

先進医療の外部評価の対象となる「医療上の必要性が高い抗がん剤」について

- 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、医療上の必要性が高いとされた抗がん剤であって、治験の実施又は薬事承認に係る公知申請がなされていないものは、下記の通りであるため、これらについて、先進医療の外部評価が可能であるか等について検討を行う。

検討の対象となる抗がん剤（一覧）

成分名	開発内容 (対象疾患等)	未承認/ 適応外の 別	外部評価の可 否に関する 事務局案	実施医療機関に関する 事務局案
パクリタキセル	胃癌 (1週間間隔投与の 用法・用量の追加)	適応外	外部評価可能	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床研究中核病院(全て) ・早期・探索的臨床試験拠点(全て) ・特定機能病院(全て) ・都道府県がん診療連携拠点病院(全て)

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する
専門作業班（WG）の評価

＜抗がんWG＞

目 次

＜抗がん剤分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

パクリタキセル（要望番号；III-①-44）…………… 1

要望番号	Ⅲ-①-44	要望者名	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会
要望された医薬品	一般名	パクリタキセル	
	会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社	
要望内容	効能・効果	胃癌	
	用法・用量	パクリタキセルとして、1日1回 100mg/m ² （体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/>ア</p> <p>[特記事項]</p> <p>胃癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/>ウ</p> <p>[特記事項]</p> <p>欧米等6カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、胃癌に対するパクリタキセルの1週間間隔投与は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。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>		
備考	<p>本品目は、現在、胃癌に対してA法（パクリタキセルとして、1日1回 210mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。）の用法・用量で承認されている。</p> <p>今般、1週間間隔投与に係るB法（パクリタキセルとして、1日1回 100mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。）の用法・用量が要望されているが、今後、製薬企業は、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、国内外の臨床試験成績、並びに本邦における使用実態等を踏まえ、用量及び投与スケジュールについて検討すべきと考える。</p>		

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 5 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>パクリタキセル</p>
	<p>販売名</p>	<p>タキソール注射液 30 mg、同 100 mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ブリストル・マイヤーズ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 (2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品) <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの) <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>胃癌</p>

	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	パクリタキセルとして、1日1回100 mg/m ² (体表面積) を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 30,000 人 <推定方法> 胃癌罹患患者数は約 140,000 人/年であり、死亡者数は約 50,000 人/年である。全身化学療法の対象となる進行・再発症例が死亡者数の 80%程度 (約 40,000 人/年) 存在すると予測され、うち、セカンドライン化学療法を受けると予測される 75%程度 (約 30,000 人/年) がパクリタキセルの対象となる、	
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) 【効能又は効果】 卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍) 【用法及び用量】 非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌には A 法を使用する。 乳癌には A 法又は B 法を使用する。 卵巣癌には A 法又はカルボプラチンとの併用で C 法を使用する。 再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用で A 法を使用する。 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫には B 法を使用する。 進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D 法を使用する。 A 法:通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 210mg/m ² (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。 B 法:通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 100mg/m ² (体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。 C 法:通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 80mg/m ² (体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。これを1クールとして、投与を繰り返す。	

	<p>D法:通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135mg/m²(体表面積)を24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。</p> <p>なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p> <p>(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。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> 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)</p> <p>本疾患は悪性腫瘍であることから、「ア生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>パクリタキセル 80mg/m²の毎週投与法は、胃癌の二次治療として日本を中心に広く用いられている。最近では、国際共同試験においてパクリタキセル毎週投与法を対照群とした第III相試験が複数行われていることから、パクリタキセル毎週投与法は本邦のみならず欧米においても標準的療法に位置づけられており、その有用性が期待できると考えられる。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>胃癌としては承認されていないが、実臨床では広く用いられている実績がある (標準的使用状況の項目参照)。</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		

	米国	販売名(企業名)	PACLITAXEL injection (Onco Therapies Limited)
		効能・効果	<p>パクリタキセルは、進行性卵巣癌の第一選択薬及びその後の化学療法薬として適用される。一次療法として投与する場合、シスプラチンと併用投与する。</p> <p>リンパ節転移陽性の乳癌患者の補助化学療法として、標準的なドキシソルピシンを含む併用化学療法投与後に連続してパクリタキセルを投与する。臨床試験において、受容体陽性及び陰性患者の双方を含む患者群で無病生存率及び生存率の両項目で全般的に良好な結果が得られたが、エストロゲン及びプロゲステロン受容体陰性乳癌患者のみを対象にした試験（追跡期間中央値：30カ月）では、パクリタキセルの有用性が特に示された（臨床試験：乳癌の項参照）。</p> <p>パクリタキセルは、併用化学療法が無効又は補助化学療法から6カ月以内に再発した転移性乳癌の治療に適用される。投与禁忌とならない限り、前治療としてアントラサイクリンを投与すること。</p> <p>パクリタキセルとシスプラチンの併用療法は、外科的処置又は放射線療法で治療効果が期待できない非小細胞肺癌患者の第一選択薬治療として適用される。</p> <p>パクリタキセルは、後天性免疫不全症候群（以下、「エイズ」）関連のカポジ肉腫の第二選択薬治療に適用される。</p> <p>小児におけるパクリタキセルの有効性及び安全性は確立されていない。</p>
		用法・用量	<p>注意：点滴液調製に用いる可塑化されたポリ塩化ビニル（polyvinylchloride、以下「PVC」）製の容器又は器具に希釈前の溶液を入れないこと。PVC点滴バッグ又はセットから溶出する可塑剤のDEHP[di-(2-ethylhexyl)phthalate]が、患者の体内に入るのを最小限にするため、希釈したパクリタキセル溶液は瓶（ガラス又はポリ</p>

			<p>プロピレン製)又はプラスチック製バッグ(ポリプロピレン、ポリオレフィン)に入れて保存し、ポリプロピレン製の輸液セットを用いて投与すること。</p> <p>重度の過敏反応の発現を防止するために、パクリタキセル投与前に全ての患者には必ず前投薬を行うこと。前投薬としては、パクリタキセル投与約12時間前及び6時間前にデキサメタゾン20mgを経口投与、30～60分前にジフェンヒドラミン(又は類似薬)50mg、シメチジン(300mg)又はラニチジン(50mg)を静脈内投与すること。</p> <p>卵巣癌患者では、下記のレジメンが推奨される(臨床試験:「卵巣癌」の項参照)。</p> <p>1) 化学療法未治療の卵巣癌患者には、次のレジメンのいずれかを3週間毎に実施する。適切なレジメンの選択には、毒性における差異を考慮すべきである(「疾患特有の副作用発現例」の項の表11を参照)。</p> <p>A. パクリタキセル 175mg/m²を3時間点滴静注し、その後シスプラチン 75mg/m²を投与するレジメン</p> <p>B. パクリタキセル 135mg/m²を24時間持続点滴静注し、その後シスプラチン 75mg/m²を投与するレジメン</p> <p>2) 化学療法既治療の卵巣癌患者に対して、パクリタキセルは数種類の投与量と投与スケジュールで用いられているが、最適なレジメンは現在のところ確立されていない。推奨されるレジメンはパクリタキセル135又は175mg/m²の3時間点滴静注を3週間毎に繰り返す方法である。</p> <p>乳癌患者では、下記レジメンが推奨される(臨床試験:乳癌の項参照)。</p> <p>1) リンパ節転移陽性乳癌患者の補助化学療法には、ドキソルビシンを含む併用化学療法</p>
--	--	--	--

		<p>法後にパクリタキセル175mg/m²の3時間点滴静注を3週間毎に合計4コース実施するレジメンが推奨される。臨床試験ではドキソルビシン/シクロホスファミドの併用投与が4コース行われた（臨床試験：乳癌の項参照）。</p> <p>2) 初回化学療法が無効あるいは補助化学療法から6カ月以内に再発した乳癌患者では、パクリタキセル175mg/m²の3時間点滴静注を3週間毎に繰り返す方法は効果があることが示された。</p> <p>非小細胞肺癌（NSCLC）患者では、パクリタキセル135mg/m²の24時間持続点滴静注後にシスプラチン75mg/m²を投与する併用療法を3週間毎に施行することが推奨される。</p> <p>エイズ関連のカポジ肉腫の患者では、パクリタキセル135mg/m²の3時間点滴静注を3週間毎又は、100mg/m²の3時間点滴静注を2週間毎が推奨される（dose intensity: 45～50mg/m²/week）。これらの投与スケジュールを評価するための2つの臨床試験において（「臨床試験、エイズ関連のカポジ肉腫」の項参照）、前者のスケジュール（135mg/m²、3週間毎）は、後者のスケジュール（100mg/m²、2週間毎）より副作用発現頻度が高いことが確認された。さらに、全身状態の悪い全ての患者は後者の投与スケジュール（100mg/m²、2週間毎）で治療された。進行性 HIV 関連疾患患者における免疫力低下データを基に、これらの患者への投与には下記のような変更が推奨される。</p> <p>3種の前投薬のうち、デキサメタゾンの投与量を（20mg経口投与の代わりに）10mg経口に減量する。</p> <p>好中球数が少なくとも1,000cells/mm³である場合限り、パクリタキセル投与を開始又は反復する。</p>
--	--	--

3) 重篤な好中球減少を経験している患者に対しては、次コース投与時からパクリタキセルの投与量を20%減量する（好中球数 $<500\text{cells}/\text{mm}^3$ で1週間又はそれ以上持続）。

臨床適用の指示どおりに、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）併用療法を開始する。固形癌患者（卵巣癌、乳癌及び非小細胞肺癌）の治療には、好中球数が少なくとも $1,500\text{cells}/\text{mm}^3$ 及び血小板数が少なくとも $100,000\text{ cells}/\text{mm}^3$ になるまで、パクリタキセルの投与は反復すべきでない。また、パクリタキセルは投与前又は投与後の好中球数が $1,000\text{cells}/\text{mm}^3$ 未満である場合、エイズ関連のカポジ肉腫の患者には投与すべきではない。パクリタキセルでの治療中に重度の好中球減少（好中球数 $<500\text{cells}/\text{mm}^3$ が1週間以上継続）又は重度の末梢神経障害がみられた患者は、以降の治療コースにおいて用量を20%減量すること。この神経毒性の発現率及び好中球減少の重症度は、用量依存的に増加する。

肝障害

肝障害の患者では毒性、特にGrade 3~4の骨髓抑制が起こる危険性が高まるおそれがある（臨床薬理の項及び使用上の注意、肝の項参照）。3時間点滴静注、24時間点滴静注ともに治療の1コース目から次表に示す減量法に従い減量して投与すること。次の投与コースでは患者の個々の忍容性に基づき減量して投与すること。重篤な骨髓抑制の発現に注意し患者の観察を十分に行うこと。

表17：臨床成績に基づいた肝障害患者の推奨用量^a

肝機能障害の程度		
トランスアミナーゼ	ビリルビン値 ^b	パクリタキセル
値		セル

			推奨用量 ^o																																								
			<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">24 時間点滴静注</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><2×ULN</td> <td>かつ</td> <td>≤1.5mg/dL</td> <td>135 mg/m²</td> </tr> <tr> <td>2 - <10×ULN</td> <td>かつ</td> <td>≤1.5mg/dL</td> <td>100 mg/m²</td> </tr> <tr> <td><10×ULN</td> <td>かつ</td> <td>1.6-7.5mg/dL</td> <td>50 mg/m²</td> </tr> <tr> <td>≥10×ULN</td> <td>又は</td> <td>>7.5mg/dL</td> <td>投与すべきでない</td> </tr> </tbody> <thead> <tr> <th colspan="4">3 時間点滴静注</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><10 ULN</td> <td>かつ</td> <td>≤1.25×ULN</td> <td>175 mg/m²</td> </tr> <tr> <td><10×ULN</td> <td>かつ</td> <td>1.26-2.0×ULN</td> <td>135 mg/m²</td> </tr> <tr> <td><10×ULN</td> <td>かつ</td> <td>2.01-5.0×ULN</td> <td>90 mg/m²</td> </tr> <tr> <td>≥10×ULN</td> <td>又は</td> <td>>5.0×ULN</td> <td>投与すべきでない</td> </tr> </tbody> </table> <p>a この推奨用量は肝障害のない患者に 135mg/m²を 24 時間又は 175mg/m²を 3 時間点滴静注した用量に基づいている；データは他のレジメン（例えばエイズ由来のカポジ肉腫）の用量調節としては適用されない。</p> <p>b 3 時間点滴静注と 24 時間点滴静注におけるビリルビン値の基準が異なるのは、臨床試験デザインの違いによる。</p> <p>c 推奨用量は、治療開始 1 回目のものであり、次のコースでは患者の個々の忍容性に基づき減量して投与すること。</p>	24 時間点滴静注				<2×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	135 mg/m ²	2 - <10×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	100 mg/m ²	<10×ULN	かつ	1.6-7.5mg/dL	50 mg/m ²	≥10×ULN	又は	>7.5mg/dL	投与すべきでない	3 時間点滴静注				<10 ULN	かつ	≤1.25×ULN	175 mg/m ²	<10×ULN	かつ	1.26-2.0×ULN	135 mg/m ²	<10×ULN	かつ	2.01-5.0×ULN	90 mg/m ²	≥10×ULN	又は	>5.0×ULN	投与すべきでない
24 時間点滴静注																																											
<2×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	135 mg/m ²																																								
2 - <10×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	100 mg/m ²																																								
<10×ULN	かつ	1.6-7.5mg/dL	50 mg/m ²																																								
≥10×ULN	又は	>7.5mg/dL	投与すべきでない																																								
3 時間点滴静注																																											
<10 ULN	かつ	≤1.25×ULN	175 mg/m ²																																								
<10×ULN	かつ	1.26-2.0×ULN	135 mg/m ²																																								
<10×ULN	かつ	2.01-5.0×ULN	90 mg/m ²																																								
≥10×ULN	又は	>5.0×ULN	投与すべきでない																																								
	備考		胃癌の効能・効果については、承認されていない。																																								
英国	販売名（企業名）	Paclitaxel 6 mg/ml concentrate for solution for infusion (Hoppira UK Ltd)																																									
	効能・効果	<p>卵巣癌：</p> <p>卵巣癌の一次化学療法として、進行又は術後残存疾患（>1cm）にパクリタキセルをシスプラチンと併用投与する。</p> <p>卵巣癌の二次化学療法として、プラチナ製剤による標準療法に不応な転移性卵巣癌にパクリタキセルを投与する。</p> <p>乳癌：</p> <p>リンパ節転移陽性乳癌の補助化学療法には、アントラサイクリンとシクロホスファミド（AC）の後、パクリタキセルを投与す</p>																																									

		<p>る。パクリタキセルによる補助療法は、長期のAC治療に代わる療法である。</p> <p>パクリタキセルは局所進行又は転移性乳癌の一次化学療法として、アントラサイクリン療法が適応となる患者にはアントラサイクリンとの併用で、もしくは免疫組織化学法によるスコア3+のヒト上皮細胞増殖因子受容体2 (HER-2) 過剰発現が確認されたアントラサイクリン療法が不適の患者にはトラスツズマブと併用して投与する (4.4と5.1章参照)。</p> <p>アントラサイクリン系薬剤による標準療法に不応もしくはアントラサイクリン治療が適さない患者における転移性乳癌にはパクリタキセルを単剤投与する。</p> <p>進行非小細胞肺癌 (NSCLC) : 外科的処置及び/又は放射線療法で治療効果が期待できない非小細胞肺癌には、パクリタキセルをシスプラチンと併用投与する。</p> <p>エイズ関連カポジ肉腫 (KS) : リポソーマルアントラサイクリン治療に不応なエイズ関連進行カポジ肉腫にパクリタキセルを投与する。</p> <p>この適応症に対するパクリタキセルの有効性データは限られている (5.1章参照)。</p>						
	<p>用法・用量</p>	<p>前投薬：重度の過敏反応の発現を防止するために、パクリタキセルの投与前に副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤及びH₂受容体拮抗剤の前投薬を必ず行うこと。前投薬の用量・用法は下記のとおりである：</p> <p>表 1：前投薬スケジュール</p> <table border="1" data-bbox="770 1697 1353 1968"> <thead> <tr> <th>前投薬</th> <th>用量</th> <th>前投与のタイミング</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>デキサメタゾン</td> <td>20mg 経口投与*又は静脈内投与</td> <td>経口投与：パクリタキセル投与の約 12 及び 6 時間前</td> </tr> </tbody> </table>	前投薬	用量	前投与のタイミング	デキサメタゾン	20mg 経口投与*又は静脈内投与	経口投与：パクリタキセル投与の約 12 及び 6 時間前
前投薬	用量	前投与のタイミング						
デキサメタゾン	20mg 経口投与*又は静脈内投与	経口投与：パクリタキセル投与の約 12 及び 6 時間前						

		静脈内投与： パクリタキセル投与の 30～60 分前
ジフェンヒ ド ラ ミ ン ***	50mg 静脈内 投与	パクリタキセル投与の 30～60 分前
シメチジン 又は ラニチジン	300mg 静脈内 投与 50mg 静脈内 投与	パクリタキセル投与の 30～60 分前

* KS患者には8～20mg

*** 又は同等な抗ヒスタミン剤（例えば、パクリタキセル投与 30～60 分前にクロルフェニラミン 10mg を静脈内投与する）

パクリタキセルは、0.22 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを使用して投与すること。

血管外漏出の可能性を考慮して、投与時は注射部位を注意深く観察すること。

卵巣癌の一次化学療法：パクリタキセルの他の用法・用量は現在調査中であるが、パクリタキセルとシスプラチンの併用療法が推奨される。

投与時間により、下記の2種の用量・用法が推奨される。

パクリタキセル $175\text{mg}/\text{m}^2$ を3時間かけて点滴静注後、シスプラチン $75\text{mg}/\text{m}^2$ を投与する。これを3週間間隔で繰り返す。

パクリタキセル $135\text{mg}/\text{m}^2$ を24時間かけて点滴静注後、シスプラチン $75\text{mg}/\text{m}^2$ を投与する。これを3週間間隔で繰り返す（5.1章参照）。

卵巣癌の二次化学療法：パクリタキセル $175\text{mg}/\text{m}^2$ を3時間かけて点滴静注する。これを3週間間隔で繰り返す。

乳癌の補助化学療法：AC投与後、パクリタ

		<p>キセル175mg/m²を3時間かけて点滴静注する。これを3週間間隔で4コース繰り返す。</p> <p>乳癌の一次化学療法：ドキソルビシン (50mg/m²)と併用して投与する場合、パクリタキセルはドキソルビシン投与24時間後に投与すること。パクリタキセルの推奨用量は、220mg/m²を3時間かけて点滴静注し、3週間間隔で繰り返す(4.5と5.1章を参照)。</p> <p>トラスツズマブと併用して投与する場合、パクリタキセルの推奨用量は、175mg/m²を3時間かけて点滴静注し、3週間間隔で繰り返す。パクリタキセルの点滴静注は、トラスツズマブの初回投与の翌日、又はトラスツズマブに対し忍容性が認められた場合は2回目以降のトラスツズマブ投与直後にパクリタキセルを投与する。</p> <p>乳癌の二次化学療法：パクリタキセル 175mg/m²を3時間かけて点滴静注し、3週間間隔で繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>進行非小細胞肺癌：パクリタキセル 175mg/m²を3時間かけて点滴静注後、シスプラチン80mg/m²を投与する。これを3週間間隔で繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>エイズ関連カポジ肉腫：パクリタキセル 100mg/m²を3時間かけて点滴静注し、2週間間隔で繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>用量調節：パクリタキセルの2回目以降の投与量は、各患者の忍容性に依りて投与すること。好中球数が$\geq 1.5 \times 10^9/L$ (カポジ肉腫患者は$\geq 1 \times 10^9/L$) 及び血小板数が$\geq 100 \times 10^9/L$ (カポジ肉腫患者は$\geq 75 \times 10^9/L$) である場合に限り、パクリタキセルを再投与すること。</p> <p>重度の好中球減少 (好中球数$< 0.5 \times 10^9/L$が7日間以上継続) 又は重度の末梢神経障害が発現した患者は、以降のコースの用量を20%減量する (カポジ肉腫患者は25%) (4.4章を参照)。</p> <p>肝機能障害患者：軽度から中軽度の肝機能障害を有する患者における用量調節につい</p>
--	--	---

			<p>ては十分なデータがない。重度の肝機能障害を有する患者にはパクリタキセル投与は推奨されない（4.4と5.2章を参照）。</p> <p>小児への投与：18歳未満の小児におけるパクリタキセルの安全性及び有効性に関するデータは限られているため、小児へのパクリタキセル投与は推奨されない。</p>
		備考	胃癌の効能・効果については、承認されていない。
独国	販売名（企業名）	Paclitaxel-GRY 6 mg/ml (TEVA GmbH)	
	効能・効果	英国と同じ	
	用法・用量	英国と同じ	
	備考	胃癌の効能・効果については、承認されていない。	
仏国	販売名（企業名）	TAXOL (BRISTOL-MYERS SQUIBB)	
	効能・効果	英国と同じ	
	用法・用量	英国と同じ	
	備考	胃癌の効能・効果については、承認されていない。	
加国	販売名（企業名）	PACLITAXEL INJECTION (Hospira Healthcare Corporation)	
	効能・効果	<p>パクリタキセルは、単独又は併用で、卵巣癌、乳癌、肺癌の治療に適用される。</p> <p>卵巣癌</p> <ul style="list-style-type: none"> - 他の化学療法剤との併用における一次療法 - 標準療法に不応の転移性卵巣癌に対する二次療法 <p>乳癌</p> <ul style="list-style-type: none"> - 標準的な併用化学療法後に投与されるリンパ節転移陽性乳癌の補助化学療法。臨床試験において、受容体陽性及び陰性患者の双方を含む患者群で無病生存率及び生存率の両項目で全般的に良好な結果が得られたが、エストロゲン及びプロゲステロン受容体陰性乳癌患者のみを対象にした試験（追跡期間中央値：30カ月）では、パクリタキ 	

			<p>セルの有用性が特に示された（臨床試験：乳癌の項参照）。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 標準療法に不応の転移性乳癌の二次療法 肺癌 - 進行非小細胞肺癌の一次療法
		<p>用法・用量</p>	<p>推奨用量と用量調節</p> <p>転移性卵巣癌</p> <p>進行卵巣癌患者の一次治療として、パクリタキセル175mg/m²の3時間点滴静注とシスプラチン75mg/m²、3週間毎の併用投与が推奨される。併用する場合、パクリタキセルはシスプラチンの前に投与すること。</p> <p>化学療法既治療患者に対して、175mg/m²の3時間点滴静注を3週間毎に繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>乳癌</p> <p>リンパ節転移陽性乳癌患者の補助化学療法には、標準的な併用療法後にパクリタキセル175mg/m²の3時間点滴静注を3週間毎に合計4コース実施するレジメンが推奨される。初回化学療法に無効なあるいは補助化学療法から6カ月以内に再発してきた乳癌患者では、パクリタキセル175mg/m²の3時間点滴静注を3週間毎に繰り返す方法は効果があることが示された。</p> <p>非小細胞肺癌</p> <p>パクリタキセル175mg/m²の3時間点滴静注後にシスプラチンを投与する併用療法を3週間毎に施行するレジメンが推奨される。好中球数が少なくとも1,500cells/mm³及び血小板数が少なくとも100,000cells/mm³になるまで、パクリタキセルの投与は反復すべきでない。パクリタキセルでの治療中に重度の好中球減少（好中球数<500cells/mm³）又は重度の末梢神経障害がみられた患者は、以降の治療コースにおいて用量を20%減量すること。</p> <p>投与方法</p> <p>注意：可塑化されたポリ塩化ビニルに希釈</p>

		<p>前の溶液を接触させないこと。PVC点滴バッグ又はセットから溶出する可塑剤のDEHP[di-(2-ethylhexyl)phthalate]が、患者の体内に入るのを最小限にするため、希釈したパクリタキセル溶液は瓶（ガラス又はポリプロピレン製）又はプラスチック製バッグ（ポリプロピレン、ポリオレフィン）に入れて保存し、ポリプロピレン製の輸液セットを用いて投与すること。</p> <p>パクリタキセルは、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを使用して投与すること。</p> <p>PVC コーティングされた短いチューブを組み込んだ IVEX-2 フィルターのようなフィルター装置の使用において DEHP の著しい浸出はなかった。</p> <p>重度の過敏反応のリスクを軽減するために、パクリタキセル投与前にすべての患者には必ず前投薬を行うこと。前投薬としては、パクリタキセル投与約 12 時間前及び 6 時間前にデキサメタゾン 20mg を経口投与、30～60 分前にジフェンヒドラミン（又は類似薬）50mg、シメチジン（300mg）又はラニチジン（50mg）を静脈内投与すること。</p>
	備考	胃癌の効能・効果については、承認されていない。
豪国	販売名（企業名）	TAXOL (Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Pty Ltd)
	効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. パクリタキセルは、白金製剤との併用で卵巣癌の一次療法に適用される。 2. パクリタキセルは、標準療法に不応の転移性卵巣癌の治療に適用される。 3. パクリタキセルは、標準療法に不応の転移性乳癌の治療に適用される。 4. パクリタキセルは、ドキソルビシン及びシクロホスファミド投与後に、リンパ節転移陽性の乳癌の補助化学療法に適用される。 5. パクリタキセルは、HER2陽性かつ転移性

			<p>乳癌に対する前治療歴のない患者において、トラスツズマブとの併用で転移性乳癌の治療に適用される。</p> <p>6. パクリタキセルは、補助化学療法/術前補助化学療法後に再発した切除不能、局所再発又は転移性乳癌の治療に適用される。前化学療法は臨床的に禁忌でない限りアントラサイクリンを含むこと。</p> <p>7. パクリタキセルは、非小細胞肺癌の治療に適用される。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>重度の過敏反応の発現を防止するために、パクリタキセル投与前にすべての患者には必ず前投薬を行うこと。前投薬としては、パクリタキセル投与約12時間前及び6時間前にデキサメタゾン20mgを経口投与、30～60分前にプロメタジン25～50mg、シメチジン（300mg）又はラニチジン（50mg）を静脈内投与すること。</p> <p>固形癌患者の治療には、好中球数が少なくとも1.5×10^9 cells/L 及び血小板数が少なくとも100×10^9 cells/Lになるまで、パクリタキセルの投与は反復すべきでない。重度の好中球減少（好中球数$<0.5 \times 10^9$ cells/L）又は重度の末梢神経障害がみられた患者は、以降の治療コースにおいて用量を20%減量すること。この神経毒性の発現率及び好中球減少の重症度は、用量依存的に増加する。</p> <p>1. 卵巣癌の一次療法に対する推奨用量</p> <p>(a) パクリタキセル$175\text{mg}/\text{m}^2$の3時間点滴静注とその後のシスプラチン$75\text{mg}/\text{m}^2$を3週間隔で投与を繰り返す。</p> <p>(b) パクリタキセル$135\text{mg}/\text{m}^2$の24時間持続点滴静注とその後のシスプラチン$75\text{mg}/\text{m}^2$を3週間隔で投与を繰り返す。</p> <p>2. 卵巣癌及び乳癌の2次療法として、パクリタキセルの推奨用量は、$175\text{mg}/\text{m}^2$の3時間点滴静注を3週間隔で投与を繰り返す。</p> <p>3. 非小細胞肺癌に対する一次又は二次療法 パクリタキセルの推奨用量は、$175\text{mg}/\text{m}^2$の</p>

3時間点滴静注を3週間隔で投与を繰り返す。

4. リンパ節転移陽性の乳癌

ドキシソルピシン及びシクロホスファミドの併用療法後に、パクリタキセル175mg/m²の3時間点滴静注を3週間隔で4コース投与を繰り返す。

5. HER2陽性の乳癌

パクリタキセル175mg/m²を3時間点滴静注し、3週間休薬を6サイクル投与する。ハーセプチンは、初回投与時には4mg/kg(体重)、その後は2mg/kgを疾患の進行まで1週間隔で静脈内投与する。

6. 転移性乳癌

1日目にパクリタキセル175mg/m²の3時間点滴静注し、1日目及び8日目にゲムシタビン1,250mg/m²の30分点滴静注を21日毎に行う。患者毎の毒性発現に応じてサイクル間又はサイクル内における減量を適用する。

乳癌に対してパクリタキセルとの併用でゲムシタビンの投与を受ける患者は、サイクル開始前に絶対的顆粒球数が少なくとも1.5(×10⁹/L)及び血小板数≥100(×10⁹/L)とすること。血液毒性とサイクル内におけるゲムシタビンの用量調節について下表(表4)に示す。

表4 ゲムシタビンの用量調節

絶対的顆粒球数 (×10 ⁹ /L)		血小板数 (×10 ⁹ /L)	ゲムシタビン投与量(Day1に対する%)
1.2以上	及び	75以上	100
1.0~1.2未満	又は	50~75未満	75
0.7~1.0未満	及び	50以上	50
0.7未満	又は	50未満	Hold*

*次回のサイクルのDay1に治療を再開する

パクリタキセルは、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィ

		<p>ルターを使用して投与すること（静脈内投与に関する注意及び下記注意を参照）。</p> <p>注意：点滴液調製に用いる可塑化されたポリ塩化ビニル（polyvinylchloride、以下「PVC」）製の容器又は器具に希釈前の溶液を入れられないこと。PVC点滴バッグ又はセットから溶出する可塑剤のDEHP[di-(2-ethylhexyl)phthalate]が、患者の体内に入るのを最小限にするため、希釈したパクリタキセル溶液は瓶（ガラス又はポリプロピレン製）又はプラスチック製バッグ（ポリプロピレン、ポリオレフィン）に入れて保存し、ポリプロピレン製の輸液セットを用いて投与すること。PVCコーティングされた短いチューブを組み込んだIVEX-2フィルターのようなフィルター装置の使用においてDEHPの著しい浸出はなかった。静脈内投与に関する注意を参照すること。</p>
	備考	胃癌の効能・効果については、承認されていない。

<p>欧米等6か国での標準的使用状況（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州												
	<p>米国、英国・独国・仏国（欧州）においては、80mg/m² iv d1 毎週投与法が記載されているが、今回の申請においては、Shitara Kらの論文(Br J Cancer 2013)の報告を受けて、わが国において他癌種の安全性が確認されている、100mg/m² d1 毎週投与法（B法）で申請している。</p>												
	<p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1"> <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を下線）</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guideline) Gastric Cancer Version 2.2003</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td>転移性または進行胃癌</td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</td> <td>1st line その他のレジメン ・ Paclitaxel 単剤療法¹⁾ Paclitaxel 80 mg/m² iv d1 毎週投与 28日毎 2nd line 推奨レジメン</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を下線）		米国	ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guideline) Gastric Cancer Version 2.2003		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	転移性または進行胃癌		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）												
米国	ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guideline) Gastric Cancer Version 2.2003											
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	転移性または進行胃癌											
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1 st line その他のレジメン ・ Paclitaxel 単剤療法 ¹⁾ Paclitaxel 80 mg/m ² iv d1 毎週投与 28日毎 2 nd line 推奨レジメン											

		<ul style="list-style-type: none"> ・ Paclitaxel 単剤療法¹⁾ Paclitaxel 80 mg/m² iv d1 毎週投与 28 日毎 ・ Paclitaxel 単剤療法²⁾ Paclitaxel 80 mg/m² iv d1, 8, 15 28 日毎
	ガイドラインの根拠論文	<p>1) Ann Oncol 2007; 18 (5): 898-902. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer.</p> <p>2) J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 4002) Ueda S, Hironaka S, Yasui H, et al. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial.</p>
	備考	
英国	ガイドライン名	Gastric Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	胃癌 進行/転移性
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Paclitaxel 80 mg/m ² , d1, 8, 15, 4 週毎 ¹⁾ ガイドラインには、投与量及び投与スケジュールの記載なし
	ガイドラインの根拠論文	1) J Clin Oncol (Meeting Abstracts) May 2012; 30. Ueda S, Hironaka S, Yasui H et al. Randomized phase III study of irinotecan(CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial.
	備考	
独国	ガイドライン名	Gastric Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
	効能・効果	胃癌 進行/転移性

		(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)	Paclitaxel 80 mg/m ² , d1, 8, 15; 4週毎 ¹⁾ ガイドラインには、投与量及び投与スケジュールの記載なし
		ガイドラインの根拠論文	1) J Clin Oncol (Meeting Abstracts) May 2012; 30. Ueda S, Hironaka S, Yasui H et al. Randomized phase III study of irinotecan(CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial.
		備考	
	仏国	ガイドライン名	Gastric Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	胃癌 進行/転移性
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Paclitaxel 80 mg/m ² , d1, 8, 15, 4週毎 ¹⁾ ガイドラインには、投与量及び投与スケジュールの記載なし
		ガイドラインの根拠論文	1) J Clin Oncol (Meeting Abstracts) May 2012; 30. Ueda S, Hironaka S, Yasui H et al. Randomized phase III study of irinotecan(CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial.
		備考	
	加国	ガイドライン名	不明
		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	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	不明
		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>

1) 海外・国内における臨床試験は PubMed では、“weekly paclitaxel and gastric cancer” で検索し、医中誌 Web では、“パクリタキセル 胃癌”で検索した。検索結果は多数であるため、最近数年間の第 II 相試験、第 III 相試験を中心に文献を選定した。

<海外における臨床試験等>

1) Im CK et al. A phase II feasibility study of weekly paclitaxel in heavily pretreated advanced gastric cancer patients with poor performance status. *Oncology*. 2009;77:349-57.¹

前治療歴を有する PS2-3 の進行胃癌患者 52 例を対象とした本薬の毎週投与方法の第 II 相試験が韓国で実施された。登録例の年齢中央値(範囲)は、59 (26-72) 歳で、二次治療例 48%、三次治療例 52%が対象であった。

用量・用法は、本薬 70 mg/m²を d1, 8, 15 に静注し、4 週毎に繰り返すこととされた。

有効性について、主要評価項目である全生存期間 (OS) の中央値は 5.5 か月 (95% CI: 3.3, 7.8)であった。無増悪生存期間の中央値は 2.1 か月 (95% CI: 1.2, 3.0)、奏効割合は 3.8%であった。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、白血球減少 23.1%、貧血 11.5%、無力症 5.8%、血小板減少 3.8%、食欲不振 3.8%、粘膜炎 1.9%であった。治療関連死亡は見られなかった。

<日本における臨床試験等*>

1) Hironaka S et al. Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial. J Clin Oncol. 2013 [Epub ahead of print]²

高度な腹膜転移例を除いた前治療歴を有する切除不能・再発胃癌 219 例を対象として、本薬毎週投与法 (wPTX 群) に対する、イリノテカン単独療法 (IRI 群) の優越性を検証することを目的とした国内オープンラベル臨床第 III 相試験が実施された。登録例の年齢中央値は、wPTX 群 64.5(37-75)歳、IRI 群 65(38-75)歳であった。

用量・用法は、wPTX 群は本薬 80 mg/m²を d1, 8, 15 に静注し、4 週毎に繰り返すことであり、IRI 群はイリノテカン 150 mg/m²を d1, 15 に静注し、4 週毎に繰り返すこととされた。

有効性について、主要評価項目である OS の中央値は wPTX 群 9.5 か月 (95% CI: 8.4, 10.7 か月)、IRI 群 8.4 か月 (95% CI: 7.6, 9.8 か月) であり、IRI 群の優越性は示されなかった (HR 1.13 [95% CI: 0.86-1.49], P=0.38)。無増悪生存期間の中央値は wPTX 群 3.6 か月 (95% CI: 3.3, 3.8 か月)、IRI 群 2.3 か月 (95% CI: 2.2, 3.1 か月) (HR1.14 [95% CI: 0.88, 1.49], P=0.33)、奏効割合は wPTX 群 20.9%、IRI 群 13.6% (P=0.24) であった。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、wPTX 群/IRI 群で好中球減少 28.7%/39.1%、貧血 21.3%/30.0%、食欲不振 7.4%/17.3%、神経障害(感覚性)7.4%/0%、低ナトリウム血症 3.7%/15.5%、AST3.7%/8.2%、ALT2.8%/2.7%、発熱性好中球減少 2.8%/9.1%、嘔吐 2.8%/0.9%、悪心 1.9%/4.5%、血小板減少 0.9%/1.8%、下痢 0.9%/4.5%であった。治療関連死亡は IRI 群に 1 例に認められたが、wPTX 群には見られなかった。

2) Shitara K et al. Randomized phase II study comparing dose-escalated weekly paclitaxel vs standard-dose weekly paclitaxel for patients with previously treated advanced gastric cancer. Br J Cancer 2013 [Epub ahead of print]³

前治療歴を有する切除不能・再発胃癌 90 例を対象として、本薬毎週投与法 (St. wPTX 群) に対する、本薬毎週投与法増量法 (DE-wPTX 群) の優越性を探索することを目的とした国内オープンラベル臨床第 II 相試験が実施された。登録例の年齢中央値は、St-wPTX 群 65(33-80)歳、DE-wPTX 群 62(29-78)歳であった。

用量・用法は、St-wPTX 群は本薬 80 mg/m²を d1, 8, 15 に静注し、4 週毎に繰り返すことであり、DE-wPTX 群は本薬を 80mg/m²を day1 に静注し、Grade2 以上の好中球減少又は重篤な有害事象がなければ day8 に 100mg/m²、day15

に 120mg/m²に増量し、4週毎に繰り返すこととされた。DE-wPTX 群では、44人中、41人(93.2%)が 100mg/m²に増量され、さらにそのうちの 29人(65.9%)が 120mg/m²に増量された。

有効性について、主要評価項目である OS の中央値は St-wPTX 群 9.6 か月 (95% CI : 7.4, 11.7 か月)、DE-wPTX 群 11.8 か月 (95% CI : 7.6, 16.3 か月)であった (HR 0.75 [95% CI: 0.45-1.22], one-sided P=0.12)。無増悪生存期間の中央値は St-wPTX 群 2.5 か月 (95% CI : 1.8, 3.7 か月)、DE-wPTX 群 4.3 か月 (95% CI : 3.0, 5.7 か月) (HR0.55 [95% CI: 0.34,0.90], P=0.17)、奏効割合は St-wPTX 群 17.1%、DE-wPTX 群 30.3% (P=0.2) であった。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、St/DE-wPTX 群で好中球減少 31.1%/40.9%、貧血 8.9%/15.9%、神経障害(感覚性)6.7%/13.6%、食欲不振 6.7%/4.5%、発熱性好中球減少 4.4%/2.3%、疲労 4.4%/0%、血小板減少 0%/0%であった。治療関連死亡は見られなかった。

3) Kodera Y et al. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric Cancer (CCOG0302 study). Anticancer Res. 2007;27:2667-71.⁴

前治療歴を有する転移性・切除不能胃癌 45 例を対象とした本薬の毎週投与法のオープンラベル多施設共同第 II 相試験が実施された。登録例の年齢中央値(範囲)は、62 (45-75) 歳であった。

用量・用法は、本薬 80 mg/m²を d1, 8, 15 に静注し、4週毎に繰り返すこととされた。

有効性について、主要評価項目である奏効割合は 16%(7/44)であった。無増悪生存期間の中央値は 2.6 か月、OS の中央値は 7.8 か月であった。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、白血球減少 18%、好中球減少 16%、貧血 11%、無力症/食欲不振 11%、悪心/嘔吐 4%、下痢 2%、AST/ALT2%、末梢神経障害 2%、呼吸困難 2%であった。

4) Imamoto H et al. Assessing clinical benefit response in the treatment of gastric malignant ascites with non-measurable lesions: a multicenter phase II trial of paclitaxel for malignant ascites secondary to advanced/recurrent gastric cancer. Gastric Cancer. 2011;14:81-90.⁵

利尿剤抵抗性の腹水を有する胃癌 64 例を対象とした、本薬の毎週投与法の多施設共同第 II 相試験が実施された。登録例の年齢中央値(範囲)は 64 (32-81) 歳であった。

用量・用法は、本薬 80 mg/m²を d1, 8, 15 に静注し、4週毎に繰り返すこととされた。

有効性について、主要評価項目である腹水減少と PS 改善は 39.1%に見られた。また OS の中央値は 5.2 か月(95% CI : 4.2, 9.4)であった。

安全性について、Grade 3 または 4 の有害事象は、食欲不振 22.2%、好中球減少 19.1%、低ナトリウム血症 19.1%、ヘモグロビン 17.2%、悪心 15.9%、白血球減少 10.9%、嘔吐 7.9%、疲労 6.5%であった。

※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

進行胃癌に対するパクリタキセル毎週投与方法についての総説やメタ・アナリシスの報告は検索し得なかった。進行胃癌に対する化学療法と Best supportive care のメタ・アナリシスの報告を以下に示す。

1) Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24:2850-54.⁶

本論文では、前治療歴を有する進行胃癌に対する二次化学療法と best supportive care (BSC) のメタ・アナリシスが報告されている。3つのランダム化第 III 相試験⁷⁻⁹が引用された。計 410 例が解析され、そのうち 150 例にドセタキセルが、81 例にイリノテカンが投与された。その結果、二次化学療法は BSC に比べ、死亡リスクを有意に低下させた (HR=0.64, [95% CI: 0.52, 0.79], P<0.0001)。また、イリノテカンとドセタキセルは、それぞれが BSC に対する死亡リスクを有意に低下させた (イリノテカン: HR=0.55 [95% CI: 0.40, 0.77], P=0.0004、ドセタキセル: HR=0.71 [95% CI: 0.56, 0.90], P=0.004)。

(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) パクリタキセルは、DeVita らの *Cancer Principles & Practice of Oncology* などに、胃癌の有効な化学療法剤として記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第 3 版 (2012 年、日本臨床腫瘍学会編)¹⁰

二次治療の有効性は臨床試験で既に検証されているが、標準治療は確立されてなく、日本における実臨床ではイリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセルが用いられることが多いことが記載されている。

(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™ Gastric Cancer. V.2. 2013.¹¹

二次化学療法として、前治療と PS によるとされ、ドセタキセル 75–100mg/m² 3 週毎、パクリタキセル 135–250mg/m² day1, 3 週毎、80mg/m² day1 weekly,

4週毎、80mg/m² day1, 8, 15, 4週毎、イリノテカン 250-350mg/m² day1, 3週毎、150-180mg/m² day1, 2週毎、125mg/m² day1, 8, 3週毎が推奨されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 胃癌治療ガイドライン速報 (2012年11月、日本胃癌学会)¹²

これまで二次治療により生存が延長するという明らかな証拠が確立していなかったが、Kangら報告⁸が新たな知見に足る論文として出版されたとされ、BSC群に対する二次ないし三次化学療法 of 臨床的意義が検証された、とされ、一次治療で使用されていないタキサン又はイリノテカンが二次治療として推奨されている。

(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) なし。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

【効能・効果】 胃癌

既承認の内容から、効能・効果について変更はない。

<要望用法・用量について>

【用法及び用量】

胃癌には A 法又は B 法を使用する。

【設定の妥当性について】

海外では韓国からの本薬 70mg/m² 毎週投与法¹が報告されているが、対象が PS 不良例を対象としているために本薬の用量が少なめに設定されている。また、日本では本薬 80mg/m² 毎週投与法を用いた第 III 相試験²、第 II 相試験³⁻⁵が実施され、腹膜転移の有無に関わらず一定の有用性及び安全性が示された。特に、用量漸増第 II 相試験³では、DE-wPTX 群の 9 割以上が 100 mg/m² に増量されたが、St-wPTX 群に比べ有害事象の有意な増加がなかったことに加え、有用性において無増悪生存期間の有意な延長を示した。このような結果から、本薬 100mg/m² は一定の安全性と有用性が期待できる用量と考えられ、当該用法・用量を設定することが妥当と思われた。

<臨床的位置づけについて>

1) 胃癌に対する化学療法は、一次治療はフッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤が標準的であり、二次治療でパクリタキセルまたはイリノテカンが推奨

されている。これまでに報告された、あるいは現在進行中の二次治療の国内及び国際共同試験（第 III 相試験）のうち、以下の試験で対照群として本薬毎週投与法が用いられている（TyTAN 試験[NCT00486954]、RAINBOW 試験[NCT01170663]、ABSOLUTE 試験 [JapicCTI-132059]、Gatsby 試験 [NCT01641939]、Gold 試験[NCT01924533]）。以上から、胃癌に対する二次治療において本薬毎週投与法は国内外を問わず、公知された用量・用法と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Im CK, et al: A phase II feasibility study of weekly paclitaxel in heavily pretreated advanced gastric cancer patients with poor performance status. *Oncology* 77:349-57, 2009
2. Hironaka S, et al: Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial. *J Clin Oncol*, 2013
3. Shitara K, et al: Randomized phase II study comparing dose-escalated weekly paclitaxel vs standard-dose weekly paclitaxel for patients with previously treated advanced gastric cancer. *Br J Cancer*, 2013
4. Kodera Y, et al: A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric Cancer (CCOG0302 study). *Anticancer Res* 27:2667-71, 2007
5. Imamoto H, et al: Assessing clinical benefit response in the treatment of gastric malignant ascites with non-measurable lesions: a multicenter phase II trial of paclitaxel for malignant ascites secondary to advanced/recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* 14:81-90, 2011
6. Kim HS, et al: Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 24:2850-4, 2013
7. Thuss-Patience PC, et al: Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 47:2306-14, 2011
8. Kang JH, et al: Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized

- phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 30:1513-8, 2012
9. Ford HER, et al: Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15: 78-86, 2014
 10. 新臨床腫瘍学第 3 版: pp. 393
 11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Gastric Cancer. V.2. 2013
 12. 胃癌治療ガイドライン速報 (2012 年 11 月、日本胃癌学会) :
<http://www.jgca.jp/pdf/GL201211.pdf>