

資料 4 - 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
再発又は難治性の胚細胞腫瘍

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	日本泌尿器科学会、精巣腫瘍患者友の会（J-Tag）	
要望内容	効能・効果	転移を有する精巣癌 性腺外胚細胞腫
	用法・用量	卵巣癌、非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌、 <u>転移を有する精巣癌、性腺外胚細胞腫には A 法を使用し</u> 、乳癌には A 法又は B 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/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。 なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	要望効能・効果の表記は「転移を有する精巣癌、性腺外胚細胞腫」であるが、国内外の臨床試験等はいずれも胚細胞腫瘍を対象としており、欧米等の診療ガイドライン及び教科書においては、発生部位に関わらず胚細胞腫瘍として記載されていることを踏まえ、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、「胚細胞腫瘍」に関する検討を行った。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

検討会議は、「胚細胞腫瘍」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に

重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等 6 カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米等において標準的療法に位置付けられており、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。したがって、検討会議は、「ウ 欧米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」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
<p>効能・効果</p>	<p>パクリタキセルは、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される。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、標準的なドキシロビシンを含む併用化学療法投与後に連続してパクリタキセルを投与する。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一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、パクリタキセルの有用性が特に示された（臨床試験：乳癌の項参照）。</p> <p>パクリタキセルは、併用化学療法が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>パクリタキセ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>パクリタキセルは、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>小児におけるパクリタキセルの有効性及び安全性は確立されていない。</p>
<p>用法・用量</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（polyvinylchloride、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</p>

DEHP[di-(2-ethylhexyl)phthalate]が、患者の体内に入るのを最小限にするため、希釈したパクリタキセル溶液は瓶（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。

重度の過敏反応の発現を防止するために、パクリタキセル投与前に全ての患者には必ず前投薬を行うこと。前投薬としては、パクリタキセル投与約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。

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）。

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）。

A パクリタキセル $175\text{mg}/\text{m}^2$ を3時間点滴静注し、その後シスプラチン $75\text{mg}/\text{m}^2$ を投与するレジメン

B パクリタキセル $135\text{mg}/\text{m}^2$ を24時間持続点滴静注し、その後シスプラチン $75\text{mg}/\text{m}^2$ を投与するレジメン

2) 化学療法既治療の卵巣癌患者に対して、パクリタキセ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パクリタキセル135又は $175\text{mg}/\text{m}^2$ の3時間点滴静注を3週間毎に繰り返す法である。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）。

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パクリタキセル $175\text{mg}/\text{m}^2$ の3時間点滴静注を3週間毎に合計4コース実施するレジメンが推奨される。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）。

2) 初回化学療法が無効あるいは補助化学療法から6カ月以内に再発した乳癌患者では、パクリタキセル $175\text{mg}/\text{m}^2$ の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。

非小細胞肺癌（NSCLC）患者では、パクリタキセル $135\text{mg}/\text{m}^2$ の24時間持続点滴静注後にシスプラチン $75\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

エイズ関連のカポジ肉腫の患者では、パクリタキセル $135\text{mg}/\text{m}^2$ の3時間点滴静注を3週間毎又は、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 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(100mg/m²、2週間毎)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。

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。

- 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1,000cells/mm³である場合に限り、パクリタキセ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パクリタキセルの投与量を20%減量する(好中球数<500cells/mm³で1週間又はそれ以上持続)。
- 4) 臨床適用の指示どおりに、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1,500cells/mm³及び血小板数が少なくとも100,000 cells/mm³になるまで、パクリタキセルの投与は反復すべきでない。また、パクリタキセルは投与前又は投与後の好中球数が1,000cells/mm³未満である場合、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。パクリタキセルでの治療中に重度の好中球減少(好中球数<500cells/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。この神経毒性の発現率及び好中球減少の重症度は、用量依存的に増加する。

肝障害：肝障害の患者では毒性、特にGrade 3~4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	パクリタキセル 推奨用量 ^c

	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">24 時間点滴静注</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><2×ULN</td> <td>かつ</td> <td>≤1.5mg/dL</td> <td>135mg/m²</td> </tr> <tr> <td>2 - <10×ULN</td> <td>かつ</td> <td>≤1.5mg/dL</td> <td>100mg/m²</td> </tr> <tr> <td><10×ULN</td> <td>かつ</td> <td>1.6-7.5mg/dL</td> <td>50mg/m²</td> </tr> <tr> <td>≥10×ULN</td> <td>又は</td> <td>>7.5mg/dL</td> <td>投与すべきでない</td> </tr> <tr> <th colspan="4">3 時間点滴静注</th> </tr> <tr> <td><10×ULN</td> <td>かつ</td> <td>≤1.25×ULN</td> <td>175mg/m²</td> </tr> <tr> <td><10×ULN</td> <td>かつ</td> <td>1.26-2.0×ULN</td> <td>135mg/m²</td> </tr> <tr> <td><10×ULN</td> <td>かつ</td> <td>2.01-5.0×ULN</td> <td>90mg/m²</td> </tr> <tr> <td>≥10×ULN</td> <td>又は</td> <td>>5.0×ULN</td> <td>投与すべきでない</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	24 時間点滴静注				<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
24 時間点滴静注																																									
<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																																						
承認年月 (または米国における開発の有無)	胚細胞腫瘍の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない] (2012 年 4 月 18 日現在)。																																								
備考																																									
2) 英国 ²⁾																																									
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 (>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が適応とな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 (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： 表 1：前投薬スケジュール</p> <table border="1" data-bbox="434 640 1343 927"> <thead> <tr> <th>前投薬</th> <th>用量</th> <th>前投与のタイミング</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>デキサメタゾン</td> <td>20mg 経口投与*又は静脈内投与</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>ジフェンヒドラミン***</td> <td>50mg 静脈内投与</td> <td>パクリタキセル投与の 30～60 分前</td> </tr> <tr> <td>シメチジン又はラニチジン</td> <td>300mg 静脈内投与 50mg 静脈内投与</td> <td>パクリタキセル投与の 30～60 分前</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 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)</p> <p>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。</p> <p>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</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
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											

	<p>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週間間隔で繰り返す（4.5と5.1章を参照）。</p> <p>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。</p> <p>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/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週間間隔で繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>エイズ関連カポジ肉腫：パクリタキセル 100mg/m²を3時間かけて点滴静注し、2週間間隔で繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>用量調節：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$\geq 1.5 \times 10^9/L$（カポジ肉腫患者は$\geq 1 \times 10^9/L$）及び血小板数が$\geq 100 \times 10^9/L$（カポジ肉腫患者は$\geq 75 \times 10^9/L$）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$< 0.5 \times 10^9/L$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）	胚細胞腫瘍の効能・効果については、承認されていない[開発を行っていない]（2012年4月18日現在）。
備考	
3) 独国 ³⁾	
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	胚細胞腫瘍の効能・効果については、承認されていない[開発を行っていない]（2012年4月18日現在）。

開発の有無)	
備考	
4) 仏国 ⁴⁾	
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)	胚細胞腫瘍の効能・効果については、承認されていない[開発を行っていない]（2012年4月18日現在）。
備考	
5) 加国 ⁵⁾	
効能・効果	<p>タキソール（パクリタキセル）は、単独又は併用で、卵巣癌、乳癌、肺癌、及びエイズ関連カポジ肉腫の治療に適用される。</p> <p>卵巣癌</p> <ul style="list-style-type: none"> - 他の化学療法剤との併用における一次療法 - 標準療法に不応の転移性卵巣癌に対する二次療法 <p>乳癌</p> <ul style="list-style-type: none"> - 標準的な併用化学療法後に投与されるリンパ節転移陽性乳癌の補助化学療法。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、パクリタキセルの有用性が特に示された（臨床試験：乳癌の項参照）。 - 標準療法に不応の転移性乳癌の二次療法 <p>肺癌</p> <ul style="list-style-type: none"> - 進行非小細胞肺癌の一次療法 <p>カポジ肉腫</p> <ul style="list-style-type: none"> - 進行のリポソーマルアントラサイクリン抵抗性のエイズ関連カポジ肉腫の治療
用法・用量	<p>注意：可塑化されたポリ塩化ビニルに希釈前の溶液を接触させないこと。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、希釈したパクリタキセル溶液は瓶（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>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。</p> <p>PVCコーティングされた短いチューブを組み込んだIVEX-2フィルターのようなフィルター装置の使用においてDEHPの著しい浸出はなかった。</p> <p>重度の過敏反応のリスクを軽減するために、パクリタキセ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、パクリタキセル投与約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>転移性卵巣癌</p> <p>進行卵巣癌患者の一次治療として、パクリタキセル175mg/m²の3時間点滴静注とシスプラチン75mg/m²、3週間毎の併用投与が推奨される。併用する場合、パクリタキセルはシスプラチンの前に投与すること。化学療法既治療患者に対して、175mg/m²の3時間点滴静注を3週間毎に繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>乳癌</p> <p>リンパ節転移陽性乳癌患者の補助化学療法には、標準的な併用療法後にパクリタキセル175mg/m²の3時間点滴静注を3週間毎に合計4コース実施するレジメンが推奨される。</p> <p>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、パクリタキセル175mg/m²の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</p> <p>パクリタキセル175mg/m²の3時間点滴静注後にシスプラチンを投与する併用療法を3週間毎に施行するレジメンが推奨される。</p> <p>好中球数が少なくとも1,500cells/mm³及び血小板数が少なくとも100,000cells/mm³になるまで、パクリタキセルの投与は反復すべきでない。パクリタキセルでの治療中に重度の好中球減少（好中球数<500cells/mm³）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。</p> <p>エイズ関連カポジ肉腫</p> <p>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週間毎で投与すること（dose intensity: 45～50mg/m²/week）。これら</p>
--	---

	<p>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> <ol style="list-style-type: none"> 1) 3種の前投薬のうち、デキサメタゾンの投与量を10mg経口に減量する。 2) 好中球数が少なくとも1,000cells/mm³である場合に限り、パクリタキセ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パクリタキセルの投与量を20%減量(好中球数<500cells/mm³で1週間又はそれ以上持続)。 4) 臨床適用の指示どおりに、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)併用療法を開始する。
承認年月(または加国における開発の有無)	胚細胞腫瘍の効能・効果については、承認されていない[開発を行っていない](2012年4月18日現在)。
備考	
6) 豪州 ⁶⁾	
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. パクリタキセルは、白金製剤との併用で卵巣癌の一次療法に適用される。 2. パクリタキセルは、標準療法に不応の転移性卵巣癌の治療に適用される。 3. パクリタキセルは、標準療法に不応の転移性乳癌の治療に適用される。 4. パクリタキセルは、ドキソルビシン及びシクロホスファミド投与後に、リンパ節転移陽性の乳癌の補助化学療法に適用される。 5. パクリタキセルは、HER2陽性かつ転移性乳癌に対する前治療歴のない患者において、トラスツズマブとの併用で転移性乳癌の治療に適用される。 6. パクリタキセルは、補助化学療法/術前補助化学療法後に再発した切除不能、局所再発又は転移性乳癌の治療に適用される。前化学療法は臨床的に禁忌でない限りアントラサイクリンを含むこと。 7. パクリタキセルは、非小細胞肺癌の治療に適用される。

<p>用法・用量</p>	<p>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、パクリタキセル投与約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分前にプロメタジン25～50mg、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>固形癌患者の治療には、好中球数が少なくとも$1,500\text{cells}/\text{mm}^3$ 及び血小板数が少なくとも$100,000\text{cells}/\text{mm}^3$になるまで、パクリタキセルの投与は反復すべきでない。重度の好中球減少（好中球数$<500\text{cells}/\text{mm}^3$）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。この神経毒性の発現率及び好中球減少の重症度は、用量依存的に増加する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 卵巣癌の一次療法に対する推奨用量 <ol style="list-style-type: none"> (a) パクリタキセル$175\text{mg}/\text{m}^2$の3時間点滴静注とその後のシスプラチン$75\text{mg}/\text{m}^2$を3週間隔で投与を繰り返す。 (b) パクリタキセル$135\text{mg}/\text{m}^2$の24時間持続点滴静注とその後のシスプラチン$75\text{mg}/\text{m}^2$を3週間隔で投与を繰り返す。 2. 卵巣癌及び乳癌の2次療法として、パクリタキセルの推奨用量は、$175\text{mg}/\text{m}^2$の3時間点滴静注を3週間隔で投与を繰り返す。 3. 非小細胞肺癌に対する一次又は二次療法 パクリタキセルの推奨用量は、$175\text{mg}/\text{m}^2$の3時間点滴静注を3週間隔で投与を繰り返す。 4. リンパ節転移陽性の乳癌 ドキシソルピシン及びシクロホスファミドの併用療法後に、パクリタキセル$175\text{mg}/\text{m}^2$の3時間点滴静注を3週間隔で4コース投与を繰り返す。 5. HER2陽性の乳癌 パクリタキセル$175\text{mg}/\text{m}^2$を3時間点滴静注し、3週間休薬を6サイクル投与する。ハーセプチンは、初回投与時には$4\text{mg}/\text{kg}$（体重）、その後は$2\text{mg}/\text{kg}$を疾患の進行まで1週間隔で静脈内投与する。 6. 転移性乳癌 1日目にパクリタキセル$175\text{mg}/\text{m}^2$の3時間点滴静注し、1日目及び8日目にゲムシタビン$1,250\text{mg}/\text{m}^2$の30分点滴静注を21日毎に行う。患者毎の毒性発現に応じてサイクル間又はサイクル内における減量を適用する。
--------------	--

	<p>乳癌に対してパクリタキセルとの併用でゲムシタビンの投与を受ける患者は、サイクル開始前に絶対的顆粒球数が少なくとも1,500cells/mm³及び血小板数100,000cells/mm³とすること。血液毒性とサイクル内におけるゲムシタビンの用量調節について下表に示す。</p> <table border="1" data-bbox="434 389 1347 584"> <thead> <tr> <th>絶対的顆粒球数 (×10⁹/L)</th> <th></th> <th>血小板数 (×10⁹/L)</th> <th>ゲムシタビン投与量 (Day1に対する%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,200以上</td> <td>及び</td> <td>75以上</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>1,000-1,200未満</td> <td>又は</td> <td>50-75未満</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>700-1,000未満</td> <td>及び</td> <td>50以上</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>700未満</td> <td>又は</td> <td>50未満</td> <td>Hold*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*次回のサイクルのDay1に治療を再開する</p> <p>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（静脈内投与に関する注意及び下記注意を参照）。</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（polyvinylchloride、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、希釈したパクリタキセル溶液は瓶（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。PVCコーティングされた短いチューブを組み込んだIVEX-2フィルターのようなフィルター装置の使用においてDEHPの著しい浸出はなかった。静脈内投与に関する注意を参照すること。</p>	絶対的顆粒球数 (×10 ⁹ /L)		血小板数 (×10 ⁹ /L)	ゲムシタビン投与量 (Day1に対する%)	1,200以上	及び	75以上	100	1,000-1,200未満	又は	50-75未満	75	700-1,000未満	及び	50以上	50	700未満	又は	50未満	Hold*
絶対的顆粒球数 (×10 ⁹ /L)		血小板数 (×10 ⁹ /L)	ゲムシタビン投与量 (Day1に対する%)																		
1,200以上	及び	75以上	100																		
1,000-1,200未満	又は	50-75未満	75																		
700-1,000未満	及び	50以上	50																		
700未満	又は	50未満	Hold*																		
承認年月（または豪州における開発の有無）	胚細胞腫瘍の効能・効果については、承認されていない[開発を行っていない]（2012年4月18日現在）。																				
備考																					

（2） 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for Testicular Cancer. Version 1, 2012 ⁷⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発精巣腫瘍
用法・用量	再発精巣腫瘍

<p>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>TIP レジメン⁸⁾ 本薬 250mg/m² の 24 時間持続点滴静注 day1 イホスファミド 1,500mg/m² day2～5 シスプラチン 25mg/m² day2～5 3 週間毎投与</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kondagunta GV <i>et al.</i> Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumores. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2005; 23: 6549-55⁸⁾
<p>備考</p>	
<p>2) 英国</p>	
<p>ガイドライン名</p>	<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Management of adult testicular germ cell tumours March 2011⁹⁾</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>再発精巣胚細胞腫瘍</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>TIP レジメン 本薬 250mg/m² の 24 時間持続点滴静注 day1 イホスファミド 1,200mg/m² day2～6 シスプラチン 20mg/m² day2～6 3 週間毎投与¹⁰⁾ 又は 本薬 175mg/m² の 3 時間持続点滴静注 day1 イホスファミド 1,000mg/m² day1～5 シスプラチン 20mg/m² day1～5 3 週間毎投与¹¹⁾</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Motzer RJ <i>et al.</i> Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2000; 18: 2413-8¹⁰⁾ • Mead GM <i>et al.</i> A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. <i>British Journal of Cancer</i> 2005; 93: 178-84¹¹⁾
<p>備考</p>	
<p>3) 独国</p>	
<p>ガイドライン名</p>	<p>European Association of Urology : Guidelines on Testicular Cancer</p>

	(UPDATE MARCH 2011) ¹²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発又は難治性の胚細胞腫瘍
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	TIP レジメン (3 週間毎投与) 本薬 250mg/m ² の 24 時間持続点滴静注 day1 ^{XX} イホスファミド 1,500mg/m ² day2~5 [†] シスプラチン 25mg/m ² day2~5* ^{XX} MRC スケジュールは本薬 175mg/m ² 、3 時間点滴静注を使用する。 [†] メスナを予防投与する。 *輸液を投与する。
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Kondagunta GV <i>et al.</i> Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumores. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2005; 23: 6549-55⁸⁾ • Motzer RJ <i>et al.</i> Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2000; 18: 2413-8¹⁰⁾ • Mead GM <i>et al.</i> A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. <i>British Journal of Cancer</i> 2005; 93: 178-84¹¹⁾
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	European Association of Urology : Guidelines on Testicular Cancer (UPDATE MARCH 2011) ¹²⁾ が該当する
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	独国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	独国と同じ
ガイドラインの根拠論文	独国と同じ
備考	
5) 加国	

ガイドライン名	Canadian Medical Association Clinical Practice Guidelines: Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer ¹³⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発又は難治性の精巣胚細胞腫瘍
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	TIP レジメン パクリタキセル 250mg/m ² の 24 時間持続点滴静注 day1 イホスファミド 1,200mg/m ² day2～6、又は 1,500mg/m ² day2～5 シスプラチン 20mg/m ² day2～6、又は 25mg/m ² ,day2～5 3 週間毎投与 ^{8)、10)} 又は 本薬 175mg/m ² の 3 時間持続点滴静注 day1 イホスファミド 1,000mg/m ² 又は 1,200mg/m ² day1～5 シスプラチン 20mg/m ² day1～5 3 週間毎投与 ^{11)、14)}
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Kondagunta GV <i>et al.</i> Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumores. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2005; 23: 6549-55⁸⁾ • Motzer RJ <i>et al.</i> Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2000; 18: 2413-8¹⁰⁾ • Mead GM <i>et al.</i> A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. <i>British Journal of Cancer</i> 2005; 93: 178-84¹¹⁾ • Mardiak J <i>et al.</i> Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of germ cell tumors: a phase II study. <i>Neoplasma</i> 2005; 52: 497-501¹⁴⁾
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし。
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	

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

要望された「胚細胞腫瘍に対するパクリタキセル（以下、「本薬」）3週間毎投与法」を含む併用化学療法に係る代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Mardiak J *et al.* Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of germ cell tumors: a phase II study. *Neoplasma* 2005; 52: 497-501¹⁴⁾

再発胚細胞腫瘍17例（性腺原発15例、後腹膜原発1例、縦隔原発1例）を対象として、TIPレジメン（本薬、イホスファミド及びシスプラチンの併用投与）の有効性及び毒性を検討する第II相試験が実施された。

用法・用量は、3週間を1コースとして、本薬175mg/m²の3時間点滴静注 day1、イホスファミド1,200mg/m²及びシスプラチン20mg/m²の静脈内投与 day1~5を行い、これを4コースまで繰り返すことと設定された。

有効性について、7/17例（41%）で完全寛解（以下、「CR」）、4例で腫瘍マーカー陰性部分寛解（以下、「PR」）が得られ、奏効率（CR+腫瘍マーカー陰性PR）は65%、2年無病生存率は47%（95%信頼区間、以下、「CI」：[23%, 71%]）であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は顆粒球減少7/17例（41%）、発熱性好中球減少5例（29%）、貧血4例（24%）、血小板減少及び悪心/嘔吐各1例（6%）であり、有害事象による投与中止はなく、治療関連死も認められなかった。

2) Mead GM *et al.* A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *British Journal of Cancer* 2005; 93: 178-84¹¹⁾

BEPレジメン後に再発した転移を有する胚細胞腫瘍43例（精巣原発37例、縦隔原発3例、後腹膜原発1例、不明2例）を対象として、二次治療におけるTIPレジメン（本薬、イホスファミド及びシスプラチンの併用投与）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、3週間を1コースとして、本薬175mg/m²の3時間点滴静注 day1、イホスファミド1,000mg/m²及びシスプラチン20mg/m²の静脈内投与 day1～5を行い、これを4コースまで繰り返すことと設定された。

有効性について、主要評価項目であるCR率は19%（8/43例）、奏効率（CR+腫瘍マーカー陰性PR）は60%（26/43例）であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象として、白血球減少64%、好中球減少70%、血小板減少35%、発熱性好中球減少28%が認められた。また、好中球減少時の感染症による治療関連死が1例認められた。有害事象による投与中止例の有無についての記載はない。

3) Motzer RJ *et al.* Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: 2413-8¹⁰⁾

再発精巣胚細胞腫瘍30例を対象として、二次治療におけるTIPレジメン（本薬、イホスファミド及びシスプラチンの併用投与）の用量、安全性及び有効性を検討する第I/II相試験が実施された。

用法・用量は、3週間を1コースとして、本薬の24時間点滴静注 day1、イホスファミド1,200mg/m²及びシスプラチン20mg/m²の静脈内投与 day2～6をG-CSFの皮下注射（day7～18）と共に行い、これを4コースまで繰り返し、残存腫瘍がある場合は切除術を施行することとされた。用量漸増部分では、本薬175mg/m²及び215mg/m²が各3例に投与され、DLTが発現しなかったことから、以降に登録された24例には本薬250mg/m²が投与された。

有効性について、23/30例（77%）でCR、1例で腫瘍マーカー陰性PRが得られ、奏効率（CR+腫瘍マーカー陰性PR）は80%であった。

化学療法後に腫瘍マーカーが陰性化した11例に対して残存病変の切除が行われた結果、10例では壊死のみが、1例では成熟奇形腫が認められた。観察期間中央値33カ月の時点で2例が再発し、22例（73%）が奏効を維持していた。

安全性について、Grade 3以上の感染症3例、Grade 3の神経障害2例、関節痛/筋肉痛2例、悪心1例が認められた。また、Grade 4の感染症により1例で投与が中止された。

4) Kondagunta GV *et al.* Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumores. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 6549-55⁸⁾

再発精巣胚細胞腫瘍46例を対象として、二次治療におけるTIPレジメン（本薬、イホ

スファミド及びシスプラチンの併用投与)の有効性を評価する第I/II相試験が実施された。

当初登録された30例の試験成績はMotzer *et al.* の報告¹⁰⁾ のとおりであり、追加登録された16例の併合結果が当該公表文献で報告された。

追加登録された16例の用法・用量は、3週間を1コースとし、本薬250mg/m²の24時間点滴静注 day1、イホスファミド1,500mg/m²及びシスプラチン25mg/m²の静脈内投与 day2～5を行い、これを4コースまで繰り返すことと設定された。

有効性について、32/46例(70%)でCRが得られた。CR例のうち3例は治療後に再発したものの、観察期間中央値69カ月の時点で29例(63%)がCRを維持していた。2年無増悪生存率は65%(95%CI:[51%,79%])であった。

安全性について、3例が有害事象(Grade 3の神経障害2例、腎毒性1例)により投与を中止した。さらに、1例でGrade 3の神経毒性が発現した。Grade 4又は5の腎障害が3例(7%)で発現し、このうち1例は治療関連死とされ、当該症例は好中球減少性敗血症に伴う急性腎不全を発現して多臓器不全により死亡した。Grade 3のトランスアミナーゼ上昇が1例で発現したが、Grade 4の肝障害は認められなかった。

<日本における臨床試験等>

本邦では、再発又は難治性の胚細胞腫瘍患者に対する、本薬3週間毎投与方法を含む併用化学療法に関する報告のうち、複数の報告で使用されたレジメンは、本薬及びイホスファミドに、白金製剤(シスプラチン又はネダプラチン)を併用投与するレジメンであった。当該レジメンについて、臨床研究2報、症例報告9報が報告されており^{15)~25)}、これらの報告において、本薬は175又は210mg/m²の3時間点滴静注、並びに175mg/m²~250mg/m²の24時間持続点滴静注で用いられ、CRを含む腫瘍の縮小、腫瘍マーカーの陰性化が認められたこと、主な有害事象としてGrade 3以上の血液毒性及びGrade 2以下の非血液毒性(神経障害等)が発現したことが記載されている。

上記の報告のうち、臨床研究の概略について、以下に示す。

1) Kawai K *et al.* Paclitaxel, Ifosfamide and Cisplatin Regimen is Feasible for Japanese Patients with Advanced Germ Cell Cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology 2003; 33: 127-31¹⁹⁾

日本人の進行胚細胞腫瘍患者8例(シスプラチン不応性3例、再発2例、肺外内臓転移を有するhigh-risk例3例)に対するTIPレジメンの実施可能性の検討が行われた。

用法・用量は、3週間を1コースとして、本薬175mg/m²の24時間点滴静注 day1、イホスファミド1,200mg/m²及びシスプラチン20mg/m²の静脈内投与 day2～6を行い、これを繰り返すことと設定された。なお、day7から毎日G-CSFを皮下投与することとされた。有効性について、5/8例(62%)でPRが得られた。

安全性について、Grade 3以上^{注)}の有害事象は白血球減少8/8例(100%)、血小板減少

5 例 (63%)、貧血 4 例 (50%)、発熱性好中球減少 3 例 (38%) であった。

2) 野本剛史 他. Paclitaxel, Ifosphamide, Nedaplatin (TIN 療法) を用いた難治性精巣腫瘍に対する救済化学療法. 日本泌尿器科学会雑誌 2006; 97: 630-5²⁵⁾

進行精巣腫瘍患者 14 例に対する本薬、イホスファミド、ネダプラチンの併用化学療法の有効性の検討が行われた。

用法・用量は、3 週間を 1 コースとして、本薬 210mg/m² の 3 時間点滴静注 day1、イホスファミド 1,200mg/m² day2~6、ネダプラチン 100mg/m² day2 に静脈内投与を行い、これを繰り返すことと設定された。

有効性について、奏効率は 57% (8/14 例) 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 14/14 例 (100%)、血小板減少 13 例 (93%)、貧血 5 例 (36%)、嘔吐 1 例 (7%) であった。

注) WHO 基準で評価された。なお、その他は、いずれも National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) ver2 に基づき評価された。

(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) Kollmannsberger C *et al.* Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors. *Cancer*. 2006; 106: 1217-26²⁶⁾

シスプラチン抵抗性精巣胚細胞腫瘍に対する治療総説。難治性精巣胚細胞腫瘍に用いられている新規薬剤として、本薬、ゲムシタビン、オキサリプラチンの単独投与又は併用レジメンに係る臨床研究成績が記載されており、再発精巣胚細胞腫瘍に対する本薬、イホスファミド及びシスプラチンの併用投与の臨床研究が実施されている旨が記載されている。

2) Nakamura T *et al.* Recent strategy for the management of advanced testicular cancer. *International Journal of Urology*. 2010; 17: 148-57²⁷⁾

進行精巣腫瘍に対する治療総説。精巣腫瘍に用いられている新規薬剤として、本薬、ゲムシタビン、イリノテカン、オキサリプラチン、ネダプラチンが挙げられており、本薬を含む併用レジメンとしては TIP レジメン等の臨床試験成績が紹介されている。また、本薬を含む併用レジメンは従来の化学療法や大量化学療法に比べて効果が高く、シスプラチン抵抗性又は再発の精巣腫瘍に対する標準的な二次治療になり得る旨が記載されている。

3) Kawai K *et al.* Current status of chemotherapy in risk-adapted management for metastatic

testicular germ cell cancer. *Cancer Science*. 2010; 101: 22-8²⁸⁾

転移を有する精巣胚細胞腫瘍の一次治療は BEP 療法が標準治療であるが、二次治療においては根治を目指した化学療法として、標準量又は大量化学療法が治療選択肢であることが記載されている。また、標準量の化学療法のうち、本薬を含むレジメンとして TIP レジメンの臨床試験成績が紹介され、他のレジメンとの無作為化比較試験は実施されていないものの、有用な救済療法である旨、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>

De Vita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer Principles & Practice of Oncology* 9th ed, Lippincott Williams & Wilkins²⁹⁾

転移を有する胚細胞腫瘍 (stage II、III) に対して一般的に用いられる化学療法レジメンの一覧において、前治療を有する場合の救済療法の一次治療として TIP レジメン (本薬 250mg/m² の 24 時間持続点滴静注 day1、イホスファミド 1,500mg/m² day2~5、シスプラチン 25mg/m² day2~5、21 日間毎、4 コース) が記載されている。また、再発又は難治性の胚細胞腫瘍における通常量の救済療法として TIP レジメン (本薬 250mg/m² 又は 175mg/m²) の臨床試験成績が記載されている。

<日本における教科書等>

新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 日本臨床腫瘍学会編³⁰⁾

再発又は治療抵抗性胚細胞腫瘍に対する救済療法の一つとして、TIP 療法 (本薬 250mg/m² day1、イホスファミド 1,500mg/m² day2~5、シスプラチン 25mg/m² day2~5、21 日間毎、4 コース) が記載されている。精巣原発の prior CR (favorable group) 症例に対する救済療法としての良好な成績が報告されており、46 例の症例に対して薬物療法及び手術で 70% の完全寛解率を示し、2 年での無病生存率は 65% であったことが記載された上で、TIP 療法は救済薬物療法のレジメンの選択肢の一つという位置付けである旨、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

<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 Testicular Cancer*. Version 1, 2012⁷⁾

再発精巣腫瘍に対する治療選択肢の一つとして、以下の内容が記載されている (いずれも Category2A)。

通常量化学療法レジメン

- VeIP レジメン (ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン)

- TIP レジメン (本薬、イホスファミド、シスプラチン)

大量化学療法レジメン

- カルボプラチン及びエトポシドの併用投与
- 本薬、イホスファミド、カルボプラチン及びエトポシドの併用投与

緩和化学療法レジメン

- ゲムシタビン及びオキサリプラチンの併用投与
- 本薬及びゲムシタビンの併用投与
- 本薬及びゲムシタビン及びオキサリプラチンの併用投与

2) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Management of adult testicular germ cell tumours March 2011⁹⁾

標準用量での救済療法のエビデンスの多くは、本薬をベースとした TIP レジメン、ビンプラスチン含有レジメン、又は VIP レジメンであること、当該レジメンについて、無作為化比較試験は実施されていないものの、TIP レジメンが使用されるようになってきていることが記載されている。また、TIP レジメンは奏効率、生存率の向上に貢献するとの報告があることも記載されている。

3) European Association of Urology : Guidelines on Testicular Cancer (UPDATE MARCH 2011)¹²⁾

一次化学療法後の再発胚細胞腫瘍に対し、シスプラチンを含む併用救済化学療法は50%の長期寛解が得られるとした上で、当該レジメンの選択肢として、VIP レジメン、VeIP レジメンと共に TIP レジメンが記載されている。

4) Canadian Medical Association Clinical Practice Guidelines: Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer¹³⁾

再発又は難治性の精巣胚細胞腫瘍に対する、標準用量の救済化学療法の選択肢として、4 コースの VIP レジメン、VeIP レジメン、TIP レジメンが記載されている。これらのレジメンでは15~60%の長期疾患コントロール率が得られていること、各レジメンの無作為化比較試験が行われていないため、いずれのレジメンが優れているかは不明であることが記載されている。

5) ESMO (European Society for Medical Oncology) clinical practice guidelines : Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up³¹⁾

一次化学療法後の再発精巣腫瘍に対する、初回の救済化学療法の選択肢として、標準用量の VIP レジメン、VeIP レジメン、TIP レジメンが記載されている。また、初回の救済療法又は初回後の第二次救済療法としての大量化学療法の有用性は証明されていない

と記載されている。また、一次化学療法不応例に対する標準治療として推奨されるレジメンはないとした上で、本薬及びゲムシタピンの併用投与をオプションとして考慮してもよい旨、記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 精巣腫瘍診療ガイドライン 2009 年版 日本泌尿器科学会/編³²⁾

救済化学療法に関して、以下の記載がある。

CQ22 : 救済化学療法として、本薬を含むレジメンは推奨されるか？

推奨グレード **B** : セミノーマ、非セミノーマともに、救済化学療法としての本薬を含むレジメン、特に **TIP** (本薬、イホスファミド、シスプラチン) 療法は、**VIP/VeIP** 療法と同等以上の効果が報告されており、**2nd line** 療法として推奨される。

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³³⁾

胚細胞腫瘍の再発例に対する化学療法として、シスプラチンにイホスファミド、エトポシド、ビンブラスチン、本薬などを併用した 3 剤併用療法等が施行される (グレード **C1**) と記載されている。

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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、臨床研究、並びに症例報告において、再発又は難治性の胚細胞腫瘍患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で、本薬 3 週間毎投与法 (175 又は 210mg/m² の 3 時間点滴静注、並びに 175~250mg/m² の 24 時間持続点滴静注) の臨床使用実態が報告されている。

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

胚細胞腫瘍に対する、本薬 3 週間毎投与法を含む併用レジメンの有効性を検討した海外臨床試験成績の概略を以下に示した (「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)。

- 1) Mardiak *et al.* の報告¹⁴⁾ では、本薬175mg/m²の3時間点滴静注 (day1)、イホスファミド1,200mg/m²及びシスプラチン20mg/m²の静脈内投与 (day1～5) により、17例のうち7例 (41%) でCRが、11例 (65%) で奏効 (CR+腫瘍マーカー陰性PR) が得られた。
- 2) Mead *et al.* の報告¹¹⁾ では、本薬175mg/m²の3時間点滴静注 (day1)、イホスファミド1,000mg/m²及びシスプラチン20mg/m²の静脈内投与 (day1～5) により、43例のうち8例 (19%) でCRが、26例 (60%) で奏効 (CR+腫瘍マーカー陰性PR) が得られた。
- 3) Motzer *et al.* の報告¹⁰⁾ では、本薬 (175～250mg/m²) の24時間点滴静注 (day1)、イホスファミド1,200mg/m²及びシスプラチン20mg/m²の静脈内投与 (day2～6) により、30例のうち23例 (77%) でCR、24例 (80%) で奏効 (CR+腫瘍マーカー陰性PR) が得られた。
- 4) Kondagunta *et al.* の報告⁸⁾ では、本薬250mg/m²の24時間点滴静注 (day1)、イホスファミド1,500mg/m²及びシスプラチン25mg/m²の静脈内投与 (day2～5) により、46例のうち32例 (70%) でCRが得られた (注：46例中30例はMotzer *et al.* の報告と同一症例)。

以上より、海外においては、再発又は難治性の胚細胞腫瘍患者に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本薬3週間毎投与法の有効性が示唆されていると考える。

また、当該試験成績に基づき、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインでは、再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する救済療法の治療選択肢の一つとして位置付けられている。

本邦においても、再発又は難治性の胚細胞腫瘍患者に対して、本薬3週間毎投与法を含む併用レジメンの臨床使用実態として、本薬及びイホスファミドに、白金製剤 (シスプラチン又はネダプラチン) を併用したレジメンの臨床研究や症例報告等の治療成績において、本薬の有効性が報告されている。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態及び国内外の教科書並びに診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、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週間毎投与法の有効性は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

再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する、本薬 3 週間毎投与法を含む併用レジメンの安全性について検討された海外臨床試験成績の概略を以下に示した (「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)。

- 1) *Mardiak et al.* の報告¹⁴⁾では、本薬 $175\text{mg}/\text{m}^2$ の3時間点滴静注 (day1)、イホスファミド $1200\text{mg}/\text{m}^2$ 及びシスプラチン $20\text{mg}/\text{m}^2$ の静脈内投与 (day1～5) によるGrade 3以上の有害事象として、17例のうち顆粒球減少7例 (41%)、発熱性好中球減少5例 (29%)、貧血4例 (24%)、血小板減少及び悪心/嘔吐各1例 (各6%) が認められた。有害事象による投与中止はなく、治療関連死も認められなかった。
- 2) *Mead et al.* の報告¹¹⁾では、本薬 $175\text{mg}/\text{m}^2$ の3時間点滴静注 (day1)、イホスファミド $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ 及びシスプラチン $20\text{mg}/\text{m}^2$ の静脈内投与 (day1～5) によるGrade 3以上の有害事象として、白血球減少64%、好中球減少70%、血小板減少35%、発熱性好中球減少28%が認められた。また、好中球減少時の感染症による治療関連死が1例認められた。
- 3) *Motzer et al.* の報告¹⁰⁾では、本薬 ($175\sim 250\text{mg}/\text{m}^2$) の24時間点滴静注 (day1)、イホスファミド $1,200\text{mg}/\text{m}^2$ 及びシスプラチン $20\text{mg}/\text{m}^2$ の静脈内投与 (day2～6) により、30例のうちGrade 3以上の感染症3例、Grade 3の神経障害及び関節痛/筋肉痛各2例、悪心1例が認められた。また、Grade 4の感染症により1例で投与が中止された。
- 4) *Kondagunta et al.* の報告⁸⁾では、本薬 $250\text{mg}/\text{m}^2$ の24時間点滴静注 (day1)、イホスファミド $1,500\text{mg}/\text{m}^2$ 及びシスプラチン $25\text{mg}/\text{m}^2$ の静脈内投与 (day2～5) により、46例のうち有害事象 (Grade 3の神経障害2例、腎毒性1例) による投与中止は3例であった。さらに、Grade 3の神経毒性は1例、Grade 4又は5の腎障害が3/46例 (7%) で発現し、このうち1例は治療関連死とされ、当該症例は好中球減少性敗血症に伴う急性腎不全を発現して多臓器不全により死亡した。Grade 3のトランスアミナーゼ上昇が1例で発現したが、Grade 4の肝障害は認められなかった。

以上より、海外においては、再発又は難治性の胚細胞腫瘍患者に対して本薬 3 週間毎投与法を含む併用レジメンにより発現した有害事象については、いずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象であった。

本邦における本薬 3 週間毎投与法を含む併用レジメンの臨床使用実態では、本薬及びイホスファミドに、白金製剤 (シスプラチン又はネダプラチン) を併用するレジメンにおいて、本薬は 175 又は $210\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 時間点滴静注又は $175\sim 250\text{mg}/\text{m}^2$ の 24 時間持続点滴静注で用いられ、主として Grade 3 以上の血液毒性及び Grade 2 以下の非血液毒性 (神経障害等) の発現が報告されているが、いずれも国内添付文書にて注意喚起されている事象であった。

一方、本薬の既承認効能・効果である卵巣癌を対象とした国内第 II 相試験において、本薬 $150\text{mg}/\text{m}^2$ の 24 時間持続点滴静注投与で認められた副作用はいずれも国内の現行添付文書で注意喚起されている事象であったものの、本薬の用量制限毒性である白血球減少及び好中球減少は本薬 $210\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 時間点滴静注よりも重度であったこと等から、本邦では、卵巣癌に対しては本薬 $150\text{mg}/\text{m}^2$ の 24 時間持続点滴静注の開発は中断されてい

る³⁴⁾。

以上より、検討会議は、以下のとおり考える。

本薬の3時間点滴静注投与方法については、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、既承認の他癌腫と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。また、本邦では、既に他癌腫で本薬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も考慮すると、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週間毎投与方法は管理可能と考える。

なお、本薬の24時間持続点滴静注投与方法については、海外臨床試験において、本薬250mg/m²の忍容性は確認されていると考える。一方、本邦では、再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対して本薬175～250mg/m²での使用経験が小規模な臨床研究や症例報告等で報告されているものの、他癌腫では、①卵巣癌については国内Ⅱ相試験において認められた白血球減少及び好中球減少は、本薬210mg/m²の3時間点滴静注よりも重度であったこと等から、本薬150mg/m²の24時間持続点滴静注の開発は中断されていること、②24時間持続点滴静注投与方法に関する本邦既承認の投与量は135mg/m²であることも踏まえると、現時点において、日本人に対する本薬175～250mg/m²の24時間持続点滴静注投与方法の安全性及び忍容性は十分に確認されていないと考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

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週間毎投与方法による有効性が示唆されており、当該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。また、本邦での臨床使用実態においても有効性が報告されていることも踏まえると、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本薬3週間毎投与方法の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「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）。

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週間毎投与方法を用いた海外臨床試験及び国内の臨床使用実態で認められたGrade 3以上の有害事象はいずれも現行の国内添付文書で既に注意喚起されている事象であった。

本薬の3時間点滴静注投与方法については、海外臨床試験成績や国内の臨床使用実態から、既承認の他癌腫と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。また、本邦では、既に210mg/m²の投与量で承認されており、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も考慮すると、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）。

なお、本薬の24時間持続点滴静注投与方法については、他癌腫を対象とした国内臨床試験成績や本邦の承認内容等も踏まえると、現時点において、日本人に対する本薬175～250mg/m²の安全性及び忍容性は十分に確認されていないと考える。

以上より、検討会議は、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本薬 175 又は 210mg/m² の 3 時間点滴静注、3 週間毎投与方法の有用性は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）
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）

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドライン等の記載内容を踏まえ、再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する本薬の有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (3) 用法内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）ことから、検討会議は、当該効能・効果を設定することが適当と判断した。

(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）
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。

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。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

【設定の妥当性について】

再発又は難治性の胚細胞腫瘍患者を対象とした海外臨床試験成績において、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本薬 3 週間毎投与法（本薬 175mg/m² の 3 時間点滴静注又は本薬 250mg/m² の 24 時間持続点滴静注）の有用性が示唆されている。

国内の臨床使用実態においては、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本薬 175 又は 210mg/m² の 3 時間点滴静注、並びに本薬 175～250mg/m² の 24 時間持続点滴静注で用いられている。

3 時間点滴静注法については、海外臨床試験成績や国内の臨床使用実態から、既承認の他癌腫と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。また、他癌腫ではあるものの、本邦では 210mg/m² の 3 時間点滴静注投与は承認されており、一定の安全性情報が蓄積されていることを考慮すると、日本人胚細胞腫瘍患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本薬 175 又は 210mg/m² の安全性は管理可能と考える（「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）。

なお、24 時間持続点滴静注法については、他癌腫での国内開発状況や承認用量も踏まえると、現時点において、日本人に対する本薬 175 又は 250mg/m² の安全性及び忍容性は十分に確認されていないと考える。

以上より、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175又は210mg/m²の3時間点滴静注、3週間毎投与法の有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「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）ことから、検討会議は、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

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

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本薬 175 又は 210mg/m² の 3 時間点滴静注、3 週間毎投与法は、再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する一定の有効性が示唆されており、安全性について、国内外の公表文献で報告された有害事象はいずれも既承認の他癌腫と比較して大きな差異はないと考える。また、当該用法・用量については、他癌腫ではあるが、本邦既承認の範囲内であり、日本人に対する一定の安全性情報は蓄積されていると考える。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) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪国添付文書
- 7) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for Testicular Cancer. Version 1, 2012 <http://www.nccn.org/index.asp>
- 8) Kondagunta GV *et al.* Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumores. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 6549-55
- 9) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Management of adult testicular germ cell tumours March 2011 <http://www.sign.ac.uk/>
- 10) Motzer RJ *et al.* Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: 2413-8
- 11) Mead GM *et al.* A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *British Journal of Cancer* 2005; 93: 178-84
- 12) European Association of Urology : Guidelines on Testicular Cancer (UPDATE MARCH 2011) <http://www.uroweb.org/>
- 13) Canadian Medical Association Clinical Practice Guidelines: Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer <http://www.cma.ca/>
- 14) Mardiak J *et al.* Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of germ

- cell tumors: a phase II study. *Neoplasma* 2005; 52: 497-501
- 15) 石岡淳一郎 他. 進行性胚細胞腫瘍治療成績の検討 -IGCCC 分類とマーカー半減期による予後予測、救済化学療法早期導入の意義- 日本泌尿器科学会雑誌 2010; 101: 539-46
 - 16) 外村光康 他. 再発後 TIP 療法が奏効した卵巣混合型胚細胞腫瘍の一症例 日本婦人科腫瘍学会雑誌 2008; 26: 160-5
 - 17) 築田周一 他. TIP (パクリタキセル、イフォマイド、シスプラチン) 療法が奏功した脳転移を有する再発性精巣腫瘍の 1 例. 泌尿器科紀要 2008; 54: 43-6
 - 18) Ishioka J *et al.* Incorporation of TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) into first-line therapy for intermediate to poor risk testicular germ cell tumors with unfavorable marker decline after initial two cycles chemotherapy: A report of three cases. *International Journal of Urology* 2007; 14: 455-7
 - 19) Kawai K *et al.* Paclitaxel, Ifosfamide and Cisplatin Regimen is Feasible for Japanese Patients with Advanced Germ Cell Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2003; 33: 127-31
 - 20) 村岡邦康 他. 難治性精巣腫瘍に対してパクリタクセル、イフォスファミド、シスプラチンの三者併用療法を施行した 1 例. 臨床泌尿器科 2000; 54: 161-4
 - 21) 林摩耶 他. 肝転移を有する精巣腫瘍に対する paclitaxel、ifosfamide、nedaplatin (TIN) 療法の経験. 西日本泌尿器科 ;2011: 73: 482-6
 - 22) 米森雅也 他. TIN 療法を施行した難治性精巣腫瘍の 1 例. 西日本泌尿器科 2011; 73: 70-4
 - 23) 土橋正人 他. 治療中、腰椎転移をきたした胚細胞腫瘍の 3 症例. 泌尿器科紀要 2008; 54: 803-7
 - 24) 岸本大輝 他. 呼吸困難を契機に発見され集学的治療により寛解した進行精巣癌の 1 例. 四国医学雑誌 2008; 64: 145-150
 - 25) 野本剛史 他. Paclitaxel、Ifosphamide、Nedaplatin (TIN 療法) を用いた難治性精巣腫瘍に対する救済化学療法. 日本泌尿器科学会雑誌 2006; 97: 630-5
 - 26) Kollmannsberger C *et al.* Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors. *Cancer*. 2006; 106: 1217-26
 - 27) Nakamura T *et al.* Recent strategy for the management of advanced testicular cancer. *International Journal of Urology*. 2010; 17: 148-57
 - 28) Kawai K *et al.* Current status of chemotherapy in risk-adapted management for metastatic testicular germ cell cancer. *Cancer Science*. 2010; 101: 22-8
 - 29) De Vita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer Principles & Practice of Oncology* 9th ed, Lippincott Williams & Wilkins
 - 30) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 日本臨床腫瘍学会編

- 31) ESMO (European Society for Medical Oncology) clinical practice guidelines : Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
- 32) 精巣腫瘍診療ガイドライン 2009 年版 日本泌尿器科学会/編
- 33) 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
- 34) 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 子宮頸癌
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-20111028f.pdf>