

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV S-10
	成分名 (一般名)	パクリタキセル
	募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの <input type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの ※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。 <input checked="" type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	胃癌
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	胃癌には他の抗悪性腫瘍剤と併用でF法を使用する。 F法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回20mg/m ² (体表面積) を1時間かけて腹腔内投与し週1回投与を2-3週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。または、パクリタキセルとして、1日1回40mg/m ² (体表面積) を1時間かけて腹腔内投与し週1回投与を2週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
	備考	(特記事項等) 「用法・用量に関連する使用上の注意」に以下の変更を加える。 1. 「1. 投与時」に以下の記載を追記する。 F法では通常、500mLの生理食塩水を腹腔ポートまたは腹腔カテーテルより1時間かけて腹腔内投与した後、本剤を500mLの生理食塩水に混和し、1時間かけて腹腔内投

		<p>与すること。なお、腹水が貯留している症例では、投与する生理食塩水を適宜減量すること。</p> <p>2. 「2. 前投薬」の「(2) B 法、C 法、D 法及びE法」を「(2) B 法、C 法、D 法、E 法及びF 法」に修正する。</p> <p><input type="checkbox"/>小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</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><u>約 19,000 人</u> <推定方法> 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」によると2015年の胃がんの死亡者数は46,679人である。切除不能進行・再発胃癌の治癒は極めて稀であるため、その罹患者数は胃がんの死亡者数にほぼ等しいものと考えられる。日本胃癌学会の全国胃癌登録のデータを参考にするとStage IV 胃癌症例のうち約40%は腹膜播種を有しており^{要望-1)}、その平均的な生存期間が約1年であることを考慮すると、患者数は$46,679 \times 0.4 \doteq 19,000$人と推定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>		<p><input type="checkbox"/>現在開発中 (<input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない (<input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし)</p> <p>(特記事項等)</p> <p>卵巣癌の腹腔内投与については、第1回要望募集で日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会より要望書(要望番号 144)が出され、2011年4月18日の第7回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班(WG)の評価が以下のとおり報告され、開発要請を行う必要性は乏しいと評価された (http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000018x8g.html)。</p> <p>① IP 療法に用いられる薬剤の用法・用量は様々であり、医療現場では患者の状態等に応じて用法・用量やレジメンが選択されていると考えられることから、現時点において各薬剤の至適用法・用量は不明であること</p> <p>② 現在、卵巣癌における標準治療であるカルボプラチンとパクリタキセルの静脈内投与と比較した場合の有用性は不明であること</p>

企業としての開発の意思

あり なし

(開発が困難とする場合、その特段の理由)

パクリタキセル腹腔内投与 (IP 療法) は、第Ⅲ相試験 (UMIN000005930) の主解析において標準治療に対する優越性を示すことはできなかったことから、胃癌における標準治療と比較して IP 療法の有用性を検証する薬事承認申請を目的とした治験の実施は困難であると考え。しかしながら、探索的な PPS 対象の解析、腹水量を調整した解析および追跡調査の結果からは臨床的な有効性が示唆されていることから、引き続き高度医療評価制度下の先進医療 B の枠組みでエビデンスが蓄積されるべきと考える。

今後、先進医療 B で本療法の十分な有効性及び安全性のエビデンスが得られた場合には、速やかに医療現場の要望に応じるために公知申請のスキームを用いた薬事承認申請の検討を希望する。

また、薬事承認申請を検討するにあたっては、本療法が欧米では未承認であり治療ガイドラインにも記載がない状況から、日本胃癌学会の「胃癌治療ガイドライン」に本療法が推奨されるレジメンとして掲載されることも必要と考える。

「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>腹膜播種陽性胃癌の予後は極めて不良であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 国内外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>■エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 日本胃癌学会の胃癌治療ガイドライン（医師用 2018年1月改訂 第5版）^{企業-1)}では、切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法として、推奨又は条件付きで推奨される一次化学療法、二次化学療法及び三次（以降）化学療法が示されている。また、高度腹膜転移による経口摂取不能または大量腹水を伴う症例に対しても、全身状態を慎重に評価したうえで化学療法を行うことを条件付きで推奨している。 ● 今般、先進医療Bで実施された第Ⅲ相試験（UMIN000005930）において、腹膜播種陽性胃癌の患者を対象としてS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法と標準治療であるS-1+シスプラチン併用療法では、生存期間中央値はIP群17.7カ月、SP群15.2か月(HR 0.72 p=0.081)として、統計学的有意差は認められなかったことが発表された^{要望-11}。この試験結果は、平成28年9月15日の第48回先進医療技術審査部会において審議され、有効性：Bの「従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。」と評価されたものの「当該技術の安全性や技術的成熟度に問題はないが、有効性を結論するには至らない。」とコメントされている <p>http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000137112.pdf。</p> <p>以上より、医療上の有用性の「ア」、「イ」のいずれかに該当すると判断するのは、難しいと考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解

に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	中間解析又は最終解析結果の概要	
備考		
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	〔論文等における試験成績の概要〕	
	※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	根拠とする論文等の名称	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
試験成績の概要		
特に優れた試験成績と判断		

	した理由	
	希少疾病用 医薬品の指 定要件を満 たすと判断 する理由（該 当する場合に 記載する。）	
	備考	
先進医療 B での実績	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 [先進医療 B の概要] 要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登 録 I D	
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連する 事項）	
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連する 事項）	
	実績の概要 （結果が得られ ている場合）	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等[※]>

1)

※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)

(3) 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)

(4) 上記の（1）から（3）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 >

先進医療Bとして実施中の試験も含めて、今後、本療法の十分な有効性及び安全性のエビデンスが蓄積される必要がある。

< 要望用法・用量について >

先進医療Bとして実施中の試験も含めて、今後、本療法の十分な有効性及び安全性のエビデンスが蓄積される必要がある。

< 臨床的位置づけについて >

腹膜播種陽性胃癌の予後は極めて不良である。また、その進行に伴って腹水貯留、消化管閉塞、水腎症などをきたし、患者のQOL を著しく低下させる原因となる。これまでに生存期間の延長やQOL の改善を目指して全身化学療法や温熱化学療法などの試みが行われてきたが、十分な成果は得られていない^{要望34),35)}。

パクリタキセル腹腔内投与は、第Ⅲ相試験（UMIN000005930）の主解析において標準治療に対する優越性を示すことはできなかったことから、現時点で十分な成果は得られていないと考える。しかし、腹膜播種陽性胃癌の予後は極めて不良であり、第Ⅲ相試験の探索的なPPS 対象の解析、腹水量を調整した解析および追跡調査の結果からは臨床的な有効性が示唆されたことから、引き続き高度医療評価制度下の先進医療Bの枠組みでエビデンスの蓄積が必要であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

< その他 >

1)

6. 参考文献一覧

企業-1) 日本胃癌学会の胃癌治療ガイドライン (医師用 2018年1月改訂 第5版)