

<この試験の目的>

この試験は、進行した卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の患者さん(III 期、IV 期の患者さん)に対する新しい標準治療の確立を最終目的として計画された臨床試験です。すなわち、現在の標準治療と比較して、化学療法を半分を手術の前に行ってから手術を行なう治療法の有用性を検討することを最終的な目的としています。この治療法は、全身状態の良くない、あるいは病気が広がっているなどの理由で、標準治療を行う(最初に大きな手術を行う)ことが困難な人に対してこれまで行われてきましたが、標準治療を受けることができた人たちと比べて遜色のない治療成績が得られていることから、進行した卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の患者さんの治療成績を改善しうる治療法として、注目されています。この試験では、第一に化学療法を半分を先行してから手術を行なう治療法が、本当に有効な治療法であるかを確認すること、第二に、最初に手術を行わなくても、臨床的な検査(針を刺して抜いた液体の中の細胞の形を顕微鏡で調べる細胞診検査や超音波、CT、MRI などの画像検査、血液検査)のみで、進行した卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の患者さんを正しく診断できるかを検討することを目的としています。この試験の結果により、標準治療と、この新しい治療法を実際に比較する試験の具体的な計画を行う予定です。

<治療方法について>

1) 治療法の概要

診断的腹腔鏡(内視鏡検査の一種)により、お腹の中を観察し、腫瘍の一部を検査のために切除します。これにより、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の III/IV 期であることが確認された場合、腹腔鏡から 1 週間以内に化学療法を開始します。化学療法は、副作用の程度にもよりますが、3 週間ごとに 4 回行います。この化学療法が病気に対して効果があり、大きな手術に耐えられる全身状態であるならば、腫瘍を摘出する手術を行います。手術の内容は、子宮、卵巣、卵管、大網の摘出および可能な限りの転移病巣の摘出です。可能な限りの腫瘍の摘出の中には、病気の広がりにもよりますが、リンパ節の摘出、大腸、直腸の合併切除、脾臓の摘出、肝臓の部分切除などが含まれることもあります。手術の後に、更に 4 回の化学療法を追加して、治療効果を CT/MRI や血液検査、胸部レントゲン検査などで判定します。十分に治療効果があったと判断された場合には、これで治

療を終了します。

診断的腹腔鏡の結果、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の III/IV 期ではないと診断された場合には、実際の病気の種類、広がりに応じて適切な治療法を検討します。

卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の III/IV 期であることが確認されて、化学療法を開始しても、化学療法の効果が十分に得られない場合、この試験で予定していた治療方法を変更して、別の治療方法を検討することもあります。また、予定していた治療を終了した段階で病気が残っていることが明らかな場合には、それまでの治療経過などを考慮した上で、その後の治療をどうするか検討します。

2) 化学療法の内容

パクリタキセル(タキソール)とカルボプラチン(パラプラチン)という薬を併用して治療を行います。この2種類の薬の併用は、現在、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌に対する化学療法の標準と考えられています。パクリタキセル、カルボプラチンとも1日目に静脈内に点滴投与します。パクリタキセルは身体の大きさ(身長、体重)に合わせて、カルボプラチンは腎臓の働きに合わせて、投与量を決めます。これまでの臨床試験の結果では、卵巣癌の患者さんの約80%が、このパクリタキセルとカルボプラチンという薬剤を組み合わせた化学療法の治療に反応する(効果がある)ことが判っています。

3) 化学療法の副作用とその対策について

化学療法の副作用としては、吐き気、嘔吐、貧血、白血球減少、血小板減少(血液中の感染を押しやる働きのある白血球や、血を止める働きのある血小板という成分が減少します。)、手足のしびれ、脱毛、筋肉痛、関節痛、アレルギー反応などがあります。吐き気はあっても軽いのですが、吐き気が長く続いて食事が摂れない場合には、輸液をして対応します。白血球減少により、発熱や感染症をひきおこすことがあります。その際には抗生物質(細菌を殺す薬)や白血球を増やす薬(G-CSF)などで対処します。化学療法の副作用が強くてた場合には、安全のため次の治療の抗癌剤の投与量を少なくしたり、治療を少し延期したり、中止する場合があります。

これらの副作用の頻度やその程度には個人差がありますが、予想される副作用に対しては、担

当医が予防策をとり、随時観察しそのつど適切な処置を行いますので、多くの場合は耐えうる程度のものであります。しかし、時に予期しない重篤な副作用が出現することがあります。今回の臨床試験においても重篤な副作用が起きる可能性はないとはいえませんが、化学療法を行う際には、細心の注意を払い、十分に安全性を考慮しながら、慎重に投与します。

4) 腹腔鏡および腫瘍縮小手術による合併症について

一般的な手術による合併症である、周囲臓器の損傷(小腸、大腸、血管、膀胱、尿管、肝臓、脾臓など)、血栓/塞栓症(血液が血管の中で固まってしまったり、その固まりが肺などの血管を閉塞してしまう状態)、出血、貧血、低蛋白血症、循環障害、感染、呼吸障害(肺水腫、胸水)、縫合不全、腸閉塞などの他に、腫瘍縮小手術で骨盤内のリンパ節を切除する場合には、両足のリンパ浮腫(リンパ液が足に停滞し、足がむくんでしまう状態)や、リンパ嚢腫(リンパ液が骨盤の深部に貯留する)などが発生する場合があります。

<予期される利益と不利益>

試験に参加することによる利益としては、手術の前に化学療法を行なうことによって、十分に腫瘍を小さくすることが出来た場合、手術の前に化学療法を行なわなかった場合に比べて、腫瘍を切除する手術における手術の操作が行い易くなること、切除する範囲を縮小できることなどによって、手術の侵襲を少なくする事が期待できます。最初に手術を行う標準治療におけるこれまでの報告では、治療に関連した死亡率は最大で7%と報告されていますが、手術の前に化学療法を行う治療法では、報告数は少ないのですが0-3%とされています。また、同じ範囲の切除が必要な場合にも、化学療法により腫瘍が小さくなっていけば、より確実に腫瘍を切除できることが期待できます。今回の試験では、最初の手術は、腹腔鏡を用いて行なう診断を確認するための診断的腹腔鏡で、最初に身体に大きな負担のかかる、腫瘍を切除する手術を行なう場合に比べて、身体への負担が少なく、実施後早期に化学療法を開始できることにより、化学療法開始前に起こりうる転移が抑制されることなどが期待できます。

試験に参加することによる不利益としては、最初の治療として化学療法を行うため、化学療法の効き目が不良な場合は、全身状態が悪化して、手術のタイミングを逃してしまう可能性があります。

ます。(化学療法により、効果が得られるのは約 80%の患者さんです。)手術の前に化学療法を行うことにより、手術の際の合併症が逆に助長される可能性も否定は出来ません。また、標準治療に比べて腫瘍体積の大きな状態で化学療法を開始することから、化学療法が効きにくくなるという可能性も考えられます。他に、標準的治療では最初の 1 回の手術のみですむかもしれない人でも、この試験では腹腔鏡を用いた診断的腹腔鏡および腫瘍を切除する手術の 2 回の手術が必要となる点が不利益となりうると考えられます。ただし、標準的治療を行っても、初回の手術では腫瘍を可能な限り切除するという目的が十分に達成できず、化学療法を行った後に再度手術になることもあります。以上のような不利益が可能性として考えられますが、試験に参加する患者さんがなるべく不利益を受けないように、慎重に試験は計画されています。また、試験遂行中も、患者さんの利益を最優先に考え、最善の努力をし試験治療をすすめていきます。

<費用について>

今回試験で使う薬はすべて市販されており、医療費はすべてあなたの保険とあなた自身によって支払われることとなります。また、試験治療は慎重に進めますが、もしこの試験に関連した健康障害が生じた場合の対応は、臨床試験ではない普通の診療の場合と同様に行わせていただきます。

<他の治療法について>

この臨床試験の参加を希望されなかった場合は、現時点での標準的治療である、最初に可能な限りの腫瘍縮小手術を行ってから化学療法を行なう治療法をお勧めします。手術や化学療法を受けたくない場合など、他の治療法を希望される場合には担当医と十分に相談されて治療を受けることをお勧めします。

<同意後もしくは治療開始後でも随時撤回できること>

この臨床試験への参加に同意した後でも、既に治療を開始している場合でも、自由に同意を撤回することができます。たとえ撤回した場合でも、あなたが不利益を受けることはありません。

<同意されない場合でも不利益を受けないこと>

この臨床試験に参加されるかどうかは、あなたの自由です。お断りになっても、今後の治療に

不都合が生ずることはなく、これからも担当医が誠意を持って対応します。

<プライバシーの保護>

あなたのカルテ及び診療情報については厳重に秘密が守られます。あなたの名前や個人を識別する情報は、この結果の報告や発表には一切使用されることはありません。しかしながら、この試験では、この試験が適正かつ安全に実施され、患者さんの人権が守られており、かつ検査や診断の結果が正しく報告されていることを確認する目的で、JCOG 委員会の指名する他の医療機関や研究機関の研究者(医師など)が、あなたのカルテや検査記録を直接見に来る調査を行うことがあります。この場合もあなたの個人的情報は厳重に守られ外部に漏れることはありません。また、JCOG 委員会の審査・承認の上で、この試験のデータを2次的に使用することがあります。この場合も個人が特定できる様な情報が外部に漏れることはありません。

<本試験の倫理審査>

本臨床試験は病院内の倫理審査委員会で審査を受け、研究方法が医学的に適切であり、患者さんの人権が守られていることが確認され、承認を得たものです。

<この臨床試験の責任者について>

この臨床試験は厚生労働省のがん研究助成金による研究事業のひとつとして行われ、JCOG(ジェイコッグ)という研究グループの中の婦人科腫瘍グループで行われます。

本試験の研究代表者

筑波大学臨床医学系産婦人科 吉川 裕之(よしかわ ひろゆき)

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

筑波大学臨床医学系産科婦人科

TEL : 0298-53-3065 or 3210

FAX : 0298-53-3072

本試験の研究事務局

国立がんセンター中央病院婦人科 恩田 貴志(おんだ たかし)

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

国立がんセンター中央病院

TEL : 03-3542-2511(内線 2429)

FAX : 03-3542-3815

本院の研究責任者 _____

担当医 _____

<その他>

説明の中で、わからない言葉や、疑問、質問、もう一度聞きたいことなどがありましたら、担当医師がお答えしますので、いつでも遠慮せずに質問してください。恥ずかしいとか、つまらない質問かもしれないと思っても、心配が残るより良いわけですから、何でもご相談ください。この試験についてご理解いただいた上で、参加していただける場合は、同意書に署名してください。

III/IV 期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する術前化学療法の
Feasibility study(JCOG0206-MF)の同意書

施設名 _____

病院長 _____ 殿

登録番号 _____

患者氏名 _____

このたび、私が貴院の治療計画に従い、III/IV 期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する術前化学療法の実施可能性を確認するための試験(JCOG0206-MF)を受けるにあたり、

- 1) 試験の目的及び方法
- 2) 治療方法について
- 3) 予想される副作用と対策
- 4) 予期される利益と不利益
- 5) 他の治療法
- 6) 同意されない場合でも不利益を受けないこと
- 7) 同意後でもいつでも撤回できること
- 8) プライバシーの保護
- 9) その他

などについて詳細な説明を受けましたので、その実施に同意します。

平成 年 月 日

患者氏名(自署) _____

医師記入欄

説明年月日： 平成 年 月 日

説明した医師名(自署) _____

付表 2 化学療法剤投与方法例

TJ Chart (Taxol + Carboplatin)

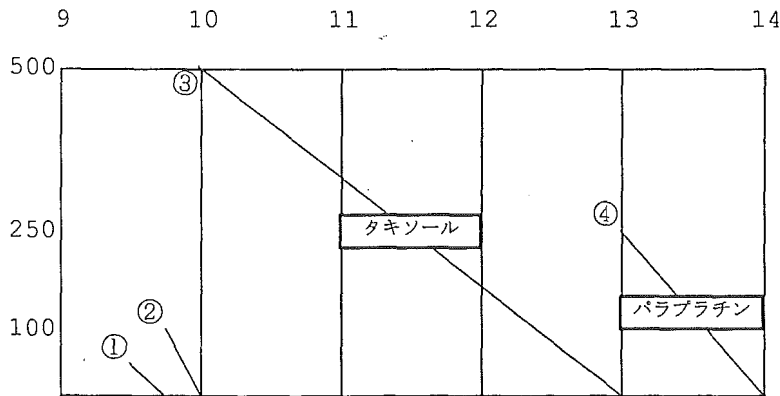
部屋番号： 患者氏名： 受持医：

体表面積： m² Ccr： ml/min

Taxol (タキソール) 175mg/m² 160mg/m² 145mg/m² 130mg/m²
 ()mg/body

Carboplatin (カルボプラチン) AUC 6 AUC 5 AUC 4.5 AUC 4
 ()mg/body

Day 1 (/)



血圧測定
 10時～11時 15分毎
 11時～12時 30分毎
 12時～14時 60分毎

- ① NS 50ml + デカドロン20mg + ザンタック 50mg
 レスタミン50mg (5T) 内服
- ② NS 100ml + カイトリル3mg
- ③ 5%Glu 500ml + タキソール _____ mg
- ④ NS 250ml + パラプラチン _____ mg

付表 3 即時型アレルギー様症状、不整脈あるいは血圧低下が発現した場合の処置法(参考例)

即時型アレルギー様症状

臨床試験に於いて Paclitaxel による即時型アレルギー様症状として、呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、血圧上昇、血管性浮腫(喉頭喘鳴、喉頭蓋腫張、眼窩周囲浮腫など)、じんましん、紅斑性発疹、腹痛、四肢の痛み、嘔吐、発熱、硬直が報告されている。

明らかな即時型アレルギー様症状が発現した場合には直ちに paclitaxel の投与を中止し、心肺系のモニターを十分に行うとともに、次の処置を参考とする。

1. ジフェンヒドラミン・臭化カルシウム 5ml(ジフェンヒドラミンとして 20mg)を静脈内投与する。
2. エピネフリン(0.25mg を越えない量)を生理食塩水などで希釈し、できるだけゆっくりと静脈内投与する。なお、必要に応じ 5~15 分毎に繰り返す。
3. コルチコステロイドは、種々の抗原による遅発型アレルギー反応をブロックすることが示されているので、再発あるいはアレルギー症状を防止するためにコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 125mg を静脈内投与してもよい。

不整脈

不整脈が発現した場合は次の処置を参考とする。

1. 無症候性徐脈の発現時:paclitaxel 投与は続行。
2. 症候性徐脈の発現時:Paclitaxel は中止。
3. 顕著な洞性徐脈の発現時:paclitaxel 投与は中止しアトロピン 1 回 0.5mg を 5 分間で総量 2.0mg まで静脈内投与する。
4. 房室ブロックの発現時:paclitaxel 投与は中止する。I 度のブロックとモービッツ I 型は通常自然に消失する。アトロピンは一時的に房室伝導を改善する。また、ペースメーカーは paclitaxel 投与中は使用可能にしておく。高度の徐脈などを認めた場合は鎖骨下静脈を穿刺し、心房内にカテ先を留置の上必要な期間ペーシングを行う。特にモービッツ II 型ブロックあるいは完全房室ブロックが発現した場合は必ず使用する。
5. 顕著な心室性 ectopy(PVC, non-sustained VT など)、顕著な頻脈の発現時:paclitaxel 投与は中止し、リドカイン療法を行う。初回 0.5~2mg/kg を静注し、次回からは 10~50 μ g/kg/min の用法で点滴静注する。

血圧低下

血圧低下が認められた場合次の処置を参考とする。

1. 軽度:必要に応じ補液を行い血圧維持を行う。
2. 中等度:程度に応じ、直ちにドパミン 5~8 μ g/kg/min の持続点滴を開始し、血圧が安定した状態を維持できるまで、投与を継続する。血圧が安定した状態であることを確認し、ドパミンの投与量減量または投与を中止する。
3. 重度:収縮期圧 60mmHg 以下の場合、直ちにノルエピネフリンの投与を行う。その後、状態に応じ、ドパミン 5~15 μ g/kg/min の持続点滴静注、補液などの処置を行う。血圧が安定した状態であることを確認し、ドパミンの投与量減量または投与を中止する。

ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

1964年6月、フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択

1975年10月、東京の第29回WMA総会で修正

1983年10月、イタリア、ベニスの第35回WMA総会で修正

1989年9月、香港、九龍の第41回WMA総会で修正

1996年10月、南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回WMA総会で修正

2000年10月、英国、エジンバラの第52回WMA総会で修正

A. 序言

1.世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータの研究を含む。

2.人類の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。

3.世界医師会のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の倫理の国際綱領は、「医師は患者の身体的及び精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。

4.医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。

5.ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先させなければならない。

6.ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効果、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。

7.現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う。

8.医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別のニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意を求められるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついている人々に対しても、特別な注意が必要である。

9.研究者は適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、法及び規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法及び規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。

B. すべての医学研究のための基本原則

10.被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、医学研究に携わる医師の責務である。

11.ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない。

- 12.環境に影響を及ぼすおそれのある研究を実施する際の取扱いには十分な配慮が必要であり、また研究に使用される動物の生活環境も配慮されなければならない。
- 13.すべてヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論評、助言及び適切な場合には承認を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立であることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターの情報、特にすべての重篤な有害事象について報告する義務がある研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない。
- 14.研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する言明を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。
- 15.ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療担当者の監督下においてのみ行われなければならない。被験者に対する責任は、常に医学的に資格のある人に所在し、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。
- 16.ヒトを対象とするすべての医学研究プロジェクトは、被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見不能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。このことは医学研究における健康なボランティアの参加を排除しない。すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。
- 17.医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険を適切に管理できることが確信できない場合には、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである。医師は、利益よりも潜在する危険が高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない。
- 18.ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である。
- 19.医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。
- 20.被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するのであることを要する。
- 21.被験者の完全無欠性を守る権利は常に尊重されることを要する。被験者のプライバシー、患者情報の機密性に対する注意及び被験者の身体的、精神的完全無欠性及びその人格に関する研究の影響を最小限に留めるために、あらゆる予防手段が講じられなければならない。
- 22.ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、目的、方法、資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない。対象者はいつでも報復なしに、この研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。対象者がこの情報を理解したことを確認した上で、医師は対象者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で得なければならない。文書による同意を得ることができない場合には、その同意は正式な文書に記録され、証人によって証明されることを要する。

23.医師は、研究プロジェクトに関してインフォームド・コンセントを得る場合には、被験者が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特に注意を払わなければならない。もしそのようなことがある場合には、インフォームド・コンセントは、よく内容を知り、その研究に従事しておらず、かつそうした関係からまったく独立した医師によって取得されなければならない。

24.法的無能力者、身体的若しくは精神的に同意ができない者、または法的に無能力な未成年者を研究対象とするときには、研究者は適用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームド・コンセントを取得することを要する。これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的能力者では代替して行うことが不可能である場合に限って、研究対象に含めることができる。

25.未成年者のように法的無能力であるとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表すことができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者の賛意を得ることを要する。

26.代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントの取得を妨げる身体的／精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとすれば、その場合に限って行わなければならない。実験計画書の中には、審査委員会の検討と証人を得るために、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象にする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは法的な資格のある代理人から、引き続き研究に参加する同意をできるだけ早く得ることが明示されていなければならない。

27.著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。

C. メディカル・ケアと結びついた医学研究のための追加原則

28.医師が医学研究をメディカル・ケアと結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上価値があり得るとして正当であるとされる範囲に限られる。医学研究がメディカル・ケアと結びつく場合には、被験者である患者を守るためにさらなる基準が適用される。

29.新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、ブラシーボまたは治療しないことを選択を排除するものではない。

30.研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と評明された予防、診断及び治療方法を利用できることが保障されなければならない。

31.医師はケアのどの部分が研究に関連しているかを患者に十分説明しなければならない。患者の研究参加の拒否が、患者と医師の関係を断じて妨げるべきではない。

32.患者治療の際に、証明された予防、診断及び治療方法が存在しないときまたは効果がないときとされているときに、その患者からインフォームド・コンセントを得た医師は、まだ証明されていないまたは新しい予防、診断及び治療方法が、生命を救い、健康を回復し、あるいは苦痛を緩和する望みがあると判断した場合には、それらの方法を利用する自由があるというべきである。可能であれば、これらの方法は、その安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされ

るべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、また適切な場合には、刊行されなければならない。この宣言の他の関連するガイドラインは、この項においても遵守されなければならない。

付表 5 ECOG の Performance Status(PS)の日本語訳

Performance Status の Grade

Grade	Performance Status
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

この規準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

付表 6 体表面積表

身長(cm)	31	33	35	37	39	41	43	45	47	49	51	53	55	57	59	61	63	65	67	69	71	73	75	77	79	81	83	85	87	89	91	93	95	97	99
135	1.055	1.084	1.113	1.141	1.168	1.194	1.220	1.245	1.269	1.292	1.316	1.338	1.360	1.382	1.404	1.424	1.445	1.465	1.485	1.505	1.524	1.543	1.561	1.580	1.598	1.616	1.633	1.651	1.668	1.685	1.701	1.718	1.734	1.750	1.766
137	1.065	1.095	1.124	1.152	1.179	1.206	1.232	1.257	1.281	1.305	1.329	1.351	1.374	1.396	1.417	1.438	1.459	1.480	1.500	1.519	1.539	1.558	1.577	1.595	1.613	1.631	1.649	1.667	1.684	1.701	1.718	1.735	1.751	1.767	1.783
139	1.075	1.106	1.135	1.163	1.191	1.217	1.243	1.269	1.294	1.318	1.341	1.364	1.387	1.409	1.431	1.452	1.473	1.494	1.514	1.534	1.554	1.573	1.592	1.611	1.629	1.647	1.665	1.683	1.700	1.718	1.735	1.751	1.768	1.784	1.801
141	1.086	1.116	1.146	1.174	1.202	1.229	1.255	1.281	1.306	1.330	1.354	1.377	1.400	1.423	1.445	1.466	1.487	1.508	1.529	1.549	1.568	1.588	1.607	1.626	1.645	1.663	1.681	1.699	1.716	1.734	1.751	1.768	1.785	1.801	1.818
143	1.096	1.127	1.156	1.185	1.213	1.241	1.267	1.293	1.318	1.343	1.367	1.390	1.413	1.436	1.458	1.480	1.501	1.522	1.543	1.563	1.583	1.603	1.622	1.641	1.660	1.678	1.697	1.715	1.733	1.750	1.768	1.785	1.802	1.818	1.835
145	1.106	1.137	1.167	1.196	1.225	1.252	1.279	1.305	1.330	1.355	1.379	1.403	1.426	1.449	1.472	1.494	1.515	1.536	1.557	1.578	1.598	1.618	1.637	1.656	1.675	1.694	1.712	1.731	1.749	1.766	1.784	1.801	1.818	1.835	1.852
147	1.116	1.147	1.178	1.207	1.236	1.263	1.290	1.317	1.342	1.368	1.392	1.416	1.440	1.463	1.485	1.507	1.529	1.550	1.571	1.592	1.612	1.632	1.652	1.671	1.691	1.709	1.728	1.746	1.765	1.782	1.800	1.818	1.835	1.852	1.869
149	1.126	1.158	1.188	1.218	1.247	1.275	1.302	1.329	1.355	1.380	1.405	1.429	1.452	1.476	1.498	1.521	1.543	1.564	1.585	1.606	1.627	1.647	1.667	1.686	1.706	1.725	1.744	1.762	1.780	1.799	1.816	1.834	1.851	1.869	1.886
151	1.136	1.168	1.199	1.229	1.258	1.286	1.314	1.340	1.367	1.392	1.417	1.441	1.465	1.489	1.512	1.534	1.556	1.578	1.600	1.621	1.641	1.662	1.682	1.701	1.721	1.740	1.759	1.778	1.796	1.814	1.832	1.850	1.868	1.885	1.902
153	1.146	1.178	1.209	1.240	1.269	1.297	1.325	1.352	1.379	1.404	1.429	1.454	1.478	1.502	1.525	1.548	1.570	1.592	1.614	1.635	1.656	1.676	1.696	1.716	1.736	1.755	1.775	1.795	1.812	1.830	1.849	1.866	1.884	1.902	1.919
155	1.156	1.188	1.220	1.250	1.280	1.309	1.337	1.364	1.390	1.416	1.442	1.467	1.491	1.515	1.538	1.561	1.584	1.606	1.628	1.649	1.670	1.691	1.711	1.731	1.751	1.771	1.790	1.809	1.828	1.846	1.865	1.883	1.900	1.918	1.936
157	1.166	1.199	1.230	1.261	1.291	1.320	1.348	1.376	1.402	1.429	1.454	1.479	1.504	1.528	1.551	1.574	1.597	1.619	1.641	1.663	1.684	1.705	1.726	1.746	1.766	1.786	1.805	1.824	1.843	1.862	1.880	1.899	1.917	1.934	1.952
159	1.176	1.209	1.241	1.272	1.302	1.331	1.359	1.387	1.414	1.441	1.466	1.492	1.516	1.541	1.564	1.588	1.611	1.633	1.655	1.677	1.698	1.719	1.740	1.761	1.781	1.801	1.820	1.840	1.859	1.878	1.896	1.915	1.933	1.951	1.969
161	1.185	1.219	1.251	1.282	1.313	1.342	1.371	1.399	1.426	1.453	1.479	1.504	1.529	1.553	1.577	1.601	1.624	1.647	1.669	1.691	1.713	1.734	1.755	1.775	1.796	1.816	1.836	1.855	1.874	1.893	1.912	1.931	1.949	1.967	1.985
163	1.195	1.229	1.261	1.293	1.323	1.353	1.382	1.410	1.438	1.464	1.491	1.516	1.542	1.566	1.590	1.614	1.637	1.660	1.683	1.705	1.727	1.748	1.769	1.790	1.810	1.831	1.851	1.870	1.890	1.909	1.928	1.946	1.965	1.983	2.001
165	1.205	1.239	1.272	1.303	1.334	1.364	1.393	1.422	1.449	1.476	1.503	1.529	1.554	1.579	1.603	1.627	1.651	1.674	1.696	1.719	1.741	1.762	1.784	1.804	1.825	1.846	1.866	1.885	1.905	1.924	1.943	1.962	1.981	1.999	2.018
167	1.214	1.249	1.282	1.314	1.345	1.375	1.404	1.433	1.461	1.488	1.515	1.541	1.567	1.592	1.616	1.640	1.664	1.687	1.710	1.732	1.755	1.776	1.798	1.819	1.840	1.860	1.881	1.901	1.920	1.940	1.959	1.978	1.997	2.015	2.034
169	1.224	1.259	1.292	1.324	1.355	1.386	1.415	1.444	1.473	1.500	1.527	1.553	1.579	1.604	1.629	1.653	1.677	1.701	1.724	1.746	1.769	1.790	1.812	1.833	1.854	1.875	1.895	1.916	1.936	1.955	1.975	1.994	2.013	2.031	2.050
171	1.234	1.268	1.302	1.334	1.366	1.397	1.427	1.456	1.484	1.512	1.539	1.565	1.591	1.617	1.642	1.666	1.690	1.714	1.737	1.760	1.782	1.804	1.826	1.848	1.869	1.890	1.910	1.931	1.951	1.970	1.990	2.009	2.028	2.047	2.066
173	1.243	1.278	1.312	1.345	1.377	1.408	1.438	1.467	1.496	1.523	1.551	1.577	1.604	1.629	1.654	1.679	1.703	1.727	1.750	1.774	1.796	1.818	1.840	1.862	1.883	1.904	1.925	1.946	1.966	1.986	2.005	2.025	2.044	2.063	2.082
175	1.253	1.288	1.322	1.355	1.387	1.418	1.449	1.478	1.507	1.535	1.563	1.590	1.616	1.642	1.667	1.692	1.716	1.740	1.764	1.787	1.810	1.832	1.854	1.876	1.898	1.919	1.940	1.960	1.981	2.001	2.021	2.040	2.060	2.079	2.098
177	1.262	1.298	1.332	1.365	1.398	1.429	1.460	1.489	1.518	1.547	1.574	1.602	1.628	1.654	1.680	1.705	1.729	1.753	1.777	1.801	1.824	1.846	1.869	1.890	1.912	1.933	1.955	1.975	1.996	2.016	2.036	2.056	2.075	2.095	2.114
179	1.272	1.307	1.342	1.376	1.408	1.440	1.470	1.500	1.530	1.558	1.586	1.614	1.640	1.667	1.692	1.717	1.742	1.767	1.791	1.814	1.837	1.860	1.882	1.905	1.926	1.948	1.969	1.990	2.011	2.031	2.051	2.071	2.091	2.110	2.129
181	1.281	1.317	1.352	1.386	1.419	1.450	1.481	1.512	1.544	1.570	1.598	1.625	1.652	1.679	1.705	1.730	1.755	1.780	1.804	1.827	1.851	1.874	1.896	1.919	1.941	1.962	1.984	2.005	2.026	2.046	2.066	2.086	2.106	2.126	2.145
183	1.290	1.327	1.362	1.396	1.429	1.461	1.492	1.523	1.552	1.581	1.610	1.637	1.665	1.691	1.717	1.743	1.768	1.793	1.817	1.841	1.864	1.887	1.910	1.933	1.955	1.977	1.998	2.019	2.040	2.061	2.082	2.102	2.122	2.141	2.161
185	1.300	1.336	1.372	1.406	1.439	1.472	1.503	1.534	1.564	1.593	1.621	1.649	1.677	1.703	1.730	1.755	1.781	1.806	1.830	1.854	1.878	1.901	1.924	1.947	1.969	1.991	2.013	2.034	2.055	2.076	2.097	2.117	2.137	2.157	2.176
187	1.309	1.346	1.382	1.416	1.450	1.482	1.514	1.545	1.575	1.604	1.633	1.661	1.689	1.716	1.742	1.768	1.793	1.819	1.843	1.867	1.891	1.915	1.938	1.961	1.983	2.005	2.027	2.049	2.070	2.091	2.112	2.132	2.152	2.172	2.192
189	1.318	1.355	1.391	1.426	1.460	1.493	1.524	1.556	1.586	1.615	1.644	1.673	1.700	1.728	1.754	1.780	1.806	1.831	1.856	1.881	1.905	1.928	1.952	1.974	1.997	2.019	2.041	2.063	2.084	2.106	2.127	2.147	2.168	2.188	2.208
191	1.328	1.365	1.401	1.436	1.470	1.503	1.535	1.566	1.597	1.627	1.656	1.684	1.712	1.740	1.767	1.793	1.819	1.844	1.869	1.894	1.918	1.942	1.965	1.988	2.011	2.034	2.056	2.078	2.099	2.120	2.141	2.162	2.183	2.203	2.223
193	1.337	1.374	1.411	1.446	1.480	1.513	1.546	1.577	1.608	1.638	1.667	1.696	1.724	1.752	1.779	1.805	1.831	1.857	1.882	1.907	1.931	1.955	1.979	2.002	2.025	2.048	2.070	2.092	2.114	2.135	2.156	2.177	2.198	2.218	2.238
195	1.346	1.384	1.420	1.456	1.490	1.524	1.556	1.588	1.619	1.649	1.679	1.708	1.736	1.764	1.791	1.818	1.844	1.870	1.895	1.920	1.945	1.969	1.992	2.016	2.039	2.062	2.084	2.106	2.128	2.150	2.171	2.192	2.213	2.233	2.254
197	1.355	1.393	1.430	1.466	1.500	1.534	1.567	1.599	1.630	1.660	1.690	1.719	1.748	1.776	1.803	1.830	1.857	1.882	1.908	1.933	1.958	1.982	2.006	2.030	2.053	2.076	2.098	2.121	2.143	2.164	2.186	2.207	2.228	2.249	2.269

[体表面積] = (体重)^{0.444} x [身長]^{0.663} x 88.83 / 10000

※※2001年5月改訂(第6版, 効能追加等に伴う改訂)
 ※2001年1月改訂(第5版)

日本標準商品分類番号
87424

貯法: 遮光・室温保存
 使用期限: 2年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)
 【取扱上の注意】の項参照

抗悪性腫瘍剤

タキソール®注

TAXOL® INJECTION

毒薬, 指定医薬品, 要指示医薬品
 注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

	5 mL	16.7 mL
承認番号	20900AMY00170000	
薬価収載	1997年12月	1999年11月
販売開始	1997年10月	2000年4月
国際誕生	1992年12月	
効能追加	2001年5月	

(パクリタキセル注射液)

※【警告】

本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例(敗血症, 脳出血)あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので, 頻回に臨床検査(血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査等)を行うなど, 患者の状態を十分に観察すること。

本剤による重篤な過敏症状の発現を防止するため, 本剤投与前に必ず前投薬を行うこと(【用法及び用量】の項参照)。また, 前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので, 患者の状態に十分に注意し, 重篤な過敏症状が発現した場合は, 本剤の投与を直ちに中止し, 適切な処置を行うこと。なお, 重篤な過敏症状が発現した症例には, 本剤を再投与しないこと(重大な副作用の項参照)。

投与に際しては緊急時に十分に措置できる設備の整った医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ熟達した医師のもとで, 本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また, 【禁忌】, 【慎重投与】の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

なお, 本剤使用にあたっては, 添付文書を熟読のこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量規制因子であり, 感染症を伴い, 重篤化する可能性がある。〕
- 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により, 感染症を増悪させるおそれがある。〕
- 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤(例えばシクロスポリン注射液等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(【使用上の注意】「6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

タキソール注は1バイアル(5, 16.7 mL)中に下記の成分を含有する。

成分		1 バイアル中の分量	
		5 mL	16.7 mL
有効成分	パクリタキセル	30mg	100mg
添加物	ポリオキシエチレンヒマシ油(商品名: クレモホール®EL)	2.5mL	8.35mL
	無水エタノール	適量	適量

2. 製剤の性状

タキソール注は, 無色〜微黄色澄明の粘稠性の油液である。

※【効能又は効果】

卵巣癌, 非小細胞肺癌, 乳癌, 胃癌

※【用法及び用量】

- 通常, 成人にはパクリタキセルとして, 1日1回210mg/m²(体表面積)を3時間かけて点滴静注し, 少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして, 投与を繰り返す。なお, 投与量は, 年齢, 症状により適宜減量する。
- 本剤投与時, 500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し, 3時間かけて点滴静注する。なお, 本剤投与時には, 0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いた

インラインフィルターを通して投与すること。また, 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に, 可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl)phthalate: フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含有しているものの使用を避けること。

- 本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため, 本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。前投薬としては本剤投与約12~14時間前及び約6~7時間前の2回, もしくは本剤投与約30分前の1回リン酸デキサメタゾンナトリウム注射液(デキサメタゾンとして20mg)を静脈内投与, 本剤投与約30分前に塩酸ジフェンヒドラミン錠(塩酸ジフェンヒドラミンとして50mg)を経口投与, 本剤投与約30分前に塩酸ラニチジン注射液(ラニチジンとして50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤の投与にあたっては, 白血球及び好中球の変動に十分留意し, 投与前の臨床検査で白血球数が4,000/mm³未満又は好中球数が2,000/mm³未満であれば, 骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後, 白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

〈減量の目安〉

減量段階	投与量
通常投与量	210mg/m ²
1段階減量	180mg/m ²
2段階減量	150mg/m ²
3段階減量	135mg/m ²

また, 重篤な末梢神経障害が発現した場合には, 次回の投与量を骨髄抑制の減量の目安に従い, 減量して投与することを考慮する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させるおそれがある。〕
- 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているため, 副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているため, 副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 高齢者(【使用上の注意】「5. 高齢者への投与」の項参照)
- アルコールに過敏な患者〔本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため, アルコールの中枢神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるため, 本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。〕
- 間質性肺炎又は肺線維症のある患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので, 頻回に臨床検査(血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査等)を行うなど, 患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量, 休薬等の適切な処置を行うこと。また, 使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ, 遅延性に推移することがあるので, 投与は慎重に行うこと。白血球及び好中球減少の最低値

までの期間(中央値)はそれぞれ投与開始後11日後、13日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに7日間(中央値)で回復した。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

- ※(2) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分にを行い、重篤な過敏症状(呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等)があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 低血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (4) 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分にを行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後2、3日後にあらわれ、また、早期のクール(1~3クール目)より発現する傾向にあるので、十分注意すること。
- (5) 発熱が高頻度に起こるので、観察を十分にを行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分にを行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約6~10日後にあらわれ、また、1クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。
- (6) 末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分にを行い、症状(しびれ等)があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後3~5日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと(用法・用量に関連する使用上の注意)の項参照)。
- (7) 感染症(敗血症)、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (8) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- (9) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

※3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	(1)胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺炎が出現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 (2)骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	機序は不明であるが、動物試験(マウス)で本剤による放射線感受性増加が認められている。 骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シスプラチン	(1)併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。 (2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキシソルビン	(1)併用時、本剤をドキシソルビンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキシソルビンの後に投与すること。 (2)併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をドキシソルビンの前に投与した場合、ドキシソルビンのクリアランスが低下し、ドキシソルビンの血中濃度が上昇する。 胆汁排泄の競合により、ドキシソルビン及びその代謝物であるドキシソルビノールの血中濃度が上昇する。
ビタミンA、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストロジオール等)、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン等)、テルフェナジン、シクロスポリン、ペラパミル、キニジン、ミダゾラム、フェナセチン	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤がP450-CYP2C8、CYP3A4等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。

※※4. 副作用

※※副作用の概要(承認時までの集計)

第II相試験の安全性解析症例1,583例について、発現した副作用(国内)並びに有害事象(外国)を国内と外国に分けて記載する。

第II相試験の安全性解析症例1,583例の内訳

	3時間点滴	24時間点滴*	計	備考
日本	382例	95例	477例	副作用(本剤との因果関係あり、あるらしい、不明項目)
外国	651例	455例	1,106例	有害事象(本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した項目のうち、発現率が5%以上の項目及び5%未満でグレード3以上が発現した項目)

*:承認外用法・用量

※※(国内臨床試験成績)

日本国内の第II相試験においては、本剤との因果関係が完全には否定できない死亡例が5例(脳出血1例、循環不全1例、腎不全・心不全1例、DIC症候群による腎不全1例、DIC症候群1例)に認められた。本剤投与による安全性評価症例477例中、主な副作用は末梢神経障害(65.1%)、関節痛(40.3%)、筋肉痛(36.3%)及び悪心・嘔吐(36.9%)、下痢(14.0%)、口内炎(12.4%)等の消化器症状であり、その他脱毛(83.6%)、発熱(42.3%)等が認められた。臨床検査値異常は白血球減少(91.8%)、好中球減少(94.5%)、ヘモグロビン減少(76.1%)、血小板減少(11.1%)等の骨髄抑制が主であり、AST(GOT)(35.6%)、ALT(GPT)(40.7%)の上昇等の肝機能検査値異常、BUN上昇(9.9%)等の腎機能検査値異常が認められた。

なお、白血球減少及び好中球減少の最低値、回復までの期間について、3時間点滴本剤単独での成績に基づき以下に示す。

コース数*	白血球減少		
	最低値 (/mm ³) 中央値 (範囲)	最低値に至る までの日数 (日) 中央値 (範囲)	4,000/mm ³ 以上に回復 するまでの日数 (日)** 中央値 (範囲)
1,035	2,320 (300-3,930)	11(1-35)	7(1-91)
コース数*	好中球減少		
	最低値 (/mm ³) 中央値 (範囲)	最低値に至る までの日数 (日) 中央値 (範囲)	2,000/mm ³ 以上に回復 するまでの日数 (日)** 中央値 (範囲)
1,048	649 (0-1,997)	13(2-46)	7(1-72)

* Grade 0のコースを除いたコース数

**未回復のコースを除いて集計(白血球減少: 989コース, 好中球減少: 962コース)

〈海外臨床試験成績〉

外国の第Ⅱ相試験においては、本剤との因果関係が完全には否定できない死亡例が9例(敗血症7例, 低血圧1例, 肺炎/肺・腎機能不全1例)に認められた。本剤投与による安全性評価症例1,106例中、主な副作用は筋肉痛・関節痛(61.4%), 末梢神経障害(59.2%)及び悪心・嘔吐(50.8%), 腹痛(39.8%), 下痢(35.7%)等の消化器症状であり、その他脱毛(88.7%), 無力症(64.0%), 発熱(33.5%)等が認められた。臨床検査値異常は白血球減少(90.3%), 好中球減少(88.7%), ヘモグロビン減少(72.3%), 血小板減少(15.6%)等の骨髄抑制が主であり、AST(GOT)(29.7%), ALT(GPT)(37.6%)の上昇等の肝機能検査値異常, BUN上昇(32.2%)等の腎機能検査値異常が認められた。

(1) 重大な副作用

- ※1) ショック: ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※※2) 白血球減少等の骨髄抑制: 白血球減少(90.8%), 好中球減少(90.5%), 貧血[ヘモグロビン減少(73.5%), ヘマトクリット値減少(21.6%), 赤血球減少(20.5%)等], 血小板減少(14.2%), 汎血球減少等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症[尿路感染(6.1%), 上気道感染(12.3%), 敗血症(2.1%), 帯状疱疹(2.8%), 肺炎(1.3%)等]の併発が報告されている。なお、国内の3時間点滴静注による第Ⅱ相試験(本剤単独)においてグレード3以上の白血球減少, 好中球減少の発現率はそれぞれ43.4%(152/350), 76.2%(266/349)であった。
- ※※3) 末梢神経障害, 麻痺: しびれ等の末梢神経障害(61.2%), 麻痺(0.4%), 片麻痺(0.1%未満), 不全麻痺があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- ※※4) 心筋梗塞, うっ血性心不全, 肺塞栓, 血栓性静脈炎, 脳卒中, 肺水腫: 心筋梗塞, うっ血性心不全, 肺塞栓(0.3%), 血栓性静脈炎(1.1%), 脳卒中(0.1%未満), 肺水腫(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- ※※5) 難聴, 耳鳴: 難聴(0.4%), 耳鳴(0.8%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 6) 間質性肺炎, 肺線維症: 間質性肺炎, 肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ※7) 腸管穿孔, 消化管出血, 消化管潰瘍: 腸管穿孔(0.1%), 消化管出血, 消化管潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ※8) 重篤な腸炎: 出血性大腸炎, 偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- ※9) 肝機能障害, 黄疸: 肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 10) 肺炎: 肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値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) 急性腎不全: 急性腎不全(0.3%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN, 血清クレアチニン, クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ※12) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群), 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群), 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※(2) その他の副作用

種類\頻度	20%以上(%) 又は頻度不明	5%~20%未満	5%未満
過敏症 ¹⁾	発疹 (20.0%)		発赤
循環器	低血圧 (20.1%)		徐脈, 頻脈, 期外収縮, 高血圧, 心電図異常, 不整脈, 心房細動, 心室細動, 心悸亢進, 心肥大
消化器	悪心・嘔吐 (46.6%) 下痢 (29.2%) 口内炎 (23.6%)	食欲不振 便秘 消化不良	腸管閉塞, 鼓腸放屁, 直腸疼痛, 胃炎, 嚥下障害, 直腸障害, 歯肉炎, 腸管麻痺, 腹部膨満感, 舌苔, 歯肉痛
肝臓	LDH上昇 (43.9%) ALT(GPT)上昇 (39.5%) ALP上昇 (33.6%) AST(GOT)上昇 (31.6%)	ビリルビン上昇	
腎臓	BUN上昇 (20.7%)	電解質異常 クレアチニン上昇 蛋白尿	
皮膚	脱毛 (87.4%) 斑状丘疹性 皮疹 爪変色 爪の障害	癩疹	皮膚疾患, 皮膚潰瘍, 表皮剥離, 蕁麻疹
精神神経系		めまい 不眠	不安, うつ病, 傾眠, 思考異常, 振戦, 失神, 激越, 神経学的疾患, 痙攣, 健忘症, 緊張低下, 運動失調, 寡動, 言語障害, 意識障害, 緊張亢進, 精神症状, 誇妄, 眼振, 不随意運動, 嘔声
感覚	暗点		味覚倒錯, 視力異常, 味覚喪失, 眼痛, 耳痛, 舌異常感
呼吸器		呼吸困難	
全身症状	無力症 (44.8%) 腹痛 (28.6%)	頭痛 浮腫 疼痛 倦怠感	腹部腫脹, インフルエンザ様症候群, さむけ, 体重増加
筋骨格	筋肉痛・関節痛 (55.6%)	骨痛 背部痛	頸部痛 腰痛
その他	発熱 (36.1%) 潮紅 (26.4%) 脱水	咳増加 胸痛 出血 注射部反応 末梢性浮腫	骨盤痛, 発汗, 排尿困難, 血尿, 眼疾患, 口渇, 不正出血, 結膜炎, 無月経, 吃逆, 尿失禁, 注射部痛, 尿閉, 酸酐感, 低血糖, 高血糖

注) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻りに臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。
- 2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

(2) 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时

- 1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。
- 2) 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

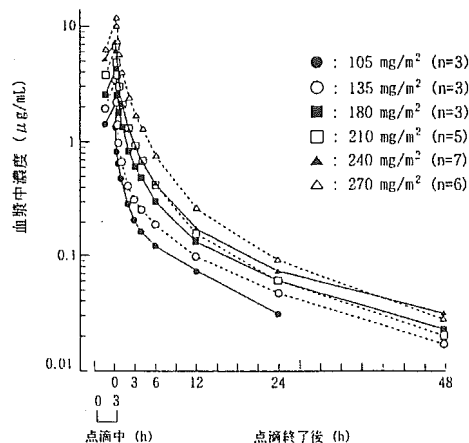
9. その他の注意

放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者に本剤を投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall現象」が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

各種悪性腫瘍患者に本剤105~270mg/m²を3時間かけて点滴静注したときの血漿中濃度は2相性の消失を示し、半減期は9.9~16.0時間であった。AUC及びC_{max}は用量依存的な増加傾向を示した。血中動態は非線形性を示し、AUC及びC_{max}は投与量の増加に比例する以上の増加傾向を示した。(注)本剤の承認された用量は210mg/m²である。



パクリタキセル投与後の血漿中濃度

2. 分布^{2),3)}

ラットに¹⁴C標識体を単回静注した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系を除く各臓器・組織に速やかに移行し、特に、肝臓、消化管、胸腺、腎臓、唾液腺、脾臓、肺、脾臓で高値を示した。投与後120時間後においても胸腺では比較的高濃度の放射能が検出されたが、この時点での放射能の体内残存率は1%未満であった。ヒト血清を用いて*in vitro*で蛋白結合率を測定した結果、0.1~50μg/mLの濃度範囲で88.4~90.6%であった。

3. 代謝^{4)~6)}

動物(ラット、イヌ)において本剤は主として肝臓で代謝され胆汁中へ

排泄された。代謝反応としては水酸化、脱アセチル化、エピ化、加水分解が確認又は推定されたが、未変化体及び代謝物の抱合体は検出されなかった。ヒトにおける主代謝物はタキサン環6位の水酸化及び3'位フェニル基の水酸化体で、これらの代謝にはP450-CYP2C8、CYP3A4等の分子種が関与していることが知られている。

4. 排泄⁷⁾

各種悪性腫瘍患者に本剤105~270mg/m²を3時間かけて点滴静注したときの未変化体の尿中排泄率は、投与後75時間までで6~12%であった。(注)本剤の承認された用量は210mg/m²である。

※【臨床成績】

日本国内における本剤単独3時間点滴静注による第Ⅱ相試験は、卵巣癌患者66例、非小細胞肺癌患者122例、乳癌患者65例、胃癌患者107例を対象として実施された。また、外国での検討として本剤単独3時間点滴静注について卵巣癌患者195例、乳癌患者471例を対象として実施された。

1. 国内臨床試験成績^{8)~15)}

日本国内における本剤単独3時間点滴静脈内投与による第Ⅱ相試験において適格例に対する奏効率は、卵巣癌26.6%(17/64)、非小細胞肺癌35.0%(42/120)、乳癌33.9%(21/62)、胃癌23.4%(25/107)であった。

2. 海外臨床試験成績^{16),17)}

海外における本剤単独3時間点滴静脈内投与(用量175mg/m²又は135mg/m²)による第Ⅱ相試験において全症例に対する奏効率は、卵巣癌14.9%(29/195)、乳癌24.6%(116/471)であった。(注)本剤の承認された用量は210mg/m²である。

【薬効薬理】

※※1. 抗腫瘍作用^{18)~25)}

マウス可移植性ヒト卵巣癌(A2780)、非小細胞肺癌(LX-1、L2987、H2981)、乳癌(MCF-7、MX-1)、胃癌(MKN-1、MKN-45、MKN-74、St-4)に対し、腫瘍退縮効果あるいは腫瘍増殖抑制効果が認められている。

*in vitro*の試験で、シスプラチン(CDDP)感受性ヒト卵巣癌培養細胞KF1とそのCDDP耐性株KFrbに対し、腫瘍増殖抑制効果が認められている。

また、CDDP耐性株(A2780卵巣癌)での検討において、パクリタキセルは交叉耐性を示さなかった。

2. 作用機序^{26)~30)}

微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

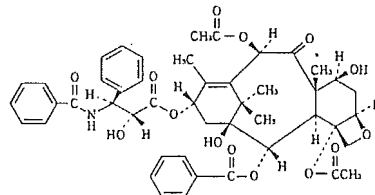
また、パクリタキセル処理培養癌細胞(HeLa細胞)を用いて染色体の動態を検討したところ、経時的にG2+M期細胞の増加とG1期細胞の減少が認められ、薬剤添加18及び27時間後にはほとんどの細胞がG2+M期であり、4倍体の染色体を示した。この結果より、パクリタキセルは細胞周期をG2+M期でブロックすると考えられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パクリタキセル(paclitaxel)

化学名：(-)- (1S, 2S, 3R, 4S, 5R, 7S, 8S, 10R, 13S)-4, 10-diacetoxy-2-benzoyloxy-5, 20-epoxy-1, 7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl (2R, 3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

化学構造式：



分子式：C₄₇H₅₁NO₁₄

分子量：853.92

融点：220~223℃

性状：パクリタキセルは白色~微黄白色の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノールにやや溶けやすく、エーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

【承認条件】

1. 卵巣癌に対する本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査として、適切な対照群との比較臨床試験又は他の適切な計画に基づいた臨床試験を行い、その結果を報告すること。
2. 非小細胞肺癌及び乳癌に対する国内における本剤の併用療法時の臨床的有効性及び安全性を確認するため、国内での適切な対照群との比較臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

タキソール注：5 mL（バクリタキセル30mg含有） 1バイアル
16.7mL（バクリタキセル100mg含有） 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) T. Tamura, et al. : Jpn. J. Cancer Res., 86, 1203(1995)
- 2) 間瀬 英志 他:基礎と臨床, 28(3), 695(1994)
- 3) 中名生 宏 他:基礎と臨床, 28(3), 707(1994)
- 4) J. W. Harris, et al. : Cancer Research, 54, 5543(1994)
- 5) D. S. Sonnichsen, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 275, 566(1995)
- 6) R. C. Gaver, et al. : 社内資料(1994)
- 7) R. Mayol, et al. : 社内資料(1994)
- 8) R. C. Gaver, et al. : 社内資料(1993)
- 9) 野田起一郎 他:癌と化学療法, 23(3), 317(1996)
- 10) 古瀬 清行 他:新薬と臨床, 46(5), 487(1997)
- 11) I. Sekine, et al. : Clin. Cancer Res., 2, 941(1996)
- 12) 伊藤 良則 他:新薬と臨床, 46(5), 476(1997)
- ※※13) 田口 鐵男:社内資料(1999)
- ※※14) 大津 敦:社内資料(2000)
- ※※15) 坂田 優:社内資料(2000)
- 16) E. Eisenhauer, et al. : 社内資料(1992)
- 17) D. M. Namer, et al. : 社内資料(1994)
- 18) W. C. Rose : Anticancer Drugs, 3, 311(1992)
- 19) T. Yamori, et al. : Jpn. J. Cancer Res., 88, 1205(1997)
- 20) T. Kubota, et al. : J. Surg. Oncol., 64, 115(1997)
- 21) 吉崎 陽 他:日本癌治療学会誌, 30(5), 730(1995)
- 22) 吉崎 陽 他:産婦人科治療, 69(2), 234(1994)
- 23) C. R. Fairchild : 社内資料(1992)
- 24) C. R. Fairchild : 社内資料(1993)
- ※※25) 矢守 隆夫 他:社内資料(2000)
- 26) P. B. Schiff, et al. : Biochemistry, 20(11), 3247(1981)
- 27) L. Wilson, et al. : Biochemistry, 24(19), 5254(1985)
- 28) N. Kumar : J. Biol. Chem., 256(20), 10435(1981)
- 29) J. Parness, et al. : J. Cell Biol., 91, 479(1981)
- 30) P. B. Schiff, et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77(3), 1561(1980)

文献請求先

ブリistol製薬株式会社 学術情報室
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
(TEL) 03-5323-8355

® : 登録商標



輸入販売元
ブリistol製薬株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1