

資料 4 - 1

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
パクリタキセル
胃癌に対する週 1 回投与の用法・用量追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：パクリタキセル	
	販売名：タキソール注射液 30mg、同注射液 100mg	
	会社名：ブリストル・マイヤーズ株式会社	
要望者名	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	
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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	胃癌に対する既承認用法・用量： 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。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、胃癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

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、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、検討会議は「ウ 欧米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」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
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。一次化学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ビシン塩酸塩（以下、「ドキシソルビシン」）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期間及び生存期間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系抗悪性腫瘍剤を投与すること。</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 di-(2-ethylhexyl) phthalate（以下、「DEHP」）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（ポリプロピレン又はポリオレフィン）に入れて保存し、ポリエチ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塩酸塩（以下、「ジフェンヒドラミン」）（又は類薬）50mgを静脈内投与、並びに30～60分前にシメチジン300mg又はラニチ</p>

	<p>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> <ol style="list-style-type: none"> 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 週間ごとに実施する。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）。 <ol style="list-style-type: none"> 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 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 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 週間ごとに繰り返す方法である。 <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> <ol style="list-style-type: none"> 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後にパクリタキセル 175mg/m² の 3 時間点滴静注を 3 週間ごとに合計 4 サイクル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 サイクル行われた（「臨床試験：乳癌」の項参照）。 2) 一次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 週間ごとに繰り返す方法は効果があることが示された。 <p>非小細胞肺癌患者では、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 週間ごとに実施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 週間ごと、又は 100mg/m² の 3 時間点滴静注を 2 週間ごとに実施することが推奨される（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、</p>
--	--

3週間ごと)は、後者のスケジュール(100mg/m²、2週間ごと)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週間ごと)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。

- 1) 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 経口投与に減量する。
- 2) 好中球数が少なくとも 1,000cells/mm³である場合に限り、パクリタキセル投与を開始又は反復する。
- 3) 重篤な好中球数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 500cells/mm³未満で 1 週間又はそれ以上持続)。
- 4) 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 1,500cells/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。また、パクリタキセルは投与前又は投与後の好中球数が 1,000cells/mm³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数減少(好中球数 500cells/mm³未満が 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数減少の重症度は、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 の骨髄抑制が起こる危険性が高まるおそれがある(「臨床薬理」及び「使用上の注意：肝」の項参照)。3 及び 24 時間点滴静注の第 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。重篤な骨髄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			本薬 推奨用量 ^c
トランスアミナーゼ値	ビリルビン値 ^b		
24 時間点滴静注			
2×ULN 未満	かつ	1.5mg/dL 以下	135mg/m ²
2×ULN 以上	かつ	1.5mg/dL 以下	100mg/m ²
10×ULN 未満	かつ	1.6mg/dL 以上	50mg/m ²
10×ULN 未満	かつ	7.5mg/dL 以下	
10×ULN 以上	又は	7.5mg/dL 超	投与すべきでない
3 時間点滴静注			
10×ULN 未満	かつ	1.25×ULN 以下	175mg/m ²
10×ULN 未満	かつ	1.26×ULN 以上	135mg/m ²
10×ULN 未満	かつ	2.0×ULN 以下	
10×ULN 未満	かつ	2.01×ULN 以上	90mg/m ²
10×ULN 未満	かつ	5.0×ULN 以下	
10×ULN 以上	又は	5.0×ULN 超	投与すべきでない
<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 (例えばエイズ関連のカポジ肉腫) 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>			
承認年月 (又は米国における開発の有無)	胃癌の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない] (2014 年 11 月 21 日現在)		
備考			
2) 英国 ²⁾			
効能・効果	<p>卵巣癌 :</p> <p>卵巣癌の一次化学療法として、進行又は術後残存病変 (1cm 超) 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、白金系抗悪性腫瘍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系抗悪性腫瘍剤とシクロホスファミドの併用レジメン (AC レジメン) の後、パクリタキセルを投与する。パクリタキセルによる補助化学療法は、長期の AC レジメンに代わる補助化学療法である。</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系抗悪性腫瘍剤による標準療法が適応の患者にはアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤と、又は免疫組織化学染色法によるスコア 3+のヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型 (以下、「HER2」) 過剰発現が確認されたアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による標準療法が不適の患者にはトラスツズマブと併用投与する (4.4 と 5.1 章参照)。</p>		

	<p>アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による標準療法に不応又は不適の転移性乳癌患者にはパクリタキセルを単独投与する。</p> <p>進行非小細胞肺癌： 根治的切除又は放射線治療が不適の非小細胞肺癌患者には、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： リポソーマルアントラサイクリン治療に不応の進行エイズ関連カポジ肉腫にはパクリタキセルを投与する。 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="432 1048 1390 1301"> <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 静脈内投与：パクリタキセル投与の 30～60 分前</td> </tr> <tr> <td>ジフェンヒドラミン***</td> <td>50mg 静脈内投与</td> <td>パクリタキセル投与の 30～60 分前</td> </tr> <tr> <td>シメチジン又はラニチジン</td> <td>300mg 静脈内投与 50mg 静脈内投与</td> <td>パクリタキセル投与の 30～60 分前</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：カポジ肉腫患者には 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）</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。 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。</p> <p>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投与が推奨される。 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 175mg/m² を 3 時間かけて点滴静注後、シスプラチン 75mg/m² 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 135mg/m² を 24 時間かけて点滴静注後、シスプラチン</p>	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
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											

	<p>75mg/m²を投与する。これを3週間間隔で繰り返す(5.1章参照)。</p> <p>卵巣癌の二次化学療法： パクリタキセル 175mg/m²を3時間かけて点滴静注する。これを3週間間隔で繰り返す。</p> <p>乳癌の補助化学療法： ACレジメン後、パクリタキセル 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の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であり、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)。 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であり、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。 用量調節：パクリタキセルの2回目以降の投与量は、各患者の忍容性に応じて投与すること。好中球数が1.5×10⁹/L以上(カポジ肉腫患者は≥1×10⁹/L以上)及び血小板数が100×10⁹/L以上(カポジ肉腫患者は75×10⁹/L以上)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>重度の好中球数減少（好中球数 $0.5 \times 10^9/L$ 未満が 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：</p> <p>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 及び 5.2 章を参照）。</p> <p>小児への投与：</p> <p>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>
承認年月 （又は英国における開発の有無）	胃癌の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕 （2014 年 11 月 21 日現在）
備考	
3) 独国 ³⁾	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月 （又は独国における開発の有無）	胃癌の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕 （2014 年 11 月 21 日現在）
備考	
4) 仏国 ⁴⁾	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月 （又は仏国における開発の有無）	胃癌の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕 （2014 年 11 月 21 日現在）
備考	
5) 加国 ⁵⁾	
効能・効果	<p>パクリタキセルは、単独又は併用で、卵巣癌、乳癌及び肺癌の治療に適用される。</p> <p>卵巣癌</p> <ul style="list-style-type: none"> 他の抗悪性腫瘍剤との併用における一次化学療法 標準療法に不応の転移性卵巣癌に対する二次化学療法

	<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期間及び生存期間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、特にパクリタキセルの有用性が示された（「臨床試験：乳癌」の項参照）。 標準療法に不応の転移性乳癌の二次化学療法 <p>肺癌</p> <ul style="list-style-type: none"> 進行非小細胞肺癌の一次化学療法
<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化学療法として、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 の 3 週間ごと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 週間ごと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 週間ごとに合計 4 コース実施するレジメンが推奨される。</p> <p>初回化学療法に無効又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 週間ごと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投与を 3 週間ごとに実施するレジメンが推奨される。</p> <p>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数減少（好中球数 500cells/mm³ 未満）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 PVC に希釈前の溶液を接触させないこと。PVC 点滴</p>

	<p>バッグ又はセットから溶出する可塑剤の DEHP 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（ポリプロピレン又はポリオレフィン）に入れて保存し、ポリエチ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 1 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รามין（又は類薬）50mg を静脈内投与、並びに 30～60 分前にシメチジン 300mg 又はラニチジン 50mg を静脈内投与すること。</p>
<p>承認年月 （又は加国における開発の有無）</p>	<p>胃癌の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕 （2014 年 11 月 21 日現在）</p>
<p>備考</p>	
<p>6) 豪州⁶⁾</p>	
<p>効能・効果</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. パクリタキセルは、白金系抗悪性腫瘍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。 6. パクリタキセルは、術後補助化学療法/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患者の治療にゲムシタビン塩酸塩（以下、「ゲムシタビン」）との併用で適用される。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系抗悪性腫瘍剤を含むこと。 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>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</p>

与約 12 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 又は 50mg を静脈内投与、並びに 30～60 分前にシメチジン 300mg 又はラニチジン 50mg を静脈内投与すること。

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回復すべきでない。重度の好中球数減少（好中球数 0.5×10^9 cells/L 未満）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数減少の重症度は、用量依存的に増加する。

1. 卵巣癌の一次化学療法に対する推奨用量

- (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 $75\text{mg}/\text{m}^2$ の投与を 3 週間間隔で繰り返す。
- (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 $75\text{mg}/\text{m}^2$ の投与を 3 週間間隔で繰り返す。

2. 卵巣癌及び乳癌の二次化学療法として、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 週間間隔で投与を繰り返す。

3. 非小細胞肺癌に対する一次又は二次化学療法

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 週間間隔で投与を繰り返す。

4. リンパ節転移陽性の乳癌

ドキソルビ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 $175\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 時間点滴静注を 3 週間間隔で 4 サイクル投与する。

5. HER2 陽性の乳癌

パクリタキセル $175\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 時間点滴静注を 3 週間間隔で 6 サイクル投与する。トラスツズマブは、初回投与時には $4\text{mg}/\text{kg}$ 、その後は $2\text{mg}/\text{kg}$ を疾患の進行まで 1 週間間隔で静脈内投与する。

6. 転移性乳癌

1 サイクルを 21 日として、第 1 日目にパクリタキセル $175\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 時間点滴静注し、第 1 及び 8 日目にゲムシタビン $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ の 30 分点滴静注を行う。患者ごと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 $1.5 (\times 10^9/\text{L})$ 及び血小板数 $100 (\times 10^9/\text{L})$ 以上とすること。血液毒性とサイクル内におけ

	<p>るゲムシタビンの用量調節について下表（表4）に示す。</p> <p>表4 ゲムシタビンの用量調節</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>絶対的顆粒球数 ($\times 10^9/L$)</th> <th></th> <th>血小板数 ($\times 10^9/L$)</th> <th>ゲムシタビン投与量 (Day 1 に対する%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.2 以上</td> <td>及び</td> <td>75 以上</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>1.0~1.2 未満</td> <td>又は</td> <td>50~75 未満</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>0.7~1.0 未満</td> <td>及び</td> <td>50 以上</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>0.7 未満</td> <td>又は</td> <td>50 未満</td> <td>休薬*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：次回のサイクルの第1日目に治療を再開する</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（「静脈内投与に関する注意」の項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 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 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（ポリプロピレン又はポリオレフィン）に入れて保存し、ポリエチ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」の項を参照すること。</p>	絶対的顆粒球数 ($\times 10^9/L$)		血小板数 ($\times 10^9/L$)	ゲムシタビン投与量 (Day 1 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	休薬*
絶対的顆粒球数 ($\times 10^9/L$)		血小板数 ($\times 10^9/L$)	ゲムシタビン投与量 (Day 1 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	休薬*																		
承認年月 (又は豪州における開発の有無)	<p>胃癌の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕 (2014年11月21日現在)</p>																				
備考																					

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Clinical Practice Guidelines in Oncology Gastric Cancer Version 1.2014 ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	転移性又は進行胃癌
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>1 週間間隔投与のレジメン*</p> <p>2nd line 推奨レジメン</p> <ul style="list-style-type: none"> • パクリタキセル単独投与⁸⁾ <p>パクリタキセル 80 mg/m²を第1、8及び15日目に静脈内投与、28日ごと</p>

	<p>• Ramcirumab (本邦未承認) (以下、「RAM」) とパクリタキセルの併用投与⁹⁾</p> <p>RAM 8mg/kg を第 1 及び 15 日目に静脈内投与、28 日ごと</p> <p>パクリタキセル 80 mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与、28 日ごと</p> <p>* : 胃癌を対象とした文献に基づくレジメンを記載。</p>
ガイドラインの根拠論文	<p>Hironaka S, Ueda S, Yasui H 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; 31: 4438-44.⁸⁾</p> <p>Wilke H, Van Cutsem E, Oh SC et al. RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE) . J Clin Oncol 2014; 32 (3_suppl) : Abstract LBA7.⁹⁾</p>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Gastric Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2013 年) ¹⁰⁾
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)	<p>パクリタキセル 80 mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与、28 日ごと¹¹⁾</p> <p>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</p>
ガイドラインの根拠論文	<p>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. J Clin Oncol 2012; 30 (Meeting Abstracts)¹¹⁾</p>
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	Gastric Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2013 年) ¹⁰⁾

効能・効果 (または効能・効果に 関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に 関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	Gastric Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2013年) ¹⁰⁾
効能・効果 (または効能・効果に 関連のある記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に 関連のある記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの根拠論文	英国と同じ
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
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	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

1) Im CK, Rha SY, Jeung HC et al. A phase II feasibility study of weekly paclitaxel in heavily pretreated advanced gastric cancer patients with poor performance status. *Oncology* 2009; 77: 349-57.¹²⁾

化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者（目標症例数：52例）を対象に、パクリタキセル（以下、「本薬」）の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照第Ⅱ相試験が、海外1施設で実施された。

用量・用法は、1サイクルを4週間として、本薬1回70mg/m²を第1、8及び15日目に1時間かけて点滴静注することとされた。投与期間は最大9サイクルとされた。

2006年5月から2007年12月までの間に本試験に登録された52例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、本薬を2サイクル以上投与された49例が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた全生存期間（以下、「OS」）の中央値〔95%信頼区間（以下、「CI」）〕は5.5〔3.3, 7.8〕カ月であった。

安全性について、治験薬との因果関係を否定できない死亡例は認められなかった。2例以上に発現したGrade 3以上の有害事象は、白血球数減少12/52例（23.1%）、貧血6/52例（11.5%）、無力症3/52例（5.8%）、血小板数減少及び食欲不振各2/52例（各3.8%）であった。

<国際共同試験の報告>

1) Satoh T, Xu RH, Chung HC et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2039-49.¹³⁾

化学療法歴を有する、HER2の過剰発現（蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション法陽性）が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者（目標症例数：260例）を対象に、本薬の併用下におけるラパチニブトシル酸塩水和物（以下、「ラパチニブ」）の有効性及び安全性

を比較することを目的とした非盲検無作為化第Ⅲ相試験 (TyTAN 試験) が、本邦を含む 4 カ国 48 施設で実施された。なお、本試験はラパチニブと本薬の併用投与における推奨用量を設定する非盲検非対照試験パート (以下、「パイロット試験」、国内 9 施設で実施) と無作為化試験パートの 2 段階の試験として実施された。

パイロット試験の用法・用量は、1 サイクルを 4 週間として、ラパチニブ 1 回 1,500mg を連日経口投与、並びに本薬 1 回 80mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に 1 時間かけて点滴静注することとされ、用量制限毒性 (Dose limiting toxicity、以下、「DLT」) が発現した場合は、減量コホートを設けることとされた。

2007 年 6 月から 2009 年 1 月にパイロット試験に登録された 12 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。パイロット試験では DLT は認められなかったため、無作為化試験パートの推奨用量・用法は、1 サイクルを 4 週間として、ラパチニブ 1 回 1,500mg を連日経口投与、並びに本薬 1 回 80mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に 1 時間かけて点滴静注することとされた。

2008 年 3 月から 2012 年 1 月に無作為化試験パートに登録された 261 例 (ラパチニブ/本薬群 132 例、本薬群 129 例) 全例が intent-to-treat (以下、「ITT」) 集団であり、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬を 1 回以上投与された 260 例 (ラパチニブ/本薬群 131 例、本薬群 129 例) が安全性の解析対象とされた。

有効性について、無作為化試験パートの主要評価項目とされた OS の中央値 [95%CI] は、ラパチニブ/本薬群 11.0 [9.5, 14.5] カ月、本薬群 8.9 [7.4, 11.1] カ月であった (ハザード比 (以下、「HR」) [95%CI] : 0.84 [0.64, 1.11]、p=0.1044 ; 層別 log-rank 検定)。

安全性について、死亡に至った有害事象は、無作為化試験パートのラパチニブ/本薬群 6/131 例 (4.6%)、本薬群 3/129 例 (2.3%) に認められた。これらの死亡例のうち、ラパチニブ/本薬群の下痢、急性心筋梗塞、急性左室不全及び心停止各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡を除く重篤な有害事象は、ラパチニブ/本薬群 34/131 例 (26%)、本薬群 19/129 例 (15%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症、食欲不振、好中球数減少、肺炎、腹痛、悪心、医療機器関連感染、下痢及び嘔吐であった。

2) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW) : a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224-35. ¹⁴⁾

化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃又は胃食道接合部の腺癌患者 (目標症例数 : 663 例) を対象に、本薬の併用下における RAM の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化第Ⅲ相試験 (RAINBOW 試験) が、本邦を含む 27 カ国 170 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 4 週間として、RAM 1 回 8mg/kg 又はプラセボを第 1 及び 15 日目に 1 時間かけて点滴静注、並びに本薬 1 回 80mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に 1 時間か

けて点滴静注することとされた。

2010年12月から2012年9月に本試験に登録された665例（RAM/本薬群330例、プラセボ/本薬群335例）全例がITT集団であり、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、治験薬を1回以上投与された656例が安全性の解析対象とされた。プラセボ/本薬群に割り付けられた1例では、誤ってRAMが投与されたことから、安全性の解析ではRAM/本薬群として扱われており、安全性の解析集団はRAM/本薬群327例、プラセボ/本薬群329例であった。

有効性について、主要評価項目とされたOSの中央値[95%CI]は、RAM/本薬群9.6[8.5, 10.8]カ月、プラセボ/本薬群7.4[6.3, 8.4]カ月であった(HR[95%CI]:0.807[0.678, 0.962]、 $p=0.017$; 層別log-rank検定)。

安全性について、死亡に至った有害事象は、RAM/本薬群39/327例(12%)、プラセボ/本薬群51/329例(16%)に認められた。これらの死亡例のうち、RAM/本薬群の敗血症性ショック、吸収不良、胃腸出血、原因不明の死亡、肺塞栓症及び敗血症各1例、並びにプラセボ/本薬群の急性腎不全、心不全、敗血症性ショック/発熱性好中球減少症/肺塞栓症、肺塞栓症及び脳出血各1例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれかの群で5%以上に発現したGrade3以上の有害事象は、好中球減少症(RAM/本薬群133/327例(41%)、プラセボ/本薬群62/329例(19%)、以下、同順)、白血球減少症(57/327例(17%)、22/329例(7%))、悪性新生物進行(47/327例(14%)、59/329例(18%))、高血圧(46/327例(14%)、8/329例(2%))、疲労(39/327例(12%)、18/329例(5%))、貧血(30/327例(9%)、34/329例(10%))、神経障害(27/327例(8%)、15/329例(5%))及び腹痛(20/327例(6%)、11/329例(3%))であった。

<国内における報告>

1) Hironaka S, Ueda S, Yasui H 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; 31: 4438-44.⁸⁾

化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者(目標症例数:220例)を対象に、本薬を対照群として、イリノテカン水和物(以下、「CPT-11」)の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化第Ⅲ相試験(WJOG4007試験)が国内37施設で実施された。

用量・用法は、1サイクルを4週間として、本薬群では、本薬1回80mg/m²を第1、8及び15日目に点滴静注、CPT-11群では、CPT-111回150mg/m²を第1及び15日目に点滴静注することとされた。本薬又はCPT-11の投与は、病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまで継続可能とされた。

2007年8月から2010年8月に本試験に登録された223例(本薬群111例、CPT-11群112例)のうち、登録後に不適格とされた4例を除く219例(本薬群108例、CPT-11群111例)

が full analysis set (FAS) 集団であり、有効性の解析対象とされた。また、本試験に登録された 223 例のうち、治験薬を 1 回以上投与された 218 例 (本薬群 108 例、CPT-11 群 110 例) が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた OS の中央値 [95%CI] は、本薬群 9.5 [8.4, 10.7] カ月、CPT-11 群 8.4 [7.6, 9.8] カ月であった (HR [95%CI] : 1.13 [0.86, 1.49]、 $p=0.38$; log-rank 検定)。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与 30 日以内の死亡は、本薬群 3 例、CPT-11 群 4 例に認められた。これらの死亡例のうち、CPT-11 群の肺炎及び胃穿孔各 1 例については、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの群で 2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は、好中球/顆粒球数減少 (本薬群 31/108 例 (28.7%)、CPT-11 群 43/110 例 (39.1%)、以下、同順)、ヘモグロビン減少 (23/108 例 (21.3%)、33/110 例 (30.0%))、白血球数減少 (22/108 例 (20.4%)、21/110 例 (19.1%))、食欲不振 (8/108 例 (7.4%)、19/110 例 (17.3%))、神経障害 (感覚性) (8/108 例 (7.4%)、0/110 例 (0%))、低ナトリウム血症 (4/108 例 (3.7%)、17/110 例 (15.5%))、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加 (4/108 例 (3.7%)、9/110 例 (8.2%))、発熱性好中球減少症 (3/108 例 (2.8%)、10/110 例 (9.1%))、ビリルビン増加 (3/108 例 (2.8%)、4/110 例 (3.6%))、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 (3/108 例 (2.8%)、3/110 例 (2.7%))、嘔吐 (3/108 例 (2.8%)、1/110 例 (0.9%))、悪心 (2/108 例 (1.9%)、5/110 例 (4.5%))、下痢 (1/108 例 (0.9%)、5/110 例 (4.5%)) 及び血小板数減少 (1/108 例 (0.9%)、2/110 例 (1.8%)) であった。

2) Shitara K, Yuki S, Tahahari D 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* 2014; 110: 271-7.¹⁵⁾

化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 (目標症例数 : 90 例) を対象に、本薬の 1 週間間隔投与 (以下、「St-wPTX」) を対照群として、本薬の 1 週間間隔漸増投与 (以下、「DE-wPTX」) の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化第 II 相試験が国内 13 施設で実施された。

用量・用法は、1 サイクルを 4 週間として、Wt-wPTX 群では、本薬 1 回 80mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に 1 時間かけて点滴静注することとされた。DE-wPTX 群では、本薬 1 回 80mg/m² を第 1 日目に投与され、Grade 2 以上の好中球減少症又は重篤な有害事象が認められなければ、第 8 日目に 100mg/m²、同様に第 15 日目に 120mg/m² に増量して投与、以降は第 15 日目に投与された用量が継続することとされた。本薬の投与は、病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまで継続することが可能とされた。

2010 年 9 月から 2011 年 11 月に本試験に登録された 90 例 (St-wPTX 群 45 例、DE-wPTX 群 45 例) のうち、本薬が投与されなかった 1 例を除く 89 例 (St-wPTX 群 45 例、DE-wPTX 群 44 例) が full analysis set (FAS) 集団であり、有効性及び安全性の解析対象とされた。

DE-wPTX 群では、41/44 例 (93.2%) が本薬 100mg/m²を投与され、29/44 例 (65.9%) が 120mg/m²を投与された。

有効性について、主要評価項目とされた OS の中央値 [95%CI] は、St-wPTX 群 9.6 [7.4, 11.7] カ月、DE-wPTX 群 11.8 [7.6, 16.3] カ月) であった (HR [95%CI] : 0.75 [0.45, 1.22]、片側 p=0.12 ; 層別 log-rank 検定)。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。いずれかの群で 2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (St-wPTX 群 14/45 例 (31.1%)、DE-wPTX 群 18/44 例 (40.9%)、以下、同順)、白血球減少症 (10/45 例 (22.2%)、10/44 例 (22.7%))、貧血 (4/45 例 (8.9%)、7/44 例 (15.9%))、末梢性感覚ニューロパチー (3/45 例 (6.7%)、6/44 例 (13.6%))、食欲不振 (3/45 例 (6.7%)、2/44 例 (4.5%))、発熱性好中球減少症 (2/45 例 (4.4%)、1/44 例 (2.3%))、並びに疲労、AST/ALT 増加及び非好中球減少性感染 (各 2/45 例 (4.4%)、各 0/44 例 (0%)) であった。

3) Koder Y, Ito S, Mochizuki 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.

16)

化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 (目標症例数 : 45 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照第 II 相試験が国内 7 施設で実施された。

用量・用法は、1 サイクルを 4 週間として、本薬 1 回 80mg/m²を第 1、8 及び 15 日目に 90 分以上かけて点滴静注することとされた。本薬の投与は、病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまで継続することが可能とされた。

2003 年 10 月から 2006 年 7 月に本試験に登録された 45 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、本薬を 2 回以上投与された 44 例が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率は 16% (7/44 例) であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、白血球数減少 8/45 例 (17.8%)、好中球/顆粒球数減少 7/45 例 (15.6%)、貧血及び無力症/食欲不振各 5/45 例 (11.1%)、悪心/嘔吐 2/45 例 (4.4%)、関節痛、下痢、AST/ALT 増加、末梢神経障害及び呼吸困難各 1/45 例 (2.2%) であった。

4) Imamoto H, Oba K, Sakamoto J 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. ¹⁷⁾

利尿剤による治療抵抗性の腹水を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 (目標症例数 : 60 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非無作為化第 II 相試験が国内 5 施設で実施された ¹⁸⁾。

用量・用法は、1 サイクルを 4 週間として、本薬 1 回 80mg/m²を第 1、8 及び 15 日目に 1 時間かけて点滴静注することとされた。本薬の投与は、病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまで継続することが可能とされた。

2003 年 6 月から 2006 年 9 月に本試験に登録された 64 例全例に本薬が投与され、有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた clinical benefit response (腹腔穿刺頻度、腹囲及び利尿剤の投与量から判断される腹水減少と ECOG performance status の改善) [95%CI] は 39.1 [27.1, 51.1] % (25/64 例) に認められた。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、食欲不振 14/63 例 (22.2%)、好中球数減少及び低ナトリウム血症各 12/63 例 (19.1%)、ヘモグロビン減少 11/64 例 (17.2%)、悪心 10/63 例 (15.9%)、リンパ球数減少 9/59 例 (15.2%)、白血球数減少 7/64 例 (10.9%)、嘔吐 5/63 例 (7.9%) 並びに疲労 4/63 例 (6.5%) であった。

5) Emi Y, Yamamoto M, Takehashi I et al. Phase II study of weekly paclitaxel by one-hour infusion for advanced gastric cancer. *Surgery Today* 2008; 38: 1013-20.¹⁹⁾

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 (目標症例数 : 70 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非無作為化第 II 相試験が国内 26 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 4 週間として、本薬 1 回 80mg/m²を第 1、8 及び 15 日目に 1 時間かけて点滴静注することとされた。本薬の投与は、病勢進行又は忍容できない有害事象が発現するまで継続することが可能とされた。

2001 年 10 月から 2003 年 9 月に本試験に登録された 72 例のうち、登録後に不適格とされた 3 例及び他の抗悪性腫瘍剤が投与された 1 例を除く 68 例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] は 17.6 [9.4, 28.8] % (12/68 例) であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 14/68 例 (20.6%)、白血球数減少 9/68 例 (13.2%)、貧血 5/68 例 (7.4%) 及び疲労 3/68 例 (4.4%) であった。

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

胃癌に対する本薬 1 週間間隔投与に係る総説、メタ・アナリシス等の報告はない。

(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) DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, 9th edition.²⁰⁾

Performance status (以下、「PS」) が良好な、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する二次化学療法は、標準治療と考えるべきであると記載されている。本薬は、臨床試験に

において検討された患者数は少ないものの、ドセタキセル水和物（以下、「ドセタキセル」）と同様の有効性を示したと記載されている。本薬は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、白金系抗悪性腫瘍剤、ドセタキセル、エピルビシン塩酸塩、CPT-11 とともに、単独投与により一定の有効性を示した抗悪性腫瘍剤の一つ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）²¹⁾

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する二次化学療法の有効性は、臨床試験で検証されていると記載されている。二次化学療法における標準治療は確立されていないものの、本薬は、CPT-11、ドセタキセルとともに、本邦における実臨床で用いられることが多い抗悪性腫瘍剤の一つとして記載されている。

（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) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. V.1. 2014（以下、「NCCN ガイドライン」）⁷⁾

二次化学療法として、前治療とPSに基づき、本薬（1サイクルを21日として1回135～250mg/m²を第1日目に点滴静注、1サイクルを28日として1回80mg/m²を第1、8及び15日目に点滴静注）が、RAM、RAMと本薬の併用投与、ドセタキセル、CPT-11とともに推奨されている（RAM単独投与を除き category 2A）。

category 2A : Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

2) Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up（2013年）¹⁰⁾

PSが良好な患者では、二次化学療法はbest supportive care（以下、「BSC」）と比較してOS及び生活の質（quality of life）の改善が認められており、本薬は、CPT-11、ドセタキセルとともに治療選択肢の一つとして推奨されている（Level I、Grade A）。

Level I : Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality（low potential for bias） or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity

Grade A : A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended

<日本におけるガイドライン等>

1) 胃癌治療ガイドライン 第4版 日本胃癌学会編（金原出版株式会社、2014年）²²⁾

BSC又は抗悪性腫瘍剤間の比較試験において延命効果等の改善が認められたことから、全身状態が良好な患者に対しては二次化学療法を行うことが推奨されると記載されている。本薬は、ドセタキセル、CPT-11とともに、推奨される使用レジメンの一つとして記載されている（いずれも推奨度1）。

Clinical Questionの項において、高度腹膜転移による経口摂取不能又は大量腹水を伴う症例に対する治療について、全身状態を評価し化学療法の適応を慎重に決定すべきであり、

毒性の少ないフルオロウラシルや本薬が選択可能である旨が記載されている。また、HER2陽性胃癌の二次化学療法として推奨される化学療法レジメンについて、タキサン系抗悪性腫瘍剤又は CPT-11 が記載されており、トラスツズマブ未治療例における二次化学療法として、本薬の 1 週間間隔投与とトラスツズマブの併用療法が有効な可能性がある旨が記載されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

（2）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について

企業により本邦で実施された臨床試験の報告はないものの、「5.（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載したとおり、日本人胃癌患者に対する本薬 1 回 80mg/m²を第 1、8 及び 15 日目に点滴静注し、4 週間間隔で繰り返す用法・用量（以下、「本薬 80mg/m²の 1 週間間隔投与」）の臨床試験成績が報告されている。

また、公表論文において、本薬の 1 週間間隔投与の臨床使用実態が報告されている。

・公表論文における報告状況

医中誌 web にて”胃癌”、” weekly paclitaxel” から” biweekly” を除いて検索すると、235 件が検出され、さらに原著論文に絞ると 93 件が検出された（検索日：2014 年 11 月 14 日）。これら 93 件の文献における本薬の投与法を確認すると、いずれも胃癌に対して本薬の 1 週間間隔投与を行った旨の報告であった。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、国内外の臨床試験における本薬の有効性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成績等について」の項参照）。

化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験として実施された TyTAN 試験¹³⁾ 及び RAINBOW 試験¹⁴⁾ において、本薬 1 回 80mg/m²の 1 週間間隔投与は対照群として設定され、TyTAN 試験の無作為化試験パート及び RAINBOW 試験で主要評価項目とされた OS の中央値 [95%CI] は、本薬単独群でそれぞれ 8.9 [7.4, 11.1] 及び 7.4 [6.3, 8.4] カ月であった。

また、化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、本薬 1 回 80mg/m²の 1 週間間隔投与を対照群として、OS について、CPT-11 の優越性を検証する国内

第Ⅲ相試験（WJOG4007 試験）⁸⁾ が実施され、主要評価項目とされた OS の中央値 [95% CI] は、本薬群 9.5 [8.4, 10.7] カ月、CPT-11 群 8.4 [7.6, 9.8] カ月であり、CPT-11 の優越性は示されなかった（HR [95%CI] : 1.13 [0.86, 1.49]、p=0.38 ; log-rank 検定）。NCCN ガイドラインでは、WJOG4007 試験の成績を基に、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する二次化学療法における薬剤の一つとして、本薬 1 回 80mg/m² の 1 週間間隔投与が category 2A で推奨されている。

治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、国内外で実施された第Ⅱ相試験における本薬 1 回 80mg/m² の 1 週間間隔投与の有効性成績の概略を以下に示す。

＜海外における臨床試験＞

1) Im らの報告¹²⁾ では、主要評価項目とされた OS の中央値 [95%CI] は 5.5 [3.3, 7.8] カ月であった。

＜日本における臨床試験＞

1) Shitara らの報告¹⁵⁾ では、主要評価項目とされた OS の中央値 [95%CI] は St-wPTX 群 9.6 [7.4, 11.7] カ月、DE-wPTX 群 11.8 [7.6, 16.3] カ月であった（HR : 0.75 [0.45, 1.22]、片側 p=0.12 ; 層別 log-rank 検定）。

2) Kodera らの報告¹⁶⁾ では、主要評価項目とされた奏効率は 16% (7/44 例) であった。副次評価項目とされた OS の中央値は 7.8 カ月、PFS の中央値は 2.6 カ月であった。

3) Imamoto らの報告¹⁷⁾ では、主要評価項目とされた clinical benefit response（腹腔穿刺頻度、腹囲及び利尿剤の投与量から判断される腹水減少と ECOG performance status の改善） [95%CI] は 39.1 [27.1, 51.1] % (25/64 例)、副次評価項目とされた OS の中央値 [95%CI] は 5.2 [4.2, 9.4] カ月であった。

4) Emi らの報告¹⁹⁾ では、主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] は 17.6 [9.4, 28.8] % (12/68 例)、副次評価項目とされた OS の中央値 [95%CI] は 222 [201, 252] 日であった。

以上のとおり、胃癌に対して、本薬 1 回 80mg/m² の 1 週間間隔投与の一定の有効性は、国内外ともに示されていると考える。また、国内外の教科書、ガイドライン等の記載内容からも、本薬 1 週間間隔投与は胃癌に対する二次化学療法として推奨される薬剤の一つであると考えられる。

以上より、検討会議は胃癌に対する本薬 1 回 80mg/m² の 1 週間間隔投与での有効性は広く認識されているものと考えられる。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、国内外の臨床試験における本薬の安全性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

TyTAN 試験¹³⁾では、死亡に至った有害事象は、無作為化試験パートのラパチニブ/本薬群 6/131 例 (4.6%)、本薬群 3/129 例 (2.3%) に認められた。これらの死亡例のうち、ラパチニブ/本薬群の下痢、急性心筋梗塞、急性左室不全及び心停止各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡を除く重篤な有害事象は、ラパチニブ/本薬群 34/131 例 (26%)、本薬群 19/129 例 (15%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症、食欲不振、好中球数減少、肺炎、腹痛、悪心、医療機器関連感染、下痢及び嘔吐であった。

RAINBOW 試験¹⁴⁾では、死亡に至った有害事象は、RAM/本薬群 39/327 例 (12%)、プラセボ/本薬群 51/329 例 (16%) に認められた。これらの死亡例のうち、RAM/本薬群の敗血症性ショック、吸収不良、胃腸出血、原因不明の死亡、肺塞栓症及び敗血症各 1 例、並びにプラセボ/本薬群の急性腎不全、心不全、敗血症性ショック/発熱性好中球減少症/肺塞栓症、肺塞栓症及び脳出血各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれかの群で 5%以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (RAM/本薬群 133/327 例 (41%)、プラセボ/本薬群 62/329 例 (19%)、以下、同順)、白血球減少症 (57/327 例 (17%)、22/329 例 (7%))、悪性新生物進行 (47/327 例 (14%)、59/329 例 (18%))、高血圧 (46/327 例 (14%)、8/329 例 (2%))、疲労 (39/327 例 (12%)、18/329 例 (5%))、貧血 (30/327 例 (9%)、34/329 例 (10%))、神経障害 (27/327 例 (8%)、15/329 例 (5%)) 及び腹痛 (20/327 例 (6%)、11/329 例 (3%)) であった。

WJOG4007 試験⁸⁾では、投与期間中又は治験薬最終投与 30 日以内の死亡は、本薬群 3 例、CPT-11 群 4 例に認められた。これらの死亡例のうち、CPT-11 群の肺炎及び胃穿孔各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれかの群で 2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は、好中球/顆粒球数減少 (本薬群 31/108 例 (28.7%)、CPT-11 群 43/110 例 (39.1%)、以下、同順)、ヘモグロビン減少 (23/108 例 (21.3%)、33/110 例 (30.0%))、白血球数減少 (22/108 例 (20.4%)、21/110 例 (19.1%))、食欲不振 (8/108 例 (7.4%)、19/110 例 (17.3%))、神経障害 (感覚性) (8/108 例 (7.4%)、0/110 例 (0%))、低ナトリウム血症 (4/108 例 (3.7%)、17/110 例 (15.5%))、AST 増加 (4/108 例 (3.7%)、9/110 例 (8.2%))、発熱性好中球減少症 (3/108 例 (2.8%)、10/110 例 (9.1%))、ビリルビン増加 (3/108 例 (2.8%)、4/110 例 (3.6%))、ALT 増加 (3/108 例 (2.8%)、3/110 例 (2.7%))、嘔吐 (3/108 例 (2.8%)、1/110 例 (0.9%))、悪心 (2/108 例 (1.9%)、5/110 例 (4.5%))、下痢 (1/108 例 (0.9%)、5/110 例 (4.5%)) 及び血小板数減少 (1/108 例 (0.9%)、2/110 例 (1.8%)) であった。

TyTAN 試験、RAINBOW 試験及び WJOG4007 試験における、胃癌に対する本薬 1 回 80mg/m² の 1 週間間隔投与で認められた主な Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象は、医療機器関連感染及び悪性新生物進行を除き、いずれも本邦の添付文書で既に記載されている事象であった。

また、本邦では、①胃癌に対して本薬 210mg/m² を 3 時間かけて投与し、3 週間間隔で投与を繰り返す用法・用量 (以下、「本薬 1 回 210mg/m² の 3 週間間隔投与」) が承認されてい

ること、及び②乳癌に対して本薬 1 回 100mg/m² を 1 時間かけて点滴静注し、1 週間間隔で 6 週連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する用法・用量（以下、「本薬 100mg/m² の 1 週間間隔投与」）が承認されていることを踏まえると、日本人における、本薬 1 回 80mg/m² の 1 週間間隔投与の安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されていると考える。

WJOG4007 試験と、胃癌に対する本薬 1 回 210mg/m² の 3 週間間隔投与及び乳癌に対する本薬 1 回 100mg/m² の 1 週間間隔投与を検討した国内第 II 相試験の安全性プロファイルの差異について比較した結果を以下に示す。

1) 胃癌に対する本薬 1 回 80mg/m² の 1 週間間隔投与と本薬 1 回 210mg/m² の 3 週間間隔投与（国内第 II 相試験）の安全性プロファイルの差異について

日本人の胃癌患者に対する本薬 1 回 210mg/m² の 3 週間間隔投与は、国内前期第 II 相試験（15 例）及び後期第 II 相試験 2 試験（92 例：A グループ 60 例、B グループ 32 例）において検討された（安全性評価対象 107 例）。WJOG4007 試験において認められた Grade 3 又は 4 の有害事象について、胃癌に対する本薬の 3 週間間隔投与の国内第 II 相試験における発現状況は下表 1 のとおりであった。

表 1. 胃癌に対する本薬の 1 週間間隔投与及び 3 週間間隔投与の有害事象（副作用）の発現状況（WJOG4007 試験において Grade 3 又は 4 の発現が認められた有害事象）

	WJOG4007 試験		国内第 II 相試験	
	胃癌 本薬 80mg/m ² の 1 週間間隔投与 (N=108)		胃癌 本薬 210mg/m ² の 3 週間間隔投与 (N=107)	
	全 Grade の 有害事象 発現例数 (%)	Grade 3 又は 4 の 有害事象 発現例数 (%)	Grade 1 以上の 副作用 発現例数 (%)	Grade 3 又は 4 の 副作用 発現例数 (%)
白血球数減少	88(81.4)	22(20.4)	92(86.0)	30(28.0)
好中球数減少	85(78.7)	31(28.7)	98(91.6)	62(57.9)
ヘモグロビン減少	69(63.9)	23(21.3)	84(78.5)	15(14.0)
血小板数減少	6(5.6)	1(0.9)	5(4.7)	3(2.8)
発熱性好中球減少症	3(2.8)	3(2.8)	0	0
悪心	33(30.6)	2(1.9)	41(38.3)	1(0.9)
嘔吐	22(20.4)	3(2.8)		
食欲不振	50(46.3)	8(7.4)	11(10.3)	1(0.9)
下痢	21(19.4)	1(0.9)	17(15.9)	0
神経障害（感覚性）	62(57.4)	8(7.4)	75(70.1)	0
ビリルビン増加	10(9.3)	3(2.8)	20(18.7)	3(2.8)
AST 増加	32(29.6)	4(3.7)	55(51.4)	5(4.7)
ALT 増加	24(22.2)	3(2.8)	57(53.3)	4(3.7)
低ナトリウム血症	21(19.4)	4(3.7)	24(22.4)	2(1.9)

安全性評価基準

WJOG4007 試験：NCI-CTC（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 3.0

前期第 II 相試験：日本癌治療学会 固形がん化学療法効果増強の判定基準 別表「副作用の記載様式」

後期第 II 相試験（A、B グループ）：Japan Clinical Oncology Group（JCOG）の副作用判定基準

WJOG4007 試験で Grade 3 又は 4 の発現が認められた有害事象のうち、発熱性好中球減少症は国内第 II 相試験（胃癌に対する本薬 1 回 210mg/m² の 3 週間間隔投与）では認められ

なかった。また、国内第Ⅱ相試験（胃癌に対する本薬 1 回 210mg/m² の 3 週間間隔投与）と比較して、WJOG4007 試験で発現率が 20%以上高かった有害事象は食欲不振であり、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。しかしながら、WJOG4007 試験の安全性評価に用いられた NCI-CTCAE と国内第Ⅱ相試験（胃癌に対する本薬 210mg/m² の 3 週間間隔投与）の安全性評価に用いられた日本癌治療学会の基準及び JCOG の基準では、有害事象（副作用）の判断基準が大きく異なっており、WJOG4007 試験でのみ発現が認められた発熱性好中球減少症及び発現率が 20%以上高かった食欲不振については、有害事象と副作用の判断基準等の差異が影響している可能性がある。

2) 胃癌に対する本薬 1 回 80mg/m² の 1 週間間隔投与と乳癌に対する本薬 1 回 100 mg/m² の 1 週間間隔投与の安全性プロファイルの差異について

日本人の乳癌患者に対する本薬 1 回 100mg/m² の 1 週間間隔投与は国内第Ⅱ相試験において検討された（安全性評価対象 69 例）。WJOG4007 試験において認められた Grade 3 又は 4 の有害事象について、乳癌に対する本薬 1 回 100mg/m² の 1 週間間隔投与の国内第Ⅱ相試験における発現状況は下表 2 のとおりであった。

表 2. 胃癌及び乳癌に対する本薬の 1 週間間隔投与の有害事象の発現状況
（WJOG4007 試験において Grade 3 又は 4 の発現が認められた有害事象）

	WJOG4007 試験		国内第Ⅱ相試験	
	胃癌 本薬 80mg/m ² の 1 週間間隔投与 (N=108)		乳癌 本薬 100mg/m ² の 1 週間間隔投与 (N=69)	
	全 Grade の 有害事象 発現例数 (%)	Grade 3 又は 4 の 有害事象 発現例数 (%)	全 Grade の 有害事象 発現例数 (%)	Grade 3 又は 4 の 有害事象 発現例数 (%)
白血球数減少	88(81.4)	22(20.4)	63(91.3)	22(31.9)
好中球数減少	85(78.7)	31(28.7)	62(89.9)	26(37.7)
ヘモグロビン減少	69(63.9)	23(21.3)	55(79.7)	1(1.4)
血小板数減少	6(5.6)	1(0.9)	3(4.3)	0
発熱性好中球減少症	3(2.8)	3(2.8)	2(2.9)	2(2.9)
悪心	33(30.6)	2(1.9)	35(50.7)	3(4.3)
嘔吐	22(20.4)	3(2.8)	16(23.2)	2(2.9)
食欲不振	50(46.3)	8(7.4)	11(15.9)	2(2.9)
下痢	21(19.4)	1(0.9)	32(46.4)	0
神経障害（感覚性）	62(57.4)	8(7.4)	62(89.9)	4(5.8)
ビリルビン増加	10(9.3)	3(2.8)	10(14.5)	-
AST 増加	32(29.6)	4(3.7)	31(44.9)	3(4.3)
ALT 増加	24(22.2)	3(2.8)	32(46.4)	3(4.3)
低ナトリウム血症	21(19.4)	4(3.7)	13(18.8)	2(2.9)

安全性評価基準

WJOG4007 試験 : NCI-CTC version 3.0

第Ⅱ相試験 : NCI-CTC version 2.0

WJOG4007 試験で Grade 3 又は 4 の発現が認められた有害事象は、いずれも国内第Ⅱ相試験（乳癌に対する本薬 1 回 100mg/m² の 1 週間間隔投与）においても認められた。また、

国内第Ⅱ相試験(乳癌に対する本薬1回100mg/m²の1週間間隔投与)と比較して、WJOG4007試験で発現率が20%以上高かった有害事象は食欲不振であり、発現率が10%以上高かったGrade 3又は4の有害事象はヘモグロビン減少であった。

上記1)及び2)より、WJOG4007試験において、食欲不振とGrade 3又は4のヘモグロビン減少の発現率が高かったものの、全体的なプロファイルは、WJOG4007試験と国内第Ⅱ相試験(胃癌に対する本薬1回210mg/m²の3週間間隔投与及び乳癌に対する本薬1回100mg/m²の1週間間隔投与)と比較して明らかな差異は認められなかった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

本薬の安全性について、本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果及び用法・用量において注意を要する有害事象と同様であり、本薬100mg/m²の1週間間隔投与が乳癌に対して承認されていることに基づく、本薬1回80mg/m²の1週間間隔投与は日本人胃癌患者に対しても忍容可能であると考え。したがって、以上の国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、適切に安全性が管理されるのであれば、胃癌患者に対する本薬1回80mg/m²の1週間間隔投与は忍容可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

公表論文、教科書及び診療ガイドライン等への記載状況から、胃癌に対して本薬の1週間間隔投与の有効性は認知されているものと考え(「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照)。

胃癌に対する本薬1回80mg/m²の1週間間隔投与による国内外の第Ⅲ相試験で認められたGrade 3又は4の有害事象は本邦の添付文書で既に記載されている事象であること、他癌種ではあるものの、本邦において本薬1回100mg/m²の1週間間隔投与の用法・用量が既に承認されており、当該用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていることを考慮すると、がん化学療法に精通した医師により、適切に安全性が管理され、必要に応じて休薬・減量等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の胃癌患者に対して、本薬の1週間間隔投与は忍容可能と考える(「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照)。

以上のことから、胃癌患者に対する本薬1回80mg/m²の1週間間隔投与の臨床的有用性は医学薬学上公知と判断可能と検討会議は考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 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。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適切と検討会議は考える。その妥当性について以下に記載する。

【用法・用量】（二重取消線部削除、下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）
非小細胞肺癌、~~胃癌~~及び子宮体癌には A 法を使用する。

胃癌には A 法又は E 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/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。

E 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 80mg/m²（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。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量の設定の妥当性について】

胃癌に対する国内外の臨床試験において、本薬 1 回 70 又は 80mg/m²を第 1、8 及び 15 日目に点滴静注し、4 週間間隔で繰り返す用法・用量が用いられている。NCCN ガイドラインでは、国内第Ⅲ相試験（WJOG4007 試験）⁸⁾に基づき、本薬 1 回 80mg/m²を第 1、8 及び 15 日目に点滴静注し、4 週間間隔で繰り返す用法・用量が記載されている。

また、他癌種ではあるものの、本邦において本薬の 1 回 100mg/m²の 1 週間間隔投与（B 法）が既に承認されており、本薬 1 回 80mg/m²の 1 週間間隔投与の安全性について日本人における一定の安全性情報が蓄積されていると考える。

以上より、胃癌に対する本薬 1 回 80mg/m²の 1 週間間隔投与の臨床的有用性は医学薬学上公知であると考えことから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、検討会議は、当該用法・用量を設定とすることが妥当と判断した。

なお、本要望が出された時点における要望内容は「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。」用法・用量の追加であった。しかしながら、要望内容について、検討会議が現時点におけるエビデンスに基づいて要望者に確認したところ、要望者より、現時点におけるエビデンスに基づけば、「パクリタキセルとして、1日1回80mg/m²（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。」用法・用量を追加することで、要望内容は満たされる旨が回答された。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外の臨床試験成績、本邦における臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、胃癌患者に対して本薬1回80mg/m²の1週間間隔投与の一定の有効性が示唆されている。安全性について、当該用法・用量は他癌腫ではあるが本邦における既承認の用法・用量の範囲内であること等から、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪国添付文書

- 7) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Clinical Practice Guidelines in Oncology Gastric Cancer. V.1. 2014.
- 8) Hironaka S, Ueda S, Yasui H 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; 31 4438-44.
- 9) Wilke H, Van Cutsem E, Oh SC et al. RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE) *J Clin Oncol* 2014; 32 (3_suppl) : Abstract LBA7.
- 10) Waddell T, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (S6) : vi57-63
- 11) 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. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Meeting Abstracts) .
- 12) Im CK, Rha SY, Jeung HC 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
- 13) Satoh T, Xu RH, Chung HC et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2039-49.
- 14) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW) : a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224-35.
- 15) Shitara K, Yuki S, Tahahari D 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* 2014; 110: 271-7.
- 16) Koda Y, Ito S, Mochizuki 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.
- 17) Imamoto H, Oba K, Sakamoto J 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.
- 18) Sakamoto J, Morita S, Yumiba T et al. A phase II clinical trial to evaluate the effect of paclitaxel in patients with ascites caused by advanced or recurrent gastric carcinoma: a new concept of clinical benefit response for non-measurable type of gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 238-40.

- 19) Emi Y, Yamamoto M, Takehashi I et al. Phase II study of weekly paclitaxel by one-hour infusion for advanced gastric cancer. *Surgery Today* 2008; 38: 1013-20.
- 20) DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer. Principles & Practice of Oncology* 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA)
- 21) 新臨床腫瘍学 改訂第3版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2012年)
- 22) 胃癌治療ガイドライン 第4版 日本胃癌学会編 (金原出版株式会社、2014年)