

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>3 位 (全 5 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>カルボプラチン</p>
	<p>販売名</p>	<p>パラプラチン注射液 50mg、同 150mg、同 450mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ブリストル・マイヤーズ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本食道学会</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>食道癌</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>術前化学放射線療法あるいは根治的化学放射線療法として、パクリタキセルとの併用において、カルボプラチンとして 1 回に <math>AUC=2\text{mg/ml} \cdot \text{min}</math> を静注投与し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。</p> <p>用量(mg)=目標AUC(mg/ml×min)×[GFR ml/min+25]</p> <p>上記の用法・用量では目標 AUC は 2 を挿入し計算。</p> <p><math>GFR = ((140 - \text{年齢}) \times \text{体重} &lt;\text{kg}&gt; / 72 \times \text{血清クレアチニン} &lt;\text{mg/dl}&gt;) \times (\text{男性なら } 1.0, \text{女性なら } 0.85)</math></p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 <u>11200</u> 人 &lt;推定方法&gt; 食道癌罹患患者数は約 20,000 人/年であり、カルボプラチンの対象となる、術前化学放射線療法、あるいは転移再発癌に対する化学療法や化学放射線療法を受ける可能性がある、StageII/III/IV 期の割合(70%)から、化学療法の適応とならない割合(20%)を減じた</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌，乳癌</p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) 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 (致死的な疾患)」に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p>ウ 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p>	

	国内外の臨床試験成績、国際的な教科書及国内外の診療ガイドライン等を踏まえて、食道癌に対する化学療法および化学放射線療法における選択肢の一つとして、カルボプラチン（以下、「本薬」）は「ウ欧米において標準的療法に位置付けられている」に該当すると判断される。
備考	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	〔欧米等6か国での承認内容〕	
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）
米国	販売名（企業名）	CARBOPLATIN - carboplatin injection (Hospira Worldwide, Inc.)
	効能・効果	<p>進行性卵巣癌の第一次治療</p> <p>Carboplatin Injectionは他の承認を受けた化学療法剤との確立した併用として、進行性卵巣癌の第一次治療に適用される。確立した併用レジメンの1つはCarboplatin Injectionとシクロホスファミドである。NCICとSWOGが行なった2つの無作為化対照研究では、いずれもシクロホスファミドとの併用でCarboplatin Injection 対シスプラチンの比較が行なわれており、両グループ間の全体としての生存率は同等であったことが実証されている（「臨床研究」参照）。全体としての病理学的完全反応率や長期の生存（3年以上）では、これらの成果を有する患者の数が少数であるため、同等性を実証する統計学的な検出力としては限界がある。初回手術後2センチ未満の残存腫瘍を有する患者の数が少ないこともまた、この小グループにおける同等性を実証する統計学的説明力を限定するものである。</p> <p>進行性卵巣癌の第二次治療</p> <p>Carboplatin Injectionは以前にシスプラチンで治療されたことがある患者を含め、これまでの化学療法後再発をみた卵巣癌患者の緩和治療に適用される。以前にシスプラチンで治療された</p>

		患者グループのうち、シスプラチン療法を受けている間に進行性疾患が進行してしまった患者では、反応率が低下することもある。
	用法・用量	<p>注意：アルミニウムがカルボプラチンと反応すれば沈殿を生じ、力価は低下する。それゆえ本剤の調製ないし投与に際し、薬剤に接触する部分がアルミニウムで出来ている注射針や静注器を使ってはならない。</p> <p>単剤療法</p> <p>単剤として、再発性卵巣癌患者に有効であることが示されているCarboplatin Injectionの用量としては、1日あたり投与量<math>360\text{mg}/\text{m}^2</math>の静注、4週ごとに1回である（代替の用量については「処方用量」参照）。しかし一般に、好中球値が少なくとも2,000、血小板値が少なくとも100,000に達しないかぎり、本剤の単剤・断続的コースを繰り返してはならない。</p> <p>シクロホスファミドとの併用療法</p> <p>進行性卵巣癌の化学療法において、これまでに治療されることがなかった患者に対する有効な併用療法としては、次のような用量である。</p> <p>Carboplatin Injection- 1日あたり投与量<math>300\text{mg}/\text{m}^2</math>の静注、4週ごとに1回、6サイクル（代替の用量については「処方用量」参照）</p> <p>シクロホスファミド-1日あたり投与量<math>600\text{mg}/\text{m}^2</math>の静注、4週ごとに1回、6サイクルシクロホスファミドの投与指針に関しては同薬の添付文書を参考にされたい（「臨床研究」参照）。</p> <p>好中球値が少なくとも2,000、血小板値が少なくとも100,000に達しないかぎり、シクロホスファミドと併用する本剤の断続的コースを繰り返してはならない。</p>
	備考	食道癌の効能・効果については、承認されていない。
英国	販売名（企業名）	Carboplatin 10 mg/ml Intravenous Infusion (Hospira UK Ltd)
	効能・効果	<p>下記疾患の治療に用いる抗悪性腫瘍薬：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 上皮性卵巣癌</li> </ul>

		<p>・小細胞肺癌</p> <p>用法・用量</p> <p>正常な腎機能を有する前治療のない成人患者に対しては、カルボプラチン400mg/m<sup>2</sup>を15～60分かけて単回静注することが推奨される。投与量を決定する際は、以下に示すカルバートの式も用いられる。：</p> <p>用量(mg)=目標AUC(mg/ml×min)×[GFR ml/min+25]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>目標 AUC</th> <th>実施する化学療法</th> <th>治療歴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-7mg/ml・min</td> <td>カルボプラチン単独</td> <td>前治療なし</td> </tr> <tr> <td>4-6mg/ml・min</td> <td>カルボプラチン単独</td> <td>前治療あり</td> </tr> <tr> <td>4-6mg/ml・min</td> <td>カルボプラチン+シクロホスファミド</td> <td>前治療なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>注釈：カルバートの式から算出するカルボプラチンの用量はmg/m<sup>2</sup>ではなく、mg</p> <p>前回のカルボプラチン療法から4週間経過するまで、また、好中球数が少なくとも2,000個/mm<sup>3</sup>、血小板値が少なくとも100,000/mm<sup>3</sup>に達しない場合は、次の投与を行ってはならない。以前に骨髄抑制療法を行っている患者や全身状態不良の患者等、リスクファクターを抱えている患者に対しては、初期用量を20～25%減量すること。初期療法においては、毎週血液学的検査を行うことにより最低値を把握することにより、カルボプラチンの投与量及び投与スケジュールを調節することを推奨する。</p>	目標 AUC	実施する化学療法	治療歴	5-7mg/ml・min	カルボプラチン単独	前治療なし	4-6mg/ml・min	カルボプラチン単独	前治療あり	4-6mg/ml・min	カルボプラチン+シクロホスファミド	前治療なし
目標 AUC	実施する化学療法	治療歴												
5-7mg/ml・min	カルボプラチン単独	前治療なし												
4-6mg/ml・min	カルボプラチン単独	前治療あり												
4-6mg/ml・min	カルボプラチン+シクロホスファミド	前治療なし												
	備考	食道癌の効能・効果については、承認されていない。												
独国	販売名（企業名）	Carboplatin-ratiopharm <sup>®</sup> 10 mg/mL (ratiopharma GmbH)												
	効能・効果	カルボプラチンは下記の効能・効果を有する。 1.進行期上皮性卵巣癌 2.小細胞肺癌												
	用法・用量	Carboplatin-ratiopharm <sup>®</sup> 10 mg/mL注射液は、点滴静注用であり、血管外に漏出した場合は、直ちに投与を中止すること。腎機能が正常な未治												

療の患者にはカルボプラチンとして400mg/m<sup>2</sup>を15～60分かけて点滴静注する。または、糸球体ろ過率：Glomerular filtration rate (GFR) から、カルバートの式を用いて投与量を決定する。  
カルバートの式を用いた投与量

$$\text{用量(mg)} = \text{AUC (mg/mL} \cdot \text{min)} \times (\text{GFR mL/min} + 25)$$

AUC	化学療法	患者の治療状況
5-7mg/ml・min	カルボプラチン 単剤療法	未治療
4-6mg/ml・min	カルボプラチン 単剤療法	既治療
4-6mg/ml・min	カルボプラチン+ シクロホスファ ミド	未治療

注意：カルバートの式では、カルボプラチンの投与量はmgで計算され、mg/m<sup>2</sup>ではない。

下記の化学療法を高用量で受けた患者にはカルバートの式を適用しない。

- マイトマイシンC
- ニトロソウレア
- シクロホスファミド/シスプラチン/ドキシロビシンの併用療法
- 5つ以上の薬剤との併用療法
- 照射範囲が20×20cmまたは一範囲以上の≥4500radの放射線療法

悪性腫瘍に対して無効・増悪及び/又は不耐容な副作用が見られる場合は、カルボプラチンによる治療を中止すること。

前回のカルボプラチン投与後4週間は投与を再開しないこと。また、好中球数2,000/mm<sup>3</sup>以下及び血小板数100,000/mm<sup>3</sup>以下の場合は、投与を再開しないこと。骨髄抑制のある薬剤による前治療歴を有する及び/又は放射線による前治療歴を有する又は全身状態が不良（ECOG-Zubrod指標2-4又はカルノフスキー(Karnofsky)指標80

			<p>未満) の患者には初回の投与量を20～25%減量することを推奨する。</p> <p>初回投与サイクル中に、毎週血液検査を実施し、白血球数及び/又は血小板数の最小値により、以後の投与量を調節すること。</p> <p><b>腎機能障害</b>  クレアチニンクリアランスが60mL/min以下の患者は骨髄抑制が強くあらわれることがある。腎機能障害を有する患者にはカルボプラチンの投与量を調節し、頻回に血液検査値及び腎機能を観察すること。明らかな腎機能の悪化が見られた場合には、減量又は中止することが推奨される。</p> <p>糸球体ろ過率が20～59mL/minの場合、血小板のベースライン値によりカルボプラチンの投与量を下記の通り調節する。</p> <table border="1" data-bbox="742 981 1332 1124"> <thead> <tr> <th>血小板ベースライン値</th> <th>カルボプラチン投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt;200,000/<math>\mu</math>L</td> <td>450mg</td> </tr> <tr> <td>100,000 – 200,000/<math>\mu</math>L</td> <td>300mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>糸球体ろ過率が20 mL/min以下の場合、Carboplatin-ratiopharm<sup>®</sup> 10 mg/mL注射液を使用しないこと。</p> <p><b>併用療法</b>  他の骨髄抑制のある薬剤と併用する場合、選択した療法及び投与スケジュールによりカルボプラチンの投与量を調節すること。</p> <p><b>小児</b>  小児への投与に関する十分なデータがないため、小児に対する推奨用量は確立されていない。</p> <p><b>高齢者</b>  65歳以上の患者には状態により、初回及びその後の投与量を調節すること。</p> <p><b>薬剤調製</b>  6.6項を参照のこと</p>	血小板ベースライン値	カルボプラチン投与量	>200,000/ $\mu$ L	450mg	100,000 – 200,000/ $\mu$ L	300mg
血小板ベースライン値	カルボプラチン投与量								
>200,000/ $\mu$ L	450mg								
100,000 – 200,000/ $\mu$ L	300mg								
	備考		<p>食道癌の効能・効果については、承認されていない。</p>						

	仏国	販売名（企業名）	CARBOPLATINE SANDOZ 10 mg/ml (SANDOZ)									
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 上皮性卵巣癌</li> <li>• 小細胞肺癌</li> <li>• 上気道扁平上皮癌</li> </ul>									
		用法・用量	<p>用量</p> <p>単剤化学療法：</p> <p>細胞障害性薬剤による化学療法の治療歴のない腎機能が正常な患者に対しては、カルボプラチン 400 mg/m<sup>2</sup> の短時間（15～60 分）静脈内投与が推奨される。カルボプラチンの前回投与後 3～4 週間が経過するまで、また好中球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 以上で血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup> 以上ではない場合、投与を繰り返してはならない。化学療法の前治療または全身状態の不良など危険因子のある患者においては、初回投与量から 20～25%の減量が推奨される。用量を変更する場合は、血液学的パラメータの定期的なモニタリングによって決定する。</p> <p>多剤併用化学療法：</p> <p>カルボプラチンの用量は、特に腎及び血液毒性、併用薬剤に応じて変更する。</p> <p>腎機能不全：</p> <p>単剤化学療法におけるカルボプラチンの至適用量を決定するには、血液および腎パラメータの定期的なモニタリングが必要である。腎機能不全患者における推奨用量は、以下の通りである。：</p> <table border="1" data-bbox="742 1496 1350 1877"> <thead> <tr> <th colspan="2">単剤化学療法</th> </tr> <tr> <th>クレアチニン・クリアランス (mL/min)</th> <th>用量 (mg/m<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>41～60 mL/min</td> <td>250 mg/m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>20～40 mL/min</td> <td>200 mg/m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>20 mL/min 未満</td> <td>用量を推奨するには、データが不十分</td> </tr> </tbody> </table> <p>用量を決定する別の方法（腎機能不全の例を含め、単剤化学療法あるいは多剤併用化学療法において）：</p>	単剤化学療法		クレアチニン・クリアランス (mL/min)	用量 (mg/m <sup>2</sup> )	41～60 mL/min	250 mg/m <sup>2</sup>	20～40 mL/min	200 mg/m <sup>2</sup>	20 mL/min 未満
単剤化学療法												
クレアチニン・クリアランス (mL/min)	用量 (mg/m <sup>2</sup> )											
41～60 mL/min	250 mg/m <sup>2</sup>											
20～40 mL/min	200 mg/m <sup>2</sup>											
20 mL/min 未満	用量を推奨するには、データが不十分											

また、Calvert の式あるいは Egorin の式を用いて、カルボプラチン用量を算出することもできる。

- Calvert の式は、糸球体濾過率（GFR：mL/min）と血中濃度曲線下面積（AUC：mg/mL・min）を用いて算出する。：

$$\text{用量 (mg)} = \text{AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

（Calvert の式では、投与量が mg/m<sup>2</sup> 単位ではなく mg 単位で算出される。）

糸球体濾過率（GFR）を決定するための標準的な方法は、放射性同位元素の 51-Cr で標識した EDTA のクリアランスの測定による。実際には、当該率はクレアチニン・クリアランス（CL<sub>cr</sub>）により算出され、CL<sub>cr</sub> 自体も年齢、性別、血清クレアチニン（P<sub>cr</sub>）から算出する Jelliffe の予測手法によって推算される：

$$\text{GFR(男性)} \doteq \text{CL}_{\text{cr}} = \frac{98 - 16(\text{年齢} - 20) / 20}{\text{Pcr (mg/100 mL)}}$$

$$\text{GFR(女性)} = 0.9 \times \text{GFR(男性)}$$

目標 AUC は、前治療があればその前治療と、カルボプラチンの単独療法または併用療法による治療プロトコルに応じて決定される。：

目標 AUC	予定する化学療法	前治療
6 ~ 8 mg/mL・min	カルボプラチン 単剤投与	前治療を受けていない患者
4 ~ 6 mg/mL・min	カルボプラチン 単剤投与	前治療を受けた患者
4 ~ 6 mg/mL・min	カルボプラチン 併用投与	前治療を受けていない患者

備考：AUC 値を用いて、前治療を受けていない患者におけるシクロホスファミド併用時、また前治療の有無にかかわらずエトポシド併用時のカルボプラチンの用量を算出する。

- Egorin の式では、mg/m<sup>2</sup> 単位で投与量が計

算される：

化学療法の前治療を受けていない患者：

用量(mg/m<sup>2</sup>)

$$=0.091 \times [\text{CL}_{\text{cr}} \text{ (mL/min)} / \text{体表面積 (m}^2\text{)}] \times \frac{(\text{血小板数}-\text{目標血小板数最低値}) \times 100}{\text{血小板数}} + 86$$

単剤化学療法：実際には、目標血小板数最低値を50,000/mm<sup>3</sup>とする。または治療目標（治癒 vs 緩和）に応じてこれを調節すること。

化学療法の前治療を受けた患者：

用量(mg/m<sup>2</sup>)

$$= 0.091 \times [\text{CL}_{\text{cr}} \text{ (mL/min)} / \text{体表面積 (m}^2\text{)}] \times \frac{(\text{血小板数}-\text{目標血小板数最低値}) \times 100 - 17}{\text{血小板数}} + 86$$

単剤化学療法：実際には、目標血小板数最低値を50,000/mm<sup>3</sup>とする、また治療目標（治癒 vs 緩和）に応じてこれを調節すること。

小児：

現状の知見では、カルボプラチンの小児に対する投与は推奨できない。

#### 投与方法

投与経路：静脈内投与

カルボプラチン 10 mg/mL 注射液を、5 %ブドウ糖液に混和して、0.5 mg/mL の濃度まで希釈して投与することができる。カルボプラチンを投与した後、5 %ブドウ糖液でのウォッシュアウトを推奨する。

血管外に漏出した場合、投与を直ちに中断すること。

備考：

カルボプラチンの静脈内投与に用いる医療用具については、部分的であってもアルミニウムを含有したものを用いてはならない。アルミニウムとプラチンの相互作用により、溶液の調製後に黒色沈殿物が観察されることがある。

	備考	食道癌の効能・効果については、承認されていない。						
加国	販売名（企業名）	CARBOPLATIN INJECTION 10 mg/mL (Hospira Healthcare Corporation)						
	効能・効果	Carboplatin Injection は、上皮性卵巣癌の第一次治療、他の治療で無効の第二次治療に適応する。						
	用法・用量	<p>成人用量：</p> <p>治療歴のない腎機能が正常な患者には、カルボプラチン 400 mg/m<sup>2</sup> を15~ 60分かけて静脈内投与が推奨される。カルボプラチンの前回のコース後4週が経過するまで、投与を繰り返してはならない。過去の骨髄抑制のある治療又全身状態の不良など危険因子のある患者においては、初回投与量から 20~25%の減量が推奨される。高齢の患者では、初回及びその後の投与量を患者の状態に応じて減量が必要になることもある。</p> <p>初回コースでは、毎週血液学的検査を行うことにより最低値を把握することにより、カルボプラチンの投与量及び投与スケジュールを調節することを推奨する。</p> <p>腎機能障害のある患者の用量：</p> <p>頻回に血液検査値及び腎機能を観察すること。クリアチンクリアランスに基づき、投与量を調節することが推奨される。</p> <p>クリアチンクリアランス カルボプラチン投与量</p> <table> <tr> <td>&gt; 40 mL/min.</td> <td>400 mg/m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>20 - 39 mL/min.</td> <td>250 mg/m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>0 - 19 mL/min.</td> <td>150 mg/m<sup>2</sup></td> </tr> </table> <p>小児用量:</p> <p>小児への投与に関する十分なデータがないため、小児に対する推奨用量は確立されていない。</p>	> 40 mL/min.	400 mg/m <sup>2</sup>	20 - 39 mL/min.	250 mg/m <sup>2</sup>	0 - 19 mL/min.	150 mg/m <sup>2</sup>
	> 40 mL/min.	400 mg/m <sup>2</sup>						
20 - 39 mL/min.	250 mg/m <sup>2</sup>							
0 - 19 mL/min.	150 mg/m <sup>2</sup>							
備考	食道癌の効能・効果については、承認されていない。							
豪国	販売名（企業名）	CARBOPLATIN INJECTION						

	名)	(Pfizer Australia Pty Ltd)						
	効能・効果	進行期上皮性卵巣癌						
	用法・用量	<p>治療歴のない腎機能が正常な患者には、カルボプラチン 400 mg/m<sup>2</sup> を15~ 60分かけて静脈内投与が推奨される。</p> <p>5%ブドウ糖液に混和して、0.1mg/mLより低い濃度まで希釈して点滴静注することができる。本剤と混和した液は、抗菌剤を含まない。微生物学的な危険性を減らすために、希釈は投与の直前に行い、速やかに投与することが推奨される。調整後は、24時間以内に使用すること。4週が経過するまで、投与を繰り返してはならない。</p> <p>骨髄抑制のある前療法又は年齢のような、危険因子のある患者においては、初回投与量から20~25%の減量が推奨される。</p> <p>毎週血液学的検査を行い最低値を把握することにより、カルボプラチンの投与量及び投与スケジュールを調節することを推奨する。</p> <p><b>腎機能障害</b></p> <p>カルボプラチンは腎臓によって排出され、腎毒性があることから、頻回に血液検査値をモニタリングし、投与量を調節すること。</p> <p>クリアチンクリアランスに基づき、投与量を調節することが推奨される。</p> <p>クリアチンクリアランス カルボプラチン投与量</p> <table border="0"> <tr> <td>&gt; 40 mL/min.</td> <td>400 mg/m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>20 - 39 mL/min.</td> <td>250 mg/m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>0 - 19 mL/min.</td> <td>150 mg/m<sup>2</sup></td> </tr> </table> <p>小児用量: 小児への投与に関する十分なデータがないため、小児に対する推奨用量は確立されていない。</p>	> 40 mL/min.	400 mg/m <sup>2</sup>	20 - 39 mL/min.	250 mg/m <sup>2</sup>	0 - 19 mL/min.	150 mg/m <sup>2</sup>
	> 40 mL/min.	400 mg/m <sup>2</sup>						
20 - 39 mL/min.	250 mg/m <sup>2</sup>							
0 - 19 mL/min.	150 mg/m <sup>2</sup>							
備考	食道癌の効能・効果については、承認されていない。							
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容]							

<p>国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	米国	<p>ガイドライ ン名</p> <p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for Esophageal Cancer. Version 2, 2013<sup>20)</sup></p>
		<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p> <p>術前化学放射線療法（カテゴリー1） 根治的化学放射線療法(カテゴリー2A) 転移症例に対する化学療法</p>
		<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p> <p>記載なし</p>
		<p>ガイドライン の根拠論文</p> <p>文献 1)-5)</p>
		備考
	英国	<p>ガイドライ ン名</p> <p>Oesophageal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</p>
		<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p> <p>術前化学放射線療法 根治的化学放射線療法</p>
		<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p> <p>記載なし</p>
		<p>ガイドライン の根拠論文</p> <p>文献 1)-4)</p>
		備考
	独国	<p>ガイドライ ン名</p> <p>英国に同じ</p>
		<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>
		<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>
		<p>ガイドライン の根拠論文</p>
		備考
	仏国	<p>ガイドライ ン名</p> <p>英国に同じ</p>

		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	
	加国	ガイドライン名	英国に同じ
		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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	英国に同じ
		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	

### 3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 海外における臨床試験は PubMed で“carboplatin and esophageal cancer”で検索。第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験を中心に文献を選定した。国内における報告は医中誌 Web で”カルボプラチン 食道癌”で検索。本邦の症例報告・ケースシ

リーズを選択した。

<海外における臨床試験等>

1) Van Meerten E et al. Neo adjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. Br J Cancer 2006; 94: 1389-1394<sup>1)</sup>

切除可能食道癌 (T2-3 N0-1 M0) 54 例 (腺癌 41 例、扁平上皮癌 12 例、大細胞癌 1 例) を対象に、パクリタキセル (以下、「PTX」) と本薬との併用投与の有効性及び安全性の評価を目的として、PTX と本薬との併用投与 (PTX 50mg/m<sup>2</sup> の 1 週間隔投与、本薬 AUC=2mg/ml・min の 1 週間隔投与) と放射線 (計 41.4Gy) 照射を併用する化学放射線療法後に手術を行った第 II 相試験が実施された。

有効性について、内視鏡判定による奏効率は 63%、pCR 率は 25%、追跡期間の中央値 23.2 カ月の時点で OS は中央値には到達しておらず、予測される 1、2 及び 3 年生存率はそれぞれ 82、65 及び 56%であった。

安全性について、術前の治療を完遂した 53 例において、Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少 24.5%、好中球減少 15.1%、食道炎 7.5%、血小板減少 1.9%であった。なお、1 例は 2 コース目の化学療法後に心停止により死亡した。また、手術後の院内死亡率は 7.7%であり、縫合不全 2 例、脳卒中、敗血症各 1 例であった。

2) Wang H et al. A phase II study of paclitaxel, carboplatin, and radiation with or without surgery for esophageal cancer. J Thorac Oncol 2007; 2: 153-157<sup>2)</sup>

食道癌 (Manual for Staging of American Joint Committee on Cancer, Fourth Edition stage II-IV) 50 例 (腺癌 34 例、扁平上皮癌 16 例) を対象に、PTX と本薬との併用投与の有効性及び安全性の評価を目的として、PTX と本薬との併用投与 (PTX 30mg/m<sup>2</sup> の週 2 回投与、本薬 AUC=1.5 mg/ml・min の週 1 回投与) と放射線 (計 45Gy) 照射を併用する化学放射線療法後に手術または追加化学療法を行った第 II 相試験が実施された。

有効性について、奏効率は 43%、CR 率は 26%、追跡期間の中央値 32 カ月の時点で遠隔転移例の OS は 12 ヶ月、局所進行例の OS は 44 ヶ月であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、悪心 19%、食道炎 9%、好中球減少 4%であった。

3) Hagen P et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012; 366: 2074-2084<sup>3)</sup>

切除可能食道癌 368 例 (腺癌 75%、扁平上皮癌 23%) に対して術前化学放射線療法 (PTX 50mg/m<sup>2</sup> + 本薬 AUC=2mg/ml・min の週 1 回投与 + RT

41.4Gy/23fr) + 外科手術と外科手術単独治療の有効性と安全性を比較した第Ⅲ相試験で、R0 切除率 (92 vs 69%,  $p < 0.001$ )、全生存期間 (49.4 vs 24.0 ヶ月,  $p = 0.003$ ) において術前化学放射線治療 + 外科手術群が有意に良好であった。

安全性について、術前化学放射線治療群の Grade3 以上の毒性については、白血球減少 6%、食欲不振 5%、食道炎 1%、悪心・嘔吐 1%などと軽微であった。

4) Safran H et al. Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 391-395<sup>4)</sup>

切除可能食道胃癌 (T2-4 N1-3 M0) 60 例 (腺癌 48 例、扁平上皮癌 12 例) を対象に、セツキシマブ (以下、「Cet」) と PTX と本薬との併用投与の有効性及び安全性の評価を目的として、Cet と PTX と本薬との併用投与 (Cet 250mg/m<sup>2</sup>、PTX 50mg/m<sup>2</sup> の 1 週間隔投与、本薬 AUC=2mg/ml・min の 1 週間隔投与) と放射線 (計 50.4Gy) 照射を併用する化学放射線療法第Ⅱ相試験が実施された。

有効性について、内視鏡判定による CR 率は 70%、pCR 率は 27%であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 13.3%、貧血 11.6%、食道炎 15%、皮疹 23.3%であった。

5) El-Rayes BF et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 960-965<sup>5)</sup>

切除可能および切除不能食道癌 (stage II A-IV) 35 例 (腺癌 22 例、扁平上皮癌 13 例) を対象に、PTX と本薬との併用投与の有効性及び安全性の評価を目的として、PTX と本薬 (PTX 200mg/m<sup>2</sup> の 3 週間隔投与、本薬 AUC=5mg/ml・min の 3 週間隔投与) を併用する化学療法を行った第Ⅱ相試験が実施された。

有効性について、奏効率は 43%、pCR 率は 25%、OS は 9 ヶ月、1 及び 2 年生存率はそれぞれ 43 及び 17%であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 30.3%、貧血 15.1%、筋肉痛 15.1%、血小板減少 6.0%であった。

<日本における臨床試験等\* >

国内では、本薬を投与した報告として、食道癌患者に対する術前補助化学療法または化学放射線療法に関するケースシリーズが 2 報 (そのうち 1 報は学会抄録)<sup>6-7)</sup>、術後補助化学放射線療法に関するケースシリーズが 1 報 (学会抄録)<sup>8)</sup>、手術不能食道癌に対する化学療法または化学放射線療法に関するケースシリーズ又は症例報告が 7 報<sup>9-15)</sup> (そのうち 5 報は学会抄録) があった。これらの

報告では本薬が単独又は併用で投与され、完全奏効（CR）を含む腫瘍の縮小が確認されたこと、有害事象は許容範囲内であったことが記載されている。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

## （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。

Ekman S, Dreilich M, Lennartsson J, et al. esophageal cancer: current and emerging therapy modalities. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2008; 8 : 1433-1448<sup>16)</sup>

食道癌に対する治療を記載した総説である。

食道癌の姑息的治療においては、嚥下障害の軽減、栄養摂取の維持など患者 QOL の維持が目的であることが記載されている。単剤での化学療法は奏効率も低く効果持続期間が数カ月と短期間ではあるが、患者 QOL が改善することが記載されている。遠隔転移を有する患者に対して姑息的治療に使用する薬剤として、CDDP、ビンデシン及び本薬が記載されている。

## （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

### 1) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Treatment<sup>17)</sup>

食道癌の治療に使用する薬剤として、5-FU、CDDP、本薬、オキサリプラチン、PTX、ドセタキセル、イリノテカン、カペシタビン、マイトマイシンが記載されている。

### 2) Cancer Research UK<sup>18)</sup>

食道癌の治療に使用する薬剤として、5-FU、エピルビシン、CDDP、マイトマイシン、タキソール、イリノテカン、ビノレルビン、オキサリプラチンが記載されている。

<日本における教科書等>

### 1) 新臨床腫瘍学 改訂第3版<sup>19)</sup>

術前化学放射線療法において、本薬とパクリタキセルを併用した化学放射線療法について有効性を示した報告があ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

<海外におけるガイドライン等>

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology for Esophageal Cancer. Version 2, 2013*<sup>20)</sup>

食道癌に対する化学療法として、本薬については、以下の内容が推奨されている。

術前化学放射線療法に使用される化学療法

- ・ 本薬+PTX (Category 1)
- ・ 本薬+ 5-FU (Category 2B)

根治治療を目的とした化学放射線療法に使用される化学療法

- ・ 本薬 + PTX (Category 2A)

再発又は局所進行食道癌に対する化学療法

First line

- ・ 本薬+ドセタキセル+5-FU (Category 2B)

<日本におけるガイドライン等>

1) 食道癌診断・治療ガイドライン 2012年4月版 日本食道学会／編<sup>21)</sup>

根治的放射線療法は、内視鏡的治療の対象となる早期癌と遠隔転移を有する症例を除く全ての症例で適応となり得るが、特に手術に適さないかあるいは手術を希望しない症例に対して推奨される。根治的放射線療法で用いる化学療法は、5-FU と CDDP との併用投与が標準とされているが、国内での投与法は一定していない。

術前化学放射線療法に関しては、本邦で有効性や安全性を評価したランダム化試験はなく、現時点で術前治療として推奨するだけの十分な根拠は得られていないとされている。

化学療法単独での適応は遠隔転移を有する症例や術後の遠隔再発例に限られる。現在では 5-FU と CDDP との併用投与が最も汎用されているが、生存期間延長のエビデンスは明確ではなく、姑息的な治療としての位置付けである。海外では PTX、イリノテカン、ゲムシタビンなど、国内ではネダプラチンなどを用いた併用投与も試みられているが、まだ大規模な第Ⅲ相試験の報告はなく、標準的治療法に位置付けされている 5-FU と CDDP との併用投与を上回るメリットは未だ証明されていないことが記載されている。

(5) 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 (上記 (1) 以外) について

なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・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)

食道癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

術前化学放射線療法あるいは根治的化学放射線療法として、パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして  $AUC=2\text{mg/ml} \cdot \text{min}$  を投与し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

#### 【設定の妥当性について】

海外臨床試験において、本薬はさまざまな投与量で用いられているものの、本薬  $AUC=2\text{mg/ml} \cdot \text{min}$  の1週間隔投与の海外の臨床試験成績で一定の有用性が示唆されていること、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容、並びに、本薬  $AUC=2\text{mg/ml} \cdot \text{min}$  の1週間隔投与は、本邦で他癌腫の用法・用量として一定の安全性情報が蓄積されていること等を踏まえて、食道癌に対する術前化学放射線療法または根治的化学放射線療法の治療選択肢の一つとして、本薬  $AUC=2\text{mg/ml} \cdot \text{min}$  の1週間隔投与の有用性は、医学薬学上公知であると考えことから、当該用法・用量を設定とすることが妥当と判断した。

#### <臨床的位置づけについて>

食道癌に対する化学療法は、根治を目的とした①術前・術後に行われる補助化学療法、②術前に行われる化学放射線療法、③根治的化学放射線療法、④手術もしくは化学放射線療法後の再発例又は遠隔転移例を対象に行われる化学療法に大別されることから、①～④に対する本薬の有効性について検討した。

#### ①術前・術後補助化学療法

海外では、教科書及び診療ガイドライン等で、術前・術後補助化学療法は、食道癌の治療体系に位置付けられていない。

本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン（2012年4月版）<sup>21)</sup>において、国内第Ⅲ相試験の結果から術前補助化学療法として5-FUとCDDPとの併用投与が全生存期間が有意に改善すると記載されている<sup>22)</sup>。一方、術後補助化学療法については、治癒切除例の全生存率を向上させるという根拠はないとの記載があるが、国内第Ⅲ相試験の結果からリンパ節転移陽性症例に対する再発予防効果は明らかにされている<sup>23)</sup>。本薬の術前・術後補助化学療法としての報告は、症例報告が1報あるのみである<sup>6)</sup>。

#### ②術前化学放射線療法

海外では、外科手術前に化学放射線療法を行う術前化学放射線療法につい

て、手術単独に比して有意に生存に寄与したとするメタ・アナリシスの結果が報告されており<sup>24)</sup>、術前補助化学放射線療法が積極的に行われている。海外では、本薬を投与した術前化学放射線療法として「3.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載した臨床試験成績<sup>1-3)</sup>が報告されており、NCCNガイドラインにおいても、PTXと本薬との併用投与、及びフッ化ピリミジン系薬剤とCDDPまたはオキサリプラチンの併用投与が推奨されている。

一方、本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン（2012年4月版）<sup>21)</sup>において、術前化学放射線療法については、わが国において推奨するだけの十分な根拠はないと記載されており、本薬の術前化学放射線療法としての報告は、症例報告が1報あるのみである<sup>7)</sup>

### ③根治的放射線療法

海外では、「3.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載した臨床試験成績<sup>4)</sup>が報告されており、NCCNガイドラインにおいては、根治的放射線療法における化学療法として、PTXと本薬との併用投与、及びフッ化ピリミジン系薬剤とCDDPまたはオキサリプラチンの併用投与が推奨されている。

本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン（2012年4月版）<sup>21)</sup>において、根治的放射線療法については、5-FUとCDDPとの併用投与が標準的であると記載されているが、本薬の記載はない。また、根治を目指した放射線療法として、本薬を用いた公表文献も確認されていない。

### ④再発又は遠隔転移を有する食道癌に対する化学療法における評価

海外では、「3.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載した臨床試験成績<sup>5)</sup>が報告されており、NCCNガイドラインでは再発又は局所進行食道癌における化学療法として、本薬を含む化学療法も推奨レジメンの1つとしている。ただし、本薬とドセタキセル+5-FUとの併用療法であり、本対象例におけるこの3剤併用療法の経験や実績は少なく、今回の要望対象とはしない。

本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン（2012年4月版）<sup>21)</sup>において、化学療法については、5-FUとCDDPとの併用投与が標準的であると記載され

ているが、本薬の記載はない。本薬の化学療法としての報告は、症例報告が 1 報あるのみである<sup>15)</sup>。

① -④の内容より、以下のように考える。

悪性腫瘍である食道癌に対する化学療法・化学放射線療法の主目的は根治ならびに延命であることを踏まえ、本薬投与時の延命効果等の臨床的有用性が検証される方が望ましい。その一方で、食道癌に対して、これまでに得られている臨床試験成績等に基づき、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドライン等で本薬が、術前化学放射線療法あるいは根治的放射線療法としての治療選択肢の一つとして位置付けられ、実際に本邦での他癌種に対する臨床使用実態が確認されていることも踏まえると、食道癌に対する本薬投与による有効性・安全性は医学薬学上公知と判断しても差し支えないと考える。

一方、海外臨床試験で本薬投与による一定の有効性が示されており、当該試験成績に基づき国際的な教科書及び海外の診療ガイドライン等で本薬の使用が推奨されているものの、国内においては、本薬に関する臨床試験及び症例報告等の公表文献から臨床使用実態はないと考えること、及び国内診療ガイドラインの記載内容等を踏まえると、日本人に対する本薬の有効性は認知されていないと考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 切除可能食道癌に対する PTX、CBDCA と根治的放射線同時併用療法の有効性、安全性を評価する第 II 相試験

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Meerten E et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. British journal of Cancer 2006; 94: 1389-94
- 2) Wang H et al. A phase II study of paclitaxel, carboplatin, and radiation with or without surgery for esophageal cancer. J Thorac Oncol 2007; 2: 153-7
- 3) Hagen P et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012; 366: 2074-84
- 4) Safran H et al. Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70: 391-395
- 5) El-Rayes BF et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer. Ann

Oncol 2004; 15: 960-965

- 6) 田中 洋一 他. カルボプラチン・ビンデシンによる食道癌術前化学療法 日本癌治療学会雑誌 1993; 9 1468
- 7) 田代 亜彦 他. 最近 10 年間の当科における食道癌外科治療成績の変遷 Carboplatin 併用照射療法と 3 領域郭清導入の効果 日本臨床外科学会雑誌 1995; 10: 2019-2024
- 8) 田代 亜彦 他. QOL を考慮した食道癌手術後合併療法 CBDCA・放射線併用療法 日本胸部外科学会雑誌 1995; 9: 1465
- 9) 森田 勝 他. 食道扁平上皮癌症例に対する放射線・カルボプラチン(少量分割連日投与)併用療法 日本消化器外科学会雑誌 1993; 6: 1612
- 10) 高邑 明夫 他. 食道癌に対するカルボプラチン同時併用放射線治療 初期効果と副作用の分析 臨床放射線 1993; 8: 881-885
- 11) 鴻江 俊治 他. 放射線・Carboplatin(少量分割連日投与)併用療法による食道癌の治療癌と化学療法 1995; 9: 1652-1656
- 12) 斎藤 貴生 他. A3 食道癌に対する carboplatin 又は cisplatin+5FU(少量分割連日投与)・放射線併用療法の治療効果 日本消化器外科学会雑誌 1997; 5: 1036
- 13) 大野 真司 他. 非切除食道癌に対する放射線・カルボプラチン (少量分割連日投与)併用療法の治療成績 日本消化器外科学会雑誌 1994; 27: 1158
- 14) 城間 伸雄 他. 非切除食道癌に対する放射線・カルボプラチン併用療法及び放射線・シスプラチン・5-FU 併用療法(少量分割連日投与) 日本消化器外科学会雑誌 1997; 2: 391
- 15) 松井 恒志 他. Carboplatin/Paclitaxel(CBDCA/PTX)療法が著効を示した食道癌の 1 例 日本臨床外科学会雑誌 2011; 10: 630
- 16) Ekman S et al. esophageal cancer: current and emerging therapy modalities. Expert Rev. Anticancer Ther 2008; 8: 1433-48
- 17) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Cancer Information (Internet) Available from : <<http://www.mskcc.org/>>
- 18) Cancer Research UK. (Internet) Available from : <<http://www.cancerresearchuk.org/>>
- 19) 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第 3 版 南江堂; 381-387
- 20) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for Esophageal Cancer. Version 2, 2013
- 21) 日本食道学会／編食道癌診断・治療ガイドライン 2012 年 4 月版
- 22) Ando N. et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). Ann Surg Oncol 2012; 19: 68-74
- 23) Ando N. et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study--JCOG9204. J Clin Oncol 2003; 21: 4592-4596
- 24) Gebiski V et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in

oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 226-234