

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

抗悪性腫瘍剤

ジェブタナ[®]点滴静注60mgJEVTANA[®]

カバジタキセル アセトン付加物製剤

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	ジェブタナ [®] 点滴静注60mg： 1バイアル1.5mL中にカバジタキセル アセトン付加物 64.14mg（カバジタキセルとして60mg）含有
一般名	和名：カバジタキセル アセトン付加物（JAN） 洋名：Cabazitaxel Acetate（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：2014年（平成26年）7月4日 薬価基準収載年月日：2014年（平成26年）9月2日 販売開始年月日：2014年（平成26年）9月4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 http://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2023年10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。

IF 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て、「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…………… 2
3. 製品の製剤学的特性…………… 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 3
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…………… 4

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 7
 - (1) 外観・性状…………… 7
 - (2) 溶解性…………… 7
 - (3) 吸湿性…………… 7
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 7
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 7
 - (6) 分配係数…………… 7
 - (7) その他の主な示性値…………… 7
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…………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
 - (1) 剤形の区別…………… 8
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 8
 - (3) 識別コード…………… 8
 - (4) 製剤の物性…………… 8
 - (5) その他…………… 8
2. 製剤の組成…………… 8
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 8
 - (2) 電解質等の濃度…………… 9
 - (3) 熱量…………… 9
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 9
4. 力価…………… 9
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 10

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 10
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 13
9. 溶出性…………… 14
10. 容器・包装…………… 14
 - (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…………… 14
 - (2) 包装…………… 14
 - (3) 予備容量…………… 14
 - (4) 容器の材質…………… 14
11. 別途提供される資材類…………… 14
12. その他…………… 14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 15
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 15
3. 用法及び用量…………… 15
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 15
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 15
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 16
5. 臨床成績…………… 17
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 17
 - (2) 臨床薬理試験…………… 18
 - (3) 用量反応探索試験…………… 19
 - (4) 検証的試験…………… 20
 - 1) 有効性検証試験…………… 20
 - 2) 安全性試験…………… 23
 - (5) 患者・病態別試験…………… 23
 - (6) 治療的使用…………… 23
 - 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…………… 23
 - 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…………… 25
 - (7) その他…………… 25

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 26
2. 薬理作用…………… 26
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 26
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 26
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 30

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 31
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 31
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 31
 - (3) 中毒域…………… 32
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 32
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 32
 - (1) 解析方法…………… 32

(2) 吸収速度定数	32
(3) 消失速度定数	32
(4) クリアランス	32
(5) 分布容積	33
(6) その他	33
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	33
(1) 解析方法	33
(2) パラメータ変動要因	33
4. 吸収	33
5. 分布	33
(1) 血液-脳関門通過性	33
(2) 血液-胎盤関門通過性	34
(3) 乳汁への移行性	34
(4) 髄液への移行性	34
(5) その他の組織への移行性	35
(6) 血漿蛋白結合率	35
6. 代謝	36
(1) 代謝部位及び代謝経路	36
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	37
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	37
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	37
7. 排泄	37
8. トランスポーターに関する情報	37
9. 透析等による除去率	38
10. 特定の背景を有する患者	38
11. その他	38

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	39
2. 禁忌内容とその理由	39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	41
5. 重要な基本的注意とその理由	41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43
(1) 合併症・既往歴等のある患者	43
(2) 腎機能障害患者	43
(3) 肝機能障害患者	44
(4) 生殖能を有する者	44
(5) 妊婦	44
(6) 授乳婦	44
(7) 小児等	44
(8) 高齢者	44
7. 相互作用	45
(1) 併用禁忌とその理由	45
(2) 併用注意とその理由	46
8. 副作用	47
(1) 重大な副作用と初期症状	47
(2) その他の副作用	50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
10. 過量投与	60

11. 適用上の注意	61
12. その他の注意	62
(1) 臨床使用に基づく情報	62
(2) 非臨床使用に基づく情報	62

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	63
(1) 薬効薬理試験	63
(2) 安全性薬理試験	63
(3) その他の薬理試験	64
2. 毒性試験	64
(1) 単回投与毒性試験	64
(2) 反復投与毒性試験	66
(3) 遺伝毒性試験	68
(4) がん原性試験	68
(5) 生殖発生毒性試験	68
(6) 局所刺激性試験	69
(7) その他の特殊毒性	69

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	70
2. 有効期間	70
3. 包装状態での貯法	70
4. 取扱い上の注意	70
5. 患者向け資材	70
6. 同一成分・同効薬	70
7. 国際誕生年月日	70
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	70
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	71
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	71
11. 再審査期間	71
12. 投薬期間制限に関する情報	71
13. 各種コード	71
14. 保険給付上の注意	71

XI. 文献

1. 引用文献	72
2. その他の参考文献	73

XII. 参考文献

1. 主な外国での発売状況	74
2. 海外における臨床支援情報	75

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	77
(1) 粉碎	77
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	77
2. その他の関連資料	77

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the curve)
BCRP	breast cancer resistance protein
BSA	体表面積 (body surface area)
CHO	chinese hamster ovary
CL	クリアランス (clearance)
C _{max}	最高血中濃度 (maximum drug concentration)
CRP	C 反応性タンパク (C-reactive protein)
CRPC	去勢抵抗性前立腺癌 (castrate resistant prostate cancer)
CYP	チトクロム P450 (cytochrome P450)
DEHP	フタル酸エステル (di(2-ethylhexyl) phthalate)
DIC	播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation)
dIC ₅₀	速度を 50%低下させる薬物濃度
DLT	用量制限毒性 (dose-limiting toxicity)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FN	発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia)
GABA	γアミノ酪酸 (gamma amino butyric acid)
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor)
hERG	human Ether-à-go-go-Related Gene
HNLD	最大非致死量
HNSTD	重篤な毒性がみられない最大用量
HNTD	最大無毒性用量
ITT	Intent to Treat
IC ₅₀	50%阻害濃度
I.V.	静注療法 (intravenous therapy)
LH-RH	黄体形成ホルモン放出ホルモン (luteinizing hormone-releasing hormone)
MRP	multidrug resistance-associated protein
MTD	最大耐量 (maximum tolerated dose)
NOEL	無影響量 (no-observed-effect level)
OATP	organic-anion-transporting polypeptide
P-gp	P-糖蛋白質 (P-glycoprotein)
PSA	前立腺特異抗原 (prostate specific antigen)
RMP	医薬品リスク管理計画 (risk management plan)
SCID	重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency)
SIADH	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)
SPC	summary of product characteristics
T-C 値	腫瘍増殖遅延
T/C 値	腫瘍増殖阻害率
V _{ss}	定常状態における分布容積 (apparent volume of distribution at steady state)
5-HT	セロトニン (serotonin, 5-hydroxytryptamine)
γ-GTP	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ (γ-glutamyltranspeptidase)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジェブタナ®点滴静注60mg (一般名:カバジタキセル アセトン付加物、以下「カバジタキセル」) は、Rhone-Poulenc Rorer 社 (現 Sanofi 社) によりフランスで見出され、ヨーロッパイチイの針状葉から抽出した10-デアセチルバッカチンⅢから半合成されたタキサン系抗悪性腫瘍剤である。カバジタキセルは、チューブリン重合を促進し、微小管を安定化することによって細胞分裂を阻害し、細胞死を誘発、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

カバジタキセルは、有効な治療法が存在しないドセタキセル治療後の前立腺癌患者に対して生存時間の延長を示した数少ない薬剤であり、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 及びEAU (European Association of Urology) などのガイドラインにおいて、ドセタキセルを含む前治療歴のある去勢抵抗性前立腺癌に用いることが推奨されている。

本邦では、転移性前立腺癌の初期治療としてほとんどの患者にホルモン療法が実施されるが、一時的に有効なもの、ほとんどの症例がホルモン療法に対して抵抗性を獲得することが知られており、本邦においても海外と同様のカバジタキセルの臨床的位置付けが想定される。

カバジタキセルは、非臨床試験において、前立腺癌由来 DU-145 細胞株を含む各種ヒト由来腫瘍細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて強い抗腫瘍効果を示した。またドセタキセル抵抗性腫瘍細胞株に対する *in vitro* 腫瘍細胞増殖抑制作用、及びドセタキセルに対して非感受性もしくは低感受性を示す進行期マウス腫瘍移植モデルにおいて抗腫瘍効果を示した。これらの結果よりカバジタキセルは前立腺癌及びドセタキセルに対して抵抗性を示す腫瘍に対しても有効性が期待される薬剤であると考えられた。

海外ではドセタキセル治療歴のある去勢抵抗性転移性前立腺癌患者を対象にした、第Ⅲ相臨床試験の結果に基づき、「ドセタキセルを含む前治療歴のある去勢抵抗性転移性前立腺癌」を効能・効果として承認され、現在、80を超える国と地域で承認されている。

本邦では「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて、医療上の必要性が高い薬剤と評価され、2012年4月に厚生労働省より開発要請を受けた。また、去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験を実施し、日本人患者において海外承認用法及び用量での忍容性及び有効性が認められたことから、国内第Ⅰ相臨床試験成績、海外第Ⅲ相国際共同臨床試験成績及びその他、海外臨床試験成績に基づいて承認申請を行った。

本邦でジェブタナは2014年7月4日に「前立腺癌」*を効能又は効果として、製造販売承認を取得した。一定数症例が集積されるまでの全症例を対象とした661例の使用成績調査並びに製造販売後臨床試験を実施し、2022年9月に再審査申請を行った結果、2023年9月薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

*: <効能又は効果に関連する使用上の注意>

- 5.1 本剤は外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された患者を対象とすること。
- 5.2 本剤の化学療法未治療の前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

1. ヒト前立腺癌由来 DU-145細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用が認められた。(26頁参照)
2. ドセタキセル抵抗性細胞株*1に対する *in vitro* 抗腫瘍効果、およびドセタキセル非感受性/低感受性細胞株を移植したマウス*2における *in vivo* 抗腫瘍効果が認められた。(25～28頁参照)
 - *1 : P388/TXT、Calc18/TXT 細胞
 - *2 : B16/TXT、UISO-BCA-1、HCT-8及び GXF-209細胞を移植したマウス
3. ドセタキセルによる化学療法歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第 I 相臨床試験において、腫瘍縮小効果奏効率は16.7% (2/12例)、PSA 奏効率*は29.3% (12/41例)であった。(19～20頁参照)
 - * : PSA 値がベースラインから50%以上低下した患者の割合
4. ドセタキセルによる化学療法歴を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相国際共同臨床試験において、ジェブタナの全生存期間中央値は15.1ヵ月であった。(20～21頁参照)
5. 国内第 I 相臨床試験でジェブタナ25mg/m²を投与された44例中44例(100%)に副作用が認められた。主な副作用(全 Grade)は好中球減少症44例(100%)、発熱性好中球減少症24例(54.5%)、疲労24例(54.5%)、悪心21例(47.7%)、下痢20例(45.5%)、食欲減退16例(36.4%)、貧血13例(29.5%)、味覚異常12例(27.3%)等であった。このうち Grade3以上の主な副作用は、好中球減少症44例(100%)、発熱性好中球減少症24例(54.5%)、貧血11例(25.0%)等であった。

海外第Ⅲ相臨床試験におけるジェブタナ投与群の安全性評価対象371例中、313例(84.4%)に副作用が認められた。主な副作用(全 Grade)は、下痢135例(36.4%)、疲労110例(29.6%)、悪心106例(28.6%)、好中球減少症81例(21.8%)、嘔吐57例(15.4%)、無力症57例(15.4%)、食欲減退46例(12.4%)、味覚異常38例(10.2%)等であった。このうち Grade3以上の主な副作用は好中球減少症79例(21.3%)、発熱性好中球減少症28例(7.5%)、下痢19例(5.1%)、白血球減少症14例(3.8%)、疲労14例(3.8%)等であった。(承認時)

なお、重大な副作用として、骨髄抑制、腎不全、消化管出血、消化管穿孔、イレウス、重篤な腸炎、重篤な下痢、感染症、不整脈、心不全、アナフィラキシーショック、末梢神経障害、肝不全、肝機能障害、播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性膵炎、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、心タンポナーデ、浮腫、体液貯留、心筋梗塞、静脈血栓塞栓症、間質性肺疾患が報告されている。また、類薬による重大な副作用として、ドセタキセルを投与された患者で、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、血管炎が報告されている。

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

- 本剤は添付溶解液を同梱している。必ず 11 頁に示す「調製方法」に従い調製を行うこと。

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	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	<ul style="list-style-type: none">• 適正使用ガイド (医療従事者向け資材)• 適正使用情報—骨髄抑制、発熱性好中球減少症への 対策について
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	有	カバジタキセル アセトン付加物製剤の使用に当たっ ての留意事項について (平成 26 年 7 月 4 日 薬食審 査発 0704 第 1 号)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

特になし

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

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。

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
骨髄抑制	急性膵炎	なし
感染症	皮膚粘膜眼症候群	
消化管出血、消化管穿孔、イレウス、重篤な腸炎	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎	
重篤な下痢	中枢神経系障害	
不整脈	CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	
腎不全	肝障害患者への使用	
末梢性ニューロパチー		
肝障害		
間質性肺疾患		
心不全		
心筋梗塞、静脈血栓塞栓症		
過敏症		
播種性血管内凝固症候群		
心タンポナーデ、浮腫、体液貯留		
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下での前立腺癌に対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布
「適正使用情報—骨髄抑制、発熱性好中球減少症への対策について—」の作成、配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジェブタナ®点滴静注60mg

(2) 洋名

JEVTANA®60mg I.V. Infusion

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

カバジタキセル アセトン付加物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Cabazitaxel Acetonate（JAN）

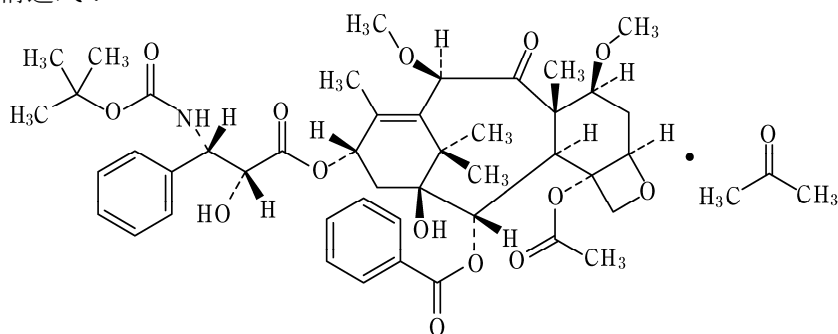
cabazitaxel（INN）

(3) ステム

タキサン系抗悪性腫瘍薬：-taxel

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₅H₅₇NO₁₄・C₃H₆O

分子量：894.01

II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

日本名：

(2*R*,3*S*)-3-(1,1-ジメチルエチル)オキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸
(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,7*S*,8*S*,10*R*,13*S*)-4-アセトキシ-2-ベンゾイルオキシ-5,20-エポキシ-1-ヒドロキシ
-7,10-ジメトキシ-9-オキソタキス-11-エン-13-イル ーアセトン付加物 (JAN)

英名：

(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,7*S*,8*S*,10*R*,13*S*)-4-Acetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1-hydroxy-7,10-
dimethoxy-9-oxotax-11-ene-13-yl(2*R*,3*S*)-3-(1,1-dimethylethyl)oxycarbonylamino-2-hydroxy-
3-phenylpropanoate monoacetate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

XRP6258、RPR116258A

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

アセトン又はジクロロメタンに溶けやすく、無水エタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性を示さなかった（25°C/80%RH, 24時間）。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融解範囲：140～175°C（その後分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

$\log P = 3.88 \pm 0.03$ （24°C, pH 7, 0.15mol/L 塩化カリウム溶液）

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: 約-41°（0.5w/v%メタノール溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

有効成分の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	5°C	60ヵ月	ポリエチレン袋＋ ファイバードラム	変化なし
加速試験	25°C/60%RH	6ヵ月		変化なし
苛酷試験（光）	120万 lx・hr 以上 + 200 W・h/m ² を超える光を照射		結晶皿（開放）	類縁物質の増加が認められた。

試験項目：性状、旋光度、純度試験、水分、アセトン、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィーにより確認する。

定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（添付溶解液全量を用いて用時溶解する注射剤）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ジェブタナ点滴静注 60mg	添付溶解液
性状	黄色～帯褐黄色澄明の粘稠性の液	無色澄明の液
pH ^{注1)}	3.0 ～ 4.0	-
浸透圧比 ^{注2)}	約1(生理食塩液に対する比)	-

注1) 本品の10%水溶液について測定したとき

注2) 添付溶解液で溶解後、本剤濃度が0.10又は0.25mg/mLとなるよう5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈したとき

(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%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、本剤濃度が0.10又は0.25 mg/mLとなるよう5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈したとき）

(5) その他

バイアル内は窒素が充填されている

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分

販売名	ジェブタナ点滴静注 60mg	
剤形	注射剤（添付溶解液全量を用いて用時溶解する注射剤）	
	成分	1 バイアル中の分量 ^{注1)}
有効成分	カバジタキセル アセトン付加物 ^{注2)} (カバジタキセルとして)	64.14mg/1.5mL (60mg/1.5mL)
性状	黄色～帯褐黄色澄明の粘稠性の液	

注1) ジェブタナ点滴静注60mg バイアルは調製時の損失を考慮に入れ過量充填されており、実充填量は1.83mL（カバジタキセルとして73.2mg）である

注2) 製剤中に残留するアセトンの量は0.1w/v%未満である

IV. 製剤に関する項目

添加物

販売名	ジェブタナ点滴静注 60mg	
成分	1 バイアル中(1.5mL)中の分量 ^{注1)}	
添加物	ポリソルベート 80	1.56g

注1) ジェブタナ点滴静注60mg バイアルは調製時の損失を考慮に入れ過量充填されており、実充填量は1.83mL (カバジタキセルとして73.2mg) である

(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

成分	1バイアル (4.5mL) 中の分量 ^{注1)}
日局エタノール	573.3mg
性状	無色澄明の液

注1) 添付溶解液バイアルは調製時の損失を考慮に入れ過量充填されており、実充填量は5.67mL である。

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5°C	12ヵ月	バイアル	6ヵ月以降は変化が認められ、規格外であった
	25°C/60%RH	12ヵ月		変化なし、規格内であった
	30°C/65%RH	36ヵ月		変化なし、規格内であった
加速試験	40°C/75%RH	6ヵ月		変化なし、規格内であった
苛酷試験（光安定性試験）	120万 lx・hr 以上、200W・h/m ² を超える光を照射			変化なし、規格内であった
苛酷試験（冷凍/解凍サイクル）	[-20°C 3日→30°C/65%RH 4日]を3サイクル（計21日）			変化なし、規格内であった

試験項目：性状、pH、純度試験、水分、エンドトキシン、不溶性微粒子、無菌、含量等

添付溶解液の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5°C	36ヵ月	バイアル	変化なし、規格内であった
	25°C/60%RH	12ヵ月		変化なし、規格内であった
	30°C/65%RH	36ヵ月		変化なし、規格内であった
加速試験	40°C/75%RH	6ヵ月		変化なし、規格内であった
苛酷試験（光安定性試験）	120万 lx・hr 以上、200W・h/m ² を超える光を照射			変化なし、規格内であった

試験項目：性状、純度試験、エンドトキシン、不溶性微粒子、無菌、エタノール等

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 注射剤の調製法

- 1) 調製時には手袋を着用することが望ましい。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。
- 2) 本剤は投与前に2段階の希釈を行う必要がある。**必ず11頁に示す「調製方法」に従い調製を行うこと。** ジェブタナ点滴静注60mg 及び添付溶解液バイアルは調製時の損失を考慮に入れ過量充填されている[「1. 剤形、2. 製剤の組成」の項参照]。本剤**全量**に対し添付溶解液**全量**を使用して溶解することで、カバジタキセル濃度10mg/mLのプレミックス液（希釈の1段階目）を調製することができる。
- 3) 輸液と混和した後は速やかに使用すること。やむをえず保存する場合は、室温で8時間、冷蔵保存で48時間（いずれも点滴に要する1時間を含む）以内に使用すること。
- 4) 他剤との混注を行わないこと。

IV. 製剤に関する項目

ジェブタナ[®]点滴静注60mg 調製方法

調製時の注意事項

本剤は投与前に必ず2段階の希釈を行う必要がある。以下に示す調製の全過程を予め確認したうえで、調製操作を始めること。

注意：ジェブタナ点滴静注60mg/1.5mLバイアル(充填量：1.83mL中にカバジタキセル73.2mgを含む)及び添付溶解液バイアル(充填量：5.67mL)は、いずれも調製時の損失を補うため、過量充填されている。

本剤全量に対し添付溶解液全量を使用して溶解したときカバジタキセル濃度10mg/mLのプレミックス液が調製される。

以下の2段階の調製は、無菌的に行うこと。

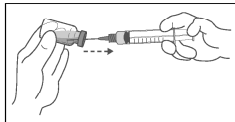
ステップ1：プレミックス液(ジェブタナ点滴静注60mgと添付溶解液の混合液)の調製

1-1 バイアルの内容確認

ジェブタナ点滴静注60mgバイアル及び添付溶解液が澄明であることを目視にて確認する。

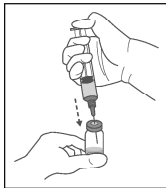
1-2 添付溶解液の抜き取り

注射針を装着したシリンジを用いて、斜めにした添付溶解液バイアルから、無菌的に全量を抜き取る。



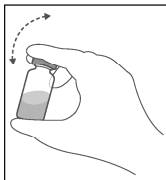
1-3 添付溶解液の注入

抜き取った全量をジェブタナ点滴静注60mgバイアルに注入する。この際、泡立ちの発生を最小限にするため、注射針をバイアル内壁に付け、ゆっくりと注入する。溶解後の液はカバジタキセル濃度10mg/mLとなる。



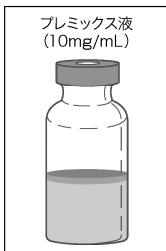
1-4 混和

シリンジと注射針を取り去り、澄明で均一になるまで、穏やかに転倒混和する(約45秒間)。



1-5 プレミックス液の完成

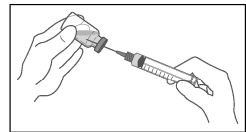
バイアルを約5分間放置し、溶液が澄明で均一になったことを確認する。(通常、5分間の放置後も泡は残っている。)調製後のプレミックス液はカバジタキセル濃度10mg/mL(表示量である6mL採取可能な量)となる。「ステップ2」の手順に従い、速やかに(1時間以内に)次の希釈を行うこと。



ステップ2：点滴用溶液の調製

2-1 必要量の抜き取り

注射針を装着した目盛付きシリンジで、プレミックス液(カバジタキセル濃度10mg/mL)の必要量を無菌的に抜き取る。

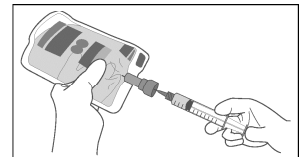


例として、カバジタキセル45mgの投与には、プレミックス液4.5mLが必要となる。投与量により複数バイアル分のプレミックス液が必要となる場合もある。

ステップ1で調製したプレミックス液はバイアル壁に泡が残っていることがあるので、抜き取る際は注射針で中央から抜くのが望ましい。

2-2 点滴用容器への注入

抜き取ったプレミックス液を、ポリ塩化ビニルを含まない容器に入った輸液(生理食塩液又は5%ブドウ糖液)に混和する。点滴用溶液の最終濃度は0.10~0.26mg/mLとなるよう調製すること。

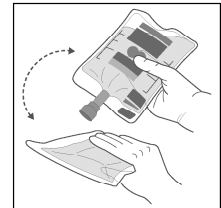


<参考> 調製例

カバジタキセル投与量	輸液バッグの容量
<25mg	100mL
25~65mg	250mL
>65mg	500mL

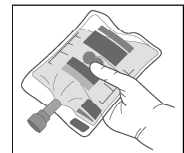
2-3 混和

シリンジを外し、輸液バッグ又はボトルを転倒混和する。



2-4 点滴用溶液の確認

他の注射剤と同様、使用前に点滴用溶液を目視で確認し、沈殿物が認められた場合は使用しないこと。



その他の注意事項

ポリ塩化ビニル製の輸液バッグ及びポリウレタン製の輸液セットの使用は避けること。

[ポリ塩化ビニル製の輸液バッグでは、カバジタキセル含量の低下及び可塑剤DEHPの溶出が認められた。また、ポリウレタン製の輸液セットではカバジタキセルの吸着が認められた。]

IV. 製剤に関する項目

(2) 溶解後の安定性

1) 添付溶解液溶解後（プレミックス液※）の安定性

※ジェブタナ点滴静注 60mg と添付溶解液の混合液（カバジタキセル濃度 10mg/mL）

プレミックス液は過飽和の状態のため、調製後直ちに（1時間以内に）使用すること。

2) 輸液混和後の安定性

本剤のプレミックス液を生理食塩液又はブドウ糖注射液に混和して投与液とし、安定性を検討した。輸液バッグ/輸液ボトルとの化学的な適合性及び物理的な適合性を①及び②に、輸液セットとの適合性を③に示す。

①輸液バッグ（又は輸液ボトル）との化学的な適合性

輸液バッグ（又は輸液ボトル）との化学的な適合性

輸液バッグ/ボトルの材質	輸液の種類	カバジタキセル濃度 (mg/mL)	保存温度/保存期間/試験項目	試験結果
ガラス	生理食塩液、 5%ブドウ糖注射液	0.10、0.26	5℃又は30℃/ 調製直後、8、 24及び48時間後/ 外観、類縁物質、 含量等	変化なし
低密度ポリエチレン				変化なし
ポリオレフィン ¹⁾				変化なし
ポリ塩化ビニル ²⁾				含量低下及び DEHP 量の増加が認められた

1) 外層がポリプロピレン、内層（カバジタキセル投与液に接する部分）がポリエチレン

2) 可塑剤は DEHP を使用、ポリ塩化ビニル製のみ DEHP 量を測定

②輸液バッグ（又は輸液ボトル）との物理的な適合性

輸液バッグ（又は輸液ボトル）との物理的な適合性

輸液バッグ/ボトルの材質	輸液の種類	カバジタキセル濃度 (mg/mL)	保存温度/保存期間/試験項目	試験結果
ガラス	生理食塩液、 5%ブドウ糖注射液	0.26	5℃又は30℃/ 調製直後、24及 び48時間後/ 外観	いずれも48時間後まで結晶は認められなかった
低密度ポリエチレン				5℃保存は48時間後まで、 30℃保存は24時間後まで 結晶は認められなかった
ポリオレフィン ¹⁾				いずれも48時間後まで結晶は認められなかった
ポリ塩化ビニル ²⁾				5℃保存は48時間後まで、 30℃保存は24時間後まで 結晶は認められなかった

1) 外層がポリプロピレン、内層（カバジタキセル投与液に接する部分）がポリエチレン

2) 可塑剤は DEHP を使用

IV. 製剤に関する項目

③輸液セットとの適合性

輸液セットとの適合性

輸液セットの材質	インラインフィルター	輸液の種類	カバジタキセル濃度 (mg/mL)	試験条件/試験項目	試験結果
ポリエチレン ¹⁾	0.22 μ m フィルターを連結	生理食塩液、5%ブドウ糖注射液	0.10、0.26	ポンプを使用して室温約2時間の点滴操作を実施/外観、類縁物質、含量等	変化なし
ポリウレタン	0.22 μ m フィルター付				カバジタキセルの吸着が認められた
ポリ塩化ビニル ²⁾	0.22 μ m フィルターを連結				変化なし
ポリ塩化ビニル ³⁾	0.22 μ m フィルターを連結				変化なし (DEHP の溶出量は 10ppm 未満)

1) 外層がポリ塩化ビニル、内層がポリエチレン

2) DEHP フリー

3) 可塑剤は DEHP を使用、DEHP 量はポリ塩化ビニル製輸液セット（可塑剤 DEHP）の場合のみ測定

〔「Ⅷ. 安全性に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照〕

14. 適用上の注意 抜粋

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.2 ポリ塩化ビニル製の輸液バッグ及びポリウレタン製の輸液セットの使用は避けること。

14.2 調製方法

14.2.1 本剤は投与前に2段階の希釈を無菌的に行う必要がある。必ず巻末に示す「調製方法」に従い調製を行うこと。ジェブタナ点滴静注 60mg 及び添付溶解液バイアルは調製時の損失を考慮に入れ過量充填されている。本剤全量に対し添付溶解液全量を使用して溶解することで、カバジタキセル濃度 10mg/mL のプレミックス液（希釈の1段階目）を調製することができる。

[3.1 参照]

14.2.2 本剤の投与時には、添付溶解液全量に溶解して 10mg/mL の濃度とした後、最終濃度が 0.10~0.26mg/mL となるよう必要量を注射筒で抜き取り、直ちに生理食塩液又は 5%ブドウ糖液と混和し、1時間かけて点滴静注すること。

14.2.3 輸液と混和した後は速やかに使用すること。やむをえず保存する場合は、室温で 8 時間、冷蔵保存で 48 時間（いずれも点滴に要する 1 時間を含む）以内に使用すること。

14.2.4 他剤との混注を行わないこと。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

〔「Ⅷ. 安全性に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照〕

14. 適用上の注意 抜粋

14.2 調製方法

14.2.4 他剤との混注を行わないこと。

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

該当しない

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

ポリ塩化ビニル製の輸液バッグ及びポリウレタン製の輸液セットの使用は避けること。

[ポリ塩化ビニル製の輸液バッグでは、カバジタキセル含量の低下及び可塑剤 DEHP の溶出が認められた。また、ポリウレタン製の輸液セットではカバジタキセルの吸着が認められた。]

「7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照。

[「Ⅷ. 安全性に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照]

14. 適用上の注意 抜粋

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.2 ポリ塩化ビニル製の輸液バッグ及びポリウレタン製の輸液セットの使用は避けること。

(2) 包装

1.5mL×1バイアル（添付溶解液4.5mL×1バイアル）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ジェブタナ点滴静注 60mg バイアル、添付溶解液バイアル

バイアル：無色ガラス

ゴム栓：クロロブチルゴム

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

前立腺癌

2. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された患者を対象とすること。
- 5.2 本剤の化学療法未治療の前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

(解説)

- 5.1、5.2 本剤の有効性及び安全性が確認された国内第Ⅰ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験の対象患者は、外科的又は内科的去勢術を行い、ドセタキセルによる治療歴があり、進行又は再発が確認された前立腺癌患者であり、それ以外の患者での有効性及び安全性が確立されていないことから設定した。
- 5.3 本剤の添付文書の「17.臨床成績」の項に、国内第Ⅰ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験の概要を記載している。本剤の投与を行うにあたっては、これらの内容を十分に理解した上で、患者を選択することが重要であるため設定した。
「5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験 及び (4) 検証的試験」の項参照。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

プレドニゾロンとの併用において、通常、成人に1日1回、カバジタキセルとして25mg/m²（体表面積）を1時間かけて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

海外第Ⅰ相臨床試験は固形癌を対象に3試験(TED6188、TED6189、TED6190)が実施され、そのうち2試験(TED6188 および TED6190)はカバジタキセルの3週間間隔投与であった。これら2試験では用量制限毒性(DLT)が30mg/m²および25mg/m²で確認されたことから、第Ⅱ相臨床試験以降の推奨用量は20mg/m²もしくは25mg/m²であると考えられた。その後、海外第Ⅲ相臨床試験(EFC6193)ではドセタキセル治療後の前立腺癌患者に対してカバジタキセル 25mg/m²が用いられ、主要評価項目である全生存期間の延長を示した。

これら海外臨床試験成績を踏まえ、国内第Ⅰ相臨床試験は開始用量を20mg/m²とし、海外で承認用量である25mg/m²まで用量漸増ができる試験を計画した。また、25mg/m²でDLTが確認できなかった場合はその用量を最大耐量(MTD)とし、それ以上の用量漸増は実施しないこととした。

国内第Ⅰ相臨床試験(TED11576 試験)では、用量漸増コホートの20mg/m²群、及び25mg/m²群では、DLTは観察されず、25mg/m²がMTDと決定した。さらにその後、より多い被験者を対象に安全性を確認するために設けられた追加コホートには41例が投与され、DLT評価可能例40名中2名にDLTが認められた。25mg/m²群では被験者の76.2%に延期が、61.9%に減量が

V. 治療に関する項目

認められたものの、相対用量強度の 80%以上で、治験実施計画書で意図した投与が維持できていた。また 10 サイクル投与を継続できた被験者の割合は EFC6193 試験のカバジタキセル群で 29.4%、TED11576 試験の 25mg/m² 群で 34.1%と同程度であった。カバジタキセル 25mg/m² 群で投与は、日本人でも良好な忍容性が確認され、有効性を示すことが示唆された。

上述の結果より、国内の推奨用法・用量をカバジタキセル 25mg/m² を 1 時間かけて 3 週間間隔で点滴静注とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 プレドニゾロンの投与に際しては、「17. 臨床成績」の内容を熟知し、投与すること。
- 7.2 本剤投与時にあらわれることがある過敏反応を軽減させるために、本剤投与の30分前までに、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤、H₂受容体拮抗剤等の前投与を行うこと。[8.2 参照]
- 7.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減量又は休薬すること。減量後もこれらの副作用があらわれる場合は投与中止を考慮すること。

本剤の減量・休薬・中止基準

副作用 (Grade は NCI-CTCAE による)	処置
適切な治療にも関わらず持続する Grade3 以上の好中球減少症 (1週間以上) [8.1、11.1.1 参照]	好中球数が1,500/mm ³ を超えるまで休薬し、その後、用量を20mg/m ² に減量して投与を再開する。
発熱性好中球減少症又は好中球減少性感染 [8.1、11.1.1、11.1.5 参照]	症状が回復又は改善し、好中球数が1,500/mm ³ を超えるまで休薬し、その後、用量を20mg/m ² に減量して投与を再開する。
Grade3 以上の下痢、又は水分・電解質補給等の適切な治療にも関わらず持続する下痢 [11.1.4 参照]	症状が回復又は改善するまで休薬し、その後、用量を20mg/m ² に減量して投与を再開する。
Grade3 以上の末梢性ニューロパチー [11.1.9 参照]	投与を中止する。
Grade2 の末梢性ニューロパチー [11.1.9 参照]	用量を20mg/m ² に減量する。

(解説)

- 7.1 国内外の臨床試験では、本剤による治療期間中、プレドニゾロン又はプレドニゾン*を併用している。*: 国内未承認

＜参考＞ 臨床試験におけるプレドニゾロン又はプレドニゾン*の用法及び用量
 国内第 I 相臨床試験：プレドニゾロン 10mg/日 (5mg を 2 回又は 10mg を 1 回) 経口投与
 海外第 III 相臨床試験：プレドニゾン*又はプレドニゾロン 10mg/日 (投与回数の規定なし)
 経口投与

※：国内未承認

V. 治療に関する項目

7.2 国内外の臨床試験では、過敏反応等を軽減させる目的で、これらの前投薬を実施している。

<参考> 国内第 I 相臨床試験における前投与薬剤

前投与として以下を本剤投与30分前までに静脈内投与で実施する：

- 抗ヒスタミン剤（クロルフェニラミンマレイン酸塩5mg、ジフェンヒドラミン25mg 又は他の抗ヒスタミン剤）
- 副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン8 mg 又は同等の副腎皮質ホルモン剤）
- H₂受容体拮抗剤（シメチジンを除く、ラニチジン塩酸塩や他の H₂受容体拮抗剤）

7.3 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した試験での有効性及び安全性は確立していない。

7.4 海外第Ⅲ相臨床試験での規定を参考に本剤投与により副作用が発現した場合の減量・休薬・中止基準を設定した。これらの副作用が発現した場合には、本基準を参考に適切な処置を行うこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 I 相臨床試験 1試験、並びに海外で実施された第 I 相臨床試験 4試験、第 II 相臨床試験 1試験及び第Ⅲ相臨床試験 1試験の計 7試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第 I 相臨床試験 2試験及び第 I /II 相臨床試験 1試験の計 3試験が提出された。

臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	主な評価項目
評価	国内	TED11576	I	ドセタキセルによる化学療法歴を有する CRPC 患者	48	安全性 有効性 PK
	海外	TED6188	I	固形癌患者	21	安全性 PK
		TED6190	I	固形癌患者	36	安全性 PK
		BEX6702	I	固形癌患者	4	安全性 PK
		TES10884	I	固形癌患者	96	安全性 PK
		ARD6191	II	乳癌患者	84	安全性 PK
		EFC6193	III	ドセタキセルによる化学療法歴を有する CRPC 患者	本剤：378 対照：377	安全性 有効性 PK
参考	海外	TED6189	I	固形癌患者	42	安全性 PK
		POP6792	I	固形癌患者	13	安全性 PK
		TCD6945	I / II	乳癌患者	33	安全性 PK

CRPC：去勢抵抗性前立腺癌

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第 I 相臨床試験 (TED11576)^{1, 5, *1)}

「(3) 用量反応探索試験」の項参照

② 進行性固形癌患者を対象とした海外第 I 相臨床試験 (TED6188)^{3, *3)}

進行性固形癌患者を対象とし、3週間間隔で本剤を1時間点滴静脈内投与したときの忍容性について検討した。投与は10mg/m²から開始し、用量漸増により30mg/m²まで計21例に投与したところ、30mg/m²の用量レベルで5例中3例が第1サイクルで血液学的用量制限毒性 (DLT) (1例は発熱性好中球減少症、2例は6日間以上持続する Grade4の好中球減少症) を発現したため、本剤の最大耐量 (MTD) は30mg/m²と判断した。以降のサイクルでは25mg/m²及び30mg/m²の用量で DLT が主に報告された。そのうち1例 (30mg/m² で報告された好中球減少性感染) は死亡に至った。忍容性は全般的に良好であった。被験者に発現が認められたのは、主に好中球減少症及び関連する胃腸障害 (下痢、悪心) であった。爪の障害及び重度の脱毛症は認められなかった。Grade2の体液貯留が1例 (25mg/m²) のみに報告された。神経毒性は軽度でまれであった。前投薬として抗ヒスタミン薬の投与のみを受けた被験者集団において、Grade1の過敏症反応が1名のみに認められた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

プレドニゾンとの併用において、通常、成人に1日1回、カバジタキセルとして25mg/m² (体表面積) を1時間かけて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) QT/QTc 評価試験

固形癌患者を対象とした QTc 間隔に対する影響を検討する海外第 I 相臨床試験

(TES10884)^{4, *4)}

進行性固形癌患者 95 例を対象とし、本剤 25mg/m² を 1 時間点滴静脈内投与したときの QTc 間隔 (QTcF : Fridericia の式で補正した QT) に対する影響を検討した。QTcF のベースラインからの平均の変化量は 20msec* を下回っていた。また、臨床的に有意な QTc 延長の影響を示す所見は認められなかった。

*20msec : FDA が抗腫瘍薬に対して QTc 延長の許容可能レベルとして示している最大値

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

国内第 I 相臨床試験 (TED11576) ^{1, 5, *1)}

試験デザイン:	多施設共同、非盲検、用量漸増、非ランダム化試験
対象:	組織学的又は細胞学的に前立腺癌と診断され去勢抵抗性（外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された）で、ドセタキセル既治療の患者。
対象症例数:	用量漸増コホート：7例（20mg/m ² ：4例、25mg/m ² ：3例） 追加コホート：41例 有効性評価対象：41例、安全性評価対象：48例
投与方法:	用量漸増コホート：開始用量を20mg/m ² とし用量漸増規定に従い25mg/m ² まで増量した。 追加コホート：追加の41例に25mg/m ² を投与した。 いずれも3週間間隔で1時間かけて点滴静注し、プレドニゾン10mg/日（5mgを2回又は10mgを1回）を経口投与で併用した。 各カバジタキセル投与の30分以上前に前投薬として以下の薬剤を点滴静注投与した。 <ul style="list-style-type: none">・抗ヒスタミン剤（クロルフェニラミンマレイン酸塩 5mg、ジフェンヒドラミン 25mg 又は他の抗ヒスタミン剤）・ステロイド（デキサメタゾン 8mg 又は同等のステロイド）・H₂アンタゴニスト（シメチジンを除く、ラニチジン塩酸塩や他の H₂ アンタゴニスト）
主要評価項目:	忍容性 初回サイクル時の用量制限毒性（DLT）／最大耐量（MTD）
副次評価項目:	有効性 腫瘍縮小効果奏効率、PSA 無増悪期間、PSA 奏効率 薬物動態 安全性

結果:

A. 忍容性

用量漸増コホートではいずれの用量群でも DLT の発現は認められず、25mg/m² を MTD とした。追加コホートにおける DLT 評価可能例40例のうち2例で DLT が認められ、25mg/m² 群全体の DLT 評価可能例43例における、DLT 発現率は4.7%(90%信頼区間 0.8%~13.9%)であった。認められた DLT は、1 例が壊死性筋膜炎（Grade4）と敗血症性ショック（Grade4）で、もう1例は慢性中耳炎（Grade3）と気管支肺炎（Grade3）であった。

用量漸増コホート及び追加コホートでの DLT 発現率及び安全性プロファイルにより、25mg/m²の用量での忍容性が確認された。

B. 有効性

有効性解析対象集団（追加コホート25mg/m²）41例を対象として、PSA 奏効率及び PSA 無増悪期間の中央値を評価した。また、測定可能病変を有する12例を対象として、腫瘍縮小効果奏効率を評価した。

41例中12例に PSA 奏効が認められたことから、PSA 奏効率は29.3%（95%信頼区間：16.1%~45.5%）で、PSA 無増悪期間の中央値は3.680ヵ月（95%信頼区間：1.3470~

V. 治療に関する項目

4.6324ヵ月)であった。腫瘍縮小効果の評価可能対象12例中2例に部分奏効が確認され、腫瘍縮小効果奏効率は16.7% (95%CI: 2.1%~48.4%)であった。

C. 安全性

本剤25mg/m²を投与された44例中、44例(100%)に副作用が認められた。主な副作用(全Grade)は好中球減少症44例(100%)、発熱性好中球減少症24例(54.5%)、疲労24例(54.5%)、悪心21例(47.7%)、下痢20例(45.5%)、食欲減退16例(36.4%)、貧血13例(29.5%)、味覚異常12例(27.3%)等であった。このうちGrade3以上の主な副作用は、好中球減少症44例(100%)、発熱性好中球減少症24例(54.5%)、貧血11例(25.0%)等であった。

本剤20mg/m²を投与された4例の副作用については、「VIII. 安全性に関する項目 8. 副作用 副作用頻度一覧表」参照。

D. 薬物動態

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

プレドニゾンとの併用において、通常、成人に1日1回、カバジタキセルとして25mg/m²(体表面積)を1時間かけて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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅲ相臨床試験 (EFC6193)^{2, *2)}

試験デザイン: 多施設共同、国際共同、非盲検、ランダム化、比較試験
対象: ドセタキセル治療歴のある去勢抵抗性転移性前立腺癌患者

<選択基準>

- ・前立腺癌(adenocarcinoma)であることが組織診又は細胞診により確認された去勢抵抗性の患者で、ドセタキセル治療歴のある患者。なおかつ、過去のホルモン療法中又は療法後6ヵ月以内に病勢の増悪が確認され、ドセタキセルによる治療中又は治療後6ヵ月以内に病勢の増悪が確認された患者。
- ・測定可能病変又は測定不能病変を有する患者。
- ・精巣摘除術及び/又は黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)アゴニストの投与(単独又は抗アンドロゲン剤との併用)、抗アンドロゲン剤中止療法、エストラムスチン単独療法又は他のホルモン剤投与による去勢術の治療歴がある患者。
- ・2ヵ月を超えて生存すると予想される患者。
- ・ECOG PS*1が0~2(歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能であり、日中の50%以上はベッド外で過ごす)の患者。

*1: ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)

- ・年齢18歳以上の患者。

<主な除外基準>

- ・総ビリルビンが各施設基準値上限以上の患者。
- ・ALT/ASTが各施設基準値上限の1.5倍以上の患者。

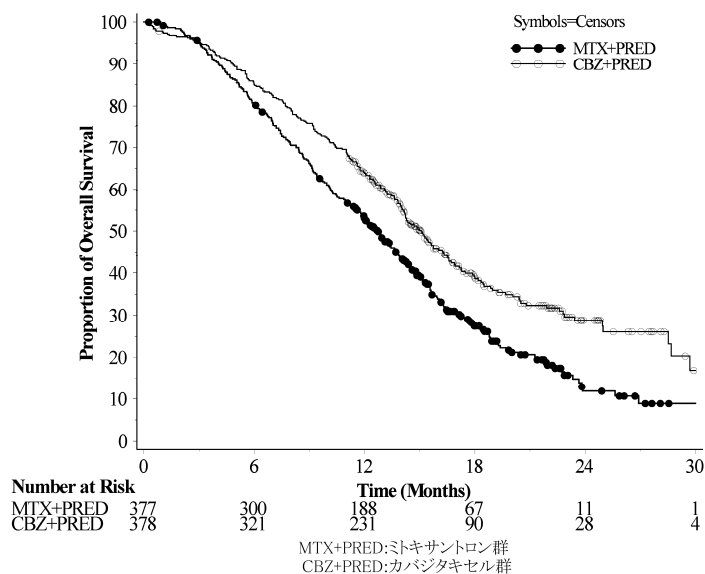
V. 治療に関する項目

対象症例数：	755例（カバジタキセル群:378例、ミトキサントロン*2群:377例）
有効性評価対象：	ITT（Intent to Treat）755例 （カバジタキセル群:378例、ミトキサントロン群:377例）
安全性評価対象：	742例 （カバジタキセル群:371例、ミトキサントロン群:371例）
	*2：前立腺癌の適応は国内未承認
投与方法：	<u>カバジタキセル</u> 25 mg/m ² （Day1）を1時間かけて点滴静注する。
	<u>対照薬（ミトキサントロン）</u> 12mg/m ² （Day1）を15～30分かけて点滴静注する。
	いずれの薬剤も3週間間隔で投与し、プレドニゾンあるいはプレドニゾン10mg/日（投与回数の規定なし）経口投与にて併用する。
投与期間：	病勢の増悪、死亡、許容できない毒性が見られるまで、あるいは最大10サイクル（3週間/サイクル、30週間）
主要評価項目：	有効性 全生存期間
副次評価項目：	有効性 無増悪生存期間、腫瘍無増悪期間、腫瘍縮小効果奏効率、PSA 無増悪期間、PSA 奏効率、疼痛無増悪期間、疼痛奏効率 薬物動態 安全性 有害事象、バイタルサイン、身体所見、ECG、臨床検査値 等

結果：有効性

A. 主要評価項目：全生存期間

全生存期間の中央値はカバジタキセル群15.1ヵ月（95%信頼区間：14.1～16.3）、ミトキサントロン群12.7ヵ月（95%信頼区間：11.6～13.7）であった。全生存期間の群間差は統計学的に有意であった（ハザード比は0.70（95%信頼区間：0.59～0.83、p 値<0.0001、層別ログランク検定）。ミトキサントロン群に対してカバジタキセル群は死亡のリスクを30%低減した。また、12ヵ月後の全生存率はカバジタキセル群64%、ミトキサントロン群53%であった。



全生存期間のKaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

V. 治療に関する項目

B. 副次評価項目

副次評価項目の結果（ITT 集団）

評価項目	ミトキサントロン群 (n=377)	カバジタキセル群 (n=378)	p 値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	1.4 (1.4 – 1.7)	2.8 (2.4 – 3.0)	< 0.0001	0.74 (0.64 – 0.86)
腫瘍無増悪期間中央値(月) (95%信頼区間)	5.4 (4.7 – 6.5)	8.8 (7.4 – 9.6)	< 0.0001	0.61 (0.49 – 0.76)
腫瘍縮小効果奏効率(%) (95%信頼区間)	4.4 (1.6 – 7.2)	14.4 (9.6 – 19.3)	0.0005	
PSA 無増悪期間中央値(月) (95%信頼区間)	3.1 (2.2 – 4.4)	6.4 (5.1 – 7.3)	0.0010	0.75 (0.63 – 0.90)
PSA 奏効率(%) (95%信頼区間)	17.8 (13.7 – 22.0)	39.2 (33.9 – 44.5)	0.0002	
疼痛無増悪期間中央値(月) (95%信頼区間)	未到達	11.1 (8.0 –)	0.5192	0.91 (0.69 – 1.19)
疼痛奏効率(%) (95%信頼区間)	7.7 (3.7 – 11.8)	9.2 (4.9 – 13.5)	0.6286	

無増悪生存期間中央値：カバジタキセル群2.8ヵ月、ミトキサントロン群1.4ヵ月であった。カバジタキセル群では、ミトキサントロン群と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

腫瘍無増悪期間の中央値：カバジタキセル群8.8ヵ月、ミトキサントロン群5.4ヵ月であり、カバジタキセル群の方が長かった（ $p < 0.0001$ ）。

腫瘍縮小効果奏効率：カバジタキセル群14.4%、ミトキサントロン群4.4%であり、カバジタキセル群の方が高かった（ $p = 0.0005$ ）。奏効はすべて部分奏効であった。

PSA 無増悪期間の中央値：カバジタキセル群6.4ヵ月、ミトキサントロン群3.1ヵ月であり、カバジタキセル群の方が長かった（ $p = 0.0010$ ）。

PSA 奏効率：カバジタキセル群39.2%、ミトキサントロン群17.8%で、カバジタキセル群の方が高かった（ $p = 0.0002$ ）。

疼痛無増悪期間の中央値：カバジタキセル群11.1ヵ月、ミトキサントロン群では未到達であり、群間差は認められなかった（ $p = 0.5192$ ）。

疼痛奏効率：両群間に群間差は認められなかった（カバジタキセル群9.2%、ミトキサントロン群7.7%、 $p = 0.6286$ ）。

結 果：安全性

カバジタキセル投与群の安全性評価対象371例中、313例（84.4%）に副作用が認められた。主な副作用（全 Grade）は、下痢135例（36.4%）、疲労110例（29.6%）、悪心106例（28.6%）、好中球減少症81例（21.8%）、嘔吐57例（15.4%）、無力症57例（15.4%）、食欲減退46例（12.4%）、味覚異常38例（10.2%）等であった。このうち Grade3以上の主な副作用は好中球減少症79例（21.3%）、発熱性好中球減少症28例（7.5%）、下痢19例（5.1%）、白血球減少症14例（3.8%）、疲労14例（3.8%）等であった。

ミトキサントロン群の副作用については、「VIII. 安全性に関する項目 8. 副作用 副作用頻度一覧表」参照。

V. 治療に関する項目

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^{8,9)}

【安全性】

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、使用成績調査における副作用発現状況は、以下の表のとおりであった。安全性検討事項の発現割合が5%以上で国内第I相試験より発現割合が高かった副作用は、重篤な骨髄抑制のみであり、その発現割合は、本調査で43.3%(286/660例)、国内第I相試験では29.2%(14/48例)であった。国内第I相試験では75歳以上は除外されており、本調査では75歳以上が180例(全体の27.3%)登録されている等、患者背景が異なること、また、添付文書にて高齢者(65歳以上)では重篤な骨髄抑制が高頻度にあらわれるおそれがあると注意喚起していることから、現時点(令和5年8月7日)では特段の対応は不要と判断した。

使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	660 例			
	重篤		非重篤	
安全性検討事項	発現症例数	発現割合%	発現症例数	発現割合%
重要な特定されたリスク	—		—	
骨髄抑制 ^{※1}	286	(43.3)	175	(26.5)
感染症 ^{※2}	30	(4.5)	5	(0.8)
消化管出血/消化管穿孔/イレウス/重篤な腸炎 ^{※3}	35	(5.3)	62	(9.4)
重篤な下痢 ^{※4}	19	(2.9)	—	—
不整脈 ^{※5}	2	(0.3)	1	(0.2)
腎不全 ^{※6}	2	(0.3)	1	(0.2)
末梢性ニューロパチー ^{※7}	1	(0.2)	14	(2.1)
肝障害 ^{※8}	5	(0.8)	12	(1.8)
間質性肺疾患 ^{※9}	11	(1.7)	0	(0)
心不全 ^{※10}	2	(0.3)	4	(0.6)
心筋梗塞/静脈血栓塞栓症 ^{※11}	2	(0.3)	0	(0)
過敏症 ^{※12}	0	(0)	0	(0)
播種性血管内凝固症候群 ^{※13}	1	(0.2)	0	(0)
心タンポナーデ/浮腫/体液貯留 ^{※14}	3	(0.5)	4	(0.6)
重要な潜在的リスク	—		—	
CYP3A 阻害剤との薬物相互作用(対象:5例)	3	(60.0) ^{※15}	2	(40.0) ^{※15}
肝障害患者への使用(対象:17例)	8	(47.1) ^{※16}	7	(41.2) ^{※16}

MedDRA/J version 20.0

各リスクの定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

※1: SMQ 「造血障害による血球減少症(広域)」に該当する事象

※2: SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する事象

※3: SMQ 「消化管の非特異的炎症および機能障害(広域)」、SMQ 「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞(広域)」、SMQ 「虚血性大腸炎(広域)」、SMQ 「偽膜性大腸炎(広域)」のいずれかに該当する事象

※4: PT 下痢に該当する事象のうち、重篤な事象

※5: SMQ 「不整脈(広域)」に該当する事象

V. 治療に関する項目

- ※6：SMQ「急性腎不全（広域）」に該当する事象
- ※7：SMQ「末梢性ニューロパチー（広域）」に該当する事象
- ※8：SMQ「肝障害（広域）」に該当する事象
- ※9：SMQ「間質性肺疾患（広域）」に該当する事象
- ※10：SMQ「心不全（広域）」に該当する事象
- ※11：SMQ「心筋梗塞（広域）」、SMQ「血栓性静脈炎（広域）」、SMQ「塞栓および血栓（広域）」のいずれかに該当する事象
- ※12：PT 過敏症に該当する事象
- ※13：PT 播種性血管内凝固に該当する事象
- ※14：SMQ「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷（広域）」に該当する事象
- ※15：CYP3A 阻害剤併用「有」の患者（5例）を母数として副作用発現割合を集計した。
- ※16：肝機能障害を合併する患者（17例）を母数として副作用発現割合を集計した。

【有効性】

有効性解析対象症例において、開始時の PSA 値が20 ng/mL 以上であり、投与後のいずれかの時点で PSA 値が半分以下に減少した症例の割合（PSA 有効割合）は17.1%（91/531例）であった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、承認時までの国内第 I 相試験における PSA 有効割合は29.3%（12/41例）であり、本調査結果における PSA 有効割合は低かったが、本調査での本剤投与開始前の PSA 値（中央値164.9 ng/mL）は国内第 I 相試験の本剤投与開始前の PSA 値（中央値149.7 ng/mL）よりも高く、本調査において状態が悪い患者が多かったためと考えられ、有効性に関する特段の問題はないと判断した。なお、本剤の投与サイクル数による PSA 値及び PSA 有効症例数の推移は以下の表のとおりであった。

使用成績調査における PSA 値と PSA 有効症例数の推移

	症例数 ^{※1}	PSA値 ^{※2}	PSA有効判定対象症例数 ^{※3}	PSA有効症例数 (%)
投与開始前	654	501±1,200	531	
サイクル 1	461	616±1,712	386	24 (6.2)
サイクル 3	395	488±783	327	34 (10.4)
サイクル 5	258	493±956	207	35 (16.9)
サイクル 10	111	502±963	87	17 (19.5)
最終サイクル	636	829±1,829	531	46 (8.7)

※1 PSA 検査値のある症例

※2 平均値±標準偏差

※3 開始時の PSA 値が 20 ng/mL 以上であり、本剤開始後に PSA 値の 50%以上の減少が確認された症例を PSA 有効症例、それ以外は PSA 無効症例とした（PSA 測定を規定している臨床試験と異なるため、PSA 有効例以外はすべて PSA 無効としている。）

製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験 I ^{8,10)}

【安全性】

本試験において安全性検討事項とした骨髄抑制の発現状況は以下の表のとおりであった。

国内第 I 相試験における骨髄抑制の発現割合は重篤29.2%（14/48例）、非重篤68.8%（33/48例）であり、これと比較し、本製造販売後臨床試験における非重篤の発現割合は高いものの、特に懸念される結果ではなかった。

製造販売後臨床試験 I における骨髄抑制の発現状況

安全性解析対象症例数	21 例			
	重篤		非重篤	
安全性検討事項	発現症例数	発現割合%	発現症例数	発現割合%
重要な特定されたリスク	—		—	
骨髄抑制 [※]	2	(9.5)	18	(85.7)

MedDRA/J version 19.0

※：SMQ「造血障害による血球減少症」に該当する事象

V. 治療に関する項目

【有効性】

本試験の有効性解析対象症例において、投与後のいずれかの時点で PSA が開始時の半分以下（少なくとも3週間以上の間隔を空けて2回測定した PSA 値が共にベースライン値よりも50%以上低下）に減少した症例の割合は28.6%（6/21例）であった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なもの、承認時までの国内第 I 相試験における PSA 有効割合は29.3%（12/41例）であり、本調査結果と大きな差はないことから、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。なお、本剤の投与サイクル数による PSA 値及び PSA 有効症例数の推移は以下の表のとおりであった。

製造販売後臨床試験 I における PSA 値と PSA 有効症例数の推移

	症例数 ^{※1}	PSA値 ^{※2}	PSA有効 ^{※3} 症例数 (%)	PSA無効 ^{※4} 症例数 (%)	PSA増悪 ^{※5} 症例数 (%)
投与開始前	21	133±241	—	—	—
サイクル 1	21	136±242	0 (0)	21 (100)	0 (0)
サイクル 3	21	124±193	1 (4.8)	15 (71.4)	5 (23.8)
サイクル 5	15	104±162	4 (26.7)	11 (73.3)	0 (0)
サイクル 10	9	35±26	2 (22.2)	7 (77.8)	0 (0)
最終サイクル	21	125±176	4 (19.0)	14 (66.7)	3 (14.3)

※1 評価可能な PSA 検査値のある症例

※2 平均値±標準偏差

※3 PSA 有効：開始時の PSA が 20 ng/mL 以上であり、本剤開始後に PSA の 50%以上の減少（少なくとも 3 週間以上の間隔を空けて 2 回測定した PSA 値が共にベースライン値よりも 50%以上低下）に減少が確認された症例

※4 PSA 無効：PSA 有効及び PSA 増悪に該当しない症例

※5 PSA 増悪：投与開始から 12 週以内に PSA が悪化しているがその後は減少している症例を除き、PSA の最低値から 25%以上の増加と最低 2 ng/mL 以上の増加が 3 週間以上後に再度確認された症例とした。なお、PSA 有効及び PSA 増悪の両方の基準に該当する症例は PSA 増悪で集計した。

製造販売後臨床試験 II ⁸⁾

【安全性】

副作用発現割合は 50.0%（2/4 例）、発現件数は 5 件（医療機器関連感染、好中球減少症、潮紅、下痢、歯痛 各 1 件）であった。

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

本剤の安全性について十分に検討するとともに、全例登録による使用成績調査及び製造販売後臨床試験を実施した。

「V. 治療に関する項目 3-(6)-1) 」参照

上記試験成績をもって承認条件を満たしたものと判断され、承認条件の記載を削除した。

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ドセタキセル、パクリタキセルなど

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

カバジタキセルはチューブリンの重合を促進し、微小管を安定化することにより細胞分裂を阻害する*5)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) チューブリン重合促進及び微小管安定化作用 (*in vitro*) *5)

ブタ脳から精製した純粋チューブリンを用いて、カバジタキセルのチューブリン重合に対する作用及び微小管の低温誘発性脱重合に対する作用について、ドセタキセル、パクリタキセルと比較検討した。重合試験及び脱重合試験は、それぞれ37°C及び8°Cで分光測光法(350 nm)により測定した。チューブリンをタキサンとインキュベートし、重合及び脱重合への作用を記録した。チューブリン重合開始までの時間(lag time)を測定し、タキサンが重合のlag timeを50%短縮させる濃度(LT₅₀)を算出した。また、微小管の低温誘発性脱重合の速度を測定し、速度を50%低下させる薬物濃度(dIC₅₀)を算出した。

カバジタキセルは、ドセタキセル及びパクリタキセルと同様に、化学量論的濃度以下の濃度でチューブリン重合を促進、すなわちlag timeを短縮し、重合速度を増加させた。カバジタキセルのLT₅₀は0.05µmol/Lであり、ドセタキセルと同じであった。パクリタキセルも同程度の作用を示し、LT₅₀は0.085µmol/Lであった。また、カバジタキセルは微小管を安定化した。すなわち、カバジタキセルは微小管の低温誘発性脱重合速度を低下させ、dIC₅₀は0.12µmol/Lであった。これは、ドセタキセル、パクリタキセルと同程度であった。

以上、カバジタキセルの純粋チューブリン重合及び微小管脱重合に対する作用はドセタキセル及びパクリタキセルと同程度であり、カバジタキセルがタキサン類特有の作用機序を有することを示している。

チューブリン重合促進及び微小管安定化作用 (*in vitro*)

	カバジタキセル	ドセタキセル	パクリタキセル
LT ₅₀ (µmol/L)	0.05	0.05	0.085
dIC ₅₀ (µmol/L)	0.12	0.12	0.17

チューブリンは、重合試験(37°C)では6µmol/L、脱重合試験(8°C)では9µmol/Lの濃度を用いた。光学密度を350nmで30秒毎に測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) *in vitro*における細胞増殖阻害作用

① ヒト前立腺癌細胞株に対する増殖阻害作用 (*in vitro*) *6)

3種類のヒト前立腺癌細胞株を用い、カバジタキセル、ドセタキセルの IC₅₀値 (生細胞数を50%減少させるために要する濃度) を測定した。

カバジタキセル及びドセタキセルは、ヒト前立腺癌細胞株に対して細胞増殖阻害作用を示し、その絶対 IC₅₀の幾何平均は0.00042~0.00279μmol/L であった。

ヒト前立腺癌細胞株に対する増殖阻害作用 (*in vitro*)

細胞株	カバジタキセル		ドセタキセル	
	絶対 IC ₅₀ μmol/L の幾何平均	95%信頼区間	絶対 IC ₅₀ μmol/L の幾何平均	95%信頼区間
DU-145	0.00042	[0.00031 ; 0.00056]	0.00129	[0.00085 ; 0.00196]
LNCaP	0.00045	[0.00035 ; 0.00058]	0.00059	[0.00041 ; 0.00085]
PC3	0.00106	[0.00047 ; 0.00241]	0.00279	[0.00186 ; 0.00419]

細胞を液体培地中で各濃度の薬物と37℃で96時間 (4日間) インキュベートし、生細胞数を ATP 定量法により測定した。各細胞株に対する絶対 IC₅₀の幾何平均及び95%信頼区間は、社内ソフト Everst@tv6.0を用いて算出した。4回の平均値を示す。

② 薬剤耐性腫瘍細胞株に対する増殖阻害作用 (*in vitro*) *7)

多剤耐性遺伝子 (*mdr-1*) 発現細胞株を用い、カバジタキセル、ドセタキセルの細胞増殖阻害作用を比較検討した。耐性係数は、耐性株に対する IC₅₀値を感受性株に対する IC₅₀値で除することにより算出した。

カバジタキセルは、いずれの多剤耐性細胞株に対してもドセタキセルよりも強い増殖阻害作用を示した。また、カバジタキセルの耐性係数は、ドセタキセルの耐性係数よりも小さかった。

薬剤耐性腫瘍細胞株に対する増殖阻害作用 (*in vitro*)

耐性細胞株	カバジタキセル		ドセタキセル		耐性係数		<i>mdr-1</i> mRNA レベル*
	IC ₅₀ (ng/mL)	IC ₅₀ (μmol/L)	IC ₅₀ (ng/mL)	IC ₅₀ (μmol/L)	カバジタキセル	ドセタキセル	
P388/TXT	20	0.02	160	0.20	1.8	4.8	++
Calc18/TXT	10	0.01	140	0.17	4.4	22.7	++

細胞を液体培地中で各濃度の薬物と37℃で96時間 (4日間) インキュベートし、ニュートラルレッドにより生細胞数を測定した。3回以上測定を実施し、その平均値を示す。

* : ヒト *mdr-1* 遺伝子をプローブとしてノーザンブロット法により求められた相対的発現レベル

VI. 薬効薬理に関する項目

3) *in vivo* 抗腫瘍効果⁶⁾

① ドセタキセル感受性腫瘍に対する効果：進行期ヒト前立腺癌株に対する抗腫瘍効果 (*in vivo*)^{*8)}

雌性ヌードマウスに DU-145 ヒト前立腺癌細胞株を移植した後、その進行期におけるカバジタキセルの効果を検討した。カバジタキセル投与開始時の各群の腫瘍重量の中央値は210 mg であった。カバジタキセルは移植後24、30、36及び42日に投与した。

その結果、カバジタキセルの4.6、7.4及び12.0mg/kg/回で抗腫瘍効果が認められた。HNTD (最大無毒性用量) である12mg/kg/回群における腫瘍消失生存例は83%、HNTD 未満の7.4 mg/kg/回群では50%であった。

進行期ヒト前立腺癌株に対する抗腫瘍効果 (*in vivo*)

投与量 (mg/kg/回)	投与スケジュール (日目)	T-C ^{*1} (日)	log cell kill 値 ^{*2}	完全退縮	175 日目の腫瘍消失生存例	判定 ^{*3}
19.4	24,30,36,42	NA ^{*4}	NA	NA	NA	毒性あり (2/6 DD ^{*6})
12.0	24,30,36,42	NC ^{*5}	NC	6/6	5/6	HNTD ^{*7} 高活性
7.4	24,30,36,42	38.8	2.6	6/6	3/6	活性あり
4.6	24,30,36,42	17.2	1.2	0/6	0/6	活性あり

n=6、対照群において、腫瘍が1000mg に到達する時間の中央値は36.8日。投与開始時、各群の腫瘍重量中央値は210mg。

*1: T-C 値=腫瘍増殖遅延: 投与群 (T) 及び対照群 (C) において腫瘍が所定の大きさ (750~1500mg) に到達するのに必要な日数の中央値の差。

*2: log cell kill 値=殺細胞活性: 投与により死滅した細胞数の対数値。log cell kill 値 (投与期間は5~20日間) > 2.8 (++++: 高活性)、2.0~2.8 (+++)、1.3~1.9 (++)、0.7~1.2 (+)、< 0.7 (-: 活性なし)

*3: 薬物に関連する死亡 (DD) 率が10%以上であるか又は体重減少 (BWL) の最低値が20%を超える場合を毒性ありとした。

*4: NA: 該当なし

*5: NC: 算出できず

*6: DD: 薬物に関連する死亡

*7: HNTD: 最大無毒性用量

② ドセタキセル低感受性又は非感受性腫瘍に対する効果 (*in vivo*)^{*9)}

1. B16/TXT 黒色腫に対する効果

In vivo でドセタキセル耐性を獲得した腫瘍モデル (B16/TXT 黒色腫) に対するカバジタキセルの抗腫瘍効果を検討した。雌性マウスに、ドセタキセル耐性 B16/TXT 黒色腫を移植し、カバジタキセル及びドセタキセルを移植後 3、5 及び 7 日目に静脈内投与した。ドセタキセル耐性腫瘍に対して、カバジタキセルは効果を示したが (T/C は 11%、log cell kill 値は 1)、ドセタキセルは効果を示さなかった (T/C は 62%)。

B16/TXT 黒色腫に対する効果

薬物	投与量 (mg/kg/回)	投与スケジュール (日目)	T/C (%)	T-C (日)	log cell kill 値	判定
カバジタキセル	20	3, 5, 7	11	3.8	1.0	HNTD 活性あり
ドセタキセル	20	3, 5, 7	62	NC	NC	HNTD 活性なし

n=5、腫瘍が750mg に到達する時間の中央値は対照群で9.1日。

T/C 値=腫瘍増殖阻害率: 投与群 (T) 及び対照群 (C) の腫瘍重量中央値の比。%T/C < 10 (+: 高活性)、11~42 (+: 活性あり)、> 42 (-: 活性なし)

VI. 薬効薬理に関する項目

2. ヒト進行期 HCT-8 結腸腺癌に対する効果

ドセタキセル低感受性ヒト HCT-8結腸腺癌細胞を皮下移植したマウスを用いて、カバジタキセルの抗腫瘍効果を検討した。雌性ヌードマウスに腫瘍を移植後、進行期（各群の腫瘍重量の中央値が250mgの時）から、カバジタキセル又はドセタキセルの投与を開始した。カバジタキセルは HCT-8に対して効果を示した（14mg/kg/回の HNTD で log cell kill 値は1.9）が、ドセタキセルで認められた抗腫瘍効果は軽度であった（25mg/kg/回の HNTD で log cell kill 値は0.8）。

ヒト進行期 HCT-8結腸腺癌に対する効果

薬物	投与量 (mg/kg/回)	投与スケジュール (日目)	T-C (日)	log cell kill 値	完全退縮	判定
カバジタ キセル	14.0	13, 17	21.5	1.9	0/5	HNTD 活性あり
ドセタキ セル	25.0	13, 17	8.8	0.8	0/5	HNTD 軽度活性あり

n=5、腫瘍が750mgに到達する時間の中央値は対照群で17.2日。投与開始時、各群の腫瘍重量中央値は250mg。

3. ヒト進行期 GXF-209胃癌に対する効果

ドセタキセル非感受性の GXF-209胃癌細胞を皮下移植したマウスを用いて、カバジタキセルの抗腫瘍効果を検討した。雌性ヌードマウスに腫瘍を移植後、進行期（各群の腫瘍重量の中央値が130mgの時）に、カバジタキセル又はドセタキセルの投与を開始した。カバジタキセルは、12.4mg/kg/回（HNTD）及び7.7mg/kg/回で抗腫瘍効果を示し、log cell kill 値は12.4 mg/kg/回で1.4、7.7 mg/kg/回で1.2であった。GXF-209担癌マウスにおけるドセタキセルの忍容性は低く、HNTD は低かった（7.7mg/kg/回）。ドセタキセルは HNTD でも効果を示さず、その log cell kill 値は0.5であった。

ヒト進行期 GXF-209胃癌に対する効果

薬物	投与量 (mg/kg/ 回)	投与スケジュール (日目)	T-C (日)	log cell kill 値	完全退縮	判定
カバジタ キセル	12.4	14, 17, 20	18.0	1.4	0/8	HNTD 活性あり
	7.7	14, 17, 20	16.1	1.2	0/8	活性あり
ドセタキ セル	7.7	14, 17, 20	6.8	0.5	0/8	HNTD 活性なし

n=8、腫瘍が1000mgに到達する時間の中央値は対照群で28日。投与開始時、各群の腫瘍重量中央値は130mg。

VI. 薬効薬理に関する項目

4. ヒト UISO-BCA-1乳癌に対する効果

ドセタキセル非感受性の高分化型浸潤性乳管癌患者悪性胸水由来 UISO-BCA-1 乳房腫瘍を皮下移植したマウスを用いて、カバジタキセルの抗腫瘍効果を検討した。SCID マウスに腫瘍を移植し、腫瘍重量の中央値が70mg になった移植後13日及び、16日、19日にカバジタキセル、ドセタキセルを静脈内投与した。カバジタキセルは HNTD (15.0mg/kg/回) で高い効果を示した (log cell kill 値は6を超える)。HNTD 未満の用量 (9.3mg/kg/回) でも高い抗腫瘍効果は維持され、その log cell kill 値は4.4であり、試験最低用量でも軽度な効果が維持された (log cell kill 値は0.8)。ドセタキセルは HNTD (15.0mg/kg/回) で効果を示さなかった (log cell kill 値は0.6)。

ヒト UISO-BCA-1乳癌に対する効果

薬物	投与量 (mg/kg/回)	投与スケジュール (日目)	T-C (日)	log cell kill 値	判定
カバジタ キセル	15.0	13, 16, 19	75.0	>6	HNTD 高活性
	9.3	13, 16, 19	30.7	4.4	高活性
	5.8	13, 16, 19	5.3	0.8	軽度活性あり
ドセタキ セル	15.0	13, 16, 19	4.1	0.6	HNTD 活性なし

n=5、腫瘍が1000mg に到達する時間の中央値は対照群で21.9日。投与開始時、各群の腫瘍重量中央値は70mg。

(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

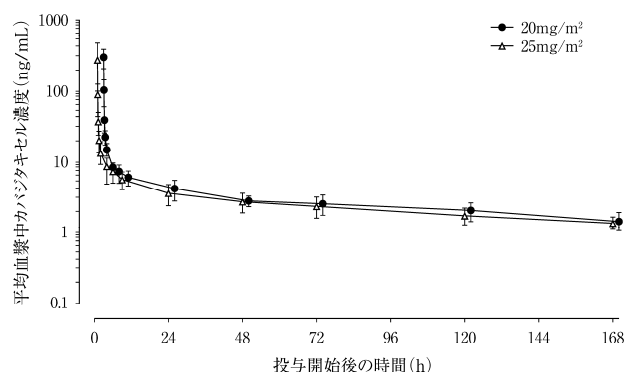
1) 去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第 I 相臨床試験 (TED11576) ^{5, *1, *10}

日本人前立腺癌患者にカバジタキセル20mg/m²あるいは25mg/m²を1時間で点滴静脈内投与したとき、カバジタキセルの血漿中濃度プロファイルは三相性を示したため、3-コンパートメントモデルにより薬物動態解析を行った。

カバジタキセルを1時間で点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ、平均値 (CV%)

用量 (mg/m ²)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng · h/mL)	t _{1/2α} ^a (min)	t _{1/2β} ^a (h)	t _{1/2γ} ^a (h)	CL (L/h/m ²)	V _{ss} (L/m ²)
20	3	274(23%)	1,040(26%)	2.8(32%)	1.46(29%)	116(25%)	20.2(31%)	2,220(7.3)
25	12	238(61%)	926(23%)	3.4(39%)	1.70(39%)	113(25%)	28.5(25%)	3,410(44)

a: t_{1/2α}、t_{1/2β}、t_{1/2γ} はそれぞれ初期相、中間相、終末相の半減期



日本人にカバジタキセルを1時間点滴静脈内投与したときの血漿中カバジタキセル濃度 (平均±SD)

2) 進行性固形癌患者を対象とした海外第 I 相臨床試験 (TED6188) ^{3, *3}

外国人固形癌（前立腺癌を含む）患者に3週間間隔で、カバジタキセル10～30mg/m²を1時間かけて点滴静脈内投与したときの第1サイクルにおける薬物動態パラメータは以下のとおりである。カバジタキセルの血漿中濃度プロファイルは三相性であり、短い初期相及び中間相（平均半減期はそれぞれ3.1分及び1.0時間）、及び長い終末相（平均半減期は62.0時間）を特徴とした。カバジタキセルの曝露量は10～30mg/m²の範囲でほぼ用量に比例して増加した。また、薬物動態は、連続3サイクルまではサイクルに依存せず、変化しなかった。

カバジタキセルを1時間で点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/m ²)	n	C _{max} ^{*1} (ng/mL)	AUC ₍₀₋₄₈₎ ^{*2} (ng · h/mL)	AUC _(0-inf) ^{*3} (ng · h/mL)	t _{1/2γ} ^{*3} (h)	CL ^{*3} (L/h/m ²)	V _{ss} ^{*3} (L/m ²)
10	2	94.6, 218 ^{*4}	188, 203 ^{*4}	294, 320 ^{*4}	39.1, 43.7 ^{*4}	31.1, 34.4 ^{*4}	606, 1283 ^{*4}
20	7	118(16)	228(11)	382(29)	48.5(41)	55.7(23)	2443(18)
25	6	242(65)	354(39)	678(41)	66.9(43)	40.6(26)	2570(45)
30	5	441(55)	469(45) ^{*5}	815(18) ^{*5}	88.7(26) ^{*5}	37.5(18) ^{*5}	3196(36) ^{*5}

算術平均 (変動係数%)、各パラメータは20mg/m²群の1例では第2サイクル、その他の症例では第1サイクルの結果に基づき算出、t_{1/2γ}: 終末相における t_{1/2}、*1: 実測値、*2: モデルによらない解析法により算出、*3: 3-コンパートメントモデルによる算出、*4: 個別値、*5: n=4

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響（外国人データ）

1. CYP3A を強く阻害する薬剤との併用^{*12)}

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照。

2. CYP3A を強く誘導する薬剤^{*12)}

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照。

3. ミダゾラムとの併用

CYP3A の基質であるミダゾラムと本剤（25mg/m²を1時間で単回点滴静脈内投与）を併用した臨床試験において、本剤はミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさなかった^{*13)}。

4. プレドニゾン／プレドニゾンとの併用

母集団薬物動態解析において、弱い CYP3A 誘導剤であるプレドニゾン／プレドニゾンは、カバジタキセルの血漿クリアランス（CL）に対しての影響は認められなかった^{*14)}。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

カバジタキセルを1時間点滴静注したときの薬物動態プロファイルは、3-コンパートメント薬物動態モデルに一致した。国内第 I 相臨床試験（TED11576）における薬物動態解析はノンコンパートメント解析、及び一次消失速度過程を有する3-コンパートメントモデル解析により各薬物動態パラメータを算出した^{5,*1,*10)}。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

母集団薬物動態解析により推定した消失速度定数は1.87/hr であった^{*14)}。

(4) クリアランス

「VII-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度 1)去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（TED11576）」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

去勢抵抗性日本人前立腺癌患者にカバジタキセル20及び25mg/m²を1時間で点滴静脈内投与したときの定常状態における V_{ss} は2220及び3410L/m²であった*10)。

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

解析には、患者間薬物動態変動、時期間薬物動態変動(サイクル間の変動)の推定、母集団薬物動態パラメータの推定、並びに血漿 CL 及び中央コンパートメントの分布容積(V₁)に対する病態生理学的共変量の影響の評価を含めた。副次的に、最終モデルから個々の薬物動態パラメータ(第1サイクルの AUC、C_{max} 及び CL)を推定した。

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析において、カバジタキセルの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性の要因は体表面積 (BSA) のみであり、カバジタキセルの血漿 CL は BSA と相関していた。BSA が大きい患者ほどカバジタキセルの血漿 CL が高くなり、BSA の5及び95パーセンタイル間の血漿 CL の変化率は39.2%であった*14)。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：マウス、ラット、イヌ>

1. 単回投与^{7,*16)}

雌マウス、雌ラット及び雌イヌにおいて、¹⁴C-カバジタキセルを投与したときの脳内分布試験を実施した。マウスでは、カバジタキセル5, 10, 15, 30mg/kg (15, 30, 45, 90mg/m²) を45秒間かけて、又は10, 30mg/kg (30, 90mg/m²) を1時間かけて静脈内持続投与した。ラットでは、2.5, 10mg/kg (15, 60mg/m²) を2.3分間かけて、イヌでは、0.75mg/kg (15mg/m²) を80～84分間かけて静脈内持続投与した。マウス及びラットでは投与後0～168時間、イヌでは投与後0～24時間の、血液、血漿及び脳試料を採取した。脳内放射能濃度は静脈内持続投与終了後2分～1時間に最高値に達した。その後、総放射能濃度は徐々に低下し、ラット脳で少なくとも168時間後、マウス脳で少なくとも3週間後まで放射能が検出された (10mg/kg)。

オートラジオグラフィにより放射能の脳内分布を調べたとき、マウス、ラット及びイヌにおけ

VII. 薬物動態に関する項目

る脳内分布は不均一であり、脳室系（すなわち、側脳室、第3脳室及び第4脳室）に高い放射能濃度が認められた。さらに、髄膜又は髄膜血管に中等度の放射能が認められ、残りの脳領域で認められた放射能濃度は低かったことから、脳実質又は血管へのカバジタキセルの分布は多くないことが示された。3種の動物のいずれにおいても、血漿及び脳内総放射能濃度に占めるカバジタキセルの割合はそれぞれ65%及び72%以上であり、マウス及びラット脳内での代謝物の割合は類似していた。総放射能濃度データから、脳/血液中曝露量比はいずれの動物種においても類似していると考えられた。

2. 反復投与*17)

雌マウスにカバジタキセルを5, 10, 15mg/kg (15, 30, 45mg/m²) の用量で1時間静脈内持続投与により3週間毎に5サイクル連続して投与し、サイクル1及びサイクル5において、3週間後まで血漿及び脳試料を採取した。脳内濃度は静脈内持続投与開始後45分～1時間に最高値に達した。サイクル5の15mg/kg 投与群では、投与前の脳内に76.9ng/g のカバジタキセルが検出されたが、投与後3週間における脳内にも同等の測定値が得られた。C_{max} は用量に比例して上昇したが、同用量で比較したとき、サイクル1とサイクル5の間で著しい差は認められなかった。一方 AUC_{0-t} は、用量増加及び反復投与に伴って顕著に増加した。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>*18)

妊娠ラットに¹⁴C-カバジタキセル0.08mg/kg (0.48mg/m²) を妊娠17日に2分間静脈内投与したときのカバジタキセル及び代謝物の胎盤通過について、全身ラジオリミノグラフィー及びラジオクロマト分析により評価した。投与後24時間において、胎児肝臓中に未変化体（総放射能の66%）及び tert-ブチル基が水酸化された代謝物 M01（総放射能の34%）が検出されたことから、少量の放射能が胎盤関門を介して胎児に移行することが示された。胎児肝臓の代謝物プロファイルは、成熟ラットの血漿及び肝臓試料で得られた結果と質的に類似していた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>*19)

授乳11日目のラットに¹⁴C-カバジタキセル0.08mg/kg (0.48mg/m²) を2分間静脈内投与して、投与後2、6及び24時間に胎児血液を採取するとともに、全身オートラジオリミノグラフィーにより組織分布を調べた。乳汁を介して排泄された放射エネルギーは、投与量の0.23%から1.51%の範囲であると推定された。

(4) 髄液への移行性（外国人データ）*20)

1週間間隔でカバジタキセル3及び6mg/m²を1時間点滴静脈内投与した外国人進行性固形癌患者3例に腰椎穿刺を行い、脳脊髄液を採取した。点滴静注終了後35分以内に採取した脳脊髄液検体において、いずれもカバジタキセルは検出されなかった。しかし、同じ時点で採取した血漿中濃度が低く（≤14.4ng/mL）、また遊離体の割合が低い（8%～11%）ことを考慮すると、腰椎穿刺は陰性であったが、脳脊髄液中にカバジタキセルが移行するかどうか明確な結論は得られなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

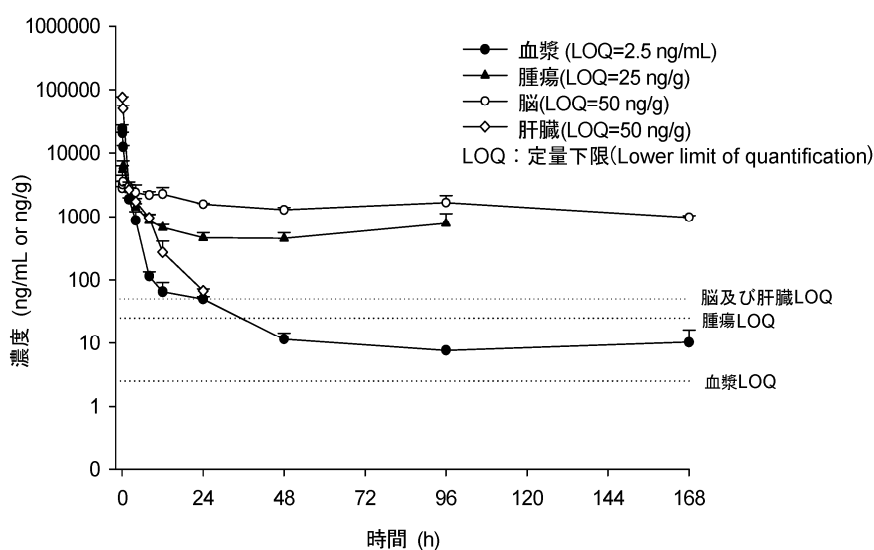
該当資料なし

<参考：in vitro> *21)

In vitro のヒト血液の血液/血漿濃度比は 0.90~0.99 であった。

<参考：マウス> *22)

C3H/HeN 担癌雌マウスに¹⁴C-カバジタキセル40mg/kg (120mg/m²) を45秒間で単回静脈内投与し、168時間後まで各時点において、各3例から血漿及び組織(脳、腫瘍、肝臓)試料を採取した。カバジタキセルは肝臓、腫瘍及び脳組織に速やかに取り込まれた(t_{max}:投与後2~15分)。その後、脳及び腫瘍内カバジタキセル濃度は血漿中に比べて徐々に低下し、投与後48時間では血漿中濃度に比べて100倍及び40倍高かった。肝臓内カバジタキセル濃度は投与後最初の1時間で速やかに低下した。カバジタキセル濃度は肝臓で投与後24時間まで、腫瘍で96時間まで、脳及び血漿で168時間まで定量可能であった。0~24時間(肝臓)又は0~48時間(脳及び腫瘍)におけるカバジタキセルの組織/血漿曝露量比は1.6(腫瘍)~3.7(脳)の範囲であり、カバジタキセルがこれらの組織に高く分布することが示された。代謝物であるドセタキセルは、マウス脳内では検出されなかった。ドセタキセルの血漿、腫瘍及び肝臓における曝露量はそれぞれ、カバジタキセルの3.6%、6.6%及び18%であった。



担癌マウスにおける組織及び血漿中カバジタキセル濃度—時間推移

(6) 血漿蛋白結合率

<in vitro>

In vitro におけるヒト血漿中の蛋白結合率は89%~92%であり、50,000ng/mL まで飽和しなかった。カバジタキセルは主にヒト血清アルブミン (82.0%) 及びリポ蛋白 (HDL: 87.9%、LDL: 69.8%、VLDL: 55.8%) に結合した*15)。α₁-酸性糖蛋白への結合は17.8%であった*15)。

In vitro のヒト血液の血液/血漿濃度比は0.90~0.99であった*21)。

<ex-vivo>

進行性固形癌患者を対象とした海外第 I 相臨床試験 (TED6188) において、カバジタキセル投与終了5分前の試料を用いて、平衡透析により血漿蛋白結合率を検討したところ、ex-vivo での血漿蛋白結合率の平均値は91.6%であった*3)。

VII. 薬物動態に関する項目

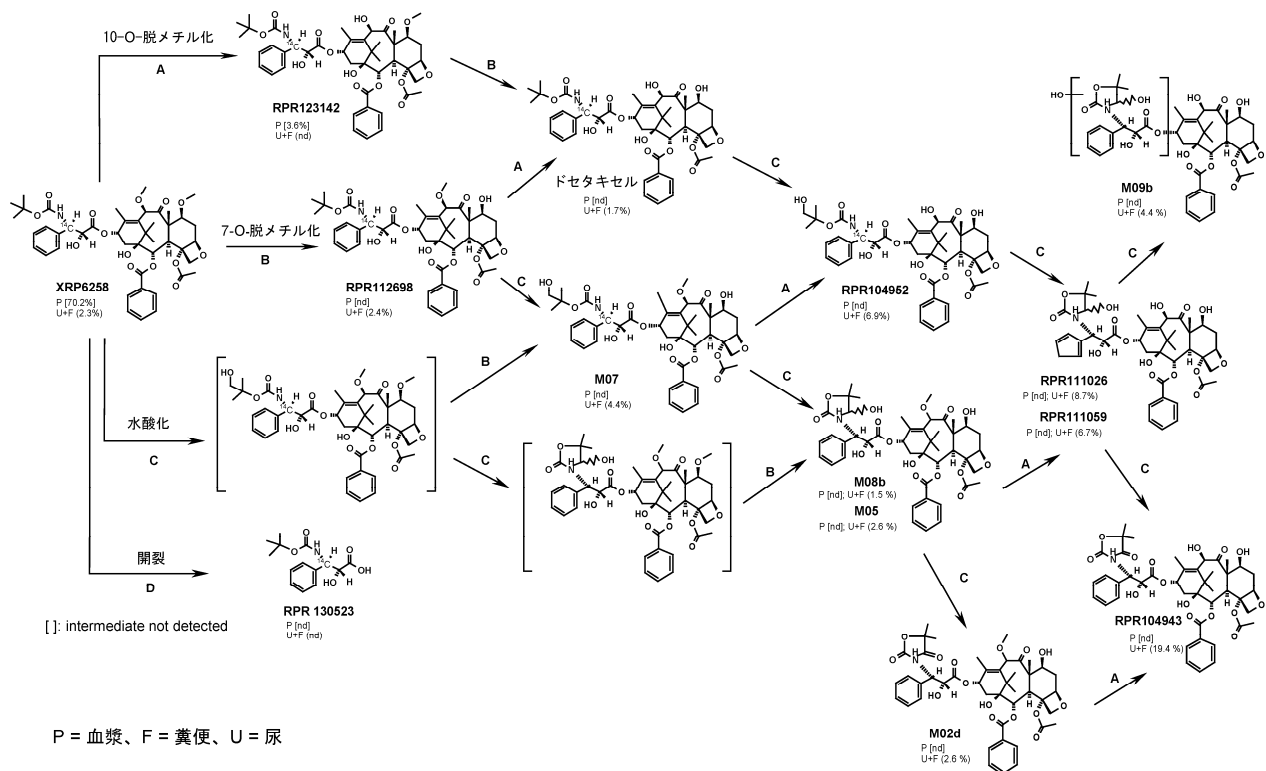
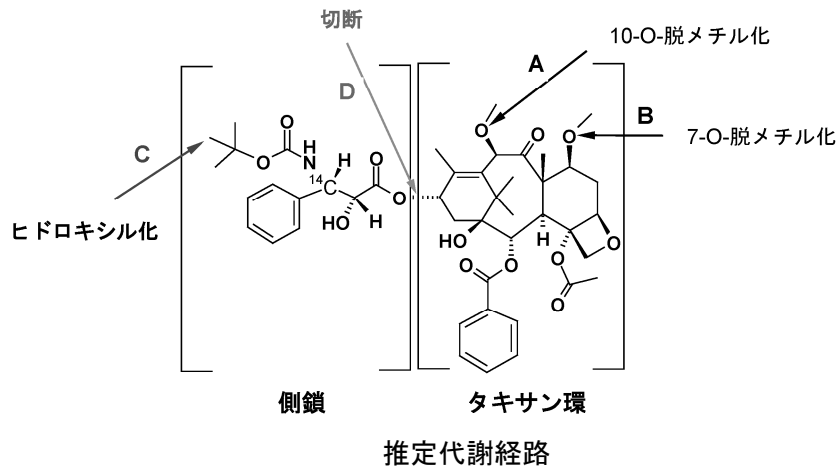
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路*23)

カバジタキセルは肝臓で広範に代謝される。ヒト血漿中には大部分がカバジタキセルとして存在した。ヒト血漿中ではカバジタキセル以外に7種の代謝物（3種の活性代謝物含む）が検出されたが、最も多い代謝物でも未変化体の5%程度であった。ヒトの尿中及び糞中には約20種の代謝物が排泄された。

ヒトにおける主な代謝経路は以下の通りである。

- 10-O-脱メチル化により RPR123142 (10-O-脱メチル-カバジタキセル)が生成する経路 (A)
- 7-O-脱メチル化により RPR112698 (7-O-脱メチル-カバジタキセル)が生成する経路 (B)
- 側鎖の tert-ブチル基が水酸化された後、側鎖が環化することにより、オキサゾリジン型化合物が生成する経路 (C)
- 開裂により、タキサン環が消失する経路 (D)



ヒトにおける推定代謝経路

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率^{*23)}

カバジタキセルは肝臓で広範に代謝され、主に CYP3A の寄与率は 80~90%であった。CYP2C8 による代謝は少なかった。(in vitro)

ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において、カバジタキセルの CYP3A 酵素阻害作用が認められたが、その他の CYP に対する阻害作用は認められなかった。また、カバジタキセルによる CYP1A、CYP2C9 及び CYP3A の誘導作用は認められなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率^{*24)}

外国人固形腫瘍患者4例に¹⁴C-カバジタキセル25mg/m²を1時間で点滴静脈内投与した。ヒト血漿中には大部分がカバジタキセルとして存在した。ヒト血漿中ではカバジタキセル以外に7種の代謝物(3種の活性代謝物含む)が検出されたが、最も多い代謝物でも未変化体の5%程度であった。ドセタキセルを含む3種のカバジタキセル活性代謝物の in vitro 腫瘍細胞増殖阻害作用はカバジタキセルと同程度であった。しかし、これらの代謝物は、カバジタキセルと比較して血漿中濃度が低いことを考慮すると、カバジタキセルの in vivo 効果への寄与はわずかであると考えられた。

7. 排泄

外国人固形腫瘍患者 4 例に ¹⁴C-カバジタキセル 25mg/m² を 1 時間で点滴静脈内投与したとき、投与量の約 80%が 2 週間以内に排泄された。カバジタキセルは主に代謝物として糞中に排泄された(投与量の 76%)。一方、尿中排泄は 3.7%以下であり、2.3%が未変化体であった^{*25)}。

8. トランスポーターに関する情報

カバジタキセルはげっ歯類の血液脳関門における輸送体蛋白質である P-糖蛋白質 (P-gp) の基質であり、OATP1B1の阻害作用を示した^{*27)}。

In vitro 試験において、カバジタキセルは P-gp、BCRP 又は MRP を介した輸送を阻害しなかったが、臨床試験の C_{max} よりはるかに高い濃度で P-gp を介する輸送を強力に阻害することが示された。しかし、in vivo 試験においてカバジタキセルを25mg/m²の用量で投与したとき、P-gp、BCRP、MRP の基質との相互作用は起こる可能性は低いことが示唆された。

カバジタキセルは BCRP の基質ではないが、ヒト MRP2の弱い基質であることが示された。また、カバジタキセルは MRP1又は MRP2の阻害剤ではないが、BCRP を介するメトトレキサートの輸送を臨床試験の C_{max} よりはるかに高い濃度で阻害した^{*26)}。

In vitro 試験において、カバジタキセルは OCT1に対して阻害を示さず、OATP1B3及び OATP1B1 に対しては、それぞれ臨床でみられた最高濃度の15倍及び5倍の濃度で輸送阻害作用が認められた。したがってカバジタキセルは、臨床使用において OCT1及び OATP1B3を介した輸送を阻害しないと推定された。しかし併用投与した OATP1B1の基質とは、カバジタキセルの C_{max} 付近である点滴静注中(1時間)及び点滴静注終了後20分までは相互作用が生じる可能性があると考えられた^{*27)}。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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

カバジタキセルの腎臓からの排泄は少ない（投与量の2.3%）。外国人進行性固形癌（前立腺癌を含む）患者における母集団薬物動態解析（170例）で、軽度の腎障害患者（CLcr：50～80mL/min、59例）から中等度の腎障害患者（CLcr：30～50mL/min、14例）では腎機能正常患者と比べ薬物動態に大きな影響はみられなかった*11）。

また、程度の異なる腎障害を有する外国人固形腫瘍患者（腎機能正常患者（CLcr：>80 mL/min/1.73m²、8例）、中等度の腎障害患者（CLcr：30～50mL/min/1.73m²、8例）ならびに重度の腎障害患者（CLcr：<30mL/min/1.73m²、8例））を対象に、本剤を25mg/m²まで複数サイクル投与した薬物動態試験における本剤のクリアランスはそれぞれ33.5L/h/m²、28.9L/h/m²及び29.6L/h/m²であった。なお、末期腎障害患者（CLcr：<15mL/min/1.73m²）における十分なデータは得られていない。

11. その他

該当しない

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

好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血等の重篤な骨髄抑制があらわれ、その結果重症感染症等により死亡に至る例が報告されている。本剤は、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投与すること。また、下記の患者には投与しない等、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
- ・ 肝機能障害を有する患者

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。[2.1-2.4、8.1、9.1.1、9.3 参照]

(解説)

本剤の使用により、好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血等の骨髄抑制が高頻度で認められている。（骨髄抑制の発現状況については「重要な基本的注意」の解説を参照）。

国内第Ⅰ相臨床試験では、投与期間中又は本剤最終投与後30日以内の死亡例の報告はなかった。海外第Ⅲ相臨床試験では、371例中18例の死亡例が報告されており、そのうち以下の事象による死亡は本剤との因果関係が否定されなかった。

腎不全及び好中球減少性敗血症：各2例

心停止、真菌性敗血症、敗血症、敗血症性ショック、血小板減少症、好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血、呼吸不全、腸炎、腹痛及び急性腎不全：各1例

また、本項に示した患者を含め、本剤には投与禁忌となる患者が設定されている（本頁「禁忌」の項参照）。本剤投与にあたっては、「禁忌」及び「使用上の注意」を熟読し、適応患者の選択を行うこと。

また、本剤による治療に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分に説明し、同意を得た上で、投与を開始すること。

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 肝機能障害を有する患者 [1.、9.3、17.1.2 参照]

2.5 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。]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- 2.1 このような患者では、本剤投与により骨髄抑制が増悪し、それに伴い重症感染症等を併発するおそれがある。

＜参考＞

臨床試験における除外基準を以下に示す。

国内第Ⅰ相臨床試験：好中球数 2000/mm³ 未満、血小板数 < 100 × 10⁹/L

海外第Ⅲ相臨床試験：好中球数 1500/mm³ 未満、血小板数 < 100 × 10⁹/L

- 2.2 このような患者では本剤投与による骨髄抑制に伴い、感染症が増悪するおそれがある。
- 2.3 このような患者では本剤投与による骨髄抑制に伴い、症状が悪化するおそれがある。
- 2.4 本剤は主に肝臓で代謝されるため、このような患者では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。なお、国内第Ⅰ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験において肝機能障害のある患者は除外されていたため、このような患者での使用経験は限られているが、海外では、このような患者で好中球減少症、敗血症等による死亡例を含む重篤な副作用の発現や副作用の増悪が報告されている。

＜参考＞

海外第Ⅲ相臨床試験における除外基準を以下に示す。

- ・総ビリルビンが各施設基準値上限以上
- ・ALT/AST が各施設基準値上限の 1.5 倍以上

＜参考＞肝機能障害を有する患者での使用経験（海外症例）

患者背景	
性別・年齢	男性・70歳代
既往歴	冠動脈バイパス移植（6年前）・体重減少、合併症：疲労・転移部痛・ヘモグロビン低値
日数	内容
初回投与日	総ビリルビンGrade1、AST Grade2、ALT Grade0。前立腺癌に対してカバジタキセル25mg/m ² +プレドニゾロン10mgを投与。
初回投与後9日	下痢Grade1、心不全Grade4、心房細動Grade3、敗血症Grade4、嘔吐Grade1が発現。
初回投与後14日	浮腫Grade3が発現
初回投与後16日	敗血症（Grade5）のために死亡した。心不全、心房細動、敗血症は重篤な有害事象として報告された。 [カバジタキセルとの因果関係] 敗血症：あり 心不全、心房細動：なし

- 2.5 このような患者では、本剤投与により重篤な過敏症があらわれるおそれがある。
なお、本剤は添加物として1バイアルあたり1.56gのポリソルベート80を含有している。

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

- 8.1 重篤な骨髄抑制が高頻度にあられるので、下記の点に留意すること。[1.、7.4、9.1.1、9.8、11.1.1 参照]
- ・本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用を、最新のガイドライン等を参考に考慮すること。
 - ・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。
- 8.2 本剤投与により、全身の発疹や紅斑、血圧低下、気管支痙攣等を含む重篤な過敏反応があらわれることがある。特に本剤の初回及び 2 回目の投与中は患者の状態を注意深く観察すること。過敏反応は本剤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、心電図等）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。重篤な過敏反応があらわれた場合は、直ちに本剤投与を中止し適切な処置を行うこと。本剤投与により重篤な過敏反応を起こした患者には再投与しないこと。[7.2 参照]
- 8.3 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行うこと。[11.1.2 参照]
- 8.4 不整脈があらわれることがあるので、本剤投与中は十二誘導心電図検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.6 参照]
- 8.5 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は肝機能検査の実施等、観察を十分に行うこと。[11.1.10 参照]

(解説)

- 8.1 本剤投与により、好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血等の骨髄抑制が高頻度で認められている。国内第 I 相臨床試験及び海外第 III 相臨床試験における関連する副作用の発現状況は以下のとおりであった。

●国内第 I 相臨床試験

	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	100% (44/44例)	100% (44/44例)
発熱性好中球減少症	54.5% (24/44例)	54.5% (24/44例)
白血球減少症	4.5% (2/44例)	2.3% (1/44例)
貧血	29.5% (13/44例)	25.0% (11/44例)

●海外第 III 相臨床試験

	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	21.8% (81/371例)	21.3% (79/371例)
発熱性好中球減少症	7.5% (28/371例)	7.5% (28/371例)
貧血	8.4% (31/371例)	2.7% (10/371例)
白血球減少症	5.1% (19/371例)	3.8% (14/371例)
血小板減少症	5.1% (19/371例)	2.2% (8/371例)
リンパ球減少症	0.3% (1/371例)	0.3% (1/371例)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内第 I 相臨床試験での本剤 25mg/m² 投与群（44 例）における好中球減少症の発現時期は以下のとおりであった。

	G-CSF 投与あり (124 サイクル)	G-CSF 投与なし (19 サイクル)
	中央値 (範囲)	
投与から Nadir までの期間 (日)	9 (6-16)	13 (7-14)
Nadir 時の好中球数 (/mm ³)	154 (0-1,270)	785 (10-1,490)
Nadir から 1500/mm ³ を超えるまでに要した期間 (日)	4.5 (1-22)	7 (4-21)

サイクル中に少なくとも 3 回の血液検査を行うことが規定されていた。

25mg/m² 投与時、289/338 サイクル (85.5%) で G-CSF を投与。

G-CSF 投与は、医師の判断により行われた。

これらを踏まえ、本剤投与中は定期的に血液検査等を行うとともに、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

また、本剤は、市販後（平成26年9月4日販売開始から平成26年12月17日時点）208例に投与され、発熱性好中球減少症（以下、「FN」）の国内症例が35例（うち重篤28例）報告されており、FN の発現頻度は16.8% (35/208例) であった。その中に、5例の死亡例が含まれていた。FN で死亡に至った5例は、いずれも FN のリスク因子を有する症例に対し本剤が使用された症例であり、また、FN に対する適切な抗生剤投与が直ちに行われていない症例等も含まれていたことから、本剤の投与にあたっては最新のガイドライン等を参考に FN に対する適切な管理を行う必要があるため設定した。

<参考：主な国内のガイドライン>

- ・「G-CSF 適正使用ガイドライン（日本癌治療学会編）」
- ・「発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン（日本臨床腫瘍学会編）」

8.2 本剤投与により過敏反応があらわれるおそれがあることから、前投薬を規定している（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）。

なお、海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第 I 相臨床試験でアナフィラキシーショック等重篤な過敏反応の副作用の報告はないが、海外第Ⅲ相臨床試験で過敏症（Grade1-2）が4例報告されている。

8.3 海外第Ⅲ相臨床試験で腎不全及び急性腎不全が各2例報告されている。

8.4 海外第Ⅲ相臨床試験で心房細動、心停止、頻脈が各1例、国内第 I 相臨床試験で心房細動が1例報告されている。

8.5 海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第 I 相臨床試験では報告はないが、海外市販後に本剤と因果関係が否定できない症例が報告されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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.、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 以下の発熱性好中球減少症のリスク因子を有する患者

- ・ 65 歳以上
- ・ Performance Status 不良
- ・ 発熱性好中球減少症の既往歴
- ・ 広範囲放射線照射等の強い前治療歴
- ・ 腫瘍の骨髄浸潤 等

特に G-CSF 製剤の予防投与（一次予防）を考慮すること。重篤な骨髄抑制が高頻度にあられるおそれがある。

9.1.3 間質性肺疾患又はその既往歴のある患者

症状を増悪させるおそれがある。 [11.1.16 参照]

9.1.4 浮腫のある患者

浮腫を増悪させるおそれがある。 [11.1.14 参照]

9.1.5 アルコールに過敏な患者

本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。本剤の添付溶解液はエタノールを含有するため、アルコールの中樞神経系への影響が強くあらわれるおそれがある。

(解説)

9.1.1 重篤な骨髄抑制のある患者には本剤の投与は禁忌である。（「2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

骨髄抑制のある患者では、本剤投与により症状が悪化し重症感染症等を併発するおそれがあるので、慎重に投与すること。（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

9.1.3 本剤投与により間質性肺疾患があらわれることがあり、罹患している又は既往歴のある患者では、本剤投与により症状を悪化させるおそれがある。

9.1.4 本剤投与により浮腫があらわれることがあり、浮腫を認める患者では、本剤投与により症状を悪化させるおそれがある。

9.1.5 本剤の添付溶解液は1バイアル(4.5mL)中、日局エタノールを573.3mg含有している。アルコールに過敏な患者に投与した場合、アルコールの中樞神経系への影響が強くあらわれるおそれがある。投与前に問診等によりアルコール過敏の有無を確認し、本剤の適用を慎重に判断すること。アルコールに過敏な患者に投与する場合は、点滴中も患者の状態をよく観察し、点滴終了後はしばらく安静にする等の対応を行うこと。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。肝機能障害を有する患者に本剤を投与した場合、好中球減少症、敗血症等による死亡例を含む重篤な副作用の発現や副作用の増悪が認められている。 [1.、2.4、17.1.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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。

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(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

(8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用の発現に注意すること。海外第3相臨床試験において、65歳以上の患者では、それ以外の患者に比べ疲労、好中球減少症、無力症、発熱、浮動性めまい、尿路感染、脱水等の副作用が、また Grade3以上では好中球減少症及び発熱性好中球減少症等の副作用が多く認められた。国内第1相臨床試験において、65歳以上の患者では、それ以外の患者に比べ末梢性浮腫、嘔吐、腹部膨満等の副作用が、また Grade3以上では悪心、発熱性好中球減少症、血小板減少症、食欲減退等の副作用が多く認められた。 [8.1、11.1.1参照]

(解説)

9.8 国内外の臨床試験において、65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者で多く認められた副作用を記載した。高齢者に本剤を投与する際は、特にこれらの副作用の発現に注意すること。

<国内第I相臨床試験：TED11576試験>

●65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者で10%以上高い頻度で認められた副作用
(全 Grade)

	65歳未満 (14/44例)	65歳以上 (30/44例)
末梢性浮腫	0%	20.0%
嘔吐	7.1%	26.7%
腹部膨満	0%	10%

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者で5%以上高い頻度で認められた Grade3 以上の副作用

	65歳未満（14/44例）	65歳以上（30/44例）
悪心	0%	10.0%
発熱性好中球減少症	50.0%	56.7%
血小板減少症	0%	6.7%
食欲減退	0%	6.7%

<海外第Ⅲ相臨床試験：EFC6193試験>

- 65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者で5%以上高い頻度で認められた副作用（全 Grade）

	65歳未満（131/371例）	65歳以上（240/371例）
疲労	29.8%	40.4%
好中球減少症	17.6%	24.2%
無力症	14.5%	23.8%
発熱	7.6%	14.6%
浮動性めまい	4.6%	10.0%
尿路感染	3.1%	9.6%
脱水	1.5%	6.7%

- 65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者で高い頻度で認められた Grade3 以上の副作用

	65歳未満（131/371例）	65歳以上（240/371例）
好中球減少症（臨床検査値異常）	73.3%	86.3%
好中球減少症	16.8%	23.8%
発熱性好中球減少症	6.1%	8.3%

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A で代謝される。 [16.7.1参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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
CYP3A を強く阻害する薬剤 ケトコナゾール（注射剤、経口剤は国内未承認） イトラコナゾール クラリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル ボリコナゾール 等 [16.7.1 参照]	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ので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮することが望ましい。併用が必要な場合は副作用の発現に十分注意し、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	これら薬剤の強い CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A を強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン 等 [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮することが望ましい。	これら薬剤の強い CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

（解説）

10.2 カバジタキセルは肝臓で広範に代謝され、代謝酵素として主に CYP3A が寄与している（80～90%）。

また、*in vitro* 試験で、本剤は P-糖蛋白の基質であること、また OATP1B1 を阻害することが示されている*27)。

(1) CYP3A を強く阻害する薬剤*12)

カバジタキセルは主に CYP3A で代謝されるため、併用により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。外国人進行性固形癌患者に、強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール（400mg 1日1回）を反復併用投与したとき、カバジタキセルのクリアランスが20%低下した。この低下は AUC の25%の増加に相当する。なお、中等度の CYP3A 阻害剤であるアプレピタントと併用したとき、カバジタキセルのクリアランス及び曝露量に影響は認められなかった。強力な CYP3A 阻害剤と本剤との併用は避け、代替薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用する場合は上述の試験結果等を参考に、本剤の減量を考慮すること。

(2) CYP3A を強く誘導する薬剤*12)

カバジタキセルは主に CYP3A で代謝されるため、併用により本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシン（600mg 1日1回）を外国人進行性固形癌患者に反復併用投与したとき、カバジタキセルのクリアランスが21%増加した。この増加は AUC の17%の減少に相当する。これら薬剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。

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

好中球減少症（30.1%）、発熱性好中球減少症（12.5%）、貧血（10.6%）、白血球減少症（7.0%）、リンパ球減少症（0.2%）、血小板減少症（5.5%）等の骨髄抑制があらわれ、その結果、好中球減少性敗血症（0.7%）、敗血症性ショック（0.7%）等を併発する例も報告されている。発熱性好中球減少症が発現した場合は、適切な抗生剤の使用について、最新のガイドライン等を参考にすること。特に、体表面積の小さい患者及び高齢者では、好中球減少症、発熱性好中球減少症等の骨髄抑制の発現頻度が高かったとの報告がある。〔7.4、8.1、9.1.1、9.8参照〕

11.1.2 腎不全（1.0%）

腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。

〔8.3参照〕

11.1.3 消化管出血（1.0%）、消化管穿孔（頻度不明）、イレウス（0.2%）、重篤な腸炎（0.5%^{注）}）

消化管出血、消化管穿孔、イレウス、重篤な腸炎等があらわれることがある。

11.1.4 重篤な下痢（5.1%^{注）}）

電解質異常、脱水等の異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。〔7.4参照〕

11.1.5 感染症（16.1%）

敗血症、肺炎等の感染症があらわれることがある。感染症が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。〔7.4参照〕

11.1.6 不整脈（1.0%）

〔8.4参照〕

11.1.7 心不全（頻度不明）

11.1.8 アナフィラキシーショック（頻度不明）

11.1.9 末梢神経障害（13.3%）

〔7.4参照〕

11.1.10 肝不全（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）

〔8.5参照〕

11.1.11 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）

血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

11.1.12 急性膵炎（頻度不明）

11.1.13 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

11.1.14 心タンポナーデ（頻度不明）、浮腫（3.9%）、体液貯留（頻度不明）

〔9.1.4参照〕

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.15 心筋梗塞（頻度不明）、静脈血栓塞栓症（1.2%）

11.1.16 間質性肺疾患

肺臓炎（頻度不明）、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）等があらわれることがある。[9.1.3参照]

11.1.17 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

11.1.18 重篤な口内炎等の粘膜炎（頻度不明）

11.1.19 血管炎（頻度不明）

注）Grade3以上の副作用から頻度を算出した。

（解説）

- 11.1.1 海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅰ相臨床試験において、これらの副作用が報告されている（「重要な基本的注意」の解説参照）。本剤投与中は定期的に検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（本剤の用量調節については〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- 11.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験で腎不全及び急性腎不全が各2例報告されている。
- 11.1.3 消化管出血については、海外第Ⅲ相臨床試験で直腸出血が2例、肛門出血が1例、国内第Ⅰ相臨床試験で痔出血が1例報告されている。また、海外第Ⅲ相臨床試験でイレウスが1例、腸炎及び盲腸炎（Grade3以上）が各1例報告されている。
- 11.1.4 Grade3以上の下痢が、海外第Ⅲ相臨床試験で19例、国内第Ⅰ相臨床試験で2例報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（本剤の用量調節については〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- 11.1.5 敗血症、肺炎等の感染症が、海外第Ⅲ相臨床試験で43例、国内第Ⅰ相臨床試験で11例報告されている。
- 11.1.6 海外第Ⅲ相臨床試験で心房細動、心停止、頻脈が各1例、国内第Ⅰ相臨床試験で心房細動が1例報告されている。
- 11.1.7、11.1.8 海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅰ相臨床試験では報告はないが、海外市販後に本剤と因果関係が否定できない症例が報告されている。
- 11.1.9 海外第Ⅲ相臨床試験で末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、多発ニューロパチーがそれぞれ26例、16例及び1例、国内第Ⅰ相臨床試験で末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチーがそれぞれ1例、10例及び1例報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（本剤の用量調節については〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- 11.1.10～11.1.13 海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅰ相臨床試験では報告はないが、海外市販後に本剤と因果関係が否定できない症例が報告されている。
- 11.1.14 浮腫については、海外第Ⅲ相臨床試験で末梢性浮腫、浮腫、顔面浮腫がそれぞれ5例、2例及び2例、国内第Ⅰ相臨床試験で末梢性浮腫、浮腫がそれぞれ6例及び1例報告されている。心タンポナーデ及び体液貯留については海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅰ相臨床試験では報告はないが、海外市販後に本剤と因果関係が否定できない症例が報告されている。
- 11.1.15 海外第Ⅲ相臨床試験で深部静脈血栓症、頸静脈血栓症、肺塞栓症が各1例、国内第Ⅰ相臨床試験で深部静脈血栓症、肺塞栓症が各1例報告されている。心筋梗塞については海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅰ相臨床試験では報告はないが、海外市販後に本剤と因果関係が否定できない症例が報告されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.16 肺臓炎及び急性呼吸窮迫症候群については海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅰ相臨床試験では報告はないが、海外市販後に本剤と因果関係が否定できない症例が報告されている。なお、国内第Ⅰ相臨床試験で、間質性肺疾患が1例報告されている。

11.1.17～11.1.19 類薬（ドセタキセル）で知られている重大な副作用として記載されていた事象（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、血管炎について、国内で市販後に本剤との関連性が否定できない症例が認められたことから、本剤における重大な副作用として注意喚起を行うこととした。

<参考>重大な副作用の初期症状

重大な副作用	初期症状
骨髄抑制	発熱、咽頭痛、倦怠感、感染、紫斑出血、点状出血、鼻出血、歯肉出血、顔面蒼白、貧血、疲労感、めまい、下痢、口内炎など
腎不全	乏尿、無尿、浮腫、倦怠感など
消化管出血、消化管穿孔	胃のもたれ感、食欲低下、胸やけ、腹部重圧感、空腹時の心窩部痛、突然の吐血・下血、貧血症状など
イレウス	腹部膨満、嘔気、嘔吐、腹痛、便秘など
重篤な腸炎	水様性下痢、腹痛、下血、食欲不振、悪心、嘔吐、脱水、全身衰弱など
重篤な下痢	下痢、裏急後重、粘液便、脱水症状、口渇、強い倦怠感・脱力感、手足のしびれ感など
感染症	発熱、喉の痛み、咳、痰、胸痛、呼吸困難、排尿時痛、血尿、濃尿、頭痛、嘔吐、疲労感、発汗、頻呼吸、頻脈、発疹、筋肉痛、関節痛、痒み、紅斑・小水疱の出現など
不整脈	めまい、息切れ、ふらつき、動悸、胸痛、胸部不快感、疲労感、失神、意識障害など
心不全	疲労感、息切れ、下肢のむくみなど
アナフィラキシーショック	呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管浮腫、胸痛、潮紅など
末梢神経障害	手や足のしびれ感、痛みなどの異常感覚など
肝不全	全身倦怠感、嘔気、嘔吐、食欲不振、腹部不快感、瘙痒感、褐色尿、白目や皮膚が黄色くなる、意識障害など
肝機能障害	発熱、発疹、全身倦怠感、嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、腹痛、腹部不快感、瘙痒感、褐色尿、白目や皮膚が黄色くなるなど
播種性血管内凝固症候群（DIC）	皮下出血斑、鼻血、口腔内出血、血尿、下血、結膜出血等の出血症状、意識障害、呼吸困難、動悸、息切れ、乏尿、黄疸などの臓器症状の持続、あるいは急激な悪化など
急性膵炎	上腹部の激痛発作、背部痛、悪心、嘔吐など
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）	発熱（38℃以上）、眼の充血・眼脂、口唇のびらん・疼痛、外陰部のびらん、咽頭痛、排尿排便時痛、呼吸苦、皮疹など
心タンポナーデ	呼吸困難、咳嗽、胸痛、疲れやすさなど
浮腫、体液貯留	顔面・下肢・全身などのむくみ、体重増加、労作時息切れなど
心筋梗塞	胸痛、不安、脱力感、吐き気、嘔吐など
静脈血栓塞栓症	急激な片側下肢（まれに上肢）の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感、胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・喀血、ショック、意識消失など
間質性肺疾患	呼吸困難、発熱、乾性咳嗽、息切れなど
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）	頭痛、嘔気、嘔吐、めまい、食欲不振、倦怠感、昏睡、痙攣など
重篤な口内炎等の粘膜炎	口腔内の疼痛・違和感・出血・冷温水痛、口腔乾燥、口腔粘膜の発赤・腫脹、開口障害、咀嚼障害、嚥下障害、味覚障害、口腔粘膜の紅斑・びらん・アフタなど
血管炎	発疹、硬結を伴う紫斑、斑点状丘疹、水疱、蕁麻疹、潰瘍、倦怠感、発熱、関節痛、筋肉痛など

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用					
	20%以上	5~20%未満	1~5%未満	1%未満	頻度不明
免疫系			過敏症		
代謝・栄養系		食欲減退	脱水		
精神系			不眠症		
神経系		味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、頭痛、嗜眠、感覚鈍麻		
眼			流涙増加		
血管			低血圧、潮紅、起立性低血圧	高血圧、ほてり	
呼吸器			呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛	
消化器	悪心	嘔吐、便秘	腹痛、消化不良、上腹部痛、口内炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、腹部膨満、歯周病	痔核、口腔内痛	
皮膚		脱毛症	皮膚乾燥、爪の障害、発疹、紅斑		
筋骨格系			筋痙縮、四肢痛、筋力低下、関節痛、筋肉痛	筋骨格痛、背部痛	
腎臓・泌尿器			血尿、排尿困難	尿失禁、出血性膀胱炎、水腎症、尿閉	
全身	疲労	無力症	粘膜の炎症、発熱、倦怠感、インフルエンザ様疾患	疼痛	
臨床検査			体重減少、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	ヘモグロビン減少、トランスアミナーゼ上昇、体重増加、γ-GTP 上昇、血中ビリルビン増加	
その他					Radiation Recall 現象

(解説)

11.2 発現頻度は海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅰ相臨床試験における副作用（全 Grade）の集計に基づく。なお、これら国内外試験で共に認められておらず、海外市販後でのみ認められている場合は頻度不明とした。

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

国内臨床試験副作用一覧(国内第 I 相臨床試験：TED11576 試験)

投与量	20mg/m ²		25mg/m ²	
症例数	4 例		44 例	
自他覚的症状の種類	発現例数 (%)		発現例数 (%)	
	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)
全副作用	3 (75.0%)	3 (75.0%)	44 (100%)	44 (100%)
感染症および寄生虫症	1 (25.0%)	0	11 (25.0%)	4 (9.1%)
歯肉炎	0	0	2 (4.5%)	0
肺炎	0	0	2 (4.5%)	1 (2.3%)
細菌性気管支炎	0	0	1 (2.3%)	0
気管支肺炎	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (2.3%)	0
帯状疱疹	0	0	1 (2.3%)	0
インフルエンザ	0	0	1 (2.3%)	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (2.3%)	0
壊死性筋膜炎	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (2.3%)	0
慢性中耳炎	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)
咽頭炎	0	0	1 (2.3%)	0
細菌性肺炎	0	0	1 (2.3%)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)
上気道感染	0	0	1 (2.3%)	0
尿路感染	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)
膀胱炎	1 (25.0%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (75.0%)	3 (75.0%)	44 (100%)	44 (100%)
好中球減少症	3 (75.0%)	3 (75.0%)	44 (100%)	44 (100%)
発熱性好中球減少症	3 (75.0%)	3 (75.0%)	24 (54.5%)	24 (54.5%)
貧血	2 (50.0%)	2 (50.0%)	13 (29.5%)	11 (25.0%)
白血球減少症	0	0	2 (4.5%)	1 (2.3%)
血小板減少症	0	0	2 (4.5%)	2 (4.5%)
代謝および栄養障害	2 (50.0%)	0	17 (38.6%)	2 (4.5%)
食欲減退	1 (25.0%)	0	16 (36.4%)	2 (4.5%)
低カリウム血症	0	0	1 (2.3%)	0
脱水	1 (25.0%)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (2.3%)	0
不眠症	0	0	1 (2.3%)	0
神経系障害	2 (50.0%)	0	19 (43.2%)	0
味覚異常	2 (50.0%)	0	12 (27.3%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (50.0%)	0	10 (22.7%)	0
頭痛	0	0	3 (6.8%)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (2.3%)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (2.3%)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (2.3%)	0
浮動性めまい	1 (25.0%)	0	0	0
傾眠	1 (25.0%)	0	0	0
眼障害	1 (25.0%)	0	5 (11.4%)	1 (2.3%)
白内障	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)
皮質白内障	0	0	1 (2.3%)	0
結膜出血	1 (25.0%)	0	1 (2.3%)	0
角膜びらん	0	0	1 (2.3%)	0
眼乾燥	0	0	1 (2.3%)	0

グレードは NCI-CTCAE v4.0 に準じる

MedDRA version 16.0 で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内臨床試験副作用一覧(国内第 I 相臨床試験：TED11576 試験) (続き)

投与量	20mg/m ²		25mg/m ²	
症例数	4 例		44 例	
自他覚的症状の種類	発現例数 (%)		発現例数 (%)	
	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)
心臓障害	0	0	2 (4.5%)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	1 (2.3%)	0
心房細動	0	0	1 (2.3%)	0
血管障害	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (4.5%)	1 (2.3%)
深部静脈血栓症	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)
ほてり	0	0	1 (2.3%)	0
潮紅	1 (25.0%)	0	0	0
起立性低血圧	1 (25.0%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0%)	1 (25.0%)	6 (13.6%)	1 (2.3%)
咳嗽	1 (25.0%)	0	3 (6.8%)	0
間質性肺疾患	0	0	1 (2.3%)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (2.3%)	0
湿性咳嗽	0	0	1 (2.3%)	0
肺塞栓症	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)
発声障害	1 (25.0%)	0	0	0
呼吸困難	1 (25.0%)	0	0	0
肺臓炎	1 (25.0%)	0	0	0
肺動脈血栓症	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	0
胃腸障害	1 (25.0%)	0	37 (84.1%)	5 (11.4%)
悪心	1 (25.0%)	0	21 (47.7%)	3 (6.8%)
下痢	1 (25.0%)	0	20 (45.5%)	2 (4.5%)
口内炎	1 (25.0%)	0	10 (22.7%)	0
嘔吐	1 (25.0%)	0	9 (20.5%)	0
便秘	0	0	8 (18.2%)	0
腹部膨満	0	0	3 (6.8%)	0
歯周病	0	0	3 (6.8%)	0
腹痛	0	0	2 (4.5%)	0
上腹部痛	1 (25.0%)	0	2 (4.5%)	0
腹部不快感	1 (25.0%)	0	1 (2.3%)	0
口唇炎	0	0	1 (2.3%)	0
口内乾燥	0	0	1 (2.3%)	0
十二指腸潰瘍	0	0	1 (2.3%)	0
心窩部不快感	0	0	1 (2.3%)	0
痔出血	0	0	1 (2.3%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (2.3%)	0
食道炎	0	0	1 (2.3%)	0
舌変色	0	0	1 (2.3%)	0
肛門出血	1 (25.0%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0%)	0	9 (20.5%)	0
脱毛症	0	0	4 (9.1%)	0
発疹	0	0	3 (6.8%)	0
皮膚炎	0	0	1 (2.3%)	0
皮膚乾燥	0	0	1 (2.3%)	0
紅斑	0	0	1 (2.3%)	0
皮下出血	0	0	1 (2.3%)	0

グレードは NCI-CTCAE v4.0 に準じる

MedDRA version 16.0 で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内臨床試験副作用一覧(国内第 I 相臨床試験：TED11576 試験) (続き)

投与量	20mg/m ²		25mg/m ²	
対象例数	4 例		44 例	
自他覚的症状の種類	発現例数 (%)		発現例数 (%)	
	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)
過角化	1 (25.0%)	0	1 (2.3%)	0
紫斑	0	0	1 (2.3%)	0
爪線状隆起	1 (25.0%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0%)	0	5 (11.4%)	0
筋肉痛	0	0	2 (4.5%)	0
関節痛	0	0	1 (2.3%)	0
背部痛	1 (25.0%)	0	1 (2.3%)	0
筋痙縮	1 (25.0%)	0	1 (2.3%)	0
筋攣縮	1 (25.0%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	4 (9.1%)	0
出血性膀胱炎	0	0	2 (4.5%)	0
血尿	0	0	2 (4.5%)	0
水腎症	0	0	2 (4.5%)	0
尿閉	0	0	2 (4.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0%)	0	31 (70.5%)	3 (6.8%)
疲労	2 (50.0%)	0	24 (54.5%)	3 (6.8%)
末梢性浮腫	0	0	6 (13.6%)	0
発熱	0	0	3 (6.8%)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (2.3%)	0
注射部位静脈炎	0	0	1 (2.3%)	0
浮腫	0	0	1 (2.3%)	0
胸部不快感	1 (25.0%)	0	0	0
注射部位反応	1 (25.0%)	0	0	0
倦怠感	1 (25.0%)	0	0	0
臨床検査	2 (50.0%)	2 (50.0%)	21 (47.7%)	10 (22.7%)
白血球数減少	2 (50.0%)	2 (50.0%)	8 (18.2%)	8 (18.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	6 (13.6%)	1 (2.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	5 (11.4%)	1 (2.3%)
体重減少	0	0	3 (6.8%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	2 (4.5%)	0
血小板数減少	0	0	2 (4.5%)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (2.3%)	0
C-反応性蛋白増加	0	0	1 (2.3%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)
尿検査異常	0	0	1 (2.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (25.0%)	0	0	0

グレードは NCI-CTCAE v4.0 に準じる
MedDRA version 16.0 で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内臨床試験臨床検査値異常一覧(国内第I相臨床試験：TED11576試験)

	投与量：20mg/m ²		投与量：25mg/m ²	
	対象例数：4例		対象例数：44例	
	発現例数(%)		発現例数(%)	
	全 Grade (%)	Grade 3 以上(%)	全 Grade (%)	Grade 3 以上(%)
貧血	4/4 (100%)	3/4 (75.0%)	44/44 (100%)	21/44 (47.7%)
好中球減少	4/4 (100%)	3/4 (75.0%)	44/44 (100%)	44/44 (100%)
白血球減少	4/4 (100%)	4/4 (100%)	44/44 (100%)	42/44 (95.5%)
リンパ球減少	4/4 (100%)	3/4 (75.0%)	39/44 (88.6%)	23/44 (52.3%)
血小板減少	1/4 (25.0%)	0/4	32/44 (72.7%)	3/44 (6.8%)
アルカリホスファターゼ増加	2/4 (50.0%)	1/4 (25.0%)	20/44 (45.5%)	6/44 (13.6%)
ALT(GPT)増加	3/4 (75.0%)	0/4	17/44 (38.6%)	1/44 (2.3%)
AST(GOT)増加	2/4 (50.0%)	0/4	21/44 (47.7%)	1/44 (2.3%)
高ビリルビン血症	1/4 (25.0%)	0/4	8/44 (18.2%)	0/44
低アルブミン血症	4/4 (100%)	0/4	41/44 (93.2%)	1/44 (2.3%)
血清クレアチニン増加	3/4 (75.0%)	0/4	41/44 (93.2%)	2/44 (4.5%)

グレードはNCI-CTCAE v4.0に準じる

海外臨床試験副作用一覧（海外第Ⅲ相臨床試験：EFC6193試験）

自他覚的症状の種類	発現例数 (%)			
	ジェブタナ投与群		ミトキサントロン投与群	
	対象例数：371例		対象例数：371例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	313 (84.4%)	152 (41.0%)	239 (64.4%)	57 (15.4%)
感染症および寄生虫症	43 (11.6%)	22 (5.9%)	18 (4.9%)	5 (1.3%)
鼻炎	4 (1.1%)	0	3 (0.8%)	0
上気道感染	4 (1.1%)	0	0	0
尿路感染	3 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)
好中球減少性敗血症	3 (0.8%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
肺炎	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	0
カンジダ症	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0
口腔カンジダ症	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0
膀胱炎	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0
感染	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0
肺感染	2 (0.5%)	0	0	0
好中球減少性感染	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
サルモネラ症	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
敗血症	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
敗血症性ショック	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
蜂巣炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)
帯状疱疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
肛門カンジダ症	1 (0.3%)	0	0	0
菌血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
医療機器関連感染	1 (0.3%)	0	0	0
真菌性敗血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
歯肉炎	1 (0.3%)	0	0	0
下気道感染	1 (0.3%)	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
骨髄炎	1 (0.3%)	0	0	0

グレードはNCI-CTCAE v3.0に準じる

MedDRA version 15.1で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外臨床試験副作用一覧（海外第Ⅲ相臨床試験：EFC6193試験）（続き）

自他覚的症状の種類	発現例数 (%)					
	ジェブタナ投与群			ミトキサントロン投与群		
	対象例数：371 例			対象例数：371 例		
	全	Grade	Grade 3 以上	全	Grade	Grade 3 以上
クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.3%)		1 (0.3%)	0		0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.3%)		1 (0.3%)	0		0
歯感染	1 (0.3%)		0	0		0
真菌性尿路感染	1 (0.3%)		1 (0.3%)	0		0
細菌感染	0		0	1 (0.3%)		1 (0.3%)
単純ヘルペス	0		0	1 (0.3%)		0
ヘルペスウイルス感染	0		0	1 (0.3%)		0
鼻咽頭炎	0		0	1 (0.3%)		0
口腔ヘルペス	0		0	1 (0.3%)		0
肺炎球菌性敗血症	0		0	1 (0.3%)		1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害	125 (33.7%)		111 (29.9%)	59 (15.9%)		34 (9.2%)
好中球減少症	81 (21.8%)		79 (21.3%)	38 (10.2%)		25 (6.7%)
貧血	31 (8.4%)		10 (2.7%)	14 (3.8%)		3 (0.8%)
発熱性好中球減少症	28 (7.5%)		28 (7.5%)	5 (1.3%)		5 (1.3%)
白血球減少症	19 (5.1%)		14 (3.8%)	11 (3.0%)		5 (1.3%)
血小板減少症	19 (5.1%)		8 (2.2%)	8 (2.2%)		0
リンパ球減少症	1 (0.3%)		1 (0.3%)	1 (0.3%)		1 (0.3%)
正色素性正球性貧血	1 (0.3%)		0	0		0
真性白血球系無形成	1 (0.3%)		1 (0.3%)	0		0
リンパ節症	0		0	1 (0.3%)		0
免疫系障害	4 (1.1%)		0	0		0
過敏症	4 (1.1%)		0	0		0
内分泌障害	2 (0.5%)		0	1 (0.3%)		0
クッシング様	2 (0.5%)		0	1 (0.3%)		0
代謝および栄養障害	54 (14.6%)		4 (1.1%)	36 (9.7%)		3 (0.8%)
食欲減退	46 (12.4%)		2 (0.5%)	32 (8.6%)		1 (0.3%)
脱水	9 (2.4%)		2 (0.5%)	4 (1.1%)		1 (0.3%)
高血糖	1 (0.3%)		0	1 (0.3%)		1 (0.3%)
高尿酸血症	1 (0.3%)		0	0		0
低カルシウム血症	0		0	1 (0.3%)		0
低カリウム血症	0		0	1 (0.3%)		0
精神障害	8 (2.2%)		1 (0.3%)	7 (1.9%)		0
不眠症	6 (1.6%)		0	5 (1.3%)		0
落ち着きのなさ	1 (0.3%)		0	0		0
自殺念慮	1 (0.3%)		1 (0.3%)	0		0
不安	0		0	3 (0.8%)		0
気分変化	0		0	1 (0.3%)		0
神経系障害	104 (28.0%)		3 (0.8%)	34 (9.2%)		2 (0.5%)
味覚異常	38 (10.2%)		0	14 (3.8%)		0
末梢性ニューロパチー	26 (7.0%)		1 (0.3%)	3 (0.8%)		1 (0.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	16 (4.3%)		1 (0.3%)	3 (0.8%)		0
浮動性めまい	15 (4.0%)		0	3 (0.8%)		0
錯感覚	12 (3.2%)		0	5 (1.3%)		0
頭痛	10 (2.7%)		0	5 (1.3%)		0
嗜眠	5 (1.3%)		1 (0.3%)	2 (0.5%)		0

グレードは NCI-CTCAE v3.0 に準じる

MedDRA version 15.1で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外臨床試験副作用一覧（海外第Ⅲ相臨床試験：EFC6193試験）（続き）

自他覚的症状の種類	発現例数 (%)					
	ジェブタナ投与群		ミトキサントロン投与群			
	対象例数：371 例		対象例数：371 例			
	全	Grade	Grade 3 以上	全	Grade	Grade 3 以上
感覚鈍麻	4 (1.1%)		0	0	0	0
失神	1 (0.3%)		0	1 (0.3%)		1 (0.3%)
無嗅覚	1 (0.3%)		0	0		0
記憶障害	1 (0.3%)		0	0		0
腓骨神経麻痺	1 (0.3%)		0	0		0
多発ニューロパチー	1 (0.3%)		0	0		0
失神寸前の状態	1 (0.3%)		0	0		0
傾眠	1 (0.3%)		0	0		0
平衡障害	0		0	1 (0.3%)		0
注意力障害	0		0	1 (0.3%)		0
神経毒性	0		0	1 (0.3%)		0
末梢性運動ニューロパチー	0		0	1 (0.3%)		0
振戦	0		0	1 (0.3%)		0
眼障害	11 (3.0%)		0	8 (2.2%)		1 (0.3%)
流涙増加	5 (1.3%)		0	3 (0.8%)		0
羞明	2 (0.5%)		0	0		0
眼乾燥	1 (0.3%)		0	2 (0.5%)		0
結膜炎	1 (0.3%)		0	0		0
眼刺激	1 (0.3%)		0	0		0
夜盲	1 (0.3%)		0	0		0
霧視	0		0	2 (0.5%)		0
眼脂	0		0	1 (0.3%)		0
緑内障	0		0	1 (0.3%)		1 (0.3%)
耳および迷路障害	0		0	1 (0.3%)		0
耳鳴	0		0	1 (0.3%)		0
心臓障害	6 (1.6%)		2 (0.5%)	9 (2.4%)		1 (0.3%)
左室機能不全	1 (0.3%)		0	5 (1.3%)		1 (0.3%)
動悸	1 (0.3%)		0	1 (0.3%)		0
心房細動	1 (0.3%)		1 (0.3%)	0		0
徐脈	1 (0.3%)		0	0		0
心停止	1 (0.3%)		1 (0.3%)	0		0
頻脈	1 (0.3%)		0	0		0
心毒性	0		0	2 (0.5%)		0
洞性頻脈	0		0	1 (0.3%)		0
血管障害	21 (5.7%)		5 (1.3%)	6 (1.6%)		1 (0.3%)
低血圧	6 (1.6%)		2 (0.5%)	4 (1.1%)		1 (0.3%)
潮紅	4 (1.1%)		0	0		0
起立性低血圧	4 (1.1%)		0	0		0
高血圧	3 (0.8%)		1 (0.3%)	1 (0.3%)		0
ほてり	2 (0.5%)		0	0		0
深部静脈血栓症	1 (0.3%)		1 (0.3%)	0		0
頸静脈血栓症	1 (0.3%)		1 (0.3%)	0		0
不安定血圧	1 (0.3%)		0	0		0
静脈炎	0		0	1 (0.3%)		0

グレードは NCI-CTCAE v3.0 に準じる

MedDRA version 15.1 で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外臨床試験副作用一覧（海外第Ⅲ相臨床試験：EFC6193試験）（続き）

自他覚的症状の種類	発現例数 (%)							
	ジェブタナ投与群		ミトキサントロン投与群					
	対象例数：371 例		対象例数：371 例					
	全	Grade	Grade 3 以上	全	Grade	Grade 3 以上		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23	(6.2%)	4	(1.1%)	9	(2.4%)	3	(0.8%)
呼吸困難	13	(3.5%)	2	(0.5%)	2	(0.5%)	1	(0.3%)
口腔咽頭痛	2	(0.5%)	0		4	(1.1%)	0	
咳嗽	2	(0.5%)	0		1	(0.3%)	0	
肺塞栓症	1	(0.3%)	1	(0.3%)	2	(0.5%)	2	(0.5%)
鼻漏	1	(0.3%)	0		1	(0.3%)	0	
鼻出血	1	(0.3%)	0		0		0	
咯血	1	(0.3%)	0		0		0	
呼吸不全	1	(0.3%)	1	(0.3%)	0		0	
咽喉刺激感	1	(0.3%)	0		0		0	
胃腸障害	208	(56.1%)	30	(8.1%)	114	(30.7%)	1	(0.3%)
下痢	135	(36.4%)	19	(5.1%)	26	(7.0%)	1	(0.3%)
悪心	106	(28.6%)	6	(1.6%)	69	(18.6%)	0	
嘔吐	57	(15.4%)	5	(1.3%)	22	(5.9%)	0	
便秘	30	(8.1%)	2	(0.5%)	25	(6.7%)	0	
腹痛	15	(4.0%)	4	(1.1%)	2	(0.5%)	0	
消化不良	14	(3.8%)	0		0		0	
上腹部痛	8	(2.2%)	0		0		0	
口内炎	6	(1.6%)	0		9	(2.4%)	0	
胃食道逆流性疾患	5	(1.3%)	0		0		0	
口内乾燥	4	(1.1%)	0		1	(0.3%)	0	
腹部膨満	3	(0.8%)	1	(0.3%)	0		0	
痔核	3	(0.8%)	0		0		0	
口腔内痛	3	(0.8%)	0		0		0	
胃炎	2	(0.5%)	0		3	(0.8%)	0	
鼓腸	2	(0.5%)	0		1	(0.3%)	0	
口唇乾燥	2	(0.5%)	0		0		0	
直腸出血	2	(0.5%)	1	(0.3%)	0		0	
腹部不快感	1	(0.3%)	0		2	(0.5%)	0	
アフタ性口内炎	1	(0.3%)	0		2	(0.5%)	0	
空気嚥下	1	(0.3%)	0		0		0	
肛門出血	1	(0.3%)	0		0		0	
肛門そう痒症	1	(0.3%)	0		0		0	
盲腸炎	1	(0.3%)	1	(0.3%)	0		0	
腸炎	1	(0.3%)	1	(0.3%)	0		0	
変色便	1	(0.3%)	0		0		0	
胃潰瘍	1	(0.3%)	1	(0.3%)	0		0	
胃腸障害	1	(0.3%)	0		0		0	
消化器痛	1	(0.3%)	0		0		0	
イレウス	1	(0.3%)	1	(0.3%)	0		0	
口唇潰瘍	1	(0.3%)	0		0		0	
食道潰瘍	1	(0.3%)	1	(0.3%)	0		0	
食道炎	1	(0.3%)	1	(0.3%)	0		0	
膵炎	1	(0.3%)	0		0		0	
歯周病	1	(0.3%)	0		0		0	

グレードは NCI-CTCAE v3.0 に準じる

MedDRA version 15.1 で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外臨床試験副作用一覧（海外第Ⅲ相臨床試験：EFC6193試験）（続き）

自他覚的症状の種類	発現例数 (%)					
	ジェブタナ投与群			ミトキサントロン投与群		
	対象例数：371 例			対象例数：371 例		
	全	Grade	Grade 3 以上	全	Grade	Grade 3 以上
レッチング	1 (0.3%)		0	0	0	0
吐血	0		0	2 (0.5%)		0
下腹部痛	0		0	1 (0.3%)		0
おくび	0		0	1 (0.3%)		0
歯肉痛	0		0	1 (0.3%)		0
肝胆道系障害	0		0	1 (0.3%)		0
高ビリルビン血症	0		0	1 (0.3%)		0
皮膚および皮下組織障害	55 (14.8%)		0	37 (10.0%)		1 (0.3%)
脱毛症	35 (9.4%)		0	18 (4.9%)		0
皮膚乾燥	8 (2.2%)		0	1 (0.3%)		0
爪の障害	6 (1.6%)		0	8 (2.2%)		0
発疹	3 (0.8%)		0	3 (0.8%)		0
紅斑	3 (0.8%)		0	0		0
多汗症	2 (0.5%)		0	2 (0.5%)		0
光線過敏性反応	2 (0.5%)		0	2 (0.5%)		0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.5%)		0	1 (0.3%)		0
爪甲離床症	1 (0.3%)		0	2 (0.5%)		0
爪毒性	1 (0.3%)		0	1 (0.3%)		0
寝汗	1 (0.3%)		0	1 (0.3%)		0
斑状出血	1 (0.3%)		0	0		0
爪ジストロフィー	1 (0.3%)		0	0		0
皮膚亀裂	1 (0.3%)		0	0		0
内出血発生の増加傾向	0		0	2 (0.5%)		1 (0.3%)
男性型多毛症	0		0	1 (0.3%)		0
爪変色	0		0	1 (0.3%)		0
爪線状隆起	0		0	1 (0.3%)		0
皮膚疼痛	0		0	1 (0.3%)		0
筋骨格系および結合組織障害	33 (8.9%)		5 (1.3%)	19 (5.1%)		2 (0.5%)
筋痙縮	8 (2.2%)		0	5 (1.3%)		0
四肢痛	5 (1.3%)		2 (0.5%)	3 (0.8%)		0
筋力低下	4 (1.1%)		0	3 (0.8%)		0
関節痛	4 (1.1%)		1 (0.3%)	2 (0.5%)		2 (0.5%)
筋肉痛	4 (1.1%)		1 (0.3%)	2 (0.5%)		0
筋骨格痛	3 (0.8%)		0	2 (0.5%)		0
骨痛	2 (0.5%)		0	2 (0.5%)		0
背部痛	2 (0.5%)		1 (0.3%)	1 (0.3%)		0
筋萎縮症	1 (0.3%)		0	0		0
側腹部痛	1 (0.3%)		1 (0.3%)	0		0
関節腫脹	1 (0.3%)		0	0		0
筋攣縮	1 (0.3%)		0	0		0
筋骨格不快感	1 (0.3%)		0	0		0
筋骨格硬直	1 (0.3%)		0	0		0
恥骨痛	1 (0.3%)		0	0		0

グレードは NCI-CTCAE v3.0 に準じる

MedDRA version 15.1 で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外臨床試験副作用一覧（海外第Ⅲ相臨床試験：EFC6193 試験）（続き）

自他覚的症状の種類	発現例数 (%)					
	ジェブタナ投与群		ミトキサントロン投与群			
	対象例数：371 例		対象例数：371 例			
	全	Grade	Grade 3 以上	全	Grade	Grade 3 以上
腎および尿路障害	29 (7.8%)	10 (2.7%)	4 (1.1%)	0		
血尿	15 (4.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0		
排尿困難	6 (1.6%)	0	0	0		
尿失禁	3 (0.8%)	0	0	0		
腎不全	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0		
腎仙痛	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0		
急性腎不全	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0		
頻尿	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0		
膀胱障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0		
着色尿	1 (0.3%)	0	0	0		
尿管閉塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0		
尿道痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0		
尿道障害	0	0	1 (0.3%)	0		
生殖系および乳房障害	2 (0.5%)	0	0	0		
性器不快感	1 (0.3%)	0	0	0		
陰囊痛	1 (0.3%)	0	0	0		
不規則月経	0	0	0	0		
骨盤痛	0	0	0	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	179 (48.2%)	26 (7.0%)	124 (33.4%)	9 (2.4%)		
疲労	110 (29.6%)	14 (3.8%)	75 (20.2%)	2 (0.5%)		
無力症	57 (15.4%)	8 (2.2%)	37 (10.0%)	6 (1.6%)		
粘膜の炎症	17 (4.6%)	1 (0.3%)	8 (2.2%)	0		
発熱	14 (3.8%)	3 (0.8%)	5 (1.3%)	0		
末梢性浮腫	5 (1.3%)	0	8 (2.2%)	1 (0.3%)		
倦怠感	5 (1.3%)	0	3 (0.8%)	0		
インフルエンザ様疾患	3 (0.8%)	0	1 (0.3%)	0		
疼痛	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0		
悪寒	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0		
浮腫	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0		
胸痛	2 (0.5%)	0	0	0		
顔面浮腫	2 (0.5%)	0	0	0		
溢出	1 (0.3%)	0	0	0		
易刺激性	1 (0.3%)	0	0	0		
乾燥症	1 (0.3%)	0	0	0		
びくびく感	0	0	2 (0.5%)	0		
臨床検査	28 (7.5%)	3 (0.8%)	27 (7.3%)	2 (0.5%)		
体重減少	13 (3.5%)	0	11 (3.0%)	0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1%)	0	1 (0.3%)	0		
ヘモグロビン減少	3 (0.8%)	0	2 (0.5%)	0		
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.8%)	0	1 (0.3%)	0		
体重増加	3 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0		
駆出率減少	1 (0.3%)	0	7 (1.9%)	0		

グレードは NCI-CTCAE v3.0 に準じる
MedDRA version 15.1 で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外臨床試験副作用一覧（海外第Ⅲ相臨床試験：EFC6193 試験）（続き）

自他覚的症状の種類	発現例数 (%)					
	ジェブタナ投与群			ミトキサントロン投与群		
	対象例数：371 例			対象例数：371 例		
	全	Grade	Grade 3 以上	全	Grade	Grade 3 以上
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)		1 (0.3%)	0		0
心電図QT延長	1 (0.3%)		1 (0.3%)	0		0
白血球数増加	1 (0.3%)		0	0		0
血中ビリルビン増加	0		0	1 (0.3%)		0
血中ブドウ糖増加	0		0	1 (0.3%)		1 (0.3%)
ヘモグロビン異常	0		0	1 (0.3%)		0
肝酵素上昇	0		0	1 (0.3%)		0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3%)		1 (0.3%)	2 (0.5%)		0
四肢損傷	1 (0.3%)		1 (0.3%)	0		0
挫傷	0		0	2 (0.5%)		0

グレードは NCI-CTCAE v3.0 に準じる

MedDRA version 15.1 で集計

海外臨床試験臨床検査値異常一覧（海外第Ⅲ相臨床試験：EFC6193 試験）

	発現例数 (%)					
	ジェブタナ投与群			ミトキサントロン投与群		
	全	Grade	Grade 3 以上	全	Grade	Grade 3 以上
	貧血	361/369 (97.8%)		39/369 (10.6%)	302/370 (81.6%)	
好中球減少	347/369 (94.0%)		303/369 (82.1%)	325/370 (87.8%)		215/370 (58.1%)
白血球減少	355/369 (96.2%)		253/369 (68.6%)	343/370 (92.7%)		157/370 (42.4%)
リンパ球減少	325/367 (88.6%)		125/367 (34.1%)	329/369 (89.2%)		142/369 (38.5%)
血小板減少	176/369 (47.7%)		15/369 (4.1%)	160/370 (43.2%)		6/370 (1.6%)
アルカリホスファターゼ増加	199/350 (56.9%)		27/350 (7.7%)	214/357 (59.9%)		36/357 (10.1%)
ALT (GPT) 増加	96/352 (27.3%)		4/352 (1.1%)	70/362 (19.3%)		1/362 (0.3%)
AST (GOT) 増加	103/351 (29.3%)		3/351 (0.9%)	104/359 (29.0%)		2/359 (0.6%)
高ビリルビン血症	14/349 (4.0%)		2/349 (0.6%)	17/362 (4.7%)		3/362 (0.8%)
血清クレアチニン増加	58/355 (16.3%)		5/355 (1.4%)	43/363 (11.8%)		2/363 (0.6%)

グレードは NCI-CTCAE v3.0 に準じる

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

本剤を体外に除去する方法は知られていない。過量投与により、骨髄抑制及び胃腸障害等の副作用が増強したことが報告されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 調製時には手袋を着用することが望ましい。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。

14.1.2 ポリ塩化ビニル製の輸液バッグ及びポリウレタン製の輸液セットの使用は避けること。

14.2 調製方法

14.2.1 本剤は投与前に2段階の希釈を無菌的に行う必要がある。必ず巻末に示す「調製方法」に従い調製を行うこと。ジェブタナ点滴静注60mg及び添付溶解液バイアルは調製時の損失を考慮に入れ過量充填されている。本剤全量に対し添付溶解液全量を使用して溶解することで、カバジタキセル濃度10mg/mLのプレミックス液（希釈の1段階目）を調製することができる。

[3.1参照]

14.2.2 本剤の投与時には、添付溶解液全量に溶解して10mg/mLの濃度とした後、最終濃度が0.10~0.26mg/mLとなるよう必要量を注射筒で抜き取り、直ちに生理食塩液又は5%ブドウ糖液と混和し、1時間かけて点滴静注すること。

14.2.3 輸液と混和した後は速やかに使用すること。やむをえず保存する場合は、室温で8時間、冷蔵保存で48時間（いずれも点滴に要する1時間を含む）以内に使用すること。

14.2.4 他剤との混注を行わないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 0.2又は0.22 μ mのインラインフィルターを通して投与すること。

14.3.2 輸液に混和後の投与液は、過飽和の状態である。結晶が析出している場合は使用しないこと。

14.3.3 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすおそれ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。

(解説)

14.1.1 本剤は細胞毒性を有することから、このような抗悪性腫瘍剤に共通の注意事項として設定した。

14.1.2 本剤の投与液と容器/用具との適合性試験にてポリ塩化ビニル製の輸液バッグでは、カバジタキセル含量の低下及び可塑剤 DEHP の溶出が認められた。また、ポリウレタン製の輸液セットではカバジタキセルの吸着が認められたことから設定した。

14.2.1 本剤の調製方法について記載した。本剤の調製に際しては、11頁に掲載した「調製方法」に従うこと。

14.2.3 本剤は無菌製剤であることから、輸液と混和した後は速やかに使用すること。

14.2.4 他剤と混和した際の配合変化については検討を行っていないことから設定した。

14.3.1 本剤投与中に、過飽和となった投与液が結晶化する可能性があることから設定した。

14.3.2 結晶が析出する可能性があることから設定した。

14.3.3 本剤は細胞毒性を有することから、このような抗悪性腫瘍剤に共通の注意事項として設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床使用に基づく情報

15.2.1 ラットにおける10サイクル反復投与毒性試験において、カバジタキセル10～20mg/kg 投与群（AUCに基づく臨床曝露量の約6倍）で、軽微から軽度の水晶体囊下の水晶体線維膨化及び変性が認められた。この変化は8週間の休薬後においても完全には回復しなかった。なお、5mg/kgの用量（AUCに基づく臨床曝露量の約2.5～3倍）では水晶体の病理組織学的所見はみられなかった*28)。

15.2.2 カバジタキセルのヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験で、倍数体細胞数の増加がみられたが染色体の構造異常はみられなかった。また、*in vivo* ラット骨髄小核試験で 0.5 mg/kg 以上の用量で有小核細胞の増加がみられた*29)。

15.2.3 マウスにカバジタキセルを単回静脈内投与した試験において、脳のニューロン壊死あるいは空胞化、並びに頸髄の軸索腫脹及び変性が認められた。マウスに1分間又は1時間かけて単回静脈内投与したときの中樞神経毒性に関する最小の無影響量は10mg/kg（動物の曝露量はAUCの比較で臨床曝露量の約7倍）であった*30)。

(解説)

15.2.1 ヒトでの影響は不明だが、非臨床毒性試験で水晶体への影響がみられたことから記載した*28)。

15.2.2 ヒトでの影響は不明だが、非臨床毒性試験で影響がみられたことから記載した*29)。

15.2.3 ヒトでの影響は不明だが、非臨床毒性試験で影響がみられたことから記載した*30)。

Ⅹ. 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

試験項目	動物種/細胞種 (数)	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験成績	
中枢神経系	一般行動及び生理的状態(Irwin 試験)	雄ラット (各群6)	i.v.	0.5, 1.5, 5	いずれの用量でも行動及び生理的状態に対して大きな影響を及ぼさなかった。
	自発運動量	雄ラット (各群8)	i.v.	0.5, 1.5, 5 若しくは4.4	いずれの用量でも総運動量、移動量及び立ち上がり行動に対して有意な影響を及ぼさなかった。
	抗痙攣作用及び痙攣誘発作用	雄ラット (各群8)	i.v.	痙攣誘発作用試験: 0.5, 1.5, 5 抗痙攣作用試験: 0.5, 1.5, 4.25	いずれの用量でも痙攣誘発作用及び抗痙攣作用を示さなかった。
	ヘキソバルビタール誘発睡眠時間	雄ラット (各群8)	i.v.	0.5, 1.7, 5	いずれの用量でもヘキソバルビタール誘発睡眠時間及び正向反射消失時間に対して有意な影響を及ぼさなかった。
	痛覚 (tail flick 試験)	雄ラット (各群8)	i.v.	0.5, 1.5, 5	いずれの用量でも痛覚抑制作用を示さなかった。
心血管系	hERG チャンネル	CHO 細胞 (hERG チャンネル発現)	<i>in vitro</i>	1.1, 3, 10, 30 µmol/L	最大 30µmol/L (26821ng/mL に相当、溶解度の限界)まで、hERG 電流にほとんど影響を与えなかった。
	電気生理学的作用	ヒツジ心臓プルキンエ線維	<i>in vitro</i>	1, 3, 10 µmol/L	ヒツジ心臓プルキンエ線維の活動電位プロファイルに影響しなかった。
	心電図、動脈圧、心拍数、平均大腿動脈血流量、左心室圧、心拍出量等	雄麻酔イヌ (各群4)	i.v. 1時間持続	0.45	動脈圧低下、ECG 変動、左心室収縮期圧低下、左室 dp/dtP ¹ 低下、心拍出量低下及び1回拍出量低下が見られたが、いずれも溶媒(ポリソルベート80/エタノール/5%グルコース)単独投与後に認められた変化と同様であり、溶媒のポリソルベート80成分に起因するものと考えられた。
	心電図	非麻酔下イヌ	i.v. 1時間持続 3週毎×13	0.1, 0.25, 0.5	いずれのパラメータに対してもカバジタキセルに関連する作用は認められなかった。
呼吸器系	呼吸数、動脈血ガス、pH	雄麻酔イヌ (各群4)	i.v. 1時間持続	0.45	溶媒 (ポリソルベート80/エタノール/5%グルコース) 単独投与後に認められた呼吸変化と同様の変化がみられた。従って、認められた変化は、溶媒のポリソルベート80成分に起因するものと考えられた。
	呼吸数、体温	ラット (各群8)	i.v.	0.5, 1.5, 5	いずれの用量でも呼吸数及び体温に対して有意な影響を及ぼさなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

安全性薬理試験（続き）

試験項目		動物種/細胞種 (数)	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験成績
腎臓系	尿中ナトリウム、カリウム及びクロライド濃度、pH、尿量	雄ラット (各群 8)	i.v.	0.5 若しくは 0.415, 1.5, 5	0.5mg/kg では腎機能に対する影響は認められなかった。 1.5 及び 5mg/kg では、溶媒と比較して投与 6~24 時間後における尿中カリウム排泄の有意な減少が、また 1.5mg/kg では、0~3 時間における尿中カリウム及び尿中クロライド排泄の増加が認められた。
自律神経系	摘出回腸の収縮性	摘出モルモット回腸	<i>in vitro</i>	1, 3, 10 μmol/L	摘出モルモット回腸の basal tone 並びにアセチルコリン、ヒスタミン、5-ヒドロキシトリプタミン及び塩化バリウムに対する反応性を変化させなかった。
胃腸管系	腸管炭末輸送	雄ラット (各群 8)	i.v.	0.5, 1.5, 5	いずれの用量でも胃腸管輸送及び胃内容排出に対して有意な影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験

25種のリガンド結合部位に対するカバジタキセル10μmol/L (8360ng/mL) までの親和性を検討したところ、多数の生理機能の調節に関与する神経伝達物質受容体 (α₁、α₂及びβ-アドレナリン受容体、D₂ドパミン受容体、H₁ヒスタミン受容体、5-HT_{1A} 及び5-HT₂セロトニン受容体、ムスカリン受容体、ニコチン受容体)、オピオイド受容体、ステロイドホルモン (グルココルチコイド、エストロゲン、プロゲステロン、テストステロン) 受容体、取り込み過程 (ノルエピネフリン、ドパミン、γ-アミノ酪酸 [GABA]、5-ヒドロキシトリプタミン)、一部の中枢神経系調節過程 (中枢ベンゾジアゼピン、シグマ、ストリキニーネ感受性グリシン、フェンシクリジン)、2種のイオンチャネル (ベラパミル感受性カルシウム、テトロドトキシン感受性ナトリウム及びバトラコトキシン感受性ナトリウム) の結合部位に対して親和性が低い、あるいは親和性を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験*³¹⁾

単回投与毒性試験における主要なパラメータ

パラメータ	マウス		ラット		イヌ	
	用量		用量		用量	
	(mg/kg)	(mg/m ²)	(mg/kg)	(mg/m ²)	(mg/kg)	(mg/m ²)
最大非致死量	30	90	2.5	15	0.5	10
致死量	40	120	5	30	1	20
10%の動物で重篤な毒性がみられる用量	40	120	—	—	—	—
末梢神経毒性に関する無影響量						
1 分間投与	10	30	—	—	—	—
1 時間投与	15	45	—	—	—	—
中枢神経毒性に関する無影響量						
1 分間及び1 時間投与	10	30	—	—	—	—
重篤な毒性がみられない最大用量	—	—	2.5	15	0.5	10

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

単回投与毒性試験

項目	動物種 (数/群)	投与量(mg/kg) 投与方法	主な毒性所見
致死性	マウス (雌雄各 5)	25,50,75,100 1 分間持続 i.v. 2 週間観察	死亡 (≥50mg/kg) 臥位、四肢使用制限又は無使用、運動協調障害、努力性呼吸、立毛、皮膚弾性低下、削瘦及び肛門生殖部位の汚れ
	マウス (雌雄各 10)	20, 30, 40, 60 1 分間持続 i.v. 4 週間観察	死亡、自発運動低下、運動協調障害 (60mg/kg, 40mg/kg 雄) 後肢伸展反射欠如 (30mg/kg 雄, 40mg/kg) 精巣の小型化 (全用量群雄)
	マウス (雌雄各 10)	20, 30, 40, 60 1 分間持続 i.v. 4 週間観察	死亡 (60mg/kg) 一般状態の変化、体重減少 (60mg/kg) 精巣の小型化 (全用量群雄)
	ラット (雌雄各 10)	2.5, 5, 10 1 分間持続 i.v. 4 週間観察	死亡 (≥5mg/kg 雌, 10mg/kg 雌) 脱毛 (≥5mg/kg) → 4週目まで持続 骨髄抑制 (全用量群) → 赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値は20日目に完全回復した。 胸腺の小型化、脾臓のリンパ球溶解増加 (全用量群) 精巣の精子壊死並びに精巣上皮の壊死及び再生 (≥10mg/kg) → 精巣及び精巣上体の変化を除く全ての病理所見は、4週目には認められなかった。 坐骨神経変性 (全用量群) → 4週目には2.5mg/kg 群の発現頻度は対照群と同等となり、5及び10mg/kg 群の発現頻度は3日目より4週目の方がやや高かった。
	イス (雌雄各 1)	0.5, 1, 2.5 約 20 分間持続 i.v. 4 週間観察	1.5 又は 2.5 mg/kg 群では全例が3日目又は4日目に死亡又は瀕死状態により安楽殺。 3日目及び/又は8日目に、全用量群で、網状赤血球数及び総白血球数の減少が認められた。また、1.5mg/kg 以上の群で血小板数の減少が、1.5mg/kg 群で赤血球パラメータの減少がみられた。全用量群で AST 及び ALT の増加がみられ、1.5mg/kg 以上の群で ALP 及びコレステロールの増加が認められた。 肝細胞萎縮の病理組織学的所見 (1.5, 2.5mg/kg)。
	イス (雌雄各 2)	0.25, 0.5, 1 1 時間持続 i.v. 8 週間観察	安楽殺を含む死亡 (1mg/kg) 赤色液状便、軟便又は粘液便、嘔吐及び体重並びに摂餌量減少 (≥0.5mg/kg) → 0.5mg/kg 群では3週間以内に完全回復。 リンパ球数及び好中球数減少、網状赤血球数減少 (≥0.5mg/kg) → 血液学的臨床検査値は15日目には回復が認められた。 AST、ALT、ALP 増加 (0.25mg/kg 雌, 1mg/kg) → 15日目には回復。 消化管粘膜変性、胸骨骨髄、腸間膜リンパ節などの変性 (安楽殺例) 肝細胞の単細胞壊死及び肝細胞萎縮 (1mg/kg)
神経毒性	マウス (雌雄各 12)	15, 30, 45 1 分間持続 i.v. 2, 10 週間観察	死亡 (≥30mg/kg 雄) 運動協調障害 (45mg/kg) 後肢伸展反射消失 (45mg/kg 雄) 脳のニューロン壊死及び/又は空胞化、頸髄の軸索腫脹及び変性、神経根の空胞化及び/又は軸索拡張/腫脹、坐骨神経の空胞化及び/又は軸索断片化 (≥30mg/kg)
	マウス (雌雄各 12)	15, 30, 45 1 分間持続 i.v. 2, 20 週間観察	死亡 (45mg/kg 雄) 運動協調障害、自発運動亢進 (45mg/kg) 後肢伸展反射消失 (45mg/kg 雄) 軽微なニューロン壊死及び/又は神経網の空胞化 (≥30mg/kg) 軽微から軽度の類球体形成 (脊髄後柱: ≥30mg/kg、坐骨神経及び腰椎神経根: 全用量群) → 20週後に脳の所見は認められず、その他の組織変化は頻度や程度の減少がみられた。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

単回投与毒性試験（続き）

項目	動物種 (数/群)	投与量(mg/kg) 投与方法	主な毒性所見
神経毒性	マウス (雌雄各 24)	15, 20, 25, 30, 40 1 分間持続 i.v. 5, 10, 15, 28 日観察	途中安楽殺による死亡 (40mg/kg 雌) 一過性運動協調障害 (40mg/kg) 一過性後肢伸展反射消失 (25, 40mg/kg 雄, ≥ 30 mg/kg 雌) 軽微な脳室系での単細胞壊死 (全用量群) → 脳変性の頻度や程度は 10 日目まで最大で、28 日目にはいずれも軽微であった。 軽微な脊髄、末梢神経系 (腰椎神経根、坐骨神経) の変性 (≥ 20 mg/kg) 末梢神経系の変性は 15, 28 日目に頻度や程度が増加傾向にあり、28 日目には 15 mg/kg 群で脊髄の変性がみられた。
	マウス (雌雄各 10)	10, 15, 20, 30, 40 1 分間又は 1 時間持続 i.v. 5, 15 日観察	後肢伸展消失 (≥ 15 mg/kg) 脳のニューロン壊死及び神経網空胞化 (≥ 15 mg/kg) 脊髄 (白質の後索における軸索変性)、腰椎神経根及び坐骨神経における神経線維変性 (≥ 20 mg/kg) 中枢及び末梢神経系で観察された所見は、1 時間持続投与のほうが、1 分間投与と比較して全体にやや軽度であった。

(2) 反復投与毒性試験^{*32)}

反復投与毒性試験

投与 間隔	動物種 (数/群)	投与量(mg/kg/日) 投与方法	毒性パラメータ (mg/kg/日 or 回)	主な毒性所見
5 日間 連日	マウス (雌雄各 10)	1, 3, 5, 7 1 分間持続 i.v. 4 週間観察	NOEL 末梢神経 毒性 : 3	死亡 (≥ 5 mg/kg/日) 胸腺小型化 (≥ 5 mg/kg/日雄, 7mg/kg/日雌) 坐骨神経の変性 (≥ 5 mg/kg/日)
	マウス ^{a)} (雌雄各 10)	1, 3, 5 1 分間持続 i.v. 4 週間観察	NOEL 末梢神経 毒性 : 3 HNLD : 雌 ≥ 5 雄 1	死亡 (≥ 3 mg/kg/日雄) 一過性運動協調障害 (5mg/kg/日雄) 精巣小型化 (≥ 3 mg/kg/日雄) 坐骨神経の変性 (5mg/kg/日)
	ラット (雌雄各 15)	0.25, 0.5, 1 1 分間持続 i.v. 4 週間観察	HNLD : 0.5 HNSTD : 0.5	死亡 (1mg/kg/日雄) 総赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット 値減少 (≥ 0.5 mg/kg/日)、血小板数、網状赤血球 数及びリンパ球数の減少 (全用量群) → 赤血球数及びリンパ球数を除き、28 日目に回復 腸管上皮変性、リンパ組織委縮、脾臓の造血低下 (1mg/kg/日)、軽微～中等度の骨髄枯渇 (\geq 0.5mg/kg/日) → 4 週後に回復
	イヌ (雌雄各 4)	0.025, 0.05, 0.1 1 時間持続 i.v. 8 週間観察	HNSTD : 0.1 NOEL : 0.1	血小板減少 (全用量) → 部分的あるいは完全回復 軽微な大腸上皮過形成 (0.1mg/kg/日) 軽微な精巣変性 (0.1mg/kg/日雄)
4 週 連日	ラット (雌雄各 10)	0.05, 0.1, 0.3 1 時間持続 i.v. 6 週間観察	NOEL : 雄 < 0.05 雌 : 0.05	骨髄抑制 (0.3mg/kg/日) → 休薬後変化はみられ なかった。 胃粘膜上皮細胞壊死、肝細胞壊死 (0.3mg/kg/日)。 リンパ系組織の委縮とリンパ球壊死 (\geq 0.1mg/kg/日)。骨髄細胞充実性低下、骨端軟骨板 肥厚及び精嚢内腺房上皮壊死 (0.05mg/kg/日雄)

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

反復投与毒性試験（続き）

投与 間隔	動物種 (数/群)	投与量(mg/kg/日) 投与方法	毒性パラメータ (mg/kg/日 or 回)	主な毒性所見
1 週 間隔	マウス (雌雄各 10)	5, 15, 30, 40 1 分間持続 i.v. 4 回反復投与 2 週間観察	HNLD : 15 NOEL 未梢・中 枢神経毒性 : 5	死亡 (≥30mg/kg/日) 後肢伸展消失、自発運動低下 (≥15mg/kg/日)。 体重増加量減少又は体重減少及び摂餌量減少 (≥ 15mg/kg/日) → 観察期間に15mg/kg/日群で体重 の部分的な回復及び摂餌量の完全な回復。 脳神経網の空胞化 (≥15mg/kg/日) 腰椎神経根及び坐骨神経変性 (≥15mg/kg/日)
	イヌ (雌雄各 4)	0.125, 0.225, 0.45/0.325 ^{b)} 1 分間持続 i.v. 4 回反復投与 2 週間観察	HNLD : 0.225 HNSTD : 0.225	一般状態悪化による安楽剤 (0.45/0.325mg/kg/日 雄) 骨髄抑制 (≥0.225mg/kg/日) → 34日目までに回 復。 精巣上体上皮変性 (≥0.225mg/kg/日)、精子低 形成、生殖上皮の変性、精細管内の多核巨細胞、 リンパ系器官萎縮、腸陰窩上皮変性、肝内胆管上 皮変性、肝細胞壊死 (0.45/0.325mg/kg/日雌)。 細胆管過形成、肝細胞壊死 (0.45/0.325mg/kg/日 雌)
3 週 間隔	マウス (雌雄各 10)	5, 10, 15, 30 1 時間持続 i.v. 5 回反復投与 3 週間観察	HNLD : ≥30 NOEL (末梢) : 5 未満 NOEL (脳) : 10 NOEL (脊髄) : 15	後肢伸展消失 (30mg/kg/回) 軽微～軽度の脳変性 (≥15mg/kg/日) 軽微～軽度の脊髄変性 (30mg/kg/日雄) 軽微～軽度の末梢神経変性 (≥15mg/kg/日雄, 全 投与群雌)
	ラット (雌雄各 15)	1, 5, 20/10 ^{d)} 1 時間持続 i.v. 10 回反復投与 8 週間観察	NOEL < 1 HNSTD : 1	リンパ造血系の顕著な枯渇による死亡あるいは 早期投与中止 ^{d)} (20/10mg/kg/日)、死亡 (5mg/kg/ 日雌)。 骨髄抑制 (1,5mg/kg/日) → 休薬後はみられなか った。 胃腸管上皮細胞変性、リンパ系組織の萎縮とリン パ球減少、骨髄細胞減少、坐骨神経変性 (≥ 1mg/kg/日)。精細管萎縮、骨格筋の萎縮性変化、 子宮の腺萎縮、黄体壊死 (≥5mg/kg/日)。 眼の角膜単細胞壊死及び水晶体線維膨化/変性、 前立腺上皮萎縮 (20/10mg/kg/日) → 8週休薬後、回復又は部分回復
	イヌ (雌雄各 5)	0.1, 0.25, 0.5 1 時間持続 i.v. 13 回反復投与 8 週間観察	NOEL : 0.1 HNSTD : 0.5	網状赤血球・血小板・リンパ球・好中球減少、血 液凝固パラメータの変化 (0.5mg/kg/日) → 休薬 期間内に回復 軽度の腸管粘膜上皮再生性過形成 (≥0.25mg/kg/ 日雌, 0.5mg/kg/日)。軽微な消化管上皮単細胞壊 死の増加、腸管関連リンパ組織でのリンパ球減少 (0.5mg/kg/日)、精巣上皮単細胞壊死 (0.5mg/kg/ 日雄) → 剖検所見は休薬期間終了時には認めら れなかった。

NOEL : 無影響量、HNLD : 最大非致死量、HNSTD : 重篤な毒性がみられない最大用量

a)2つの製造工程の比較のための試験

b)初回投与量の0.45mg/kg で過度の毒性がみられたため、8日目以降は0.325mg/kg/日に減量

c)20mg/kg で忍容性が認められなかったため、初回投与後に10mg/kg に減量

d)減量後も高い死亡率と一般状態の悪化がみられたため、雄は4回投与、雌は6回投与後中止した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験*²⁹⁾

カバジタキセルは、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）において陰性であった。ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験で、倍数体細胞数の増加がみられたが染色体の構造異常はみられなかった。また、*in vivo* ラット骨髄小核試験で 0.5mg/kg 以上の用量で有小核細胞の増加がみられた。

(4) がん原性試験

進行性前立腺癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験*³³⁾

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

<雄>

雄ラットに、カバジタキセル（0.05、0.1又は0.3/0.2mg/kg/日）を交配前70日間、無処置雌との交配期間中（最長で10日間）及び交尾成立後12週目まで静脈内投与した。

交配成績、交配所要期間及び妊娠率はいずれの群においても同程度で、黄体数、着床前死亡率、総吸収胚数、着床後死亡率、胎児生存率、胎児体重及び胎児外表所見の種類及び発現頻度には、いずれの用量においても被験物質関連の変化は認められなかった。

以上の結果、雄親動物に関する無毒性量は0.1mg/kg/日（0.6mg/m²/日）、交尾能及び受胎能に関する無毒性量は0.2 mg/kg/日（1.2 mg/m²/日）と考えられた。

<雌>

雌ラットに、カバジタキセル（0.05、0.1又は0.2mg/kg/日）を交配前15日間、無処置雄との交配期間中（最長12日間）及び妊娠6日まで1日1回静脈内投与した。

交尾能及び受胎能には被験物質関連の影響は認められなかった。0.2mg/kg/日群で黄体数及び着床数の有意な減少並びに着床前死亡率の増加が、0.1及び0.2mg/kg/日群で着床後死亡率（早期吸収胚）の有意かつ用量に相関した増加がみられた。また、0.2mg/kg/日群で総生存胎児数の有意な減少が認められた。

以上の結果、母動物の無毒性量は0.1mg/kg/日（0.6mg/m²/日）、受胎能に関する無毒性量は0.2mg/kg/日（1.2mg/m²/日）であり、発生に関する無毒性量は0.05mg/kg/日（0.3mg/m²/日）と考えられた。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験

交尾が確認された雌ラットにカバジタキセル（0.04、0.08又は0.16mg/kg/日）を妊娠6日から17日まで、1日1回、12日間静脈内投与した。

0.16mg/kg/日群で母動物の死亡、平均体重増加量減少及び摂餌量減少が認められ、それに伴う胎児毒性として、死亡（着床後死亡率増加）、平均胎児体重減少並びにそれに伴う骨化遅延及び骨格変異（胸骨配列異常及び過剰肋骨）発現頻度の軽度の増加が認められた。

0.08mg/kg/日群では、ごく軽度の平均胎児体重減少並びにそれに伴うごく軽度の骨化遅延及び骨格変異（胸骨配列異常及び過剰肋骨）発現頻度の軽度の増加が認められた。

以上の結果、本試験における母動物の無毒性量は0.08mg/kg/日（0.48mg/m²/日）であり、発生に関する無毒性量は0.04 mg/kg/日（0.24 mg/m²/日）と考えられた。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

交尾が確認された雌ウサギにカバジタキセル（0.01、0.02又は0.03mg/kg/日）を妊娠6日から18日まで、1日1回、13日間静脈内投与した。いずれの用量においても被験物質関連の死亡、一般状態の変化又は体重及び摂餌量に変化は認められなかった。また、同腹児データ、胚・胎児生存率、胎児体重又は胎児の外表、内臓若しくは骨格所見の種類及び発現頻度において、被験物質関連の変化は認められなかった。

以上の結果、母動物及び発生に関する無毒性量は0.03mg/kg/日（0.36mg/m²/日）を上回ると考えられた。

(6) 局所刺激性試験^{*34)}

雄ウサギの耳にポリソルベート80及びエタノールを含む5%グルコース水溶液を用いたカバジタキセル溶液を1.0又は2.0mg/mLの濃度で静脈内又は動脈内投与したとき、刺激性は認められなかった。しかしながら、カバジタキセル溶液の静脈周囲投与により皮膚刺激性の病理組織学的エビデンスが認められた。これは溶媒に関連するものと考えられるが、カバジタキセルにより悪化した可能性がある。なお、これらの濃度は、ヒトに投与される濃度（臨床濃度範囲：0.10～0.26mg/mL）より高いものである。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験

カバジタキセルの紫外線吸収スペクトル（290～700nmの範囲内で吸収なし）を考慮し、光毒性試験は実施していない。

2) ヒトの全血、血清及び血漿との *in vitro* 適合性試験^{*35)}

カバジタキセルの *in vitro* 溶血性の有無を、ヒト全血を用いて検討した。ポリソルベート80、エタノール及びグルコースを含む溶媒を用いたカバジタキセルの溶液を、0.5、1.0及び2.0 mg/mLの濃度で評価した結果、カバジタキセルは、ヒトの血清及び血漿とは1.0mg/mLまでの最終濃度で、全血とは0.5mg/mLまでの最終濃度で、適合性が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ジェブタナ点滴静注 60mg

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：カバジタキセル アセトン付加物

毒薬

2. 有効期間

有効期間 ジェブタナ点滴静注60mg：3年

添付溶解液：3年

3. 包装状態での貯法

冷蔵庫内に保存せず、15～30℃で保存すること

4. 取扱い上の注意

調製時には手袋を着用することが望ましい。本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：有り（サノフィ e-MR：<http://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ドセタキセル など

7. 国際誕生年月日

2010年6月17日（アメリカ）

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	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
ジェブタナ点滴静注60mg	2014年(平成26年) 7月4日	22600AMX00751000	2014年(平成26年) 9月2日	2014年(平成26年) 9月4日

X. 管理的事項に関する項目

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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2023年（令和5年）9月27日

再審査結果：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（医薬品医療機器等法）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

8年：2014年（平成26年）7月4日～2022年（令和4年）7月3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（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジェブタナ点滴静注 60mg	4240410A1020	4240410A1020	123646001	622364601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

資料請求番号

<文献>

- 1) Nozawa M., et al.: Int. J. Clin. Oncol. 2015 ; 20(5):1026-1034 (PMID : 25809824)
[TXT8177]
- 2) de Bono J.S., et al.: Lancet 2010 ; 376(9747):1147-1154 (PMID : 20888992)
[TXT6714]
- 3) Diéras V., et al.: Eur. J. Cancer 2013 ; 49(1):25-34 (PMID : 22975213) [TXT7892]
- 4) Maison-Blanche P., et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 2014 ; 73(6):1241-1252
(PMID : 24718982) [TXT7937]
- 5) Mukai H., et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 2014 ; 73(4):703-710
(PMID : 24488323) [TXT7735]
- 6) Vrignaud P., et al.: Clin. Cancer Res. 2013 ; 19(11) : 2973-2983
(PMID : 23589177) [TXT7894]
- 7) Cisternino S., et al.: Br. J. Pharmacol. 2003 ; 138(7):1367-1375
(PMID : 12711638) [TXT7911]
- 8) 再審査報告書 (2023年9月27日)
- 9) Suzuki K., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 2019 ; 1-8 doi: 10.1093/jjco/hyz108
(PMID : 31361807)
- 10) Kosaka T., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 2019 ; 49(8):766-771 doi: 10.1093/jjco/hyz051.
(PMID: 31329922)

<社内資料>

- *1) 国内第 I 相臨床試験 (TED11576試験) (2014年7月4日承認, CTD2.7.6.2、2.7.4.2)
[JET-14]
- *2) 海外第 III 相臨床試験 (EFC6193試験) (2014年7月4日承認, CTD2.7.4.2) [JET-18]
- *3) 薬物動態 (用量比例性) (2014年7月4日承認, CTD 2.7.2.3) [JET-05]
- *4) QT/QTc 評価試験 (2014年7月4日承認, CTD 2.7.6.2) [JET-19]
- *5) カバジタキセル作用機序に関する検討 (2014年7月4日承認, CTD 2.6.2.2) [JET-15]
- *6) ヒト前立腺癌細胞株に対する増殖阻害作用 (*in vitro*) (2014年7月4日承認, CTD 2.6.2.2)
[JET-20]
- *7) 薬剤耐性腫瘍細胞株に対する増殖阻害作用 (*in vitro*) (2014年7月4日承認, CTD 2.6.2.2)
[JET-21]
- *8) ヒト前立腺癌由来細胞株移植マウスモデルにおける抗腫瘍効果 (2014年7月4日承認,
CTD 2.6.2.2) [JET-16]
- *9) ドセタキセル耐性腫瘍細胞株移植マウスモデルにおける抗腫瘍効果 (2014年7月4日承認,
CTD 2.6.2.2) [JET-17]
- *10) 日本人前立腺癌患者における薬物動態 (2014年7月4日承認, CTD 2.7.2.2) [JET-04]
- *11) 母集団薬物動態解析 (腎障害患者) (2014年7月4日承認, CTD 2.7.2.3) [JET-13]
- *12) 薬物相互作用 (CYP3A 阻害剤及び誘導剤の影響)) [JET-10]
- *13) 薬物相互作用 (ミダゾラムの影響) (2014年7月4日承認, CTD 2.7.2.2) [JET-11]
- *14) 母集団薬物動態解析 (2014年7月4日承認, CTD2.7.2.3) [JET-22]

XI. 文献

- *15) 薬物動態 (分布) (2014年7月4日承認, CTD 2.7.2.2) [JET-06]
- *16) 血液-脳関門通過性 (単回投与: マウス、ラット、イヌ) (2014年7月4日承認, CTD 2.6.4.5、2.4.3.2) [JET-23]
- *17) 血液-脳関門通過性 (反復投与: マウス) (2014年7月4日承認, CTD 2.6.4.5) [JET-24]
- *18) 血液-胎盤関門通過性 (ラット) (2014年7月4日承認, CTD 2.6.4.5) [JET-25]
- *19) 乳汁への移行性 (ラット) (2014年7月4日承認, CTD 2.6.4.7) [JET-26]
- *20) 髄液への移行性 (2014年7月4日承認, CTD 2.7.2.3、2.7.6.2) [JET-27]
- *21) 薬物動態 (血液/血漿分配) (2014年7月4日承認, CTD 2.7.2.2) [JET-07]
- *22) 組織への移行性 (マウス) (2014年7月4日承認, CTD 2.6.4.5、2.4.3.2) [JET-28]
- *23) 薬物動態 (代謝) (2014年7月4日承認, CTD 2.7.2.2) [JET-08]
- *24) 薬物動態 (代謝物の活性) (2014年7月4日承認, CTD 2.6.2.2) [JET-29]
- *25) 薬物動態 (排泄) (2014年7月4日承認, CTD 2.7.2.2) [JET-09]
- *26) トランスポーターに対する影響 (2014年7月4日承認, CTD 2.5.3.1、2.7.2.2、2.7.2.3) [JET-30]
- *27) OATP1B1の基質に対するカバジタキセルの影響 (2014年7月4日承認, CTD 2.7.2.2) [JET-12]
- *28) ラットを用いた反復投与毒性試験 (2014年7月4日承認, CTD 2.6.6.3、2.6.6.9) [JET-01]
- *29) 遺伝毒性試験 (2014年7月4日承認, CTD 2.6.6.4) [JET-02]
- *30) マウスを用いた神経毒性試験 (2014年7月4日承認, CTD 2.6.6.2) [JET-03]
- *31) 単回投与毒性試験 (2014年7月4日承認, CTD 2.6.6.2) [JET-31]
- *32) 反復投与毒性試験 (2014年7月4日承認, CTD 2.6.6.3) [JET-32]
- *33) 生殖発生毒性試験 (2014年7月4日承認, CTD 2.6.6.6) [JET-33]
- *34) 局所刺激性試験 (2014年7月4日承認, CTD 2.6.6.7) [JET-34]
- *35) ヒトの全血、血清及び血漿との *in vitro* 適合性試験 (2014年7月4日承認, CTD 2.6.6.8) [JET-35]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、ドセタキセルを含む前治療歴のある去勢抵抗性転移性前立腺癌を効能・効果として米国では2010年6月に、欧州では2011年3月に承認された。前立腺癌に係る適応症にて、カナダ、ブラジル、オーストラリア、韓国、台湾などを含む80以上の国と地域で承認されている（2014年1月現在）。外国における承認状況を以下に示す。

外国における承認状況

国 / 地域	米国
販売名	JEVTANA
承認年月日	2010年6月17日
剤形・含量	注射剤60 mg/バイアル
効能・効果	ジェブタナは、微小管阻害薬であり、プレドニゾン併用下で、ドセタキセルを含む前治療歴のある転移性去勢抵抗性前立腺癌治療に適用される。
用法・用量 （要約）	ジェブタナ 20 mg / m ² を1時間の静脈内注入として3週間毎に投与する。ジェブタナ治療中は毎日経口プレドニゾン10 mg の投与と併用する。25 mg / m ² の用量は、治療する医療従事者の裁量で選択された患者に使用。
国 / 地域	EU（中央審査方式）
販売名	JEVTANA
承認年月日	2011年3月17日
剤形・含量	注射剤 60 mg/バイアル
効能・効果	ジェブタナは、プレドニゾン又はプレドニゾンとの併用下で、ドセタキセルを含む前治療歴のある転移性去勢抵抗性前立腺癌患者の治療に適用される。
用法・用量 （要約）	ジェブタナの推奨用量は、25mg/m ² を3週間間隔で1時間かけて静脈内点滴投与する。併用薬として、投与期間を通じて10mg のプレドニゾン又はプレドニゾロンを連日経口投与する。

(2019年12月現在)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	前立腺癌
用法及び用量	プレドニゾンとの併用において、通常、成人に1日1回、カバジタキセルとして25mg/m ² （体表面積）を1時間かけて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。

XII. 参考資料

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（オーストラリア分類）

オーストラリア分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	D（2018年5月 添付文書）
--	-----------------

<参考>

オーストラリア分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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.

米国及び欧州の添付文書における妊婦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（2018年1月）

Risk Summary

JEVTANA is contraindicated for use in pregnant women because the drug can cause fetal harm and potential loss of pregnancy. JEVTANA is not indicated for use in female patients. There are no human data on the use of cabazitaxel injection in pregnant women. In animal reproduction studies, intravenous administration of cabazitaxel in pregnant rats during organogenesis caused embryonic and fetal death at doses lower than the maximum recommended human dose.

欧州添付文書（2017年4月）

Pregnancy

There are no data from the use of cabazitaxel in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity at maternotoxic doses (see section 5.3) and that cabazitaxel crosses the placenta barrier (see section 5.3). As with other cytotoxic medicinal products, cabazitaxel may cause foetal harm in exposed pregnant women. Cabazitaxel is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.4 生殖能を有する者

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。

XII. 参考資料

9.5 妊婦 設定されていない
9.6 授乳婦 設定されていない

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書及び英国の SPC 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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年1月)	<p>Pediatric Use The safety and effectiveness of JEV TANA in pediatric patients have not been established.</p> <p>JEVTANA was evaluated in 39 pediatric patients (ages 3 to 18 years) receiving prophylactic G-CSF. The maximum tolerated dose (MTD) was 30 mg/m² intravenously over 1 hour on Day 1 of a 21 day cycle in pediatric patients with solid tumors based on the dose-limiting toxicity (DLT) of febrile neutropenia. No objective responses were observed in 11 patients with refractory high grade glioma (HGG) or diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG). One patient had a partial response among the 9 patients with ependymoma.</p> <p>Infusion related/hypersensitivity reactions were seen in 10 patients (26%). Three patients experienced serious adverse events of anaphylactic reaction. The incidence of infusion related/hypersensitivity reactions decreased with steroid pre-medication. The most frequent treatment-emergent adverse events were similar to those reported in adults.</p> <p>Based on the population pharmacokinetics analysis conducted with data from 31 pediatric patients with cancer (ages 3 to 18 years), the clearances by body surface area were comparable to those in adults.</p>
英国の SPC (2017年4月)	<p>Posology and method of administration <u>Posology</u> <i>Special populations</i> <i>Paediatric population</i> There is no relevant use of JEV TANA in the paediatric population.</p> <p>The safety and the efficacy of JEV TANA in children and adolescents below 18 years of age have not been established.</p>

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<p>【特定の背景を有する患者に関する注意】</p> <p>9.7 小児等 小児等を対象として臨床試験は実施していない。</p>
--

XII. 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) 粉碎

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

追加のリスク最小化活動の資料

- 適正使用ガイド（医療従事者向け資料）

https://www.e-mr.sanofi.co.jp/dam/jcr:cee1af20-687c-4746-a958-5433387b510d/jet_appropriation.pdf

- 適正使用情報—骨髄抑制、発熱性好中球減少症への対策について

<https://www.pmda.go.jp/files/000198356.pdf>

その他の資料

- 医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/>
サノフィ製品に関するよくある Q&A・問合せ：SANOFI MEDICAL INFORMATION
下記の QR コードよりアクセス可能。



