

資料 3 - 7

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
卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加

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 100mg	
	会社名：ブリストル・マイヤーズ株式会社	
要望者名	日本臨床腫瘍学会 特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 卵巣がん体験者の会スマイリー	
要望内容	効能・効果	卵巣癌（週1回投与法）
	用法・用量	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週間連続し、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		

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

国内第Ⅲ相試験（JGOG3016試験、Lancet 2009; 374: 1331-8）¹⁾の結果、パクリタキセル（以下、本薬）の3週間1回投与及びカルボプラチンの3週間1回投与の併用投与に対して、本薬の1週間1回投与及びカルボプラチンの3週間1回投与の併用投与で無増悪生存期間（PFS）の有意な延長が示された。

以上のことから、「イ 欧米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」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	
<p>1) 米国</p> <p>1) 米国</p>	<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、標準的なドキソ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>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>
<p>1) 米国</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（polyvinyl chloride、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）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</p>

	<p>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/m²/3時間点滴静注とその後のシスプラチン75mg/m²投与するレジメン</p> <p>B タキソール135mg/m²/24時間持続点滴静注とその後のシスプラチン75mg/m²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/m²/3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/m²/3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/m²/3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/m²/24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、タキソール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。</p> <p>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>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。</p> <p>2) 好中球数が少なくとも1000cells/mm³である場合に限り、タキソー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タキソールの投与量を20%減量（好中球数<500 cells/mm³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/mm³及び血小板数が少なくとも100,000 cells/mm³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/mm³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/mm³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			
トランスアミナーゼ値		ビリルビン値 ^b	タキソール推奨用量 ^c
24 時間持続点滴静注			
<2×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	135mg/m ²
2 - <10×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	100mg/m ²
<10×ULN	かつ	1.6-7.5mg/dL	50mg/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	175mg/m ²
<10×ULN	かつ	1.26-2.0×ULN	135mg/m ²
<10×ULN	かつ	2.01-5.0×ULN	90mg/m ²
≥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/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。

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回目のものであり、次回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）

卵巣癌（週1回投与法）の用法・用量については、承認されていない[開発を行っていない]（2010年12月1日現在）。

備考							
2) 英国							
<p>効能・効果</p>	<p>卵巣癌： 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。 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： 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。 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) 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>エイズ関連のカポジ肉腫 (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の進行カポジ肉腫に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="491 1877 1402 2018"> <thead> <tr> <th data-bbox="491 1877 719 1935">前投薬</th> <th data-bbox="719 1877 983 1935">用量</th> <th data-bbox="983 1877 1402 1935">前投与のタイミング</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="491 1935 719 2018">デキサメタゾン</td> <td data-bbox="719 1935 983 2018">20mg 経口投与*又は静脈内投与</td> <td data-bbox="983 1935 1402 2018">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 μ m 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 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 75mg/m² を投与する。これを 3 週間隔で繰り返す。（5.1 章参照）
卵巣癌の二次化学療法：パクリタキセル 175mg/m² 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/m² 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/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 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/m² を 3 時間かけて点滴静注し、3 週間隔で繰り返すレジメンが推奨される。
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 週間隔で繰り返す

	<p>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/m²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1.5×10⁹/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>重度の好中球減少（好中球数0.5×10⁹/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）	卵巣癌（週1回投与方法）の用法・用量については、承認されていない[開発を行っていない]（2010年12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）	卵巣癌（週1回投与方法）の用法・用量については、承認されていない[開発を行っていない]（2010年12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）	卵巣癌（週1回投与方法）の用法・用量については、承認されていない[開発を行っていない]（2010年12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	<p>【CMS】²⁾ 一般名：Paclitaxel 製剤名：Taxol/Abraxane 等 剤形：注射剤 効能・効果：卵巣癌 用法・用量：記載なし</p> <p>【The NCCN Drug & Biologics Compendium】³⁾ 一般名 (Agent) : Paclitaxel 製剤名 (Brand Name) : Taxol 剤形：注射剤 効能・効果： NCCN Disease Indication：卵巣癌 上皮性卵巣癌/卵管癌/原発性腹膜癌 NCCN Category 1 NCCN Recommended Use：カルボプラチンと併用の初回化学療法 (Stage II-IV) 用法・用量：記載なし NCCN ガイドライン (V.2.2011) には、Regimen として「Dose-dense paclitaxel 80mg/m² IV over 1 hour Days .1,8,15,and carboplatin AUC 6 IV over 1 hour Day 1, Repeat every 3 weeks ×6 cycles. (category 1)」の記載あり NCCN Category 2A (CA-125 が連続して上昇している患者のマネジメントの場合は 2B) NCCN Recommended Use: カルボプラチンと併用のプラチナ製剤感受性再発症例に対する化学療法 用法・用量：記載なし NCCN ガイドライン (V.2.2011) には、Regimen として「Carboplatin/weekly paclitaxel」の記載あり NCCN Category 2A (CA-125 が連続して上昇している患者のマネジメントの場合は 2B) NCCN Recommended Use: プラチナ製剤抵抗性の再発症例に対する単独療法 用法・用量：パクリタキセルの毎週投与 (単剤)</p>
備考	
2) 英国	

公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	
3) 独国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	
4) 仏国	
公的医療保険制度における記載内容	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。

【海外における報告】

1) Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta Oncologica* 2002; 41: 418-24⁴⁾

既治療進行卵巣癌患者（208例）を対象として、本薬 67mg/m² の1週間1回投与（1週間1回投与群）の、200mg/m² の3週間1回投与（3週間1回投与群）に対する優越性を検討する無作為化第Ⅲ相比較試験が実施された。

有効性について、主要評価項目である奏効率は、1週間1回投与群で35.2%（37/105例）、3週間1回投与群で36.9%（38/103例）であった（P=0.89）。また、無増悪期間中央値は、1週間1回投与群で6.1カ月、3週間1回投与群で8.1カ月（P=0.85）、生存期間中央値はそれぞれ13.6カ月、14.7カ月（P=0.98）であった。

安全性について、Grade 3又は4の有害事象は1週間1回投与群及び3週間1回投与群でそれぞれ、脱毛46%及び79%、好中球数減少18%及び45%、白血球減少16%及び17%、末梢神経障害11%及び29%、爪障害9%及び0%、関節痛・筋肉痛5%及び8%、ヘモクロビン減少4%及び4%、悪心・嘔吐4%及び3%、血小板数減少0%及び1%で発現した。有害事象により1週間1回投与群で1例、3週間1回投与群で4例が本薬の投与を中止した。また、本薬投与

による死亡は報告されなかった。

2) A phase II trial of weekly paclitaxel and every 3 weeks of carboplatin in potentially platinum-sensitive ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 296-300⁵⁾

白金製剤感受性（白金製剤治療後 6 カ月以上経過した再発）の再発卵巣癌患者（28 例）を対象として、本薬とカルボプラチン併用の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 80mg/m² を 1 週間 1 回及びカルボプラチン AUC 5 を 3 週間 1 回併用投与することとされた。

有効性について、奏効率は 77%（20/26 例）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 43%、ヘモグロビン減少 11%、血小板数減少 18%、好中球数減少 54%、過敏症 21%、感染症 4%で発現し、発熱性好中球減少のため 1 例が入院した。2 例で血小板減少による 2 週間の投与開始遅延のため投与を中止した。また、薬剤投与による死亡は報告されなかった。

3) Weekly paclitaxel and carboplatin(PC-W) for patients with primary advanced ovarian cancer: results of a multicenter phase II study of the NOGGO *Cancer Chemother.Pharmacol.* 2008; 61: 243-50⁶⁾

未治療の進行卵巣癌患者（129 例）を対象として、本薬とカルボプラチン併用の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100mg/m² 及びカルボプラチン AUC 2 を 1 週間に 1 回併用投与することとされた。

有効性について、奏効率は 55.6% [95%信頼区間（以下、「CI」）：41.4, 69.1%]（30/54 例）であった。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、脱毛 74.4%、貧血 55.8%、白血球減少 27.9%、悪心 5.5%、疼痛 3.9%、血小板数減少及び呼吸困難各 3.1%、感染症及び末梢神経障害各 2.3%、下痢、便秘及び皮膚変化各 1.6%、口内炎 0.8%で発現した。19 例が血液毒性により、更に 9 例が非血液毒性により投与を中止した。また、薬剤投与による死亡は報告されなかった。

4) Combined weekly carboplatin and paclitaxel as primary treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 215-8⁷⁾

未治療の進行卵巣癌患者（64 例）を対象として、本薬とカルボプラチン併用の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 80mg/m² 及びカルボプラチン AUC 2 の 1 週間 1 回投与を併用投与することとされた。

有効性について、奏効率は 92.1%（59/64 例）であった。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、好中球数減少 25.0%、発熱性好中球減少 1.6%、

疲労 7.8%、末梢神経障害 3.1%で発現した。

【国内における報告】

1) Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331-8¹⁾

未治療の卵巣癌患者（637例）を対象として、カルボプラチンとの併用下において、本薬1週間1回投与（1週間1回投与群）の、本薬3週間1回投与（3週間1回投与群）に対する優越性を検証することを目的とした国内無作為化第Ⅲ相比較試験（JGOG3016試験）が実施された。

用法・用量は、カルボプラチンはAUC 6を3週間1回投与することとされ、1週間1回投与群では本薬 80mg/m²を1週間1回投与、3週間1回投与群では本薬 180mg/m²を3週間1回投与し、3週間を1サイクルとして6サイクル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無増悪生存期間（PFS）は1週間1回投与群で28.0カ月 [95% CI : 22.3, 35.4 カ月]、3週間1回投与群で17.2カ月 [95% CI : 15.7, 21.1 カ月]であり、1週間1回投与群で統計学的に有意に延長していた（HR=0.71 [95% CI : 0.58, 0.88] , P=0.0015）。また、1週間1回投与群及び3週間1回投与群において、奏効率は56%及び53%、3年全生存率は72.1%及び65.1%であった（いずれの群もOSの中央値は推定できていない）。

安全性について、Grade 3又は4の有害事象は、1週間1回投与群/3週間1回投与群で好中球数減少 92%/88%、血小板数減少 44%/38%、貧血 69%/44%、悪心 10%/11%、発熱性好中球減少症 9%/9%、知覚神経障害 7%/6%、運動神経障害 5%/4%、疲労 5%/3%、嘔吐 3%/4%、下痢 3%/3%、関節痛 1%/2%、筋肉痛 1%/1%で発現した。有害事象による投与中止は、1週間1回投与群及び3週間1回投与群でそれぞれ113例及び69例に認められ、内訳は、血液毒性が68例及び30例、神経毒性が3例及び5例、アレルギー反応が4例及び7例、その他の有害事象が25例及び15例、患者拒否が13例及び12例であった。

2) Evaluation of weekly low-dose paclitaxel and carboplatin treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 323-9⁸⁾

白金製剤感受性（白金製剤治療後6カ月以上経過した再発）の再発卵巣癌患者（25例）を対象として、本薬とカルボプラチン併用の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 60mg/m²及びカルボプラチン AUC 2を1週間1回併用投与することとされた。

有効性について、奏効率は84.2% [95%CI : 0.65, 0.98%]（16/18例）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 20%、好中球数減少 36%で発現した。

（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) Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. Nature Reviews Clinical Oncology. 2010; 7: 575-82⁹⁾

本総説では、再発卵巣癌に対する本薬の 1 週間 1 回投与、及び未治療例での試験である JGOG3016 試験の実施に至るまでの臨床試験成績に関する内容が記載されている。

再発卵巣癌に対して、本薬の 1 週間 1 回投与は効果が高く、忍容性も高い。本薬の 1 週間 1 回投与では、用量として 80~90mg/m² が多く用いられており、3 週間 1 回投与法に比べ Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は低い。本薬単剤の 1 週間 1 回投与法は再発卵巣癌に対して 20~62%の奏効率を示した。再発例への高い効果から、JGOG により未治療の卵巣癌患者に対するカルボプラチンとの併用での比較試験が行われ、本薬の 3 週間 1 回投与法に比して 1 週間 1 回投与法で予後の改善が認められたことが注目を集めた。1 週間 1 回投与法で高い有効性が得られる理由として、薬剤曝露量の増加、直接的な血管新生抑制効果、又はその両者であると思われる。

(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 (2009 年、日本臨床腫瘍学会編)¹⁰⁾

卵巣癌初回薬物療法における「dose-dense weekly TC 療法」の項で JGOG3016 試験の結果が記載され、これまでの試験の中で最長の PFS であり、世界的にも注目を集め、追試的な試験が計画されている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

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V.2.2011¹¹⁾

卵巣癌初回化学療法の一つとして本薬の 1 週間 1 回投与とカルボプラチンの 3 週間 1 回投与の併用療法が推奨されている。また、卵巣癌の再発化学療法の preferred agents の一つに、白金製剤感受性の併用療法として本薬の 1 週間 1 回投与とカルボプラチンの 3 週間 1 回投与の併用、白金製剤耐性の単剤化学療法として本薬の 1 週間 1 回投与が記載されている。

2) 卵巣がん治療ガイドライン (2010 年版、日本婦人科腫瘍学会編)¹²⁾

上皮性悪性卵巣腫瘍の「初回化学療法」の項には以下の記載があり、dose dense TC 療法はグレード B (行うよう奨められる 有効性を示すレベル II のエビデンスが原則として少なくとも一つある) で推奨されている。

TC 療法を標準療法とした第 III 相ランダム化比較試験の報告は JGOG3016 試験が初回であり、これによると dose dense TC (dd-TC/weekly TC) 療法は貧血を惹起しやすいが、その他の毒性は標準療法の TC 療法と同等であった。奏効率は両群ともに 55%内外で有意差を認めなかったが、無増悪生存期間は dd-TC 群で 10 カ月以上の有意な延長を認め、少なくとも最重要のオプションとして推奨される。今後、dd-TC 療法を第一選択の標準療法として確立するた

めにはエビデンスレベル向上のための大規模臨床比較試験による追試データが必要である。パクリタキセルの weekly 投与法は保険収載されていないが、現時点では最も有効な化学療法であると考えられる。

再発上皮性悪性卵巣腫瘍の「化学療法」の項で、再発卵巣癌の化学療法の一つとして、本薬単剤の 1 週間 1 回投与が挙げられている。

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、卵巣癌患者を対象として、カルボプラチンとの併用において、本薬1週間1回投与での第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験成績が報告されている。

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

卵巣癌患者に対する本薬の 1 週間 1 回投与の有効性及び安全性は、国内外の臨床試験において検討されており、国内では、未治療の卵巣癌患者を対象として標準的療法である本薬及びカルボプラチンの 3 週間 1 回併用投与に対する優越性を検証する第Ⅲ相試験（JGOG3016 試験）が実施された（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について【国内における報告】」の項参照）。

JGOG3016 試験では、カルボプラチンの 3 週間 1 回投与との併用下において、主要評価項目である PFS が、本薬の 3 週間 1 回投与群 (17.2 カ月) に比べ、本薬の 1 週間 1 回投与群 (28.0 カ月) で統計学的に有意に延長した (HR=0.71 [95% CI : 0.58, 0.88] , P=0.0015)。また、3 年全生存率は、1 週間 1 回投与群及び 3 週間 1 回投与群において、72.1%及び 65.1%であった。

以上より、日本人卵巣癌患者において、現在、国内外で標準的療法とされている本薬及びカルボプラチンの 3 週間 1 回投与に対して、本薬の 1 週間 1 回及びカルボプラチンの 3 週間 1 回併用投与の有効性は示されていると考える。

また、国内外のガイドラインや教科書では、上記の JGOG3016 試験を引用し、卵巣癌の初回化学療法の一つとして本薬の 1 週間 1 回及びカルボプラチンの 3 週間 1 回併用投与が推奨されている。

一方、既治療卵巢癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本薬単剤の3週間1回投与に対する1週間1回投与の優越性の検討がなされたが、優越性は検証されていない（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について【海外における報告】」の項参照）。

上述の内容を踏まえ、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、JGOG3016試験で検討された、未治療の卵巢癌患者に対する本薬80mg/m²の1週間1回投与の有効性はカルボプラチンとの併用下において医学薬学上公知と判断可能と考える。

（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

卵巢癌患者に対する本薬の1週間1回投与の有効性及び安全性は、国内外の臨床試験において検討されており、国内では、未治療の卵巢癌患者を対象として標準的な治療法である本薬及びカルボプラチンの3週間1回併用投与に対する優越性を検証する第Ⅲ相試験（JGOG3016試験）が実施された（「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）。

JGOG3016試験では、Grade 3又は4の有害事象は本薬1週間1回投与群（本薬80mg/m²の1週間1回投与とカルボプラチンAUC 6の3週間1回投与の併用投与）/本薬3週間1回投与群（本薬180mg/m²とカルボプラチンAUC 6の3週間1回併用投与）で好中球数減少92%/88%、血小板数減少44%/38%、貧血69%/44%、悪心10%/11%、発熱性好中球減少症9%/9%、知覚神経障害7%/6%、運動神経障害5%/4%、疲労5%/3%、嘔吐3%/4%、下痢3%/3%、関節痛1%/2%、筋肉痛1%/1%で発現した。

以上より、カルボプラチンの3週間1回投与との併用下において、本薬1週間1回投与の安全性は、有害事象の発現事象は本薬3週間1回投与と同様であるが、1週間1回投与では3週間1回投与と比較して血液毒性の重篤度、および頻度が増加する傾向が見られており、化学療法施行中の血液検査による血液毒性のモニタリング、および休薬・減量などの適切な管理・対応が必要と考える。

以上より、検討会議は以下のように考える。

JGOG3016試験より、安全性について、現在、卵巢癌患者に標準的に用いられている、本薬及びカルボプラチンの3週間1回併用投与に比べて、本薬の1週間1回及びカルボプラチンの3週間1回併用投与でのみ認められている事象はない。また、本邦では既に乳癌に対する本薬100mg/m²の1週間1回投与の用法・用量が承認されており、要望内容に係る用法・用量での安全性について一定の情報が蓄積されている。

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、日本人の卵巢癌患者に対して、カルボプラチンとの併用下での本薬80mg/m²の1週間1回投与の用法・用量は管理可能と考える。

ただし、JGOG3016試験では、本薬及びカルボプラチンの3週間1回併用投与に比べて、

本薬の1週間1回及びカルボプラチンの3週間1回併用投与時には、血液毒性の重篤度、および頻度が増加する傾向が見られており、化学療法施行中の血液検査による血液毒性のモニタリング、および休薬・減量などの適切な管理・対応が必要と考えられ、当該情報については適切な情報提供が必要と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

日本人の未治療卵巢癌患者を対象として実施された第Ⅲ相試験（JGOG3016 試験）において、標準的な治療法である本薬及びカルボプラチンの3週間1回併用投与に対して、本薬の1週間1回及びカルボプラチンの3週間1回併用投与の優越性が検証された。当該試験を基に、国内外の診療ガイドラインや教科書では、卵巢癌の初回化学療法の一つとして本薬の1週間1回及びカルボプラチンの3週間1回併用投与が推奨されている（「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）。

また、安全性については、JGOG3016 試験より、現在、卵巢癌患者に標準的に用いられている、本薬及びカルボプラチンの3週間1回併用投与に比べて、本薬の1週間1回及びカルボプラチンの3週間1回併用投与でのみ認められている事象はないこと等から、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が適切に実施されるのであれば、日本人の卵巢癌患者に対して、カルボプラチンとの併用下での本薬 80mg/m² の1週間1回投与の用法・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）。

以上より、検討会議は、未治療卵巢癌患者に対する本薬 80mg/m² の1週間1回投与はカルボプラチンとの併用投与下において、医学薬学上公知と判断可能と考える。

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】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

卵巢癌

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；卵巢癌に係る部分のみ抜粋）

卵巢癌には A 法又はカルボプラチンとの併用で C 法を使用する。

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。

C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】（下線部追記）

・ 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法及びC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。
- 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、チューブ内をろ過網（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C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特に関心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。

・ 本剤の投与にあたっては、投与方法毎に下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。

1) A法：白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

2) B法：各クールを開始する際(初回クールを含む)、投与前の臨床検査で白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。同一クール内での本剤の投与にあたっては、投与前の臨床検査で白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

<減量の目安>

投与方法	減量段階	投与量
A法	通常投与量	$210\text{mg}/\text{m}^2$
	1段階減量	$180\text{mg}/\text{m}^2$
	2段階減量	$150\text{mg}/\text{m}^2$
	3段階減量	$135\text{mg}/\text{m}^2$
B法	通常投与量	$100\text{mg}/\text{m}^2$
	1段階減量	$80\text{mg}/\text{m}^2$
	2段階減量	$60\text{mg}/\text{m}^2$

また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髓抑制の減量の目安に従い、減量して投与することを考慮する。

【設定の妥当性について】

JGOG3016試験の結果、本薬はカルボプラチンとの併用下で80mg/m²の1週間1回の用法・用量において、日本人の未治療卵巣癌患者において有効性及び安全性が確認されている。また、教科書やガイドラインの記載内容も踏まえ、当該用法・用量での本薬の使用は医学薬学上公知であると判断しており（「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）、JGOG3016試験で用いられた当該用法・用量を設定することは妥当と考える。

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

卵巣癌患者に対して、カルボプラチンとの併用下における本薬の1週間1回投与に関する国内第Ⅲ相試験（JGOG3016 試験）成績が報告されており、日本人患者での有効性が示されている（「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）。また、JGOG3016 試験成績より日本人の安全性情報が確認されており、100mg/m²の1週間1回投与法が既に乳癌の適応で承認され、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) Katsumata N. et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial. Lancet 2009; 374: 1331-8,
- 2) Centers for Medicare & Medicaid Services

- 3) NCCN Drugs & Biologics Compendium
 - 4) Rosenberg P. et.al. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta Oncologica*. 2002; 41: 418-24
 - 5) Rose P.G. et.al. A phase II trial of weekly paclitaxel and every 3 weeks of carboplatin in potentially platinum-sensitive ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol.Oncol.*96:296-300, 2005
 - 6) Sehouli J. et.al. Weekly paclitaxel and carboplatin(PC-W) for patients with primary advanced ovarian cancer: results of a multicenter phase- II study of the NOGGO. *CancerChemother.Pharmacol.* 2008; 61: 243-50
 - 7) Safra T. et.al. Combined weekly carboplatin and paclitaxel as primary treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol.Oncol.* 2009; 114: 215-8
 - 8) Watanabe Y. et.al. Evaluation of weekly low-dose paclitaxel and carboplatin treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.* 2005; 96: 323-9
 - 9) Baird RD. et.al. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2010; 7: 575-82
 - 10) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 p.608
 - 11) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V.2.2011
 - 12) 卵巣がん治療ガイドライン 2010年版
- 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