

タキソール®注射液 30mg

タキソール®注射液 100mg

(パクリタキセル注射液)

特定使用成績調査

—子宮体癌における放射線治療歴の有無による安全性の確認—

作成日 2009年12月28日

会社名 ブリストル・マイヤーズ株式会社

特定使用成績調査実施の背景

本剤は世界 100 ヶ国以上で承認されている薬剤であり、平成 17 年 5 月 31 日付で、本邦において子宮体癌に対する適応が承認された。しかしながら、子宮体癌の治療体系においては、本剤の対象患者では既治療として骨盤等の広い範囲に放射線療法を受けている可能性が考えられるため、既承認の癌腫に比べて骨髄抑制等の副作用の頻度の増加、あるいは程度の増強等があると考えられる。この点を踏まえ、子宮体癌に対する放射線療法、特に全骨盤への放射線治療歴のある患者における本剤の安全性プロファイルを調査するため、特定使用成績調査を実施した。

ア 調査方法

(1) 症例抽出方法

① 調査の目的

既治療として放射線療法が施行された子宮体癌患者に対する本剤使用の際の安全性について検討する。

② 調査予定症例数

500 例（前治療に放射線療法のある症例は約 40 例）

新たに本剤の投与が開始される子宮体癌患者とする。

③ 調査施設の種類の

婦人科、放射線科、化学療法科等

④ 調査方法

中央登録方式でプロスペクティブに実施する。

⑤ 調査予定施設数

100 施設

(2) 調査実施期間

調査期間：2006 年 2 月～2008 年 9 月

症例登録期間：各施設の調査開始日～2008 年 3 月

(3) 投与期間、観察項目及び解析項目

投与期間：

通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210 mg/m²（体表面積）を 3 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、症状により適宜減量する。標準観察期間は本剤投与開始後 6 ヶ月とし、5 ヶ月以内に終了した場合は本剤の最終投与後 4 週間までとする。

観察項目：

患者を特定するために必要な情報	患者イニシャル、カルテ番号、又はこれらに代わる患者を特定できる症例番号
患者背景	生年月日又は年齢、身長、体重、入院・外来の区分、既往歴、合併症、アレルギー要因・医薬品副作用歴、病歴（初発・再発）、Stage、Grade、脈管侵襲、病理組織診断、転移巣の有無、P.S.、前治療（手術、放射線療法*、化学療法、ホルモン療法） *放射線療法：照射部位（全骨盤、腔内照射、その他）、照射期間、照射日数・回数、1日又は1回線量、総線量
本剤に関する治療経過	① 前投与薬の投与状況：薬剤名、1日投与量、投与経路、投与期間 ② 本剤の投与状況：投与日、1日投与量、投与経路、点滴時間 ③ 併用抗癌剤の投与状況：薬剤名、1日投与量、投与経路、投与期間、投与日数 ④ 支持療法の投与状況：薬剤名、1日投与量、投与経路、投与期間、投与日数 ⑤ その他併用薬の投与状況：薬剤名、1回投与量、投与経路、投与期間、投与日数、使用理由 ⑥ 併用療法：手術の有無、放射線療法の有無* *照射部位（全骨盤、腔内照射、その他）、照射期間、照射日数・回数、1日又は1回線量、総線量
有害事象	有害事象の有無（血液毒性についてはヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少の有無および非血液毒性の有無）、種類、重要性、発現日、グレード*（非血液毒性のみ）、重篤度、処置、転帰および転帰日、本剤との因果関係、本剤以外に因果関係が疑われる薬剤名・要因、再投与・再発の有無、関連する臨床検査値等 *有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版-2004年10月27日 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) December 12,2003

解析項目：

1. 解析項目

- a. 放射線治療歴有無別患者の血液毒性、非血液毒性の副作用発現率
- b. 放射線治療部位別（全骨盤、全骨盤以外）、線量別での血液毒性、非血液毒性の副作用発現率
- c. 患者要因別の血液毒性、非血液毒性の副作用発現率
- d. 放射線治療歴有無別患者の血液毒性、非血液毒性の副作用重篤度別発現率

2. 解析方法

解析手法はカイ二乗検定、必要に応じて Fisher 直接確率計算法、Wilcoxon 検定等により行う。

イ 調査結果

(1) 調査施設数及び症例構成

① 調査施設数

全調査施設数：129 施設

1 施設当たりの平均症例数：4.3 例

1 施設当たりの最小症例数及び最大症例数：1 例～17 例

② 症例構成

調査の症例構成を図 1 に示した。

本特定使用成績調査において登録された症例は 559 例であり、医師の転勤等により調査票回収が不能であった 6 例を除き、登録外投与（契約済みの施設において登録を行う前に調査を開始した）の 1 例を加えた 554 例を調査票回収症例とし、登録外投与の 1 例を除いた 553 例を安全性集計対象症例とした。

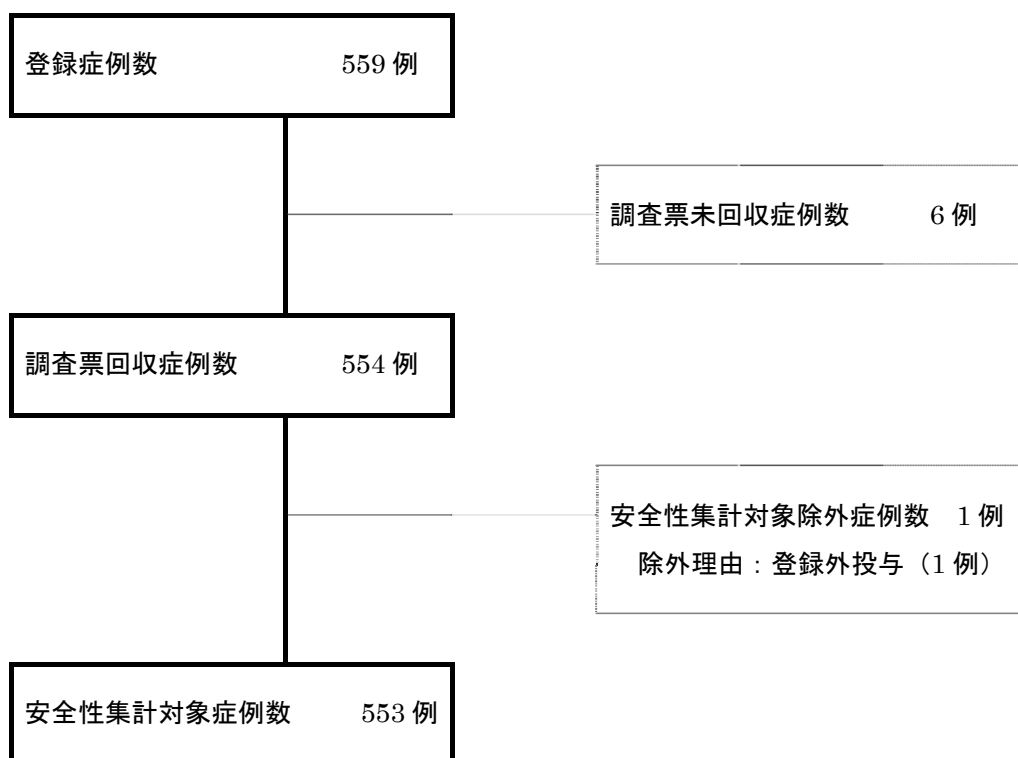


図 1 症例構成

③ 患者背景

553 例中前治療に放射線療法を実施した症例は 38 例であった。そのうち照射部位、照射時間及び総線量別に集計したところ、照射部位では全骨盤、照射時間では 20 日以上、総線量では 40～60Gy 未満で照射された症例が多かった。

前治療の放射線療法有無別における患者背景を比較したところ、入院の割合は前治療で放射線療法を実施した症例が 32/38 例（84.2%）及び実施しなかった症例が 281/515 例（54.6%）、再発症例の割合はそれぞれ 22/38 例（57.9%）及び 17/515 例（3.3%）、前治療でホルモン療法・化学療法を実施した割合はそれぞれ 9/38 例（23.7%）及び 29/515 例（5.6%）、併用療法で抗癌剤を使用した割合はそれぞれ 35/38 例（92.1%）及び 504/515 例（97.9%）、転移巣のある症例割合はそれぞれ 22/38 例（57.9%）及び 225/515 例（43.7%）であった。前治療で放射線療法を実施した症例は実施しなかった症例に比べて、入院の割合、再発症例の割合、前治療でホルモン療法・化学療法を実施した割合が高く、併用療法で抗癌剤を使用した割合が低く、転移巣のある症例割合が高い傾向にあった。

前治療に放射線療法を実施した 38 例の、放射線療法から本剤の投与開始までの日数を集計した。日数が把握できた症例は 36 例で、そのうち 200 日以上経過した症例が最も多く 18 例あった。36 例全体の平均日数は 546.6 日、中央値 187 日であった。

本剤投与時に併用された抗がん剤について集計したところ、第 1 クールから第 6 クールまで最も多く併用された薬剤はカルボプラチンであった。

(2) 安全性

① 有害事象及び副作用発現状況

有害事象発現状況、重篤な有害事象発現状況、副作用発現状況、重篤な副作用発現状況を示した（別表 **有害事象・副作用発現状況**）。

安全性集計対象症例 553 例における有害事象の発現症例数、発現件数、発現率は、それぞれ 515 例、2062 件、93.1%、重篤な有害事象はそれぞれ 153 例、346 件、27.7%、副作用はそれぞれ 513 例、2016 件、92.8%、重篤な副作用は 149 例、333 件、26.9%であった。

安全性集計対象症例 553 例のうち有害事象、重篤な有害事象、副作用及び重篤な副作用のいずれかの発現率が 5%以上あったものは多いものから順に、白血球数減少がそれぞれ 445 例（80.5%）、104 例（18.8%）、445（80.5%）及び 104 例（18.8%）、好中球数減少がそれぞれ 404 例（73.1%）、94 例（17.0%）、403 例（72.9%）及び 94 例（17.0%）、ヘモグロビン減少がそれぞれ 271 例（49.0%）、23 例（4.2%）、267 例（48.3%）及び 21 例（3.8%）、血小板数減少がそれぞれ 199 例（36.0%）、23 例（4.2%）、196 例（35.4%）及び 22 例（4.0%）、末梢性ニューロパチーがそれぞれ 167 例（30.2%）、10 例（1.8%）166 例（30.0%）及び 10 例（1.8%）、悪心がそれぞれ 104 例（18.8%）、6 例（1.1%）、102 例（18.4%）及び 6 例（1.1%）、脱毛症がそれぞれ 61 例（11.0%）、0 例（0%）、61 例（11.0%）及び 0 例（0%）、関節痛がそれぞれ 44 例（8.0%）、4 例（0.7%）、44 例（8.0%）及び 4 例（0.7%）、筋肉痛がそれぞれ 41 例（7.4%）、4 例（0.7%）、40 例（7.2%）及び 4 例（0.7%）、感覚鈍麻がそれぞれ 28 例（5.1%）、5 例（0.9%）、27 例（4.9%）及び 5 例（0.9%）であった。

患者の転帰が死亡となった症例数は、32/553 例（5.8%）あり、死因は原疾患が 29 例、その他が 2 例、原疾患及びその他が 1 例で、副作用による死亡例はなかった。

② 副作用の発現に影響を及ぼす要因

1 前治療に放射線療法を実施した時の安全性

a. 副作用

前治療に放射線療法を実施した症例と実施しなかった症例それぞれにおける副作用発現状況の集計を行った（表 1）。

安全性集計対象症例 553 例のうち、38 例が前治療に放射線療法を実施した症例であった。副作用の発現率は、前治療に放射線療法を実施した症例は 36/38 例（94.7%）、実施しなかった症例は 477/515 例（92.6%）であった。重篤な副作用の発現率は、前治療で放射線療法を実施した症例は 15/38 例（39.5%）、実施しなかった症例は 134/515 例（26.0%）であった。

表 1 前治療の放射線療法有無別の副作用

放射線療法		安全性集計 対象症数	副作用			重篤な副作用	
			例数	(%)	χ ² 検定	例数 (%)	χ ² 検定
全体		553	513	(92.8%)		149 (26.9%)	
前治療の放射線療法 無		515	477	(92.6%)	P=0.627	134 (26.0%)	P=0.071
有		38	36	(94.7%)		15 (39.5%)	
照射 部位	全骨盤照射	32	31	(96.9%)		14 (43.8%)	
	腔内照射	2	1	(50.0%)		0 (0.0%)	
	他	4	4	(100.0%)		1 (25.0%)	
照射 期間	1～10 日未満	1	1	(100.0%)		0 (0.0%)	
	10～20 日未満	3	3	(100.0%)		0 (0.0%)	
	20 日以上	29	28	(96.6%)		15 (51.7%)	
	不明・未記載	5	4	(80.0%)		0 (0.0%)	
照射 総線 量	1～20Gy 未満	0	0	-		0 -	
	20～40Gy 未満	0	0	-		0 -	
	40～60Gy 未満	27	25	(92.6%)		12 (44.4%)	
	60～80Gy 未満	4	4	(100.0%)		0 (0.0%)	
	80Gy 以上	6	6	(100.0%)		3 (50.0%)	
	不明・未記載	1	1	(100.0%)		0 (0.0%)	

b. 血液毒性

前治療の放射線療法有無別による血液毒性の発現状況を表 2 に示した。前治療に放射線療法を実施した症例の血液毒性は 36/38 例（94.7%）、実施しなかった症例が 439/515 例（85.2%）、重篤な血液毒性はそれぞれ 12/38 例（31.6%）、101/515 例（19.6%）で、重篤な血液毒性の発現においては、前治療に放射線療法を実施した方が、発現率が高い傾向がみられた。

表 2 前治療の放射線療法有無別の血液毒性

放射線療法		安全性集計 対象症数	血液毒性副作用		重篤な血液毒性副作用	
			例数 (%)	χ^2 検定	例数 (%)	χ^2 検定
全体		553	475 (85.9%)		113 (20.4%)	
前治療の放射線療法 無		515	439 (85.2%)	P=0.105	101 (19.6%)	P=0.077
有		38	36 (94.7%)		12 (31.6%)	
照射部位	全骨盤照射	32	31 (96.9%)		11 (34.4%)	
	腔内照射	2	1 (50.0%)		0 (0.0%)	
	他	4	4 (100.0%)		1 (25.0%)	
照射期間	1～10 日未満	1	1 (100.0%)		0 (0.0%)	
	10～20 日未満	3	3 (100.0%)		0 (0.0%)	
	20 日以上	29	28 (96.6%)		12 (41.4%)	
	不明・未記載	5	4 (80.0%)		0 (0.0%)	
照射総線量	1～20Gy 未満	0	0 -		0 -	
	20～40Gy 未満	0	0 -		0 -	
	40～60Gy 未満	27	25 (92.6%)		9 (33.3%)	
	60～80Gy 未満	4	4 (100.0%)		0 (0.0%)	
	80Gy 以上	6	6 (100.0%)		3 (50.0%)	
	不明・未記載	1	1 (100.0%)		0 (0.0%)	

ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少及び血小板数減少の発現状況を表3～表6に示した。それぞれの発現率は多いものから順に白血球数減少が前治療の放射線療法を実施した症例が36/38例（94.7%）及び実施しなかった症例が409/515例（79.4%）、好中球数減少がそれぞれ30/38例（78.9%）及び373/515例（72.4%）、ヘモグロビン減少がそれぞれ22/38例（57.9%）及び245/515例（47.6%）、血小板数減少がそれぞれ14/38例（36.8%）及び182/515例（35.3%）であった。

表3 前治療の放射線療法有無別の血液毒性（ヘモグロビン減少）

放射線療法		安全性集計 対象症数	ヘモグロビン減少		重篤なヘモグロビン減少	
			例数 (%)	χ ² 検定	例数 (%)	χ ² 検定
全体		553	267 (48.3%)		21 (3.8%)	
前治療の放射線療法 無		515	245 (47.6%)	P=0.219	19 (3.7%)	P=0.624
有		38	22 (57.9%)		2 (5.3%)	
照射部位	全骨盤照射	32	21 (65.6%)		2 (6.3%)	
	腔内照射	2	0 (0.0%)		0 (0.0%)	
	他	4	1 (25.0%)		0 (0.0%)	
照射期間	1～10日未満	1	1 (100.0%)		0 (0.0%)	
	10～20日未満	3	2 (66.7%)		0 (0.0%)	
	20日以上	29	17 (58.6%)		2 (6.9%)	
	不明・未記載	5	2 (40.0%)		0 (0.0%)	
照射総線量	1～20Gy 未満	0	0 -		0 -	
	20～40Gy 未満	0	0 -		0 -	
	40～60Gy 未満	27	13 (48.1%)		1 (3.7%)	
	60～80Gy 未満	4	3 (75.0%)		0 (0.0%)	
	80Gy 以上	6	5 (83.3%)		1 (16.7%)	
	不明・未記載	1	1 (100.0%)		0 (0.0%)	

表4 前治療の放射線療法有無別の血液毒性（白血球数減少）

放射線療法		安全性集計 対象症数	白血球数減少		重篤な白血球数減少	
			例数 (%)	χ ² 検定	例数 (%)	χ ² 検定
全体		553	445 (80.5%)		104 (18.8%)	
前治療の放射線療法 無		515	409 (79.4%)	P=0.022	92 (17.9%)	P=0.037
有		38	36 (94.7%)		12 (31.6%)	
照射部位	全骨盤照射	32	31 (96.9%)		11 (34.4%)	
	腔内照射	2	1 (50.0%)		0 (0.0%)	
	他	4	4 (100.0%)		1 (25.0%)	
照射期間	1～10日未満	1	1 (100.0%)		0 (0.0%)	
	10～20日未満	3	3 (100.0%)		0 (0.0%)	
	20日以上	29	28 (96.6%)		12 (41.4%)	
	不明・未記載	5	4 (80.0%)		0 (0.0%)	
照射総線量	1～20Gy 未満	0	0 -		0 -	
	20～40Gy 未満	0	0 -		0 -	
	40～60Gy 未満	27	25 (92.6%)		9 (33.3%)	
	60～80Gy 未満	4	4 (100.0%)		0 (0.0%)	
	80Gy 以上	6	6 (100.0%)		3 (50.0%)	
	不明・未記載	1	1 (100.0%)		0 (0.0%)	

表 5 前治療の放射線療法有無別の血液毒性（好中球数減少）

放射線療法		安全性集計 対象症数	好中球数減少		重篤な好中球数減少	
			例数 (%)	χ ² 検定	例数 (%)	χ ² 検定
全体		553	403 (72.9%)		94 (17.0%)	
前治療の放射線療法 無 有		515 38	373 (72.4%) 30 (78.9%)	P=0.383	85 (16.5%) 9 (23.7%)	P=0.256
照射部 位	全骨盤照射	32	25 (78.1%)		8 (25.0%)	
	腔内照射	2	1 (50.0%)		0 (0.0%)	
	他	4	4 (100.0%)		1 (25.0%)	
照射期 間	1～10 日未満	1	0 (0.0%)		0 (0.0%)	
	10～20 日未満	3	3 (100.0%)		0 (0.0%)	
	20 日以上	29	23 (79.3%)		9 (31.0%)	
	不明・未記載	5	4 (80.0%)		0 (0.0%)	
照射総 線量	1～20Gy 未満	0	0 -		0 -	
	20～40Gy 未満	0	0 -		0 -	
	40～60Gy 未満	27	20 (74.1%)		6 (22.2%)	
	60～80Gy 未満	4	3 (75.0%)		0 (0.0%)	
	80Gy 以上	6	6 (100.0%)		3 (50.0%)	
	不明・未記載	1	1 (100.0%)		0 (0.0%)	

表 6 前治療の放射線療法有無別の血液毒性（血小板数減少）

放射線療法		安全性集計 対象症数	血小板数減少		重篤な血小板数減少	
			例数 (%)	χ ² 検定	例数 (%)	χ ² 検定
全体		553	196 (35.4%)		22 (4.0%)	
前治療の放射線療法 無 有		515 38	182 (35.3%) 14 (36.8%)	P=0.852	21 (4.1%) 1 (2.6%)	P=0.660
照射部 位	全骨盤照射	32	12 (37.5%)		1 (3.1%)	
	腔内照射	2	0 (0.0%)		0 (0.0%)	
	他	4	2 (50.0%)		0 (0.0%)	
照射期 間	1～10 日未満	1	1 (100.0%)		0 (0.0%)	
	10～20 日未満	3	1 (33.3%)		0 (0.0%)	
	20 日以上	29	9 (31.0%)		1 (3.4%)	
	不明・未記載	5	3 (60.0%)		0 (0.0%)	
照射総 線量	1～20Gy 未満	0	0 -		0 -	
	20～40Gy 未満	0	0 -		0 -	
	40～60Gy 未満	27	11 (40.7%)		0 (0.0%)	
	60～80Gy 未満	4	1 (25.0%)		0 (0.0%)	
	80Gy 以上	6	1 (16.7%)		1 (16.7%)	
	不明・未記載	1	1 (100.0%)		0 (0.0%)	

前治療の放射線療法有無別による血液毒性の最異常値

血液毒性の副作用が発現した症例において、臨床検査値の最異常値を血液毒性の種類別に集計した（表 7）。白血球数減少が発現した症例では、前治療に放射線療法を実施した症例は実施しなかった症例に比べて、白血球数が少なく、血小板数減少が発現した症例の場合は、血小板数が高かった。

表 7 前治療の放射線療法有無別の血液毒性

有害事象 (血液毒性)	前治療に放射線療法の実施	安全性集計対象症例数	最異常値*2*4					
			例数	平均	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ヘモグロビン減少	無	515	244	9.00	1.24	9.15	5.6	11.9
	有	38	22	8.75	1.36	8.90	5.1	11.0
	計	553	266	8.98	1.25	9.10	5.1	11.9
白血球数減少	無	515	407	1913.4	568.4	1900.0	500	3900
	有	38	36	1573.3	430.5	1600.0	800	2480
	計	553	443	1885.8	565.7	1830.0	500	3900
好中球数減少	無	515	369	534.9	352.9	456.0	6	1960
	有	38	30	575.3	294.2	533.5	116	1240
	計	553	399	538.0	348.7	462.0	6	1960
血小板数減少	無	515	182	8.80	9.19	8.00	1.0	124.0
	有	38	14	14.65	19.38	9.85	2.9	81.0
	計	553	196	9.22	10.28	8.30	1.0	124.0

副作用として報告されたもののうち検査値が不明のものを除く

単位 ヘモグロビン：g/dL、白血球数：/mm³、好中球数：/mm³、血小板数：×10⁴/mm³

前治療の放射線療法有無別による血液毒性の最異常までの日数及び最異常からの回復までの日数

血液毒性の副作用が発現した症例において、臨床検査値が最異常値となるまでの日数を血液毒性の種類別に集計した（表 8）。前治療に放射線療法を実施した症例と実施しなかった症例では、ヘモグロビン減少が発現した症例における最異常までの日数（平均）は、それぞれ 70.5 日と 92.9 日で、好中球数減少が発現した症例における最異常までの日数は（平均）は、それぞれ 54.6 日と 73.4 日で前治療に放射線療法を実施した症例の方が短かった。

最異常からの回復までの日数は、前治療に放射線療法を実施した症例と前治療に放射線療法を実施しなかった症例で差はなかった。

表 8 前治療の放射線療法有無別の血液毒性 最異常までの日数と回復までの日数

有害事象 血液毒性	前治療 放射線	安全性集計 対象症例数	最異常までの日数（日）					
			N	平均	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ヘモグロビン減少	無	515	244	92.9	48.3	95.0	3	253
	有	38	22	70.5	37.5	63.0	13	163
	計	553	266	91.0	47.8	92.5	3	253
白血球数減少	無	515	407	77.2	56.1	68.0	6	450
	有	38	36	59.9	49.2	40.5	7	187
	計	553	443	75.8	55.7	67.0	6	450
好中球数減少	無	515	372	73.4	53.2	63.0	8	450
	有	38	30	54.6	41.2	43.5	9	187
	計	553	402	72.0	52.6	61.0	8	450
血小板数減少	無	515	182	92.3	55.6	92.5	3	253
	有	38	14	70.4	55.3	70.5	3	187
	計	553	196	90.7	55.7	91.0	3	253

有害事象 血液毒性	前治療 放射線	安全性集計 対象症例数	最異常からの回復までの日数（日）					
			N	平均	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ヘモグロビン減少	無	515	228	48.1	51.6	26.0	2	294
	有	38	17	50.2	50.7	33.0	5	157
	計	553	245	48.3	51.4	26.0	2	294
白血球数減少	無	515	401	35.3	43.8	15.0	2	258
	有	38	36	28.4	41.1	8.0	2	157
	計	553	437	34.7	43.5	15.0	2	258
好中球数減少	無	515	360	34.6	46.6	14.0	1	392
	有	38	30	32.2	44.9	8.0	2	142
	計	553	390	34.5	46.5	13.5	1	392
血小板数減少	無	515	175	33.0	38.5	15.0	2	246
	有	38	12	17.8	15.3	14.0	7	62
	計	553	187	32.0	37.6	15.0	2	246

副作用として報告されたもののうち検査値が不明のものを除く

前治療の放射線療法有無別の血液毒性グレード

血液毒性の副作用が発現した症例において、血液毒性の臨床検査値のうち最も減少した時のグレードを、前治療の放射線療法有無別で集計した（表 9）。

表 9 前治療の放射線療法有無別の血液毒性 最異常値グレード

有害事象 血液毒性	前治療の 放射線療 法	安全性集 計対象症 例数	N	グレード (例数)					χ ² 検定
				0	1	2	3	4	
ヘモグロビン 減少	無	515	514	270	50	144	42	8	P=0.443
	有	38	38	16	2	14	5	1	
	計	553	552	286	52	158	47	9	
白血球数減少	無	515	513	106	17	154	220	16	P=0.001
	有	38	38	2	0	5	28	3	
	計	553	551	108	17	159	248	19	
好中球数減少	無	515	478	109	9	28	129	203	P=0.237
	有	38	36	6	0	2	16	12	
	計	553	514	115	9	30	145	215	
血小板数減少	無	515	515	333	103	53	20	6	P=0.579
	有	38	38	24	11	2	1	0	
	計	553	553	357	114	55	21	6	

副作用として報告されたもののうち検査値が不明のものを除く

c. 非血液毒性

安全性集計対象症例 553 例のうち有害事象、重篤な有害事象、副作用及び重篤な副作用のいずれかの発現率が 5%以上あった非血液毒性は、末梢性ニューロパチーがそれぞれ 167 例（30.2%）、10 例（1.8%）、166 例（30.0%）及び 10 例（1.8%）、悪心がそれぞれ 104 例（18.8%）、6 例（1.1%）、102 例（18.4%）及び 6 例（1.1%）、脱毛症がそれぞれ 61 例（11.0%）、0 例（0%）、61 例（11.0%）及び 0 例（0%）、関節痛がそれぞれ 44 例（8.0%）、4 例（0.7%）、44 例（8.0%）及び 4 例（0.7%）、筋肉痛がそれぞれ 41 例（7.4%）、4 例（0.7%）、40 例（7.2%）及び 4 例（0.7%）、感覚鈍麻がそれぞれ 28 例（5.1%）、5 例（0.9%）、27 例（4.9%）及び 5 例（0.9%）であった。

さらに、前治療の放射線療法有無別、照射部位別、照射期間別、照射総線量別の非血液毒性副作用発現状況を集計したところ（表 10）、差はなかった。

表 10 前治療の放射線療法有無別の非血液毒性

放射線療法		安全性集計対象症数	非血液毒性副作用		重篤な非血液毒性副作用	
			例数 (%)	χ ² 検定	例数 (%)	χ ² 検定
全体		553	365 (66.0%)		61 (11.0%)	
前治療の放射線療法 無		515	343 (66.6%)	P=0.274	57 (11.1%)	P=0.918
有		38	22 (57.9%)		4 (10.5%)	
照射部位	全骨盤照射	32	21 (65.6%)		4 (12.5%)	
	腔内照射	2	0 (0.0%)		0 (0.0%)	
	他	4	1 (25.0%)		0 (0.0%)	
照射期間	1～10 日未満	1	1 (100.0%)		0 (0.0%)	
	10～20 日未満	3	2 (66.7%)		0 (0.0%)	
	20 日以上	29	18 (62.1%)		4 (13.8%)	
	不明・未記載	5	1 (20.0%)		0 (0.0%)	
照射総線量	1～20Gy 未満	0	0 -		0 -	
	20～40Gy 未満	0	0 -		0 -	
	40～60Gy 未満	27	16 (59.3%)		4 (14.8%)	
	60～80Gy 未満	4	3 (75.0%)		0 (0.0%)	
	80Gy 以上	6	2 (33.3%)		0 (0.0%)	
	不明・未記載	1	1 (100.0%)		0 (0.0%)	

d. 前治療に放射線療法を実施した時の安全性検討結果

前治療に放射線療法を実施した症例は実施しなかった症例に比べ、重篤な副作用の発現率、特に重篤な血液毒性の発現率が高く、血液毒性のうち白血球数減少の発現率が高かった。同様に白血球数減少が発現した症例のうち、前治療で放射線療法を実施した症例の方が白血球数の検査値が低く、ヘモグロビン減少及び好中球数減少が発現した症例は、それぞれの最異常値に達するのが前治療で放射線療法を実施した症例の方が早かった。前治療で放射線療法を実施した症例は、本剤投与後の副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。

2 併用療法に放射線療法を実施した時の安全性

a. 副作用

安全性集計対象症例 553 例のうち、15 例が放射線療法を併用した症例であった。

放射線療法を併用した症例と併用しなかった症例の副作用発現症例数は、それぞれ 14/15 例（93.3%）と 499/538 例（92.8%）で重篤な副作用発現症例数は、それぞれ 5/15 例（33.3%）と 144/538 例（26.8%）であった。

併用療法に放射線療法を実施した有無別による副作用及び重篤な副作用の発現率に差は認められなかった。

b. 血液毒性

併用療法に放射線療法を実施した症例（N=15）で認められた血液毒性は 14 例で、多いものから順に白血球数減少が 14 例（93.3%）、好中球数減少が 14 例（93.3%）、血小板数減少が 9 例（60.0%）、ヘモグロビン減少が 8 例（53.3%）に認められた。血小板数減少の発現率は、併用療法に放射線療法を実施した症例（9/15 例（60.0%））が、併用療法に放射線療法を実施しなかった症例（187/538 例（34.8%））に比べて高かった。

c. 非血液毒性

併用療法の放射線療法有無別による非血液毒性の発現状況に差は認められなかった。

③ 承認時及び使用成績調査との比較

子宮体癌患者における前治療の放射線療法有無別の血液毒性発現状況を承認時迄の状況と比較した。パクリタキセルは、子宮体癌の他、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌及び胃癌に対して承認が得られていることから、子宮体癌と同じ女性特有の疾患である卵巣癌における承認時迄と使用成績調査の血液毒性発現状況を比較した。副作用発現頻度は子宮体癌においては、承認時迄は 23/23 例（100.0%）、特定使用成績調査のうち前治療に放射線療法を実施した症例では 36/38 例（94.7%）、卵巣癌においては使用成績調査では 1139/1282 例（88.9%）であった。

前治療に放射線療法を実施した子宮体癌患者に対する特定使用成績調査における血液毒性の発現率は、卵巣癌の使用成績調査と比較して高かったが、卵巣癌承認時迄及び子宮体癌承認時迄と同様の発現率であった。

ウ 特定使用成績調査に関するまとめ

子宮体癌に対する放射線療法の治療歴のある患者における本剤の安全性を調査するため、特定使用成績調査を実施した。調査票を回収した 554 例中、登録外の症例を除いた 553 例を安全性集計対象症例とした。

安全性集計対象症例 553 例における発現症例数、発現件数、発現率は、有害事象ではそれぞれ 515 例、2062 件、93.1%、重篤な有害事象はそれぞれ 153 例、346 件、27.7%、副作用はそれぞれ 513 例、2016 件、92.8%、重篤な副作用は 149 例、333 件、26.9%であった。

安全性集計対象症例 553 例のうち重篤な血液毒性有害事象及び重篤な血液毒性副作用のいずれかの発現率が 5%以上あったものは多いものから順に、白血球数減少がいずれも 104 例 (18.8%)、好中球数減少がいずれも 94 例 (17.0%)、ヘモグロビン減少がそれぞれ 23 例 (4.2%) 及び 21 例 (3.8%)、血小板数減少がそれぞれ 23 例 (4.2%) 及び 22 例 (4.0%) であった。非血液毒性の重篤な有害事象及び重篤な副作用のいずれかの発現率が 5%以上あったものはなかった。

患者の転帰が死亡となった症例数は、32/553 例 (5.8%) あり、死因は原疾患が 29 例、その他が 2 例、原疾患及びその他が 1 例で、副作用による死亡例はなかった。

前治療の放射線療法有無別の患者背景と安全性の集計を行った。

患者背景について、前治療で放射線療法を実施した症例は実施しなかった症例に比べて、入院の割合、再発症例の割合、前治療でホルモン療法・化学療法を実施した割合が高く、併用療法で抗癌剤を使用した割合が低く、転移巣のある症例割合が高い傾向にあった。

前治療に放射線療法を実施した時の安全性を検討したところ、前治療に放射線療法を実施した症例は実施しなかった症例に比べ、重篤な副作用の発現率、特に重篤な血液毒性の発現率が高く、血液毒性のうち白血球数減少の発現率が高かった。前治療で放射線療法を実施した症例は、本剤投与後の副作用の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。

患者の転帰が死亡となった症例数は、前治療で放射線療法を実施した症例では 5/38 例 (13.2%) で、死因は全てが原疾患であった。前治療で放射線療法を実施しなかった症例の死亡症例数は 27/515 例 (5.2%) で、死因は原疾患が 24 例、その他 2 例、原疾患及びその他が 1 例であった。

以上より、前治療で放射線療法を実施した症例は血液毒性の発現が高くなる傾向がみられた。

本剤は、添付文書「使用上の注意」の「慎重投与」の項に「(1)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制を増悪させるおそれがある。]」、「禁忌」の項に「重篤な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある]」と記載して注意喚起している。

今後は、放射線療法の治療歴がある子宮体癌患者にパクリタキセルを使用する場合は、骨髄抑制の状態にある患者が含まれていることを留意し、臨床検査値など患者状態を監視して血液毒性の発現に十分注意するよう本資料の公表を通じて情報提供していくこととする。

別表 有害事象・副作用発現状況（1/4）

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
対象例数	553 例	553 例	553 例	553 例
発現症例数	515 例	153 例	513 例	149 例
発現件数	2062 件	346 件	2016 件	333 件
発現症例率	93.1%	27.7%	92.8%	26.9%
有害事象の種類	発現件数(%)	発現件数(%)	発現件数(%)	発現件数(%)
感染症および寄生虫症	17 (3.1)	10 (1.8)	15 (2.7)	9 (1.6)
膀胱炎	1 (0.2)		1 (0.2)	
毛包炎	1 (0.2)		1 (0.2)	
感染	1 (0.2)		1 (0.2)	
リンパ管炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
骨盤膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺炎	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
術後創感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
腎盂腎炎	3 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.5)
敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
扁桃炎	1 (0.2)		1 (0.2)	
尿路感染	2 (0.4)		1 (0.2)	
リンパ節膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
カテーテル留置部位感染	1 (0.2)	1 (0.2)		
血液およびリンパ系障害	4 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.5)	2 (0.4)
播種性血管内凝固	1 (0.2)	1 (0.2)		
発熱性好中球減少症	3 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.5)	2 (0.4)
免疫系障害	11 (2.0)	6 (1.1)	11 (2.0)	6 (1.1)
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
アナフィラキシーショック	3 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.5)
過敏症	7 (1.3)	2 (0.4)	7 (1.3)	2 (0.4)
代謝および栄養障害	16 (2.9)	1 (0.2)	15 (2.7)	1 (0.2)
食欲不振	8 (1.4)		8 (1.4)	
脱水	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
電解質失調	1 (0.2)		1 (0.2)	
高血糖	1 (0.2)			
高カリウム血症	1 (0.2)		1 (0.2)	
低ナトリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
食欲減退	3 (0.5)		3 (0.5)	
高脂血症	1 (0.2)		1 (0.2)	
精神障害	8 (1.4)	3 (0.5)	6 (1.1)	1 (0.2)
不安	1 (0.2)		1 (0.2)	
自殺既遂	1 (0.2)	1 (0.2)		
うつ病	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
摂食障害	1 (0.2)		1 (0.2)	
不眠症	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)
気分動揺	1 (0.2)		1 (0.2)	
統合失調症	1 (0.2)	1 (0.2)		

別表 有害事象・副作用発現状況（2/4）

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
対象例数	553 例	553 例	553 例	553 例
発現症例数	515 例	153 例	513 例	149 例
発現件数	2062 件	346 件	2016 件	333 件
発現症例率	93.1%	27.7%	92.8%	26.9%
有害事象の種類	発現件数(%)	発現件数(%)	発現件数(%)	発現件数(%)
神経系障害	219 (39.6)	17 (3.1)	217 (39.2)	17 (3.1)
意識変容状態	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
味覚異常	2 (0.4)		2 (0.4)	
頭痛	1 (0.2)			
感覚鈍麻	28 (5.1)	5 (0.9)	27 (4.9)	5 (0.9)
末梢性ニューロパチー	167 (30.2)	10 (1.8)	166 (30.0)	10 (1.8)
末梢性運動ニューロパチー	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	22 (4.0)	2 (0.4)	22 (4.0)	2 (0.4)
眼障害	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
網膜症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
心臓障害	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)
不整脈	2 (0.4)		2 (0.4)	
動悸	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
血管障害	3 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	
高血圧	1 (0.2)		1 (0.2)	
頸静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)		
深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)
咳嗽	1 (0.2)			
呼吸困難	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
湿性咳嗽	1 (0.2)			
肺塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)		
胃腸障害	125 (22.6)	14 (2.5)	120 (21.7)	13 (2.4)
上腹部痛	1 (0.2)			
腹水	1 (0.2)	1 (0.2)		
便秘	6 (1.1)		6 (1.1)	
下痢	4 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.7)	1 (0.2)
十二指腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
胃潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
胃炎	1 (0.2)		1 (0.2)	
胃腸出血	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
イレウス	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)
腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
悪心	104 (18.8)	6 (1.1)	102 (18.4)	6 (1.1)
口内炎	2 (0.4)		2 (0.4)	
嘔吐	21 (3.8)	4 (0.7)	20 (3.6)	4 (0.7)
小腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)

別表 有害事象・副作用発現状況（3/4）

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
対象例数	553 例	553 例	553 例	553 例
発現症例数	515 例	153 例	513 例	149 例
発現件数	2062 件	346 件	2016 件	333 件
発現症例率	93.1%	27.7%	92.8%	26.9%
有害事象の種類	発現件数(%)	発現件数(%)	発現件数(%)	発現件数(%)
肝胆道系障害	22 (4.0)	6 (1.1)	21 (3.8)	6 (1.1)
肝機能異常	19 (3.4)	4 (0.7)	18 (3.3)	4 (0.7)
高ビリルビン血症	1 (0.2)		1 (0.2)	
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	88 (15.9)	3 (0.5)	86 (15.6)	3 (0.5)
脱毛症	61 (11.0)		61 (11.0)	
薬疹	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
湿疹	2 (0.4)		2 (0.4)	
紅斑	1 (0.2)		1 (0.2)	
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.2)		1 (0.2)	
多毛症	1 (0.2)		1 (0.2)	
皮膚疼痛	1 (0.2)		1 (0.2)	
そう痒症	2 (0.4)		2 (0.4)	
発疹	20 (3.6)	1 (0.2)	17 (3.1)	1 (0.2)
紅斑性皮疹	1 (0.2)		1 (0.2)	
全身性皮疹	1 (0.2)		1 (0.2)	
蕁麻疹	1 (0.2)			
全身紅斑	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)
全身性そう痒症	2 (0.4)		2 (0.4)	
筋骨格系および結合組織障害	77 (13.9)	7 (1.3)	76 (13.7)	7 (1.3)
関節痛	44 (8.0)	4 (0.7)	44 (8.0)	4 (0.7)
背部痛	1 (0.2)		1 (0.2)	
筋骨格痛	1 (0.2)		1 (0.2)	
筋肉痛	41 (7.4)	4 (0.7)	40 (7.2)	4 (0.7)
四肢痛	3 (0.5)		3 (0.5)	
横紋筋融解	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
弾発指	1 (0.2)		1 (0.2)	
腎および尿路障害	4 (0.7)	3 (0.5)	4 (0.7)	3 (0.5)
神経因性膀胱	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
腎不全	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
腎機能障害	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
全身障害および投与局所様態	24 (4.3)	5 (0.9)	23 (4.2)	5 (0.9)
胸痛	2 (0.4)		2 (0.4)	
顔面浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
疲労	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
倦怠感	8 (1.4)	1 (0.2)	8 (1.4)	1 (0.2)
疼痛	2 (0.4)		2 (0.4)	
発熱	8 (1.4)	2 (0.4)	8 (1.4)	2 (0.4)
滴下投与部位紅斑	1 (0.2)			

別表 有害事象・副作用発現状況（4/4）

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
対象例数	553 例	553 例	553 例	553 例
発現症例数	515 例	153 例	513 例	149 例
発現件数	2062 件	346 件	2016 件	333 件
発現症例率	93.1%	27.7%	92.8%	26.9%
有害事象の種類	発現件数(%)	発現件数(%)	発現件数(%)	発現件数(%)
臨床検査	478 (86.4)	115 (20.8)	478 (86.4)	114 (20.6)
アミン・アミノトランスフェラーゼ` 増加	20 (3.6)	2 (0.4)	17 (3.1)	2 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ` 増加	15 (2.7)	2 (0.4)	12 (2.2)	2 (0.4)
血中アミラーゼ増加	2 (0.4)		1 (0.2)	
血中ビリルビン増加	1 (0.2)		1 (0.2)	
血中クレアチニン増加	4 (0.7)		4 (0.7)	
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)			
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.5)		3 (0.5)	
血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	2 (0.4)		2 (0.4)	
血中尿素増加	2 (0.4)		2 (0.4)	
C-反応性蛋白増加	1 (0.2)		1 (0.2)	
胸部X線異常	1 (0.2)		1 (0.2)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ` 増加	2 (0.4)		2 (0.4)	
ヘモグロビン減少	271 (49.0)	23 (4.2)	267 (48.3)	21 (3.8)
肝機能検査異常	1 (0.2)		1 (0.2)	
リンパ球数減少	1 (0.2)		1 (0.2)	
好中球数減少	404 (73.1)	94 (17.0)	403 (72.9)	94 (17.0)
酸素飽和度低下	1 (0.2)		1 (0.2)	
血小板数減少	199 (36.0)	23 (4.2)	196 (35.4)	22 (4.0)
体重減少	1 (0.2)		1 (0.2)	
白血球数減少	445 (80.5)	104 (18.8)	445 (80.5)	104 (18.8)
血小板数増加	1 (0.2)			
血中アルカリホスファターゼ` 増加	2 (0.4)		2 (0.4)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	1 (0.2)		
骨折	1 (0.2)	1 (0.2)		