

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）
 カルボプラチン
 子宮体癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：カルボプラチン	
	販売名：パラプラチン注射液 50 mg、同 150 mg、同 450 mg	
	会社名：クリニジェン株式会社	
要望者名	日本臨床腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	子宮体癌
	用法・用量	パクリタキセルまたはドセタキセル水和物との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400 mg/m ² (体表面積) を投与し、少なくとも3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、年齢、疾患、症状により適宜増減する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考		

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

子宮体癌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（致死的な疾患）」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

要望内容について欧米等 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、並びに国内外の臨床試験成績等から、①カルボプラチンとパクリタキセルとの併用投与及び②カルボプラチンとドセタキセル水和物との併用投与は、子宮体癌（進行・再発、術後再発高リスク等）患者に対して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、「ウ 欧米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」

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	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	子宮体癌の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない] (2023年9月14日現在)
備考	
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	子宮体癌の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない] (2023年9月14日現在)
備考	
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	子宮体癌の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない] (2023年9月14日現在)
備考	
4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	子宮体癌の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない] (2023年9月14日現在)
備考	
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	

承認年月（または加国における開発の有無）	子宮体癌の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない]（2023年9月14日現在）
備考	
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	子宮体癌の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない]（2023年9月14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	<p>① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Uterine Neoplasms Ver2.2023¹⁾</p> <p>② National Cancer Institute, Endometrial Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version²⁾</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>① 治療歴のない又は術後の子宮体癌（パクリタキセルとの併用投与）再発又は難治性の子宮体癌（パクリタキセル又はドセタキセル水和物との併用投与）</p> <p>② ステージⅠ又はⅡの術後高リスク子宮体癌（パクリタキセルとの併用投与） ステージⅢ及びⅣ、並びに再発の子宮体癌（パクリタキセルとの併用投与）</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>① 用法・用量について、ガイドラインに記載はないものの、公表論文^{3)~6)}が引用されている。</p> <p>② 用法・用量について、ガイドラインに記載はないものの、公表論文^{3)、7)及び8)}が引用されている。</p>
ガイドラインの根拠論文	<p>① Gynecol Oncol 2012; 125: 771 [abstract]³⁾</p> <p>Gynecol Oncol 2013; 131: 581-5⁴⁾</p>

	<p>Int J Gynecol Cancer 2007; 17: 197-203⁵⁾</p> <p>Ann Oncol 2011; 22: 636-42⁶⁾</p> <p>②</p> <p>Gynecol Oncol 2012; 125: 771 [abstract]³⁾</p> <p>Gynecol Oncol 2012; 127: 321-5⁷⁾</p> <p>Gynecol Oncol 2005; 99: 557-63⁸⁾</p>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	<p>① ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up⁹⁾</p> <p>② ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma¹⁰⁾</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>① 進行・再発の子宮体癌</p> <p>② 進行・再発の子宮体癌</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>① カルボプラチン AUC 6 mg・min/mL 相当量*及びパクリタキセル 175 mg/m²、3 週間ごと、6 サイクル</p> <p>② カルボプラチン AUC 5～6 mg・min/mL 相当量*及びパクリタキセル 175 mg/m²、3 週間ごと、6 サイクル</p> <p>*: 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: カルボプラチン(乳癌)において、海外で用いられている AUC 6 mg・min/mL 相当量について、本邦で実施した製造販売後特別調査(AUC 値に基づく投与における安全性と有効性を確認するために実施された調査)において、15 例のほとんどが既承認の用量の範囲内(1 回 300～400 mg/m²)に収まっていた旨が記載されており、要望された用量(1 回 300～400 mg/m² 投与)は、海外で推奨されている用量(AUC 5～6 mg・min/mL 相当量)と同様と考えられる。</p>
ガイドラインの根拠論文	<p>①</p> <p>Gynecol Oncol 2012; 125: 771 [abstract]³⁾</p> <p>②</p> <p>Gynecol Oncol 2012; 125: 771 [abstract]³⁾</p> <p>Lancet Oncol 2019; 20: 1273-85¹¹⁾</p> <p>N Engl J Med 2019; 380: 2317-26¹²⁾</p>
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	英国と同様
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同様
用法・用量	英国と同様

(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	英国と同様
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国と同様
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国と同様
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	英国と同様
ガイドラインの根拠論文	英国と同様
備考	
5) 加国	
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	
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	

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

企業により実施し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

<海外における臨床試験等>

1) Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012; 125(3):771 [abstract]³⁾

Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020; 38: 3841-50¹³⁾

治療歴のない FIGO 分類に基づく III/IV期又は再発の子宮体癌患者 1,381 例を対象に、パクリタキセル、ドキソルビシン塩酸塩（以下、「ドキソルビシン」）及びシスプラチンの併用投与（以下、「TAP」）に対するカルボプラチンとパクリタキセルとの併用投与（以下、「TC」）の非劣性を検証することを目的とした無作為化非盲検国際共同第 III 相試験が実施された（GOG-0209 試験、NCT00063999）。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、TC 群ではカルボプラチン AUC 6 mg・min/mL 相当量及びパクリタキセル 175 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与、TAP 群ではドキソルビシン 45 mg/m² 及びシスプラチン 50 mg/m² を第 1 日目に、パクリタキセル 160 mg/m² を第 2 日目に静脈内投与することとされ、いずれの群も 7 サイクル又は病勢進行若しくは許容できない毒性が認められるまで継続することとされた（2008 年に治験実施計画書の改訂が行われ、TC 群の骨盤/脊椎照射歴のある患者ではパクリタキセル 135 mg/m²、カルボプラチン AUC 5 mg・min/mL 相当量に減量することとされた）。

有効性について、主要評価項目とされた全生存期間（以下、「OS」）の第 2 回中間解析における中央値は、TC 群 32 カ月、TAP 群 38 カ月、ハザード比は 1.01 であり、90%信頼区間（以下、「CI」）の上限は 1.16 で非劣性マージン 1.2 を下回ったことから、TC の TAP に対する非劣性が示された。最終解析における OS の中央値は、TC 群 37.0 カ月、TAP 群 41.1 カ月、ハザード比 [90%CI] は 1.002 [0.895, 1.121] であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象	例数 (%)	
	TAP 群	TC 群

	640 例	664 例
聴覚異常	2 (0.3)	1 (0.2)
アレルギー	9 (1.4)	16 (24.1)
二次性悪性腫瘍	9 (1.4)	19 (28.6)
血液凝固	5 (0.8)	4 (0.6)
全身症状	3 (0.5)	2 (0.3)
疲労	80 (12.5)	74 (11.1)
心臓血管障害	22 (3.4)	21 (3.2)
血栓症/血栓塞栓症	21 (3.3)	17 (2.6)
心室機能障害	3 (0.5)	0
皮膚症状	2 (0.3)	0
発疹/落屑	1 (0.2)	3 (0.5)
内分泌腺障害	2 (0.3)	0
消化管障害	50 (7.8)	35 (5.3)
悪心	59 (9.2)	37 (5.6)
嘔吐	46 (7.2)	23 (3.5)
下痢	37 (5.8)	14 (2.1)
食欲不振	11 (1.7)	8 (12.0)
口内炎	8 (1.3)	1 (0.2)
尿生殖器/腎障害	4 (0.6)	6 (0.9)
クレアチニン異常	12 (1.9)	4 (0.6)
出血	6 (0.9)	3 (0.5)
その他の血液学的異常	196 (30.6)	142 (21.4)
白血球減少	306 (47.8)	331 (49.8)
貧血	110 (17.2)	110 (16.6)
血小板減少症	146 (22.8)	79 (11.9)
好中球減少症	332 (51.9)	530 (79.8)
溶血	0	2 (0.3)
肝臓障害	9 (1.4)	5 (0.8)
発熱性好中球減少症	44 (6.9)	36 (5.4)
感染症 (好中球減少を伴う)	22 (3.4)	13 (2.0)
感染症 (好中球減少を伴わない)	25 (3.9)	29 (4.4)
感染症/発熱	12 (1.9)	5 (0.8)
リンパ管障害	2 (0.3)	1 (0.2)
筋骨格障害	8 (1.3)	5 (0.8)
代謝異常	90 (14.1)	51 (7.7)
神経障害	15 (2.3)	17 (2.6)
神経筋障害	12 (1.9)	20 (3.0)
感覚性ニューロパシー	40 (6.3)	44 (6.6)
眼/視力障害	3 (0.5)	1 (0.2)
肺障害	24 (3.8)	13 (2.0)
疼痛	22 (3.4)	30 (4.5)
筋肉痛	9 (1.4)	20 (3.0)
関節痛	7 (1.1)	18 (2.7)

2) de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 295-309¹⁴⁾

de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. PORTEC Study Group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer

(PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1273-85¹⁴⁾

再発高リスクの子宮体癌術後患者（FIGO 2009 分類に基づく I～III 期）686 例を対象に、術後放射線療法に対する術後化学放射線療法の優越性を検証することを目的とした無作為化非盲検第 III 相試験が実施された（PORTEC-3 試験、NCT00411138）。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、両群とも放射線照射中はシスプラチン 50 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与し、2 サイクル継続することとされ、術後化学放射線療法群では引き続き、21 日間を 1 サイクルとして、カルボプラチン AUC 5 mg・min/mL 相当量及びパクリタキセル 175 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与し、4 サイクル継続することとされた。

有効性について、主要評価項目は OS 及び無再発生存とされた。5 年 OS 率は、放射線療法群 76.7%、化学放射線療法群 81.8%、ハザード比 [95%CI] は 0.76 [0.54, 1.06]、p=0.109

（層別 log-rank 検定）であった。5 年無再発生存率は、放射線療法群 68.6%、化学放射線療法群 75.5%、ハザード比 [95%CI] は 0.71 [0.53, 0.95]、p=0.022（層別 log-rank 検定）であった。

その後、1 年の追跡期間を延長した追加解析が実施され、5 年 OS 率は、放射線療法群 76.1%、化学放射線療法群 81.4%、ハザード比 [95%CI] は 0.70 [0.51, 0.97]、p=0.034

（層別 log-rank 検定）であった。5 年無再発生存率は、放射線療法群 69.1%、化学放射線療法群 76.5%、ハザード比 [95%CI] は 0.70 [0.52, 0.94]、p=0.016（層別 log-rank 検定）であった。

安全性について、治療実施中の有害事象に関する情報の記載はなかった。

3) Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, et al. A randomized phase 3 trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) versus paclitaxel plus ifosfamide (I) in chemotherapy-naïve patients with stage I-IV, persistent or recurrent carcinosarcoma of the uterus or ovary: An NRG Oncology trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(15)_suppl 5500 [abstract]¹⁵⁾

Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Ifosfamide in Patients With Carcinosarcoma of the Uterus or Ovary: An NRG Oncology Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40: 968-77¹⁶⁾

FIGO 2009 分類又は FIGO 1971 分類に基づく I～IVB 期又は再発の子宮癌肉腫及び卵巣・卵管・腹膜癌肉腫患者 637 例を対象に、パクリタキセルとイホスファミドとの併用投与（以下、「PI」）に対する TC の非劣性を検証することを目的とした無作為化非盲検第 III 相試験が実施された（GOG-0261 試験、NCT00954174）。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、TC 群ではカルボプラチン AUC 6 mg・min/mL 相当量（放射線療法歴のある場合は AUC 5 mg・min/mL 相当量）及びパクリタキセル 175 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与、PI 群ではイホスファミド 1.6 g/m² を第 1～3 日目に、パクリタキセル 135 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与することとされ、いずれの群も 6～10 サイクル継続することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた OS の中央値は、子宮癌肉腫において、PI 群 29.0 カ月、TC 群 37.3 カ月、ハザード比 [90%CI] は 0.87 [0.70, 1.075] であり、TC の PI に対する非劣性が示された（非劣性マージン：1.2）。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象	例数 (%)	
	PC 群 224 例	PI 群 204 例
全身症状	11 (5)	13 (6)
疲労	9 (4)	13 (6)
心臓障害	13 (6)	9 (4)
消化管障害	21 (9)	19 (9)
泌尿生殖器又は腎障害	7 (3)	9 (4)
出血	0	3 (1)
血液系障害	184 (82)	101 (50)
感染症	17 (8)	14 (7)
リンパ腺障害	2 (1)	0
筋骨格障害	2 (1)	1 (0)
代謝異常	29 (13)	33 (16)
神経障害	16 (7)	23 (11)
肺障害	6 (3)	7 (3)
疼痛	17 (8)	14 (7)

4) Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 2317-26¹²⁾

FIGO 2009 分類に基づく III 又は IV A 期（明細胞癌、漿液性癌及び腹腔内洗浄細胞診陽性例では I 又は II 期も組入れ可とされた）の子宮体癌術後患者 707 例を対象に、TC に対する TC+放射線療法の優越性を検証することを目的とした無作為化非盲検第 III 相試験が実施された（GOG-0258 試験、NCT00942357）。

用法・用量について、TC+放射線療法群では、放射線照射中はシスプラチン 50 mg/m² を第 1 及び 29 日目に静脈内投与し、その後、21 日間を 1 サイクルとして、カルボプラチン AUC 5~6 mg・min/mL 相当量及びパクリタキセル 175 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与し、4 サイクル継続することとされた。TC 群では、21 日間を 1 サイクルとして、カルボプラチン AUC 6 mg・min/mL 相当量及びパクリタキセル 175 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与し、6 サイクル継続することとされた。

有効性について、主要評価項目は無再発生存期間とされた。Kaplan-Meier 曲線による 5 年無再発生存率 [95%CI] (%) は、TC+放射線療法群で 59 [53, 65]、TC 群で 58 [53, 64]、ハザード比 [90%CI] は 0.90 [0.74, 1.10] (p=0.20、有意水準片側 0.05) であり、統計学的に有意な差は認められなかった（追跡期間の中央値は 47 カ月）。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象	発現率 (%)	
	TC+放射線療法群 346 例	放射線療法群 361 例
全身症状	6	2

疲労	5	2
心臓障害	3	4
内分泌障害	1	0
胃腸障害	13	4
泌尿生殖器又は腎障害	2	1
血液又は骨髄障害	40	52
感染症	4	5
リンパ腺障害	<1	<1
筋骨格障害	3	1
代謝又は検査値異常	15	9
神経障害	7	5
肺障害	2	1
疼痛	8	5

以上の 1) ~4) の臨床試験の他、NCCN ガイドラインに引用された公表論文³⁾及び⁴⁾では、子宮体癌患者を対象とした後方視的研究が実施され、カルボプラチン AUC 6 mg・min/mL 相当量及びパクリタキセル 175 mg/m² 投与が実施されていた。

<日本における臨床試験等>

- 1) Nomura H, Aoki D, Michimae H, et al. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2019; 5: 833-40¹⁷⁾

再発高リスクの子宮体癌術後患者（FIGO 1989 分類に基づく I ~IV 期）788 例を対象に、ドキソルビシンとシスプラチンとの併用投与（以下、「AP」）に対するドセタキセル水和物（以下、「ドセタキセル」）とシスプラチンとの併用投与（以下、「DP」）又は TC の優越性を検証することを目的とした無作為化非盲検第 III 相試験が実施された（JGOG2043 試験、UMIN000000522）。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、TC 群ではカルボプラチン AUC 6 mg・min/mL 相当量及びパクリタキセル 180 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与、AP 群ではドキソルビシン 60 mg/m² 及びシスプラチン 50 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与、DP 群ではドセタキセル 70 mg/m² 及びシスプラチン 60 mg/m² を第 1 日目に静脈内投与し、いずれの群においても 6 サイクル継続することとされた。

有効性について、主要評価項目は PFS とされ、5 年 PFS 率は、AP 群 73.3%、DP 群 79.0%、TC 群 73.9% であり、3 群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象	発現割合 (%)		
	AP 群 263 例	DP 群 263 例	TC 群 262 例
白血球減少症	218 (83.5)	194 (74.3)	171 (66.0)
好中球減少症	252 (96.6)	233 (89.3)	237 (91.5)
血小板減少症	33 (12.6)	2 (0.8)	50 (19.3)
貧血	89 (34.1)	44 (16.9)	75 (29.0)
発熱性好中球減少症	41 (15.7)	16 (6.1)	12 (4.6)
好中球数減少を伴う	21 (8.0)	9 (3.4)	6 (2.3)

感染			
食欲不振	19 (7.3)	18 (6.9)	5 (1.9)
悪心	16 (6.1)	13 (5.0)	2 (0.8)
嘔吐	15 (5.7)	12 (4.6)	2 (0.8)

2) Nomura H, Aoki D, Takahashi F, et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). Ann Oncol 2011; 22: 636-42⁶⁾

FIGO 分類に基づくⅢ/Ⅳ期又は再発の子宮体癌患者 90 例を対象に、DP、カルボプラチンとドセタキセルとの併用投与（以下、「DC」）及び TC の有効性・安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検第Ⅱ相試験が実施された（JGOG2041 試験、UMINC000000170）。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、カルボプラチン AUC 6 mg・min/mL 相当量及びドセタキセル 60 mg/m²若しくはパクリタキセル 180 mg/m²、又はドセタキセル 70 mg/m²及びシスプラチン 60 mg/m²を第 1 日目に静脈内投与し、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで継続することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%) は、DP 群 51.7 [32.5, 70.6]、DC 群 48.3 [29.4, 67.5]、TC 群 60.0 [40.6, 77.3] であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象	発現割合 (%)		
	DP 群 30 例	DC 群 30 例	TC 群 30 例
貧血	1 (3.3)	6 (16.7)	5 (16.7)
白血球減少症	22 (73.3)	26 (86.7)	15 (50.0)
好中球減少症	25 (83.3)	27 (90.0)	23 (76.6)
血小板減少症	2 (6.7)	3 (10.0)	3 (10.0)
AST 増加	0	1 (3.3)	1 (3.3)
ALT 増加	0	1 (3.3)	0
アレルギー反応	1 (3.3)	0	0
食欲不振	5 (16.7)	3 (10.0)	3 (10.0)
下痢	4 (13.3)	1 (3.3)	0
悪心	3 (10.0)	2 (6.7)	3 (10.0)
運動性ニューロパチー	0	0	2 (6.7)
感覚性ニューロパチー	0	0	1 (3.3)
発熱性好中球減少症	3 (10.0)	2 (6.7)	1 (3.3)

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

1) Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer. Lancet 2016; 387: 1094-108¹⁸⁾

局所療法の適応とならない再発の子宮体癌に対して、TC は TAP と同程度に有効であり、毒性は少なく、一次治療の選択肢として使用されることが多い旨が記載されている。

2) Karen H. L, and Russell R. B. Endometrial cancer. N Engl J Med 2020; 383: 2053-64¹⁹⁾

PORTEC-3 試験に言及した上で、I期の術後子宮体癌のうち漿液性癌は骨盤外再発のリスクが高く、全身化学療法 (TC) 及び腔内照射を含む補助療法が一般的に推奨される旨が記載されている。また、海外臨床試験 1) を引用した上で、進行又は再発の子宮体癌に対して TC が標準的治療である旨、海外臨床試験 3) を引用した上で、進行又は再発子宮癌肉腫に対する第一選択治療は TC である旨、及び早期の子宮癌肉腫に対して TC が用いられる旨が記載されている。

(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>

Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 12ed.²⁰⁾

FIGO 2009 分類に基づく II 期の術後子宮体癌のうち Grade 3 の類内膜腺癌に対しては、全骨盤照射又は腔内照射+化学療法 (一般的には TC) が推奨されている。PORTEC-3 試験に言及した上で、漿液性癌及び明細胞癌に対しては、術後化学療法が広く用いられる旨が記載されている。

GOG-0258 試験に言及した上で、III期の術後子宮体癌に対しては、同時化学放射線療法に引き続いて 4 サイクルの TC が予後を改善させると考えられる旨が記載されている。また、腹膜播種再発の高リスク患者は、全身化学療法 (6 サイクルの TC) によって治療されるべきである旨が記載されている。

GOG-0209 試験に言及した上で、IV期及び再発の子宮体癌に対しては、3 週間ごとの TC が標準的な一次治療である旨が記載されている。

<日本における教科書等>

新臨床腫瘍学 第 6 版²¹⁾

薬物療法：日本において術後補助療法としての AP、DP 及び TC を比較する第 III 相臨床試験 (JGOG2043) が行われた。PFS において DP 及び TC は AP に対する優越性を証明できなかったがほぼ同等の予後であり、タキサン系抗悪性腫瘍剤と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与も標準的治療のオプションと考えられる¹⁷⁾。

再発治療：GOG-0209 試験¹³⁾の結果を受け、TC も標準的治療とみなされる。

(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 Uterine Neoplasms Ver2.2023¹⁾

子宮限局の高リスク子宮体癌に対する初回治療又は術後補助療法として、TC が Preferred Regimens として category 2A で推奨される。

再発又は遠隔転移を有する子宮体癌に対して、TC が Preferred Regimen として category 2A (子宮体癌の一亜型である子宮癌肉腫に対しては category 1) で推奨される。また、Other Recommended Regimen として、DC (パクリタキセルが禁忌の場合に考慮) が category 2A で推奨される。

2) National Cancer Institute, Endometrial Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version²⁾

術後再発高リスクのⅠ期及びⅡ期の子宮体癌に対して、TC±放射線療法が推奨される。Ⅲ期、Ⅳ期及び再発の子宮体癌に対して TC が推奨される。

3) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up⁹⁾

進行・再発の子宮体癌に対して、標準的治療は3週間ごとのTC 6サイクルである (GOG-0209 試験結果に基づく)。

4) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma¹⁰⁾

化学療法単独が代替選択肢である (I、B)。(PORTEC-3 試験及び GOG-0258 試験に言及) 再発の子宮体癌に対する全身療法としての標準的化学療法は、カルボプラチン AUC 5~6 mg・min/mL 相当量とパクリタキセル 175 mg/m² を 21 日ごとに 6 サイクル併用投与である (I、A)。

<日本におけるガイドライン等>

子宮体がん治療ガイドライン 2023 年版²²⁾

JGOG2043 試験に言及した上で、再発高リスク群に対する術後化学療法レジメンは AP が標準的治療であるものの、海外や本邦の現地臨床を勘案すると、TC も標準的治療として提案される旨が記載されている。

進行例に対しては、GOG209 試験に言及した上で、TC が新たな標準的治療となった旨が記載され、TC 又は AP が同じ推奨の強さで推奨されている。

再発例に対しては、白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴がない場合には TC が推奨されている。

TC の用法・用量として、カルボプラチン AUC 5~6 mg・min/mL 相当量とパクリタキセル 175 mg/m² を 3 週間ごとと記載されている。

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

本邦での使用実態について、子宮体癌の術後化学療法として、59.5%の患者で TC や DC が行われていること²³⁾、及び臨床試験に組み入れられた子宮体癌患者における TC の実施²⁴⁾ 及び²⁵⁾ が確認された。なお、確認できた範囲では、カルボプラチンは1回 AUC 5~6 mg・min/mL 相当量が投与されていた。

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

術後の子宮体癌及び進行・再発子宮体癌に対して、国内外の臨床試験における本薬の有効性の概略は以下のとおりである（「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）

<海外臨床試験>

GOG-0209 試験（国際共同試験）

主要評価項目とされた OS の第2回中間解析における中央値は、TC 群 32 カ月、TAP 群 38 カ月、ハザード比は 1.01 であり、90%CI の上限は 1.16 で非劣性マージン 1.2 を下回ったことから、TC の TAP に対する非劣性が示された。最終解析における OS の中央値は、TC 群 37.0 カ月、TAP 群 41.1 カ月、ハザード比 [90%CI] は 1.002 [0.895, 1.121] であった。

PORTEC-3 試験

主要評価項目は OS 及び無再発生存とされた。5年 OS 率は、放射線療法群 76.7%、化学放射線療法群 81.8%、ハザード比 [95%CI] は 0.76 [0.54, 1.06]、 $p=0.109$ （層別 log-rank 検定）であった。5年無再発生存率は、放射線療法群 68.6%、化学放射線療法群 75.5%、ハザード比 [95%CI] は 0.71 [0.53, 0.95]、 $p=0.022$ （層別 log-rank 検定）であった。その後、1年の追跡期間を延長した追加解析が実施され、5年 OS 率は、放射線療法群 76.1%、化学放射線療法群 81.4%、ハザード比 [95%CI] は 0.70 [0.51, 0.97]、 $p=0.034$ （層別 log-rank 検定）であった。5年無再発生存率は、放射線療法群 69.1%、化学放射線療法群 76.5%、ハザード比 [95%CI] は 0.70 [0.52, 0.94]、 $p=0.016$ （層別 log-rank 検定）であった。

GOG-0261 試験

主要評価項目とされた OS の中央値は、PI 群 29.0 カ月、TC 群 37.3 カ月、ハザード比 [90%CI] は 0.87 [0.70, 1.075] であり、TC の PI に対する非劣性が示された（非劣性マージン：1.2）。

GOG-0258 試験

主要評価項目は無再発生存とされた。Kaplan-Meier 曲線による 5 年無再発生存率[95%CI] (%) は、TC+放射線療法群で 59 [53, 65]、TC 群で 58 [53, 64]、ハザード比 [90%CI] は 0.90 [0.74, 1.10] (p=0.20) であり、統計学的に有意な差は認められなかった（追跡期間の中央値は 47 カ月）。

<国内臨床試験>

JGOG2043 試験¹⁷⁾

主要評価項目は PFS とされ、5 年 PFS 率は、AP 群 73.3%、DP 群 79.0%、TC 群 73.9% であり、3 群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

JGOG2041 試験⁸⁾

主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%) は、DP 群 51.7 [32.5, 70.6]、DC 群 48.3 [29.4, 67.5]、TC 群 60.0 [40.6, 77.3] であった。

検討会議は、以上の国内外の臨床試験成績並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、子宮体癌に対する TC 及び DC の有効性は期待できると考える。

(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

国内外の公表論文において、子宮体癌に対して、TC 又は DC を施行した際に認められた主な Grade 3 以上の有害事象は、本邦の添付文書で既に記載されている事象の範囲内であった（「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）。また、既に本邦において「乳癌」の効能・効果で 300~400 mg/m²、3 週間ごとの投与が承認されており、国内外の診療ガイドラインにおいて子宮体癌に対して推奨されているカルボプラチンの用法・用量（AUC 5~6 mg・min/mL 相当量、3 週間ごと）は当該承認の範囲を超えないと考えられること*も踏まえると、AUC 5~6 mg・min/mL 相当量、3 週間ごと投与による日本人の安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されていると考える。

*：第 7 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（平成 23 年 4 月 18 日開催）で報告された、「公知申請への該当性に係る報告書：カルボプラチン（乳癌）」において、海外で用いられている AUC 6 mg・min/mL 相当量について、本邦で実施した製造販売後特別調査（AUC 値に基づく投与における安全性と有効性を確認するために実施された調査）において、15 例のほとんどが既承認の用量の範囲内（1 回 300~400 mg/m²）に収まっていたことから、本邦では 300~400 mg/m² とすることが適当と判断されている。当該報告書を踏まえ、上記の用法・用量が平成 23 年 11 月 25 日に承認された（パラプラチン注射液 50 mg、同 100 mg、同 450 mg）。

以上より、検討会議は以下のように考える。

国内外の臨床試験成績より、子宮体癌患者に対する TC 及び DC による主な有害事象は、いずれもカルボプラチン又は併用薬の本邦の添付文書で既に注意喚起されている有害事象

の範囲内であり、管理可能である。また、本邦では、他の効能・効果に対して国内外の診療ガイドラインにおいて子宮体癌に対して推奨されている用法・用量と同様の用法・用量で承認されており、日本人患者における一定の安全性情報は蓄積されていることも考慮すると、上記の国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、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、子宮体癌に対する TC 及び DC は忍容可能である。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、子宮体癌に対して TC 及び DC の一定の有用性は期待できると判断した（「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）。

国内外の臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、本邦の添付文書で既に注意喚起されている事象であること、既承認の効能・効果及び用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていること等を考慮すると、国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により、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、子宮体癌に対する TC 及び DC は忍容可能と考える（「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）。

以上より、検討会議は、子宮体癌に対する TC 及び DC の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。

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下記に記載する。

【効能・効果】

子宮体癌

【効能・効果の設定の妥当性について】

子宮体癌に対するカルボプラチンとパクリタキセル又はドセタキセルとの併用投与の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考え（「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、上記のとおり設定することが適切と判断した。

(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下記に記載する。

【用法・用量】

他の抗悪性腫瘍薬との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 AUC 5~6 mg・min/mL 相当量を投与し、少なくとも3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、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

<子宮体癌>

AUC 目標値及び腎機能に基づく本剤の投与量については、関連する学会の最新のガイドライン等を参考に設定すること。

【用法・用量の設定の妥当性について】

子宮体癌における TC 及び DC の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えること（「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）、及び国内外の診療ガイドラインにおいて子宮体癌に対するカルボプラチンの用量として AUC 5~6 mg・min/mL 相当量が推奨されており、公表論文等に基づき日本人子宮体癌患者における当該用量での使用が確認されたことを踏まえ、既承認の効能・効果に対する用法・用量の検討*を考慮して要望された用法・用量（用量は 300~400 mg/m²（体表面積））とすることも可能ではあるものの、子宮体癌に対する臨床試験における設定のとおり用量を AUC 5~6 mg・min/mL 相当量とした用法・用量を設定することが適切と判断した。また、カルボプラチン点滴静注液 50 mg 「NK」、同点滴静注液 150 mg 「NK」、同点滴静注液 450 mg 「NK」において、乳癌に対して AUC 目標値及び腎機能に基づく本剤の投与量について関連する学会の最新のガイドライン等を参考に設定する旨が注意喚起されていることを踏まえ、子宮体癌についても同様の注意喚起が必要と考える。

*：第7回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（平成23年4月18日開催）で報告された、「公知申請への該当性に係る報告書：カルボプラチン（乳癌）」において、海外で用いられている AUC 6 mg・min/mL 相当量について、本邦で実施した製造販売後特別調査（AUC 値に基づく投与における安全性と有効性を確認するために実施された調査）において、15例のほとんどが既承認の用量の範囲内（1回 300~400 mg/m²）に収まっていたことから、本邦では 300~400 mg/m² とすることが適当と判断されている。当該報告書を踏まえ、上記の用法・用量が平成23年11月25日に承認された（パラプラチン注射液 50 mg、同 100 mg、同 450 mg）。

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

国内外の臨床試験成績、国内における臨床使用実態、及び国内外の診療ガイドライン・教科書等における記載状況から、子宮体癌に対するカルボプラチン AUC 5~6 mg・min/mL

相当量とパクリタキセル又はドセタキセルとの併用投与は医学薬学上公知と判断可能と考える。安全性について、カルボプラチン AUC 5~6 mg・min/mL 相当量での投与は、本邦において乳癌等に対して承認されていることから、日本人における一定の安全性情報が蓄積されており、忍容可能と考える。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

11. 参考文献一覧

- 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Uterine Neoplasms Ver2.2023.
- 2) National Cancer Institute, Endometrial Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version Updated <3/13/2023>. Available at: <https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq>. Accessed <09/22/2023>.
- 3) Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):771 [abstract].
- 4) Jutzi L, Hoskins P, Lim P, et al. The importance of adjuvant chemotherapy and pelvic radiotherapy in high-risk early stage endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):581-5.
- 5) Sovak MA, Dupont J, Hensley ML, et al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):197-203.
- 6) Nomura H, Aoki D, Takahashi F, et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). *Ann Oncol*. 2011;22(3):636-42.

- 7) Kiess AP, Damast S, Makker V, et al. Five-year outcomes of adjuvant carboplatin/paclitaxel chemotherapy and intravaginal radiation for stage I-II papillary serous endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;127(2):321-5.
- 8) Dietrich CS 3rd, Modesitt SC, DePriest PD, et al. The efficacy of adjuvant platinum-based chemotherapy in Stage I uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecol Oncol.* 2005;99(3):557-63.
- 9) Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(1):16-41.
- 10) Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(1):12-39.
- 11) de Boer SM, Powell ME, Mileshekin L, et al. PORTEC Study Group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1273-85.
- 12) Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2317-26.
- 13) Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3841-50.
- 14) de Boer SM, Powell ME, MileshekinL, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):295-309.
- 15) Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, et al. A randomized phase 3 trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) versus paclitaxel plus ifosfamide (I) in chemotherapy-naive patients with stage I-IV, persistent or recurrent carcinosarcoma of the uterus or ovary: An NRG Oncology trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15)_suppl 5500[abstract].
- 16) Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Ifosfamide in Patients With Carcinosarcoma of the Uterus or Ovary: An NRG Oncology Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(9):968-77.
- 17) Nomura H ,Aoki D, Michimae H, et al. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):833-40.
- 18) Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016;387(10023):1094-108.
- 19) Karen H. L, and Russell R. B. Endometrial cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2053-64.

- 20) Alektiar KM, Abu-Rustum NR, Makker V. Chapter 50: Cancer of the Uterine Body. In: Devita, Hellman, and Rosenberg' s Cancer: Principles and Practice of Oncology, 12ed.
- 21) 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学 改訂第6版. 南江堂,2021.
- 22) 日本婦人科腫瘍学会編. 子宮体がん治療ガイドライン 2023年版. 金原出版株式会社, 2023.
- 23) Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, et al. Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan: a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2009;115(3):456-9.
- 24) Matsuura M, Satohisa S, Teramoto M, et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following paclitaxel and carboplatin in patients with gynecologic cancers: A randomized, multicenter, phase-II trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(10):1607-13.
- 25) Tanioka M, Kitao A, Matsumoto K, et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer.* 2013;109(4):859-65.
- 26) Townamchai K, Berkowitz R, Bhagwat M, et al. Vaginal brachytherapy for early stage uterine papillary serous and clear cell endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;129(1):18-21.
- 27) Barney BM, Petersen IA, Mariani A, et al. The role of vaginal brachytherapy in the treatment of surgical stage I papillary serous or clear cell endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(1):109-15.