

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 （該 当 す る も の に チェックする。）	☒ 学会 （学会名；一般社団法人 日本乳癌学会 ） ☐ 患者団体 （患者団体名； ） ☐ 個人 （氏名； ）	
要 望 す 医 薬 品	成 分 名 （一 般 名）	ドセタキセル水和物
	販 売 名	①タキソテール点滴静注用 80mg、②タキソテール点滴静注用 20mg、③ワンタキソテール点滴静注 20mg/1mL、④ワンタキソテール点滴静注 80mg/4mL、⑤ドセタキセル点滴静注用 20mg「サワイ」、⑥ドセタキセル点滴静注用 80mg「サワイ」、⑦ドセタキセル点滴静注液 20mg/1mL「サワイ」、⑧ドセタキセル点滴静注液 80mg/4mL「サワイ」、⑨ドセタキセル点滴静注液 20mg / 2 mL「ホスピーラ」、⑩ドセタキセル点滴静注液 80mg / 8 mL「ホスピーラ」、⑪ドセタキセル点滴静注液 120mg / 12 mL「ホスピーラ」、⑫ドセタキセル点滴静注 20mg/1mL「ケミファ」、⑬ドセタキセル点滴静注 80mg/4mL「ケミファ」、⑭ドセタキセル点滴静注 20mg/1 mL「トーワ」、⑮ドセタキセル点滴静注 80mg/4 mL「トーワ」、⑯ドセタキセル点滴静注 20mg/1 mL「ニプロ」、⑰ドセタキセル点滴静注 80mg/4 mL「ニプロ」、⑱ドセタキセル点滴静注 20mg / 1mL「ヤクルト」、⑲ドセタキセル点滴静注 80mg / 4mL「ヤクルト」、⑳ドセタキセル点滴静注 20mg / 1 mL「EE」、㉑ドセタキセル点滴静注 80mg / 4 mL

IV-159

		「EE」、②ドセタキセル点滴静注液 20mg/1mL 「NK」、③ドセタキセル点滴静注液 80mg/4mL 「NK」、④ドセタキセル点滴静注液 20mg/2mL 「サンド」、⑤ドセタキセル点滴静注液 80mg/8mL「サンド」
	会 社 名	①②③④ サノフィ株式会社 ⑤⑥⑦⑧ 沢井製薬株式会社 ⑨⑩⑪ ファイザー株式会社 ⑫⑬ ナガセ医薬品株式会社 ⑭⑮ 東和薬品株式会社 ⑯⑰ ニプロ株式会社 ⑱⑲ 株式会社ヤクルト本社 ⑳㉑ エルメッド株式会社 ㉒㉓ 日本化薬株式会社 ㉔㉕ サンド株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要 望 内 容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	乳癌
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして 60mg/m ² (体表面積) を 1 時間以上かけて 3 ～ 4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は 100mg/m ² とする。
	備 考	(特記事項等)
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希 少 疾 病 用 医	2018 年 94,519 人 <推定方法>	

薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	がん情報サービスから 2018 年の患者数を引用 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/14_breast.html
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能・効果：乳癌 用法・用量：通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして $60\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 時間以上かけて 3 ～ 4 週間間隔で点滴静注する。 なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は $75\text{mg}/\text{m}^2$ とする。
「医療上の要になる基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切	1. 適応疾病の重篤性 ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) ☒ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 悪性疾患は、進行は不可逆的で、生命や日常生活に影響を及ぼす疾患であるため、上記に該当する。 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる ☒ (上記の基準に該当すると考えた根拠) 今回申請する品目は、他剤と比較して全生存期間の改善を示す複数の臨床試験の結果から、海外では標準治療として位置づけられているため、上記に該当する。

IV-159

な 1 つ に チェ ック す る。)	
追 加 の エ ビ デ ン ス (使 用 実 態 調 査 を 含 む) 収 集 へ の 協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
欧米等 6 か国での承認状況	
☒ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☒ 加国 ☒ 豪州	
米国	
販売名（企業名）	TAXOTERE（sanofi-aventis U.S. LLC）
効能・効果	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 乳癌 ・本剤は化学療法治療後に局所進行又は転移性の乳癌患者を対象とする。 ・本剤のドキソルビシン及びシクロホスファミドとの併用療 法は手術可能なリンパ節転移陽性乳癌患者における術後補助

	療法に適用する。
用法・用量	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 乳癌 ・通常、化学療法治療後の局所進行又は転移性の乳癌患者において、ドセタキセルとして $60\text{mg}/\text{m}^2 \sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ を1時間かけて3週間毎に静脈内投与する。 ・手術可能なリンパ節転移陽性乳癌患者の術後補助療法の場合は、ドキソルビシン $50\text{mg}/\text{m}^2$ とシクロホスファミド $500\text{mg}/\text{m}^2$ 投与1時間後にタキソテール $75\text{mg}/\text{m}^2$ を投与、これを3週間毎に6コース投与する。血液学的毒性のリスクを軽減するために予防的 G-CSF を検討する。
備考	
英国	
販売名（企業名）	TAXOTERE（Sanofi）
効能・効果	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 乳癌 本剤、ドキソルビシン、シクロホスファミドとの併用は術後補助療法において、以下の患者を対象とする： ・手術可能なリンパ節転移陽性乳癌 ・手術可能なリンパ節転移陰性乳癌 手術可能なリンパ節転移陰性乳癌患者について、術後補助療法は、国際的に確立された早期乳癌の一次治療の基準に従って化学療法を受けるのに適した患者に限ること。 本剤とドキソルビシンの併用療法は、細胞毒性のある薬剤による治療を受けたことのない局所進行性又は転移性乳癌患者の治療に適用される。 本剤単剤投与は、アントラサイクリン又はアルキル化剤を含む化学療法が無効であった局所進行性又は転移性乳癌患者に適用する。 本剤とトラスツズマブの併用療法は、HER2 が過剰発現し、かつ転移性疾患に対し化学療法歴のない転移性乳癌患者に適用する。

	本剤とカペシタビンの併用療法は、細胞毒性のある薬剤による治療が無効となった局所進行性又は転移性乳癌患者に適用する。前化学療法には、アントラサイクリンを含めるものとする。
用法・用量	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 手術可能なリンパ節転移陽性及びリンパ節転移陰性乳癌患者の術後補助療法において、本剤の推奨用量は、ドキソルビシン $50\text{mg}/\text{m}^2$ とシクロホスファミド $500\text{mg}/\text{m}^2$ 投与 1 時間後にドセタキセルとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ を投与、これを 3 週間毎に 6 コース投与する(TAC レジメン)。 局所進行性又は転移性乳癌患者の治療の場合、ドセタキセルの推奨用量は、単剤投与において $100\text{mg}/\text{m}^2$ である。一次治療では、ドセタキセルとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ をドキソルビシン ($50\text{mg}/\text{m}^2$) との併用療法で投与する。 トラスツズマブと併用する場合のドセタキセルの推奨用量は 3 週間毎に $100\text{mg}/\text{m}^2$ とし、トラスツズマブは毎週投与する。主要試験で、トラスツズマブ初回投与の翌日からドセタキセルの初回投与を開始した。その後のドセタキセルの用量は、トラスツズマブの先行用量の忍容性が良好であった場合、トラスツズマブ注入終了直後に投与する。トラスツズマブの投与量・投与方法については、SmPC (summary of product characteristics) を参照のこと。 カペシタビンと併用する場合のドセタキセルの推奨用量は 3 週間毎に $75\text{mg}/\text{m}^2$ であり、$1250\text{mg}/\text{m}^2$ のカペシタビンと 1 日 2 回(食後 30 分以内)、2 週間併用し、その後 1 週間の休薬をする。カペシタビンの投与量は、体表面積によるため、カペシタビンの SmPC を参照のこと。
備考	
独国	
販売名（企業名）	TAXOTERE (Zentiva Pharma GmbH)
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
備考	
仏国	

IV-159

販売名（企業名）	TAXOTERE（sanofi-aventis France）
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
備考	
加国	
販売名（企業名）	TAXOTERE（sanofi-aventis Canada Inc.）
効能・効果	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 乳癌： 本剤（注射用ドセタキセル）とドキソルビシン及びシクロホスファミドとの併用療法は、術後補助療法として手術可能なリンパ節転移陽性乳癌患者を対象とする。 ただし、本剤とドキソルビシン及びシクロホスファミド（TAC）の併用療法の有効性は、フルオロウラシル、ドキソルビシン及びシクロホスファミド（FAC）の併用療法と比較した無病生存期間及び全生存期間の改善に基づく。しかしながら、TAC と FAC の間の無病生存期間（DFS）及び全生存期間（OS）の差は 4+リンパ節層で統計的有意ではなかったため、4+リンパ節の患者における TAC の陽性ベネフィットは完全には実証されなかった。 本剤は、局所進行性又は転移性乳癌患者を対象とする。本剤は、一次治療としてドキソルビシンと併用し、生活を脅かす可能性のある疾患（内臓又は肺転移性疾患等）を有する患者のみを対象とすべきである。 本剤とゼローダ®（カペシタビン）の併用療法は、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法による治療が無効であった進行性又は転移性乳癌患者を対象とする。
用法・用量	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 転移性乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、及び頭頸部扁平上皮癌：タキソテール（注射用ドセタキセル）の推奨用量は、ドセタキセルとして $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間以上かけて 3 週間毎に点滴静注する。併用する場合、ドセタキセルとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ を推奨用量とする。

備考	
豪州	
販売名（企業名）	TAXOTERE（sanofi-aventis australia pty ltd）
効能・効果	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 乳癌 転移性乳癌 本剤は、化学療法が無効であった局所進行性又は転移性乳癌患者を対象とする。 本剤とカペシタビンの併用療法は、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法による前治療が無効であった局所進行性又は転移性乳癌患者を対象とする。 本剤とトラスツズマブの併用療法は、HER2 を過剰発現する転移性乳癌患者で、化学療法を受けていない患者を対象とする。
用法・用量	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 乳癌 転移性乳癌 単剤投与 本剤の推奨用量は、ドセタキセルとして $75 \sim 100 \text{mg/m}^2$ を 3 週間毎に 1 時間点滴静注する。ドセタキセルとして 100mg/m^2 の投与では、75mg/m^2 と比較して腫瘍縮小効果が中等度に増加するが、より強い毒性との相関が示されている。 カペシタビンとの併用療法 本剤の推奨用量はカペシタビンと併用した場合、ドセタキセルとして 75mg/m^2 を 3 週間毎に 1 時間点滴静注する。その間、カペシタビン 1250mg/m^2 を 1 日 2 回(食事終了後 30 分以内)、2 週間経口投与した後、1 週間の休薬期間をおき 3 週間を 1 サイクルとする。体表面積に応じたカペシタビンの投与量計算については、カペシタビン製品情報を参照のこと。 トラスツズマブ(HER2+)との併用療法 本剤の推奨用量はトラスツズマブと併用の場合、ドセタキセルとして 100mg/m^2 を 3 週間毎に点滴静注する。トラスツズ

	マブは週 1 回投与される。トラスツズマブの用法・用量については、トラスツズマブ製品情報パンフレットを参照のこと。 乳癌の術後補助療法 ドキソルビシン及びシクロホスファミドとの併用療法 乳癌の術後補助療法における本剤の推奨用量は、3 週間毎にドキソルビシン 50mg/m²及びシクロホスファミド 500mg/m²の投与 1 時間後にドセタキセルとして 75mg/m²を点滴静注し、それを計 6 サイクル投与する。 ドキソルビシン及びシクロホスファミド(HER2+) - AC-TH に続くトラスツズマブとの併用療法: AC (サイクル 1～4): ドキソルビシン(A)60mg/m²、続いてシクロホスファミド(C)600mg/m²を 3 週間隔で 4 サイクル投与する。 TH (サイクル 5～8): ドセタキセル(T)として 100mg/m²を 3 週間隔で 4 サイクル投与し、併せてトラスツズマブ(H)を以下のスケジュールに従って週 1 回投与: - サイクル 5(AC の最後のサイクルの 3 週間後に開始): Day 1: トラスツズマブ 4mg/kg (ローディング投与) 2 日目: ドセタキセル 100 mg/m² Day 8 及び 15: トラスツズマブ 2mg/kg - サイクル 6～8: 1 日目: ドセタキセル 100mg/m²及びトラスツズマブ 2mg/kg Day 8 及び 15: トラスツズマブ 2mg/kg サイクル 8 の 1 日目から 3 週間後: トラスツズマブ 6mg/kg を 3 週間毎に投与する。 トラスツズマブは合計 1 年間投与される。 カルボプラチン及びトラスツズマブ(HER2+) - TCH との併用療法: TCH (サイクル 1～6): ドセタキセル(T)として 75mg/m²及びカルボプラチン(C)6mg/mL/min を 3 週間毎に投与し、トラスツズマブ(H)を以下のスケジュールに従って週 1 回投与:
--	---

IV-159

	- サイクル 1: Day 1:トラスツズマブ 4mg/kg (ローディング投与) 2 日目:ドセタキセル 75mg/m²とカルボプラチンの AUC が 6mg/mL/min Day 8 及び 15:トラスツズマブ 2mg/kg - サイクル 2～6: 1 日目:ドセタキセル 75mg/m²に続いてカルボプラチン 6mg/mL/min の AUC 及びトラスツズマブ 2mg/kg を投与 Day 8 及び 15:トラスツズマブ 2mg/kg サイクル 6 の 1 日目から 3 週間後:トラスツズマブ 6mg/kg を 3 週間毎に投与する。 トラスツズマブは合計 1 年間投与される。 シクロホスファミドとの併用療法 推奨用量は、ドセタキセルとして 75mg/m²を 1 時間、シクロホスファミド 600mg/m²を 21 日周期の 1 日目に 30～60 分間、計 4 回静脈内投与する。経口デキサメタゾン 8mg はドセタキセル投与前日から 1 日 2 回の前投薬を開始し、計 5 回継続する。										
備考											
欧米等 6 か国での標準的使用状況	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州 〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕 <table><tr><td></td><td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td></tr><tr><td rowspan="3">米国</td><td>ガイドライン名</td><td></td></tr><tr><td>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</td><td></td></tr><tr><td>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載</td><td></td></tr></table>		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）		米国	ガイドライン名		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載	
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）										
米国	ガイドライン名										
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）										
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載										

		箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記載 箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記載 箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記載 箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記載 箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関	

		連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	

		備考	
--	--	----	--

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

Docetaxel の乳がんに対する現承認用量である 75 mg/m^2 の公知申請（2010 年 1 月 28 日申請）で、1985 年から 2009 年の文献を Medline 等から検索し、当局提出している。今回の公知申請にあたっては、1985 年 1 月から 2021 年 9 月に公表された文献を PubMed で検索した。

【検索条件】PubMed：出版年 1985/1/1 から 2021/9/30

<海外における臨床試験等>

docetaxel AND “breast cancer”: 4,133 件

このリストから “100 mg/m^2 ”、“RCT”、“Japanese” のキーワードによりサブリストを作成した。それらのサブリスト中から代表的な利用方法と思われるものを以下に示す。

海外で実施された転移性乳癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、ドセタキシル 100 mg/m^2 が他のレジメンに対して全般的抗腫瘍効果が有意に改善し¹⁾、全般生存率及び無増悪期間が有意に改善²⁾していることを示している。

また、早期乳癌を対象とした第Ⅲ相試験では、ドセタキセル 100 mg/m^2 が他レジメンに対して主要評価項目である無病生存率を有意に改善することが検証されている。その後の 10 年間のフォローアップの結果でも、無病生存率は有意を維持していた³⁾。

1) Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. J Clin Oncol. 1999;17(5):1413-1424.

転移性乳癌患者 392 例を無作為化し、D 群（203 例（解析可能例は 179 例）：docetaxel 100 mg/m^2 、3 週 1 回投与）又は MV 群（189 例（解析可能例は 171 例）：mitomycin 12 mg/m^2 、6 週 1 回投与；vinblastine 6 mg/m^2 、3 週 1 回投与）に割付けた。3 週を 1 サイクルとして最高 10 サイクルまで投与を行った。フォローアップ期間の中間値は 19 カ月で、治療サイクルの中央値は D 群で 6 サイクル、MV 群で 4 サイクルであった。奏効率は D 群が MV 群に有意に改善していた（解析可能症例の比較で 33.0% vs 12.3%、 $P < .0001$ ）。

多変量解析により共変量の影響を加味した解析でも、D 群の方が MV 群よりも有効との成績が得られた (odds ratio: 3.52; 95% CI: 2.0 to 6.18; $P < .001$)。安全性では、Grade3/4 の好中球減少は D 群の方が有意に多く (93% v 62%; $P \leq .05$)、発熱性好中球減少と感染症も有意に D 群で多くみられた。

2) Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5542-5551.

アントラサイクリン療法不応の進行性・転移性乳癌患者 449 例を D 群 (225 例; docetaxel 100 mg/m²; 3 週 1 回投与) と P 群 (224 例; paclitaxel 175 mg/m²; 3 週 1 回投与) に無作為に割り付け、疾患の進行或いは毒性発現若しくは被験者からの申し入れがあるまで投与を継続した。投与回数の中央値は D 群で 6 回、P 群で 4 回であった。全般生存率 (中央値: 15.4 vs 12.7 カ月; HR: 1.41; 95% CI: 1.15 to 1.73; $P = .03$) 及び無増悪期間は (中央値: 5.7 months vs 3.6 カ月; HR: 1.64; 95% CI: 1.33 to 2.02; $P < .0001$) であり、いずれも D 群が P 群より有意に改善した。神経毒性は D 群に多くみられたが、暴露期間を 4 サイクルとしたときには両群とも Grade3/4 の感覚神経毒性は 2%程度で同様であった。

3) Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (21): 2353-60.

米国東海岸臨床試験グループが実施した試験 E1199 の 10 年フォローアップ成績の報告。E1199 試験では 5,052 人の手術可能なリンパ節転移陽性の乳癌患者もしくは手術可能でリンパ節転移陰性の再発ハイリスク乳癌患者 (StageII-III) を対象に、paclitaxel と docetaxel の 2 種のタキサンと 3 週 1 回投与 (4 サイクル) と毎週 1 回投与 (12 週) の 2 種の用法を 2 x 2 のファクトリアルデザインで検討した試験がある (NEJM (2008) 358,1663)。基本となる化学療法として、すべての被験者は doxorubicin 60 mg/m²、cyclophosphamide 600 mg/m² を 3 週 1 回で 4 サイクルの投与を受けた後タキサン投与を開始する。レジメンは、(P3) paclitaxel 175 mg/m² を 3 週 1 回、4 サイクル; (P1) paclitaxel 80 mg/m² を毎週 1 回、12 週; (D3) docetaxel 100 mg/m² を 3 週 1 回、4 サイクル; (D1) docetaxel 35 mg/m² を毎週 1 回、12 週であり、それぞれ 1,272 例 (解析対象例 1253 例)、1258 例 (同 1232 例)、1262 例 (同 1236 例)、1260 例 (同 1233 例) が割付けられた。2008 年の報告では、フォローアップ期間の中央値が 5.3 年で、paclitaxel の毎週投与 (P1) のレジメンを AC 化学療法に追加することが乳癌治療に有効という成績であった。この報告では 2014 年 5 月にカットオフを行い、フォローアップ期間の中央値が 12.1 年での解析を実施している。結果として P3 群に比べて、D3 群及び P1 群は無病生存率では有意であったが、P1 群の効果は若干弱まり (P1 は HR: 0.84; $P = .011$; D3 は HR: 0.79;

P = .001)、P1 群の全生存率での効果の程度は 5 年のフォローアップ時のときより小さくなった (P1 は HR: 0.87; P = .09 ; D3 は HR: 0.86; P = .054)。

2010 年以降に公表された Docetaxel 100 mg/m² 投与を含む群が設定された主な論文を以下に示す 4),5)。

4) Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, Ciruelos E, Schneeweiss A, Loi S, Monturus E, Clark E, Knott A, Restuccia E, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA study group.”Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study.” *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-530.

2008 年 2 月から 2010 年 7 月に掛けて 25 か国 204 施設で実施された、化学療法及び生物製剤の投与歴のない HER2 陽性の転移性乳癌患者を対象とした無作為化二重盲検試験である。Pertuzumab/Trastuzumab/docetaxel 群 (PTD 群: 402 症例) と placebo/ Trastuzumab/docetaxel 群 (TD 群: 406 症例) に割付け、全生存期間を主要評価項目としている (ただし、50 症例が途中で TD 群から PTD 群に移動)。この試験で Docetaxel は 75 mg/m² で投与開始し、忍容であれば 100 mg/m² まで増加する設定となっている。抗体製剤は増悪がみられるか毒性が現れるまで継続し、Docetaxel は 3 週間隔で 6 サイクル (責任医師の判断で延長可) の投与を行う。結果として、治療期間の中央値は PTD 群で 99.1 カ月、TD 群で 98.7 カ月、全生存期間の中央値は PTD 群が 57.1 カ月、TD 群が 40.8 カ月 (HR:0.69: 95% CI:0.58-0.82) であった。最も頻度の高い Grade3/4 の有害事象は好中球減少症で PTD 群で 200 例 (408 例中)、TD 群で 183 例 (396 例中) にみられている。薬剤に関連する死亡症例は PTD 群で 5 例、TD 群で 6 例である。

5) Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, Saleh M, Sehdev S, Provencher L, Semiglazov V, Press M, Sauter G, Lindsay MA, Riva A, Buyse M, Drevot P, Taupin H, Mackey JR. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(29):3877-84.

腋窩リンパ節転移のある 3,296 例の HER2 陰性で手術可能な乳癌患者で、術後化学療法の効果を比較検討した試験ある。化学療法としては、AC>T 群 (doxorubicin 60 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m² を 3 週間隔で 4 サイクル、その後 docetaxel 100 mg/m² を 3 週間隔で 4 サイクル) と TAC 群 (doxorubicin 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m², docetaxel 75 mg/m² を 3 週間隔で 6 サイクル) を比較し、フォローアップの中央値が 65 カ月の時点で両群の推定 5 年無病生存率はいずれも 79% であり、5 年全生存率はそれぞれ 88% と 89% であり、差は認められなかった。TAC 群の方が発

熱性好中球減少症が多く発現し、AC>T群の方が末梢神経炎が多かった。

<日本における臨床試験等※>

上記の PubMed 検索で国内で日本人で実施された報告を 1 件要約する。これは、日本人における docetaxel 100 mg/m² 投与における薬物動態と安全性の第 I 相試験⁶⁾、臨床試験成績を下記に示す。

6) Hirata T, Ozaki S, Tabata M, Iwamoto T, Hinotsu S, Hamada A, Motoki T, Nogami T, Shien T, Taira N, Matsuoka J, Doihara H. A Multicenter Study of Docetaxel at a Dose of 100 mg/m² in Japanese Patients with Advanced or Recurrent Breast Cancer. Intern Med. 2021;60(8):1183-1190.

日本人の進行性或いは再発性の乳癌患者を対象とした非盲検の第 I 相試験で、6 症例に docetaxel 100 mg/m² を 3 週間隔で投与し、投与サイクルの中央値が 6 回、合計 27 サイクルの投与が行われた。PK は最初のサイクルで実施し、Cmax が 3,417.5 ng/mL であり AUC が 4.35 µg·hr/mL (mean) であった。有害事象は、好中球減少症、血小板減少症などが多くみられたが、Grade3/4 の有害事象では好中球減少症などの骨髄抑制の症状がみられたが、すべて回復した。また、PK での国内外差はなく、Docetaxel 100 mg/m² は日本人でも忍容であると報告者は結論している。

医中誌報文データベースで"docetaxel"、"乳癌"又は"breast cancer"、"100"をキーワードにし、国内で日本語で報告された文献を 2 件要約する^{7), 8)}。

7) 阿部 元、梅田 朋子、田中麻紀子、河合 由紀、森 毅、張弘 富、久保田良浩、目片 英治、来見 良誠、谷 徹：乳癌術後補助化学療法としての FEC100 Followed by Docetaxel 100 の認容性の検討：癌と化学療法 2010：37：1483－1487.

日本人の腋窩リンパ節転移陽性又は陰性の乳癌術後症例で高度若しくは中等度のリスクの患者を対象に非盲検で FEC 療法 (5-FU 500 mg/m², EPI 100 mg/m², CPA 500 mg/m²) を 3 週間隔で 3 サイクル行い、その後 DOC 療法 (docetaxel 100 mg/m²) を 3 週間隔で 3 サイクル行う。21 例の患者が登録され、全例が治療を完遂した。有害事象は FEC 療法期に全 Grade で 50%、Grade3/4 で 38%、DOC 療法でそれぞれ 43%と 19%であった。発熱性好中球減少は FEC 療法で 14%、DOC 療法で 5%であった。

8) 中村 清吾、増田 慎三、岸田 広治、戸井 雅和、黒井 克昌、黒住昌史、津田 均、秋山 太：原発乳癌に対する FEC followed by docetaxel 100 mg /m² 併用療法による術前化学療法の検討－JBCRG02－：乳癌の臨床 2008：23：111-7.

JBCRG (Japan Breast Cancer Research Group) は、原発乳癌に対する FEC を 4 サイクル投与した後 Docetaxel 100 mg/m² を投与し有効性と安全性を評価する多施設前向き試験を行った。50 例の患者が登録され、主要評価

項目である pCR は 27 %であった。pCR と near pCR を含めた Quasi-pCR は 31 %であった。Overall clinical response は 67 %であった。84 %の患者が 8 サイクルの投与を完了し、そのうち 52 %の患者は減量することなく完了した。本試験の中間解析にて Docetaxel 100mg/m² の筋肉痛・関節痛により 6 例が減量、1 例が中止例していたことが判明し、これらに対して鎮痛剤などの支持療法を早期に使用することによりドセタキセルの減量や中止例がなくなると報告した。ドセタキセル投与中の主な有害事象は、下痢、好中球減少、浮腫、筋肉痛、関節痛であり対応可能であった。これらの結果から、本併用療法は、原発乳癌に有効であり、日本人患者において適切な支持療法により安全に投与できることを示した。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

PubMed で 2010 年 1 月 1 日から 2021 年 8 月 31 日までに出版された Docetaxel、Breast Cancer を含む、Meta-analysis 或いは Systematic Review は 44 件ヒットする。Docetaxel 100 mg/m² を中心とする総説、メタアナリシス等の報告はなかったが、乳癌に関連した次の 4 件を要約する^{9)・12)}。

9) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomized trials. Lancet. 2019 Apr 6;393(10179):1440-1452.

早期乳癌患者に対して、用量増強化学療法（高用量、投与間隔が短い：2 週間/サイクル）と標準化学療法（3 週間/サイクル）のメタアナリシス、及びアントラサイクリン系化学療法とタキサン系化学療法の同時併用と逐次投与のメタアナリシスを実施した。個別の評価データが利用可能な 26 試験を解析対象として 37,298 症例の早期乳癌患者が解析された。10 年の乳癌再発率は用量増強化学療法で有意に低下（10-year recurrence risk 28.0% vs 31.4%; RR: 0.86, 95% CI: 0.82-0.89; p<0.0001）しており、10 年の乳癌による死亡率（18.9% vs 21.3%; RR: 0.87, 95% CI: 0.83-0.92; p<0.0001）、および全死因死亡率（22.1% vs 24.8%; RR: 0.87, 95% CI: 0.83-0.91; p<0.0001）も同様に低下していた。このうち、同じ化学療法の投与間隔が 2 週のものと 3 週のものを比較した試験は 7 試験（10,004 例）あり、再発率は 2 週の治療の方が低かった（10-year risk 24.0% vs 28.3%; RR: 0.83, 95% CI: 0.76-0.91; p<0.0001）。また、逐次治療と同時併用の比較は 6 試験（11,028 例）あり、再発率は逐次治療の方が低下した（28.1% vs 31.3%; RR: 0.87, 95% CI: 0.80-0.94; p=0.0006）。これらの試験で docetaxel は 75 – 100 mg/m² の用量で使用されており、単独投与時は概ね 100 mg/m² であった。

10) Fujii T, Le Du F, Xiao L, Kogawa T, Barcenás CH, Alvarez RH, Valero V, Shen Y, Ueno NT. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015 Dec;1(9):1311-8.

早期乳癌患者の代表的な術後補助化学療法をネットワークメタアナリシスした。2015年以前に公表された文献のうち以下の化学療法を2つ以上比較した24試験を選定し解析をした：no adjuvant chemotherapy; sequential anthracycline-cyclophosphamide and taxane (AC-T); concurrent anthracycline-cyclophosphamide and taxane (ACT); anthracycline-cyclophosphamide without taxane (AC); docetaxel and cyclophosphamide (TC); cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF); and platinum-containing regimens。結果として、TCとplatinum-containing regimensは全生存率でAC-Tと同程度であり (TC hazard ratio [HR]: 0.93; 95% CI: 0.62-1.40; and platinum HR: 0.93; 95% CI: 0.66-1.31)、CMF或いはACはsequential AC-Tより全生存率が悪かった (CMF HR: 1.56; 95% CI: 1.32-1.85; and AC HR: 1.22; 95% CI: 1.10-1.37)。Platinum-containing regimensはAC-Tより毒性がきつく、TCとsequential AC-Tは同程度の毒性であった。このことから、著者は術後補助化学療法としてはAC-Tが最も有効であろうと結論している。これらの試験でdocetaxel単独投与時は100 mg/m²であった。

11) Gherzi D, Willson ML, Chan MM, Simes J, Donoghue E, Wilcken N. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 10;2015(6).

転移性乳癌患者にタキサン有無の化学療法の効果（他剤との併用あり）について28試験を精査し、全生存等の効果を精査した。タキサンとしては13試験でpaclitaxel、14試験でdocetaxelが使われ、1試験は治験責任医師に選択が任されていた。全生存率 (HR: 0.93, 95% confidence interval (CI) : 0.88 to 0.99, P = 0.002, deaths = 4477) と無増悪期間 (HR: 0.92, 95% CI: 0.87 to 0.97, P = 0.002) は、タキサンが含まれる化学療法を用いた方が好ましい結果が得られている。一次治療に限定すると、全生存率 (HR: 0.93, 95% CI: 0.87 to 0.99, P = 0.03) は有意差を示すが無増悪期間 (HR: 0.96, 95% CI: 0.90 to 1.02, P = 0.22) では有意差を示さなかった。腫瘍反応率はタキサンを含む治療が優っていた (RR: 1.20, 95% CI: 1.14 to 1.27, P < 0.00001)。有害事象としては、神経毒性 (RR: 4.84, 95% CI: 3.18 to 7.35, P < 0.00001, 24 studies) と脱毛 (RR: 2.37, 95% CI: 1.45 to 3.87, P = 0.0006, 11 studies) が顕著に増加していたが、嘔吐や悪心はタキサンを含まない治療よりも発生頻度が低い (RR: 0.62, 95% CI: 0.46 to 0.83, P = 0.001, 26 studies) 傾向があった。著者達は、評価した試験ごとのばらつきはあるものの、全生存率、無増悪期間、腫瘍反応率でタキサンを含む治療は優れていると結論している。これらの試験でdocetaxel単独投与時は100 mg/m²であった。

12) Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'Connell DL, Goodwin A. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 2. Art. No.: CD012873.

早期乳癌ではアントラサイクリンとタキサン系制がん剤が術前あるいは術後化学療法として頻用されるが、この順番について評価したシステマティックレビューである。評価指標についてデータが開示されている 5 試験で 1415 例の術前補助化学療法の報告、4 試験で 280 例の術後補助化学療法の報告を対象に、生存期間、無再発期間、治療完遂率、治療の副作用を比較した。何れの評価項目についても差が認められなかったことから、著者は現在の治療方針を変更する必要はないと結論している。これらの試験で docetaxel 単独投与時は 100 mg/m² であった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Cancer: Principles & Practice of Oncology 11th edition, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2018.

早期乳癌の臨床試験においてドセタキセル 100mg/m²（1 サイクル 21 日）の論文が記載されている。

<日本における教科書等>

- 1) 新臨床腫瘍学（改訂第 6 版）：がん薬物療法専門医のために 日本臨床腫瘍学会編（南江堂、2021 年）

術後化学療法として AC 療法に引き続き、ドセタキセル 75mg/m² を 4 サイクル投与の記載されている。

- 2) がん診療レジデントマニュアル（第 8 版）（医学書院 2019 年）

初期治療として AC 療法に引き続き、ドセタキセル 75–100mg/m²（1 サイクル 21 日）での推奨が記載されている。転移再発治療として、ドセタキセル 60–100mg/m²（1 サイクル 21 日）での推奨が記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast cancer Ver6. 2021 (NCCN, 2021)

周術期の化学療法として、AC 療法に引き続き、ドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ （1 サイクル 21 日）を 4 サイクル投与の推奨が記載されている。転移再発治療として、ドセタキセル $60-100\text{mg}/\text{m}^2$ （1 サイクル 21 日）での推奨が記載されている。

＜日本におけるガイドライン等＞

- 1) 科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン 1 治療編 2018 年度版（日本乳癌学会 2018 年）

初期治療としてドセタキセル $75-100\text{mg}/\text{m}^2$ （1 サイクル 21 日）での推奨が記載されている。

転移再発治療として、ドセタキセル $60-70\text{mg}/\text{m}^2$ （1 サイクル 21 日）での推奨が記載されている。

（５）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（１）以外）について

1)

（６）上記の（１）から（５）を踏まえた要望の妥当性について

効能・効果及び要望・用法については、以下の設定をすることが適切と考える。その妥当性について以下に記載する。

＜要望効能・効果について＞

- 1) 乳癌

＜要望用法・用量について＞

- 1) 通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして $60\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ とする。

【要望する効能効果及び用法・用量についての記載の妥当性】

海外で実施された転移性乳癌を対象とした第Ⅲ相試験では、ドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ が他レジメンに対して全生存期間を有意に改善することが検証されている^{1,2)}。また、早期乳癌を対象とした第Ⅲ相試験では、ドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ が他レジメンに対して主要評価項目である無病生存期間を有意に改善することが検証されている³⁾。主としてこれらの試験成績をもとに、国

内外の教科書やガイドラインにもドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ が推奨されている。また、乳癌に対する適応症を米国、英国、独国、仏国、加国、豪州を取得しており、その最高用量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ が承認されている。また、前回の公知申請（2010 年 1 月 28 日申請）に基づく承認後に本邦で乳がんに対するドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ の臨床試験が実施されたこと^{4,5)}、等を踏まえると、乳癌に対するドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ の有用性が期待できると考える。また、2021 年 2 月、乳腺専門医を対象に日本乳癌学会がドセタキセルとして $100\text{mg}/\text{m}^2$ の必要性をアンケートしたところ、**285 名の医師から回答があった。206 名（72.3%）の医師がドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ の必要性があると回答し、またドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ の使用経験があると回答した 32 名の医師の中で 27 名（84.3%）がドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ の必要性があると回答があった。**これからも日本の臨床現場からドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ の必要性があると考えられる。

以上から、効能効果を「乳癌」とし、用法・用量は、「通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして $60\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ とする。」旨を記載することが適切と判断した。

<臨床的位置づけについて>

1) 海外で実施された転移性乳癌及び早期乳癌を対象とした第Ⅲ相試験では、ドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ の有効性が検証されており、国内外の教科書やガイドラインでも同用量が推奨されていることを踏まえると、ドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ は、乳癌に対する治療の選択肢の一つとして位置付けられると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. J Clin Oncol. 1999;17(5):1413-1424.
- 2) Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(24):5542-5551.
- 3) Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. J Clin Oncol. 2015 ; 33(21) : 2353 - 60.
- 4) Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, Ciruelos E, Schneeweiss A, Loi S, Monturus E, Clark E, Knott A, Restuccia E, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(4):519-530.
- 5) Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, Saleh M, Sehdev S, Provencher L, Semiglazov V, Press M, Sauter G, Lindsay MA, Riva A, Buyse M, Drevot P, Taupin H, Mackey JR. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. J Clin Oncol. 2011;29(29):3877-84.
- 6) Hirata T, Ozaki S, Tabata M, et al. A Multicenter Study of Docetaxel at a Dose of 100 mg/m² in Japanese Patients with Advanced or Recurrent Breast Cancer. Intern Med 60: 1183-1190, 2021.
- 7) 阿部 元、梅田 朋子、田中麻紀子、河合 由紀、森 毅、張弘 富、久保田良浩、目片 英治、来見 良誠、谷 徹：乳癌術後補助化学療法としての FEC100 Followed by Docetaxel 100mg/m² の認容性の検討: JPn J Cancer Chemother 2010;37 (8) : 1483－1487.
- 8) 中村 清吾、増田 慎三、岸田 広治、戸井 雅和、黒井 克昌、黒住昌史、津田 均、秋山 太：原発乳癌に対する FEC followed by docetaxel 100 mg / m² 併用療法による術前化学療法の検討－JBCRG02－：乳癌の臨床 2008 : 23(2) : 111-7.
- 9) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomized trials. Lancet. 2019;393(10179):1440-1452.
- 10) Fujii T, Le Du F, Xiao L, et al. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol. 2015;1(9):1311-1318.

11) Gherzi D, Willson ML, Chan MM, Simes J, Donoghue E, Wilcken N. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 10;2015(6).

12) Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'Connell DL, Goodwin A. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 2. Art. No.: CD012873.