proceedings of the American Association for Cancer Research. 1993；34：373
5) Shou, M., et al.：Pharmacogenetics. 1998；8：391-401
6) Sparreboom, A., et al.：Drug Metab. Dispos. 1996；24（6）：655-658
7) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994；21（15）：2625-2632
8) Adachi, I., et al.：British Journal of Cancer. 1996；73：210-216
9) 工藤翔二　他：癌と化学療法. 1994；21（15）：2617-2632
10) 大鬚泰亮　他：癌と化学療法. 1995；22（1）：59-65
11) 社内資料：進行・再発胃癌に対する後期第2相臨床試験
12) 社内資料：進行・再発頭頸部癌に対する後期第2相臨床試験
13) 社内資料：卵巣癌に対する後期第2相臨床試験
14) Muro, K., et al.：Annals of Oncology. 2004；15：955-959
15) Katsumata, N., et al.：British Journal of Cancer. 2005；93：999-1004
16) Naito, S., et al.：Jpn. J. Clin. Oncol. 2008；38（5）：365-372
17) Tannock, I. F., et al.：New England Journal of Medicine. 2004；351（15）：1502-1512
18) Ringel, I., et al.：Journal of the National Cancer Institute. 1991；83（4）：288-291

19) Bissery, M.C., et al.：Cancer Research. 1991；51（18）：4845-4852
20) Bissery, M.C., et al.：Proceedings of the American Association for Cancer Research. 1994；35：327
21) Riou, J.F., et al.：Biochemical and Biophysical Research Communications. 1992；187（1）：164-170
22) Tanaka, M., et al.：European Journal of Cancer. 1996；32A（2）：226-230
23) Dykes, D.J., et al.：Investigational New Drugs. 1995；13：1-11
24) Kelland, L.R., et al.：Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 1992；30（6）：444-450
25) 赤藤修司　他：癌と化学療法. 2006；33（3）：337-343
26) 赤藤修司　他：癌と化学療法. 2005；32（10）：1437-1442
27) Kraus, L.A., et al.：Investigational New Drugs. 2003；21：259-268

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
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
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

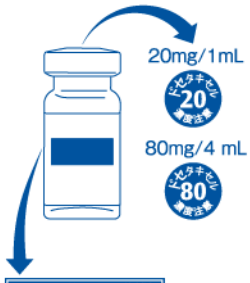
## 26. 製造販売業者等

### 26. 1 製造販売元

**サノフィ株式会社**
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

# ワンタキソテール®点滴静注20mg/1mL、80mg/4mL 調製方法

①

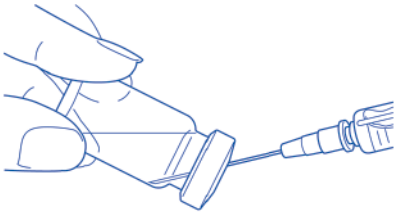






ワンタキソテール点滴静注
バイアルを用意します。

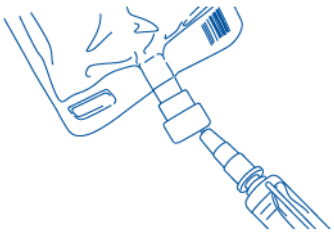
②



必要量を注射筒で抜き取ってください。
抜き取りには21G針が推奨されます（19G以上の太い注射針を使用した場合にゴム栓のコアリングの報告があります）。

溶液１mL中に20mgのドセタキセルを含有します。
また、溶液１mL中に0.395gの無水エタノールを予め含有します。
**タキソテール点滴静注用20mg、80mgのプレミックス液とは**
**ドセタキセル濃度、及びエタノールの含有量が異なります。**
詳しくはワンタキソテール点滴静注20mg/1mL、80mg/4mL及びタキソテール点滴静注用20mg、80mgの添付文書をご参照ください。

③



輸液には250又は500mLの生理食塩液又は５％ブドウ糖液を用い、混和調製してください。
調製後は速やかに使用してください。

**本剤はドセタキセル注射液で、最高用量は食道癌・子宮体癌では70mg/㎡、その他の癌腫では75mg/㎡です。**

※※2021年７月改訂(第27版)
※2018年２月改訂

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87424 |

貯　　法：遮光・室温保存
使用期限：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

毒薬，処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋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 |
| 再審査結果 | 2008年６月 | |
| 用法追加 | 2015年９月 | |
| 国際誕生 | 1992年12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・用量に関連する使用上の注意〉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)】

(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，感染症を伴い，重篤化する可能性がある。]
(2) 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。]
(3) 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤(例えばシクロスポリン注射液等)に対し過敏症の既往歴のある患者
(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(【使用上の注意】「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照)
(5) 次の薬剤を投与中の患者：ジスルフィラム，シアナミド，カルモフール，プロカルバジン塩酸塩(「相互作用」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 | 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，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，再発又は遠隔転移を有する食道癌，血管肉腫，進行又は再発の子宮頸癌，再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍)

〈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】

非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法を使用する。
乳癌にはA法又はB法を使用する。
卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用する。
胃癌にはA法又はE法を使用する。
再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を使用する。
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，再発又は遠隔転移を有する食道癌，血管肉腫にはB法を使用する。
進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において，D法を使用する。

A法：通常，成人にはパクリタキセルとして，１日１回210 mg/m²(体表面積)を３時間かけて点滴静注し，少なくとも３週間休薬する。これを１クールとして，投与を繰り返す。
B法：通常，成人にはパクリタキセルとして，１日１回100 mg/m²(体表面積)を１時間かけて点滴静注し，週１回投与を６週連続し，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。
C法：通常，成人にはパクリタキセルとして，１日１回80 mg/m²(体表面積)を１時間かけて点滴静注し，週１回投与を３週連続する。これを１クールとして，投与を繰り返す。
D法：通常，成人にはパクリタキセルとして，１日１回135 mg/m²(体表面積)を24時間かけて点滴静注し，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。
E法：通常，成人にはパクリタキセルとして，１日１回80 mg/m²(体表面積)を１時間かけて点滴静注し，週１回投与を３週連続し，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，投与量は，患者の状態により適宜減量する。



エーザイ株式会社

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 投与時

1) 本剤投与時，A法では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こと。B法，C法及びE法では250mLの５％ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し，１時間かけて点滴静注すること。D法では12時間毎の２回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250mLの５％ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し，12時間かけて点滴静注する。これを１回分として，２回連続して投与する。

2) 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ので，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) 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。

4) 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。

5) 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。

(2) 前投薬

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。

1) A法

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分前までに投与を終了するように，１回デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして20mg)を静脈内投与，本剤投与約30分前までに投与を終了するように，ジフェンヒドラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg)を経口投与，本剤投与約30分前までに投与を終了するように，ラニチジン塩酸塩注射液(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。

2) B法，C法，D法及びE法

① 本剤投与約30分前までに投与を終了するように，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして８mg)及びラニチジン塩酸塩注射液(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，ジフェンヒドラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg)を経口投与すること。

② デキサメタゾンは初回投与時８mgとし，次回投与時までに過敏症状の発現がみられなかった場合又は臨床上特に問題のない過敏症状の場合は，２週目の投与より半量(４mg)に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合，半量ずつ最低１mgまで減量し投与してもよい。

(3) 本剤の投与にあたっては，投与法毎に下記に留意し，必要に応じ休薬，減量を実施すること。

1) A法：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。

2) B法：各クールを開始する際(初回クールを含む)，投与前の臨床検査で白血球数が3,000/mm³未満又は好中球数が1,500/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。同一クール内での本剤の投与にあたっては，投与前の臨床検査で白血球数が2,000/mm³未満又は好中球数が1,000/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〉

| 投与方法 | 減量段階 | 投与量 |
|---|---|---|
| A法 | 通常投与量 | 210mg/m² |
| | １段階減量 | 180mg/m² |
| | ２段階減量 | 150mg/m² |
| | ３段階減量 | 135mg/m² |
| B法 | 通常投与量 | 100mg/m² |
| | １段階減量 | 80mg/m² |
| | ２段階減量 | 60mg/m² |

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。

## 【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ので，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ので，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ので，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。A法では，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。また，B法では，白血球及び好中球減少の最低値までの期間(中央値)はともに投与開始後22日後にあらわれ，最低値発現日から白血球，好中球はそれぞれ14日間(中央値)，13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，高血圧，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ジフェンヒドラミン塩酸塩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ので，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注意すること。

(11) 頭頸部癌，食道癌，血管肉腫，子宮頸癌，卵巣癌(C法)，胚細胞腫瘍，胃癌(E法)に本剤を使用する際には，関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書」[1)~7)]等)を熟読すること。

## 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 |
|---|---|---|
| ジスルフィラム<br>シアナミド<br>カルモフール<br>プロカルバジン塩酸塩 | これらの薬剤とのアルコール反応(顔面潮紅，血圧降下，悪心，頻脈，めまい，呼吸困難，視力低下等)を起こすおそれがある。 | 本剤はエタノールを含有しているため。 |

### (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 |
|---|---|---|
| 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。 |
| | (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。 | 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。 | 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。 |
| | (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。 | 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。 |
| ドキソルビシン塩酸塩 | (1)併用時，本剤をドキソルビ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，本剤をドキソルビシンの後に投与すること。 | 本剤をドキソルビシンの前に投与した場合，ドキソルビシンのクリアランスが低下し，ドキソルビシンの血中濃度が上昇する。 |
| | (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。 | 胆汁排泄の競合により，ドキソルビシン及びその代謝物であるドキソルビシノールの血中濃度が上昇する。 |
| ビタミンA，<br>アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)，<br>マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)，<br>ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)，<br>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)，<br>シクロスポリン，ベラパミル塩酸塩，キニジン硫酸塩水和物，<br>ミダゾラム，フェナセチン，ラパチニブトシル酸塩水和物 | 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質<br>セフメノキシム塩酸塩，セフォペラゾンナトリウム，セフブペラゾンナトリウム，セフミノクスナトリウム水和物，セフメタゾールナトリウム，ラタモキセフナトリウム<br>メトロニダゾール | これらの薬剤とのアルコール反応（顔面潮紅，悪心，頻脈，多汗，頭痛等）を起こすおそれがある。 | 本剤はエタノールを含有しているため。 |

4. 副作用

〈国内副作用の概要〉

**A法（再審査終了時及び効能追加時の集計）**

総症例3,817例（承認時500例，使用成績調査3,169例及び市販後臨床試験148例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は83.3%（3,181例/3,817例）であり，主な副作用は末梢神経障害（37.6%），関節痛（23.5%），筋肉痛（18.7%）及び悪心（21.3%），嘔吐（15.0%）等の消化器症状であり，その他脱毛（30.5%），発熱（11.0%）等が認められた。臨床検査値異常は白血球数減少（48.5%），好中球数減少（43.8%），ヘモグロビン減少（16.6%），血小板数減少（10.6%）等の骨髄抑制が主であり，AST（GOT）上昇（8.0%），ALT（GPT）上昇（9.4%）等の肝機能検査値異常，BUN上昇（4.0%）等の腎機能検査値異常が認められた。また，臨床試験における間質性肺炎の発現率は，A法では1.6%（6例/373例）であった。

**B法（用法追加時）**

安全性評価対象181例（承認外の「効能・効果」に対する臨床試験の112例を含む）において報告された主な副作用及び臨床検査値異常変動は下表のとおりである。また，臨床試験における間質性肺炎の発現率は，B法では2.2%（4例/181例）であった。

主な副作用発現率（10%以上の副作用）

| 総投与量（中央値） | 1,100mg/m² | |
|---|---|---|
| 副作用 | 全体 | Grade3以上 |
| 脱毛症 | 92.3% | –[a] |
| 発疹 | 37.6% | 1.1% |
| 爪の障害 | 20.4% | –[a] |
| 感覚減退[b] | 76.8% | 5.0% |
| 味覚異常 | 12.7% | –[a] |
| 浮動性めまい | 11.0% | 0.6% |
| 疲労 | 70.2% | 2.8% |
| 浮腫 | 17.1% | 0.6% |
| 発熱 | 12.2% | 0% |
| 悪心 | 39.2% | 2.2% |
| 嘔吐 | 18.2% | 1.7% |
| 下痢 | 29.8% | 1.1% |
| 便秘 | 22.1% | 3.9% |
| 食欲不振 | 21.0% | 1.7% |
| 口内炎 | 17.7% | 0% |
| 筋痛 | 43.1% | 0% |
| 関節痛 | 39.8% | 0% |
| 鼻咽頭炎 | 18.2% | 0% |
| 体重減少 | 12.7% | 0.6% |
| 体重増加 | 10.5% | 0% |
| 高血圧 | 12.7% | 1.1% |

判定基準：「NCI-CTC version 2」

a NCI-CTCではGrade3～4の評価基準がない

b しびれ等の末梢神経障害

主な臨床検査値異常（10%以上の臨床検査値異常）

| 総投与量（中央値） | 1,100mg/m² | |
|---|---|---|
| 臨床検査値異常変動項目 | 全体 | Grade3以上 |
| 白血球数減少 | 77.9%（141/181） | 24.3%（44/181） |
| 好中球数減少 | 75.1%（136/181） | 31.5%（57/181） |
| ヘモグロビン減少 | 74.0%（134/181） | 4.4%（8/181） |
| 赤血球数減少 | 62.4%（113/181） | – |
| 血小板数増加 | 16.0%（29/181） | – |
| ALT（GPT）上昇 | 38.1%（69/181） | 1.1%（2/181） |
| AST（GOT）上昇 | 28.7%（52/181） | 1.1%（2/181） |
| LDH上昇 | 26.5%（48/181） | – |
| Al-P上昇 | 10.6%（19/180） | 0.6%（1/180） |
| CRP増加 | 52.6%（90/171） | – |
| 血中アルブミン減少 | 27.6%（50/181） | 1.1%（2/181） |
| 総蛋白減少 | 22.2%（40/180） | – |
| 血中ナトリウム減少 | 16.7%（30/180） | 3.9%（7/180） |
| 血中カリウム増加 | 15.6%（28/180） | 1.1%（2/180） |
| 尿中蛋白陽性 | 12.7%（22/173） | 0.6%（1/173） |
| BUN上昇 | 11.6%（21/181） | – |

判定基準：「NCI-CTC version 2」

〈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（61.4%），好中球減少（55.5%），貧血［ヘモグロビン減少（30.7%），ヘマトクリット値減少（5.0%），赤血球減少（11.2%）等］，血小板減少（11.7%），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（2.3%），上気道感染（4.8%），敗血症（0.9%），帯状疱疹（1.0%），肺炎（1.1%）等］の併発が報告されている。

3) **末梢神経障害，麻痺**：しびれ等の末梢神経障害（43.8%），麻痺（0.1%），片麻痺（0.1%未満），不全麻痺（頻度不明）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，減量，休薬等適切な処置を行うこと。

4) **間質性肺炎，肺線維症**：間質性肺炎（0.5%），肺線維症（頻度不明）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，咳嗽，呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

5) **急性呼吸窮迫症候群**：急性呼吸窮迫症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，急速に進行する呼吸困難，低酸素症，両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

6) **心筋梗塞，うっ血性心不全，心伝導障害，肺塞栓，血栓性静脈炎，脳卒中，肺水腫**：心筋梗塞（0.1%未満），うっ血性心不全（0.1

％未満），心伝導障害（頻度不明），肺塞栓（0.1％），血栓性静脈炎（0.4％），脳卒中（0.1％未満），肺水腫（0.1％未満）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止すること。

7) **難聴，耳鳴**：難聴（0.2％），耳鳴（0.5％）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，消化管穿孔，消化管出血，消化管潰瘍**：消化管壊死（頻度不明），消化管穿孔（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（0.1％未満），偽膜性大腸炎（頻度不明），虚血性大腸炎（頻度不明）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（1.6％），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（4.0％），黄疸（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。

12) **膵炎**：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，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) **急性腎障害**：急性腎障害（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) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**：中毒性表皮壊死融解症（頻度不明），皮膚粘膜眼症候群（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。

16) **腫瘍崩壊症候群**：腫瘍崩壊症候群（頻度不明）があらわれることがあるので，血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど，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投与を中止し，適切な処置（生理食塩液，高尿酸血症治療剤等の投与，透析等）を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

17) **白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）**：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）があらわれることがあるので，歩行時のふらつき，痙攣，頭痛，視覚障害，高血圧，意識障害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

| 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（35.1％），食道炎*，粘膜炎*，腹水*，腸間膜血栓症* | 下痢，食欲不振，口内炎，便秘 | 消化不良，鼓腸放屁，胃炎，腹部膨満感，直腸疼痛，嚥下障害，歯肉炎，直腸障害，口唇炎，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 |
| 泌尿器 | | 電解質異常，BUN上昇 | クレアチニン上昇，蛋白尿，排尿困難，血尿，尿失禁，尿閉，出血性膀胱炎 |
| 皮膚 | 脱毛（45.3％），斑状丘疹性皮疹*，強皮症様変化*，亜急性皮膚エリテマトーデス* | | そう痒，皮膚疾患，爪の障害，皮膚潰瘍，蕁麻疹，皮膚炎，色素沈着，皮膚乾燥，表皮剥離，皮膚腫脹，爪変色 |
| 精神神経系 | | | めまい，不眠，不安，うつ病，傾眠，思考異常，振戦，失神，激越，神経学的疾患，痙攣，運動失調，健忘症，緊張低下，意識障害，寡動，言語障害，緊張亢進，精神症状，譫妄，眼振，不随意運動，嗄声，気分変動 |
| 感覚器 | 暗点*，黄斑浮腫* | | 味覚倒錯，味覚喪失，視力異常，眼疾患，結膜炎，耳痛，眼痛，霧視，流涙増加，眼精疲労，飛蚊症，眼乾燥，角膜炎，舌異常感，結膜出血，光視症 |
| 呼吸器 | | 呼吸困難 | 低酸素症，咳増加，喀痰増加，咽頭不快感 |
| 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，さむけ，体重増加，体重減少 |