

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本泌尿器科学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	1 位 (全 2 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	カバジタキセル (cabazitaxel)
	販売名	Jevtana
	会社名	サノフィ・アベンティス株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	前立腺癌
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人に1日1回、cabazitaxelとして 25 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を1時間以上かけて3週間間隔で点滴静注する。
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>(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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>前立腺癌は男性で多く診断される悪性腫瘍であり、世界的に大きな健康上の問題である。本邦における罹患数は 42,997 人(2005 年)、年間死亡数は 10,036 人(2009 年)と報告されており、罹患数は 3 番目、年間死亡数は 6 番目に高い疾患で、その数は年々、増加傾向にある<sup>1)</sup>。外科的治療の対象とならない転移性前立腺癌の初期治療として、アンドロゲン除去療法(外科的/内科的)が多くの患者用いられるが<sup>2)3)</sup>、この治療方法で効果を示さなくなった去勢抵抗性前立腺癌患者に対して生存期間の改善を示した治療方法は少なく、治療の選択肢は限られている。以上より、適応疾病の重篤性は、判断基準「ア生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」に該当すると考える。</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 checked="" 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><input 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> <p>(前立腺癌の疫学・病理診断)</p> <p>前立腺癌は、欧米で多くアジアでは比較的少ない疾患であるが、米国では、男性の癌で罹患数 1 位、死亡数 2 位と多い癌の一つである<sup>4)</sup>。日本でも、罹患数、死亡数は増加傾向にあり、2000 年の前立腺癌死亡率の実測値に対して 2020 年の推定値は 2.8 倍になると予測されている<sup>5)</sup>。本邦、米国ともに前立腺癌の治療方針を決定するうえで組織学的分類や臨床病期は重要な情報であり、前者の評価には Gleason 分類、後者の評価に当たっては TMN 分類が用いられている。</p> <p>(去勢抵抗性前立腺癌に対する化学療法)</p> <p>転移性前立腺癌に対し内分泌療法は標準療法であるものの、その一方で去勢(内分泌療法)抵抗性前立腺癌という問題がある。ほとんどの前立腺癌は初回の内分泌療法に反応するが、その多くは治療抵抗性を獲得する<sup>3)</sup>。米国では 1997 年にミトキサントロンが去勢抵抗性前立腺癌に対し認可されたが、その後、第 III 相無作為化試験(TAX327, SWOG99-16)<sup>6)7)</sup>において、ドセタキセル+prednisone 群がミトキサントロン+prednisone 群に比べ生存期間延長を示した。これによりドセタキセルが去勢抵抗性前立腺癌の第一選択治療薬と位置付けられた。本邦では前立腺癌に対する化学療法として、エストラムチン、ドセタキセル、シスプラチン、イフォスファミド、ペプロマイシン、uracil/tegafur が認可を受けているが<sup>8)</sup>、中でも生存期間の延長を示したドセタキセルは去勢抵抗性前立腺癌に対して米国と同じく第一選択治療薬とさ</p>
---	--

	<p>れている。</p> <p>(去勢抵抗性前立腺癌に対する化学療法の問題点)</p> <p>ドセタキセルは去勢抵抗性前立腺癌に対し生存期間の延長を示した数少ない化学療法剤であるが、ドセタキセルに反応しない患者やドセタキセルに反応するが最終的な疾患進行に伴い、反応を示さなくなった患者に対し、用いることのできる治療薬は本邦にない。そのため、新しい薬剤が本邦に導入されることが急務であると考える。</p> <p>(要望医薬品について)</p> <p>要望医薬品 cabazitaxel は、ヨーロッパイチイの葉から抽出した 10-デアセチルバッカチン III を原料とする半合成化合物 (誘導体) である。in vitro においてドセタキセルと同程度のチューブリンの重合促進作用及び微小管安定化作用 (低温誘発微小管脱重合抑制作用) を示す新規タキサン系化合物であり、以下の非臨床試験プロファイルを有する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ドセタキセルと同程度の微小管安定化作用を示す。</li> <li>・ドセタキセルを含む化学療法剤に非感受性の腫瘍モデルにおいて、in vitro で細胞増殖阻害活性を示す。</li> <li>・ドセタキセルなどの化学療法剤に感受性の腫瘍モデルに加え、耐性又は非感受性の腫瘍モデルにおいて、広い抗腫瘍スペクトルを示す。</li> <li>・ドセタキセルと異なり、cabazitaxel は血液脳関門を通過するため、早期の頭蓋内グリア芽腫に対して、ドセタキセルより高い活性を示す。</li> </ul> <p>cabazitaxel は第 III 相臨床試験 (TROPIC &lt;Lancet 2010;376:1147-54&gt;) の結果に基づき、米国、英国、独国、仏国、加国を含む世界各国で「ドセタキセルを含む前治療歴のあるホルモン抵抗性転移性前立腺癌」の効能・効果で承認されており、National Comprehensive Cancer Network (NCCN, Version 4. 2011) および European Association of Urology 2010 のガイドライン中で、ドセタキセル使用後の去勢抵抗性前立腺癌に用いることが推奨されている。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<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 type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>米国</p>	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p> <p>販売名 (企業名)    JEVTANA (cabazitaxel) Injection, 60 mg/1.5 mL, for intravenous infusion (sanofi-aventis)</p>

			U.S.社)
		効能・効果	ドセタキセルを含む前治療歴のあるホルモン抵抗性転移性前立腺癌
		用法・用量	カバジタキセルとして 25mg/m <sup>2</sup> (体表面積)をプレドニゾン 10mg 連日経口投与との併用で3週間間隔で1時間点滴静注する。
		備考	
	英国	販売名(企業名)	JEVTANA 60 mg concentrate and solvent for solution for infusion (sanofi-aventis 社)
		効能・効果	ドセタキセルを含む前治療歴のあるホルモン抵抗性転移性前立腺癌
		用法・用量	カバジタキセルとして 25mg/m <sup>2</sup> (体表面積)をプレドニゾンあるいはプレドニゾロン 10mg 連日経口投与との併用で3週間間隔で1時間点滴静注する。
		備考	
	独国	販売名(企業名)	JEVTANA 60 mg concentrate and solvent for solution for infusion (sanofi-aventis 社)
		効能・効果	ドセタキセルを含む前治療歴のあるホルモン抵抗性転移性前立腺癌
		用法・用量	カバジタキセルとして 25mg/m <sup>2</sup> (体表面積)をプレドニゾンあるいはプレドニゾロン 10mg 連日経口投与との併用で3週間間隔で1時間点滴静注する。
		備考	
	仏国	販売名(企業名)	JEVTANA 60 mg concentrate and solvent for solution for infusion (sanofi-aventis 社)
		効能・効果	ドセタキセルを含む前治療歴のあるホルモン抵抗性転移性前立腺癌
		用法・用量	カバジタキセルとして 25mg/m <sup>2</sup> (体表面積)をプレドニゾンあるいはプレドニゾロン 10mg 連日経口投与との併用で3週間間隔で1時間点滴静注する。
		備考	
	加国	販売名(企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名(企業名)	承認なし

		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、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。)	<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か国での標準的使用内容]			
		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)		
	米国	ガイドライ ン名		
		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		
	英国	ガイドライ ン名		
		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		
	独国	ガイドライ ン名		
		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	
仏国		ガイドライ ン名	
		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	
		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	
豪州		ガイドライ ン名	
		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) 米国の国立衛生研究所(National Institutes of Health:NIH)のU.S. National Library of medicineの文献データベースPub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用い検索した。

1. [cabazitaxel] or [XRP6258] or [Jevtana]

Result 60

2. [cabazitaxel] or [XRP6258] or [Jevtana]

Limits : Randomized Controlled Trials

Result 1

3. [cabazitaxel] or [XRP6258] or [Jevtana]

Limits : Humans

Result 28

4. [cabazitaxel] or [XRP6258] or [Jevtana]

Limits : Review

Result 8

<海外における臨床試験等>

1) 第Ⅲ相試験：EFC6193 (TROPIC)

ドセタキセルを含むレジメンで治療中もしくは治療後に増悪したホルモン不応性転移性前立腺癌を対象とし、cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> 3週間間隔投与及びプレドニゾン併用とミトキサントロン3週間間隔投与及びプレドニゾン併用を比較するランダム化、非盲検、多施設共同試験を実施した。試験の概略および結果の要約を以下に示す。

<治験薬>

被験薬：cabazitaxel

投与量：25 mg/m<sup>2</sup>を3週間間隔（Day 1）で投与及びプレドニゾン 10 mg を連日経口投与（プレドニゾンが使用できない国ではプレドニゾロンの使用を認める）

投与方法：1時間かけて静脈内投与

投与期間：病勢の進行、死亡、受け入れ難い毒性が見られるまで、あるいは最大10サイクル（3週間/サイクル、30週間）

観察期間：死亡あるいは試験のカットオフまで

対照薬：ミトキサントロン

投与量：12 mg/m<sup>2</sup>を3週間間隔（Day 1）で投与及びプレドニゾン 10 mg を連日経口投与（プレドニゾンが使用できない国ではプレドニゾロンの使用を認める）

投与方法：15～30分かけて静脈内投与

#### <方法>

割付け前に、被験者から文書による同意を得た後、既往歴、理学的検査、ECOG PS、前治療、血液学的検査、血清学的検査（肝、腎、代謝、電解質パラメーター等）、テストステロン値、左室駆出率（LVEF）、心電図（ECG）、PSA 値、骨シンチグラフィ、腫瘍の画像検査、疼痛評価〔present pain intensity（PPI）スコア〕、鎮痛薬使用状況〔鎮痛薬スコア（AS）〕及び重篤な有害事象（SAE）をスクリーニングする。スクリーニング評価を行い、組み入れ基準を確認後、被験者を cabazitaxel 3週間間隔投与+プレドニゾン投与群（CBZ+PRED）又はミトキサントロン 3週間間隔投与+プレドニゾン投与群（MTX+PRED）のいずれかに1対1の割合でランダムに割り付ける。RECISTによる測定可能病変の有無（あり 対 なし）、ECOG PS（0 又は 1 対 2）を層別因子として2群に割付ける。施設内の投与割付けの不均衡を回避するために動的割付けを用いる。

抗腫瘍効果は、ベースラインにおいて全身（胸部、腹部、骨盤）のCT又はMRI、骨シンチグラフィによって評価する。骨シンチグラフィ以外の評価は、偶数サイクル（2、4、6、8、10 サイクル）の終了時、病勢の進行が疑われた場合及び投与終了/中止時に、同一の評価方法で繰返し行う。骨シンチグラフィは臨床的に兆候が見られた場合にのみ行う。PSA 測定と疼痛評価は全例においてベースライン、その後、予定した間隔で定期的に行い、さらに病勢の進行が疑われた場合及び投与終了/中止時に行う。

病勢の進行が記録される前に試験を中止した被験者に対して、CT/MRIによる腫瘍評価を追跡調査の最初の6ヵ月間は病勢の進行又は他治療の開始まで6週間ごとに行い、その後は3ヵ月間ごとに行う。骨シンチグラフィは追跡調査中に臨床的に兆候が見られた場合にのみ行う。さらに、PSA 及び/又は疼痛評価を追跡調査の最初の6ヵ月間は病勢の進行又は他治療の開始まで6週間ごとに行い、その後は3ヵ月間ごとに行う。

バイタルサイン、理学的検査、ECOG PS、ECG、LVEF 及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）を投与開始前、試験中はデザインされた間隔で行う。有害事象（AE）はNCI-CTCAE v.3.0を用いて収集、Grade 付けする。すべての安全性評価は各サイクル終了時（3週間）、有効性評価は各偶数サイクル終了時（6週間）、最終評価は最終投与終了後30日以内に行う。

#### <症例数>

- 割付け例数：755例（cabazitaxel 群 378例、ミトキサントロン群 377例）
- 投与例数：742例（cabazitaxel 群 371例、ミトキサントロン群 371例）
- 評価対象例数：



- 有効性/ITT (割付け被験者) : 755 例 (cabazitaxel 群 378 例、ミトキサントロン群 377 例)
- 安全性 (投与被験者) : 742 例 (cabazitaxel 群 371 例、ミトキサントロン群 371 例) (未投与例 : cabazitaxel 群 7 例、ミトキサントロン群 6 例)

<結果>

被験者特性では、年齢の中央値は cabazitaxel 群 68 歳、ミトキサントロン群 67 歳であり、人種、ECOG PS (0 又は 1 対 2)、測定可能病変、腫瘍の広がりは両群において良好なバランスで割付けられていた。

99%の被験者が前ホルモン療法を受けており、約半数の被験者が外科的切除を受けていた。最終ドセタキセル投与から病勢の進行までの月数は両群で同程度であった。cabazitaxel 又はミトキサントロンの主な中止理由は病勢の進行であり、その割合はミトキサントロン群が高かった (病勢の進行による中止 : ミトキサントロン群 70.8%、cabazitaxel 群 47.6%)。

<有効性>

主要評価項目 : 全生存期間 (OS) の結果を図 1 と表 1 に示す。

図 1 全生存期間-ITT

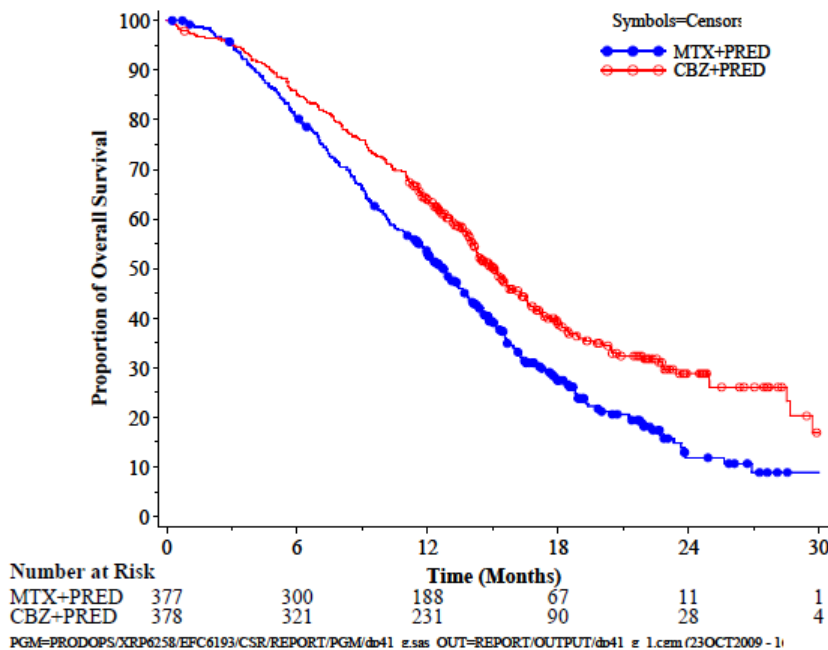


表 1 全生存期間

	ミトキサントロン群 (N=377)	Cabazitaxel 群 (N=378)
死亡例数 (%)	279 (74.0%)	234 (61.9%)
生存の中央値 (月) (95% CI)	12.7 (11.6 - 13.7)	15.1 (14.1 - 16.3)
ハザード比 (95% CI)	0.70 (0.59 - 0.83)	
P 値	<0.0001	

注意：ハザード比<1 cabazitaxel が良好

生存期間の中央値は cabazitaxel 群 15.1 カ月、ミトキサントロン群 12.7 カ月であった。511 例の死亡に達した 2009 年 9 月 25 日をカットオフ日とし、cabazitaxel 群 98 例、ミトキサントロン群 144 例がセンサーであった。それらのうち、cabazitaxel 群 3 例、ミトキサントロン群 7 例がカットオフ日前に追跡調査不能であった。全生存期間の Kaplan-Meier プロットを図 1 に示す。

サブグループにおいても、全体の結果と一致していた。

全生存期間の多変量解析において、生存の治療効果（ミトキサントロンに対する cabazitaxel）は、すべての予後因子の調整後に統計学的に有意差が認められた（P = 0.0039）。

副次的評価項目

無増悪生存期間の結果を表 2、その他の期間の結果を表 3、奏効率を表 4 に示す。

表 2 無増悪生存期間

	ミトキサントロン群 (N=377)	Cabazitaxel 群 (N=378)
PFS イベントのあった例数 (%)	367 (97.3%)	364 (96.3%)
PFS の中央値 (月) (95% CI)	1.4 (1.4 - 1.7)	2.8 (2.4 - 3.0)
ハザード比 (95% CI)	0.74 (0.64-0.86)	
P 値	<0.0001	

注意：ハザード比 <1 cabazitaxel が良好

PFS は割付け日から腫瘍進行、PSA 進行、疼痛進行又はあらゆる死亡のいずれか早い日までを評価する混成評価項目として定義する。

表 3 病勢の進行までの期間 (腫瘍、PSA、疼痛)

	ミトキサントロン群 (N=377)	Cabazitaxel 群 (N=378)
<b>腫瘍 病勢の進行</b>		
病勢の進行があった例数 (RECIST) (%)	180 (47.7)	170 (45.0)
病勢の進行までの中央値 (月) (95% CI)	5.4 (4.7 - 6.5)	8.8 (7.4 - 9.6)
ハザード比 (95% CI)	0.61 (0.49 - 0.76)	
P 値	<0.0001	
<b>PSA 病勢の進行</b>		
病勢の進行があった例数 (%)	252 (66.8)	252 (66.7)
病勢の進行の中央値 (月) (95% CI)	3.1 (2.2 - 4.4)	6.4 (5.1 - 7.3)
ハザード比 (95% CI)	0.75 (0.63 - 0.90)	
P 値	0.0010	
<b>疼痛 病勢の進行</b>		
病勢の進行のあった例数 (%)	98 (26.0)	113 (29.9)
病勢の進行の中央値 (月) (95% CI)	未達	11.1 (8.0 - .)
ハザード比 (95% CI)	0.91 (0.69 - 1.19)	
P 値	0.5192	

注意：ハザード比 <1 cabazitaxel が良好

表 4 奏効率 (腫瘍、PSA、疼痛)

	ミトキサントロン群 (N=377)	Cabazitaxel 群 (N=378)
<b>抗腫瘍効果 (RECIST)</b>		
評価可能例数 (測定可能病変を有する例数)	204	201
抗腫瘍効果奏効率 (%) (95% CI)	4.4 (1.6% - 7.2%)	14.4 (9.6% - 19.3%)
P 値	0.0005	
<b>PSA 効果</b>		
評価可能例数 (ベースライン値の PSA $\geq$ 20 ng/mL) <sup>a</sup>	325	329
PSA 奏効率 (%) (95% CI)	17.8 (13.7% - 22.0%)	39.2 (33.9% - 44.5%)
P 値	0.0002	

疼痛効果		
評価可能例数 <sup>b</sup>	168	174
疼痛奏効率 (%) (95% CI)	7.7 (3.7% - 11.8%)	9.2 (4.9% - 13.5%)
P 値	0.6286	

<sup>a</sup> PSA が<sup>d</sup> 20ng/ml 未満でも、骨病変を有する被験者又は RECIST の測定可能病変が画像で記録された被験者は含まれる

<sup>b</sup> ベースラインにおける McGill-Melzack スケールにおける中央値が 2 以上又はアナログスケールの平均値が 10 以上の被験者が含まれる

<安全性>

投与サイクル数はミトキサントロン群（中央値：4 サイクル）より cabazitaxel 群（中央値：6 サイクル）のほうが多かった。両群において、同程度で高い RDI の投与量を投与された。Cabazitaxel 群では、20%以上の減量は 9.8%（サイクル数）、4 日間以上の投与延期は 9.3%（サイクル数）、ミトキサントロン群ではそれぞれ 5.1%、7.9%であった。

有害事象

5%以上の被験者で見られた TEAE を表 5 に示す。

Cabazitaxel 群の主な血液毒性（Grade 3 以上）は好中球減少症とその結果引き起こされる発熱性好中球減少症、感染症であった。臨床検査値に基づく好中球減少症は cabazitaxel 群 81.7%、ミトキサントロン群 58.0%に見られ、介入治療を要した臨床的好中球減少症（Grade 3 以上）は cabazitaxel 群 21.3%、ミトキサントロン群 7.0%であった（表 6）。Cabazitaxel 群では Grade 3 以上の感染（cabazitaxel 群 10.2%、ミトキサントロン群 5.1%）、発熱性好中球減少症（cabazitaxel 群 7.5%、ミトキサントロン群 1.3%）も高い発現率であった。Cabazitaxel 群では 70 - 80%の被験者が第 2 サイクルまでに臨床検査値に基づく好中球減少症を発現した。治験実施計画書では第 1 サイクルでの G-CSF の予防投与は許容していないが、7 日間以上継続する好中球減少症、38.5℃以上の発熱あるいは 24 時間以内に 38.1℃以上の発熱が 3 回、又は感染を併発した場合は、それ以後の予防投与を認めている。G-CSF は好中球減少 Grade 3 以上の発現率を減少させるために使用された。貧血も同様に cabazitaxel 群（10.5%）がミトキサントロン群（4.9%）より高かった。

すべてのタイプの胃消化管障害（Grade 3 以上）は cabazitaxel 群で高かった（cabazitaxel 群 12.4%、ミトキサントロン群 1.6%）。特に Grade 3 以上の下痢は cabazitaxel 群で高かった（cabazitaxel 群 6.2%、ミトキサントロン群 0.3%）。

Grade 3 以上の悪心及び嘔吐は cabazitaxel 群 3%、ミトキサントロン群 0.3%、一方、Grade 3 以上の口内炎（両群とも 0%）、粘膜炎（両群とも 0.3%）は両群で同程度であった。

全身状態及び投与局所様態（Grade 3 以上）の器官大分類（SOC）の中で、無力症（無力症及び疲労）は cabazitaxel 群（9.2%）がミトキサントロン群（5.4%）に比べて高かった。

腎及び尿路障害の SOC における有害事象（Grade 3 以上）も cabazitaxel 群が高く（cabazitaxel 群 8.6%、ミトキサントロン群 2.4%）、主な事象は腎不全及び腎機能障害

(cabazitaxel 群 3.2%、ミトキサントロン群 0.3%) 及び腎臓閉塞性疾患 (cabazitaxel 群 0.8%、ミトキサントロン群 0.5%) であった。Cabazitaxel 群では、15 例に Grade 3 以上の急性の腎の有害事象が報告され、その原因は腎前性、腎性又は閉塞性由来による多因子から構成されていた。血清クレアチニン及び BUN の検査値又は担当医師の評価のいずれかを基にした評価では、8 例が回復、血液透析を行った 1 例を含む 7 例が未回復であった。心臓障害の SOC の全 Grade の事象は、ミトキサントロン群より cabazitaxel 群が多く、Grade 3 以上の不整脈が cabazitaxel 群 6 例 (1.6%)、ミトキサントロン群 1 例 (0.3%) であった。頻脈の発現頻度は cabazitaxel 群 1.6%で Grade 3 以上はなかった。心不全はミトキサントロン群より cabazitaxel 群が多かった [cabazitaxel 群 2 例 (0.5%)、ミトキサントロン群 0 例]。心不全による死亡例が cabazitaxel 群に 1 例認められた。予想通り、左心室機能不全 (全 Grade) がミトキサントロン群でより多かった [cabazitaxel 群 1 例 (0.3%)、ミトキサントロン群 3 例 (1.6%)]。

表 5 5%以上発現した TEAE の発現例数 (%) - 安全性解析対象集団

PT 用語	ミトキサントロン群 (N=371)		Cabazitaxel 群 (N=371)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	328 (88.4%)	146 (39.4%)	355 (95.7%)	213 (57.4%)
好中球減少症	40 (10.8%)	26 (7.0%)	81 (21.8%)	79 (21.3%)
発熱性好中球減少症	5 (1.3%)	5 (1.3%)	28 (7.5%)	28 (7.5%)
下痢	39 (10.5%)	1 (0.3%)	173 (46.6%)	23 (6.2%)
疲労	102 (27.5%)	11 (3.0%)	136 (36.7%)	18 (4.9%)
無力症	46 (12.4%)	9 (2.4%)	76 (20.5%)	17 (4.6%)
背部痛	45 (12.1%)	11 (3.0%)	60 (16.2%)	14 (3.8%)
白血球減少	11 (3.0%)	5 (1.3%)	20 (5.4%)	14 (3.8%)
貧血	20 (5.4%)	5 (1.3%)	40 (10.8%)	13 (3.5%)
血小板減少	10 (2.7%)	1 (0.3%)	20 (5.4%)	9 (2.4%)
悪心	85 (22.9%)	1 (0.3%)	127 (34.2%)	7 (1.9%)
嘔吐	38 (10.2%)	0	84 (22.6%)	7 (1.9%)
血尿	14 (3.8%)	2 (0.5%)	62 (16.7%)	7 (1.9%)
腹痛	13 (3.5%)	0	43 (11.6%)	7 (1.9%)
四肢痛	27 (7.3%)	4 (1.1%)	30 (8.1%)	6 (1.6%)
呼吸困難	17 (4.6%)	3 (0.8%)	44 (11.9%)	5 (1.3%)
便秘	57 (15.4%)	2 (0.5%)	76 (20.5%)	4 (1.1%)
発熱	23 (6.2%)	1 (0.3%)	45 (12.1%)	4 (1.1%)
関節痛	31 (8.4%)	4 (1.1%)	39 (10.5%)	4 (1.1%)
尿路感染	11 (3.0%)	3 (0.8%)	27 (7.3%)	4 (1.1%)
疼痛	18 (4.9%)	7 (1.9%)	20 (5.4%)	4 (1.1%)
食欲不振	39 (10.5%)	3 (0.8%)	59 (15.9%)	3 (0.8%)
骨痛	19 (5.1%)	9 (2.4%)	19 (5.1%)	3 (0.8%)
末梢性浮腫	34 (9.2%)	1 (0.3%)	34 (9.2%)	2(0.5%)
末梢性ニューロパチー	4 (1.1%)	1 (0.3%)	30 (8.1%)	2 (0.5%)
低血圧	9 (2.4%)	1 (0.3%)	20 (5.4%)	2 (0.5%)
筋骨格痛	20 (5.4%)	3 (0.8%)	18 (4.9%)	2 (0.5%)
粘膜の炎症	10 (2.7%)	1 (0.3%)	22 (5.9%)	1 (0.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (1.3%)	0	20 (5.4%)	1 (0.3%)
味覚異常	15 (4.0%)	0	41 (11.1%)	0
咳嗽	22 (5.9%)	0	40 (10.8%)	0

脱毛症	18 (4.9%)	0	37 (10.0%)	0
体重減少	28 (7.5%)	1 (0.3%)	32 (8.6%)	0
浮動性めまい	21 (5.7%)	2 (0.5%)	30 (8.1%)	0
頭痛	19 (5.1%)	0	28 (7.5%)	0
筋肉痙縮	10 (2.7%)	0	27 (7.3%)	0
消化不良	6 (1.6%)	0	25 (6.7%)	0
排尿困難	5 (1.3%)	0	25 (6.7%)	0
上腹部痛	5 (1.3%)	0	20 (5.4%)	0

少なくとも 1 項目が 5%以上発現した有害事象のみ記載

ミトキサントロン群：ミトキサントロン+プレドニゾン/プレドニゾン

Cabazitaxel 群：cabazitaxel+プレドニゾン/プレドニゾン

PGM=PRODOPS/XRP6258/EFC6193/CSR/REPORT/PGM/ae53a.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae53a\_i.rtf  
(03DEC2009 - 16:42)

表 6 cabazitaxel 群の好中球減少とその関連事象の発現例数 (%) - 安全性解析対象集団

好中球減少	ミトキサントロン群 (N=371)		Cabazitaxel 群 (N=371)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
臨床検査値に基づく好中球減少症	325 (87.6%)	215 (58.0%)	347 (93.5%)	303 (81.7%)
臨床的好中球減少症	40 (10.8%)	26 (7.0%)	81 (21.8%)	79 (21.3%)
関連事象				
感染症及び寄生虫症	84 (22.6%)	19 (5.1%)	126 (34.0%)	38 (10.2%)
敗血症	6 (1.6%)	5 (1.3%)	9 (2.4%)	9 (2.4%)
敗血症性ショック	0	0	4 (1.1%)	4 (1.1%)
好中球減少性感染	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)
発熱性好中球減少症	5 (1.3%)	5 (1.3%)	28 (7.5%)	28 (7.5%)

注意：敗血症は無菌性敗血症、真菌性敗血症、好中球減少性敗血症、肺炎球菌性敗血症、敗血症、尿路性敗血症を含む

### 重篤な有害事象

1%以上発現した重篤な有害事象の例数 (%) を表 7 に示す。

重篤な有害事象は cabazitaxel 群 145 例 (39.1% ; Grade 3 以上 35.6%)、ミトキサントロン群 77 例 (20.8% ; Grade 3 以上 18.1%) に発現した。cabazitaxel 群の主な SAE (2% 以上) は発熱性好中球減少症 (6.7%)、好中球減少症 (4.9%)、血尿 (2.7%)、下痢 (2.4%) であった。ミトキサントロン群では病勢の進行 (3.0%)、肺塞栓症 (1.6%) であった。

表 7 1%以上発現した重篤な有害事象の例数 (%) - PT 用語 (最悪 Grade) - 安全性解析  
対照集団

PT 用語	ミトキサントロン群 (N=371)		Cabazitaxel 群 (N=371)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	77 (20.8%)	67 (18.1%)	145 (39.1%)	132 (35.6%)
発熱性好中球減少症	4 (1.1%)	4 (1.1%)	25 (6.7%)	25 (6.7%)
好中球減少症	3 (0.8%)	1 (0.3%)	18 (4.9%)	18 (4.9%)

血尿	3 (0.8%)	2 (0.5%)	10 (2.7%)	6 (1.6%)
下痢	0	0	9 (2.4%)	7 (1.9%)
肺炎	2 (0.5%)	2 (0.5%)	6 (1.6%)	5 (1.3%)
腎不全	0	0	6 (1.6%)	5 (1.3%)
腹痛	0	0	6 (1.6%)	4 (1.1%)
嘔吐	2 (0.5%)	0	6 (1.6%)	3 (0.8%)
発熱	1 (0.3%)	0	6 (1.6%)	2 (0.5%)
肺塞栓症	6 (1.6%)	5 (1.3%)	5 (1.3%)	5 (1.3%)
急性腎不全	0	0	5 (1.3%)	4 (1.1%)
脊髄圧迫	3 (0.8%)	3 (0.8%)	4 (1.1%)	4 (1.1%)
脱水	1 (0.3%)	0	4 (1.1%)	4 (1.1%)
敗血症	0	0	4 (1.1%)	4 (1.1%)
敗血症性ショック	0	0	4 (1.1%)	4 (1.1%)
尿管閉塞	0	0	4 (1.1%)	4 (1.1%)
水腎症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.1%)	3 (0.8%)
尿路感染	3 (0.8%)	3 (0.8%)	4 (1.1%)	1 (0.3%)
背部痛	4 (1.1%)	4 (1.1%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)
病勢進行	11 (3.0%)	11 (3.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)

少なくとも 1 項目が 1%以上発現した有害事象のみ記載

ミトキサントロン群：ミトキサントロン+プレドニゾン/プレドニゾン

cabazitaxel 群：cabazitaxel+プレドニゾン/プレドニゾン

PGM=PRODOPS/XRP6258/EFC6193/CSR/REPORT/PGM/ae58b.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae58b\_i.rtf (23OCT2009 - 16:19)

### 死亡

全投与例（各群 371 例）及びカットオフデータ（2009 年 9 月 25 日）から、cabazitaxel 群 227 例（61.2%）、ミトキサントロン群 275 例（74.1%）の死亡が見られた（表 8）。病勢の進行による死亡の割合は cabazitaxel 群 53.1%、ミトキサントロン群 68.2%であった。TEAE（病勢の進行以外）によって死亡した cabazitaxel 群の 18 例（4.9%）は、全例最終投与 30 日以内に死亡した。ミトキサントロン群では TEAE による死亡は 7 例（1.9%）で、うち 3 例は病勢の進行に起因した TEAE により最終投与 30 日以内に死亡し、2 例は病勢の進行に起因した TEAE により最終投与 31 日以後に死亡した。

表 8 試験期間中（投与中、投与後）の死亡例と理由 - 安全性解析対象集団

EFC6193		
	ミトキサントロン群 (N=371)	Cabazitaxel 群 (N=371)
全死亡例（投与中、投与後）	275 (74.1%)	227 (61.2%)
進行	253 (68.2%)	197 (53.1%)
TEAE a	7 (1.9%)	18 (4.9%)
その他	15 (4.0%)	12 (3.2%)
投与中の死亡例 b	9 (2.4%)	18 (4.9%)
進行	4 (1.1%)	0
TEAE	5 (1.3%)	18 (4.9%)
その他	0	0
投与後の死亡例 c	266 (71.7%)	209 (56.3%)
進行	249 (67.1%)	197 (53.1%)
TEAE	2 (0.5%)	0
その他	15 (4.0%)	12 (3.2%)

注意：同一用語の有害事象が複数回見られた被験者の場合、1 回と数えた。

5例については以下のように取り扱った。

(1) ミトキサントロン群 006193-840063006 : 最終投与 31 日以後に発現した TEAE による死亡のため、死亡理由を TEAE からその他に変更した。

(2) ミトキサントロン群 006193-380005003 : 呼吸困難による死亡のため、死亡理由を病勢の進行から TEAE に変更した。

(3) ミトキサントロン群 006193-056002008 : 最終投与 6 ヶ月後に発現した TEAE による死亡のため、死亡理由を TEAE からその他に変更した。

(4) ミトキサントロン群 006193-250001042 : 最終投与 31 日以後に発現した汎血球減少症による死亡のため、死亡理由を TEAE からその他に変更した。

(5) Cabazitaxel 群 006193-840041001 : TEAE として病勢の進行が報告されていたため、死亡理由を TEAE から病勢の進行に変更した。

<sup>a</sup> TEAE とコード化されたミトキサントロン群 7 例中 5 例は、病勢の進行によるものであった。

<sup>b</sup> 最終投与 30 日以内の死亡

<sup>c</sup> 最終投与 31 日以後の死亡は投与後死亡として報告した。

ミトキサントロン群 : ミトキサントロン+プレドニゾン/プレドニゾン

Cabazitaxel 群 : cabazitaxel+プレドニゾン/プレドニゾン

PGM=PRODOPSI/XP6258/EFC6193/CSR/REPORT/PGM/ae\_dth.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae\_dth\_i.rtf (18MAR2010 - 16:10)

Cabazitaxel 群のうち 12 例が死亡理由をその他と報告された。そのうち 5 例が不明、2 例が不明であったが同意の撤回をしていた、1 例が末期がんによる死亡、4 例が最終投与 31 日以後の有害事象による死亡で 4 例とも試験後に化学療法を受けていた。Cabazitaxel 群の死亡理由がその他の被験者は最終投与 42 から 499 日後の間に死亡した (2 番目に早い死亡は最終投与 127 日後、中央値は 245 日)。ミトキサントロン群のうち 15 例が死亡理由をその他と報告された。そのうち 8 例が不明、1 例が追跡調査不能の不明、1 例が腺癌による死亡、1 例が癌関連手術中の合併症による死亡、4 例が最終投与 31 日以後の有害事象による死亡で、うち 3 例は試験後に化学療法を受けており、1 例は受けていなかった。ミトキサントロン群の死亡理由がその他の被験者は最終投与 47 から 591 日後の間に死亡した (中央値は 149 日)。

<日本における臨床試験等>

#### 1) 第 I 相試験 (TED11576)

第 III 相試験 (EFC6193) の成績を基に、日本人でのホルモン不応性前立腺癌患者を対象とした第 I 相試験 (TED11576) を実施することとした。試験の概略および状況を以下に示す。

主要目的 : 日本人における 1 時間静脈内投与時の海外での推奨用量を含む 2~3 用量での cabazitaxel の忍容性を評価する。

副次目的 : 薬剤の安全性プロファイル、薬物動態、抗腫瘍活性を検討する。

用量漸増 :

1. 被験者 3 例は cabazitaxel 初回用量レベル 1 (20 mg/m<sup>2</sup>) を投与され、サイクル 1 で DLT の評価を受ける。DLT が認められなかった場合、次用量レベル 2 (25 mg/m<sup>2</sup>) へ移行する。用量レベル 1 (20 mg/m<sup>2</sup>) で 3 例中 1 例に DLT が認められた場合、この用量レベル 1 (20 mg/m<sup>2</sup>) に 3 例が追加され、全 6 例で安全性の評価が行われる。全 6 例中 2 例以上 DLT が認められなかった場合、次用量レベル 2 (25 mg/m<sup>2</sup>) へ移行する

2. レベル 2 (25 mg/m<sup>2</sup>) のサイクル 1 で、3 例中に DLT が認められなかった場合、本用量レベルを MTD とする。3 例中 1 例に DLT が認められた場合、この用量レベル 2 (25



mg/m<sup>2</sup>) に 3 例が追加され、全 6 例で安全性の評価が行われる。全 6 例中 2 例以上に DLT が認められなかった場合、本用量レベルを MTD とし、これ以上の用量漸増は実施しない。

3. レベル 2 (25 mg/m<sup>2</sup>) のサイクル 1 で、6 例中 2 例以上の DLT が認められた場合、本用量レベルを MAD とし、MTD はレベル 1 (20 mg/m<sup>2</sup>) とする。

4. Cabazitaxel の安全性プロファイルをより詳細に評価するため、MTD の 3~6 例にさらに 10 例となるまで追加する。また、33%以上の被験者に DLT が認められた場合、治験依頼者と治験責任医師によりこの用量レベルにさらに被験者を追加するか、1 レベル下の用量レベルに被験者を追加するかについて協議される。

5. 初回用量レベル 1 (20 mg/m<sup>2</sup>) で 6 例中 2 例以上の DLT が認められた場合、用量レベル-1 (15 mg/m<sup>2</sup>) の実施について治験責任医師と治験依頼者は協議する。

サイクル 1 での安全性プロファイルが用量漸増の決定のために使用される。用量漸増は治験責任医師及び治験依頼者の合意の後実施される。

本試験は現在進行中であり、レベル 2 (25 mg/m<sup>2</sup>) の症例を登録中である。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) コクランレビューにより、Cabazitaxel について検索したところ、1 件の臨床試験と 2 件の Technology Assessments が確認された。

### 1. 臨床試験 :

Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial.

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/476/CN-00760476/frame.html>

(第Ⅲ相臨床試験)

### 2. Technology Assessments :

①Cabazitaxel (Jevtana) for the second-line therapy of patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer (Structured abstract)

[http://eprints.hta.lbg.ac.at/911/2/DSD\\_HSO\\_Nr.16.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/911/2/DSD_HSO_Nr.16.pdf)

②Cabazitaxel (XRP-6258) for hormone refractory, metastatic prostate cancer - second line after docetaxel (Structured abstract)

<http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2009/jan-apr/Cabazitaxel.pdf>

## (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) DeVita

<日本における教科書等>

1) 記載なし


(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, Version 4, 2011)

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

要望医薬品の推奨レベル : category 1



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Guidelines™ Version 4.2011**  
**Prostate Cancer**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Prostate Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

---

**ADDITIONAL SYSTEMIC THERAPY FOR CASTRATION-RECURRENT PROSTATE CANCER (CRPC)**

<sup>†</sup> See Principles of Androgen Deprivation Therapy (ADT) (PROS-E).  
<sup>°</sup> See Principles of Chemotherapy/Immunotherapy (PROS-F).  
<sup>P</sup> Sipuleucel-T is appropriate for asymptomatic or minimally symptomatic patients with ECOG performance status 0-1. Sipuleucel-T is not recommended for patients with visceral disease and life expectancy < than 6 months.  
<sup>¶</sup> For patients who are not candidates for docetaxel-based regimens.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2011, 06/21/11 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2011. All rights reserved. The NCCN Guidelines™ and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

PROS-9

European Association of Urology 2010 :

<http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf>

要望医薬品のエビデンスレベル : レベル I

17.9.11 Salvage chemotherapy

Positive results have been recently published from a prospective, randomised, phase III trial comparing the therapeutic efficacy of the taxane derivate, cabazitaxel, + prednisone versus mitoxantrone + prednisone in 755 patients with castration-resistant PCa, who had progressed after or during docetaxel-based chemotherapy(137). Patients received a maximum of 10 cycles of cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup>) and mitoxantrone (12 mg/2), respectively. In both treatment arms, patients also received 10 mg prednisone daily for the entire treatment period. Overall survival was the primary endpoint and progression-free survival, treatment response and safety were secondary

endpoints.

Patients in the cabazitaxel arm experienced a significantly increased overall survival of 15.1 versus 12.7 months ( $p < 0.0001$ ) in the mitoxantrone arm. The cabazitaxel treatment arm also showed significant improvement in progression-free survival (2.8 vs 1.4 months,  $p < 0.0001$ ), the objective response rate according to RECIST criteria (14.4% vs 4.4%,  $p < 0.005$ ), and the PSA response rate (39.2% vs 17.8%,  $p < 0.0002$ ). Treatment-associated WHO grade 3-4 side-effects developed significantly more often in the cabazitaxel arm, particularly hematological (68.2% vs 47.3%,  $p < 0.0002$ ) and non-haematological toxicities (57.4% vs 39.8%,  $p < 0.0002$ ), respectively.

**Conclusion:**

According to the positive results of this prospective randomised clinical phase III trial (level of evidence: 1), cabazitaxel should be considered in the management of progressive CRPCA following docetaxel therapy.

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 現時点で記載なし

(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

- 1) 特になし

(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>

- 1) 前立腺癌

<要望用法・用量について>

- 1) 通常、成人に 1 日 1 回、cabazitaxel として 25 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 時間以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 非臨床試験や海外第 I 相試験成績より、本剤の抗腫瘍効果は幅広い癌種で期待でき、特に第 III 相臨床試験成績では去勢抵抗性前立腺癌にドセタキセル治療中もしくは治療後の疾患進行に対しても効果示したことから、去勢抵抗性前立腺癌に有用であることが期待される。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 日本人での忍容性は、現在企業治験の中で評価されているが、日本人での有効性を示唆する試験は必要と考える。ただし、本対象疾患は、アンメットニーズが高く、患者数が少ないことを踏まえると、小規模な臨床試験を実施することなどが必要と考えられる。

## 5. 備考

--

## 6. 参考文献一覧

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1) がん情報センター</li><li>2) 前立腺癌診療ガイドライン</li><li>3) 日本臨床 前立腺癌 第2版</li><li>4) Jemal A et al: Cancer statistics 2010. CA Cancer J Clin 60:277-300, 2010</li><li>5) がん統計白書 2004: 219-234</li><li>6) Tannock IF, et al: N Engl J Med 351:1502-1512, 2004</li><li>7) Petrylak DP, et al: N Engl J Med 351:1513-1520, 2004</li><li>8) 前立腺癌取り扱い規約 第4版: 57</li></ol> |
|---|