

審査報告書

平成 25 年 1 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	① タキソール注射液 30mg、同注射液 100mg ② パクリタキセル注 30mg/5mL「NK」、同注 100mg/16.7mL「NK」 ③ パクリタキセル注射液 30mg「サワイ」、同注射液 100mg「サワイ」、同注射液 150mg「サワイ」
[一 般 名]	パクリタキセル
[申 請 者 名]	① ブリストル・マイヤーズ株式会社 ② 日本化薬株式会社 ③ 沢井製薬株式会社
[申請年月日]	①・② 平成 24 年 9 月 25 日 ③ 平成 24 年 9 月 27 日
[剤形・含量]	①・② 1 バイアル中にパクリタキセル 30mg 又は 100mg を含有する注射剤 ③ 1 バイアル中にパクリタキセル 30mg、100mg、又は 150mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 24 年 9 月 6 日付薬食審査発 0906 第 3 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会が事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 1 月 15 日

- [販 売 名] ① タキソール注射液 30mg、同注射液 100mg
② パクリタキセル注 30mg/5mL「NK」、同注 100mg/16.7mL「NK」
③ パクリタキセル注射液 30mg「サワイ」、同注射液 100mg「サワイ」、同注射液 150mg「サワイ」
- [一 般 名] パクリタキセル
- [申 請 者 名] ① ブリストル・マイヤーズ株式会社
② 日本化薬株式会社
③ 沢井製薬株式会社
- [申請年月日] ①・② 平成 24 年 9 月 25 日
③ 平成 24 年 9 月 27 日

[審査結果]

平成 24 年 9 月 6 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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：パクリタキセル（再発又は難治性の胚細胞腫瘍）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の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）に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・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）
(下線部追加)
- [用法・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/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 コールとして、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/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。

C法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 $80\text{mg}/\text{m}^2$ (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。

D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 $135\text{mg}/\text{m}^2$ (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。

(下線部追加)

審査報告

平成 25 年 1 月 8 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ① タキソール注射液 30mg、同注射液 100mg
② パクリタキセル注 30mg/5mL「NK」、同注 100mg/16.7mL「NK」
③ パクリタキセル注射液 30mg「サワイ」、同注射液 100mg「サワイ」、同注射液 150mg「サワイ」
- [一 般 名] パクリタキセル
- [申 請 者 名] ① ブリストル・マイヤーズ株式会社
② 日本化薬株式会社
③ 沢井製薬株式会社
- [申請年月日] ①・② 平成 24 年 9 月 25 日
③ 平成 24 年 9 月 27 日
- [剤形・含量] ①・② 1 バイアル中にパクリタキセル 30mg 又は 100mg を含有する注射剤
③ 1 バイアル中にパクリタキセル 30mg、100mg、又は 150mg を含有する注射剤
- [申請時効能・効果] ①・②・③
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)
(下線部追加)
- [申請時用法・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/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。
- B 法：通常、成人に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。

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。

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。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

欧米等6カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）において、申請者による胚細胞腫瘍に対するパクリタキセル（以下、「本薬」）の開発は行われておらず、承認されていない。

本邦では、申請者による胚細胞腫瘍に対する本薬の開発はこれまでに行われていないが、後述のとおり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）に至った。

なお、本邦において、本薬は1997年7月に3週間間隔投与を用法・用量として「卵巣癌」の効能・効果にて承認されて以降、1999年2月に「非小細胞肺癌、乳癌」、2001年5月に「胃癌」、2005年5月に「子宮体癌」、2007年12月に「乳癌」に対する1週間間隔投与の用法・用量が承認されている。また、2012年3月に「卵巣癌」に対する1週間間隔投与の用法・用量、及び「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」の効能・効果が承認されている。

平成24年7月30日に開催された、厚生労働省の「第12回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」）において、以下の①及び②の内容から本薬の再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「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：パクリタキセル（再発又は難治性の胚細胞腫瘍）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

- ① 次の内容を踏まえると、再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する治療選択肢の一つとして、他の抗悪性腫瘍剤との併用下での本薬3週間間隔投与法の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考えること。
 - 海外臨床試験において、再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本薬3週間間隔投与法による有効性が示唆されていること。
 - 本薬は、上記の海外臨床試験成績等に基づき、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインにおいて、再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する治療選択肢の一つとして位置付けられていること。
 - 本邦での臨床使用実態においても、再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する本薬の有効性が報告されていること。
- ② 次の内容を踏まえると、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、日本人の再発又は難

治性の胚細胞腫瘍患者に対して、本薬 175 又は 210mg/m² の 3 時間点滴静注、3 週間間隔投与法は管理可能と考えること。

- ▶ 海外臨床試験成績や国内の臨床使用実態において発現した副作用はいずれも国内添付文書で注意喚起されている事象であり、本薬における既承認の癌腫と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考えること。
- ▶ 本邦では、本薬における既承認の癌腫において、本薬 1 回 210mg/m² の投与量が承認されており、日本人における一定の安全性情報が蓄積されていること。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 24 年 9 月 6 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「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）」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 24 年 9 月 6 日付薬食審査発 0906 第 3 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書（案）について

機構は、提出された添付文書（案）について、新たな注意喚起を設定する必要はないと判断した。

(3) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の癌腫での安全性プロファイルと比べ、今回の承認申請において新たに注意すべき事象はなく、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、製造販売後調査や製造販売後臨床試験を承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 24 年 9 月 6 日付薬食審査発 0906 第 3 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

IV. 総合評価

平成 24 年 9 月 6 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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：パクリタキセル（再発又は難治性の胚細胞腫瘍）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[効能・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）

（下線部追加）

[用法・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 $210\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $80\text{mg}/\text{m}^2$ （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。

D 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 $135\text{mg}/\text{m}^2$ （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。

（下線部追加）

[警告]（変更なし）

(1) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療

法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

- (2) 本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例（敗血症、脳出血）あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

本剤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。また、前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので、患者の状態に十分に注意し、重篤な過敏症状が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。

また、【禁忌】、【慎重投与】の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

[効能・効果に関連する使用上の注意]（変更なし）

子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（変更なし）

(1) 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。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。

(2) 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、C 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、次回投与時までには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。
- (3) 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。