2023 年 7 月改訂（第 18 版）

日本標準商品分類番号
87424

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

タキソイド系抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 注射用ドセタキセル

タキソテール®点滴静注用80mg
タキソテール®点滴静注用20mg

TAXOTERE® for I.V. Infusion

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	タキソテール点滴静注用80mg： 1バイアル 2mL中 日局ドセタキセル水和物 85.35mg含有 タキソテール点滴静注用20mg： 1バイアル0.5mL中 日局ドセタキセル水和物 21.34mg含有
一般名	和名：ドセタキセル水和物（JAN） 洋名： Docetaxel Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日 ：2009年 6月26日 薬価基準収載年月日 ：2009年 9月25日 販売開始年月日 ：1997年 6月20日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL：0120－109－905 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本ＩＦは 2023 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

――日本病院薬剤師会――

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「Ⅻ．参考資料」、「ⅩⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
1．開発の経緯 1
2．製品の治療学的特性 1
3．製品の製剤学的特性 2
4．適正使用に関して周知すべき特性 2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
(1) 承認条件 3
(2) 流通・使用上の制限事項 3
6．ＲＭＰの概要 3

Ⅱ．名称に関する項目
1．販売名 4
(1) 和名 4
(2) 洋名 4
(3) 名称の由来 4
2．一般名 4
(1) 和名（命名法） 4
(2) 洋名（命名法） 4
(3) ステム（stem） 4
3．構造式又は示性式 4
4．分子式及び分子量 4
5．化学名(命名法)又は本質 5
6．慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ．有効成分に関する項目
1．物理化学的性質 6
(1) 外観・性状 6
(2) 溶解性 6
(3) 吸湿性 6
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 6
(5) 酸塩基解離定数 6
(6) 分配係数 6
(7) その他の主な示性値 6
2．有効成分の各種条件下における安定性 7
3．有効成分の確認試験法、定量法 8

Ⅳ．製剤に関する項目
1．剤形 9
(1) 剤形の区別 9
(2) 製剤の外観及び性状 9
(3) 識別コード 9
(4) 製剤の物性 9
(5) その他 9
2．製剤の組成 9
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 9
(2) 電解質等の濃度 9
(3) 熱量 10
3．添付溶解液の組成及び容量 10
4．力価 10
5．混入する可能性のある夾雑物 10
6．製剤の各種条件下における安定性 11
7．調製法及び溶解後の安定性 12
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 14
9．溶出性 14
10．容器・包装 15
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 15
(2) 包装 15
(3) 予備容量 15
(4) 容器の材質 15
11．別途提供される資材類 15
12．その他 15

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果 16
2．効能又は効果に関連する注意 16
3．用法及び用量 16
(1) 用法及び用量の解説 16
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 17
4．用法及び用量に関連する注意 17
5．臨床成績 18
(1) 臨床データパッケージ 18
(2) 臨床薬理試験 18
(3) 用量反応探索試験 18
(4) 検証的試験 18
1) 有効性検証試験 18
2) 安全性試験 18
(5) 患者・病態別試験 18
(6) 治療的使用 19
1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 19
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 19
(7) その他 20

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 24
2．薬理作用 24
(1) 作用部位・作用機序 24
(2) 薬効を裏付ける試験成績 25
(3) 作用発現時間・持続時間 40

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移 41
(1) 治療上有効な血中濃度 41
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 41
(3) 中毒域 42
(4) 食事・併用薬の影響 42
2．薬物速度論的パラメータ 42
(1) 解析方法 42

(2) 吸収速度定数 42
(3) 消失速度定数 42
(4) クリアランス 42
(5) 分布容積 42
(6) その他 42
3．母集団（ポピュレーション）解析 43
(1) 解析方法 43
(2) パラメータ変動要因 43
4．吸収 43
5．分布 43
(1) 血液－脳関門通過性 43
(2) 血液－胎盤関門通過性 43
(3) 乳汁への移行性 44
(4) 髄液への移行性 44
(5) その他の組織への移行性 44
(6) 血漿蛋白結合率 45
6．代謝 45
(1) 代謝部位及び代謝経路 45
(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率 45
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 45
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 45
7．排泄 45
8．トランスポーターに関する情報 46
9．透析等による除去率 46
10．特定の背景を有する患者 46
11．その他 46

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目
1．警告内容とその理由 47
2．禁忌内容とその理由 47
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 48
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 48
5．重要な基本的注意とその理由 48
6．特定の背景を有する患者に関する注意 49
(1) 合併症・既往歴等のある患者 49
(2) 腎機能障害患者 49
(3) 肝機能障害患者 50
(4) 生殖能を有する者 50
(5) 妊婦 51
(6) 授乳婦 51
(7) 小児等 51
(8) 高齢者 51
7．相互作用 51
(1) 併用禁忌とその理由 52
(2) 併用注意とその理由 52
8．副作用 53
(1) 重大な副作用と初期症状 53
(2) その他の副作用 55
9．臨床検査結果に及ぼす影響 67
10．過量投与 67
11．適用上の注意 67
12．その他の注意 68
(1) 臨床使用に基づく情報 68
(2) 非臨床試験に基づく情報 70

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 71
(1) 薬効薬理試験 71
(2) 安全性薬理試験 71
(3) その他の薬理試験 73
2．毒性試験 73
(1) 単回投与毒性試験 73
(2) 反復投与毒性試験 74
(3) 遺伝毒性試験 74
(4) がん原性試験 74
(5) 生殖発生毒性試験 74
(6) 局所刺激性試験 75
(7) その他の特殊毒性 75

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 76
2．有効期間 76
3．包装状態での貯法 76
4．取扱い上の注意 76
5．患者向け資材 76
6．同一成分・同効薬 76
7．国際誕生年月日 76
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 77
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 77
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 78
11．再審査期間 78
12．投薬期間制限に関する情報 78
13．各種コード 78
14．保険給付上の注意 78

Ⅺ．文献
1．引用文献 79
2．その他の参考文献 81

Ⅻ．参考資料
1．主な外国での発売状況 82
2．海外における臨床支援情報 85

ⅩⅢ．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 88
(1) 粉砕 88
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 88
2．その他の関連資料 88

略語表

なし（個別に各項目において解説する）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

タキソテール（一般名：ドセタキセル水和物）は、サノフィ社（当時ローヌ・プーラン社）と CNRS（Centre National de la Recherche Scientifique：フランス国立科学研究所）の共同研究によって、ヨーロッパイチイ（European yew（*Taxus baccata*）：主に欧州に分布するセイヨウイチイの一種）の針葉抽出物である 10-deacetylbaccatin Ⅲを前駆物質として、1984 年に半合成された抗悪性腫瘍剤である。1987 年より本格的な開発に着手し、欧米での非臨床試験、並びに第Ⅰ相臨床試験の成績を評価・検討した結果、本邦においても 1991 年より第Ⅰ相臨床試験が開始された。前期第Ⅱ相臨床試験以降は中外製薬株式会社との共同で試験を実施し、後期第Ⅱ相臨床試験において、乳癌、非小細胞肺癌に対する有用性が確認され、1996 年 10 月に輸入承認を取得、1997 年 6 月の薬価基準収載をもって発売された。また 2000 年 4 月には胃癌、頭頸部癌、卵巣癌に対する効能又は効果の追加と、貯法の変更が承認され、さらに、2004 年 1 月に食道癌、2005 年 8 月に子宮体癌、2008 年 8 月に前立腺癌に対する効能又は効果が追加承認された。2010 年 11 月には乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌における本剤 75mg/m^2 の用量の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断され、これら 5 癌腫に対する用法及び用量の変更が承認された。

なお、再審査申請を行った結果、2008 年 2 月 26 日（再審査結果通知年月日）、薬事法（現、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された。

２．製品の治療学的特性

1) 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、抗腫瘍効果を発揮する（「Ⅵ．２．薬理作用」の項参照）。

2) 進行・再発乳癌を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験 [1,2]において、48.2%（67/139）の奏効率が得られ、前治療としてアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の施行例においても奏効率は 47.8%（44/92）であった（「Ⅴ．５．臨床成績」の項参照）。

3) 非小細胞肺癌を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験 [3,4]において、21.3%（32/150）の奏効率が得られ、腺癌に対する奏効率は 26.3%（25/95）であった（「Ⅴ．５．臨床成績」の項参照）。

4) 胃癌を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験*[1,*2)]において、17.1%（22/129）の奏効率が得られ、前治療として化学療法の施行例においても奏効率は 19.2%（15/78）であった（「Ⅴ．５．臨床成績」の項参照）。

5) 頭頸部癌を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験*[3)]において、20.6%（13/63）の奏効率が得られ、前治療として化学療法の施行例においても奏効率は 15.2%（7/46）であった（「Ⅴ．５．臨床成績」の項参照）。

6) 卵巣癌（白金製剤による前治療施行例）を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験*[4)]において、23.8%（15/63）の奏効率が得られ、漿液性腺癌に対する奏効率は 25.6%（10/39）であった（「Ⅴ．５．臨床成績」の項参照）。

7) 食道癌（進行・再発）を対象とした第Ⅱ相臨床試験 [5)]において、20.4%（10/49）の奏効率が得られ、前治療として化学療法の施行例においても奏効率は 15.8%（6/38）であった（「Ⅴ．５．臨床成績」の項参照）。

8)子宮体癌(進行・再発)を対象とした第Ⅱ相臨床試験[6]において、31.3%(10/32)の奏効率が得られ、前治療として化学療法の施行例においても奏効率は23.1%(3/13)であった（「Ⅴ．５．臨床成績」の項参照）。

9)前立腺癌(ホルモン不応性、転移性)[7]を対象とした第Ⅱ相臨床試験において、プレドニゾロンとの併用療法で、44.2%(19/43)の奏効率が得られ、ホルモン療法以外の前治療施行例においても奏効率は38.2%(13/34)であった（「Ⅴ．５．臨床成績」の項参照）。

10)本剤の用量規制因子は白血球減少、特に好中球減少であり、重症感染症や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。白血球減少は97.4%(963/989)、好中球減少は95.8%(939/980)といずれも高頻度に認められ、重篤例の発現率は好中球減少においてより高い傾向が認められた。また、70mg/m² の用量では、60mg/m² 投与時に比べ骨髄抑制が強くあらわれた。本剤の投与に際しては頻回に血液検査を行うなど厳重な管理とG-CSF製剤等の適切な対処が必要である（「Ⅷ．８．副作用」の項参照）。

11)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990例及び使用成績調査で検討された。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。発現頻度の高かったものは脱毛、食欲不振、全身倦怠感等であった。重大な副作用として、骨髄抑制、ショック症状、アナフィラキシー、黄疸、肝不全、肝機能障害、急性腎障害、間質性肺炎、肺線維症、心不全、播種性血管内凝固症候群(DIC)、腸管穿孔、胃腸出血、虚血性大腸炎、大腸炎、イレウス、急性呼吸促迫症候群、急性膵炎、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrosis : TEN)、多形紅斑、心タンポナーデ、肺水腫、浮腫・体液貯留、心筋梗塞、静脈血栓塞栓症、感染症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、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現象等が報告されている（「Ⅷ．８．副作用」の項参照）。

３．製品の製剤学的特性

1) ヨーロッパイチイの針葉抽出物から半合成された、構造中にタキサン環を有する日本初のタキソイド系抗悪性腫瘍剤である。

2) 本剤には、溶解液（13%エタノール溶液）が添付されており、使用時に溶解して用いる（「Ⅳ．７．調製法及び溶解後の安定性」の項参照）。

3) アルコールを使用しない、生理食塩液又は5 %ブドウ糖液による調製法②の方法がある（「Ⅳ．７．調製法及び溶解後の安定性」の項参照）。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
ＲＭＰ	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

Ⅰ．概要に関する項目

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

設定されていない

「Ⅴ．5．(6)．2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

タキソテール®点滴静注用 80mg

タキソテール®点滴静注用 20mg

(2) 洋名

TAXOTERE® for I. V. Infusion

(3) 名称の由来

Taxotere

taxo ：イチイの学名である Taxus に由来

tere ：13 位側鎖の一部である *tert*-ブチルカルバメートに由来

２．一般名

(1) 和名（命名法）

ドセタキセル水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

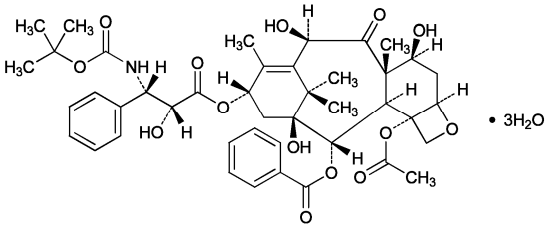
Docetaxel Hydrate（JAN）

docetaxel（INN）

(3) ステム（stem）

タキサン系(taxanes)抗悪性腫瘍薬：- taxel

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{43}H_{53}NO_{14}\cdot 3H_2O$

分子量：861.93

Ⅱ．名称に関する項目

５．化学名（命名法）又は本質

（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（JAN）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号　RP56976（日本、欧州など）
　　NSC628503（米国など）

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

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。

ドセタキセル水和物の各種溶媒に対する溶解性（測定温度：約 25℃）

溶　媒	溶解度（mg/mL）	ドセタキセル水和物 1g の溶解に必要な溶媒量（mL）	日本薬局方の表現
N,N-ジメチルホルムアミド	240	4.17	溶けやすい
エタノール（99.5）	101	9.9	溶けやすい
メタノール	50	20	やや溶けやすい
ジクロロメタン	40	25	やや溶けやすい
水	0.002	500,000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

20～25℃、20～100％RH において、吸湿性を示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

明確な融点は認められなかった。

(5) 酸塩基解離定数

有機溶媒－水の混合溶媒系での外挿法による測定において、pH2.5～10.5 の間で明確な pKa は示さなかった。

(6) 分配係数

log P＝3.2（水－オクタノール系）

(7) その他の主な示性値

旋光度［α］$^{20}_{D}$：-39～-41°（脱水及び脱溶媒物に換算したもの 0.2 g, メタノール, 20 mL, 100 mm）

Ⅲ．有効成分に関する項目

２．有効成分の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性

光によって分解する。以下に各種条件下における安定性を示す。

各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH 遮光	60 ヵ月	ポリエチレン袋二重 (外：プラスチック製ドラム)	安定であった。
苛酷試験	温度	35℃ 遮光	18 ヵ月	褐色ガラス製気密容器	わずかに水分量の減少傾向、1ロットで12ヵ月後に含量低下を認めたが、その他の試験項目は経時的な変化は認められず、安定であった。
			12 ヵ月	ポリエチレン袋（缶入り）	
	湿度	35℃ 90%RH 遮光	12 ヵ月	褐色ガラス製容器（ふた開放）	1ロットで12ヵ月後に含量低下を認めたが、その他の試験項目は経時的な変化は認められず、安定であった。
			12 ヵ月	ポリエチレン袋（ふた開放）	
	光	白色灯下 (7,500 lx)	160 時間	蒸発皿（開放）	経時的に分解物の増加及び含量の低下を認めた。

(2)強制劣化条件下における分解性

本品の 4%ポリソルベート 80 溶液を 45℃で 11 日間保存したところ、56.0%に含量が低下し、分解生成物が検出された。

(3)分解生成物

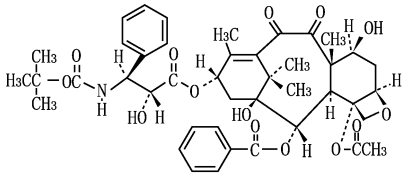
苛酷試験、溶液状態及び強制劣化条件下で認められた主な分解生成物は、次の 3 種である。

分解生成物①

化学名：4-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1,7β,13α-trihydroxy-9,10-dioxo-tax-11-ene,13-ester with (2*R*,3*S*)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-phenylisoserine

分子量：805.88

構造式：

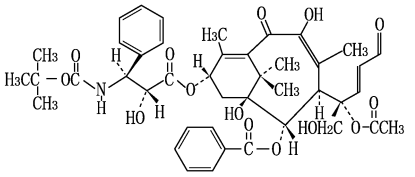


分解生成物②

化学名：6α-benzoyloxy-5-[1-(E-3-formyl-1-hydroxymethyl-1α-acetoxy)allyl]-3,7β,9α-trihydroxy-4,10,11,11-tetramethyl-2-oxo-bicyclo[5.3.1]undeca-3,10-diene,9-ester with (2*R*,3*S*)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-phenylisoserine

分子量：805.88

構造式：

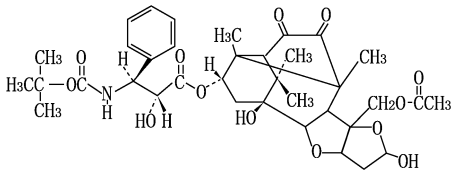


分解生成物③

化学名：4a-acetoxymethyl-3,7α,8aβ-trihydroxy-4c,6b,9,9-tetramethyl-5,6-dioxo-perhydrotricyclo[5.3.1.0 4,8]undecano[2',3':5,4]furo[3,2-d]furane,7-ester with (2*R*,3*S*)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-phenylisoserine

分子量：701.77

構造式：



３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「ドセタキセル水和物」の確認試験による。

定量法

日本薬局方「ドセタキセル水和物」の定量法による。

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解して用いる注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

タキソテール点滴静注用バイアル※

販　売　名		タキソテール 点滴静注用 80mg	タキソテール 点滴静注用 20mg
成　分		1 バイアル中の分量	
		2 mL	0.5 mL
有効成分	日局ドセタキセル水和物 （ドセタキセルとして）	85.35 mg (80 mg)	21.34 mg (20 mg)
性　　状		黄色～だいだい黄色澄明の粘稠性のある液	

※本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。「7. 調製法及び溶解後の安定性」参照

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：3.0～4.0（本品の 10 w/w%水溶液について測定したとき）

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

（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）

比重（日局「比重測定法」による）：1.08～1.09

(5) その他

容器中の特殊な気体（窒素置換等）の有無：窒素

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

添加物

販　売　名		タキソテール 点滴静注用 80mg	タキソテール 点滴静注用 20mg
成　分		1 バイアル中の分量	
		2 mL	0.5 mL
有効成分	日局ドセタキセル水和物 （ドセタキセルとして）	85.35 mg (80 mg)	21.34 mg (20 mg)
添 加 物	ポリソルベート 80	適量	適量

※本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。「7. 調製法及び溶解後の安定性」参照

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液（13%エタノール溶液）※

成　分	1バイアル中の分量	
	6 mL	1.5 mL
日局エタノール	764.4 mg	191.1 mg
性　状	無色澄明の液	

※本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充塡されている。「7. 調製法及び溶解後の安定性」参照

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

イチイ針葉からの抽出時、及び合成過程で生成すると考えられる主な混在物は次の 3 種である。

合成由来混在物①

化学名：4-acetoxy-2α-benzoyloxy-13α-cyclohexylcarbamoyloxy-5β,20-epoxy-1,7β,10β-trihydroxy-9-oxo-tax-11-ene

合成由来混在物②

化学名：4-acetoxy-5β,20-epoxy-1,7β,10β,13α,-tetrahydroxy-2α-[(Z)-2-methylbut-2-enoyloxy]-9-oxo-tax-11-ene,13-ester with (2*R*,3*S*)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-phenylisoserine

合成由来混在物③

化学名：4-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1,7β,10β,13α,19-pentahydroxy-9-oxo-tax-11-ene,13-ester with (2*R*,3*S*)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-phenylisoserine

６．製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件（包装形態）		80 mg バイアル		20 mg バイアル	
			外観	表示量に対する量（%）	外観	表示量に対する量（%）
苛酷	11,000 lx 無色透明バイアル	開始時	黄色澄明の粘稠性の液	97.8－ 99.1	黄色澄明の粘稠性の液	98.5－ 98.7
		6 時間	変化なし	95.8－ 96.6	変化なし	93.6－ 94.7
加速	40℃、75%RH 遮光、正立 無色透明バイアル	開始時	黄色澄明の粘稠性の液	98.4－101.9	黄色澄明の粘稠性の液	98.7－102.2
		6 ヵ月	変化なし	97.9－100.3	変化なし	92.9－ 99.9
	30℃、60%RH 遮光、正立 無色透明バイアル	開始時	黄色澄明の粘稠性の液	98.4－101.9	黄色澄明の粘稠性の液	98.7－102.2
		12 ヵ月	変化なし	95.7－101.2	変化なし	96.7－100.0
長期保存	25℃、60%RH 遮光、正立 無色透明バイアル	開始時	黄色澄明の粘稠性の液	98.4－101.9	黄色澄明の粘稠性の液	98.7－102.2
		24 ヵ月	変化なし	98.1－ 99.2	変化なし	97.6－ 99.1
その他の試験	40℃、75%RH 遮光、倒立 無色透明バイアル	開始時	黄色澄明の粘稠性の液	97.7－ 98.3	黄色澄明の粘稠性の液	98.5－ 98.7
		6 ヵ月	変化なし	97.9	変化なし	95.1－ 95.3
	25℃、60%RH 遮光、倒立 無色透明バイアル	開始時	黄色澄明の粘稠性の液	97.7－ 98.3	黄色澄明の粘稠性の液	98.5－ 98.7
		6 ヵ月	変化なし	99.7－ 99.8	変化なし	99.7－100.1
	−80℃ ⇔ 室温※ 遮光、正立 無色透明バイアル	保存前	―	100.8－102.4	―	101.4－101.8
		保存後	―	101.8－101.9	―	101.6－101.9
	8℃ 遮光、正立 無色透明バイアル	開始時	黄色澄明の粘稠性の液	98.4－101.9	黄色澄明の粘稠性の液	98.7－102.2
		24 ヵ月	変化なし	99.8－100.9	変化なし	99.4－102.3

※ −80℃（6 日）→ 室温（3 時間）→ −20℃（2 日）→ 室温（3 時間）→ −80℃（2 日）

Ⅳ．製剤に関する項目

７．調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

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塡されているので、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※1。

実充塡量

バイアル	実充塡量	
	80 mg 製剤	20 mg 製剤
タキソテール点滴静注用 （ドセタキセルとして）	2.36 mL （94.4 mg）	0.61 mL （24.4 mg）
添付溶解液 （日局エタノール）	7.33 mL （933.8 mg）	1.98 mL （252.3 mg）

調製法①

(1) タキソテール点滴静注用バイアルに、添付溶解液全量（80mg バイアル；約 7mL※2、20mg バイアル；約 1.8mL※2）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) タキソテール点滴静注用の 80mg バイアルには 7mL※2、20mg バイアルには 1.8mL※2 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。

※1：詳しい調製法については、次頁の調製方法を参照

※2：過量充塡によるため

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。

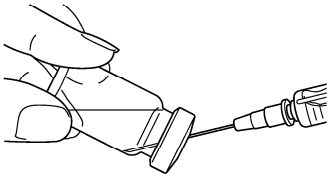
調製法①　添付溶解液を使用する場合

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。**

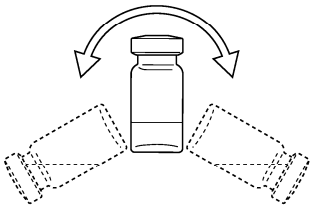
1 タキソテール点滴静注用と添付溶解液（20mg製剤と80mg製剤）
タキソテール点滴静注用バイアル及び添付溶解液を用意する。

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）

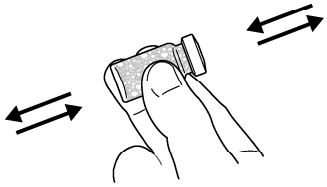
調製法②　添付溶解液を使用しない場合

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。

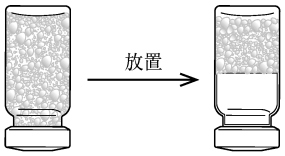
1 タキソテール点滴静注用（20mg製剤と80mg製剤）と調製用輸液
タキソテール点滴静注用バイアルと調製用の生理食塩液又は５％ブドウ糖液を用意する。

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。

溶解後の安定性

1）添付溶解液溶解後の安定性（プレミックス液※）

		開始時	4 時間後	8 時間後	24 時間後
室温	性　状	黄色澄明な粘稠性のある液	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	3.63	3.62	3.59	3.69
	薬剤濃度（mg/mL）	9.79	9.34	9.92	9.91
	不溶性微粒子 10μm 以上 25μm 以上	 237 11	 － －	 474 21	 － －
4℃	性　状	黄色澄明な粘稠性のある液	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	3.63	3.60	3.61	3.67
	薬剤濃度（mg/mL）	9.79	9.94	9.89	9.87
	不溶性微粒子 10μm 以上 25μm 以上	 237 11	 － －	 378 8	 － －

※本剤 1 バイアルに対応する添付溶解液 1 バイアルにて調製した溶液
（ドセタキセル濃度が 10mg/mL に設定される）

2）輸液混和後の安定性

輸　液	試験項目		混和時	1hr	4hr	6hr
生理食塩液	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	濃度※1 (mg/mL)	0.31※3	0.28-0.32	0.28-0.31	0.28-0.30	－
		0.88※3	0.83-0.92	0.83-0.90	0.84-0.91	－
5%ブドウ糖液	外　観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	濃度※2 (mg/mL)	0.31※3	0.29-0.32	0.31-0.32	0.30-0.32	－
		0.88※3	0.85-0.88	0.85-0.89	0.86-0.89	－

※1　容器材質：PVC 製（Baxter 社、Biosedra 社）、ポリオレフィン製（McGaw 社）、ガラス製（Baxter 社）
※2　容器材質：PVC 製（Baxter 社）、ポリオレフィン製（McGaw 社）、ガラス製（Baxter 社）
※3　0.31（0.88）mg/mL = 250 mL の輸液中ドセタキセル 77.8（220）mg に相当

14. 適用上の注意　抜粋
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 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。

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

特になし

(2) 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)

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル瓶：無色透明のガラス製バイアル

ゴ　ム　栓：テフロンコーティングしたクロロブチルゴム製

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

〇乳癌
〇非小細胞肺癌
〇胃癌
〇頭頸部癌
〇卵巣癌
〇食道癌
〇子宮体癌
〇前立腺癌

２．効能又は効果に関連する注意

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。

（解説）

5.1 国内において、本剤における第Ⅱ相臨床試験[6)]では進行（StageⅢ、Ⅳ）・再発子宮体癌症例を対象としたため、設定した。

5.2 海外[8)]及び国内臨床試験[7)]ではホルモン不応性転移性前立腺癌の患者を対象に実施した（承認時）。

遠隔転移を有する前立腺癌患者等を対象に、本剤及びアンドロゲン除去療法（以下、「ADT」）を併用した海外第Ⅲ相試験（STAMPEDE 試験[9)]、CHAARTED 試験[10)]等）が実施され、それらの結果より、本剤及び ADT の併用の有効性が示されたこと等から 2021 年 9 月に改訂した。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6.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/m²（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/m² 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/m²（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/m² とする。
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/m²（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/m²（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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌：第Ⅰ相臨床試験成績に基づき、最大耐量が 70～90 mg/m²、推奨用量が 60mg/m² とされ、その後、それぞれの前期・後期第Ⅱ相臨床試験 [1-4),*1-3)]が実施され、抗腫瘍効果が示されたことから設定した。

卵巣癌：V.5.(3) 用量反応探索試験の項参照

食道癌：第Ⅰ相臨床試験成績に基づき、最大耐量が 70～90 mg/m²、推奨用量は 60 mg/m² と設定され、再発食道癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験 [5)]の結果、70mg/m² で抗腫瘍効果が示されたことから設定した。

子宮体癌：第Ⅱ相臨床試験 [6)]の結果、70mg/m² で抗腫瘍効果が示されたことから設定した。

2010 年、海外における承認状況及び国内外の公表文献等に基づいて申請を行い、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌に対する本剤 75mg/m² の用量の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断され、「用法及び用量」の変更が承認された。

前立腺癌：国内第Ⅱ相臨床試験 [7)]の用法及び用量（ドセタキセル 70mg/m² 3 週毎投与＋プレドニゾロン 5mg1 日 2 回連日経口投与、）では、腫瘍縮小効果と PSA 減少効果が認めらた。一方、海外第Ⅲ相臨床試験では、ドセタキセル 75mg/m² 3 週毎投与＋プレドニゾン 5mg 1 日 2 回連日経口投与で延命効果が示された。以上の試験結果をふまえ、ドセタキセル 75mg/m² の 3 週毎投与を用法及び用量として設定した。

４．用法及び用量に関連する注意

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/mm³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］

（解説）

7.1 骨髄抑制のある患者への本剤投与は、重篤な白血球減少、好中球減少を引き起こすことが予測され、感染症の誘発又は増悪の可能性があり、ときに致命的な経過をたどることが予測されることや、重篤例では治療関連死も認められている。骨髄抑制の認められる患者への投与に際しては Grade 0（好中球数 2,000/mm³ 以上）以外は投与を延期する必要がある。以上のことから本項を設定した。

7.2 「V.治療に関する項目 5-(7)その他」参照

Ⅴ．治療に関する項目

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

外国において 1990 年より点滴時間と投与間隔の異なる 5 つの第Ⅰ相臨床試験[11-15]が実施され、外国における第Ⅱ相臨床試験のための推奨用量は 3 週間間隔 1 時間点滴投与とされた。

第Ⅰ相臨床試験

試験	投与間隔（週）	投与量（mg/m²）	点滴時間（hr）	MTD（mg/m²/ｺｰｽ）	DLT	推奨用量（mg/m²/コース）
TAX001[11]	2～3	5～115	1～2	115	白血球減少，好中球減少	100
TAX002[12]	3	10～ 90	24	90	好中球減少，口内炎	
TAX003[13]	3	1～ 16（5日連続）	1	80	口内炎を伴う顆粒球減少	14×5
TAX004[14]	3	5～100	6	100	好中球減少	－
		100～115	2～3	115	好中球減少	100
TAX005[15]	3	10～ 65（1，8日目）	1	110	倦怠感，瘙痒感，アナフィラキシー	50×2

MTD：Maximum Tolerated Dose（最大耐用量）、DLT：Dose Limiting Toxicity（用量規制毒性）

本邦における第Ⅰ相臨床試験は、外国で推奨された 3 週間間隔 1 時間点滴投与を参考に、3～4 週間間隔 1 時間以上で点滴投与した際の推奨用量の探索を目的に実施され[16]、DLT（Dose Limiting Toxicity：用量規制毒性）は白血球減少、好中球減少、MTD（Maximum Tolerated Dose：最大耐用量）は 70～90 mg/m²、推奨用量は 60 mg/m² とされた。

(3) 用量反応探索試験

卵巣癌における前期第Ⅱ相臨床試験[17]結果は奏効率 2.3％（1/44）であり、これは外国（100mg/m²）における報告[18]を大きく下回るものであったことから、投与量が不十分であったことが推測されたため、卵巣癌に対して初回投与量を増量することが可能かどうかを安全性、有効性を勘案した上で検討する用量増加パイロット試験が実施され[19]、70mg/m² の初回投与量について安全性及び有効性が確認された。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査における安全性評価症例3,281例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は3,093例（94.3%）に認められた。主な副作用は、食欲不振1,908例（58.2%）、脱毛1,859例（56.7%）、全身倦怠感1,629例（49.6%）、悪心1,592例（48.5%）、嘔吐1,587例（48.4%）等であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少 2,634 例（80.3%）、好中球減少 2,423 例（73.8%）、ヘモグロビン減少 1,525 例（46.5%）等であった。（再審査終了時）

①乳癌･非小細胞肺癌･胃癌･頭頸部癌･卵巣癌

再審査の結果、本剤の有効性、安全性等については特に問題ない（有用性が認められる）とされ、現行の効能又は効果、用法及び用量に変更はなかった。

②食道癌

放射線併用療法における安全性調査のための特定使用成績調査を実施した。その結果、現行の効能又は効果、用法及び用量の変更を要する事項は認められなかった。

③子宮体癌

安全性調査のための特定使用成績調査を実施した。その結果、現行の効能又は効果、用法及び用量の変更を要する事項は認められなかった。

④前立腺癌

安全性調査のための特定使用成績調査を実施した。その結果、現行の効能又は効果、用法及び用量の変更を要する事項は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

乳癌及び非小細胞肺癌を対象とした比較臨床試験（市販後臨床試験）の実施が承認条件とされていたために、以下の2試験が実施された。

①＜外国データ＞転移性乳癌に対する初回治療としてのタキソテール･ドキソルビシン併用療法及びドキソルビシン・シクロホスファミド併用療法の多施設共同第Ⅲ相無作為化比較試験[20)]

AT 群：ドキソルビシン 50mg/m^2、タキソテール75 mg/m^2

AC 群：ドキソルビシン 60mg/m^2、シクロホスファミド600mg/m^2

	AT 群（n=214）	AC 群（n=215）
TTP 中央値	37.3 週	31.9 週
MST	22.5 ヵ月	21.7 ヵ月
奏効率	59%	47%

TTP：Time to Progression（治療効果持続期間）、MST：Median Survival Time（生存期間中央値）

Primary Endpoint である TTP において、有意差（log-rank；p=0.014）が認められた。

主な副作用は、AT 群では好中球減少、発熱性好中球減少、脱毛、悪心、嘔吐、粘膜炎、全身倦怠感、下痢等、AC 群では好中球減少、脱毛、悪心、嘔吐、粘膜炎、全身倦怠感等であった。

②非小細胞肺癌に対するタキソテール･シスプラチン併用療法及びビンデシン･シスプラチン併用療法の無作為化比較試験[21)]

DC 群：タキソテール 60 mg/m² (day1)、シスプラチン 80 mg/m² (day1)

VdsC 群：ビンデシン 3 mg/m² (day1,8,15)、シスプラチン 80 mg/m² (day1)

	DC 群(n=156)	VdsC 群(n=155)
2 年生存率	24.4%	12.3%
MST	11.3 ヵ月	9.6 ヵ月
奏効率	37%	21%

MST：Median Survival Time (生存期間中央値)

Primary Endpoint である Survival において、有意差(log-rank；p=0.014)が認められた。主な副作用は、DC 群では好中球減少、悪心・嘔吐、全身倦怠感、下痢等、VdsC 群では好中球減少、貧血等であった。

(7) その他

1) 国内臨床成績

①単剤投与時の臨床効果

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌及び頭頸部癌について本剤の単独投与による後期第Ⅱ相臨床試験が 60mg/m² の用量で実施され、増減量（50～70mg/m²）の行われた症例（乳癌 21 例、非小細胞肺癌 32 例、胃癌 13 例、頭頸部癌 10 例）を含む奏効率は、乳癌 48.2%(67/139)[1,2)]、非小細胞肺癌 21.3%(32/150)[3,4)]、胃癌 17.1%(22/129)*[1,*2)]、頭頸部癌 20.6%(13/63)*[3)]であった。卵巣癌、食道癌、子宮体癌における本剤の単独投与による後期第Ⅱ相臨床試験は 70mg/m² の用量で行われ、奏効率は、卵巣癌 23.8%(15/63)*[4)]、食道癌 20.4%(10/49)[5)]、子宮体癌 31.3%(10/32)[6)]であった。

後期第Ⅱ相臨床試験における臨床効果(単剤投与)

癌　腫	試験	例数	CR†1	PR†2	奏効率(%)
乳　癌	A	67	3	32	52.2
	B	72	5	27	44.4
	合計	139	8	59	48.2
非小細胞肺癌	A	75	0	18	24.0
	B	75	0	14	18.7
	合計	150	0	32	21.3
胃　癌	A	66	1	12	19.7
	B	63	0	9	14.3
	合計	129	1	21	17.1
頭頸部癌	－	63	1	12	20.6
卵巣癌	－	63	1	14	23.8
食道癌	－	49	0	10	20.4
子宮体癌	－	32	1	9	31.3

†1　CR：complete response(完全奏効)　　†2　PR：partial response(部分奏効)

②併用投与時の臨床効果

前立腺癌（ホルモン不応性、転移性）における本剤とプレドニゾロン併用投与による後期第Ⅱ相臨床試験は 70mg/m² の用量で行われ、奏効率は 44.2%（19/43）[7]であった。

後期第Ⅱ相臨床試験における臨床効果（併用投与）

癌腫	試験	例数	CR	PR	奏効率（%）
前立腺癌	－	43	0	19	44.2

③国内臨床試験における安全性

単独投与及びホルモン不応性転移性前立腺癌におけるプレドニゾロンとの併用による国内臨床試験において、治療関連死の疑われた症例が全投与症例 1,072 例中 14 例（1.3%）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。

なお、前立腺癌においては、安全性評価症例 43 例中、Grade 3 以上の感染症が 10 例（23.3%）、間質性肺炎が 2 例（4.7%）と高い割合で認められた。

（承認時及び効能追加時）

副作用

副作用は、国内前・後期第Ⅱ相臨床試験における安全性評価症例 990 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			
用　量	60mg/m² ※7		70mg/m² ※8		70mg/m² ※9		70mg/m²（前立腺癌）※10	
副作用	全体	Grade 3-4	全体	Grade 3-4	全体	Grade 3-4	全体	Grade 3-4
脱毛	77.5%（585）	16.7%（126）	71.8%（79）	23.6%（26）	93.9%（77）	—※11	88.4%（38）	—※11
食欲不振	59.9%（452）	10.9%（82）	50.9%（56）	9.1%（10）	72.0%（59）	18.3%（15）	65.1%（28）	2.3%（1）
全身倦怠感	53.8%（406）	8.7%（66）	53.6%（59）	10.0%（11）	81.7%（67）	11.0%（9）	53.5%（23）	0.0%（0）
悪心	47.8%（361）	6.9%（52）	48.2%（53）	9.1%（10）	51.2%（42）	4.9%（4）	32.6%（14）	0.0%（0）
嘔吐					25.6%（21）	3.7%（3）	11.6%（5）	0.0%（0）
発熱	46.0%（347）	0.9%（7）	45.5%（50）	0.0%（0）	28.0%（23）	0.0%（0）	7.0%（3）	0.0%（0）
下痢	22.8%（172）	2.9%（22）	20.9%（23）	0.0%（0）	48.8%（40）	7.3%（6）	30.2%（13）	0.0%（0）
感染症	2.0%（15）	0.8%（6）	0.0%（0）	0.0%（0）	23.2%（19）	11.0%（9）	72.1%（31）	23.3%（10）

※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：前立腺癌 43 例
※11：NCI-CTC では Grade 3-4 の評価基準がない

臨床検査値異常

国内前・後期第 II 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/m² の用量では、60mg/m² 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。

主たる臨床検査値異常発現率

検査項目		60mg/m²	70mg/m²※12	70mg/m²（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/mm³ 未満	65.3%（492/754）	81.8%（157/192）	81.4%（35/43）
	1,000/mm³ 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/mm³ 未満	84.6%（632/747）	90.0%（171/190）	93.0%（40/43）
	500/mm³ 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）
	8.0 g/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）
	50×10³/μL 未満	3.2%（24/753）	1.6%（3/192）	0.0%（0/43）
AST（GOT）上昇	全体	20.1%（151/752）	31.8%（61/192）	39.5%（17/43）
	501 U 以上	0.4%（3/752）	0.0%（0/192）	0.0%（0/43）
ALT（GPT）上昇	全体	20.2%（152/753）	26.6%（51/192）	46.5%（20/43）
	501 U 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）	—※13
	61 mg/dL 以上	0.7%（5/754）	0.5%（1/192）	—※13

※12：卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌
※13：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	好中球数の Nadir※14	Nadir までの期間	Nadir から 2,000/mm³ 以上に回復するまでの期間
60mg/m²	527.5/mm³	9 日	8 日※16
70mg/m²※15	412.0/mm³	8 日	6 日※17
70mg/m²（前立腺癌）	594.0/mm³	9 日	6 日※18

※14：コース内最低値
※15：卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌
※16：全 1,544 コース中 587 コース（38.0%）で G-CSF 製剤を使用
※17：全 439 コース中 281 コース（64.0%）で G-CSF 製剤を使用
※18：全 120 コース中 70 コース（58.3%）で G-CSF 製剤を使用

2）海外臨床成績

①海外第Ⅲ相臨床試験：TAX327 試験 [8)]

ホルモン不応性転移性前立腺癌におけるプレドニゾン†1 又はプレドニゾロンとの併用による海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤 75mg/m² の 3 週間間隔投与群は、生存期間の延長を示した。

海外第Ⅲ相臨床試験（TAX327 試験）における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†2 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†3	P＝0.009	

†1：国内未承認　　†2：前立腺癌の適応は国内未承認
†3：治療前の疼痛及び Karnofsky PS で調整した層別 log-rank 検定

この臨床試験結果を踏まえて、前立腺癌の用法及び用量については、生存期間延長の効果が示された海外臨床試験における用法及び用量（75mg/m²、及び 3 週間間隔）を用いることが妥当と判断された。

また、本剤 75mg/m² 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 以上で主なものは、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。

②乳癌を対象としたドキソルビシン併用投与試験 [22, 23]

第Ⅰ相試験において、最大耐量はタキソテール 70mg/m²、ドキソルビシン 50mg/m² とされ、第Ⅱ相試験における推奨用量は、タキソテール 60mg/m² day1、ドキソルビシン 50mg/m² day1 の 3 週間ごと投与とされた。両剤の投与順序はドキソルビシンを緩徐に静脈内投与した後、1 時間あけてタキソテールを 1 時間点滴投与で行われた。また、この試験では両薬剤の投与順序に関する検討も行われ、タキソテール投与後のドキソルビシン投与では骨髄毒性が増強することが認められている。

第Ⅱ相試験における奏効率（対完全例）は 70%（26/37；95%信頼区間 53～84%）で、TTF（Time to Treatment Failure：治療成功期間）の中央値は 30.1 週（範囲：3.3～80.7 週）であった。主な副作用（Grade 3 以上）は、好中球減少（93%）、発熱性好中球減少（40%）、ヘモグロビン減少（5%）、血小板減少（3%）、食欲不振（10%）、全身倦怠感（5%）、過敏症（3%）、出血性十二指腸潰瘍（3%）、肝機能障害（3%）、神経障害（3%）であった。

③非小細胞肺癌を対象としたシスプラチン併用投与試験 [24, 25]

第Ⅰ相試験において、最大耐量には至らなかったが第Ⅱ相試験における推奨用量は、タキソテール 60 mg/m² day1、シスプラチン 80mg/m² day1 の 3 週間ごと投与とされた。両剤の投与順序はタキソテール 1 時間点滴投与、3 時間あけた後シスプラチンを 2 時間点滴投与で行われた。

第Ⅱ相試験における奏効率（対適格例）は 42.2%（19/45；95%信頼区間 27.7～57.8%）で、生存期間中央値は 43.3 週、1 年生存率は 38.7%であった。主な副作用（Grade 3 以上）は、白血球減少（53%）、好中球減少（84%）、貧血（13%）、血小板減少（2%）、食欲不振（40%）、全身倦怠感（18%）、悪心/嘔吐（11%）、下痢（11%）、低血圧（2%）であった。

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

パクリタキセル

２．薬理作用

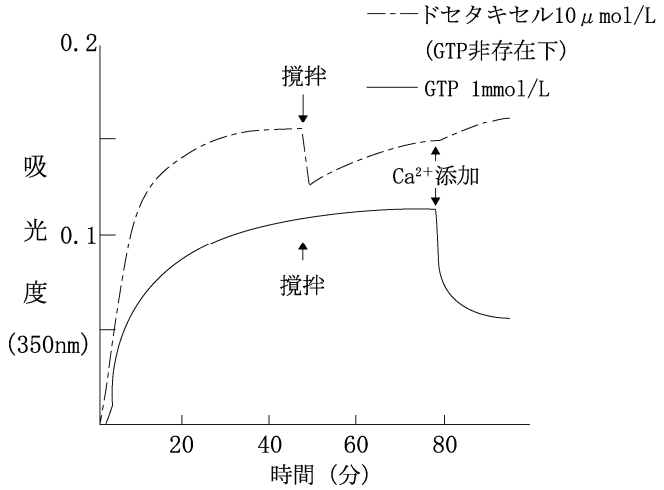
(1) 作用部位・作用機序

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。

1) チューブリン重合促進及び微小管脱重合阻害作用（*in vitro*）[26)]

ドセタキセルがウシ脳微小管蛋白†の重合と脱重合に及ぼす影響を、35℃条件下で吸光度測定により検討した。GTP の非存在下においても、GTP を上回る重合促進作用を示し、微小管の脱重合促進物質である Ca^{2+}（$CaCl_2$：4 mmol/L）を添加した後も脱重合は観察されなかった。

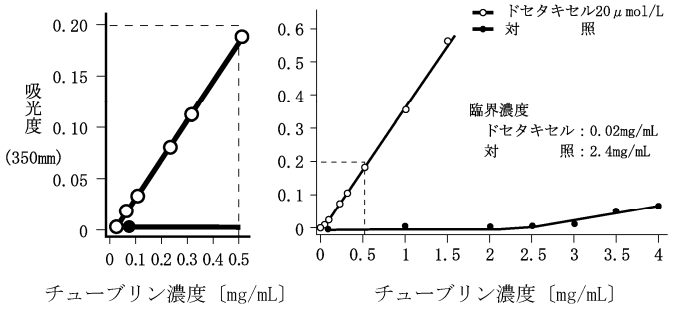
† チューブリン＋微小管結合蛋白質



2) チューブリン重合促進作用（*in vitro*）[*5)]

ドセタキセルがチューブリン重合の臨界濃度†に及ぼす影響を、ブタ脳チューブリンを用い、37℃条件下にて検討した。通常では重合が起こり得ないチューブリン濃度下においても、ドセタキセル存在下ではチューブリン重合が惹起され、その臨界濃度は対照群の 2.4mg/mL に対し、0.02 mg/mL と低値を示した。

† 重合が惹起される最小チューブリン濃度



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro*における細胞増殖阻害作用

①各種培養株化ヒト癌細胞における細胞増殖阻害作用(*in vitro*)[27)]

11 種類の培養株化ヒト癌細胞を用い、ドセタキセル、ドキソルビシン(DOX)、ビンクリスチン(VCR)、エトポシド(VP-16)、シスプラチン(CDDP)の IC_{50}(50%細胞増殖阻害濃度)値を測定した。ドセタキセルは、いずれの細胞株に対しても増殖阻害作用を示し、11 株中 8 株において、5 薬剤の中で最も低い IC_{50} 値を示した。

癌　腫	細胞株	IC_{50}(ng/mL, 24 時間接触後)				
		ドセタキセル	DOX	VCR	VP-16	CDDP
神経芽細胞腫	CHP212	0.13	5.8	9.3	7.3	26.7
	LAN-1	0.16	8.2	6.9	6.5	23.2
	CHP100	0.27	7.2	0.5	5.5	86.0
卵巣嚢胞腺癌	TR170	0.88	9.0	1.1	145.0	42.5
	JA-T	0.94	16.0	3.8	140.0	182.0
	SKOV-3	1.88	30.0	7.8	120.0	424.0
白血病 (リンパ芽球性)	CEM	1.00	−	0.9	92.5	−
精巣奇形腫	SuSa	1.42	1.9	0.2	7.5	40.0
結腸癌	LoVo	2.12	6.0	10.0	30.0	40.0
	COLO205	2.53	10.0	7.0	350.0	10.0
乳　癌	MCF-7	2.50	19.0	0.8	100.0	180.0

②胃癌細胞増殖阻害作用(*in vitro*)[28)]

8 種類の培養株化ヒト胃癌細胞を用い、ドセタキセル、シスプラチンの IC_{50} 値を測定した。ドセタキセルは、いずれの細胞株に対しても細胞増殖阻害作用を示し、シスプラチンより低い IC_{50} 値を示した。

細胞株		IC_{50} (μM)	
		ドセタキセル	シスプラチン
MKN-28	腺癌	0.00064	5.0
MKN-45	腺癌	＜0.00012	21.3
NUGC-4	腺癌	0.0035	4.0
KATO-Ⅲ	腺癌	0.004	2.9
KKLS	腺癌	0.00094	3.7
ST-SA-1	腺癌	0.099	4.3
NAKAJIMA	腺癌	0.00039	3.3
ST-KM	腺癌	0.0005	0.97

MTT 法にて測定、薬剤暴露：72 時間
MTT 法：3-(4,5-ジメチル-2-チアゾイル)-2,5-ジフェニル-2H テトラゾリウムブロマイド法

③頭頸部癌細胞増殖阻害作用（*in vitro*）[29]

3 種類の培養株化ヒト頭頸部癌細胞を用い、ドセタキセル、シスプラチンについて IC_{50} 値を測定した。ドセタキセルは、いずれの細胞株に対しても細胞増殖阻害作用を示し、シスプラチンより低い IC_{50} 値を示した。

細胞株（由来等）	IC_{50}（nmol/L）	
	ドセタキセル	シスプラチン
UM-SCC-11B（咽頭，扁平上皮癌）	＜0.001	3700
UM-SCC-22B（下咽頭，転移巣，扁平上皮癌）	＜0.001	500
UM-SCC-14C（口腔底，再発，扁平上皮癌）	＜0.001	760

SRB 法：スルホローダミン B 蛋白染色法

④卵巣癌細胞増殖阻害作用（*in vitro*）[29]

13 種類の培養株化ヒト卵巣癌細胞を用い、ドセタキセル、シスプラチンの IC_{50} 値を測定した。ドセタキセルは、いずれの細胞株に対しても細胞増殖阻害作用を示し、シスプラチンより低い IC_{50} 値を示した。

細胞株	方法	IC_{50}（nmol/L）	
		ドセタキセル	シスプラチン
TR170	CFA	1.26	142
JA-T		1.29	606
SKOV3		2.85	1,412
TR170	MTT	1.92	456
JA-T		2.05	763
SKOV3		4.03	1,555
TR175		1.85	673
HX/62	SRB	0.72	11,000
SKOV3		0.42	3,900
PXN/94		0.50	2,700
41N		0.62	230
CH1		0.33	160
OVCAR-3		0.48	510

CFA 法 ：コロニー形成法
MTT 法：3-(4,5-ジメチル-2-チアゾイル)-2,5-ジフェニル-2H テトラゾリウムブロマイド法
SRB 法 ：スルホローダミン B 蛋白染色法

⑤食道癌細胞増殖阻害作用（*in vitro*）[30]

4 種類の培養株化ヒト食道癌細胞を用い、ドセタキセル、フルオロウラシル、シスプラチンの IC_{50} 値を測定した。ドセタキセルは、いずれの細胞株に対しても増殖阻害作用を示し、3 薬剤の中で最も低い IC_{50} 値を示した。

細胞株		IC_{50}（μg/mL）		
		ドセタキセル	フルオロウラシル	シスプラチン
T.T	扁平上皮癌（中分化型）	0.00094	0.53	0.49
TE-5	扁平上皮癌（低分化型）	0.00084	0.72	0.85
TE-9	扁平上皮癌（低分化型）	0.00117	1.03	1.40
TE-15	扁平上皮癌（高分化型）	0.00168	1.06	0.45

XTT 法（改良型 MTT 法）にて測定、薬剤暴露：72 時間

⑥ヒト子宮体癌細胞増殖阻害作用（*in vitro*）[31]

4 種類の培養株化ヒト子宮体癌細胞を用い、ドセタキセル、フルオロウラシル、シスプラチン、ドキソルビシンの IC_{50} 値を測定した。ドセタキセルは、いずれの細胞株に対しても増殖阻害作用を示し、4 薬剤の中で最も低い IC_{50} 値を示した。

細胞株		IC_{50}（μg/mL）			
		ドセタキセル	フルオロウラシル	シスプラチン	ドキソルビシン
AN3 CA	未分化型 腺棘細胞癌†	0.00248	＞1.30	2.51	0.11
KLE	低分化型 類内膜腺癌	0.08240	＞1.30	＞3.00	0.19
HEC-1-A	中分化型 類内膜腺癌	0.00494	0.98	＞3.00	0.47
HEC-1-B	中分化型 類内膜腺癌	0.00567	＞1.30	＞3.00	0.30

XTT 法にて測定、薬剤曝露：72 時間
† 扁平上皮への分化を伴う類内膜腺癌

⑦ヒト前立腺癌細胞増殖阻害作用（*in vitro*）[32]

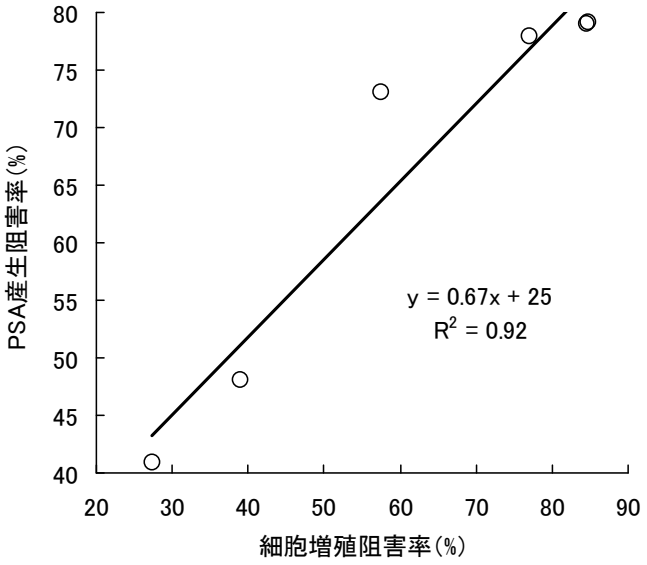
アンドロゲン依存性や分化度の異なる 3 種の前立腺癌細胞株を用い、ドセタキセル、パクリタキセル、エストラムスチン、シスプラチン及びミトキサントロンの IC_{50} 値を測定した。ドセタキセルはいずれの細胞株に対しても細胞増殖阻害作用を示し、5 薬剤の中で最も低い IC_{50} 値を示した。

細胞株	IC_{50}（mol/L）				
	ドセタキセル	パクリタキセル	エストラムスチン	シスプラチン	ミトキサントロン
LNCaP アンドロゲン依存性 PSA*産生	9.0×10^{-10}	1.8×10^{-9}	3.7×10^{-5}	6.1×10^{-6}	4.1×10^{-9}
DU145 **アンドロゲン非依存性** **中分化型**	1.1×10^{-9}	1.5×10^{-9}	3.7×10^{-4}	2.4×10^{-6}	6.2×10^{-9}
PC-3 **アンドロゲン非依存性** **低分化型**	4.2×10^{-9}	8.4×10^{-9}	3.4×10^{-4}	1.1×10^{-5}	5.3×10^{-8}

72 時間の薬物処理後、XTT 法にて測定
＊PSA: 前立腺特異抗原

⑧ヒト前立腺癌細胞における前立腺特異抗原（PSA）産生阻害作用（*in vitro*）[32)]

PSA 産生に対する阻害作用を検討した結果、ドセタキセルは処理濃度に依存して LNCaP 細胞株の培地中 PSA 濃度を低下させた。その PSA 産生阻害作用と細胞増殖阻害作用との間には良好な相関性（相関係数 R^2＝0.92）が認められ、ドセタキセルによる PSA 産生阻害は、細胞増殖阻害作用に起因することが示唆された。

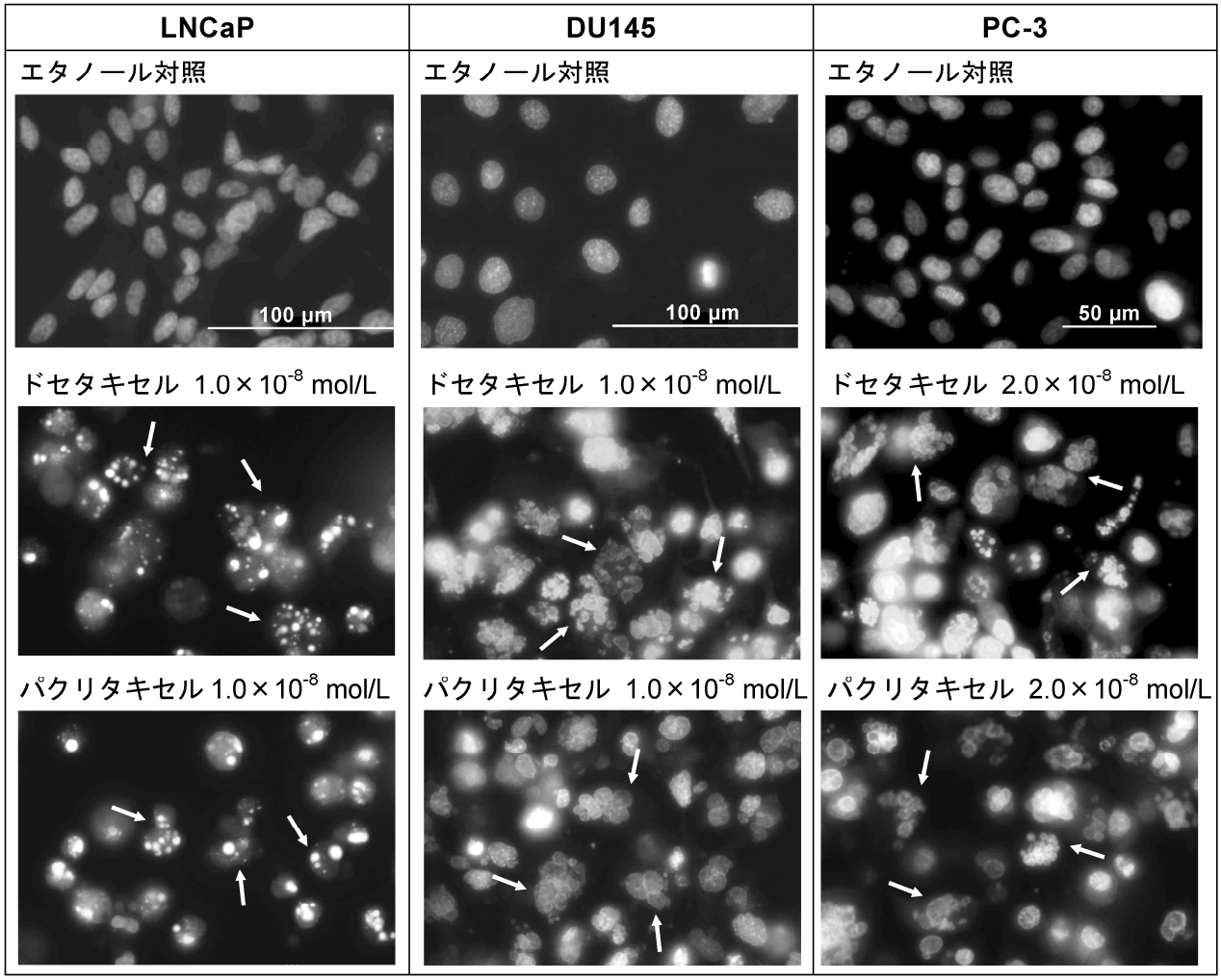


ドセタキセルの増殖阻害作用と PSA 産生阻害作用の相関

72 時間の薬物処理後、細胞増殖は XTT 法、PSA 産生は Enzyme immunoassay 法にて測定

⑨ヒト前立腺癌細胞におけるアポトーシス誘導作用（*in vitro*）[32)]

ドセタキセル又はパクリタキセルで 72 時間処理したヒト前立腺癌細胞株を Hoechst 33342 で染色し、蛍光顕微鏡で核クロマチンの形態変化を観察した。ドセタキセルは全ての細胞株に核内クロマチンの凝集や小胞化した核を多数含むアポトーシスに特徴的な変化を誘導した。



ドセタキセルによる核クロマチンの形態変化

2) *in vivo*における細胞増殖阻害作用

①各種マウス可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果（*in vivo*）[33,*6)]

ドセタキセルの抗腫瘍効果を、マウス可移植性腫瘍 10 種を用いて検討した。10 種中 9 種の腫瘍に対し、ドセタキセルは用量依存性の抗腫瘍効果を示し、種々の腫瘍に対し良好な抗腫瘍効果スペクトラムを示した。そのうち乳癌及び結腸腺癌をはじめとする 7 種の腫瘍に対して高い効果が認められた。

腫　瘍 （腫瘍移植部位-薬剤投与ﾙｰﾄ）	T/C（%）†1 又は ILS（%）†2	薬効判定†3	log cell kill†4	薬効判定†5
MA16/C/sp 乳癌（s.c.-i.v.）	0	++	2.4	+++
Lewis 肺癌（s.c.-i.v.）	5.6	++	1.2	+
C38 結腸腺癌（s.c.-i.v.） 早　期 進行期	 0 -	 ++ -	 全例腫瘍消失 1.7	 ++++†6 ++
C51 結腸腺癌（s.c.-i.v.） 早　期 進行期	 2.4 6.7	 +++ ++	 2.3 1.7	 +++ ++
P03 膵管腺癌（s.c.-i.v.） 早　期 進行期	 0 -	 ++ -	 全例腫瘍消失 1.8	 ++++†6 ++
B16 黒色腫（s.c.-i.v.）	0	++	3.0	++++
Glasgow osteogenic sarcoma （s.c.-i.v.）	27	+	－	－
M5076 histocyte sarcoma （s.c.-i.v.）	51	-	－	－
P388 白血病（i.p.-i.v.）	55†2	+	－	－
L1210 白血病（i.p.-i.v.）	70†2	++	－	－

†1　T/C（%）：薬剤投与群の腫瘍重量中央値/対照群の腫瘍重量中央値×100（%）

†2　ILS（%）：Increase in Life Span（延命率）（%）
（薬剤投与群死亡日数中央値－対照群死亡日数中央値）/（対照群死亡日数中央値）×100

†3　薬効判定は T/C 又は ILS 値に関する NCI の基準に基づいている。

皮下移植腫瘍の場合

T/C (%)	＜10	10 - 42	＞42
薬効判定	++	+	－

P388 の場合

ILS (%)	≧75	74 - 27	＜27
薬効判定	++	+	－

L1210 の場合

ILS (%)	≧50	49 - 25	＜25
薬効判定	++	+	－

++：著効（DN-2 level：開発妥当基準）、+：活性あり、－：活性なし

†4　T/C（%）≦10 の固形腫瘍あるいは進行期癌の場合に算出した。

†5　薬効判定は固形腫瘍の log cell kill 値に関する NCI の基準に基づいている。

log cell kill	＜0.7	0.7 - 1.2	1.3 - 1.9	2.0 - 2.8	2.8＜
薬効判定	-	+	++	+++	++++

†6　C38 では day270 に、P03 では day170 に剖検を実施し、各々7/7 例、6/6 例の腫瘍消失例を確認したことにより薬効判定を行った。

②各種ヌードマウス移植ヒト腫瘍に対する抗腫瘍効果（*in vivo*）[34)]

ドセタキセルの抗腫瘍効果を NCI の *in vivo* プログラムに含まれる 6 種のヒト腫瘍株を用い、ヌードマウス移植により検討した。ドセタキセルは、検討したヒト腫瘍株全てに対して高い抗腫瘍効果を示した。皮下移植の場合、比較的難治性であるといわれている CX-1、KM20L2、並びに LX-1 に対しても増殖遅延作用が強く、MX-1 の場合には全例にて腫瘍が消失し、SK-MEL-2 及び OVCAR-3 の場合にも腫瘍消失が多数認められた。以上のことから、ドセタキセルの抗腫瘍効果スペクトラムの広さが示された。

腫瘍 （移植部位-ルート）	投与ｽｹｼﾞｭｰﾙ†1	用量 （mg/kg）	総投与量 （mg/kg）	抗腫瘍効果				
				PR	CR	消失例数 （剖検日）	T-C†2 （日）	毒性判定†3
CX-1 結腸癌 （s.c.-i.v.）	Q4D×3 （day12～）	33 22 15	99 66 45	－ 6 2	－ 2 1	－ 0（day82） 0	－ 40.7 28.9	Toxic HNTD
KM20L2 結腸癌 （s.c.-i.v.）	Q4D×3 （day14～）	50 33 22 15	150 99 66 45	－ 0 0 0	－ 0 0 0	－ 0（day50） 0 0	－ 19.3 11.0 4.7	Toxic HNTD
LX-1 肺癌 （s.c.-i.v.）	Q4D×3 （day 9～）	33 22 15	99 66 45	－ 0 0	－ 0 0	－ 0（day78） 0	－ 19.0 12.5	Toxic HNTD
MX-1 乳癌 （s.c.-i.v.）	Q4D×3 （day11～）	50 33 22 15	150 99 66 45	－ 0 0 0	－ 10 10 10	－ 10（day84） 10 10	－ － － －	Toxic HNTD
SK-MEL-2 黒色腫 （s.c.-i.v.）	Q4D×3 （day27～）	50 33 22 15	150 99 66 45	－ 0 0 2	－ 10 10 4	－ 10（day82） 9 3	－ － － 24.8	Toxic HNTD
OVCAR-3 卵巣癌 （i.p.-i.p.）	Q7D×3 （day 3～）	50 33 22 15	150 99 66 45	－ － － －	－ － － －	9（day110） 6 8 9	－ － － －	HNTD

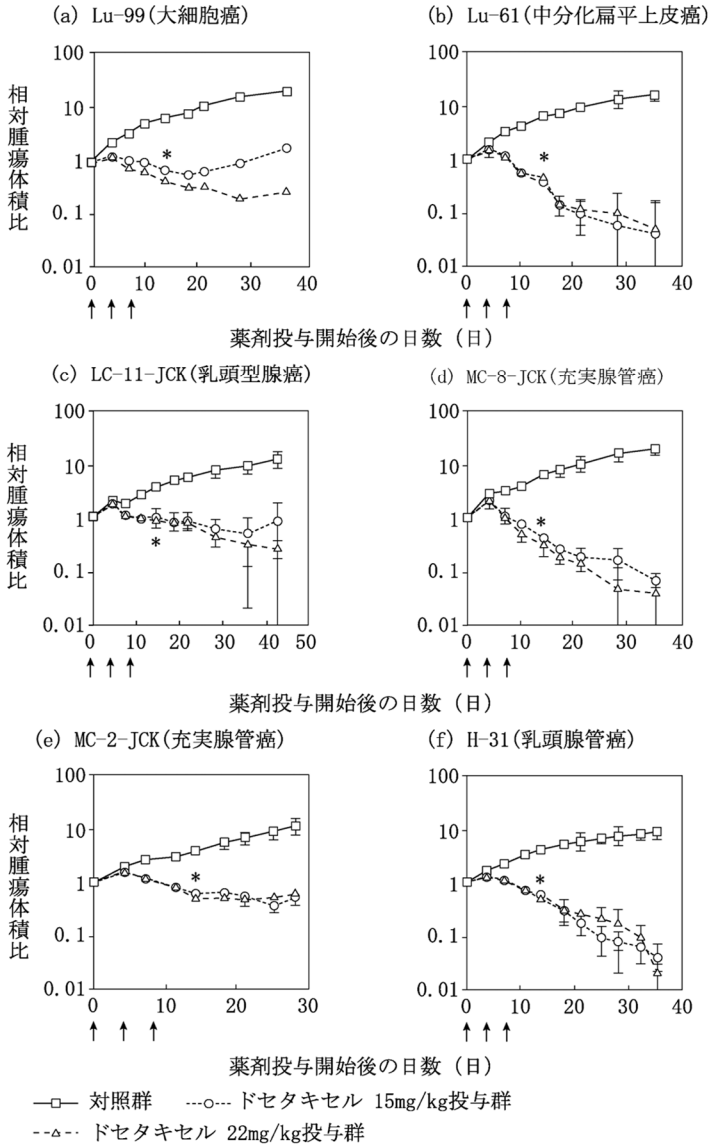
†1　腫瘍移植日を day0 とする。QnD×m は n 日毎の m 回投与を意味する。

†2　T と C は、各々薬剤投与群及び対照群の腫瘍塊サイズが移植時の 2 倍に達するのに必要な日数中央値。T-C の値により増殖遅延作用をあらわす。
T-C（日）=薬剤投与群と対照群の腫瘍が所定重量に達するまでの時間（日数）差

†3　毒性の判定には NCI の基準を用い、薬剤に起因するマウスの死亡又は 20%以上の体重減少が認められた場合を Toxic とし、このような毒性を示さない最高用量を HNTD（Highest Non Toxic Dose：最大無毒性量）とした。

③ヒト非小細胞肺癌株及びヒト乳癌株に対する細胞増殖阻害作用（*in vivo*）[*7)]

ヌードマウス移植ヒト非小細胞肺癌株 3 株（下図 a～c）、ヒト乳癌株 3 株（下図 d～f）を用いた（各群 n＝6～7）。ドセタキセルの抗腫瘍効果は、day14 における相対腫瘍体積比（T/C %）が 50%以下で、Mann Whitney U-test で有意（p＜0.01）である場合を有効として判定した。ドセタキセルはいずれの株に対しても有効で、腫瘍縮小効果を示した（薬剤投与は day 0、4、8）。



④腫瘍縮小及び再増殖阻害作用（*in vivo*）[33)]

マウス（n＝5）に早期 B16 黒色腫を皮下移植した後、ドセタキセルを静脈内投与し腫瘍縮小及び再増殖阻害作用について検討した。

ドセタキセルは高い腫瘍縮小効果を示し、長期にわたって再増殖を抑制した。

用量 (mg/kg/inj)	総投与量 (mg/kg)	投与ｽｹｼﾞｭｰﾙ	抗腫瘍効果			判　定	
			T/C（%）	T-C（日）	log cell kill	毒性†	薬効
35.0	140.0	Q2D×4 (day4～)	－	－	－	Toxic	
21.7	86.8		－	－	－	Toxic	
13.4	53.6		0	12.3	3.0	HNTD	++++
8.3	33.2		0	9.3	2.2		+++

†　Toxic：薬剤起因の死亡、又は 20%の体重減少が認められた用量
　　HNTD：Highest Non Toxic Dose（最大無毒性量）

⑤ヒト胃癌細胞に対する細胞増殖阻害作用（*in vivo*）[28, *8)]

ドセタキセルに *in vitro* で高い感受性を示した 3 種のヒト胃癌由来細胞をヌードマウスに皮下移植し、ドセタキセルの抗腫瘍効果について検討した。腫瘍径が 5～8mm に達した時点より、22、15、7.5、3.75mg/kg/日のドセタキセルを 5 日ごと 3 回静脈内投与した。ドセタキセルは組織型の異なる 3 株に対して高い抗腫瘍効果を示した。

腫瘍（移植部位）	投与量（mg/kg/日）	総投与量（mg/kg）	投与ｽｹｼﾞｭｰﾙ†1（5 日毎 3 回）	抗腫瘍効果†2（各群 n=6）		
				CR	PR	腫瘍消失生存例数
MKN-28 高分化型（皮下）	22	66	7, 12, 17 日（静脈内）	6	0	6
	15	45		6	0	6
	7.5	22.5		2	4	1
	3.75	11.25		0	0	0
MKN-45 低分化型（皮下）	22	66	3, 8, 13 日（静脈内）	5	1	5
	15	45		5	1	5
	7.5	22.5		2	4	2
	3.75	11.25		0	1	0
KKLS 未分化型（皮下）	22	66	3, 8, 13 日（静脈内）	6	0	6
	15	45		5	1	5
	7.5	22.5		6	0	4
	3.75	11.25		5	1	2

†1　腫瘍径が 5～8 mm に達したとき投与を開始
†2　CR：触知不能（最小時）、PR：腫瘍体積が 50%以下（最小値）
　　腫瘍消失生存例数：投与開始後 35 日目の腫瘍消失生存例数

⑥ヒト胃癌細胞に対する細胞増殖阻害作用 *(in vivo)*[*9)]

ヒト胃癌由来細胞 2 株をヌードマウスに移植し、ドセタキセル、シスプラチンの抗腫瘍効果について検討した。有効性は腫瘍増殖遅延効果(T-C 値)、腫瘍縮小効果(CR 数及び PR 数)及び腫瘍消失生存例数で評価した。2 種のヒト胃癌由来細胞に対して、ドセタキセルは高い腫瘍増殖遅延効果あるいは腫瘍縮小効果を示し、腫瘍消失生存例が認められた。

腫瘍 (移植部位)	被検薬	投与量 (mg/kg/日)	総投与量 (mg/kg)	投与ｽｹｼﾞｭｰﾙ†1 (5 日毎 3 回) (投与経路)	抗腫瘍効果†2 (各群 n=10)			
					T-C (日)	CR	PR	腫瘍消失 生存例数
GXF209 (皮下)	ﾄﾞｾﾀｷｾﾙ	[33]	99	21,27,33 日 (静脈内)	25.2	1	0	1
		22	66		24.1	0	0	0
		15	45		−0.6	0	0	0
	ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ	8.0	24		0.0	0	0	0
		5.4	16.2		−5.0	0	0	0
GXF214 (皮下)	ﾄﾞｾﾀｷｾﾙ	[33]	99	13,19,25 日 (静脈内)	＞24.0	6	2	6
		22	66		＞24.0	8	1	6
		15	45		＞24.0	4	5	2
	ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ	8.0	24		＞24.0	1	6	1
		5.4	16.2		＞24.0	3	0	3

[ ]内は最大耐量であることを示す。
†1 腫瘍体積(中央値)が以下に達した時点で投与を開始
GXF209：約 220 mm^3(移植後 21 日目)，GXF214：約 180 mm^3(移植後 13 日目)
腫瘍体積(mm^3)＝長径(mm)×短径^2(mm^2)×1/2
†2 T-C：腫瘍増殖遅延(腫瘍体積が 4 倍となるまでに要する日数の比較対照との差)
CR ：触知不能(最小時)
PR ：腫瘍体積が 50%以下(最小値)

⑦ヒト頭頸部癌細胞に対する細胞増殖阻害作用(*in vivo*)[*9)]

ヒト頭頸部癌から雌性ヌードマウスへの 3 世代継代細胞である SR475 を用いてドセタキセル及びシスプラチンの抗腫瘍効果について検討した。有効性は腫瘍増殖遅延効果(T-C 値)、腫瘍縮小効果(CR 数及び PR 数)及び腫瘍消失生存例数により評価した。ドセタキセルは高い抗腫瘍効果を示し、また腫瘍消失生存例を認めた。

腫　瘍 (移植部位)	被検薬	投与量 (mg/kg/日)	総投与量 (mg/kg)	投与ｽｹｼﾞｭｰﾙ†1 (6 日毎 3 回) (経路)	抗腫瘍効果†2 (各群 n=10)			
					T-C (日)	CR	PR	腫瘍消失 生存例数
SR475 扁平上皮癌 (皮下)	ﾄﾞｾﾀｷｾﾙ	33	99	21,27,33 日 (静脈内)	＞28.8	1	1	1
		[22]	66		＞28.8	3	1	3
		15	45		＞28.8	1	1	1
	ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ	8.0	24	21,27,33 日 (静脈内)	＞28.8	0	2	0
		5.4	16.2		9.3	0	0	0

[ ]内は最大耐量であることを示す。
†1 腫瘍体積(中央値)が約 175 mm^3(移植後 21 日目)に達した時点で投与を開始
腫瘍体積(mm^3)＝長径(mm)×短径^2(mm^2)×1/2
†2 T-C：腫瘍増殖遅延(腫瘍体積が 4 倍となるまでに要する日数の比較対照との差)
CR ：触知不能(最小時)
PR ：腫瘍体積が 50%以下(最小値)

⑧ヒト頭頸部癌細胞に対する細胞増殖阻害作用（*in vivo*）[35)]

ドセタキセルに *in vitro* で高い感受性を示した 2 種のヒト頭頸部癌由来細胞を雌性ヌードマウスに皮下移植し、ドセタキセルの抗腫瘍効果について検討した。腫瘍体積が 50～150 mm^3 に達した時点より、ドセタキセルは 20、15、9mg/kg/日、シスプラチンは 7mg/kg/日を 7 日ごと 2 回静脈内投与した。有効性は効果遅延指数（GDF 値：Growth Delay Factor）及び T/C 値により評価した。ドセタキセルは大幅な体重減少等を発現しない 20mg/kg/日で高い抗腫瘍効果を示した。

n=6～10

腫　瘍 （移植部位）	被検薬	投与量 （mg/kg/日）	総投与量 （mg/kg）	投与ｽｹｼﾞｭｰﾙ†1 （経路）	抗腫瘍効果		体重減少 （最大%）
					T/C†2 （%）	GDF†3	
HNX-22B 高分化型 扁平上皮癌 （皮下）	ﾄﾞｾﾀｷｾﾙ	20	40	7 日毎 2 回 （静脈内）	25	2.9	2
		15	30		85	0.2	3
		9	18		88	0.1	0
	ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ	7	14		31	0.8	11
HNX-14C 低分化型 扁平上皮癌 （皮下）	ﾄﾞｾﾀｷｾﾙ	20	40	7 日毎 2 回 （静脈内）	39	2.5	3
		15	30		48	1.6	2
		9	18		45	1.3	5
	ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ	7	14		54	1.3	13

†1　腫瘍体積（mm^3，長径×短径×厚さ×1/2）が約 50～150 mm^3 に達した時点で投与を開始
†2　T/C：次式より算出される最小値
　　T/C（%）＝［投与群の相対腫瘍体積平均値］/［同時期対照群の相対腫瘍体積平均値］×100
　　相対腫瘍体積：投与開始時を 1 としたときの相対値
†3　GDF＝［T-C（日）］/［C（日）］
　　T-C　：腫瘍増殖遅延（腫瘍倍加日数の投与群と対照群における中央値の差）
　　C　　：対照群における腫瘍倍加日数の中央値

⑨ヒト卵巣癌細胞に対する細胞増殖阻害作用（*in vivo*）[34)]

ドセタキセルに *in vitro* で高い感受性を示したヒト卵巣癌由来細胞 OVCAR-3 を雌性ヌードマウスの腹腔内に移植し、ドセタキセル腹腔内投与時の抗腫瘍効果について検討した。有効性は腫瘍消失生存例数及び延命率（ILS：Increase in Life Span）により評価した。ドセタキセルはいずれの投与量においても腫瘍消失生存例が多く認められ、延命率が 104%を超える高い抗腫瘍効果が認められた。

各群 n=10

投与量 （mg/kg/日）	総投与量 （mg/kg）	投与ｽｹｼﾞｭｰﾙ （7 日毎 3 回）	腫瘍消失生存例数/総数 （110 日目）	延命率† （ILS%）
［50］	150	3, 10, 17 日 （腹腔内投与）	9/10	＞104
33	99		6/10	＞104
22	66		8/10	＞104
15	45		9/10	＞104

［ ］内は最大耐量であることを示す。
†　ILS（%）＝［薬剤投与群の生存日数中央値－対照（非投与）群の生存日数中央値（54 日）］/［対照（非投与）群の生存日数中央値（54 日）］×100

⑩ヒト卵巣癌細胞に対する細胞増殖阻害作用（*in vivo*）[36)]

組織型の異なるヒト卵巣癌由来細胞5株を雌性ヌードマウスに皮下移植し、ドセタキセル、シスプラチン、シクロホスファミド及びドキソルビシンの抗腫瘍効果について検討した。有効性は相対体積比に基づいたT/C値を算出し、50%以下を有効、25%以下を著効とし評価した。ドセタキセルは5株中4株で有効であった。

		T/C†1(%)			
被検薬		ﾄﾞｾﾀｷｾﾙ	ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ	ｼｸﾛﾎｽﾌｧﾐﾄﾞ	ﾄﾞｷｿﾙﾋﾞｼﾝ
投与量（mg/kg/日）		15†2	5	150	8
投与ｽｹｼﾞｭｰﾙ†3 （投与部位）		7日毎2回 （静脈内）	7日毎2回 （静脈内）	14日毎2回 （静脈内）	7日毎2回 （静脈内）
腫瘍 （移植部位）	Ov. Pe 中分化型粘液性腺癌 （皮下）	7	63	38	46
	Ov. Sh 低分化型漿液性腺癌 （皮下）	39	6	6	9
	Fma 低分化型粘液性腺癌 （皮下）	10	25	36	47
	Fko 中分化型漿液性腺癌 （皮下）	61	58	96	92
	MRI-H-207 未分化癌 （皮下）	3	CR	CR	CR

CR：1ヵ月以上腫瘍が消失

†1　T/C：次式より算出される最小値
T/C(%)＝[投与群の相対腫瘍体積平均値]/[同時期の対照群の相対腫瘍体積平均値]×100
相対腫瘍体積：投与開始時を1としたときの相対値

†2　Ov. Sh腫瘍、MRI-H-207腫瘍に対しては20 mg/kg/日の投与量で投与した。

†3　腫瘍体積が群平均で50～150 mm^3に達したとき投与を開始

⑪ヒト食道癌株に対する増殖阻害作用（*in vivo*）[30]

ヒト食道癌株 H-190 又は H-204（臨床腫瘍片をヌードマウスに移植して分離・継代）をヌードマウスに皮下移植し、ドセタキセルの抗腫瘍効果について検討した。有効性は、対照群に対して腫瘍体積変化が統計学的に有意で、腫瘍体積抑制率 IR が≧58%の時「有効」、≧80%の時「著効」と判定した。ドセタキセルは MTD において、両株に対して著効を示した。

腫瘍（移植部位）	投与経路	投与量（mg/kg/日）	投与ｽｹｼﾞｭｰﾙ†1（4日毎に3回）	死亡例数	平均最大体重変化率（%）	毒性判定	IR†2（%）	効果判定
H-190 高分化型扁平上皮癌（皮下）	静脈内	15	15, 19, 23	1/5	－	毒性用量	－	－
		10		1/5	－	毒性用量	－	－
		6.7		0/5	−9.5	MTD	99‡	著効
		4.5		0/5	−6.7		98‡	著効
H-204 中分化型扁平上皮癌（皮下）	静脈内	15	8, 12, 16	1/5	－	毒性用量	－	－
		10		0/5	−4.6	MTD	91‡	著効
		6.7		0/5	+2.8		63‡	有効
		4.5		0/5	+6.4		58‡	有効

†1　腫瘍体積（平均値）が約 100mm^3 に到達した腫瘍移植後 15 日目（H-190 移植群）及び 8 日目（H-204 移植群）に投与を開始
腫瘍体積（mm^3）＝長径（mm）×短径（mm）×厚み（mm）×1/2

†2　対照群の平均腫瘍体積が 750 mm^3 に到達した時点（対数増殖期）における抑制率
IR（%）＝（1−T/C）×100, C：対照群の平均腫瘍体積、T：薬物処置群の平均腫瘍体積

‡：　$p < 0.05$（腫瘍体積の薬剤投与前からの差の推移について行った、対照群に対する Dunnett 型多重比較検定）

MTD：実験期間中死亡例を認めず、かつ投与開始日の平均動物体重を 20%以上低下させない最大投与量

－：　毒性用量のため評価せず。

⑫ヒト子宮体癌株に対する増殖阻害作用（*in vivo*）[31)]

ヒト子宮体癌株 AN3 CA 株をヌードマウスに皮下移植し、ドセタキセルの抗腫瘍効果について検討した。ドセタキセルは、MTD 以下の用量［33（MTD）、20.5、12.5mg/kg/日、q6d ×3］において AN3 CA 株に対し高い抗腫瘍効果を示し、MTD 投与群における抗腫瘍効果は、全ての薬剤投与群の中で最も高かった。

被験薬（投与経路）	投与量 (mg/kg/日)	(mg/m²/日)	投与ｽｹｼﾞｭｰﾙ†1	T−C（日）†2	T/C（%）†3［判定］	Total log cell kill†4 ［判定］	tfs†5 / Total
ドセタキセル（静脈内）	53	159	6 日毎に 3 回	ND	ND	ND	ND
	33（MTD）	99		＞43.0	−1［++］	＞5.9［++++］	10/10
	20.5	61.5		42.4	0［++］	5.8［++++］	2/10
	12.5	37.5		27.0	4［++］	3.7［++++］	2/10
シクロホスファミド（腹腔内）	90	270	4 日毎に 3 回	0.3	59［−］	0 ［−］	0/10
	60	180		1.0	78［−］	0.1［−］	0/10
フルオロウラシル（静脈内）	145	435	7 日毎に 3 回	0.5	44［−］	0.1［−］	0/10
	90	270		−0.1	57［−］	0 ［−］	0/10
マイトマイシン C（腹腔内）	4.5	13.5	4 日毎に 3 回	38.2	0［++］	5.2［++++］	2/10
	3	9		15.4	10［+］	2.1［+++］	2/10
シスプラチン（静脈内）	7.2	21.6	7 日毎に 2 回	−0.8	82［−］	−0.1［−］	0/10
	4.5	13.5		−0.1	106［−］	0 ［−］	0/10
ドキソルビシン（静脈内）	8	24	4 日毎に 3 回	38.3	5［++］	5.2［++++］	1/10
	5.3	15.9		31.9	1［++］	4.4［++++］	1/10

MTD: 体重減少が 20%を超えないか、又は薬剤に起因した死亡率が 20%以下である最高用量
ND: 毒性用量のため判定せず
†1: 腫瘍移植14日後、各群の腫瘍体積（長径×短径²×1/2）中央値の範囲が163−207 mm³（中央値:189 mm³）の時に投与を開始した。
†2: T−C（日）：腫瘍増殖遅延日数〔薬剤投与群：T と無処置対照群：C の腫瘍体積が 1000mm³ に達するまでに要した日数（中央値）の差〕
†3: T/C（%）＝薬剤投与群の腫瘍体積変化（中央値）／無処置対照群の腫瘍体積変化（中央値）×100
腫瘍体積変化：投与開始時（腫瘍移植後 14 日）から 16 日後（腫瘍移植後 30 日）までの腫瘍体積変化
NCI/ SRI 判定基準：T/C（%） ＜ 10（++：著効）、10〜42（+：有効）、＞ 42（−：無効）
†4: Total log cell kill 値＝（log2/T_d）（T−C）
T_d:腫瘍体積倍加日数（2.2 日）
NCI/ SRI 判定基準：log cell kill ＞ 2.8（++++：著効）、2.0〜2.8（+++）、1.3〜1.9（++）、0.7〜1.2（+：有効）、＜ 0.7（−：無効）
†5: Tumor free survivors：腫瘍移植後 62 日目における腫瘍消失生存マウス例数

⑬ヒト前立腺癌株に対する増殖阻害作用（*in vivo*）[37)]

ヒト前立腺癌細胞株 DU145 をヌードマウスに皮下移植し、ドセタキセルの抗腫瘍効果について検討した。ドセタキセルは MTD 以下の用量で高い抗腫瘍効果を示し、33mg/kg/日（MTD）投与群の 60%で CR、50%で腫瘍消失生存が認められた。

薬物 （6 日毎 3 回、静脈内投与）	投与量†1 （mg/kg/日）	総投与量 （mg/kg）	T-C†2 （日）	PR 数†3	CR 数†3	tfs†4 /total
ドセタキセル	33（MTD） 22 15	99 66 45	＞15 ＞15 ＞15	1 2 0	6 1 1	5/10 1/10 1/10
シスプラチン	8.0 5.4	24.0 16.2	7.5 9.7	0 0	0 0	0/10 0/9

MTD：平均体重の減少率が 20%を超えない、あるいは薬物に起因した死亡が認められない最高用量
†1：腫瘍体積の中央値が約 180 mm^3 に達した移植後 16 日目から投与を開始した。
†2：T-C(日)：腫瘍増殖遅延日数〔薬物投与群：T と溶媒対照群：C の腫瘍体積がそれぞれ 8 倍となるまでに要した日数（中央値）の差〕
†3：腫瘍体積（最小時）が PR（partial regression）は 50%未満、CR（complete regression）は触知不能になった例数
†4：Tumor free survivors：移植後 48 日目における腫瘍消失生存マウス例数

3) 各種抗癌剤耐性細胞に対する抗腫瘍効果

①各種抗癌剤耐性細胞株に対する作用 [38)]

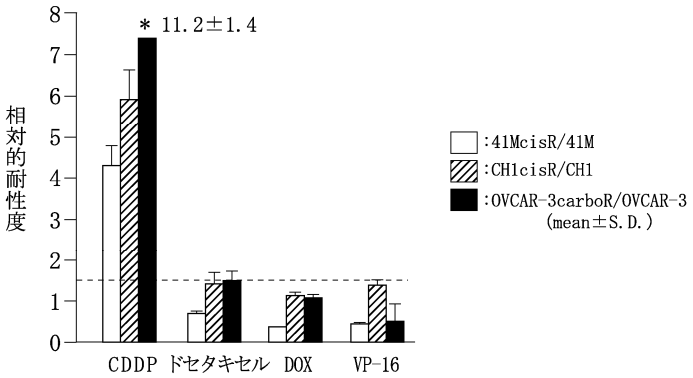
多剤耐性細胞株である P388/DOX は、ドセタキセルに対して部分的交叉耐性を示した。この P388/DOX 株は、トポイソメラーゼ(Topo)Ⅱ活性変化も関与しているため、Topo のみが耐性に関与した P388/CPT5 株と Calc18/AM 株に対するドセタキセルの作用を検討した結果、これらの耐性株は、ドセタキセルに対し高い感受性を示した。この結果は、Topo 機能低下によってもたらされた耐性細胞に対して、ドセタキセルが有効に作用することを示唆している。

由　来	耐性細胞株	相対的耐性度†1				耐性細胞株の特徴
		ﾄﾞｾﾀｷｾﾙ	ﾄﾞｷｿﾙﾋﾞｼﾝ	ｶﾝﾌﾟﾄﾃｼﾝ†2	mAMSA†3	
マウス白血病	P388/DOX	26	187	－	－	P 糖蛋白(P-gp)過剰発現 TopoⅡ活性変化
	P388/CPT5	0.75	－	80	－	TopoⅠ阻害剤ｶﾝﾌﾟﾄﾃｼﾝ耐性 TopoⅠの変異
ヒト乳癌	Calc18/AM	1.1	－	－	18.5	TopoⅡ阻害剤 mAMSA 耐性 TopoⅡ活性低下 (非定型的多剤耐性)

†1　耐性株と親株の IC_{50} 値の比(耐性株に対する IC_{50}/親株に対する IC_{50})
　　1.5 以下の場合に交叉耐性なしと判断した。
†2　カンプトテシンの誘導体の 1 つ(CPT-5)を用いた。
†3　amsacrine(国内未発売)，ANLL の治療薬(TopoⅡ阻害剤)

②各種白金製剤耐性細胞株に対する抗腫瘍効果[39)]

白金製剤耐性ヒト卵巣癌株 41McisR(親株 41M)、CH1cisR(親株 CH1)及び OVCAR-3carboR(親株 OVCAR-3)を用い、ドセタキセルを含む各種抗癌剤を 96 時間接触(SRB 法:スルホローダミン B 法)し、交叉耐性プロファイルを検討した。ドセタキセルの相対的耐性度は、全株とも 1.5 以下であり、白金製剤との間に交叉耐性は認められなかった。



親株に対する IC_{50}　　n=3～5

親　株	IC_{50} (nmol/mL)			
	シスプラチン	ドセタキセル	ドキソルビシン	エトポシド
41M	230	0.62	49	550
CH1	160	0.33	4.5	62
OVCAR-3	510	0.48	130	5600

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1)単回投与[16)]

各種固形癌患者 24 例にドセタキセル 10～90mg/m² を 60～160 分間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(Cmax)及び $AUC_{0-\infty}$は投与量依存的に増加した。

投与量 (mg/m²)	例数	Cmax (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg･hr/mL)
10	1	0.30	0.35
20	3	0.90±0.58	1.38±1.06
50	5	1.56±0.49	2.08±0.40†
60	6	1.61±0.59	2.44±0.83
70	6	2.27±0.42	3.70±1.19
90	3	2.77±0.77	4.37±0.61

†n=4

Population Pharmacokinetics の検討(ヒト)

第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験において、血漿中濃度値の得られた各種固形癌患者 102 例、662 点のデータを用いて、NONMEM 解析により Population pharmacokinetic parameters(母集団パラメータ)を算出した結果、ドセタキセルの血漿中濃度推移は、三相性の消失パターンを示した。

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。

薬物動態シミュレーション値(60mg/m²、1 時間点滴静注)

対　象	Cmax (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/m²)
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

‡AST(GOT)又は ALT(GPT)が 60IU/L 以上

2)反復投与

第Ⅰ相臨床試験において、各種固形癌患者 6 例にドセタキセル 20～70mg/m² を 60 分間かけて、3～4 週間間隔で 2～4 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推移に差は認められず、反復投与による体内動態の変化はみられなかった。また、各反復投与直前の血漿中濃度はいずれも定量限界(10ng/mL)未満であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

海外の各種固形癌患者 24 例にドセタキセル 35mg/m² を 1 週間隔、75mg/m² 及び 100mg/m² を 3 週間隔で反復点滴静脈内投与[注 1, 注 2)]したとき、終末相半減期は 61～120 時間であったとの報告がある[40)]。

注１）本剤の承認された１回用量は 60、70 及び 75mg/m2（体表面積）である。
注２）ドセタキセル 35mg/m² 及び 75mg/m² を投与された患者においては初回投与後、並びに 100mg/m² を投与された患者においては初回投与後又は２ 回目の投与後に測定された血漿中濃度に基づき算出された。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

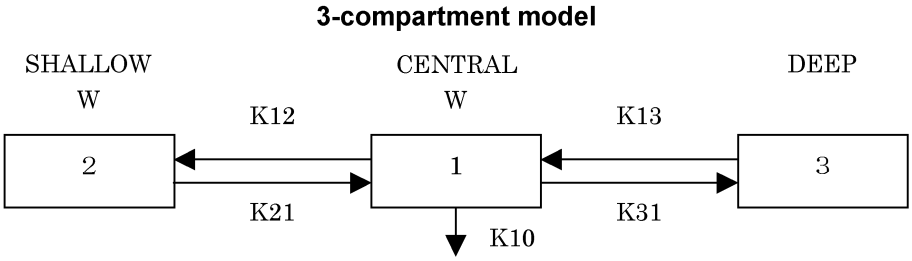
3-compartment model による解析

(2) 吸収速度定数

静脈内投与のため該当しない

(3) 消失速度定数

K12＝0.870/hr、K21＝1.06/hr、K13＝1.57/hr、K31＝0.0516/hr
NONMEM 解析により求めた母集団パラメータより算出(3-compartment model)



(4) クリアランス

20.4 L/hr/m²(60 mg/m²、1 時間投与時 : NONMEM 解析より求めた母集団パラメータより算出)

(5) 分布容積

164.1 L/m²(定常状態；60mg/m²、1 時間投与時：NONMEM 解析より求めた母集団パラメータより算出)

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

NONMEM 解析により母集団パラメータを算出

(2) パラメータ変動要因

Population Pharmacokinetics の検討（ヒト）

第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験において、血漿中濃度値の得られた各種固形癌患者 102 例、662 点のデータを用いて、NONMEM 解析により Population pharmacokinetic parameters（母集団パラメータ）を算出した結果、ドセタキセルの血漿中濃度推移は、三相性の消失パターンを示した。

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。

薬物動態シミュレーション値（60mg/m²、1 時間点滴静注）

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/m²)
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

‡ AST（GOT）又は ALT（GPT）が 60IU/L 以上

４．吸収

静脈内投与のため該当しない

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

妊娠 13 日のラット(SD : n=11)及び 18 日のラット(SD : n=12)に ^{14}C-ドセタキセル 5mg/kg を単回投与し、各臓器・組織及び胎児中の放射線濃度を測定した結果、胎盤へ高濃度の分布が認められた。また低濃度ではあったものの、胎児における放射能分布も認められており、胎児への移行性が示唆された。

臓器・組織	妊娠 13 日目						妊娠 18 日目					
	臓器・組織内濃度 (μg eq./mL or μg eq./g)			母動物の血漿に対する濃度比			臓器・組織内濃度 (μg eq./mL or μg eq./g)			母動物の血漿に対する濃度比		
	0.5 h	3 h†	24 h	0.5 h	3 h†	24 h	0.5 h	3 h	24 h	0.5 h	3 h	24 h
血漿	0.25	0.11	0.02	1.0	1.0	1.0	0.26	0.16	0.04	1.0	1.0	1.0
胎盤	2.22	2.00	1.61	9.1	20.3	114.7	2.79	2.01	1.17	11.1	12.5	29.9
羊水	0.07	0.03	0.00	0.3	0.3	0.2	0.07	0.05	0.01	0.3	0.3	0.2
胎児	0.57	0.64	0.06	2.1	6.1	3.8	0.03	0.01	0.01	0.1	0.1	0.2

† n=3（各時間 n=4）　　（中央値）

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞

授乳中ラットに ^{14}C-ドセタキセル 5mg/kg を単回投与したとき、乳汁中への移行が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞

雌雄ラット(各 n=4)に ^{14}C-ドセタキセル 5mg/kg を単回投与したところ、投与 0.5 時間後にはほぼ全身に放射能分布が認められ、投与 24 時間後には各臓器・組織への分布は減少したものの、血漿に対し高い放射能比を示した。

臓　器	組織濃度 (μg eq./mL or μg eq./g)			血漿に対する濃度比		
	投与後時間			投与後時間		
	0.5 hr	3 hr	24 hr	0.5 hr	3 hr	24 hr
血　　漿	0.25	0.06	0.01	1.0	1.0	1.0
血　　液	0.37	0.16	0.04	1.5	2.8	4.1
大　　脳	0.05	0.03	0.02	0.2	0.5	1.9
小　　脳	0.10	0.07	0.05	0.4	1.3	4.9
脊　　髄	0.05	0.04	0.03	0.2	0.8	2.6
脳下垂体	8.77	9.26	4.61	38.0	160.9	479.9
眼	0.92	0.80	0.50	4.0	14.0	51.4
ハーダー腺	3.56	3.53	2.14	15.4	60.7	223.3
顎下腺	8.16	4.84	2.24	35.1	84.9	233.0
リンパ節	4.70	3.40	2.06	20.4	59.1	214.9
甲状腺	7.19	4.54	2.04	30.9	80.0	210.8
胸　　腺	1.45	1.43	1.15	6.2	24.8	119.6
膵　　臓	8.23	4.13	1.87	35.9	72.5	194.7
脾　　臓	9.96	7.34	3.24	43.5	127.7	337.2
心　　臓	6.52	3.32	1.23	28.1	58.3	127.5
肺	8.90	6.05	2.34	38.2	105.7	243.1
副　　腎	8.67	4.23	1.42	37.2	73.2	147.4
腎　　臓	7.69	3.81	1.22	33.0	66.0	126.8
肝　　臓	5.89	2.52	0.73	25.3	43.4	74.4
胃	5.35	3.20	1.65	23.3	56.0	171.7
小　　腸	15.76	4.10	1.00	69.6	70.0	104.1
大　　腸	4.26	3.47	1.48	18.2	61.1	153.3
膀　　胱	2.92	1.97	1.26	12.3	34.0	130.9
褐色細胞	4.41	2.24	1.06	19.0	39.3	109.3
白色細胞	1.38	0.97	0.42	6.0	16.9	44.0
骨格筋	2.00	1.95	1.18	8.7	34.4	122.6
動　　脈	2.77	2.00	1.16	12.2	35.0	120.6
坐骨神経	1.15	0.90	0.46	5.2	15.7	48.6
骨　　髄	6.26	7.31	2.79	26.8	126.5	290.0
睾　　丸	0.23	0.22	0.19	1.0	3.8	19.6
精巣上体	1.20	1.05	0.84	5.2	18.4	87.8
前立腺	3.06	3.35	1.90	12.4	59.7	196.7
皮　　膚	1.83	1.62	1.05	7.9	28.3	109.3
血　　漿†	0.27	0.07	0.01	1.0	1.0	1.0
子　　宮†	4.05	2.82	2.63	15.0	39.9	205.1
卵　　巣†	4.26	3.14	1.76	15.8	44.8	143.4

† 雌性ラット(各 n=4)　　(中央値)

(6) 血漿蛋白結合率

外国で ^{14}C-ドセタキセル 100mg/m^2 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[41]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考＞

肝のモノオキシゲナーゼによる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* 試験において、本剤の代謝には CYP3A4 の関与が示唆された[42-44]。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

CYP3A4

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

静脈内投与のため該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

①第 I 相臨床試験において、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。

投与量 (mg/m^2)	患者数 (例)	48 時間の累積尿中排泄率 (投与量に対する%)
10	1	4.2
20	2	2.2
50	4	3.7±0.6
60	5	1.7±1.4
70	4	2.7±1.7
90	3	4.1±0.9

②外国の各種固形癌患者 3 例に ^{14}C-ドセタキセル 100mg/m^2 を 60 分間単回点滴静脈内投与し、投与後 168 時間までの糞中及び尿中排泄について検討した。排泄された総放射能を投与された総放射能に対する比で下表に示した。糞中への排泄は約 73%以上で、主要な排泄経路は糞中排泄であった。また、尿中への排泄は 5～7%であった。

	糞中(投与量に対する%)	尿中(投与量に対する%)
患者 1	74.81	5.93
患者 2	73.35	5.05
患者 3	未採取	6.96

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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］

（解説）

本剤の用量規制因子は、好中球減少である。

承認時及び効能追加時の臨床試験において、本剤投与により白血球減少が 97.4%(963/989)、好中球減少が 95.8%(939/980)に認められた。特に Grade 3 以上の重篤な白血球減少(2,000/mm^3 未満)が 69.2%(684/989)、好中球減少(1,000/mm^3 未満)が 86.0%(843/980)と高頻度に認められており（「Ⅷ-8.(2) 3) 臨床検査値異常」参照)、感染症の誘発又は増悪が考えられることや、治療関連死の疑われた症例が認められた(「Ⅴ-5.(7) その他参照)ことにより記載した。

2. 禁忌内容とその理由

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］

（解説）

2.1～2.3「Ⅷ-1.警告内容とその理由」本頁、「Ⅴ-4.用法及び用量に関連する注意」参照

2.4 承認時及び効能追加時の臨床試験及び使用成績調査においてアナフィラキシーが 0.2%に認められた。「Ⅷ-8.(2) 1) 自他覚的副作用発現状況」参照

2.5「Ⅷ-6.(5) 妊婦」参照

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．２．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

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］

（解説）

8.1 「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」及び「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」参照

骨髄抑制に関連する事象として、Grade 3 以上の「感染症」の副作用が、同じ評価基準で実施された食道癌及び子宮体癌における国内臨床試験では、安全性評価症例 82 例中 9 例（11.0%）であったのに対し、前立腺癌における国内臨床試験では 43 例中 10 例（23.3%）であったことから、前立腺癌の患者に投与する場合は関連する副作用の発現に特に注意するよう注意喚起した。

8.2 承認時及び効能追加時の臨床試験において、脳転移病巣に対する有効性は認められなかったことから設定した。

8.3 市販後に国内・外で集積された副作用報告を評価した結果から、本剤投与時の注意及び副作用発現時の対処方法等について記載した。

8.4 承認時及び効能追加時の臨床試験及び使用成績調査において、心・循環器系の副作用として心不全(0.1%未満)、血圧低下、不整脈、動悸(いずれも 5%未満)等が認められたことから設定した。

「Ⅷ-8.(2) 1) 自他覚的副作用発現状況」参照

8.5「Ⅷ-6.(3) 肝機能障害患者」参照

8.6「Ⅷ-6.(2) 腎機能障害患者」参照

8.7 重大な副作用として播種性血管内凝固症候群（DIC）が報告されていることから設定した。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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］

（解説）

9.1.1 好中球減少は、本剤の用量規制因子であり、また重篤例では治療関連死も認められていることから設定した。「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」及び「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅴ-4.用法及び用量に関連する注意」参照

9.1.2 承認時及び効能追加時の臨床試験において、間質性肺炎の既往歴を有する患者に本剤を投与したところ、間質性肺炎の再燃がみられ死亡に至った症例が認められた。また合併症として肺線維症を有する患者に本剤を投与したところ症状が悪化し、間質性肺炎により死亡した症例が認められた。以上のことから本項を設定した。

9.1.3 承認時及び効能追加時の臨床試験において、浮腫の総発現率は 9.7%(96/990)であった。投与コース数の増加とともに発現率が増加する傾向が認められ、6 コース投与後では 20.6%(29/141)に認められたことから設定した。国内の承認時及び効能追加時の臨床試験における浮腫の発現については、「Ⅷ-8.(2) 2)投与コース別副作用発現率」参照

外国の臨床試験における浮腫の発現については、「Ⅷ-12. その他の注意(1)」参照

(2) 腎機能障害患者

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］

（解説）

9.2 他の抗悪性腫瘍剤に準じて設定した。承認時及び効能追加時の臨床試験及び使用成績調査において、泌尿器系の副作用としては、腎不全(0.1%未満)、血尿、乏尿、頻尿(いずれも 5%未満)等が認められた。「Ⅷ-8.(2) 1)自他覚的副作用発現状況」参照

(3) 肝機能障害患者

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］

（解説）

9.3 本剤は肝において代謝されるため、肝障害又は肝機能が低下している患者ではドセタキセルの代謝が遅延し、血中濃度及び組織内濃度が上昇し、副作用が強く現れるおそれがあることから設定した。

承認時及び効能追加時の臨床試験における肝機能障害患者に対する解析では、投与前総ビリルビン値が 1.5mg/dL を超えていた全例(8 例)において Grade 4 の好中球減少(500/mm^3 未満)が認められた。「Ⅶ-3. 母集団（ポピュレーション）解析 2)」、「Ⅷ-12. その他の注意(2)」参照

(4) 生殖能を有する者

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、15.2 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すること。また、本剤投与中及び最終投与後 2 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。

・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。

9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［15.2 参照］

（解説）

9.4.1 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ことから設定した。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、避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。「Ⅸ-2-(5) 生殖発生毒性試験」参照

9.4.2 マウス、ラット及びイヌの単回投与毒性試験及び反復投与試験において精巣毒性が認められたことから設定した。「Ⅸ-2.(1)単回投与毒性試験、(2)反復投与毒性試験」参照

9.4.1、9.4.3 本剤の遺伝毒性の機序は染色体異数性誘発性のみのため、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」における「遺伝毒性のある医薬品：最終投与後の避妊期間」に基づき設定した。「Ⅶ-1-(2)-2 反復投与」参照

(5) 妊婦

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、15.2 参照］

（解説）

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ため、設定した。「Ⅸ-2-(5) 生殖発生毒性試験」参照

(6) 授乳婦

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。

（解説）

動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されているため、設定した。「Ⅶ-5-(3) 乳汁への移行性」参照

(7) 小児等

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。

（解説）

本剤の小児等を対象とした臨床試験は実施されておらず、有効性及び安全性は確認されていないことから設定した。

(8) 高齢者

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。

（解説）

高齢者では生理機能が低下していることから、一般的な注意事項として設定した。

7．相互作用

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］

（解説）

本剤の薬物代謝酵素に関する情報を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 ［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 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 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。

（解説）

1. 多くの抗悪性腫瘍剤は、白血球減少等の骨髄抑制や悪心・嘔吐、下痢等の消化器系の副作用が多岐にわたり認められる。本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、副作用が増強されるおそれがあることから設定した。「Ⅷ-8. 副作用」参照
2. 放射線照射によって、骨髄抑制や呼吸器系障害等の副作用が引き起こされることがある。市販後において、本剤による治療と放射線療法を併用している患者で、本剤との因果関係が否定できない放射線肺臓炎の報告が集積されたこと、及び本剤と放射線照射との併用により、骨髄抑制や呼吸器系障害等の副作用が増強されるおそれがあることから設定した。
   「Ⅷ-8.（1）重大な副作用と初期症状」参照
3. 本剤は主に CYP3A4 により代謝され、ミコナゾール等のアゾール系抗真菌剤やエリスロマイシン、クラリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質及びミダゾラム、シクロスポリンも同様に CYP3A4 がその代謝に関与することから、本剤との併用により本剤の代謝が阻害され血中濃度及び組織内濃度が上昇し副作用が強く現れるおそれがあることから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

８．副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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）、**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：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）、中毒性表皮壊死融解症（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/m²）では他癌腫の患者（70mg/m²）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。

（解説）

「重大な副作用」の発現頻度は、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Ⅱ相臨床試験で認められた副作用に基づき算出した。

(2) その他の副作用

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。

（解説）

「その他の副作用」の発現頻度は、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Ⅱ相臨床試験で認められた副作用に基づき算出した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用頻度一覧表等

1) 自他覚的副作用発現状況（国内前・後期第Ⅱ相臨床試験）

自他覚的副作用発現状況一覧（国内前・後期第Ⅱ相臨床試験）

自他覚症状の種類	60mg/m²投与例			70mg/m²投与例 †3			70mg/m²投与例（前立腺癌）			合計		
	対象例数：755例			対象例数： 192例			対象例数： 43例			対象例数：990例		
	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4
消化器症状												
食欲不振	452 (59.9)	82 (10.9)		115 (59.9)	25 (13.0)		28 (65.1)	1 (2.3)		595 (60.1)	108 (10.9)	
悪心				42 (21.9)	4 (2.1)		14 (32.6)			56 (5.7)	4 (0.4)	
下痢	172 (22.8)	19 (2.5)	3 (0.4)	63 (32.8)	6 (3.1)		13 (30.2)			248 (25.1)	25 (2.5)	3 (0.3)
便秘	7 (0.9)	1 (0.1)		6 (3.1)	3 (1.6)		11 (25.6)	1 (2.3)		24 (2.4)	5 (0.5)	
口内炎	81 (10.7)	3 (0.4)	2 (0.3)	43 (22.4)	1 (0.5)		10 (23.3)			134 (13.5)	4 (0.4)	2 (0.2)
嘔吐				21 (10.9)	3 (1.6)		5 (11.6)			26 (2.6)	3 (0.3)	
腹痛	23 (3.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	12 (6.3)		1 (0.5)	5 (11.6)			40 (4.0)	1 (0.1)	2 (0.2)
脱水							3 (7.0)	2 (4.7)		3 (0.3)	2 (0.2)	
消化不良／胸やけ				3 (1.6)			3 (7.0)			6 (0.6)		
下痢 †1							3 (7.0)			3 (0.3)		
胃不快感 †1				6 (3.1)			3 (7.0)			9 (0.9)		
直腸出血／血便				3 (1.6)			2 (4.7)			5 (0.5)		
腹部膨満感	3 (0.4)			2 (1.0)			2 (4.7)			7 (0.7)		
口唇炎 †1				2 (1.0)			2 (4.7)			4 (0.4)		
口内乾燥	3 (0.4)			1 (0.5)			1 (2.3)			5 (0.5)		
胃炎	1 (0.1)			1 (0.5)			1 (2.3)			3 (0.3)		
上腹部痛 †1				3 (1.6)			1 (2.3)			4 (0.4)		
舌炎	3 (0.4)			2 (1.0)			1 (2.3)			6 (0.6)		
口内異常感	7 (0.9)			7 (3.6)			1 (2.3)			15 (1.5)		
大腸炎				1 (0.5)						1 (0.1)		
嚥下困難				1 (0.5)						1 (0.1)		
腸管麻痺	2 (0.3)		1 (0.1)	1 (0.5)						3 (0.3)		1 (0.1)
直腸炎				1 (0.5)						1 (0.1)		
悪心・嘔吐	361 (47.8)	52 (6.9)		53 (27.6)	10 (5.2)					414 (41.8)	62 (6.3)	
胃腸出血				1 (0.5)						1 (0.1)		
口周囲感覚異常	1 (0.1)									1 (0.1)		
口唇炎	1 (0.1)									1 (0.1)		
歯肉痛	1 (0.1)									1 (0.1)		
肛門周囲炎	1 (0.1)									1 (0.1)		
腹部不快感 †1				2 (1.0)						2 (0.2)		
歯肉出血 †1				2 (1.0)						2 (0.2)		
歯肉炎	1 (0.1)			1 (0.5)						2 (0.2)		
腸管穿孔 †1				1 (0.5)	1 (0.5)					1 (0.1)	1 (0.1)	
肛門周囲痛 †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
呼吸器症状												
呼吸困難	11 (1.5)	5 (0.7)	2 (0.3)	6 (3.1)	3 (1.6)		2 (4.7)			19 (1.9)	8 (0.8)	2 (0.2)
肺浸潤	1 (0.1)			1 (0.5)			2 (4.7)	1 (2.3)		4 (0.4)	1 (0.1)	
声の変化／喘鳴／喉頭							1 (2.3)			1 (0.1)		
湿性咳嗽 †1				1 (0.5)			1 (2.3)			2 (0.2)		
上気道の炎症 †1							1 (2.3)			1 (0.1)		
呼吸音異常 †1							1 (2.3)			1 (0.1)		
胸部痛	11 (1.5)	2 (0.3)		4 (2.1)						15 (1.5)	2 (0.2)	
咳そう	3 (0.4)	1 (0.1)		8 (4.2)						11 (1.1)	1 (0.1)	
胸水	7 (0.9)			6 (3.1)						13 (1.3)		
低酸素血症				1 (0.5)	1 (0.5)					1 (0.1)	1 (0.1)	
咽頭炎	8 (1.1)	1 (0.1)								8 (0.8)	1 (0.1)	
過呼吸	1 (0.1)									1 (0.1)		
気管支炎	2 (0.3)									2 (0.2)		
気管支痙攣	1 (0.1)	1 (0.1)								1 (0.1)	1 (0.1)	
喉頭炎	1 (0.1)									1 (0.1)		
喀血	1 (0.1)									1 (0.1)		
呼吸困難 †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
咽喉頭疼痛 †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
循環器症状												
血圧低下	7 (0.9)	2 (0.3)		3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (9.3)		1 (2.3)	14 (1.4)	3 (0.3)	2 (0.2)
血圧上昇	3 (0.4)			9 (4.7)	1 (0.5)		1 (2.3)	1 (2.3)		13 (1.3)	2 (0.2)	
心膜液/心膜炎							1 (2.3)			1 (0.1)		
洞性頻脈							1 (2.3)			1 (0.1)		
洞性徐脈				1 (0.5)						1 (0.1)		
心悸亢進				2 (1.0)						2 (0.2)		
上室性不整脈				2 (1.0)	2 (1.0)					2 (0.2)	2 (0.2)	
心室性不整脈				2 (1.0)	1 (0.5)					2 (0.2)	1 (0.1)	
リンパ管				1 (0.5)						1 (0.1)		
DIC †2	1 (0.1)									1 (0.1)		
徐脈	2 (0.3)									2 (0.2)		
心電図異常	5 (0.7)									5 (0.5)		

†1：National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) 「OTH(その他）」をMedDRA/JのPTで表示
†2：担当医師がGrade不明とした1例を含む
†3：卵巣癌（110例）＋食道癌（49例）＋子宮体癌（33例）

自他覚的副作用発現状況一覧（国内前・後期第Ⅱ相臨床試験）（つづき）

自他覚症状の種類	60mg/m²投与例			70mg/m²投与例 †3			70mg/m²投与例（前立腺癌）			合計		
	対象例数：755例			対象例数： 192例			対象例数： 43例			対象例数：990例		
	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4
心不全	2 (0.3)	2 (0.3)								2 (0.2)	2 (0.2)	
心房細動	1 (0.1)									1 (0.1)		
動悸	8 (1.1)			2 (1.0)	2 (1.0)					10 (1.0)	2 (0.2)	
頻脈	3 (0.4)			1 (0.5)						4 (0.4)		
不整脈	5 (0.7)			1 (0.5)						6 (0.6)		
一般全身症状												
全身倦怠感	406 (53.8)	53 (7.0)	13 (1.7)	126 (65.6)	19 (9.9)	1 (0.5)	23 (53.5)			555 (56.1)	72 (7.3)	14 (1.4)
体重減少				20 (10.4)			14 (32.6)			34 (3.4)		
浮腫	54 (7.2)	4 (0.5)		33 (17.2)	2 (1.0)		9 (20.9)			96 (9.7)	6 (0.6)	
発熱	347 (46.0)	7 (0.9)		73 (38.0)			3 (7.0)			423 (42.7)	7 (0.7)	
体重増加				6 (3.1)			2 (4.7)			8 (0.8)		
関節痛	18 (2.4)			8 (4.2)			2 (4.7)			28 (2.8)		
筋肉痛	13 (1.7)			10 (5.2)			2 (4.7)			25 (2.5)		
顔面の発作性潮紅				13 (6.8)			2 (4.7)			15 (1.5)		
悪寒	1 (0.1)			1 (0.5)			1 (2.3)			3 (0.3)		
発汗				1 (0.5)			1 (2.3)			2 (0.2)		
のぼせ	1 (0.1)			4 (2.1)			1 (2.3)			6 (0.6)		
骨痛				1 (0.5)			1 (2.3)			2 (0.2)		
骨盤痛							1 (2.3)			1 (0.1)		
関節痛 †1				1 (0.5)			1 (2.3)			2 (0.2)		
腰痛	4 (0.5)	1 (0.1)		7 (3.6)			1 (2.3)			12 (1.2)	1 (0.1)	
低体温 †1							1 (2.3)			1 (0.1)		
筋痙縮 †1							1 (2.3)			1 (0.1)		
筋骨格硬直 †1							1 (2.3)			1 (0.1)		
腹水	3 (0.4)	1 (0.1)		1 (0.5)						4 (0.4)	1 (0.1)	
関節炎				1 (0.5)						1 (0.1)		
筋力低下・脱力	5 (0.7)	1 (0.1)								5 (0.5)	1 (0.1)	
指尖痛	1 (0.1)									1 (0.1)		
全身痛				1 (0.5)						1 (0.1)		
熱感	5 (0.7)	1 (0.1)		1 (0.5)						6 (0.6)	1 (0.1)	
背部痛	10 (1.3)									10 (1.0)		
皮膚痛	1 (0.1)									1 (0.1)		
皮膚瘢痕部痛	1 (0.1)									1 (0.1)		
疼痛	10 (1.3)	1 (0.1)								10 (1.0)	1 (0.1)	
胸部不快感 †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
四肢痛 †1				3 (1.6)						3 (0.3)		
副鼻腔炎に伴う頭痛 †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
創合併症 †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
精神神経系症状												
神経障害－知覚性				22 (11.5)	1 (0.5)		20 (46.5)			42 (4.2)	1 (0.1)	
味覚異常	11 (1.5)			19 (9.9)			11 (25.6)			41 (4.1)		
神経障害－運動性				2 (1.0)	1 (0.5)		3 (7.0)			5 (0.5)	1 (0.1)	
めまい	7 (0.9)			7 (3.6)			2 (4.7)			16 (1.6)		
不眠症				2 (1.0)			2 (4.7)			4 (0.4)		
頭痛	34 (4.5)			8 (4.2)			2 (4.7)			44 (4.4)		
血管迷走神経症状							1 (2.3)			1 (0.1)		
意識レベル低下				2 (1.0)	1 (0.5)		1 (2.3)			3 (0.3)	1 (0.1)	
中枢神経系脳血管虚血							1 (2.3)	1 (2.3)		1 (0.1)	1 (0.1)	
失神							1 (2.3)	1 (2.3)		1 (0.1)	1 (0.1)	
神経性の疼痛							1 (2.3)			1 (0.1)		
気分変動－不安、興奮				1 (0.5)						1 (0.1)		
しびれ感	63 (8.3)	4 (0.5)		18 (9.4)						81 (8.2)	4 (0.4)	
意識喪失	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)							2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
見当識障害	2 (0.3)	1 (0.1)								2 (0.2)	1 (0.1)	
昏迷	1 (0.1)	1 (0.1)								1 (0.1)	1 (0.1)	
視力異常	1 (0.1)									1 (0.1)		
耳鳴	4 (0.5)			1 (0.5)						5 (0.5)		
神経過敏	1 (0.1)	1 (0.1)								1 (0.1)	1 (0.1)	
聴覚障害	1 (0.1)			1 (0.5)						2 (0.2)		
難聴	2 (0.3)	2 (0.3)								2 (0.2)	2 (0.2)	
浮遊感	1 (0.1)									1 (0.1)		
痙攣	1 (0.1)									1 (0.1)		
羞明	2 (0.3)	1 (0.1)								2 (0.2)	1 (0.1)	
皮膚症状												
脱毛	585 (77.5)	126 (16.7)		156 (81.3)	26 (13.5)		38 (88.4)			779 (78.7)	152 (15.4)	
爪の変化				9 (4.7)			14 (32.6)			23 (2.3)		
発疹	13 (1.7)	2 (0.3)		40 (20.8)	1 (0.5)		8 (18.6)	1 (2.3)		61 (6.2)	4 (0.4)	
手足皮膚反応				7 (3.6)			5 (11.6)			12 (1.2)		
そう痒感	19 (2.5)			12 (6.3)			4 (9.3)			35 (3.5)		
皮膚乾燥				4 (2.1)			2 (4.7)			6 (0.6)		

†1：National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) 「OTH(その他）」をMedDRA/JのPTで表示
†2：担当医師がGrade不明とした1例を含む
†3：卵巣癌（110例）＋食道癌（49例）＋子宮体癌（33例）

自他覚的副作用発現状況一覧（国内前・後期第Ⅱ相臨床試験）（つづき）

自他覚症状の種類	60mg/m²投与例			70mg/m²投与例 †3			70mg/m²投与例（前立腺癌）			合計		
	対象例数：755例			対象例数： 192例			対象例数： 43例			対象例数：990例		
	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4
出血斑							1 (2.3)			1 (0.1)		
色素沈着	4 (0.5)			3 (1.6)			1 (2.3)			8 (0.8)		
皮膚疼痛 †1				1 (0.5)			1 (2.3)			2 (0.2)		
母斑出血 †1							1 (2.3)			1 (0.1)		
その他皮膚症状				1 (0.5)						1 (0.1)		
乾せん様皮膚				1 (0.5)						1 (0.1)		
湿疹	4 (0.5)									4 (0.4)		
爪囲炎	1 (0.1)									1 (0.1)		
肌あれ	1 (0.1)									1 (0.1)		
発赤	124 (16.4)	8 (1.1)		7 (3.6)						131 (13.2)	8 (0.8)	
皮疹	1 (0.1)									1 (0.1)		
蕁麻疹	1 (0.1)			1 (0.5)						2 (0.2)		
接触性皮膚炎 †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
眼瞼浮腫 †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
末梢性浮腫 †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
皮膚びらん †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
足部白癬 †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
爪床出血 †1				2 (1.0)						2 (0.2)		
過敏症												
アレルギー	27 (3.6)	4 (0.5)	1 (0.1)	46 (24.0)		1 (0.5)				73 (7.4)	4 (0.4)	2 (0.2)
アレルギー性鼻炎				4 (2.1)						4 (0.4)		
アナフィラキシー様症状	2 (0.3)		1 (0.1)							2 (0.2)		1 (0.1)
灼熱感 †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
感染症												
好中球減少を伴わない感染				5 (2.6)	3 (1.6)		8 (18.6)	6 (14.0)		13 (1.3)	9 (0.9)	
発熱性好中球減少				12 (6.3)	11 (5.7)	1 (0.5)	7 (16.3)	7 (16.3)		19 (1.9)	18 (1.8)	1 (0.1)
鼻咽頭炎 †1				5 (2.6)			5 (11.6)			10 (1.0)		
好中球減少を伴う感染				4 (2.1)	4 (2.1)		4 (9.3)	4 (9.3)		8 (0.8)	8 (0.8)	
インフルエンザ様疾患 †1							2 (4.7)			2 (0.2)		
上気道の炎症 †1							2 (4.7)			2 (0.2)		
創傷－感染性							1 (2.3)			1 (0.1)		
感染性皮膚炎 †1							1 (2.3)			1 (0.1)		
帯状疱疹 †1							1 (2.3)			1 (0.1)		
感染	1 (0.1)	1 (0.1)					1 (2.3)			2 (0.2)	1 (0.1)	
インフルエンザ †1							1 (2.3)			1 (0.1)		
リンパ管炎 †1				1 (0.5)	1 (0.5)		1 (2.3)			2 (0.2)	1 (0.1)	
肺炎 †2	11 (1.5)	3 (0.4)	2 (0.3)				1 (2.3)			12 (1.2)	3 (0.3)	2 (0.2)
歯膿瘍 †1							1 (2.3)			1 (0.1)		
爪感染 †1							1 (2.3)			1 (0.1)		
細菌性結膜炎 †1							1 (2.3)			1 (0.1)		
かぜ症候群	1 (0.1)									1 (0.1)		
尿路感染症	2 (0.3)									2 (0.2)		
単純ヘルペス †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
外陰部炎 †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
口腔感染 †1				1 (0.5)	1 (0.5)					1 (0.1)	1 (0.1)	
非定型マイコバクテリア感染 †1				1 (0.5)						1 (0.1)		
その他												
鼻血	2 (0.3)			7 (3.6)			2 (4.7)			11 (1.1)		
流涙				3 (1.6)			2 (4.7)			5 (0.5)		
血小板輸血				2 (1.0)	2 (1.0)		1 (2.3)	1 (2.3)		3 (0.3)	3 (0.3)	
静脈炎	4 (0.5)		1 (0.1)				1 (2.3)			5 (0.5)		1 (0.1)
排尿痛				2 (1.0)			1 (2.3)			3 (0.3)		
眼球乾燥	1 (0.1)						1 (2.3)			2 (0.2)		
視力－かすみ目							1 (2.3)			1 (0.1)		
結膜出血 †1							1 (2.3)			1 (0.1)		
赤血球輸血				6 (3.1)	6 (3.1)					6 (0.6)	6 (0.6)	
排尿頻回	1 (0.1)			1 (0.5)						2 (0.2)		
膣出血				1 (0.5)						1 (0.1)		
結膜炎	3 (0.4)			2 (1.0)						5 (0.5)		
注射部反応	1 (0.1)			11 (5.7)						12 (1.2)		
眼裂	1 (0.1)									1 (0.1)		
血管炎	1 (0.1)			3 (1.6)						4 (0.4)		
血尿	2 (0.3)	1 (0.1)								2 (0.2)	1 (0.1)	
腫瘍からの出血	1 (0.1)									1 (0.1)		
腫瘍浸出液	1 (0.1)	1 (0.1)								1 (0.1)	1 (0.1)	
出血	1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.5)						2 (0.2)	1 (0.1)	
腎不全	1 (0.1)		1 (0.1)							1 (0.1)		1 (0.1)
膀胱炎	1 (0.1)									1 (0.1)		
乏尿	1 (0.1)		1 (0.1)	2 (1.0)		1 (0.5)				3 (0.3)		2 (0.2)

†1：National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) 「OTH(その他）」をMedDRA/JのPTで表示
†2：担当医師がGrade不明とした1例を含む
†3：卵巣癌（110例）＋食道癌（49例）＋子宮体癌（33例）

2) 投与コース別副作用発現率

浮腫及びしびれ感は投与コース数の増加に伴い、その副作用発現率が上昇する傾向が認められることから注意が必要である。「Ⅷ-12. その他の注意(1)」参照

投与コース別浮腫発現率

投与量		全コース	1コース	2コース	3コース	4コース	5コース	6コース
60mg/m^2	症例数	755	755	648	408	250	144	82
	発現例数(%)	54(7.2)	14(1.9)	16(2.5)	14(3.4)	24(9.6)	22(15.3)	15(18.3)
70mg/m^2 †	症例数	192	192	173	131	92	54	31
	発現例数(%)	33(17.2)	4(2.1)	13(7.5)	11(8.4)	11(12.0)	13(24.1)	10(32.3)
70mg/m^2 (前立腺癌)	症例数	43	43	41	36	35	31	28
	発現例数(%)	9(20.9)	1(2.3)	1(2.4)	2(5.6)	2(5.7)	2(6.5)	4(14.3)
全体	症例数	990	990	862	575	377	229	141
	発現例数(%)	96(9.7)	19(1.9)	30(3.5)	27(4.7)	37(9.8)	37(16.2)	29(20.6)

†：卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌

投与コース別しびれ感発現率

投与量		全コース	1コース	2コース	3コース	4コース	5コース	6コース
60mg/m^2	症例数	755	755	648	408	250	144	82
	発現例数(%)	63(8.3)	17(2.3)	23(3.5)	17(4.2)	17(6.8)	20(13.9)	13(15.9)
70mg/m^2 †	症例数	192	192	173	131	92	54	31
	発現例数(%)	40(20.8)	17(8.9)	22(12.7)	24(18.3)	21(22.8)	11(20.4)	10(32.3)
70mg/m^2 (前立腺癌)	症例数	43	43	41	36	35	31	28
	発現例数(%)	20(46.5)	2(4.7)	5(12.2)	7(19.4)	9(25.7)	9(29.0)	9(32.1)
全体	症例数	990	990	862	575	377	229	141
	発現例数(%)	123(12.4)	36(3.6)	50(5.8)	48(8.3)	47(12.5)	40(17.5)	32(22.7)

†:卵巣癌＋食道癌＋子宮体癌

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3)臨床検査値異常発現状況（国内前・後期第Ⅱ相臨床試験）

臨床検査値異常発現状況一覧（国内前・後期第Ⅱ相臨床試験）

検査項目	60mg/m²投与例				70mg/m²投与例 †4				70mg/m²投与例（前立腺癌）				合計			
	対象例数：755例				対象例数：192例				対象例数： 43例				対象例数：990例			
	例数†2	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	例数†2	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	例数†2	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	例数†2	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4
血液検査																
白血球減少†3	754	733 (97.2)	381 (50.5)	111 (14.7)	192	188 (97.9)	105 (54.7)	52 (27.1)	43	42 (97.7)	26 (60.5)	9 (20.9)	989	963 (97.4)	512 (51.8)	172 (17.4)
好中球減少†3	747	711 (95.2)	179 (24.0)	453 (60.6)	190	187 (98.4)	31 (16.3)	140 (73.7)	43	41 (95.3)	8 (18.6)	32 (74.4)	980	939 (95.8)	218 (22.2)	625 (63.8)
リンパ球	747	229 (30.7)			107	59 (55.1)	28 (26.2)		43	34 (79.1)	13 (30.2)		897	322 (35.9)	41 (4.6)	
ヘモグロビン減少†3	754	384 (50.9)	53 (7.0)	5 (0.7)	192	134 (69.8)	22 (11.5)	9 (4.7)	43	14 (32.6)	1 (2.3)		989	532 (53.8)	76 (7.7)	14 (1.4)
血小板減少†3	753	88 (11.7)	18 (2.4)	6 (0.8)	192	40 (20.8)	3 (1.6)		43	13 (30.2)			988	141 (14.3)	21 (2.1)	6 (0.6)
白血球数増加†1					82	5 (6.1)			43	9 (20.9)			125	14 (11.2)		
赤血球数減少†1					82	53 (64.6)	1 (1.2)	1 (1.2)	43	8 (18.6)			125	61 (48.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
ヘマトクリット減少†1						27				5				32		
血小板数増加†1					82	4 (4.9)			43	5 (11.6)			125	9 (7.2)		
白血球百分率数異常†1						37				2				39		
好中球数増加†1					82	1 (1.2)			43	2 (4.7)			125	3 (2.4)		
単球数減少†1									43	1 (2.3)				1		
単球数増加†1									43	1 (2.3)				1		
ヘマトクリット	212	135 (63.7)											212	135 (63.7)		
好塩基球	746	129 (17.3)			25	4 (16.0)							771	133 (17.3)		
好酸球	746	133 (17.8)			109	19 (17.4)							855	152 (17.8)		
赤血球数	754	405 (53.7)			110	76 (69.1)							864	481 (55.7)		
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少†1					82	1 (1.2)							125	1 (0.8)		
平均赤血球ヘモグロビン減少†1					82	2 (2.4)							125	2 (1.6)		
平均赤血球容積減少†1						1								1		
単球	746	217 (29.1)			107	6 (5.6)								223		
網状赤血球数減少†1						6								6		
網状赤血球数増加†1						3								3		
好塩基球百分率増加†1					82	2 (2.4)							125	2 (1.6)		
好酸球百分率減少†1					82	1 (1.2)							125	1 (0.8)		
好酸球百分率増加†1					82	2 (2.4)							125	2 (1.6)		
単球百分率減少†1					82	5 (6.1)							125	5 (4.0)		
単球百分率増加†1					82	16 (19.5)							125	16 (12.8)		
赤血球分布幅増加†1						1								1		
赤芽球数増加†1						1								1		
血液生化学検査																
C-反応性蛋白増加†1						28	3		43	21 (48.8)	1 (2.3)			49	4	
血中乳酸脱水素酵素増加†1					82	22 (26.8)			43	20 (46.5)			125	42 (33.6)		
ALT(GPT)上昇†3	753	152 (20.2)	2 (0.3)		192	46 (24.0)			43	15 (34.9)			988	213 (21.6)	2 (0.2)	
アルブミン	730	190 (26.0)			192	50 (26.0)	1 (0.5)		43	14 (32.6)			965	254 (26.3)	1 (0.1)	
AST(GOT)上昇†3	752	151 (20.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	192	53 (27.6)			43	13 (30.2)			987	217 (22.0)	2 (0.2)	1 (0.1)
高カリウム血症					82	5 (6.1)	1 (1.2)		43	12 (27.9)			125	17 (13.6)	1 (0.8)	
γ-GTP	735	102 (13.9)				10	1			9				121	1	
低ナトリウム血症					82	7 (8.5)	1 (1.2)		43	9 (20.9)			125	16 (12.8)	1 (0.8)	
血中尿素増加†1					82	10 (12.2)				9				19		
総蛋白減少†1					82	16 (19.5)			43	9 (20.9)			125	25 (20.0)		
高血糖						3	2		43	6 (14.0)				9	2	
低カリウム血症					82	4 (4.9)	4 (4.9)		43	5 (11.6)			125	9 (7.2)	4 (3.2)	
高コレステロール血症						2				4				6		
高トリグリセリド血症						1				4				5		

†1：National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)「OTH（その他）」をMedDRA/J のPTで表示
†2：項目毎の対象例数
†3：日本がん治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」による「副作用の記載様式」に準じて判定
†4：卵巣癌（110例）＋食道癌（49例）＋子宮体癌（33例）

臨床検査値異常発現状況一覧（国内前・後期第Ⅱ相臨床試験）（つづき）

検査項目	60mg/m²投与例				70mg/m²投与例 †4				70mg/m²投与例（前立腺癌）				合計			
	対象例数：755例				対象例数：192例				対象例数： 43例				対象例数：990例			
	例数†2	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	例数†2	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	例数†2	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4	例数†2	発現例数(%)	Grade 3	Grade 4
ALP上昇†3	746	78 (10.5)	6 (0.8)	2 (0.3)	187	23 (12.3)	1 (0.5)		43	3 (7.0)			976	104 (10.7)	7 (0.7)	2 (0.2)
総ビリルビン上昇†3	751	23 (3.1)		1 (0.1)	192	6 (3.1)			43	3 (7.0)			986	32 (3.2)		1 (0.1)
低カルシウム血症						5			43	3 (7.0)				8		
血中クロール減少†1					82	7 (8.5)				3				10		
クレアチニン上昇†3	753	9 (1.2)			192	6 (3.1)			43	2 (4.7)			988	17 (1.7)		
CPK	370	27 (7.3)				1				2				30		
硫酸亜鉛混濁反応減少†1										2				2		
アミラーゼ増加										1				1		
高カルシウム血症									43	1 (2.3)				1		
高ナトリウム血症									43	1 (2.3)			125	1 (0.8)		
高尿酸血症						1				1				2		
低血糖									43	1 (2.3)				1		
血中クロール増加†1					82	1 (1.2)				1				2		
クレアチンホスホキナーゼ減少†1						1				1				2		
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇†1						1				1				2		
血中ビリルビン減少†1									43	1 (2.3)			125	1 (0.8)		
チモール混濁反応増加†1										1				1		
A/G比	157	28 (17.8)											157	28 (17.8)		
BUN上昇†3	754	31 (4.1)	4 (0.5)	1 (0.1)	110	9 (8.2)		1 (0.9)					864	40 (4.6)	4 (0.5)	2 (0.2)
CRP	21	11 (52.4)											21	11 (52.4)		
Ca	494	33 (6.7)			19	2 (10.5)							513	35 (6.8)		
Cl	750	62 (8.3)			110	13 (11.8)							860	75 (8.7)		
K	750	70 (9.3)			110	16 (14.5)							860	86 (10.0)		
LDH	750	196 (26.1)			110	42 (38.2)							860	238 (27.7)		
Na	750	53 (7.1)			110	10 (9.1)							860	63 (7.3)		
総蛋白	752	181 (24.1)			110	29 (26.4)							862	210 (24.4)		
アルブミン・グロブリン比減少†1						7								7		
血中コレステロール減少†1						1								1		
血中コリンエステラーゼ減少†1						5								5		
血中クレアチニン減少†1					82	1 (1.2)							125	1 (0.8)		
血中鉄減少†1						2								2		
血中尿素減少†1					82	4 (4.9)								4		
血中尿酸減少†1						1								1		
グリコヘモグロビン増加†1						1								1		
総鉄結合能減少†1						1								1		
総蛋白増加†1					82	1 (1.2)							125	1 (0.8)		
グロブリン減少†1						1								1		
血中電解質異常†1						1								1		
尿検査																
血尿										1				1		
尿ウロビリノーゲン	644	17 (2.6)			25								669	17 (2.5)		
尿蛋白†3	654	36 (5.5)	2 (0.3)		109	8 (7.3)	1 (0.9)						763	44 (5.8)	3 (0.4)	
尿沈渣	546	25 (4.6)			21	2 (9.5)							567	27 (4.8)		
尿糖	654	13 (2.0)				3								16		
尿中ウロビリン陽性†1						2								2		
便検査																
便潜血反応	299	24 (8.0)			12	1 (8.3)							311	25 (8.0)		
その他																
血中フィブリノゲン増加†1						2								2		
フィブリン分解産物増加†1						1								1		
PO_2低下†1						1								1		

†1：National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)「OTH（その他）」をMedDRA/J のPTで表示
†2：項目毎の対象例数
†3：日本がん治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」による「副作用の記載様式」に準じて判定
†4：卵巣癌（110例）＋食道癌（49例）＋子宮体癌（33例）

4) 自他覚的副作用発現状況(海外第Ⅲ相臨床試験：TAX327 試験)[8]（参考：海外データ）

自他覚的副作用発現状況一覧［安全性評価対象例数 997 例］

自他覚症状の種類		タキソテール 3週毎投与群 対象例数：332例		タキソテール 毎週投与群 対象例数：330例		ミトキサントロン 投与群†1 対象例数：335例	
		発現例数 (%)	Grade 3 以上（%）	発現例数 (%)	Grade 3 以上（%）	発現例数 (%)	Grade 3 以上（%）
ｱﾚﾙｷﾞｰ/免疫	ｱﾚﾙｷﾞｰ反応/過敏症	23(6.9)	2(0.6)	13(3.9)	3(0.9)	1(0.3)	
心血管系（一般）	末梢性浮腫†2	57(17.2)	1(0.3)	28(8.5)			
	左室機能	13(3.9)	1(0.3)	11(3.3)	1(0.3)	64(19.1)	3(0.9)
全身症状	疲労	142(42.8)	13(3.9)	138(41.8)	12(3.6)	89(26.6)	9(2.7)
	体重増加	25(7.5)	1(0.3)	9(2.7)		10(3.0)	
	発熱	21(6.3)	3(0.9)	5(1.5)		10(3.0)	3(0.9)
	体重減少	19(5.7)		18(5.5)	1(0.3)	11(3.3)	1(0.3)
消化器系	悪心	118(35.5)	8(2.4)	100(30.3)	5(1.5)	96(28.7)	3(0.9)
	下痢	80(24.1)	4(1.2)	85(25.8)	12(3.6)	14(4.2)	3(0.9)
	口内炎/咽頭炎	59(17.8)	3(0.9)	50(15.2)	1(0.3)	26(7.8)	
	味覚障害（味覚異常）	58(17.5)		71(21.5)		21(6.3)	
	嘔吐	44(13.3)	4(1.2)	59(17.9)	6(1.8)	24(7.2)	2(0.6)
	食欲不振	42(12.7)	2(0.6)	53(16.1)		39(11.6)	
	便秘	36(10.8)	2(0.6)	12(3.6)		15(4.5)	
	消化不良/胸やけ	19(5.7)	2(0.6)	30(9.1)		19(5.7)	
出血	鼻出血	10(3.0)		28(8.5)		2(0.6)	
感染/発熱性好中球減少	感染	40(12.0)	11(3.3)	40(12.1)	5(1.5)	16(4.8)	7(2.1)
神経学	神経障害-知覚性	91(27.4)	4(1.2)	68(20.6)	2(0.6)	7(2.1)	
眼球/視覚	流涙（なみだ目）	31(9.3)	2(0.6)	66(20.0)	1(0.3)	5(1.5)	
疼痛	筋痛（筋肉痛）	23(6.9)	1(0.3)	18(5.5)		11(3.3)	
皮膚科/皮膚	脱毛	216(65.1)		165(50.0)		42(12.5)	
	爪の変化	94(28.3)		120(36.4)		22(6.6)	
	皮膚乾燥	19(5.7)		16(4.8)		5(1.5)	
	発疹/落屑	11(3.3)	1(0.3)	23(7.0)		3(0.9)	

†1：前立腺癌の適応は国内未実施
†2：独自に定義した事象をMedDRAのPT（Preferred Term）で表示
[判定基準]「National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2（1998年）」（一部改変）
（社内集計）

5) 臨床検査値異常発現状況(海外第Ⅲ相臨床試験：TAX327 試験)[8]（参考：海外データ）

臨床検査値異常発現状況一覧[安全性評価対象例数 989 例]

検査項目		タキソテール 3週毎投与群 対象例数：328例		タキソテール 毎週投与群 対象例数：329例		ミトキサントロン 投与群†1 対象例数：332例	
		発現例数 (%)	Grade 3 以上（%）	発現例数 (%)	Grade 3 以上（%）	発現例数 (%)	Grade 3 以上（%）
血液/骨髄	ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ (Hgb)	218(66.5)	16(4.9)	258(78.4)	15(4.6)	192(57.8)	6(1.8)
	好中球/顆粒球	134(40.9)	105(32.0)	51(15.5)	5(1.5)	160(48.2)	72(21.7)
	白血球（総白血球）	132(40.2)	79(24.1)	73(22.2)	2(0.6)	181(54.5)	55(16.6)
	血小板	11(3.4)	2(0.6)	11(3.3)		26(7.8)	4(1.2)
代謝/検査	低ﾅﾄﾘｳﾑ血症	89(27.1)	14(4.3)	85(25.8)	11(3.3)	54(16.3)	5(1.5)
	低ｶﾙｼｳﾑ血症	83(25.3)	4(1.2)	98(29.8)	5(1.5)	71(21.4)	2(0.6)
	高ｶﾘｳﾑ血症	78(23.8)	6(1.8)	54(16.4)	6(1.8)	60(18.1)	7(2.1)
	低ｶﾘｳﾑ血症	38(11.6)		62(18.8)		48(14.5)	
	高ﾅﾄﾘｳﾑ血症	30(9.1)		33(10.0)	2(0.6)	33(9.9)	1(0.3)
	高ｶﾙｼｳﾑ血症	30(9.1)		22(6.7)	2(0.6)	27(8.1)	2(0.6)
肝臓	ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ	204(62.2)	38(11.6)	156(47.4)	28(8.5)	206(62.0)	52(15.7)
	低ｱﾙﾌﾞﾐﾝ血症	125(38.1)	2(0.6)	160(48.6)	3(0.9)	100(30.1)	2(0.6)
	SGPT (ALT)	59(18.0)	4(1.2)	61(18.5)	3(0.9)	61(18.4)	1(0.3)
	SGOT (AST)	54(16.5)	3(0.9)	64(19.5)	2(0.6)	56(16.9)	2(0.6)
	ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ	30(9.1)		33(10.0)	1(0.3)	19(5.7)	
腎/泌尿生殖器	ｸﾚｱﾁﾆﾝ	69(21.0)	3(0.9)	62(18.8)		63(19.0)	3(0.9)

†1：前立腺癌の適応は国内未実施
[判定基準]「National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2（1998年）」（一部改変）
（社内集計）

6) 使用成績調査副作用発現状況

調査期間：1996 年 10 月～2002 年 10 月

調査癌腫：乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌

使用成績調査副作用発現状況一覧

	使用成績調査の累計
調査施設数†1	622
調査症例数	3,281
副作用等の発現症例数†2	3,093
副作用等の発現件数	20,280
副作用等の発現症例率	94.27%
副作用等の種類	
皮膚・皮膚付属器障害	**1,896 (57.79)**
皮膚落屑	－
結節性紅斑	2 (0.06)
紅斑性発疹	1 (0.03)
紅斑	8 (0.24)
湿疹	11 (0.34)
蕁麻疹	5 (0.15)
膨疹	2 (0.06)
水疱	3 (0.09)
そう痒感	22 (0.67)
多形滲出性紅斑	1 (0.03)
脱毛（症）	1,859 (56.66)
爪疾患	5 (0.15)
爪変形	5 (0.15)
爪の変化	4 (0.12)
発疹	54 (1.65)
顔面皮疹	1 (0.03)
皮疹	21 (0.64)
薬疹	3 (0.09)
皮膚炎	3 (0.09)
肌荒れ	－
色素沈着	7 (0.21)
角化（症）	1 (0.03)
皮膚剥離	5 (0.15)
毛包炎（毛嚢炎）	1 (0.03)
爪囲炎（爪郭炎）	1 (0.03)
爪変色	8 (0.24)
爪（甲）剥離症	3 (0.09)
筋・骨格系障害	**33 (1.01)**
関節痛	18 (0.55)
筋（肉）痛	16 (0.49)
筋痙直	1 (0.03)
中枢・末梢神経系障害	**220 (6.71)**
平衡障害	1 (0.03)
嗄声	7 (0.21)
肩こり	1 (0.03)
痙攣	2 (0.06)
眩暈	1 (0.03)
構語障害	1 (0.03)
意識喪失	1 (0.03)
昏迷	－
意識混濁	2 (0.06)
意識障害	4 (0.12)
下肢知覚異常	1 (0.03)
口周囲感覚異常	－
失見当識	1 (0.03)
神経痛	1 (0.03)
振戦	1 (0.03)
舌尖部しびれ感	1 (0.03)
しびれ（感）	178 (5.43)
四肢しびれ（感）	1 (0.03)
手足のしびれ（感）	1 (0.03)
歩行障害	1 (0.03)
顔面神経麻痺	1 (0.03)
めまい	15 (0.46)
立ちくらみ	1 (0.03)
ふらつき（感）	4 (0.12)
末梢神経障害	5 (0.15)
攣縮	2 (0.06)
自律神経系障害	**1 (0.03)**
麻痺性イレウス	1 (0.03)
視覚障害	**9 (0.27)**
眼裂	－
結膜炎	－
眼球結膜充血	1 (0.03)
眼やに	1 (0.03)
アレルギー性結膜炎	1 (0.03)
羞明	－
視力異常	－
視力障害	1 (0.03)
霧視（感）	1 (0.03)
流涙	3 (0.09)
眼球乾燥	－
光視（症）	1 (0.03)
聴覚・前庭障害	**13 (0.40)**
耳痛	1 (0.03)
耳鳴	8 (0.24)
難聴	4 (0.12)
聴覚障害	－
その他の特殊感覚障害	**41 (1.25)**
味覚異常	40 (1.22)
嗅覚障害	1 (0.03)
精神障害	**15 (0.46)**
傾眠	1 (0.03)
眠気	1 (0.03)
激しい情緒不安	1 (0.03)
幻覚	1 (0.03)
大脳機能障害	1 (0.03)
神経過敏（症）	－
いらいら感	2 (0.06)
痴呆	1 (0.03)
不安	2 (0.06)
不穏	1 (0.03)
不眠（症）	5 (0.15)
抑うつ状態	1 (0.03)
浮遊感	－
消化管障害	**2,185 (66.60)**
アフタ性口内炎	1 (0.03)
胃炎	5 (0.15)
胃粘膜糜爛	1 (0.03)
糜爛性胃炎	1 (0.03)
胃潰瘍	8 (0.24)
胃腸出血	－
消化管出血	5 (0.15)
イレウス	8 (0.24)
嚥下障害	2 (0.06)
嚥下痛	1 (0.03)
嘔気	7 (0.21)
悪心・嘔吐	－
悪心	1,592 (48.52)
嘔吐	1,587 (48.37)
口角炎	2 (0.06)
口腔内潰瘍形成	1 (0.03)
口腔内糜爛	1 (0.03)
偽膜性大腸炎	1 (0.03)
下痢	263 (8.02)
軟便	4 (0.12)
口唇炎	1 (0.03)
口内炎	114 (3.47)
口腔粘膜疼痛	1 (0.03)
口内異常感	1 (0.03)
口内疼痛	2 (0.06)
口内のあれ	2 (0.06)
口内乾燥	－
痔核	1 (0.03)
肛門痛	1 (0.03)
しゃっくり	33 (1.01)
十二指腸潰瘍	3 (0.09)
出血性胃潰瘍	2 (0.06)
胃重感	2 (0.06)
胃もたれ感	5 (0.15)
胸やけ	4 (0.12)
食道炎	2 (0.06)
食欲不振	1,908 (58.15)
舌炎	7 (0.21)
舌荒れ	6 (0.18)
腸管穿孔	1 (0.03)
吐血	2 (0.06)
腹痛	29 (0.88)
胃不快感	10 (0.30)
胃痛	14 (0.43)
下腹部痛	1 (0.03)
腹部灼熱感	1 (0.03)
腹部不快感	4 (0.12)
心窩部痛（心窩部の疼痛）	5 (0.15)
便秘	52 (1.58)
腹部膨満感	8 (0.24)
下血	5 (0.15)
血便	1 (0.03)
黒色便	3 (0.09)
潜血反応陽性	－
便潜血陽性	1 (0.03)
肛門周囲炎	－
歯痛	1 (0.03)
舌苔	8 (0.24)
腸管麻痺	－
排便回数増加	1 (0.03)
歯肉痛	－
アミラーゼ上昇	1 (0.03)
歯肉（齦）炎	2 (0.06)
腸炎	6 (0.18)
粘膜炎	4 (0.12)
口腔苔癬様変化	1 (0.03)
肝臓・胆管系障害	**572 (17.43)**
黄疸	1 (0.03)
薬物性肝炎	1 (0.03)
肝機能異常	15 (0.46)
肝不全	1 (0.03)
AST(GOT)上昇	459 (13.99)
ALT(GPT)上昇	472 (14.39)
胆嚢炎	1 (0.03)
ビリルビン値上昇	28 (0.85)
ウロビリノーゲン陽性	1 (0.03)
γ-GTP上昇	39 (1.19)
代謝・栄養障害	**412 (12.56)**
ALP上昇	254 (7.74)
AG比異常	－
LDH上昇	94 (2.86)
口渇	4 (0.12)
CPK	－
CPK上昇	1 (0.03)
カリウム	－
高カリウム血症	39 (1.19)
低カリウム血症	25 (0.76)
カルシウム	－
高カルシウム血症	2 (0.06)
低カルシウム血症	10 (0.30)
高血糖	2 (0.06)
ナトリウム	－
高ナトリウム血症	1 (0.03)
低ナトリウム血症	38 (1.16)
脱水（症）	4 (0.12)
クロール	－
低クロール血症	24 (0.73)
高クロール血症	3 (0.09)

副作用は「医薬品副作用用語集(1996 年版)」に基づき分類した。

†1：調査施設数は診療科別に集計した。

†2：同一症例、同一副作用は 1 例として集計した。

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査副作用発現状況一覧（つづき）

総蛋白	－
低蛋白血症	40（ 1.22）
電解質異常	1（ 0.03）
尿糖	6（ 0.18）
アルブミン	－
低アルブミン血症	33（ 1.01）
高アンモニア血症	1（ 0.03）
酵素異常	1（ 0.03）
内分泌障害	**3（ 0.09）**
耳下腺炎	1（ 0.03）
ADH分泌不適合症候群	2（ 0.06）
心・血管障害（一般）	**22（ 0.67）**
心電図異常	－
高血圧	10（ 0.30）
血圧上昇	－
ショック症状	1（ 0.03）
ショック（状態）	3（ 0.09）
ショック様症状	1（ 0.03）
心不全	2（ 0.06）
低血圧	8（ 0.24）
血圧低下	－
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	**7（ 0.21）**
狭心症	1（ 0.03）
心筋梗塞	1（ 0.03）
心膜滲出液	5（ 0.15）
左室駆出率低下	1（ 0.03）
心拍数・心リズム障害	**15（ 0.46）**
上室性頻脈	1（ 0.03）
徐脈	－
動悸	7（ 0.21）
心室細動	1（ 0.03）
心房細動	1（ 0.03）
発作性心房細動	1（ 0.03）
頻脈	4（ 0.12）
不整脈	1（ 0.03）
血管（心臓外）障害	**64（ 1.95）**
アレルギー性血管炎	1（ 0.03）
血管炎	2（ 0.06）
静脈炎	18（ 0.55）
静脈瘤	1（ 0.03）
顔面発赤	7（ 0.21）
全身発赤	4（ 0.12）
発赤	30（ 0.91）
動脈硬化（症）	1（ 0.03）
血管痛	2（ 0.06）
呼吸器系障害	**121（ 3.69）**
咽頭炎	9（ 0.27）
咽頭異和感	2（ 0.06）
咽頭痛	20（ 0.61）
咽頭不快感	3（ 0.09）
痰	3（ 0.09）
喀血	2（ 0.06）
血痰	2（ 0.06）
気管支痙攣	－
喘息発作	1（ 0.03）
胸膜炎	1（ 0.03）
胸水	22（ 0.67）
喉頭炎	－
呼吸困難	22（ 0.67）
呼吸不全	1（ 0.03）
咳	10（ 0.30）
咳嗽	－
喘鳴	1（ 0.03）
低酸素（症）	2（ 0.06）
肺線維症	1（ 0.03）
肺水腫	1（ 0.03）
鼻汁	2（ 0.06）
鼻閉	1（ 0.03）
鼻出血	12（ 0.37）
気管支瘻	1（ 0.03）
肺機能障害	1（ 0.03）
咽頭浮腫	2（ 0.06）

肺浸潤	－
間質性肺炎	20（ 0.61）
成人呼吸窮迫症候群	1（ 0.03）
過呼吸	－
肺臓炎	3（ 0.09）
赤血球障害	**1,536（46.81）**
貧血	6（ 0.18）
赤血球減少	107（ 3.26）
ヘマトクリット値減少	12（ 0.37）
ヘモグロビン減少	1525（46.48）
網赤血球減少	1（ 0.03）
白血球・網内系障害	**2,678（81.62）**
好塩基球	－
好中球減少	2,423（73.85）
好酸球	－
好酸球増多（症）	4（ 0.12）
単球	－
単球増多（症）	1（ 0.03）
白血球減少（症）	2,634（80.28）
白血球増多（症）	4（ 0.12）
好中球増多（症）	1（ 0.03）
リンパ球	－
リンパ球減少	2（ 0.06）
異型リンパ球	1（ 0.03）
血小板・出血凝血障害	**707（21.55）**
血小板増加	2（ 0.06）
血小板減少（症）	703（21.43）
血栓性静脈炎	1（ 0.03）
下肢静脈血栓	1（ 0.03）
出血	－
出血傾向	2（ 0.06）
出血症状	1（ 0.03）
皮下出血斑	1（ 0.03）
播種性血管内凝固症候群	8（ 0.24）
泌尿器系障害	**142（ 4.33）**
血中クレアチニン上昇	56（ 1.71）
急性腎不全	1（ 0.03）
クレアチニンクリアランス低下	8（ 0.24）
血尿	2（ 0.06）
顕微鏡的血尿	－
出血性膀胱炎	2（ 0.06）
腎機能異常	14（ 0.43）
腎不全	－
尿量増加	1（ 0.03）
蛋白尿	18（ 0.55）
尿異常	3（ 0.09）
排尿痛	2（ 0.06）
排尿障害	3（ 0.09）
BUN上昇	80（ 2.44）
膀胱炎	6（ 0.18）
乏尿	－
尿量減少	3（ 0.09）
血中クレアチニン低下	1（ 0.03）
排尿頻回	－
頻尿	2（ 0.06）
女性生殖（器）障害	**8（ 0.24）**
陰門糜爛	1（ 0.03）
不正（子宮）出血	1（ 0.03）
子宮出血	1（ 0.03）
乳房痛	1（ 0.03）
陰門そう痒感	1（ 0.03）
性器出血	2（ 0.06）
卵管炎	1（ 0.03）
新生物（腫瘍）	**1（ 0.03）**
白血病	1（ 0.03）
一般的全身障害	**1,817（55.38）**
腫瘍浸出液	－
腫瘍からの出血	－
アナフィラキシー・ショック	3（ 0.09）
アナフィラキシー様反応	2（ 0.06）
アナフィラキシー	2（ 0.06）
アナフィラキシー反応	1（ 0.03）

アレルギー反応	50（ 1.52）
過敏症	3（ 0.09）
悪寒	1（ 0.03）
顔面浮腫	5（ 0.15）
胸痛	5（ 0.15）
胸内苦悶感	3（ 0.09）
胸部異常感	1（ 0.03）
胸部絞扼感	1（ 0.03）
胸部灼熱痛	1（ 0.03）
胸部不快感	3（ 0.09）
胸苦しさ	2（ 0.06）
頭痛	40（ 1.22）
頭重（感）	16（ 0.49）
全身浮腫	1（ 0.03）
体重減少	2（ 0.06）
体重増加	3（ 0.09）
頭皮圧痛	1（ 0.03）
全身痛	－
疼痛	9（ 0.27）
下肢痛	4（ 0.12）
四肢疼痛	1（ 0.03）
大腿痛	2（ 0.06）
ヒリヒリ感	2（ 0.06）
背（部）痛	4（ 0.12）
腰痛	9（ 0.27）
頸部痛	2（ 0.06）
冷汗	2（ 0.06）
発熱	216（ 6.58）
全身倦怠（感）	1,629（49.65）
腹水	3（ 0.09）
浮腫	201（ 6.13）
ほてり	39（ 1.19）
末梢性浮腫	4（ 0.12）
下肢浮腫	2（ 0.06）
手指腫脹感	2（ 0.06）
下肢脱力感	1（ 0.03）
筋力低下・脱力	－
筋力低下	2（ 0.06）
脱力（感）	2（ 0.06）
多臓器不全	2（ 0.06）
CRP上昇	48（ 1.46）
手足症候群	3（ 0.09）
腫脹	3（ 0.09）
状態悪化	5（ 0.15）
アレルギー	－
インフルエンザ様症候群	3（ 0.09）
熱感	－
適用部位障害	**10（ 0.30）**
注射部静脈炎	2（ 0.06）
注射部腫脹	1（ 0.03）
注射部反応	1（ 0.03）
注射部硬結	1（ 0.03）
注射部発赤	4（ 0.12）
投与部位反応	1（ 0.03）
抵抗機構障害	**268（ 8.17）**
ヘルペスウイルス感染症	1（ 0.03）
感染	200（ 6.10）
感染悪化	1（ 0.03）
気管支炎	5（ 0.15）
下気道感染症	1（ 0.03）
結核	1（ 0.03）
上気道感染	6（ 0.18）
肺真菌症	1（ 0.03）
帯状疱疹	3（ 0.09）
尿路感染	5（ 0.15）
肺炎	32（ 0.98）
気管支肺炎	1（ 0.03）
敗血症	4（ 0.12）
敗血症性ショック	2（ 0.06）
カンジダ症	4（ 0.12）
膿瘍	1（ 0.03）
かぜ症候群	8（ 0.24）

副作用は「医薬品副作用用語集（1996 年版）」に基づき分類した。
†1：調査施設数は診療科別に集計した。
†2：同一症例、同一副作用は１例として集計した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査患者背景別副作用発現状況一覧

	乳癌	非小細胞肺癌	胃癌	頭頸部癌
症例数	1110	1688	96	147
副作用発現症例数	1039	1617	79	134
副作用発現症例率	93.60%	95.79%	82.29%	91.16%

項目		乳癌		非小細胞肺癌		胃癌		頭頸部癌	
		症例数	副作用発現症例数(%)	症例数	副作用発現症例数(%)	症例数	副作用発現症例数(%)	症例数	副作用発現症例数(%)
性別	男	2	2 (100.0%)	1259	1201 (95.39%)	67	53 (79.10%)	130	120 (92.31%)
	女	1108	1037 (93.59%)	429	416 (96.97%)	29	26 (89.66%)	17	14 (82.35%)
年齢	15歳未満	0	0 (0.00%)	0	0 (0.00%)	0	0 (0.00%)	0	0 (0.00%)
	15～64歳	924	866 (93.72%)	851	817 (96.00%)	62	53 (85.48%)	81	73 (90.12%)
	65～74歳	163	152 (93.25%)	670	644 (96.12%)	27	22 (81.48%)	49	46 (93.88%)
	75歳以上	23	21 (91.30%)	166	155 (93.37%)	7	4 (57.14%)	17	15 (88.24%)
	不明・未記載	0	0 (0.00%)	1	1 (100.00%)	0	0 (0.00%)	0	0 (0.00%)
高齢者・非高齢者	65歳未満	924	866 (93.72%)	851	817 (96.00%)	62	53 (85.48%)	81	73 (90.12%)
	65歳以上	186	173 (93.01%)	836	799 (95.57%)	34	26 (76.47%)	66	61 (92.42%)
	不明・未記載	0	0 (0.00%)	1	1 (100.00%)	0	0 (0.00%)	0	0 (0.00%)
入院・外来	入院	563	532 (94.49%)	1533	1472 (96.02%)	57	48 (84.21%)	134	124 (92.54%)
	外来	171	145 (84.80%)	36	30 (83.33%)	14	8 (57.14%)	3	2 (66.67%)
	入院⇔外来	373	359 (96.25%)	111	109 (98.20%)	25	23 (92.00%)	9	7 (77.78%)
	不明・未記載	3	3 (100.00%)	8	6 (75.00%)	0	0 (0.00%)	1	1 (100.00%)
初発・再発	初発	263	239 (90.87%)	1313	1261 (96.04%)	53	42 (79.25%)	93	88 (94.62%)
	再発	840	793 (94.40%)	364	346 (95.05%)	43	37 (86.05%)	54	46 (85.19%)
	不明・未記載	7	7 (100.00%)	11	10 (90.91%)	0	0 (0.00%)	0	0 (0.00%)
ＰＳ	0	706	658 (93.20%)	801	764 (95.38%)	54	41 (75.93%)	99	92 (92.93%)
	1	252	238 (94.44%)	667	644 (96.55%)	28	24 (85.71%)	33	30 (90.91%)
	2	88	84 (95.45%)	171	166 (97.08%)	7	7 (100.00%)	8	6 (75.00%)
	3	36	32 (88.89%)	34	28 (82.35%)	5	5 (100.00%)	1	1 (100.00%)
	4	23	22 (95.65%)	6	6 (100.00%)	2	2 (100.00%)	3	2 (66.67%)
	不明・未記載	5	5 (100.00%)	9	9 (100.00%)	0	0 (0.00%)	3	3 (100.00%)
合併症	なし	893	833 (93.28%)	1023	976 (95.41%)	72	60 (83.33%)	105	92 (87.62%)
	あり	217	206 (94.93%)	665	641 (96.39%)	24	19 (79.17%)	42	42 (100.00%)
合併症明細	肝機能障害	46	43 (93.48%)	60	59 (98.33%)	5	5 (100.00%)	4	4 (100.00%)
	腎機能障害	14	12 (85.71%)	36	35 (97.22%)	4	4 (100.00%)	2	2 (100.00%)
	心疾患	40	39 (97.50%)	177	166 (93.79%)	3	2 (66.67%)	9	9 (100.00%)
	重複癌	6	6 (100.00%)	56	51 (91.07%)	1	1 (100.00%)	6	6 (100.00%)
	その他	144	139 (96.53%)	477	464 (97.27%)	13	8 (61.54%)	30	30 (100.00%)
肝転移の有無	なし	803	742 (92.40%)	1569	1503 (95.79%)	74	65 (87.84%)	145	132 (91.03%)
	あり	307	297 (96.74%)	119	114 (95.80%)	22	14 (63.64%)	2	2 (100.00%)
既往歴	なし	855	797 (93.22%)	1009	955 (94.65%)	76	67 (88.16%)	95	87 (91.58%)
	あり	252	239 (94.84%)	675	658 (97.48%)	20	12 (60.00%)	52	47 (90.38%)
	不明・未記載	3	3 (100.00%)	4	4 (100.00%)	0	0 (0.00%)	0	0 (0.00%)
アレルギー素因	なし	1055	984 (93.27%)	1621	1553 (95.81%)	95	78 (82.11%)	143	130 (90.91%)
	あり	41	41 (100.00%)	49	46 (93.88%)	1	1 (100.00%)	2	2 (100.00%)
	不明・未記載	14	14 (100.00%)	18	18 (100.00%)	0	0 (0.00%)	2	2 (100.00%)
1回投与量	55mg/㎡未満	575	518 (90.09%)	495	449 (90.71%)	68	52 (76.47%)	80	68 (85.00%)
	55～65mg/㎡未満	486	476 (97.94%)	1134	1112 (98.06%)	22	22 (100.00%)	62	61 (98.39%)
	65～70mg/㎡	13	13 (100.00%)	22	20 (90.91%)	1	1 (100.00%)	2	2 (100.00%)
	70mg/㎡を超える	18	16 (88.89%)	26	26 (100.00%)	4	4 (100.00%)	3	3 (100.00%)
	不明・未記載	18	16 (88.89%)	11	10 (90.91%)	1	0 (0.00%)	0	0 (0.00%)
投与回数	1回	137	122 (89.05%)	548	510 (93.07%)	19	16 (84.21%)	63	59 (93.65%)
	2回	140	131 (93.57%)	541	524 (96.86%)	30	25 (83.33%)	46	42 (91.30%)
	3回	235	225 (95.74%)	275	270 (98.18%)	7	7 (100.00%)	14	13 (92.86%)
	4回	98	89 (90.82%)	156	151 (96.79%)	11	8 (72.73%)	6	5 (83.33%)
	5～10回	352	332 (94.32%)	145	140 (96.55%)	25	21 (84.00%)	17	14 (82.35%)
	11回以上	130	124 (95.38%)	12	12 (100.00%)	3	2 (66.67%)	1	1 (100.00%)
	不明・未記載	18	16 (88.89%)	11	10 (90.91%)	1	0 (0.00%)	0	0 (0.00%)
総投与量	55mg/㎡未満	68	55 (80.88%)	149	124 (83.22%)	17	11 (64.71%)	35	28 (80.00%)
	55～65mg/㎡未満	88	80 (90.91%)	426	408 (95.77%)	11	9 (81.82%)	42	41 (97.62%)
	65～200mg/㎡未満	438	407 (92.92%)	884	858 (97.06%)	49	42 (85.71%)	61	57 (93.44%)
	200～400mg/㎡未満	340	327 (96.18%)	195	194 (99.49%)	17	16 (94.12%)	9	8 (88.89%)
	400mg/㎡以上	158	154 (97.47%)	24	24 (100.00%)	1	1 (100.00%)	0	0 (0.00%)
	不明・未記載	18	16 (88.89%)	10	9 (90.00%)	1	0 (0.00%)	0	0 (0.00%)
前化学療法の有無	なし	141	132 (93.62%)	1076	1032 (95.91%)	34	30 (88.24%)	90	86 (95.56%)
	あり	969	907 (93.60%)	611	584 (95.58%)	62	49 (79.03%)	57	48 (84.21%)
	不明・未記載	0	0 (0.00%)	1	1 (100.00%)	0	0 (0.00%)	0	0 (0.00%)
併用抗癌剤の有無	なし	284	265 (93.31%)	266	244 (91.73%)	27	24 (88.89%)	38	34 (89.47%)
	あり	826	774 (93.70%)	1422	1373 (96.55%)	69	55 (79.71%)	109	100 (91.74%)
併用放射線治療の有無	なし	944	887 (93.96%)	1254	1192 (95.06%)	96	79 (82.29%)	83	74 (89.16%)
	あり	166	152 (91.57%)	434	425 (97.93%)	0	0 (0.00%)	64	60 (93.75%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

調査期間：1996 年 10 月～2002 年 10 月
調査癌腫：乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌

使用成績調査患者背景別副作用発現状況一覧（つづき）

	卵巣癌	その他	合　計
症例数	222	18	3281
副作用発現症例数	208	16	3093
副作用発現症例率	93.69%	88.89%	94.27%

項　目		卵巣癌			その他		合計	
		症例数	副作用発現症例数(%)		症例数	副作用発現症例数(%)	症例数	副作用発現症例数(%)
性別	男	0	0	(0.00%)	11	10 (90.91%)	1469	1386 (94.35%)
	女	222	208	(93.69%)	7	6 (85.71%)	1812	1707 (94.21%)
年齢	15歳未満	0	0	(0.00%)	0	0 (0.00%)	0	0 (0.00%)
	15～64歳	162	151	(93.21%)	11	10 (90.91%)	2091	1970 (94.21%)
	65～74歳	43	41	(95.35%)	5	4 (80.00%)	957	909 (94.98%)
	75歳以上	16	15	(93.75%)	2	2 (100.00%)	231	212 (91.77%)
	不明・未記載	1	1	(100.00%)	0	0 (0.00%)	2	2 (100.00%)
高齢者・非高齢者	65歳未満	162	151	(93.21%)	11	10 (90.91%)	2091	1970 (94.21%)
	65歳以上	59	56	(94.92%)	7	6 (85.71%)	1188	1121 (94.36%)
	不明・未記載	1	1	(100.00%)	0	0 (0.00%)	2	2 (100.00%)
入院・外来	入院	180	172	(95.56%)	15	13 (86.67%)	2482	2361 (95.12%)
	外来	10	6	(60.00%)	3	3 (100.00%)	237	194 (81.86%)
	入院⇔外来	31	29	(93.55%)	0	0 (0.00%)	549	527 (95.99%)
	不明・未記載	1	1	(100.00%)	0	0 (0.00%)	13	11 (84.62%)
初発・再発	初発	129	127	(98.45%)	7	6 (85.71%)	1858	1763 (94.89%)
	再発	89	77	(86.52%)	10	9 (90.00%)	1400	1308 (93.43%)
	不明・未記載	4	4	(100.00%)	1	1 (100.00%)	23	22 (95.65%)
ＰＳ	0	127	120	(94.49%)	5	4 (80.00%)	1792	1679 (93.69%)
	1	62	56	(90.32%)	8	8 (100.00%)	1050	1000 (95.24%)
	2	19	19	(100.00%)	2	1 (50.00%)	295	283 (95.93%)
	3	11	10	(90.91%)	0	0 (0.00%)	87	76 (87.36%)
	4	2	2	(100.00%)	2	2 (100.00%)	38	36 (94.74%)
	不明・未記載	1	1	(100.00%)	1	1 (100.00%)	19	19 (100.00%)
合併症	なし	164	153	(93.29%)	10	9 (90.00%)	2267	2123 (93.65%)
	あり	58	55	(94.83%)	8	7 (87.50%)	1014	970 (95.66%)
合併症明細	肝機能障害	5	5	(100.00%)	1	1 (100.00%)	121	117 (96.69%)
	腎機能障害	6	6	(100.00%)	0	0 (0.00%)	62	59 (95.16%)
	心疾患	11	11	(100.00%)	4	3 (75.00%)	244	230 (94.26%)
	重複癌	11	11	(100.00%)	0	0 (0.00%)	80	75 (93.75%)
	その他	36	33	(91.67%)	3	3 (100.00%)	703	677 (96.30%)
肝転移の有無	なし	191	179	(93.72%)	13	12 (92.31%)	2795	2633 (94.20%)
	あり	31	29	(93.55%)	5	4 (80.00%)	486	460 (94.65%)
既往歴	なし	170	158	(92.94%)	12	11 (91.67%)	2217	2075 (93.59%)
	あり	52	50	(96.15%)	6	5 (83.33%)	1057	1011 (95.65%)
	不明・未記載	0	0	(0.00%)	0	0 (0.00%)	7	7 (100.00%)
アレルギー素因	なし	218	204	(93.58%)	17	15 (88.24%)	3149	2964 (94.13%)
	あり	4	4	(100.00%)	1	1 (100.00%)	98	95 (96.94%)
	不明・未記載	0	0	(0.00%)	0	0 (0.00%)	34	34 (100.00%)
1回投与量	55mg/㎡未満	45	39	(86.67%)	7	6 (85.71%)	1270	1132 (89.13%)
	55～65mg/㎡未満	51	46	(90.20%)	8	7 (87.50%)	1763	1724 (97.79%)
	65～70mg/㎡	102	101	(99.02%)	1	1 (100.00%)	141	138 (97.87%)
	70mg/㎡を超える	23	21	(91.30%)	1	1 (100.00%)	75	71 (94.67%)
	不明・未記載	1	1	(100.00%)	1	1 (100.00%)	32	28 (87.50%)
投与回数	1回	35	32	(91.43%)	10	8 (80.00%)	812	747 (92.00%)
	2回	37	36	(97.30%)	2	2 (100.00%)	796	760 (95.48%)
	3回	55	51	(92.73%)	3	3 (100.00%)	589	569 (96.60%)
	4回	20	18	(90.00%)	0	0 (0.00%)	291	271 (93.13%)
	5～10回	70	66	(94.29%)	1	1 (100.00%)	610	574 (94.10%)
	11回以上	4	4	(100.00%)	1	1 (100.00%)	151	144 (95.36%)
	不明・未記載	1	1	(100.00%)	1	1 (100.00%)	32	28 (87.50%)
総投与量	55mg/㎡未満	6	6	(100.00%)	3	2 (66.67%)	278	226 (81.29%)
	55～65mg/㎡未満	11	10	(90.91%)	6	5 (83.33%)	584	553 (94.69%)
	65～200mg/㎡未満	91	82	(90.11%)	6	6 (100.00%)	1529	1452 (94.96%)
	200～400mg/㎡未満	85	82	(96.47%)	1	1 (100.00%)	647	628 (97.06%)
	400mg/㎡以上	28	27	(96.43%)	1	1 (100.00%)	212	207 (97.64%)
	不明・未記載	1	1	(100.00%)	1	1 (100.00%)	31	27 (87.10%)
前化学療法の有無	なし	88	87	(98.86%)	6	6 (100.00%)	1435	1373 (95.68%)
	あり	134	121	(90.30%)	12	10 (83.33%)	1845	1719 (93.17%)
	不明・未記載	0	0	(0.00%)	0	0 (0.00%)	1	1 (100.00%)
併用抗癌剤の有無	なし	54	46	(85.19%)	4	3 (75.00%)	673	616 (91.53%)
	あり	168	162	(96.43%)	14	13 (92.86%)	2608	2477 (94.98%)
併用放射線治療の有無	なし	216	202	(93.52%)	16	14 (87.50%)	2609	2448 (93.83%)
	あり	6	6	(100.00%)	2	2 (100.00%)	672	645 (95.98%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 他剤との混注を行わないこと。

14.1.3 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。

14.1.4 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塡されているので、必ず下記「14.2.1 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、「14.2.2 調製法②」の方法によること。

バイアル	実充塡量	
	80mg 製剤	20mg 製剤
本剤 （ドセタキセルとして）	2.36mL (94.4mg)	0.61mL (24.4mg)
添付溶解液 （日局エタノール）	7.33mL (933.8mg)	1.98mL (252.3mg)

14.2 調製法

詳しい調製法については、巻末の調製方法をご参照ください。

14.2.1 調製法①

(1) 本剤のバイアルに、添付溶解液全量（80mg バイアル；約 7 mL、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 1 mL 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。

14.2.2 調製法②

(1) 本剤の 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 1 mL 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。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 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。

（解説）

14.1.1 生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和したときの安定性試験の成績に基づき記載した。
本剤は無菌製剤であることから、溶解後及び配合輸液に混和した後は、速やかに使用すること。

14.1.2 輸液以外の薬剤を混和したときの配合変化、及び混注したときの薬物相互作用については検討を行っていないため、混注を避けることが望ましいと考えられたことから記載した。

14.1.3 本剤は細胞毒性を有することから記載した。

14.3.1 承認時及び効能追加時の臨床試験において、静脈炎、注射部反応が認められたことから記載した。「Ⅷ-8.(2) 1)自他覚的副作用発現状況」参照
また、企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）に、ドセタキセルの副作用として「注射部位 Recall 反応」が追記されたこと、及び市販後において、ドセタキセルとの因果関係が否定できない症例が報告されていることから、追記した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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/m²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、8mg 1日2回）等を、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ましいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症（アナフィラキシーショック）による死亡例が報告されている。また、浮腫に関しては以下のような報告がある。［8.3、9.1.3、11.1.13 参照］

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

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

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/m²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/m² の週 1 回投与法[注)]（1 日 1 回 35mg/m²、1、8、15 日目投与、4 週毎に繰り返し）による第 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）。

注）本剤の承認された 1 回用量は 60、70 及び 75mg/m²（体表面積）である。

（解説）

15.1.1 外国での前投与の方法について記載した。

外国では特に浮腫・体液貯留の発現頻度が高く、重篤例も認められることや、浮腫・体液貯留の発現により化学療法を中止せざるを得ないケースがあることから問題視されており、浮腫・体液貯留の重症化の軽減や投与中止率を低減するため、並びに過敏症軽減を目的として、1 コース目からのコルチコステロイドによるプレメディケーションが行われている[45)]（国内ではプレメディケーションは義務づけられていない）。

なお、浮腫・体液貯留は回復可能であり、本剤の投与中止後 16 週（中央値；範囲 0～42 週）で消失するとの報告がある。

国内の承認時及び効能追加時の臨床試験における浮腫の発現については、「Ⅷ-6.(1) 合併症・既往歴等のある患者」「Ⅷ-8.(2) 2 投与コース別副作用発現率」参照

15.1.2 肝機能が低下している患者では、骨髄抑制の増強、自他覚的副作用重篤例の増加、治療関連死の危険性が増加するおそれがあることから記載した。

外国での Population pharmacokinetics の解析では、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［AST（GOT）and/or ALT（GPT）］高値（正常域上限の 1.5 倍以上）の肝機能低下患者では、本剤のクリアランスが 25%低下し、Grade 3-4 の感染症、発熱性好中球減少及び Grade 3-4 の口内炎の発現率等が高まると報告されている[46)]。

肝機能と副作用発現率との相関（外国データ、100mg/m² 投与例）

有害事象			発現率(%)		
			肝機能正常患者 (n=1,312)	肝機能低下患者†1 (n=54)	p 値†2
好中球減少	Grade 4	初回コース	62.7	75.0	N.S.
		対　患　者	76.4	85.7	N.S.
発熱性好中球減少		初回コース	6.2	22.6	p<0.001
		対　患　者	11.8	24.5	p=0.01
感　染　症	Grade 3-4	初回コース	2.7	11.1	p=0.005
		対　患　者	5.7	14.8	p=0.01

敗血症による死亡		初回コース	0.5（7例）	3.7（2例）	p=0.046
		対　患　者	1.7(22例)	3.7（2例）	N.S.
血小板減少	Grade 4	初回コース	0.2	5.6	p=0.001
		対　患　者	0.2	5.6	p=0.001
皮 膚 障 害	Grade 3-4	初回コース	2.1	7.4	p=0.03
体 液 貯 留	重　症	初回コース	0.6	3.7	N.S.
脱　力　感	重　症	初回コース	3.7	13.0	p=0.005
アレルギー	Grade 3-4	初回コース	2.1	7.4	p=0.03
口　内　炎	Grade 3-4	初回コース	3.4	9.3	p=0.04

†1 ：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［AST(GOT) and/or ALT（GPT）］高値（正常域上限の 1.5 倍以上）患者

†2 ：Fisher's exact test

国内の承認時臨床試験において

タキソテール体内動態（クリアランス）に影響を与える因子

ポピュレーション解析時のモデル式

CL = BSA（37.6－6.41AAG－0.191AGE＋0.0436ALB）×（1－0.209HEP）

CL　：クリアランス（L/hr/m^2）

BSA　：体表面積（m^2）

AAG　：α_1-酸性糖蛋白（g/L）

AGE　：年齢（歳）

ALB　：アルブミン（g/L）

HEP　：肝機能の指標［AST（GOT）＞60IU又はALT（GPT）＞60IUを 1、その他を 0］

15.1.3 国内外において、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、本剤との因果関係が否定できない急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等の二次性悪性腫瘍の報告があることから追記した。

15.1.4 国内での非小細胞肺癌に対する 35mg/m^2 の週 1 回投与法による第Ⅱ相臨床試験（治験）において、間質性肺炎の症例が 48 例中 6 例に認められ治験を中止した。承認外の用法及び用量ではあるが、本剤との関連が否定できない間質性肺炎症例であり、安全性情報の更なる注意喚起を行うため設定した。

15.1.5 企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の改訂の根拠となった海外臨床試験*10)において、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たため追記した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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において異数性誘発作用及びマウスを用いる小核試験において小核誘発作用が報告されている。［9.4.1、9.4.3、9.5 参照］

（解説）

15.2 変異原性試験において、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞(CHO-K1)を用いた染色体異常試験では倍数体の増加が、雌雄マウスを用いた静脈内投与による小核試験では小核の出現頻度の増加が認められたことから記載した。これらは本剤の薬理作用である微小管の安定化によるものと考えられる。

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験

部位	試験項目	動物種 (n)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
一般症状・中枢神経系・体性神経系・自律神経系	一般症状及び行動に及ぼす影響	ラット (6)	i.v.	1, 3, 10	影響なし
				PS80：0.5, 1.5, 5†1	影響なし
	自発運動量に及ぼす影響	ラット (8～16)	i.v.	1, 3, 10	1, 10 mg/kg で一過性の減少
				PS80：5†1	影響なし
	体温に及ぼす影響	ラット (6)	i.v.	1, 3, 10	1 mg/kg 投与 120 分後軽微低下
				PS80：0.5, 1.5, 5†1	影響なし
	抗痙攣作用に及ぼす影響 (電撃誘発法)	ラット (6)	i.v.	1, 3, 10	影響なし
				PS80：0.5, 1.5, 5†1	影響なし
	(ペンテトラゾール)	ラット (5)		1, 3, 10	影響なし
				PS80：0.5, 1.5, 5†1	影響なし
	鎮痛作用に及ぼす影響 (圧刺激法)	ラット (8)	i.v.	1, 3, 10 PS80：5†1	影響なし
					影響なし
	麻酔作用に及ぼす影響 (ヘキソバルビタール)	マウス (6)	i.v.	3, 10, 30	影響なし
				PS80：0.3, 1,3†1	影響なし
	神経筋接合部に及ぼす影響	マウス (5)	i.v.	9.5, 28.5, 95	影響なし
				PS80：9.53†2	影響なし
	摘出回腸に及ぼす影響 直接作用	モルモット (6)	*in vitro* 1, 3, 10†3	1, 3, 10†3	影響なし
	アセチルコリン収縮				1,3 軽度,10 μmol/L 抑制
	ヒスタミン収縮				10 μmol/L で抑制
	塩化バリウム収縮				10 μmol/L で抑制
	摘出回腸に及ぼす影響 直接作用			PS80：0.002, 0.007, 0.022†1	影響なし
	アセチルコリン収縮				0.007 mg/mL 以上で抑制
	ヒスタミン収縮				0.022 mg/mL で抑制
	塩化バリウム収縮				0.022 mg/mL で抑制
	摘出子宮に及ぼす影響 自動運動	非妊娠 ラット (4)	*in vitro*	0.1, 1, 10†3	影響なし
				PS80：0.02†2	影響なし
	オキシトシン収縮			0.1, 1, 10†3	影響なし
				PS80：0.02†2	影響なし
	自動運動	妊娠ラット (4)		0.1, 1, 10†3	10μmol/L 収縮頻度軽度減
				PS80：0.02†2	収縮頻度が軽度減少
呼吸器系	呼吸器系に及ぼす影響 気道抵抗	モルモット (4)	i.v.	0.3, 1, 3	影響なし
	肺コンプライアンス				影響なし
	呼吸数				3 mg/kg 注入終了後 30 分目に減少
	呼吸器系に及ぼす影響 気道抵抗			PS80：0.5, 1.5†1	影響なし
	肺コンプライアンス				影響なし
	呼吸数				1.5%で注入終了後 30 分目に減少

PS80：ポリソルベート 80
†1　%(w/v)，†2　%(v/v)，†3　μmol/L

安全性薬理試験（つづき）

部位	試験項目	動物種（n）	投与経路	投与量（mg/kg）	試験成績
循環器系	循環に及ぼす影響	麻酔イヌ（3）	i.v.	0.0004, 0.015, 0.025, 0.075, 0.375, 0.75, 1.5	0.015～0.375 mg/kg で用量依存的傾向
	血圧				注入中/終了時最大低下，終了後30～90分回復
	心拍数				注入終了後軽度増加し，持続的増加
	左心室内圧拡張終期圧				注入中低下，終了後持続
	dLVP/dtmax				注入中低下，終了～終了後60分回復，後軽度増加
	心拍出量				注入中減少，終了後減少持続
	総末梢抵抗				注入中低下，終了後回復，後増加
	大腿動脈血流量				注入中減少，終了後60分で回復増加
	大腿動脈血管抵抗				注入中一時低下，後増加又は低下
	右房圧				注入中低下，終了後持続，一部増加
	心電図				注入中，終了後 PR, QTnc 間隔短縮
	ヘマトクリット値				注入中・終了時増加，後持続
	血漿ヒスタミン濃度				注入30分～終了時にピーク，後回復
	循環に及ぼす影響			PS80： 0.01, 0.4, 0.625, 2, 10, 20, 40	0.4～10 mg/kg で用量依存的
	血圧				注入中最大低下，終了後60分で回復
	心拍数				注入中/注入終了以降に軽度増加持続
	左心室内圧拡張終期圧				注入中低下，終了後持続
	dLVP/dtmax				注入中低下，終了後回復，後軽度増加
	心拍出量				注入中減少，終了後回復
	総末梢抵抗				注入中低下，終了後回復，後増加
	大腿動脈血流量				注入中減少，終了後30～60分で回復
	大腿動脈血管抵抗				注入中，終了後低下又は増加
	右房圧				注入中低下，終了後持続
	心電図				注入中，終了後 PR, QTnc 間隔短縮
	ヘマトクリット値				注入終了時増加，後持続
	血漿ヒスタミン濃度				注入15分～終了時ピーク，後回復
	循環に及ぼす影響	麻酔ラット（5）	i.v.	1, 3, 10	
	血圧				影響なし
	心拍数				影響なし
	循環に及ぼす影響			PS80：28, 83, 277	
	血圧				影響なし
	心拍数				影響なし
	摘出心房に及ぼす影響	モルモット（4）	*in vitro*		
	右心房自発拍動数			0.1, 1, 10†3	0.1μmol/L で3%, 1 μmol/L で9%, 10 μmol/L で12%増加
				PS80：0.0002, 0.002, 0.02†2	0.0002%で5%, 0.002%で8%, 0.02%で13%増加
				100†3(溶媒：DMSO)	影響なし
				DMSO 0.1†2	影響なし
	左心房電気刺激収縮			0.1, 1, 10†3	1 μmol/L で 7 %, 10 μmol/L で19%増大
				PS80：0.0002, 0.002, 0.02†2	0.0002 % で 5 %，0.002 % で 18 %，0.02%で16%増大
				100†3(溶媒：DMSO)	5%増大
				DMSO 0.1†2	6%増大

PS80：ポリソルベート 80
†1 %(w/v)，†2 %(v/v)，†3 μmol/L

安全性薬理試験（つづき）

部位	試験項目	動物種（n）	投与経路	投与量（mg/kg）	試験成績
消化器系・その他	消化器系に及ぼす影響 腸管内輸送能に対する作用	ラット（6）	i.v.	1, 3, 10	影響なし
				PS80：27, 81, 270	影響なし
	水及び電解質代謝に及ぼす影響（尿量，尿中 Na^+, K^+, Cl^-排泄量の測定）	ラット（6～8）	i.v.	1, 3, 10	影響なし
				PS80：25†1	影響なし
	受容体親和性の検討 α1, α2, β-adrenoceptor, muscarinic, $5HT_1$,$5HT_2$-serotonin, DA_2-dopamine, σ-,H_1-histamine, opiate-receptor, Na^+, Ca^{2+}channel 結合部位	ラット（5～40） モルモット（4～20）	*in vitro*	1, 3, 10†2	親和性なし
	溶血作用に及ぼす影響	ヒト（男女）（3）	*in vitro*	0.025, 0.050, 0.100, 0.125, 0.250, 0.500†4	0.125 mg/mL 以上で溶血性あり
				PS80：0.063, 0.125, 0.250, 0.313, 0.625, 1.250†1	0.625%以上で溶血性あり

PS80：ポリソルベート 80
†1　%(w/v)，†2　%(v/v)，†3　μmol/L，†4　mg/mL

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[42)]

静脈内投与時のマウス（$CD2F_1$）における最小致死量（LD_{10}）は 115mg/kg（345mg/m^2）、ラット（SD）及びイヌの最大非致死量はそれぞれ 10mg/kg（60mg/m^2）及び 1.5mg/kg（30mg/m^2）であった。

単回投与毒性試験

パラメータ	マウス		ラット		イヌ	
	mg/kg	mg/m^2	mg/kg	mg/m^2	mg/kg	mg/m^2
最小毒性量					0.75	15
最大無毒性量	＜95	＜285	＜10	＜60	＜0.75	＜15
最大非致死量	95	285	10	60	1.5	30
LD_{10}	115	345				
LD_{50}	138	414				
LD	≧138	≧414	40	240	≧2.5	≧50

いずれの動物種においても、骨髄抑制とリンパ性器官の変化がみられ、マウス及びラットにおいては精巣に、イヌにおいては主に消化管といった細胞回転の速い組織に影響が認められた。また、

マウスにおいては末梢神経障害が認められた。消化器毒性(消化管上皮の壊死に関連した下痢、嘔吐、及び血便)や造血器毒性(骨髄抑制、リンパ性器官の変化、白血球減少、赤血球減少)は、試験期間中に回復したが、マウスやラットでの精巣(萎縮)及び末梢神経障害は部分的な回復、あるいは未回復であった。また投与直後あるいは投与中に、顔面腫脹、紅斑、及び心拍数増加を伴う血圧低下が認められた。

(2) 反復投与毒性試験[42)]

マウス及びイヌに 5 日間連日静脈内投与したとき、いずれの動物種においても骨髄抑制が認められたほか、マウスにおいては末梢神経、イヌにおいては消化管に異常が認められた。マウス及びイヌにおける最大無毒性量はそれぞれ2mg/kg/日(6mg/m²/日)及び0.15mg/kg/日(3mg/m²/日)であった。また、これらの毒性は総投与量依存性であることが示唆された。3 週間間隔 5 又は 10 回静脈内投与によるイヌの間欠投与試験でも、単回及び連日投与時と同様の所見、及び皮膚毒性が認められたが、骨髄抑制については、間欠投与により忍容性が増すことが示唆された。

反復投与毒性試験

パラメータ	マウス				イヌ			
	1 日量		総投与量		1 日量		総投与量	
	mg/kg	mg/m²	mg/kg	mg/m²	mg/kg	mg/m²	mg/kg	mg/m²
最大無毒性量	2	6	10	30	0.15	3	0.75	15
最大非致死量	10	30	50	150	0.3	6	1.5	30
LD_{10}	20	60	100	300				
LD_{50}	30	90	150	450				
LD	45	136	226	680	0.75	15	3.75	75

(3) 遺伝毒性試験

1) 変異原性[42)]

Salmonella typhimurium 及び *Escherichia coli* を用いた復帰突然変異試験、CHO-K1 を用いた遺伝子突然変異試験において、遺伝子の突然変異誘発性は認められなかった。

チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞(CHO-K1)を用いた染色体異常試験では倍数体の増加が、雌雄マウスを用いた静脈内投与による小核試験では小核の出現頻度の増加が認められ、これらは本剤の薬理作用である微小管の安定化によるものと考えられた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験[42)]

ラット(SD)にドセタキセル 0.9mg/m² 以上を連日静脈内投与したとき、親動物に体重減少が認められ、雄の親動物では精巣重量の減少等(1.8mg/m² のみ)、雌の親動物では黄体数、着床数減少が認められた。また、親動物に毒性が認められた用量において、吸収胚の増加、生存胎児数の減少等の胚・胎児に対する致死的影響が認められた。

2) 胎児器官形成期投与試験[42)]

妊娠ラット(SD)にドセタキセル 1.8mg/m² を連日静脈内投与したとき、胎児では強い胚・胎児毒性(着床後死亡率の増加等)、胎児における体重減少、化骨遅延が認められた。また、ドセタキセル 1.0mg/kg(1.6mg/kg が臨床用量 60mg/m² に相当)の器官形成期短期(3 日間)静脈内投与により、強い胚・胎児毒性が認められ、例数は少ないものの生存胎児に外表異常あるいは内臓異常が発現したことから、催奇形性の可能性が示唆された。妊娠ウサギにドセタキセル 1.2mg/m²/日を投与したとき、流産頻度の上昇、胎児体重の減少、骨化不全が認められた。

3) 周産期及び授乳期投与試験

雌性ラット(SD)に 1.5mg/m² を連日静脈内投与したとき、母動物(F0)では摂餌量及び体重減少等が認められ、出生児(F1)においては体重減少、身体発育及び機能発達(膣開口、前肢支持力)の遅延が認められた。

(6) 局所刺激性試験

雌雄ニュージーランド白色種ウサギを用いた静脈内投与及び静脈周囲投与による局所刺激性試験において、軽微な紅斑又は血腫等の投与時の機械的損傷による反応が観察されたが、投与部位の忍容性は良好であった。

(7) その他の特殊毒性

1) 神経毒性

雄性マウス(CD2F$_1$)に単回静脈内投与したところ、後肢の伸展不全、不全麻痺が認められた。病理組織学的検査では識別性触覚と圧覚及び深部感覚の伝達経路に相当すると考えられる脊髄背索や背根に神経線維の崩壊や髄球等の神経病変が認められたが、運動性経路である腹根には変化がなかったことから、神経症状は背根及び背索を経由する体性感覚伝導路の障害による可能性が考えられた。また、これらの病変は観察終了時(119 日)までには完全に回復しなかったものの、その程度及び頻度は軽減した。

電子顕微鏡検査では投与後 14 日で神経線維の初期の再生像が観察されたことから、本剤による末梢神経病変の回復性が示された。

2) 抗原性[47)]

Hartley 系雄性モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー(ASA)試験、受身皮膚アナフィラキシー(PCA)試験、皮内反応、及び雄性マウス IgE 抗体産生能を指標としたラット(SD)における PCA 試験、及び強制劣化させたドセタキセル製剤を用いたモルモット ASA 試験のいずれの試験においても抗原性は陰性であった。

3) 分解生成物の毒性

分解生成物①及び分解生成物②(「Ⅲ-2-(3)分解生成物」頁参照)をそれぞれ規格値の約 2 倍(6%及び 3%)添加した被験薬をマウス単回静脈内投与時の毒性と比較したとき、差は認められなかった。

6%分解生成物①及び 3%分解生成物②を添加した被験薬は細菌を用いた復帰突然変異試験において陰性を示した。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：毒薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

２．有効期間

主　　剤：24 ヵ月

添付溶解液：36 ヵ月

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

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。

５．患者向け資材

くすりのしおり：あり

患者向け医薬品ガイド：なし

その他の患者向け資材：あり

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：https://e-mr.sanofi.co.jp/ 参照

６．同一成分・同効薬

同一成分：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 等

同 効 薬：パクリタキセル 等

７．国際誕生年月日

1994 年 11 月 30 日（メキシコにて乳癌に対し承認）

X．管理的事項に関する項目

8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タキソテール点滴静注用80mg	2009年（平成21年）6月26日	22100AMX01369000	2009年（平成21年）9月25日	－
タキソテール点滴静注用20mg	2009年（平成21年）6月26日	22100AMX01407000	2009年（平成21年）9月25日	－

＜旧販売名＞

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 タキソテール注	1996年（平成8年）10月9日	20800AMY10113000	1997年（平成9年）6月20日	1997年（平成9年）6月20日

9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2000 年（平成 12 年）4 月 3 日

効能・効果の追加　：胃癌、頭頸部癌、卵巣癌

用法・用量の変更

添加物の変更　：「日局ポリソルベート 80」から「ポリソルベート 80」

貯法・有効期間の変更：主　剤「4℃以下、遮光保存 18 ヵ月」から「遮光保存 18 ヵ月」

添付溶解液「4℃以下、遮光保存 24 ヵ月」から「遮光保存 36 ヵ月」

2003 年（平成 15 年）8 月 5 日

充塡量の変更（20 mg 製剤）：主剤（ドセタキセルとして）「23.6mg/0.59mL」から「24.4mg/0.61mL」

添付溶解液（95%エタノール）「233.1mg/1.83mL」から「252.3mg/1.98mL」

2004 年（平成 16 年）1 月 19 日

効能・効果の追加　：食道癌

用法・用量の変更

2005 年（平成 17 年）8 月 18 日

効能・効果の追加　：子宮体癌

2007 年（平成 19 年）8 月 6 日

有効期間の変更　：主剤「18 ヵ月」から「24 ヵ月」

2008 年（平成 20 年）8 月 29 日

効能・効果の追加　：前立腺癌

用法・用量の変更

2009 年（平成 21 年）6 月 26 日

販売名の変更　：「タキソテール®注」から「タキソテール®点滴静注用 80mg」

「タキソテール®点滴静注用 20mg」

2010 年（平成 22 年）11 月 16 日

用法・用量の変更　：乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌

2013 年（平成 25 年）5 月 17 日

添付溶解液の成分の変更：「95%エタノール」から「日局エタノール」

Ⅹ．管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2008 年（平成 20 年）2 月 26 日（薬食発第 0226002 号）

再審査結果の内容：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6 年間：1996 年（平成 8 年）10 月 9 日～2002 年（平成 14 年）10 月 8 日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
タキソテール点滴静注用 80mg	4240405A2033	4240405A2033	1091991020103	620919901
タキソテール点滴静注用 20mg	4240405A1037	4240405A1037	1091984020103	620919801

14. 保険給付上の注意

特になし

Ⅺ．文献

１．引用文献

［資料請求番号］

1) 田口鐵男 他：癌と化学療法 1994；21(15)：2625-2632（PMID：7979423） ［TXT0464］
2) Adachi I., et al.：Br. J. Cancer 1996；73(2)：210-216（PMID：8546908） ［TXT0609］
3) 工藤翔二 他：癌と化学療法 1994；21(15)：2617-2623（PMID：7979422） ［TXT0466］
4) 大熨泰亮 他：癌と化学療法 1995；22(1)：59-65（PMID：7826079） ［TXT0543］
5) Muro K., et al.：Ann. Oncol. 2004；15(6)：955-959（PMID：15151954） ［TXT3791］
6) Katsumata N., et al.：Br. J. Cancer 2005；93(9)：999-1004（PMID：16234823） ［TXT4602］
7) Naito S., et al.：Jpn. J. Clin. Oncol. 2008；38(5)：365-372（PMID：18417502） ［TXT5634］
8) Tannock I.F., et al.：N. Engl. J. Med. 2004；351(15)：1502-1512（PMID：15470213） ［TXT4149］
9) James N.D., et al.：Lancet 2016；387(10024)：1163-1177（PMID：26719232）［TXT8344］
10) Sweeney C.J., et al.：N. Engl. J. Med. 2015；373(8)：737-746（PMID：26244877） ［TXT8265］
11) Extra J.M., et al.：Cancer Res. 1993；53(5)：1037-1042（PMID：8094996） ［TXT0400］
12) Bissett D., et al.：Cancer Res. 1993；53(3)：523-527（PMID：8093854） ［TXT0399］
13) Pazdur R., et al.：J. Natl. Cancer Inst. 1992；84(23)：1781-1788（PMID：1359154） ［TXT0388］
14) Burris H., et al.：J. Clin. Oncol. 1993；11(5)：950-958（PMID：8098059） ［TXT0409］
15) Tomiak E., et al.：J. Clin. Oncol. 1994；12(7)：1458-1467（PMID：7912725） ［TXT0473］
16) 田口鐵男 他：癌と化学療法 1994；21(12)：1997-2005（PMID：7916183） ［TXT0459］
17) 野田起一郎 他：癌と化学療法 1994；21(14)：2471-2477（PMID：7944493） ［TXT0461］
18) Kaye S.B., et al.：Eur. J. Cancer 1997；33(13)：2167-2170（PMID：9470802） ［TXT0729］
19) Fujiwara K., et al.：Anticancer Res. 1999；19(1B)：639-644（PMID：10216469） ［TXT0077］
20) Nabholtz J.M., et al.：J. Clin. Oncol. 2003；21(6)：968-975（PMID：12637459） ［TXT2298］
21) Kubota K., et al.：J. Clin. Oncol. 2004；22(2)：254-261（PMID：14722033） ［TXT3515］
22) Itoh K., et al.：Clin. Cancer Res. 2000；6(10)：4082-4090（PMID：11051260） ［TXT0034］
23) Aihara T., et al.：Oncology 2003；64(2)：124-130（PMID：12566909） ［TXT2265］
24) Segawa Y., et al.：Int. J. Clin. Oncol. 2000；5(5)：308-315 ［TXT2020］
25) Okamoto H., et al.：Int. J. Clin. Oncol. 2000；5(5)：316-322 ［TXT1350］
26) Ringel I., et al.：J. Natl. Cancer Inst. 1991；83(4)：288-291（PMID：1671606）［TXT0381］
27) Hill B.T., et al.：Invest. New Drugs 1994；12(3)：169-182（PMID：7896535）［TXT0458］
28) Tanaka M., et al.：Eur. J. Cancer 1996；32A(2)：226-230（PMID：8664032）［TXT0632］
29) Braakhuis B.J., et al.：Anticancer Res. 1994；14(1A)：205-208（PMID：7909419） ［TXT0433］
30) 赤藤修司 他：癌と化学療法 2006；33(3)：337-343（PMID：16531714） ［TXT4912］

XI. 文献

31) 赤藤修司 他：癌と化学療法 2005；32(10)：1437-1442（PMID：16227744） ［TXT4600］

32) 野口恵子 他：癌と化学療法 2009；36(11)：1863-1870（PMID：19920389）［TXT6361］

33) Bissery M.C., et al.：Cancer Res. 1991；51(18)：4845-4852（PMID：1680023）［TXT0380］

34) Dykes D.J., et al.：Invest. New Drugs 1995；13(1)：1-11（PMID：7499102） ［TXT0541］

35) Braakhuis B.J., et al.：Cancer Lett. 1994；81(2)：151-154（PMID：7912164） ［TXT0444］

36) Boven E., et al.：Ann. Oncol. 1993；4(4)：321-324（PMID：8100146） ［TXT0393］

37) Kraus, L.A., et al.：Invest. New Drugs 2003；21：259-268（PMID：14578676） ［TXT3567］

38) Riou J.F., et al.：Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992；187(1)：164-170 （PMID：1381586） ［TXT0383］

39) Kelland L.R., et al.：Cancer Chemother. Pharmacol. 1992；30(6)：444-450 （PMID：1356649） ［TXT0384］

40) Baker S D, et al.：Clin Cancer Res. 2004；10(6)：1976-83（PMID: 15041715）

41) de Valeriola D., et al.：Proceedings of the American Association for Cancer Research 1993；34: 373 ［TXT1390］

42) Bissery M.C., et al.: Anticancer Drugs 1995；6(3)：339-355, 363-368（PMID：7670132） ［TXT0501］

43) Shou M., et al.: Pharmacogenetics 8(5): 391-401, 1998（PMID：9825831） ［TXT0917］

44) Sparreboom A., et al.: Drug Metab. Dispos. 1996；24(6)：655-658（PMID：8781781） ［TXT0627］

45) タキソテール添付文書(アメリカ)

46) Oulid-Aïssa D., et al.: Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1996；15：476 ［TXT1402］

47) 舘田智昭 他: 応用薬理 1994；47(5)：443-450 ［TXT0490］

＜社内資料引用一覧＞

＊ 1) 社内資料：進行・再発胃癌に対する RP56976 (Docetaxel)後期第Ⅱ相臨床試験 多施設共同研究（A グループ） ［TXT-01］

＊ 2) 社内資料：進行・再発胃癌に対する RP56976 (Docetaxel)後期第Ⅱ相臨床試験 多施設共同研究（B グループ） ［TXT-02］

＊ 3) 社内資料：進行・再発頭頸部癌に対する RP56976 (Docetaxel)後期第Ⅱ相臨床試験 多施設共同研究 ［TXT-03］

＊ 4) 社内資料：RP56976 (Docetaxel)の卵巣癌に対する後期第二相臨床試験 ［TXT-04］

＊ 5) 社内資料：Docetaxel の微小管に対する影響

＊ 6) 社内資料：Docetaxel (RP56976)：Evaluation of antitumor efficacy in mammary tumor-bearing mice

＊ 7) 社内資料：ヌードマウス可移植性ヒト乳癌および非小細胞肺癌株に対する DOCETAXEL の抗腫瘍効果

＊ 8) 社内資料：ヌードマウス移植ヒト胃癌に対する *in vivo* 抗腫瘍効果

＊ 9) 社内資料：ヌードマウス移植ヒト胃癌および頭頸部癌に対する *in vivo* 抗腫瘍効果

*10) 社内資料：乳癌の術後補助化学療法に関する海外第Ⅲ相臨床試験　［TXT-05］

２．その他の参考文献

参考 1) 日本癌治療学会誌 **21**(5): 943-953, 1986
参考 2) National Cancer Institute Common Toxicity Criteria(NCI-CTC)version 2, 1998

Ⅻ．参考資料

１．主な外国での発売状況

2008 年 8 月現在、アメリカ、オーストラリア及び EU 諸国をはじめとする世界 100 ヵ国以上で発売又は承認されている。主な外国における発売又は承認状況は以下の通りである。

米国における添付文書の概要

効能又は効果	**1 INDICATIONS AND USAGE** **1.1 Breast Cancer** TAXOTERE is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of prior chemotherapy. TAXOTERE in combination with doxorubicin and cyclophosphamide is indicated for the adjuvant treatment of patients with operable node-positive breast cancer. **1.2 Non-small Cell Lung Cancer** TAXOTERE as a single agent is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of prior platinum-based chemotherapy. TAXOTERE in combination with cisplatin is indicated for the treatment of patients with unresectable, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer who have not previously received chemotherapy for this condition. **1.3 Prostate Cancer** TAXOTERE in combination with prednisone is indicated for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. **1.4 Gastric Adenocarcinoma** TAXOTERE in combination with cisplatin and fluorouracil is indicated for the treatment of patients with advanced gastric adenocarcinoma, including adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, who have not received prior chemotherapy for advanced disease. **1.5 Head and Neck Cancer** TAXOTERE in combination with cisplatin and fluorouracil is indicated for the induction treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN).
用法及び用量	**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION** For all indications, toxicities may warrant dosage adjustments *[see Dosage and Administration (2.7)]*. Administer in a facility equipped to manage possible complications (e.g. anaphylaxis). **2.1 Breast Cancer** ・For locally advanced or metastatic breast cancer after failure of prior chemotherapy, the recommended dose of TAXOTERE is 60 mg/m^2 to 100 mg/m^2 administered intravenously over 1 hour every 3 weeks. ・For the adjuvant treatment of operable node-positive breast cancer, the recommended TAXOTERE dose is 75 mg/m^2 administered 1 hour after doxorubicin 50 mg/m^2 and cyclophosphamide 500 mg/m^2 every 3 weeks for 6 courses. Prophylactic G-CSF may be used to mitigate the risk of hematological toxicities *[see Dosage and Administration (2.7)]*. **2.2 Non-small Cell Lung Cancer** ・For treatment after failure of prior platinum-based chemotherapy, TAXOTERE was evaluated as monotherapy, and the recommended dose is 75 mg/m^2 administered intravenously over 1 hour every 3 weeks. A dose of 100 mg/m^2 in patients previously treated with chemotherapy was associated with increased hematologic toxicity, infection, and treatment-related mortality in randomized controlled trials *[see Boxed Warning, Dosage and Administration (2.7), Warnings and Precautions (5), Clinical Studies (14)]*. ・For chemotherapy-naive patients, TAXOTERE was evaluated in combination with cisplatin. The recommended dose of TAXOTERE is 75 mg/m^2 administered intravenously over 1 hour immediately followed by cisplatin 75 mg/m^2 over 30-60 minutes every 3 weeks *[see Dosage and Administration (2.7)]*. **2.3 Prostate Cancer** ・For metastatic castration-resistant prostate cancer, the recommended dose of TAXOTERE is 75 mg/m^2 every 3 weeks as a 1 hour intravenous infusion. Prednisone 5 mg orally twice daily is administered continuously *[see Dosage and Administration (2.7)]*. **2.4 Gastric Adenocarcinoma** ・For gastric adenocarcinoma, the recommended dose of TAXOTERE is 75 mg/m^2 as a 1 hour intravenous infusion, followed by cisplatin 75 mg/m^2, as a 1 to 3 hour intravenous infusion (both on day 1 only), followed by fluorouracil 750 mg/m^2 per day given as a 24-hour continuous intravenous infusion for 5 days, starting at the end of the cisplatin infusion. Treatment is repeated every three weeks. Patients must receive premedication with antiemetics and appropriate hydration for cisplatin administration *[see Dosage and Administration (2.7)]*. **2.5 Head and Neck Cancer**

	Patients must receive premedication with antiemetics, and appropriate hydration (prior to and after cisplatin administration). Prophylaxis for neutropenic infections should be administered. All patients treated on the TAXOTERE containing arms of the TAX323 and TAX324 studies received prophylactic antibiotics. Induction Chemotherapy Followed by Radiotherapy (TAX323) For the induction treatment of locally advanced inoperable SCCHN, the recommended dose of TAXOTERE is 75 mg/m^2 as a 1 hour intravenous infusion followed by cisplatin 75 mg/m^2 intravenously over 1 hour, on day one, followed by fluorouracil as a continuous intravenous infusion at 750 mg/m^2 per day for five days. This regimen is administered every 3 weeks for 4 cycles. Following chemotherapy, patients should receive radiotherapy *[see Dosage and Administration (2.7)]*. Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy (TAX324) For the induction treatment of patients with locally advanced (unresectable, low surgical cure, or organ preservation) SCCHN, the recommended dose of TAXOTERE is 75 mg/m^2 as a 1 hour intravenous infusion on day 1, followed by cisplatin 100 mg/m^2 administered as a 30-minute to 3 hour infusion, followed by fluorouracil 1000 mg/m^2/day as a continuous infusion from day 1 to day 4. This regimen is administered every 3 weeks for 3 cycles. Following chemotherapy, patients should receive chemoradiotherapy *[see Dosage and Administration (2.7)]*. **2.6 Premedication Regimen** All patients should be premedicated with oral corticosteroids (see below for prostate cancer) such as dexamethasone 16 mg per day (e.g., 8 mg twice daily) for 3 days starting 1 day prior to TAXOTERE administration in order to reduce the incidence and severity of fluid retention as well as the severity of hypersensitivity reactions *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.5)]*. For metastatic castration-resistant prostate cancer, given the concurrent use of prednisone, the recommended premedication regimen is oral dexamethasone 8 mg at 12 hours, 3 hours, and 1 hour before the TAXOTERE infusion *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

（2020年5月）

欧州における添付文書の概要

効能又は効果	**4. CLINICAL PARTICULARS** **4.1 Therapeutic indications** Breast cancer TAXOTERE in combination with doxorubicin and cyclophosphamide is indicated for the adjuvant treatment of patients with: ・operable node-positive breast cancer ・operable node-negative breast cancer For patients with operable node-negative breast cancer, adjuvant treatment should be restricted to patients eligible to receive chemotherapy according to internationally established criteria for primary therapy of early breast cancer (see section 5.1). TAXOTERE in combination with doxorubicin is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer who have not previously received cytotoxic therapy for this condition. TAXOTERE monotherapy is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of cytotoxic therapy. Previous chemotherapy should have included an anthracycline or an alkylating agent. TAXOTERE in combination with trastuzumab is indicated for the treatment of patients with metastatic breast cancer whose tumours over express HER2 and who previously have not received chemotherapy for metastatic disease. TAXOTERE in combination with capecitabine is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of cytotoxic chemotherapy. Previous therapy should have included an anthracycline. Non-small cell lung cancer TAXOTERE is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of prior chemotherapy. TAXOTERE in combination with cisplatin is indicated for the treatment of patients with unresectable, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer, in patients who have not previously received chemotherapy for this condition. Prostate cancer TAXOTERE in combination with prednisone or prednisolone is indicated for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. TAXOTERE in combination with androgen-deprivation therapy (ADT), with or without prednisone or prednisolone, is indicated for the treatment of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Gastric adenocarcinoma TAXOTERE in combination with cisplatin and 5-fluorouracil is indicated for the treatment of

	patients with metastatic gastric adenocarcinoma, including adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, who have not received prior chemotherapy for metastatic disease. Head and neck cancer TAXOTERE in combination with cisplatin and 5-fluorouracil is indicated for the induction treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.
用法及び用量	**4.2 Posology and method of administration** The use of docetaxel should be confined to units specialised in the administration of cytotoxic chemotherapy and it should only be administered under the supervision of a physician qualified in the use of anticancer chemotherapy (see section 6.6). Posology For breast, non-small cell lung, gastric, and head and neck cancers, premedication consisting of an oral corticosteroid, such as dexamethasone 16 mg per day (e.g. 8 mg BID) for 3 days starting 1 day prior to docetaxel administration, unless contraindicated, can be used (see section 4.4). For metastatic castration-resistant prostate cancer, given the concurrent use of prednisone or prednisolone the recommended premedication regimen is oral dexamethasone 8 mg, 12 hours, 3 hours and 1 hour before the docetaxel infusion (see section 4.4). For metastatic hormone-sensitive prostate cancer, irrespective of the concurrent use of prednisone or prednisolone, the recommended premedication regimen is oral dexamethasone 8 mg 12 hours, 3 hours, and 1 hour before docetaxel infusion (see section 4.4). Prophylactic G-CSF may be used to mitigate the risk of haematological toxicities. Docetaxel is administered as a one-hour infusion every three weeks. *Breast cancer* In the adjuvant treatment of operable node-positive and node-negative breast cancer, the recommended dose of docetaxel is 75 mg/m^2 administered 1-hour after doxorubicin 50 mg/m^2 and cyclophosphamide 500 mg/m^2 every 3 weeks for 6 cycles (TAC regimen) (see also Dose adjustments during treatment). For the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer, the recommended dose of docetaxel is 100 mg/m^2 in monotherapy. In first-line treatment, docetaxel 75 mg/m^2 is given in combination therapy with doxorubicin (50 mg/m^2). In combination with trastuzumab the recommended dose of docetaxel is 100 mg/m^2 every three weeks, with trastuzumab administered weekly. In the pivotal study the initial docetaxel infusion was started the day following the first dose of trastuzumab. The subsequent docetaxel doses were administered immediately after completion of the trastuzumab infusion, if the preceding dose of trastuzumab was well tolerated. For trastuzumab dose and administration, see trastuzumab summary of product characteristics. In combination with capecitabine, the recommended dose of docetaxel is 75 mg/m^2 every three weeks, combined with capecitabine at 1250 mg/m^2 twice daily (within 30 minutes after a meal) for 2 weeks followed by a 1-week rest period. For capecitabine dose calculation according to body surface area, see capecitabine summary of product characteristics. *Non-small cell lung cancer* In chemotherapy naïve patients treated for non-small cell lung cancer, the recommended dose regimen is docetaxel 75 mg/m^2 immediately followed by cisplatin 75 mg/m^2 over 30-60 minutes. For treatment after failure of prior platinum-based chemotherapy, the recommended dose is 75 mg/m^2 as a single agent. *Prostate cancer* *Metastatic castration-resistant prostate cancer* The recommended dose of docetaxel is 75 mg/m^2. Prednisone or prednisolone 5 mg orally twice daily is administered continuously (see section 5.1). *Metastatic hormone-sensitive prostate cancer* The recommended dose of docetaxel is 75 mg/m^2 every 3 weeks for 6 cycles. Prednisone or prednisolone 5 mg orally twice daily may be administered continuously. *Gastric adenocarcinoma* The recommended dose of docetaxel is 75 mg/m^2 as a 1-hour infusion, followed by cisplatin 75 mg/m^2, as a 1- to 3-hour infusion (both on day 1 only), followed by 5-fluorouracil 750 mg/m^2 per day given as a 24-hour continuous infusion for 5 days, starting at the end of the cisplatin infusion. Treatment is repeated every three weeks. Patients must receive premedication with antiemetics and appropriate hydration for cisplatin administration. Prophylactic G-CSF should be used to mitigate the risk of haematological toxicities (see also Dose adjustments during treatment). *Head and neck cancer* Patients must receive premedication with antiemetics and appropriate hydration (prior to and after cisplatin administration). Prophylactic G-CSF may be used to mitigate the risk of haematological toxicities. All patients on the docetaxel-containing arm of the TAX 323 and TAX 324 studies, received prophylactic antibiotics. ・Induction chemotherapy followed by radiotherapy (TAX 323) For the induction treatment of inoperable locally advanced squamous cell carcinoma of the

	head and neck (SCCHN), the recommended dose of docetaxel is 75 mg/m² as a 1 hour infusion followed by cisplatin 75 mg/m² over 1 hour, on day one, followed by 5-fluorouracil as a continuous infusion at 750 mg/m² per day for five days. This regimen is administered every 3 weeks for 4 cycles. Following chemotherapy, patients should receive radiotherapy. ・Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy (TAX 324) For the induction treatment of patients with locally advanced (technically unresectable, low probability of surgical cure, and aiming at organ preservation) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN), the recommended dose of docetaxel is 75 mg/m² as a 1 hour intravenous infusion on day 1, followed by cisplatin 100 mg/m² administered as a 30-minute to 3-hour infusion, followed by 5-fluorouracil 1000 mg/m²/day as a continuous infusion from day 1 to day 4. This regimen is administered every 3 weeks for 3 cycles. Following chemotherapy, patients should receive chemoradiotherapy. For cisplatin and 5-fluorouracil dose modifications, see the corresponding summary of product characteristics.

（2020年12月）

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは一部異なる。

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/m²(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/m² 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/m²(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/m² とする。
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/m²(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/m²(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。

２．海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D　(DOCETAXEL、2020 年 10 月添付文書)

＜参考＞

オーストラリア分類：

D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage.These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

XII. 参考資料

米国における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

＜米国添付文書＞

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in animal reproduction studies and its mechanism of action, TAXOTERE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Available data from case reports in the literature and pharmacovigilance with docetaxel use in pregnant women are not sufficient to inform the drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. TAXOTERE contains alcohol which can interfere with neurobehavioral development [see Clinical Considerations]. In animal reproductive studies, administration of docetaxel to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis caused an increased incidence of embryo-fetal toxicities, including intrauterine mortality, at doses as low as 0.02 and 0.003 times the recommended human dose based on body surface area, respectively [see Data]. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, miscarriage, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

TAXOTERE contains alcohol. Published studies have demonstrated that alcohol is associated with fetal harm including central nervous system abnormalities, behavioral disorders, and impaired intellectual development.

Data

Animal data

Intravenous administration of ≥0.3 and 0.03 mg/kg/day docetaxel to pregnant rats and rabbits, respectively, during the period of organogenesis caused an increased incidence of intrauterine mortality, resorptions, reduced fetal weights, and fetal ossification delays. Maternal toxicity was also observed at these doses, which were approximately 0.02 and 0.003 times the daily maximum recommended human dose based on body surface area, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of docetaxel in human milk, or on its effects on milk production or the breastfed child. No lactation studies in animals have been conducted. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with TAXOTERE and for 1 week after the last dose.

（2020年5月）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

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、15.2 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。

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

	記載内容
米国 (2020年5月 添付文書)	**8.4 Pediatric use** The alcohol content of TAXOTERE Injection should be taken into account when given to pediatric patients. The efficacy of TAXOTERE in pediatric patients as monotherapy or in combination has not been established. The overall safety profile of TAXOTERE in pediatric patients receiving monotherapy or TCF was consistent with the known safety profile in adults. TAXOTERE has been studied in a total of 289 pediatric patients: 239 in 2 trials with monotherapy and 50 in combination treatment with cisplatin and 5-fluoruracil (TCF). TAXOTERE Monotherapy TAXOTERE monotherapy was evaluated in a dose-finding phase 1 trial in 61 pediatric patients (median age 12.5 years, range 1-22 years) with a variety of refractory solid tumors. The recommended dose was 125 mg/m^2 as a 1-hour intravenous infusion every 21 days. The primary dose limiting toxicity was neutropenia. The recommended dose for TAXOTERE monotherapy was evaluated in a phase 2 single-arm trial in 178 pediatric patients (median age 12 years, range 1-26 years) with a variety of recurrent/refractory solid tumors. Efficacy was not established with tumor response rates ranging from one complete response (CR) (0.6%) in a patient with undifferentiated sarcoma to four partial responses (2.2%) seen in one patient each with Ewing Sarcoma, neuroblastoma, osteosarcoma, and squamous cell carcinoma. TAXOTERE in Combination TAXOTERE was studied in combination with cisplatin and 5-fluorouracil (TCF) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) for the induction treatment of nasopharyngeal carcinoma (NPC) in pediatric patients prior to chemoradiation consolidation. Seventy-five patients (median age 16 years, range 9 to 21 years) were randomized (2:1) to TAXOTERE (75 mg/m^2) in combination with cisplatin (75 mg/m^2) and 5-fluorouracil (750 mg/m^2) (TCF) or to cisplatin (80 mg/m^2) and 5-fluorouracil (1000 mg/m^2/day) (CF). The primary endpoint was the CR rate following induction treatment of NPC. One patient out of 50 in the TCF group (2%) had a complete response while none of the 25 patients in the CF group had a complete response. Pharmacokinetics : Pharmacokinetic parameters for docetaxel were determined in 2 pediatric solid tumor trials. Following docetaxel administration at 55 mg/m^2 to 235 mg/m^2 in a 1-hour intravenous infusion every 3 weeks in 25 patients aged 1 to 20 years (median 11 years), docetaxel clearance was 17.3±10.9 L/h/m^2. Docetaxel was administered in combination with cisplatin and 5-fluorouracil (TCF), at dose levels of 75 mg/m^2 in a 1-hour intravenous infusion day 1 in 28 patients aged 10 to 21 years (median 16 years, 17 patients were older than 16). Docetaxel clearance was 17.9±8.75 L/h/m^2, corresponding to an AUC of 4.20±2.57 μg.h/mL. In summary, the body surface area adjusted clearance of docetaxel monotherapy and TCF combination in children were comparable to those in adults.
欧州 (2020年12月)	*Paediatric population* The safety and efficacy of TAXOTERE in nasopharyngeal carcinoma in children aged 1 month to less than 18 years have not yet been established. There is no relevant use of TAXOTERE in the paediatric population in the indications breast cancer, non-small cell lung cancer, prostate cancer, gastric carcinoma and head and neck cancer, not including type II and III less differentiated nasopharyngeal carcinoma.

本邦の添付文書の「9.7　小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

> **9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）**
>
> **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。

XIII. 備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

２．その他の関連資料

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：https://e-mr.sanofi.co.jp/ 参照