

審査報告書

令和4年8月4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] パクリタキセル注 30 mg/5 mL 「NK」、同注 100 mg/16.7 mL 「NK」
[一般名] パクリタキセル
[申請者] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 令和3年12月24日
[剤形・含量] 1バイアル（5 mL 又は 16.7 mL）中にパクリタキセル 30 mg 又は 100 mg を含有する注射用液剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、子宮頸癌に対する本品目の 175 mg/m² の3時間投与の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

（変更なし）

[用法及び用量]

非小細胞肺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。

胃癌にはA法又はE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でにおいて、D 法又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で F 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 mg/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 100 mg/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 mg/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 135 mg/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。

E 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 80 mg/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。

F 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 175 mg/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。

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、取消線部削除）

審査報告(1)

令和4年6月24日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	パクリタキセル注 30 mg/5 mL 「NK」、同注 100 mg/16.7 mL 「NK」
[一般名]	パクリタキセル
[申請者]	日本化薬株式会社
[申請年月日]	令和3年12月24日
[剤形・含量]	1バイアル(5 mL又は16.7 mL)中にパクリタキセル 30 mg又は100 mgを含む注射用液剤
[申請時の効能・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) (変更なし)
[申請時の用法・用量]	非小細胞肺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。 胃癌にはA法又はE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で、 <u>D法又は他の抗悪性腫瘍剤との併用でF法を使用する。</u>

A法:通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 210 mg/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 100 mg/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 mg/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 135 mg/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。

E 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 80 mg/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。

F 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 175 mg/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。

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、取消線部削除）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 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	9
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	9

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、タキサン系抗悪性腫瘍剤であり、微小管タンパク重合を促進し、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

パクリタキセル注 30 mg/5 mL「NK」及び同注 100 mg/16.7 mL「NK」は、パクリタキセルを有効成分とするタキソール注射液 30 mg 及び同注射液 100 mg の後発医薬品として開発され、本邦において、①2006年3月に「卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌」、②2012年3月に「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」、③2013年2月に「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）」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

本邦において、本薬は、子宮頸癌に対して、 135 mg/m^2 の24時間投与の用法・用量にて承認されている。なお、欧米において、本薬は子宮頸癌に係る効能・効果で承認されておらず、卵巣癌、乳癌等に係る効能・効果に対して 135 mg/m^2 の24時間投与又は 175 mg/m^2 の3時間投与の用法・用量で承認されている。

今般、申請者により、国内外の診療ガイドライン、教科書、公表論文等を根拠として、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号・医薬審第104号）に基づき、新たな臨床試験を実施することなく、子宮頸癌に対する本薬の 175 mg/m^2 の3時間投与に係る用法・用量を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、評価資料の提出はなく、子宮頸癌に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有用性及びその用法・用量が医学薬学上公知であることを示すために、参考資料として、申請者が実施した国内外の診療ガイドライン、公表論文等を用いたエビデンス調査結果が提出された。

7.1 診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査

7.1.1 診療ガイドライン及び教科書

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、子宮頸癌に対する本薬の申請用法・用量に係る記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- **NCCN ガイドライン (v.1.2022) :**
進行又は再発の子宮頸癌に対する一次治療として、CDDP、CDDP/Bev、CBDCA 又は CBDCA/Bev との併用で本薬投与が推奨されている。根拠となる論文として CDDP 又は CDDP/Bev との併用で本薬 175 mg/m² の 3 時間投与が設定された GOG240 試験¹⁾ (N Engl J Med 2014; 370: 734-43、Lancet 2017; 390: 1654-63)、及び CBDCA との併用で本薬 175 mg/m² の 3 時間投与が設定された JCOG0505 試験²⁾ (J Clin Oncol 2015; 33: 2129-35) が引用されている。また、PD-L1 陽性の進行又は再発の子宮頸癌に対する一次治療として、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) と CDDP/Bev 又は CBDCA/Bev との併用で本薬投与が推奨されている。
- **ESMO ガイドライン (2017 年版) :**
進行又は再発の子宮頸癌に対して、CDDP/Bev との併用で本薬投与が推奨され、また、CDDP の適応がない場合の選択肢として CBDCA が記載されている。根拠となる論文として CDDP/Bev との併用で本薬 175 mg/m² の 3 時間投与が設定された GOG240 試験¹⁾ (N Engl J Med 2014; 370: 734-43)、及び CBDCA との併用で本薬 175 mg/m² の 3 時間投与が設定された JCOG 0505 試験²⁾ (J Clin Oncol 2015; 33: 2129-35) が引用されている。
- **British Gynaecological Cancer Society (BGCS) cervical cancer guidelines (2021 年版) :**
進行又は再発の子宮頸癌に対する一次治療として、CDDP、CDDP/Bev、CBDCA 又は CBDCA/Bev との併用で本薬投与が推奨されている。根拠となる論文として CDDP/Bev との併用で本薬 175 mg/m² の 3 時間投与が設定された GOG240 試験¹⁾ (Lancet 2017; 390: 1654-63) が引用されている。
- **国内診療ガイドライン (2017 年版) :**
進行又は再発の子宮頸癌に対する治療選択肢として、下記の治療法が含まれる。
 - CDDP 又は CDDP/Bev との併用で、本薬 175~180 mg/m² の 3 時間投与
 - CBDCA との併用で、本薬 175~180 mg/m² の 3 時間投与

¹⁾ 進行又は再発の子宮頸癌患者を対象に、本薬/CDDP 投与又は本薬/ノギテカンに Bev を上乗せしたときの有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験

²⁾ 進行又は再発の子宮頸癌患者を対象に、本薬 175 mg/m² の 3 時間投与と CBDCA との併用投与と、本薬 135 mg/m² の 24 時間投与と CDDP との併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした国内第Ⅲ相試験。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Cancer Principles and Practice of Oncology 11th ed. (J.B.Lippencott Company, 2018, USA) :
進行又は再発の子宮頸癌に対して本薬/CBDCA 投与は治療選択肢の一つとされている。根拠となる論文として CBDCA との併用で本薬 175 mg/m² の 3 時間投与が設定された JCOG0505 試験²⁾ (J Clin Oncol 2015; 33: 2129-35) が引用されている。
- 新臨床腫瘍学 (改訂第 6 版、日本臨床腫瘍学会編、2021 年) :
進行又は再発の子宮頸癌に対して CBDCA との併用で本薬 175 mg/m² 投与は治療選択肢の一つとされている。根拠となる論文として CBDCA との併用で本薬 175 mg/m² の 3 時間投与が設定された JCOG0505 試験²⁾ (J Clin Oncol 2015; 33: 2129-35) が引用されている。

7.1.2 公表論文

①海外及び②本邦における進行又は再発の子宮頸癌患者に対する CDDP 又は CBDCA との併用で本薬 175 mg/m² 投与の有効性等を検討した使用実態に関する公表論文として、それぞれ①表 1 及び②表 2 に示す 11 報が申請者より提出された。なお、公表論文の抽出条件は、PubMed (2021 年 8 月 17 日時点) を用いて、それぞれ①「paclitaxel」、「cervical」、「175 mg」及び「not Japan」、並びに②「paclitaxel」、「cervical」、「175 mg」及び「Japan」を検索条件として、clinical trial に該当することとされた。

<海外>

表 1 進行又は再発の子宮頸癌に対する本薬 175 mg/m² 投与の有効性が検討された公表論文 (海外)

文献番号	標題	公表論文	例数	本薬の用法・用量	有効性に係る主な結果
1	Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240).	Lancet 2017; 390: 1654-63	①114 ②115 ③111 ④112	①CDDP 又は②CDDP 及び Bev との併用で本薬 175 mg/m ² (3 時間) 又は 135 mg/m ² (24 時間) を Q3W で静脈内投与 ③ノギテカン又は④ノギテカン及び Bev との併用で本薬 175 mg/m ² (3 時間) を Q3W で静脈内投与	OS (中央値): ①15.0カ月 ②17.5カ月 ③12.0カ月 ④16.2カ月
2	Cediranib combined with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic or recurrent cervical cancer (CIRCCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial.	Lancet Oncol 2015; 16: 1515-24	①34 ②35	①cediranib 又は②プラセボ及び CBDCA との併用で本薬 175 mg/m ² (3 時間) を Q3W で静脈内投与	PFS (中央値): ①8.1カ月 ②6.7カ月
3	Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix.	J Clin Oncol 1999; 17: 761-6	34	CDDP との併用で本薬 175 mg/m ² (3 時間) を Q3W で静脈内投与	奏効率: 47%
4	Paclitaxel, ifosfamide and cisplatin (TIP) chemotherapy for recurrent or persistent squamous-cell cervical cancer.	Ann Oncol 1999; 10: 1171-4	45	CDDP 及びイホスファミドとの併用で本薬 175 mg/m ² (3 時間) を Q3W で静脈内投与	奏効率: 67%
5	Cisplatin-, epirubicin- and paclitaxel-containing chemotherapy in uterine adenocarcinoma.	Ann Oncol 1997; 8: 969-72	①19 (子宮頸部腺癌) ②20 (子宮体部腺癌) ③10 (子宮体部腺癌)	CDDP 及びエピルビシンの併用で①②本薬 175 mg/m ² (3 時間) 又は③本薬 135 mg/m ² を Q3W で静脈内投与	奏効率: ①53% ②③73%
6	Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advanced cervical cancer.	Gynecol Oncol 2020; 159: 142-9	138	CBDCA 及び Bev との併用で本薬 175 mg/m ² を Q3W で静脈内投与	奏効率: 61%

また、上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- Lancet Oncol 2015; 16: 1515-24 : cediranib 群で 1/32 例（結腸穿孔 1 例）の死亡が認められた。
- J Clin Oncol 1999; 17: 761-6 : 1/34 例（好中球減少性敗血症 1 例）の死亡が認められた。
- Ann Oncol 1999; 10: 1171-4 : 1/45 例（肺塞栓症 1 例）の死亡が認められた。
- Ann Oncol 1997; 8: 969-72 : がん種は不明であるものの、本薬 175 mg/m² の 3 時間投与群で 1/39 例（好中球減少性敗血症 1 例）の死亡が認められた。
- Gynecol Oncol 2020; 159: 142-9 : 5/150 例（気胸、大動脈十二指腸瘻、発熱性好中球減少症、多臓器機能不全症候群及び意識レベルの低下各 1 例）の死亡が認められた。

<本邦>

表 2 進行又は再発の子宮頸癌に対する本薬 175 mg/m² 投与の有効性が検討された公表論文（本邦）

文献番号	標題	公表論文	例数	本薬の用法・用量	有効性に係る主な結果
7	A single-arm study evaluating bevacizumab, cisplatin, and paclitaxel followed by single-agent bevacizumab in Japanese patients with advanced cervical cancer	Jpn J Clin Oncol 2017; 47: 39-46	7	CDDP/Bev との併用で本薬 175 mg/m ² (3 時間) 又は 135 mg/m ² (24 時間) を Q3W で静脈内投与	奏効率 : 86%
8	Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505	J Clin Oncol 2015; 33: 2129-35	①126 ②127	①CBDCA との併用で本薬 175 mg/m ² (3 時間) を Q3W で静脈内投与 ②CDDP との併用で本薬 135 mg/m ² (24 時間) を Q3W で静脈内投与	OS (中央値) : ①17.5 カ月 ②18.3 カ月
9	A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer	Gynecol Oncol 2012; 125: 307-11	39	CBDCA との併用で本薬 175 mg/m ² (3 時間) を Q3W で静脈内投与	奏効率 : 59%
10	Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced or recurrent cervical cancer	Gynecol Oncol 2019; 154: 554-7	34	CBDCA/Bev との併用で本薬 175 mg/m ² を Q3W で静脈内投与	奏効率 : 88%
11	A randomized Phase II/III trial of conventional paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab versus dose-dense paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab, in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma (JCOG1311): Primary analysis	Gynecol Oncol 2021; 162: 292-8	①57 ②54	CBDCA 又は CBDCA/Bev との併用で ①本薬 175 mg/m ² (3 時間) を Q3W 又は②本薬 80 mg/m ² を QW で静脈内投与	奏効率 : ①61% ②56%

また、上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- J Clin Oncol 2015; 33: 2129-35 : 本薬 175 mg/m² (3 時間) 投与群において 2/126 例（間質性肺炎 1 例、不明 1 例）の死亡が認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 子宮頸癌に対する本薬の用法・用量の公知性について

機構は、以下に示す検討の結果、子宮頸癌に対する本一変申請に係る用法・用量については、医学薬学上公知であると判断した。

7.R.1.1 有効性について

申請者は、子宮頸癌に対する本一変申請に係る用法・用量の有効性について、以下のように説明している。

国内外の診療ガイドライン及び教科書における記載内容（7.1.1 参照）、並びに国内外の子宮頸癌患者に対する本薬 175 mg/m² 投与の有効性等が検討された公表論文（7.1.2 参照）を踏まえると、子宮頸癌に対する本一変申請に係る用法・用量における、本薬の有効性は医学薬学上公知であると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 安全性について

申請者は、子宮頸癌患者に対する本薬 175 mg/m² の 3 時間投与を行った際に新たに注意すべき安全性上の懸念等について、以下のように説明している。

診療ガイドライン等を用いたエビデンス調査により抽出された、子宮頸癌患者に対する本薬 175 mg/m² の 3 時間投与に係る国内外の公表論文において認められた主な有害事象は、骨髄抑制、消化器障害、末梢神経障害であり、いずれも既知の事象であった。

以上より、子宮頸癌患者に対する本薬 175 mg/m² の 3 時間投与に際し、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、子宮頸癌患者に対する本薬 175 mg/m² の 3 時間投与は忍容可能であると判断した。

7.R.2 用法・用量について

本一変申請に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は以下のとおり設定されていた（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）。

<用法・用量>

進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用でにおいて、~~D 法又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で~~F 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 135 mg/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。

F 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 175 mg/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。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

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

▶ A 法及び F 法

本薬投与約 12～14 時間前及び約 6～7 時間前の 2 回、もしくは本薬投与約 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 20 mg) を静脈内投与、本薬投与約 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 50 mg) を経口投与、本薬投与約 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 50 mg) 又は注射用ファモチジン (ファモチジンとして 20 mg) を静脈内投与すること。

機構は、「7.R.1.1 有効性について」及び「7.R.1.2 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において、以下の注意喚起を記載した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意> (既承認の内容から下線部追加)

- 本薬投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本薬投与前に必ず前投薬を行うこと。
 - A 法及び F 法
本薬投与約 12~14 時間前及び約 6~7 時間前の 2 回、もしくは本薬投与約 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 20 mg) を静脈内投与、本薬投与約 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 50 mg) を経口投与、本薬投与約 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 50 mg) 又は注射用ファモチジン (ファモチジンとして 20 mg) を静脈内投与すること。
- 進行又は再発の子宮頸癌に対して F 法を使用する場合は、併用する他の抗悪性腫瘍剤について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

7.R.2.1 本薬の用法・用量について

申請者は、子宮頸癌に対する本薬 175 mg/m² の 3 時間投与に係る用法・用量について、以下のように説明している。

国内外の子宮頸癌に対する本薬 175 mg/m² 投与の有効性等が検討された公表論文 (7.1.2 参照) において、本薬の用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして CDDP、CBDCA 等との併用で本薬 175 mg/m² の 3 時間投与であり、当該公表論文の結果に基づいて、国内外の診療ガイドライン及び教科書において、子宮頸癌に対する本薬 175 mg/m² の 3 時間投与が推奨されている (7.1.1 参照)。

以上より、子宮頸癌に対する本薬 175 mg/m² の 3 時間投与に係る用法・用量を、「通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 175 mg/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。」と設定した。なお、本薬投与による重篤な過敏症を予防するための前投薬については、JCOG0505 試験²⁾ 等において本薬 175 mg/m² の 3 時間投与する場合の前投薬として、本薬の既承認の A 法³⁾ と同様の前投与が実施されていたことから、当該 A 法と同じ設定とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、子宮頸癌に対して本薬 175 mg/m² の 3 時間投与を行う際の併用薬については、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考にすることが適切であり、当該内容

³⁾ 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210 mg/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。

を下記のとおり用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 進行又は再発の子宮頸癌に対してF法を使用する場合は、併用する他の抗悪性腫瘍剤について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

7.R.3 製造販売後の検討事項について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

子宮頸癌患者に対する、本一変申請に係る用法・用量において認められた有害事象は、既知の有害事象の範囲内であり、新たな安全性上の懸念は認められないこと（7.R.1.2 参照）等を考慮すると、現時点で子宮頸癌患者を対象とした本薬の製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動にて安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

8. 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

本申請においては、適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料（公表論文等）から、子宮頸癌に対する本薬 175 mg/m² の 3 時間投与の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年8月4日

申請品目

[販売名] パクリタキセル注 30 mg/5 mL 「NK」、同注 100 mg/16.7 mL 「NK」
[一般名] パクリタキセル
[申請者] 日本化薬株式会社
[申請年月日] 令和3年12月24日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 子宮頸癌に対する本薬の用法・用量の公知性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 子宮頸癌に対する本薬の用法・用量の公知性について」の項における検討の結果、子宮頸癌患者に対する本薬 175 mg/m² 投与の有用性は医学薬学上公知であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 用法・用量について」の項における検討の結果、子宮頸癌に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量> (既承認の内容から下線部追加、取消線部削除)

進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用でにおいて、D法又は他の抗悪性腫瘍剤との併用でF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 135 mg/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。

F法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 175 mg/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。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>（既承認の内容から下線部追加）

- 本薬投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本薬投与前に必ず前投薬を行うこと。
 - A 法及び F 法
本薬投与約 12～14 時間前及び約 6～7 時間前の 2 回、もしくは本薬投与約 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 20 mg）を静脈内投与、本薬投与約 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 50 mg）を経口投与、本薬投与約 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 50 mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして 20 mg）を静脈内投与すること。
- 進行又は再発の子宮頸癌に対して F 法を使用する場合は、併用する他の抗悪性腫瘍剤について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査等を承認取得後直ちに行う必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、機構は、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する。

[効能・効果]（変更なし）

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除）

非小細胞肺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。

胃癌には A 法又は E 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でにおいて、D 法又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で F 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 mg/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 100 mg/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 mg/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 135 mg/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。

E 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 80 mg/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。

F 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 175 mg/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。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

[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。

[禁忌]（変更なし）

1. 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。〕
2. 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。〕

3. 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤（例えばシクロスポリン注射液等）に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
5. 次の薬剤を投与中の患者：ジスルフィラム、シアナミド、プロカルバジン塩酸塩

[効能・効果に関連する注意]（変更なし）

<子宮体癌>

1. 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・用量に関連する注意]（下線部追加）

1. 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。

1.1 A法及びF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 20 mg）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 50 mg）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 50 mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして 20 mg）を静脈内投与すること。

1.2 B法、C法、D法及びE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 8 mg）及びラニチジン塩酸塩注射液（ラニチジンとして 50 mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして 20 mg）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 50 mg）を経口投与すること。
 - (2) デキサメタゾンは初回投与時 8 mg 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（4 mg）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 1 mg まで減量し投与してもよい。
2. 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。また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髄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。

- 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、骨髄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。

- 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、骨髄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、骨髄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 mg/m ²
	1 段階減量	180 mg/m ²
	2 段階減量	150 mg/m ²
	3 段階減量	135 mg/m ²
B 法	通常投与量	100 mg/m ²
	1 段階減量	80 mg/m ²
	2 段階減量	60 mg/m ²

3. 進行又は再発の子宮頸癌に対して F 法を使用する場合は、併用する他の抗悪性腫瘍剤について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Bev	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/Bev		CBDCA と Bev との併用
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/Bev		CDDP と Bev との併用
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
GOG	Gynecologic Oncology Group	米国婦人科腫瘍グループ
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer	
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
QW	quaque a week	1 週間間隔
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
エピルビシン		エピルビシン塩酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		子宮頸癌治療ガイドライン 日本婦人科腫瘍学会編
ノギテカン		ノギテカン塩酸塩
本薬		パクリタキセル
本薬/CBDCA		本薬と CBDCA との併用
本薬/CDDP		本薬と CDDP との併用
本薬/ノギテカン		本薬とノギテカンとの併用