

# 資料 3 - 6

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  
子宮頸癌

## 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 100mg	
	会社名：ブリストル・マイヤーズ株式会社	
要望者名	日本産科婦人科学会 日本婦人科腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	子宮頸癌
	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 <sup>2</sup> 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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	開発要請は、「子宮頸癌」に対して行われているが、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、医療上の必要性に係る基準への該当性について、「海外の臨床試験成績から、子宮頸癌で有効性が認められているパクリタキセル（以下、「本薬」）の用法は、シスプラチンとの併用での24時間持続点滴投与方法であると考え。」と判断しており、本報告書では、当該使用方法における有効性及び安全性について検討を行った（詳細は「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」及び「8. (1) 効能・効果について」の項参照）。	

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### 1) 適応疾患の重篤性についての該当性

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（致命的な疾患）」に該当する。

### 2) 医療上の有用性についての該当性

海外臨床試験の結果から子宮頸癌の治療に貢献し得る可能性が示唆されており、国内外の

教科書やガイドライン等において記載されている。

以上のことから、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

### 3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	<p>タキソールは、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する。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、標準的なドキシソールビシンを含む併用化学療法投与後に連続してタキソールを投与する。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、タキソールの有用性が特に示された（臨床試験：乳癌の項参照）。</p> <p>タキソールは、併用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>タキソールとシスプラチンの併用療法は、外科的処置また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>タキソールは、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>小児におけるタキソー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（polyvinyl chloride、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、希釈したタキソール溶液は瓶（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>重度の過敏反応の発現を防止するために、タキソー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、タキソール投与約 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）</p>

	<p>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10を参照）</p> <p>A タキソール175mg/m<sup>2</sup>/3時間点滴静注とその後のシスプラチン75mg/m<sup>2</sup>投与するレジメン</p> <p>B タキソール135mg/m<sup>2</sup>/24時間持続点滴静注とその後のシスプラチン75mg/m<sup>2</sup>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、タキソー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タキソール135又は175mg/m<sup>2</sup>/3時間点滴静注を3週間毎に繰り返す法である。</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後にタキソール175mg/m<sup>2</sup>/3時間点滴静注を3週間毎に合計4コース実施する処方が推奨される。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、タキソール175mg/m<sup>2</sup>/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、タキソール135mg/m<sup>2</sup>/24時間持続点滴静注後にシスプラチン75mg/m<sup>2</sup>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、タキソール135mg/m<sup>2</sup>の3時間点滴静注を3週間毎又は、100mg/m<sup>2</sup>の3時間点滴静注を2週間毎が推奨される（dose intensity: 45～50mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>、3週間毎）は、後者のスケジュール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/m<sup>2</sup>、2週間毎）で治療された。</p> <p>進行性HIV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>
--	---

- 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経口に減量する。
- 2) 好中球数が少なくとも1000cells/mm<sup>3</sup>である場合に限り、タキソール投与を開始又は反復する。
- 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タキソールの投与量を20%減量（好中球数<500 cells/mm<sup>3</sup>で1週間又はそれ以上持続）。
- 4) 臨床適用の指示通りに、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1500cells/mm<sup>3</sup>及び血小板数が少なくとも100,000 cells/mm<sup>3</sup>になるまで、タキソールの投与は反復すべきでない。また、タキソールは試験登録時又は投与後の好中球数が1000cells/mm<sup>3</sup>以下である場合、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。タキソールでの治療中に重度の好中球減少（好中球数<500 cells/mm<sup>3</sup>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。この神経毒性及び好中球減少の発現率と重症度は、用量依存的に増加した。

肝障害:肝障害の患者ではGrade3~4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。次回の投与コースでは患者の個々の忍容性に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<sup>a</sup>

肝機能障害の程度			
トランスアミナーゼ値		ビリルビン値 <sup>b</sup>	タキソール推奨用量 <sup>c</sup>
24時間点滴静注			
<2×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	135mg/m <sup>2</sup>
2 - <10×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	100mg/m <sup>2</sup>
<10×ULN	かつ	1.6-7.5mg/dL	50mg/m <sup>2</sup>
≥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	175mg/m <sup>2</sup>
<10×ULN	かつ	1.26-2.0×ULN	135mg/m <sup>2</sup>
<10×ULN	かつ	2.01-5.0×ULN	90mg/m <sup>2</sup>
≥10×ULN	又は	>5.0×ULN	投与すべきでない

a この推奨用量は肝障害のない患者に135mg/m<sup>2</sup>を24時間又は175mg/m<sup>2</sup>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。

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。

	c 推奨用量は、治療開始1回目のためのものであり、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。
承認年月（または米国における開発の有無）	子宮頸癌の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2011年1月1日現在）。
備考	
2) 英国	
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（&gt; 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の適用があ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型（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）：</p> <p>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>エイズ関連のカポジ肉腫（KS）：</p> <p>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の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>
用法・用量	<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H<sub>2</sub>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><u>表1：前投薬スケジュール</u></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

\* 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、0.22µm 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。  
卵巢癌の一次化学療法：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 175mg/m<sup>2</sup> を 3 時間かけて点滴静注後、シスプラチン 75mg/m<sup>2</sup> を投与する。これを 3 週間隔で繰り返す。  
パクリタキセル 135mg/m<sup>2</sup> を 24 時間かけて点滴静注後、シスプラチン 75mg/m<sup>2</sup> を投与する。これを 3 週間隔で繰り返す。(5.1 章参照)  
卵巢癌の二次化学療法：パクリタキセル 175mg/m<sup>2</sup> を 3 時間かけて点滴静注する。これを 3 週間隔で繰り返す。  
乳癌の補助化学療法：AC 投与後、パクリタキセル 175mg/m<sup>2</sup> を 3 時間かけて点滴静注する。これを 3 週間隔で 4 コース繰り返す。  
乳癌の一次化学療法：ドキソルビシン (50mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> を 3 時間かけて点滴静注し、3 週間隔で繰り返す。(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/m<sup>2</sup> を 3 時間かけて点滴静注し、3 週間隔で繰り返す。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。  
乳癌の二次化学療法：パクリタキセル 175mg/m<sup>2</sup> を 3 時間かけて点滴

	<p>静注し、3週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/m<sup>2</sup>を3時間かけて点滴静注後、シスプラチン 80mg/m<sup>2</sup>を投与する。これを3週間隔で繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>エイズ関連のカポジ肉腫：パクリタキセル 100mg/m<sup>2</sup>を3時間かけて点滴静注し、2週間隔で繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>用量調整：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 1.5×10<sup>9</sup>/L 以上（カポジ肉腫患者は 1×10<sup>9</sup>/L 以上）及び血小板数が 100×10<sup>9</sup>/L 以上（カポジ肉腫患者は 75×10<sup>9</sup>/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。重度の好中球減少（好中球数 0.5×10<sup>9</sup>/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：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 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>
承認年月（または英国における開発の有無）	子宮頸癌の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない]（2011 年 1 月 1 日現在）。
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または独国における開発の有無）	子宮頸癌の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない]（2011 年 1 月 1 日現在）。
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ

承認年月（または仏国における開発の有無）	子宮頸癌の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2011年1月1日現在）。
備考	

（2） 欧米4カ国の公的医療保険制度の適用状況について

1) 米国	
公的医療保険制度における記載内容	【CMS】 <sup>1)</sup> 一般名：Paclitaxel 製剤名：Taxol/Abraxane 等 剤形：注射剤 効能・効果：子宮頸癌 用法・用量：記載なし
備考	
2) 英国	
公的医療保険制度における記載内容	【MIMS】 記載なし
備考	
3) 独国	
公的医療保険制度における記載内容	【Rote Liste】 記載なし
備考	
4) 仏国	
公的医療保険制度における記載内容	【VIDAL】 記載なし
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。



### 【外国における報告】

1) Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study (GOG169) .J Clin Oncol 2004;22:3113-9<sup>2)</sup>

Stage IVB の、再発又は治療抵抗性子宮頸部扁平上皮癌患者（280 例）を対象として、本薬 135mg/m<sup>2</sup> の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与とシスプラチン 50mg/m<sup>2</sup> の 3 週間隔投与との併用投与と、シスプラチン単独投与の有効性の比較を目的とした無作為化第Ⅲ相比較試験（GOG169 試験）が実施された。

有効性については、奏効率は、本薬とシスプラチンとの併用投与で 36%（47/130 例）、シスプラチン単独投与で 19%（26/134 例）であった（P=0.002）。また、無増悪生存期間（以下、「PFS」）の中央値は、本薬とシスプラチンとの併用投与で 4.8 カ月、シスプラチン単独投与で 2.8 カ月であった（P<0.001）。一方、全生存期間（以下、「OS」）の中央値は、本薬とシスプラチンとの併用投与で 9.7 ヶ月、シスプラチン単独投与 8.8 ヶ月であった（統計学的な有意差なし）。

安全性について、本薬とシスプラチンとの併用投与（129 例）及びシスプラチン単独投与（130 例）における Grade 3 又は 4 の有害事象は、それぞれ、白血球減少 52.7%及び 3.0%、好中球減少 66.6%及び 3.1%、血小板減少 3.9%及び 2.3%、貧血 27.9%及び 13.0%、悪心・嘔吐 10.1%及び 11.5%、消化器毒性 7.0%及び 6.1%、心毒性 1.6%及び 1.5%、神経毒性 3.1%及び 4.6%、発熱 0.8%及び 0%、皮膚毒性 2.4%及び 0%、泌尿器毒性 0.8%及び 3.1%、腎毒性 2.3%及び 3.8%であった。

2) Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009; 27: 4649-55<sup>3)</sup>

Stage IVB の、再発又は治療抵抗性子宮頸部扁平上皮癌患者（513 例）を対象として、本薬 135mg/m<sup>2</sup> の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与とシスプラチン 50mg/m<sup>2</sup> の 3 週間隔投与との併用投与（以下、「PC 群」）、シスプラチンとビンORELビンとの併用投与（以下、「VC 群」）、シスプラチンとゲムシタビンとの併用投与（以下、「GC 群」）、シスプラチンと topotecan（ノギテカン）との併用投与（以下、「TC 群」）の OS の比較を目的とした 4 群間無作為化第Ⅲ相比較試験（GOG204 試験）が実施された。

主要評価項目である OS について、PC 群に対する各群のハザード比（以下、「HR」）は、VC 群 1.15 [95% 信頼区間（以下、「CI」）：0.79, 1.67]、GC 群 1.32 [95% CI：0.91, 1.92]、TC 群 1.26 [95% CI：0.86, 1.82] であった。

安全性について、PC 群（101 例）において、Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少 63.4%、好中球減少 78.2%、血小板減少 6.9%、貧血 16.8%、アレルギー反応 5.0%、血栓塞栓症 5.0%、疲労 16.8%、悪心 13.9%、嘔吐 19.8%、口内炎 1.0%、クレアチニン値の異常 1.0%、出血 1.0%、発熱性好中球減少 12.9%、感染症 12.9%、代謝異常 17.8%、筋骨格系毒性 2.0%、末梢神経障害 2.0%、

視覚障害1.0%、筋肉痛2.0%、肺毒性3.0%であった。また、PC群において、2例で治療関連死が認められており、死亡に至った有害事象は血栓塞栓症、感染症各1.0%であった。

#### 【国内における報告】

IVb期及び再発子宮頸癌患者を対象として、本薬 135mg/m<sup>2</sup> の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与とシスプラチンとの併用投与を対照とし、本薬 175mg/m<sup>2</sup> の 3 時間点滴静注、3 週間隔投与とカルボプラチンとの併用投与の非劣性の検証を目的とした国内第Ⅲ相試験 (JCOG0505 試験) が日本臨床腫瘍研究グループ (以下、「JCOG」) によって、現在実施されている<sup>4)</sup>。

また、他癌腫ではあるが、シスプラチン併用下における本薬 135mg/m<sup>2</sup> の 24 時間持続点滴静注投与の使用経験として、以下の報告がある<sup>5)</sup>。

卵巣癌に対して、シスプラチンとの併用での本薬 135mg/m<sup>2</sup> の 24 時間持続点滴静注投与 (TP 療法) の安全性について、カルボプラチンとの併用での本薬 175mg/m<sup>2</sup> の 3 時間点滴静注投与 (TJ 療法) と比較検討したところ、TP 療法 (26 例) 及び TJ 療法 (10 例) における Grade 3 以上の血液毒性は、白血球減少 65%及び 60%、好中球減少 88%及び 80%、血小板減少 10%及び 0%であった。Grade 2 以上の非血液毒性は、嘔気 58%及び 30%、神経毒性 15%及び 0%、脱毛 62%及び 70%であった。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

##### 1) Chemotherapy for recurrent cervical cancer. Cancer Treat Rev 2008;34:603-13<sup>6)</sup>

本総説では、再発子宮頸癌に対する化学療法について、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の治療成績に関する記載がされている。本薬に関しては GOG204 試験を中心に治療成績が記載され、シスプラチン単剤と比較して、シスプラチンと本薬又は topotecan (ノギテカン) との併用投与が患者の QOL を低下させずに奏効率と無増悪生存期間を延長したことが記載されている。

#### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

##### 1) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版<sup>7)</sup>

現在進行中の臨床試験として、本薬とシスプラチンとの併用投与と本薬とカルボプラチンとの併用投与の無作為化比較試験 (JCOG0505) が記載されている。

##### 2) De Vita VT, Hellman S, and Rosenberg SA. Cancer Principles & Practice of Oncology 9th ed, Lippincott Williams & Wilkins<sup>8)</sup>

再発・転移性子宮頸癌に対する併用療法の報告はほとんどが小規模な第Ⅱ相試験であったが、シスプラチン単剤と本薬とシスプラチンとの併用投与の第Ⅲ相試験 (GOG169) では、無増悪生存期間を改善したことや、シスプラチンをベースにそれぞれ本薬、topotecan (ノギテ

カン)、ビノレルビン、ゲムシタビンを併用した4群からなる第Ⅲ相試験 (GOG204)が行われ、4群間で有意な差は認められなかった旨、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

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology for Cervical Cancer. Version 1, 2011<sup>9)</sup>

再発・転移性子宮頸癌に対する一次治療の併用化学療法として本薬とシスプラチンとの併用投与と本薬とカルボプラチンとの併用投与が、また、一次治療の単剤化学療法としてシスプラチン、カルボプラチン、本薬がいずれも category 2A で推奨されている。

2) 子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版<sup>10)</sup>

再発癌の項に、シスプラチンを中心とした抗悪性腫瘍剤の単剤投与又は2剤併用化学療法が推奨される(グレードA)こと、Gynecologic Oncology Group が標準治療とする本薬とシスプラチンとの併用投与が再発・転移例に対する化学療法として最も推奨されるレジメンと考えてよいことが記載されている。

## 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

本邦では、「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」の項に記載のとおり、IVb期及び再発子宮頸癌患者を対象として、現在実施中の国内第Ⅲ相試験(JCOG0505試験)で、本薬135mg/m<sup>2</sup>の24時間持続点滴静注とシスプラチンの併用投与が対照群に設定されていることなどを踏まえると、本邦において、子宮頸癌に対する標準的な治療として、本薬135mg/m<sup>2</sup>の24時間持続点滴静注とシスプラチンの併用投与の臨床使用実態はある。

他癌腫ではあるが、卵巣癌患者に対する本薬 150mg/m<sup>2</sup>の24時間持続点滴静注(シスプラチンの併用なし)の国内第Ⅱ相試験<sup>11)</sup>において、Grade 3以上の血液毒性として、白血球数減少 96.5%(55/57例)、好中球数減少 98.2%(56/57例)であったが、重篤な感染症を併発した症例はなかった。また、Grade 3以上のヘモグロビン減少 51.7%(30/58例)、血小板減少 10.3%(6/58例)で発現した。Grade 3以上の非血液毒性として、脱毛 16.7%(9/54例)、発熱 5.2%(3/58例)、悪心・嘔吐 3.4%(2/58例)、下痢、全身疼痛、倦怠感各 1.7%(1/58例)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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項に記載したとおり、Stage IV B、再発又は治療抵抗性子宮頸部扁平上皮癌患者に対する、シスプラチンとの併用における本薬の24時間持続点滴静注の有効性及び安全性は、2つの海外第Ⅲ相試験（GOG169試験及びGOG204試験）で検討されている。GOG169試験では、シスプラチン単独投与群（19%）に比較して、本薬とシスプラチンとの併用投与群（36%）で、統計学的に有意に奏効率は高かった（ $P=0.002$ ）。また、PFSの中央値についても、シスプラチン単独投与群（2.8カ月）に比較して、本薬とシスプラチンとの併用投与群（4.8カ月）で統計学的に有意に延長した（ $P<0.001$ ）。また、GOG204試験では、主要評価項目であるOSのPC群に対する各群のHRは、VC群1.15 [95%信頼区間（以下、「CI」）：0.79, 1.67]、GC群1.32 [95% CI：0.91, 1.92]、TC群1.26 [95% CI：0.86, 1.82] で、PC群を有意に上回るものはなかった。

NCCNガイドラインでは、上記のGOG169試験及びGOG204試験を引用し、再発・転移性の子宮頸癌に対する化学療法レジメンの一次治療の併用化学療法として、本薬とシスプラチンとの併用投与がcategory 2Aで推奨されている。

国内においては、IVb期及び再発子宮頸癌患者を対象として、現在実施中の国内第Ⅲ相試験（JCOG0505試験）で、本薬 $135\text{mg}/\text{m}^2$ の24時間持続点滴静注とシスプラチンの併用投与が対照群に設定されていることを踏まえると、子宮頸癌に対する標準的な治療として、本薬 $135\text{mg}/\text{m}^2$ の24時間持続点滴静注とシスプラチンの併用投与の臨床使用実態がある。

また、国内の診療ガイドライン（子宮頸癌治療ガイドライン）においても、シスプラチンを中心とした単剤又は2剤併用療法が推奨されており（グレードA）、本薬とシスプラチンの併用投与が、再発・転移例に対する化学療法として最も推奨されるレジメンと考えてよい旨が記載されている。

上述の内容を踏まえ、検討会議は、子宮頸癌に対して、シスプラチンとの併用下における本薬  $135\text{mg}/\text{m}^2$  の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与の有効性は、認知されているものと考ええる。

### (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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項に記載したとおり、Stage IV B、再発又は治療抵抗性子宮頸部扁平上皮癌患者に対する、シスプラチンとの併用における本薬 $135\text{mg}/\text{m}^2$ の24時間持続点滴静注、3週間隔投与の有効性及び安全性は、2つの海外第Ⅲ相試験（GOG169試験及びGOG204試験）で検討されている。GOG169試験及びGOG204試験で認められたGrade 3以上の有害事象は、いずれも国内の添付文書で既に注意喚起されている事象で

あった。

国内においては、現在実施中の子宮頸癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（JCOG0505 試験）で本薬の  $135\text{mg}/\text{m}^2$  の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与とシスプラチンとの併用投与が対照群に設定されている。

また、卵巣癌ではあるが、本薬の 24 時間持続点滴静注（シスプラチンの併用なし）による国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験が実施されている「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。当該試験成績も含めて、本邦においては、本薬  $150\text{mg}/\text{m}^2$  の 24 時間持続点滴静注で卵巣癌に対する承認申請がなされたが、抗悪性腫瘍剤調査会からの指示事項に基づいて実施された、3 時間点滴静注による国内第Ⅱ相試験成績<sup>12)</sup>において、本薬の用量規制因子である白血球数減少及び好中球数減少が軽度であったことから、投与法の簡便性による患者への負担の軽減も考慮した上で、本薬  $210\text{mg}/\text{m}^2$  の 3 時間点滴静注の用法・用量が平成 9 年 7 月に承認されている。

上記の卵巣癌を対象とした、本薬  $210\text{mg}/\text{m}^2$  の 3 時間点滴静注による国内第Ⅱ相試験での Grade 3 以上の副作用発現率は、白血球数減少 77.8% (49/63 例)、好中球数減少 88.7% (55/62 例)、ヘモグロビン減少 33.3% (21/63 例)、脱毛 33.3% (21/63 例)、末梢神経障害 6.3% (4/63 例)、血小板数減少 1.6% (1/63 例)等であり、当該成績と比較して、本薬  $150\text{mg}/\text{m}^2$  の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与の国内第Ⅱ相試験の Grade 3 以上の副作用発現率は高い傾向がみられたが、本薬の用量制限毒性である白血球減少及び好中球減少に関連した重篤な感染症を併発することなく、臨床的に管理可能であると考えられた。加えて、国内の卵巣癌患者における使用実態として、シスプラチンとの併用下で、本薬  $135\text{mg}/\text{m}^2$  の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与を行った際の安全性を検討した報告において認められた事象は、いずれも国内の添付文書で既に注意喚起されている事象であった（「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）。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外で実施された GOG169 試験及び GOG204 試験において認められた Grade 3 以上の有害事象は、いずれも国内の添付文書で既に注意喚起されている事象であった。また、他癌腫ではあるが、卵巣癌を対象として実施された国内第Ⅱ相試験（シスプラチンの併用なし）において、本薬の 3 時間点滴静注と比較して、本薬の 24 時間持続点滴静注での副作用発現率は高かったが、本薬の用量制限毒性である白血球減少及び好中球減少に関連した重篤な感染症を併発することなく、発現した副作用は、いずれも国内の添付文書で既に注意喚起されている事象であった。加えて、他癌腫ではあるが、卵巣癌患者における国内の使用実態として、シスプラチンとの併用下での本薬  $135\text{mg}/\text{m}^2$  の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与した際の安全性を検討した報告において認められた事象は、いずれも国内の添付文書で既に注意喚起されている事象であった。

したがって、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の子宮頸癌患者に対して、シスプラ

チンとの併用下での本薬 135mg/m<sup>2</sup> の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与の用法・用量は管理可能と考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

2つの海外第Ⅲ相試験成績（GOG169試験及びGOG204試験）、現在実施中の国内第Ⅲ相試験（JCOG0505試験）で本薬の24時間持続点滴が対照群に設定されており、本邦において、子宮頸癌に対する標準的な治療として、本薬の24時間持続点滴の臨床使用実態があると考え、及び国内外のガイドラインの記載内容を踏まえ、子宮頸癌に対して、シスプラチンとの併用下における本薬135mg/m<sup>2</sup>の24時間持続点滴静注、3週間隔投与の有効性は、認知されているものとする（「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）。

2つの海外第Ⅲ相試験（GOG169 試験及び GOG204 試験）において認められた Grade 3 以上の有害事象はいずれも国内の添付文書で既に注意喚起されている事象であったこと、他癌腫を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本薬の 24 時間持続点滴静注での副作用発現率は本薬の 3 時間点滴静注よりも高かったが、発現した副作用はいずれも国内の添付文書で既に注意喚起されている事象であったこと、他癌腫の使用実態において、シスプラチン併用下で本薬の 24 時間持続点滴静注での投与は忍容可能であったことを考慮すると、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の子宮頸癌患者に対して、シスプラチンとの併用下での本薬 135mg/m<sup>2</sup> の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与の用法・用量は管理可能と考える（「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）。

上述の内容、及び国内外のガイドラインの記載内容を踏まえ、進行又は再発の子宮頸癌に対して、シスプラチンとの併用下における本薬 135mg/m<sup>2</sup> の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与は医学薬学上公知であると判断可能と考える。

ただし、卵巣癌の承認審査時の議論も踏まえ、本薬の 24 時間持続点滴静注での投与は、3 時間点滴静注と比較して、副作用発現率が高い傾向が見られていることについては、適切な情報提供が必要と考える。

## 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・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

## 進行又は再発の子宮頸癌

### 【設定の妥当性について】

Stage IVB、再発又は治療抵抗性子宮頸部扁平上皮癌患者を対象とした、2つの海外第Ⅲ相試験（GOG169 試験及び GOG204 試験）成績、現在実施中の国内第Ⅲ相試験（JCOG0505 試験）で本薬の24時間持続点滴が対照群に設定されていること、及び国内外のガイドラインの記載内容を踏まえ、進行又は再発の子宮頸癌に対する本薬の有用性は医学薬学上公知であることから（「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）、当該効能・効果を設定することが妥当と判断した。

### （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当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

#### 【用法・用量】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

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。

D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135mg/m<sup>2</sup>（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。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】（下線部追加部分）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

##### ・投与時

1) 本剤投与時、A法では500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B法では250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。D法では12時間毎の2回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、12時間かけて点滴静注する。これを1回分として、2回連続して投与する。

2) 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため、本剤投与時には、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通して投与すること。

3) 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含有しているものの使用を避けること。

4) 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にろ過網（面積の小さなフィルター）が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるの

で、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。

5) 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。

① 自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。

② 滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定する等の調整が必要である。

#### ・ 前投薬

本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。

#### 1) A法

本剤投与約12～14時間前及び約6～7時間前の2回、もしくは本剤投与約30分前までに投与を終了するように、1回デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（デキサメタゾンとして20mg）を静脈内投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠（ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg）を経口投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ラニチジン塩酸塩注射液（ラニチジンとして50mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして20mg）を静脈内投与すること。

#### 2) B法及びD法

① 本剤投与約30分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（デキサメタゾンとして8mg）及びラニチジン塩酸塩注射液（ラニチジンとして50mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして20mg）を静脈内投与、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠（ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg）を経口投与すること。

② デキサメタゾンは初回投与時8mgとし、次回投与時まで過敏症状の発現がみられなかった場合又は臨床上特に問題のない過敏症状の場合は、2週目の投与より半量（4mg）に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合、半量ずつ最低1mgまで減量し投与してもよい。

以下、省略

#### 【設定の妥当性について】

2つの海外第Ⅲ相試験（GOG169試験及びGOG204試験）成績、現在実施中の国内第Ⅲ相試験（JCOG0505試験）で本薬の24時間持続点滴が対照群に設定されていること、及び国内外のガイドラインの記載内容を踏まえ、進行又は再発の子宮頸癌に対して、シスプラチンとの併用下における本薬 135mg/m<sup>2</sup>の24時間持続点滴静注、3週間隔投与の有用性は医学薬学



上公知であると考えることから（「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）、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

なお、本薬を輸液で希釈した点滴用調製液は過飽和状態にあることから、24時間持続点滴静注時の結晶析出の有無について、公表文献等を確認した。その結果、輸液ポンプを使用して24時間持続点滴にて投与した場合に、結晶析出を認めたとの報告が1報<sup>13)</sup>あった。当該報告において、結晶析出の原因は特定されていないが、輸液ポンプによる刺激、溶解濃度及びPVC製の医療器具の使用等が原因として推測されている。また、基礎実験の結果、自然滴下で点滴静注時に本薬が結晶として析出することはないと考えられるが、輸液ポンプを使用して本薬を投与する場合は、ポンプの物理的刺激により本薬が結晶として析出することがあり、点滴時間が長いほど結晶が析出しやすいと考えられる。そのため、卵巣癌患者を対象とした国内第Ⅰ相及びⅡ相試験、並びに子宮頸癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（JCOG0505試験）においては、輸液ポンプを用いて24時間持続点滴を行う場合は、12時間毎に投与液を半量ずつ調製し、輸液セットを交換する投与方法が用いられており、当該内容を用法・用量に関連する使用上の注意に設定することが妥当と考える。

## 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

子宮頸癌患者に対して、シスプラチンとの併用下における本薬 135mg/m<sup>2</sup>の24時間持続点滴静注、3週間隔投与に関する2つの海外第Ⅲ相試験（GOG169試験及びGOG204試験）成績が報告されており、有用性が示されている（「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）。

国内においては、他癌腫ではあるものの、本薬の24時間持続点滴静注、3週間隔投与の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験が実施されていること、国内使用実態として、シスプラチン併用下での135mg/m<sup>2</sup>の24時間持続点滴静注、3週間隔投与が報告されていることから、一定の安全性情報が蓄積されている。（「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）。

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) Centers for Medicare & Medicaid Service
- 2) Moore DH et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study (GOG169). J Clin Oncol 2004; 22: 3113-9
- 3) Monk BJ et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IV B, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009; 27: 4649-55
- 4) Saito I et al. A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB, persistent or recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). Jpn J Clin Oncol. 2010; 40: 90-3
- 5) 勝俣範之 他. 上皮性卵巣癌における paclitaxel の使用経験と毒性評価. ONCOLOGY & CHEMOTHERAPY 1999; 15: 111-114
- 6) Pectasides D et al. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. Cancer Treat Rev 2008; 34: 603-13
- 7) 新臨床腫瘍学 改訂第2版
- 8) De Vita et al. Cancer Principles & Practice of Oncology 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins
- 9) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology for Cervical Cancer. Version 1, 2011
- 10) 子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版
- 11) 野田起一郎 他. 卵巣癌に対する BMS-181339 の臨床第II相試験. 癌と化学療法 1994; 21: 2461-9
- 12) 野田起一郎 他. Paclitaxel (BMS-181339) の卵巣癌患者に対する臨床第II相試験 (3時間点滴静注). 癌と化学療法 1996; 23: 317-325
- 13) Pfeifer RW et al. Precipitation of paclitaxel during infusion by pump. Am J Hosp Pharm 1993; 50: 2518-21

参考1) 米国添付文書

参考2) 英国添付文書

参考3) 独国添付文書

参考4) 仏国添付文書