

(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>2 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>一般社団法人日本乳癌学会 上記学会と合同で申請いたします。</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 checked="" 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 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>乳癌 (HER2 陰性乳癌を含む)</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常，成人にはカルボプラチンとして，1日1回300～400mg/m²（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，患者の状態により適宜減ずる。</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>46,000</u> 人 <推定方法> 2003年におけるわが国の乳癌女性の年間罹患数は45,716人である¹⁾。乳癌と診断された患者の約9割は遠隔転移のないI-IIIC期の乳癌であり、残りの1割は初診時に臨床的に遠隔転移を有するIV期乳癌である。I-IIIA期乳癌は外科的切除により約6割で治癒が得られるが、4割では術後に再発をきたす²⁾。HER2過剰発現は乳癌の20-25%で認められている^{3, 4)}。初診時に遠隔転移のない乳癌、および初診時に遠隔転移を有する乳癌、再発乳癌の約75%がHER2陰性乳癌と考え、患者数を推定した。</p>	
<p>国内の承認内容（適応外薬のみ）</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>【効能又は効果】 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 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）</p> <p>【用法及び用量】 1. 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，非小細胞肺癌の場合 通常，成人にはカルボプラチンとして，1日1回300～400mg/m²（体表面積）を投与し，少なくとも4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。 2. 乳癌の場合 トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，成人にはカルボプラチンとして，1日1回300～400mg/m²（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，患者の状態により適宜減ずる。</p>	

	<p>3. 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>イホスファミドとエトポシドとの併用療法において，カルボプラチンの投与量及び投与方法は，カルボプラチンとして 635mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注又は 400mg/m²（体表面積）を2日間点滴静注し，少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。</p> <p>なお，投与量及び投与日数は疾患，症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p> <p>また，1歳未満もしくは体重 10kg 未満の小児に対して，投与量には十分配慮すること。</p> <p>(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において，カルボプラチンの投与量及び投与方法は，カルボプラチンとして 560mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注し，少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。</p> <p>ただし，36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを 18.6mg/kg とする。</p> <p>なお，投与量及び投与日数は疾患，症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p> <p>4. 本剤投与時，投与量に応じて 250mL 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し，30分以上かけて点滴静注する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p> <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>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（致命的な疾患）</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）</p> <p>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（致命的な疾患）」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><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> <p>乳癌患者に対して、カルボプラチン（以下、本薬）は、海外臨床試験の結果に基づき、教科書やガイドラインにおいて記載されている。</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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<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					
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>					
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>					
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="497 1120 726 1220">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="726 1120 1385 1220">CARBOPLATIN - carboplatin injection (Hospira Worldwide, Inc.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="497 1220 726 2002">効能・効果</td> <td data-bbox="726 1220 1385 2002"> <p>(乳癌の適応なし)</p> <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)。</p> <p>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</p> </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	CARBOPLATIN - carboplatin injection (Hospira Worldwide, Inc.)	効能・効果	<p>(乳癌の適応なし)</p> <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)。</p> <p>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</p>
販売名 (企業名)	CARBOPLATIN - carboplatin injection (Hospira Worldwide, Inc.)					
効能・効果	<p>(乳癌の適応なし)</p> <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)。</p> <p>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</p>					

			<p>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。</p>
	<p>用法・用量</p>		<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$360\text{mg}/\text{m}^2$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$300\text{mg}/\text{m}^2$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$600\text{mg}/\text{m}^2$の静注、4週ごとに1回、6サイクル</p> <p>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</p>

		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。												
	備考													
英国	販売名（企業名）	Carboplatin 10 mg/ml Intravenous Infusion (Hospira UK Ltd)												
	効能・効果	（乳癌の適応なし） 下記疾患の治療に用いる抗悪性腫瘍薬： ・上皮性卵巣癌 ・小細胞肺癌												
	用法・用量	<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/m²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/m²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/mm³、血小板値が少なくとも100,000/mm³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														
独国	販売名（企業名）	Carboplatin-ratiopharm [®] 10 mg/mL												

		名)	(ratiopharma GmbH)												
		効能・効果	<p>(乳癌の適応なし)</p> <p>カルボプラチンは下記の効能・効果を有する。</p> <p>1.進行期上皮性卵巣癌</p> <p>2.小細胞肺癌</p>												
		用法・用量	<p>Carboplatin-ratiopharm[®] 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/m²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。</p> <p>カルバートの式を用いた投与量</p> <p>用量(mg) = AUC (mg/mL・min)×(GFR mL/min+25)</p> <table border="1" data-bbox="740 891 1350 1317"> <thead> <tr> <th>AUC</th> <th>化学療法</th> <th>患者の治療状況</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-7mg/ml・min</td> <td>カルボプラチン単剤療法</td> <td>未治療</td> </tr> <tr> <td>4-6mg/ml・min</td> <td>カルボプラチン単剤療法</td> <td>既治療</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>未治療</td> </tr> </tbody> </table> <p>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/m²ではない。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>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</p>	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
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													

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 $2,000/\text{mm}^3$ 以下及び血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 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。
 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。

腎機能障害

クレアチニンクリアランスが $60\text{mL}/\text{min}$ 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。

糸球体ろ過率が $20\sim 59\text{mL}/\text{min}$ 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。

血小板ベースライン値	カルボプラチン 投与量
$>200,000/\mu\text{L}$	450mg
$100,000 - 200,000/\mu\text{L}$	300mg

糸球体ろ過率が $20\text{ mL}/\text{min}$ 以下の場合、Carboplatin-ratiopharm[®] 10 mg/mL注射液を使用しないこと。

併用療法

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。

小児

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

		い。 高齢者 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。 薬剤調製 6.6項を参照のこと			
	備考				
仏国	販売名（企業名）	CARBOPLATINE SANDOZ 10 mg/ml (SANDOZ)			
	効能・効果	（乳癌の適応なし） <ul style="list-style-type: none"> • 上皮性卵巣癌 • 小細胞肺癌 • 上気道扁平上皮癌 			
	用法・用量	<p>用量</p> <p>単剤化学療法： 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/m² 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/mm³以上で血小板数が100,000/mm³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： 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： 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" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">単剤化学療法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">クレアチニン・クリアランス (mL/min)</td> <td style="text-align: center;">用量 (mg/m²)</td> </tr> </tbody> </table>	単剤化学療法		クレアチニン・クリアランス (mL/min)
単剤化学療法					
クレアチニン・クリアランス (mL/min)	用量 (mg/m ²)				

41 ~ 60 mL/min	250 mg/m ²
20 ~ 40 mL/min	200 mg/m ²
20 mL/min 未満	用量を推奨するには、データが不十分

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）：

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/m² 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_{cr}）により算出され、CL_{cr} 自体も年齢、性別、血清クレアチニン（P_{cr}）から算出する Jelliffe の予測手法によって推算される：

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

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

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剤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	前治療を受け

			<table border="1"> <tr> <td></td> <td>単剤投与</td> <td>た患者</td> </tr> <tr> <td>4 ~ 6 mg/mL・min</td> <td>カルボプラチン 併用投与</td> <td>前治療を受け ていない患者</td> </tr> </table> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • Egorin の式では、mg/m² 単位で投与量が計算される： <p>化学療法の前治療を受けていない患者：</p> <table border="1"> <tr> <td> 用量(mg/m²) $= 0.091 \times [\text{CL}_{\text{cr}} (\text{mL}/\text{min}) / \text{体表面積} (\text{m}^2)] \times \frac{(\text{血小板数} - \text{目標血小板数最低値}) \times 100}{\text{血小板数}} + 86$ 単剤化学療法：実際には、目標血小板数最低値を 50,000/mm³ 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。 </td> </tr> </table> <p>化学療法の前治療を受けた患者：</p> <table border="1"> <tr> <td> 用量(mg/m²) $= 0.091 \times [\text{CL}_{\text{cr}} (\text{mL}/\text{min}) / \text{体表面積} (\text{m}^2)] \times \frac{(\text{血小板数} - \text{目標血小板数最低値}) \times 100 - 17}{\text{血小板数}} + 86$ 単剤化学療法：実際には、目標血小板数最低値を 50,000/mm³ 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。 </td> </tr> </table> <p>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。</p> <p>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</p>		単剤投与	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	用量(mg/m ²) $= 0.091 \times [\text{CL}_{\text{cr}} (\text{mL}/\text{min}) / \text{体表面積} (\text{m}^2)] \times \frac{(\text{血小板数} - \text{目標血小板数最低値}) \times 100}{\text{血小板数}} + 86$ 単剤化学療法：実際には、目標血小板数最低値を 50,000/mm ³ 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。	用量(mg/m ²) $= 0.091 \times [\text{CL}_{\text{cr}} (\text{mL}/\text{min}) / \text{体表面積} (\text{m}^2)] \times \frac{(\text{血小板数} - \text{目標血小板数最低値}) \times 100 - 17}{\text{血小板数}} + 86$ 単剤化学療法：実際には、目標血小板数最低値を 50,000/mm ³ 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。
	単剤投与	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									
用量(mg/m ²) $= 0.091 \times [\text{CL}_{\text{cr}} (\text{mL}/\text{min}) / \text{体表面積} (\text{m}^2)] \times \frac{(\text{血小板数} - \text{目標血小板数最低値}) \times 100}{\text{血小板数}} + 86$ 単剤化学療法：実際には、目標血小板数最低値を 50,000/mm ³ 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。											
用量(mg/m ²) $= 0.091 \times [\text{CL}_{\text{cr}} (\text{mL}/\text{min}) / \text{体表面積} (\text{m}^2)] \times \frac{(\text{血小板数} - \text{目標血小板数最低値}) \times 100 - 17}{\text{血小板数}} + 86$ 単剤化学療法：実際には、目標血小板数最低値を 50,000/mm ³ 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。											

		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	
加国	販売名（企業名）	CARBOPLATIN INJECTION 10 mg/mL (Hospira Healthcare Corporation)
	効能・効果	（乳癌の適応なし） 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	成人用量： 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 ² 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。 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。 腎機能障害のある患者の用量： 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。 クリアチンクリアランス カルボプラチン投与量 > 40 mL/min. 400 mg/m ² 20 - 39 mL/min. 250 mg/m ² 0 - 19 mL/min. 150 mg/m ²

			<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>
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	CARBOPLATIN INJECTION (Pfizer Australia Pty Ltd)
		効能・効果	（乳癌の適応なし） 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/m² 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>腎機能障害</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> <p>> 40 mL/min. 400 mg/m²</p> <p>20 - 39 mL/min. 250 mg/m²</p> <p>0 - 19 mL/min. 150 mg/m²</p> <p>小児用量:</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。
		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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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	NCCN Guidelines Version 3.2013 ⁵⁾ Invasive Breast Cancer
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>再発または転移乳癌</u>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	・ Carboplatin 単剤療法 ⁶⁾ Carboplatin AUC6 iv d.1 21-28 日毎 ・ Gemcitabine+Carboplatin 併用療法 ⁷⁾ Gemcitabine 1000mg/m ² d.1,8 Carboplatin AUC2 iv d.1,8 21 日毎
		ガイドラインの根拠論文	6) J.Clin.Oncol.29(15_Suppl):Abstract 1025, 2011 Isakoff,SJ, PE Goss, et al. TBCR009; A multicenter phase II study of cisplatin or carboplatin for metastatic triple-negative breast cancer and evaluation of p63/p73 as a biomarker of response. 7) J.Clin.Oncol.29(15_Suppl):Abstract 1007, 2011 O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA et al. A randomized phase III study of iniparib(BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin(G/C) in metastatic triple-negative breast cancer(TNBC).
		備考	
	英国	ガイドライン名	ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7:vii11-19 ⁸⁾ Locally recurrent or metastatic breast cancer
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>トリプルネガティブ乳癌 (ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性)</u> に対する治療選択肢の一覧 (Table.4) の中で、本剤を含む Regimen が記載

			されている。
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	記載なし
		ガイドライン の根拠論文	記載なし
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	英国と同じ
		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	
	仏国	ガイドライ ン名	英国と同じ
		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	
	加国	ガイドライ ン名	不明
		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	不明
		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) 文献の検索方法

【データベース】 医中誌データベース（1983-2013.11.1.）、Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1996 to Present>（2013年11月5日検索実施）

【検索式】

日本語: ("erbB-2 Receptor"/TH or HER2/AL or トリプル/AL or triple/AL) and (陰性/AL or negative/AL or ネガティブ/AL) and (乳房腫瘍/TH or 乳癌/AL or 乳がん/AL) and (Carboplatin/AL or CBDCA/AL or カルボプラチン/AL or JM8/AL or JM-8/AL or "jm 8"/AL) and CK=ヒト

英語: 1:(carboplatin\$ or cbdca or jm8 or jm-8).mp. or 41575-94-4.rn. (10090)

2:(HER2 adj4 negative\$.mp. (1439)

3:(triple adj4 negative\$.mp. (2424)

4:breast cancer.mp. or exp Breast Neoplasms/ (165896)

5:1 and (2 or 3) and 4 (47)

6:5 not HER2-positive\$.mp. (36)

7:limit 6 to (english language and humans and yr="2003 - 2014") (25)

【検索結果】

Appendix 1 参照

【文献・成書等の選択理由】

検索結果から、無作為化比較試験の成績を選択した。また、後述する「(2) Peer-reviewed Journal の報告」に引用されている無作為化比較試験成績

と海外ガイドライン記載の根拠文献とともに記載する。

<海外における臨床試験等>

1) A randomized phase III study of iniparib(BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin(G/C) in metastatic triple-negative breast cancer(TNBC). J.Clin.Oncol.29(15 Suppl):Abstract 1007, 2011.⁷⁾ [NCCN Guidelines Version 3.2013 引用文献番号 28]

- ・臨床試験タイプ：無作為化、オープンラベル第 III 相試験。ゲムシタビン＋本薬併用(GC)群とゲムシタビン＋本薬併用＋イニパリブ(GCI)群を比較。
- ・対象：転移性トリプルネガティブ乳癌、既治療は転移性トリプルネガティブ乳癌としての化学療法は 2 レジメン以内、18 歳以上、登録 519 症例。
- ・治療法：GC 群は、ゲムシタビン 1000mg/m², iv＋本薬 AUC=2, iv day1,8。中央判定で病勢進行時には GCI へのクロスオーバー可。GCI 群は、ゲムシタビン 1000mg/m², iv＋本薬 AUC=2, iv day1,8＋イニパリブ 5.6mg/kg, iv day1,4,8,11 を 21 日毎。
- ・有効性評価：主要評価項目は、全生存期間 (OS) と無病生存率 (PFS)、副次評価項目は、奏効率と安全性。両群は 1:1 で割り付け。OS 中央値は、GC 群、GCI 群それぞれ 11.1 ヶ月/11.8 ヶ月 (p=0.284)、PFS 中央値は、GC 群、GCI 群それぞれ 4.1 ヶ月/5.1 ヶ月 (p=0.027)
- ・安全性評価：おもな有害事象 (grade3/4 の頻度) は、GC 群と GCI 群それぞれ、好中球減少症 53%/61%、貧血 22%/18%、血小板減少症 24%/28%、白血球減少症 15%/16%。
- ・GC 併用療法に対するイニパリブ上乗せは、主要評価項目を達成しなかった。

2) TBCRC009: A multicenter phase II study of cisplatin or carboplatin for metastatic triple-negative breast cancer and evaluation of p63/p73 as a biomarker of response. J.Clin.Oncol.29(15 Suppl):Abstract 1025, 2011.⁶⁾ [NCCN Guidelines Version 3.2013 引用文献番号 11]

- ・臨床試験タイプ：多施設第 II 相試験。シスプラチンもしくは本薬単剤投与試験。
- ・対象：転移性トリプルネガティブ乳癌、既治療は転移乳癌治療としてプラチナを含まない 1 レジメン以内、登録 86 症例。
- ・治療法：シスプラチン 75mg/m² もしくは本薬 AUC=6 の主治医選択。21 日毎 (1 サイクル後は 28 日までの延長可)。
- ・有効性評価：主要評価項目は、奏効率 (RR) とバイオマーカー p63/p73 発現 (qRT-PCR による奏効予測)。RR は、30.2% (CR4 例、PR22 例)。
- ・安全性評価：51 例に grade3/4 の有害事象発現。Grade 4 は、好中球減少症

1 例、高血圧 1 例、grade3 は、疲労 8 例、好中球減少症 6 例、貧血 5 例、低ナトリウム血症 4 例。

3) TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 30(21):2615-23, 2012⁹⁾

- ・臨床試験タイプ：多施設無作為化第 II 相試験。セツキシマブ単独療法の病勢進行時にセツキシマブ+本薬併用群へのクロスオーバー (arm1) とセツキシマブ+本薬併用群 (arm2) を比較。

- ・対象：トリプルネガティブ転移乳癌、既化学療法 (adjuvant もしくは転移性乳癌治療) は 3 レジメンまで許容、但し転移性乳癌治療としての EGFR 阻害剤もしくはプラチナ系抗癌性腫瘍剤の投与がされていないこと。

- ・治療法：arm1,2 とともに、セツキシマブ初回 400mg/m², iv、2 回目以降は 250mg/m² 週 1 回、本薬 AUC=2, iv day1,8,15 を 28 日毎。G-CSF の投与可。

- ・有効性評価：主要評価項目は、奏効率 (RR)。その他の評価項目としては病勢進行までの期間 (TTP)、全生存期間 (OS)、毒性。症例数設定は、Simon optimal two-stage design に基づき、arm1 は最大 41 症例、arm2 は最大 52 症例。RR は、arm1 のセツキシマブ単剤投与時は 6%(2/31)、病勢進行後の本薬との併用時は 16%(4/25)、arm2 は 17%(12/71)。TTP は、arm1 でのセツキシマブ単剤例は 1.4 ヶ月、セツキシマブ単独療法の病勢進行時にセツキシマブ+本薬併用例は 2.6 ヶ月、arm2 は 2.1 ヶ月。OS 中央値は arm1 は 7.5 ヶ月、arm2 は 10.4 ヶ月。

- ・安全性評価：Grade3/4 の有害事象は、セツキシマブ単剤投与時(n=31)は、疲労 1 件(3%)、皮膚症状 2 件(6%)、セツキシマブ+本薬併用投与時(n=96)は、疲労 4 件(4%)、皮膚症状 7 件(7%)、好中球減少症 7 件(7%)、悪心 4 件(4%)、過敏反応 3 件(3%)、肺炎 1 件(1%)。

4) Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Annals of Oncology* 15: 1517-1526, 2004¹⁰⁾

- ・臨床試験タイプ：総説文献 (X) に引用されている無作為化第 III 相比較試験。パクリタキセル→エピルビシン (Group A : PE) とパクリタキセル→本薬 (Group B : PCb) を比較。

- ・対象：進行乳癌、18 歳以上。既治療として術後化学療法が終了し 12 か月以上経過している初再発例であること。

- ・治療法：Group A は、パクリタキセル 175 mg/m², 3hr div→エピルビシン

80 mg/m² を 3 週間毎 6 サイクル、Group B は、パクリタキセル 175 mg/m², 3hr div→本薬 AUC=6 を 3 週間毎 6 サイクル施行。

・有効性評価：主要評価項目は生存期間、副次評価項目は、奏効率、治療成功期間 (time to treatment failure : TTF)、重大な毒性。Group A と Group B の登録症例数はそれぞれ 163/164 例、生存期間はそれぞれ 22.4/27.8 ヶ月 (p=0.25)、奏効率はそれぞれ 47/41% (p=0.32)、TTF 中央値はそれぞれ 8.1/10.8 ヶ月 (p=0.04)

・安全性評価：Group A、Group B それぞれ少なくとも grade3/4 の副作用が発現した症例はそれぞれ 39 例 (24%) /46 例 (29%) であった。その内容は、貧血 3/5/4.0%、白血球減少 7/9.3%、好中球減少 11.2/12%、血小板減少 1/4.5% (p=0.04)、悪心・嘔吐 1.2/1.0%、末梢神経障害 2.5/2.5%、過敏症反応 0/1%、感染 6/6%、発熱性好中球減少症 9/8 例。Group B の 1 サイクル後に敗血症での死亡例 1 例、循環器イベントでの入院が Group A/B それぞれ 1/2 例。

・対象症例のうち、HER2 陰性 (HER2:0-1) は、Group A と Group B いずれも 64% であった。HER2 発現有無での生存解析は予定されていなかったが、HER2 過剰発現 (HER2:2-3) 症例の生存期間は、HER2 陰性症例の生存期間と有意差はなかった。

5) A randomized phase III study comparing three anthracycline-free taxane-based regimens, as first line chemotherapy, in metastatic breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. Breast Cancer Res Treat (2009) 115:87-99^{1 1)}

・臨床試験タイプ：総説文献^{1 3)}に引用されている無作為化第 III 相比較試験[論文の引用文献 75]。パクリタキセル→本薬 (PCb) とゲムシタビン→ドセタキセル (GDoc)、weekly パクリタキセル (Pw) の 3 群を比較。

・対象：転移性乳癌、18 歳以上。既治療として術後化学療法が終了し 12 か月以上経過している初再発例であること。

・治療法：PCb 群は、パクリタキセル 175 mg/m², 3hr div→本薬 AUC=6 を 3 週間毎 6 サイクル施行。GDoc 群は、ゲムシタビン 1000mg/m², 30min div, day1,8→ドセタキセル 75mg/m², 1hr div, day8 を 3 週間毎 6 サイクル施行。Pw 群は、パクリタキセル 80mg/m², 1hr 以上 div を毎週 12 週間施行。いずれの群も HER2 過剰発現症例では、化学療法終了後 トラスツズマブ 初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg の毎週投与施行。2003 年 7 月にトラスツズマブ投与に関するプロトコルを改訂し、HER2 過剰発現症例では化学療法開始とともに投与可能とした。

・有効性評価：主要評価項目は生存期間、副次評価項目は、病勢進行までの期間 (time to disease progression : TTP)、奏効率、急性の重大な毒性、QOL。ITT での各群の登録症例数は、PCb 群/GDoc 群/Pw 群それぞれ、136 例/144

例/136 例。生存期間中央値はそれぞれ 29.9/26.9/41 ヶ月 ($p=0.037$)、TTP 中央値はそれぞれ 11.5/10.4/11.4 ヶ月 ($p=0.57$)。奏効率はそれぞれ 38/46/49% ($p=0.20$)。

・安全性評価：Grade3/4 の急性の毒性は 3 群の中で、GDoc 群の好中球減少 ($p<0.001$)、血小板減少 ($p=0.001$)、貧血 ($p=0.04$)、白血球減少 ($p=0.04$) の発現が有意に高かった。PCb 群/Pw 群での感覚性神経障害の発現は有意に高かった ($p=0.02$)。重大な粘膜炎と脱毛は GDoc 群 ($p=0.02$)、PCb 群 ($p<0.001$) で有意に高かった。発熱性好中球減少症は PCb 群/GDoc 群/Pw 群それぞれ 3/3/2 例であった。QOL 変化に関しては 3 群間に有意差はなかった。

・対象症例のうち、HER2 陰性は、PCb 群/GDoc 群/Pw 群それぞれ 57/56/60% であった。HER2 過剰発現有無での生存期間に関する層別解析結果は、Pw 群が PCb 群、GDoc 群いずれに対しても有意に良好であった。

<日本における臨床試験等* >

1) HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法における Carboplatin の有用性の検討. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集第 21 回, page.218 abstract OS-3-07-05 (2013.6)^{1 2)} [ICH-GCP 遵守の医師主導臨床試験]

・臨床試験タイプ：多施設無作為化第 II 相試験。パクリタキセル→CEF (シクロホスファミド+エピルビシン+5-フルオロウラシル) 療法とパクリタキセル+本薬 (カルボプラチン) →CEF を比較。

・対象：HER2 過剰発現のない乳癌。乳腺超音波で腫瘍径 2.1cm 以上もしくは腋窩リンパ節転移陽性の臨床病期 II~IIIA、年齢 18~70 歳。登録 181 例。

・治療法：パクリタキセル 80mg/m² 週 1 回×12 回→CEF (シクロホスファミド 500mg/m²+エピルビシン 100mg/m²+5-フルオロウラシル 500mg/m²) ×4 コース (P 群) とパクリタキセル 80mg/m² 週 1 回×12 回+本薬 (カルボプラチン) (AUC=5) 3 週毎×4 回→CEF×4 コース (CP 群)。

・有効性評価：主要評価項目*は、病理学的寛解 (pCR) 率。pCR 率は、CP 群 (n=88) 31.8%、P 群 (n=91) 17.6% ($p=0.0166$) とカルボプラチンを含む CP 群が有意に優れた。

・安全性評価*：Grade3 以上の好中球減少は、CP 群のパクリタキセル/本薬治療中に 58.0%、P 群のパクリタキセル治療中に 9.9%。パクリタキセル/本薬治療中の発熱性好中球減少 2.3%、grade3 以上の貧血/血小板減少がそれぞれ 15.9/1.1%。

* 主要評価項目、安全性評価の結果数値は、発表スライド (Appendix 2) より記載。

※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

1) Platinum-based compounds for the treatment of metastatic breast cancer. [Review] *Chemotherapy*. 57(6):468-87, 2011^{1 3)}

プラチナ系抗悪性腫瘍剤による治療は、転移乳癌において広く研究されている。既治療での効果が得られなかった症例を対象にしても、プラチナ系抗悪性腫瘍剤単剤として、1次療法として高い奏効率が得られている（本薬単剤での奏効率 20-35%[論文中の引用文献 12-14]）。シスプラチン/本薬とタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用による1次療法、2次療法いずれにおいても高い効果と安全性が見られている（奏効率は 54-62%、主な毒性は好中球減少、白血球減少であった[論文中の引用文献 71-77]）。ビノレルビンとの併用においてもまたアンスラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤の既治療例においての効果と良好な忍容性がある。プラチナ系抗悪性腫瘍剤とエトポシドやヌクレオシド類似体との併用においてはわずかな活性が見られるが、エトポシドでは高い毒性も見られる（本薬とエトポシドの奏効率は、未治療例に対しては 7-50%、既治療例に対しては 0-24%[論文中の引用文献 48-54]、中でも最大の試験は評価症例 33 例中、奏効率 27%、主な毒性は、白血球減少、血小板減少といった骨髄抑制がそれぞれ 15/10 症例見られた[論文中の引用文献 49]）。本薬とゲムシタビンの併用療法は、奏効率 30-53.3%、主な毒性は、好中球減少、貧血、血小板減少、発熱性好中球減少症であった[論文中の引用文献 93-97]。トリプルネガティブ転移乳癌を対象にした本薬とゲムシタビンの併用療法は、奏効率 32%、Grade3/4 の好中球減少、血小板減少、発熱性好中球減少症であった[論文中の引用文献 102]）。アンスラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との併用は全体的な結果として期待はできなかった。HER2 過剰発現においては、プラチナ系抗悪性腫瘍剤へのトラスツズマブの上乗せ効果は、優れた効果と良好な忍容性が見られた。トリプルネガティブ転移乳癌に対してシスプラチンまたは本薬と新規標的治療薬との併用療法は効果が期待でき、さらなる評価がされている。転移乳癌に対するプラチナ系抗悪性腫瘍剤の使用は、患者選択と的確な化学療法との併用に注意が必要である。

2) Breast cancer: review of platinum-based cooperative group trials. [Review] *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2 Suppl 2:S2-9, 2004^{1 4)}

プラチナ系抗悪性腫瘍剤による治療は、近年臨床研究でタキサン系抗悪性腫瘍剤/プラチナ系抗悪性腫瘍剤/トラスツズマブの併用でHER2過剰発現転移乳癌の1次療法として効果的なオプションである。ドセタキセル/本薬の併用、HER2陰性転移乳癌に対する1次療法として、進行乳癌の術前療法として実行可能である。プラチナ系抗悪性腫瘍剤のレジメンは大規模な多施設共同研究でさらなる評価が保証され、いくつかの研究が進行中である。（進行乳癌に対する

weeklyドセタキセルと本薬の術前療法は、pCR40%であった[論文中の引用文献13、その後論文化された：Oncology 2005;69:117-121]。)

(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, Lawrence, and Rosenberg' s Cancer Principles & Practice of Oncology 9th edition, 2011: pp.1401-1446, Table 106.25) ¹⁵⁾

進行乳癌に対する望ましい化学療法の一覧表の中で、本薬の単剤療法、またタキサン系抗悪性腫瘍剤及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用が記載され、例としてパクリタキセル及び本薬併用、ドセタキセル及び本薬併用のレジメンが紹介されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第3版 (2012年、日本臨床腫瘍学会編) ¹⁶⁾
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) NCCN Guidelines Version 3.2013 ⁵⁾ : 米国 National Comprehensive Cancer Network(NCCN)ガイドライン (患者、臨床医師および他の医療政策立案者たちが使用するのに適した臨床実践ガイドライン)

Invasive Breast Cancer での再発または転移乳癌の化学療法レジメンとして、以下のように記載されている。

• Carboplatin 単剤療法 ⁶⁾

Carboplatin AUC6 iv d.1 21-28 日毎

• Gemcitabine+Carboplatin 併用療法 ⁷⁾

Gemcitabine 1000mg/m² d.1,8

Carboplatin AUC2 iv d.1,8 21 日毎

2) ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ⁸⁾ : 欧州臨床腫瘍学会ガイドライン

Locally recurrent or metastatic breast cancer でのトリプルネガティブ乳癌 (ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性) に対する治療選択肢の一覧 (Table.4) の中で、本薬を含む Regimen が記載されている。

- Paclitaxel/carboplatin
- Platinum-based combinations (e.g. cisplatinum + 5-fluorouracil, carboplatin + gemcitabine)

<日本におけるガイドライン等>

1) 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編 2013年版. p.9-12¹⁷⁾

クリニカルクエスチョン2の「手術可能な浸潤性乳癌に対して術前化学療法は勧められるか」の「(3) サブタイプ別の薬物治療選択」の項で、トリプルネガティブ乳癌に対してはプラチナ系抗癌剤を用いた第II相試験がいくつか行われ、BRCA1変異を有する乳癌に対して高い奏効率を有したとの報告¹⁸⁾もあるが、現時点では標準治療とプラチナ系抗癌剤を用いた治療を比較した第III相試験は行われておらず、このサブタイプに適した化学療法レジメンはいまだ明らかでは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

1) 本邦で、乳癌患者を対象とした、企業による本薬の臨床試験は実施されていない。一方、本邦での臨床使用実態について、学会抄録として、転移乳癌患者4例でのS-1及び本薬の併用投与に関する報告¹⁹⁾、パクリタキセルと併用した際の症例報告²⁰⁾が各1報報告されており、何れの報告でも腫瘍の縮小がみられている。

以上より、本邦において、本薬の乳癌患者での使用実態はあると判断することは可能と考えるが、国内で汎用されている本薬の投与方法は不明である。

(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) 乳癌 (HER2陰性乳癌を含む)

【要望の妥当性について】

本疾病名での効能・効果はすでに承認されているが、用法・用量の規程により、現在はHER2過剰発現乳癌での使用に限定されている。本邦におけるICH-GCP遵守の医師主導臨床試験成績¹²⁾(「3(1) <日本における臨床試験等* >」の項参照。)、および海外試験の報告^{6, 7, 9-11)}(「3(1) <海外における臨床試験等 >」の項参照。)およびガイドライン^{5, 8)}(「2 欧米等6か国での標準的使用状況」の項参照。)より、HER2過剰発現のない乳癌に対して

の有用性は認められると判断した。

<要望用法・用量について>

1) 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m² (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、患者の状態により適宜減ずる。

【要望の妥当性について】

本邦における医師主導臨床試験において、本薬は、weekly パクリタキセルとの併用でAUC 5, iv day1, 3週間に1回投与であった。また、海外試験の報告やガイドラインの記載内容から、本薬単剤ではAUC 6 iv day1の3-4週間に1回投与、ゲムシタビンとの併用ではAUC 2, iv day1,8の3週間に1回投与もしくはAUC 5, iv day1の3週間に1回投与とされている。既承認用法・用量は何れもmg/m²表記であるが、日常診療ではAUC表記での用量が汎用されている。しかし、AUCに基づく投与量を算出するために必要となるGFRの数値を正確に算出する方法としてコンセンサスが得られた方法がない等、当該パラメータを用量の設定に必須なものとして用法・用量中に記載することは適当でないと思われる。

<臨床的位置づけについて>

1) HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前・術後化学療法としては、アンスラサイクリン系抗悪性腫瘍剤およびタキサン系抗悪性腫瘍剤を組み合わせたレジメンが標準療法である¹⁷⁾。特に、トリプルネガティブ乳癌は、再発リスクが高い予後不良群であるが、分子標的治療薬での効果増強は望めないサブタイプである。本邦における医師主導臨床試験において、本薬は、weekly パクリタキセルとの併用+CEF 術前化学療法において、標準的化学療法であるweekly パクリタキセルとの併用+CEF 療法より、有意に高い病理学的完全奏効率 (pCR 率) が得られた。pCR が得られた症例における生存期間は、pCR が得られなかった症例に比べ良好である²¹⁾ ことから、本薬の併用は、既存の治療より有用なレジメンである。骨髄抑制に留意して治療の休薬・減量が適切に行われれば、本薬は HER2 陰性乳癌の術前・術後化学療法として有用な薬剤である。

また、HER2 陰性転移・再発乳癌の治療においては、既存の治療歴を考慮したレジメンが選択される。現在、アンスラサイクリン系抗悪性腫瘍剤およびタキサン系抗悪性腫瘍剤投与後の3次以降の化学療法の一つとしては、ゲムシタビンが推奨されている²²⁾。本薬はゲムシタビンとの併用により、治療効果増強が期待されることから、有用なレジメンの一つとなり得る。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

- 1) 財団法人がん研究振興財団編：がんの統計'09
- 2) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al: Disease of the Breast: Prognostic and predictive markers, p675-696, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004
- 3) 日本乳癌学会編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン②疫学・診療編 2013年版, p230-231, 金原出版株式会社, 2013
- 4) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al., Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987 Jan 9;235(4785):177-82.
- 5) NCCN Guidelines Version 3.2013
- 6) Isakoff,SJ, PE Goss, et al. TBCR009; A multicenter phase II study of cisplatin or carboplatin for metastatic triple-negative breast cancer and evaluation of p63/p73 as a biomarker of response. J.Clin.Oncol.29(15_Suppl):Abstract 1025, 2011
- 7) O' Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA et al. A randomized phase III study of iniparib(BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin(G/C) in metastatic triple-negative breast cancer(TNBC). J.Clin.Oncol.29(15_Suppl):Abstract 1007, 2011
- 8) ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7:vii11-19
- 9) Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al., TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 30(21):2615-23, 2012
- 10) Fountzilias G, Kalonofonos HP, Dafni U, et al., Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Annals of Oncology 15: 1517-1526, 2004
- 11) Fountzilias G, Dafni U, Dimopoulos MA, et al., A randomized phase III study comparing three anthracycline-free taxane-based regimens, as first line chemotherapy, in metastatic breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. Breast Cancer Res Treat (2009)

115:87-99

- 1 2) 安藤正志、青儀健二郎、藤田崇史、他、HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法における Carboplatin の有用性の検討. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集第 21 回, page.218 abstract OS-3-07-05 (2013.6)
- 1 3) Shamseddine AI, Farhat FS, Platinum-based compounds for the treatment of metastatic breast cancer. [Review] Chemotherapy. 57(6):468-87, 2011.
- 1 4) Pegram M, Breast cancer: review of platinum-based cooperative group trials. [Review] Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2 Suppl 2:S2-9, 2004.
- 1 5) DeVita, Lawrence, and Rosenberg' s Cancer Principles & Practice of Oncology 9th edition, 2011: p.1401-1446, Table 106.25
- 1 6) 日本臨床腫瘍学会編, 新臨床腫瘍学 改訂第 3 版, p.368-380, 南江堂 (2012)
- 1 7) 日本乳癌学会編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編 2013 年版. p9-12, 金原出版株式会社, 2013
- 1 8) Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al., Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2010.1;28(7):1145-53.
- 1 9) 公平誠、清水千佳子、友松純一、他、再発・再燃トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) に対してカルボプラチン+S-1 療法を施行した 4 症例. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集第 19 回、page 498、abstract P-1162(2011.9)
- 2 0) 北川大、名古屋ゆり恵、本田弥生、他、PTX+CBDCA 併用療法を術前投与した卵巣癌合併乳癌の 1 例. 癌と化学療法 39 巻 6 号 page1013-1016,2012
- 2 1) Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al., Effect of Preoperative Chemotherapy on the Outcome of Women With Operable Breast Cancer. J Clin Oncol 16:2672-2685,1998
- 2 2) 日本乳癌学会編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編 2013 年版. p79-85, 金原出版株式会社, 2013

- 参考 1) 米国添付文書
参考 2) 英国添付文書
参考 3) 独国添付文書
参考 4) 仏国添付文書
参考 5) 加国添付文書
参考 6) 豪国添付文書

Appendix 1) 文献検索結果

Appendix 2) 引用文献 1 2 の学会発表スライド