

資料 3 - 3

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
 血管肉腫

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	日本皮膚悪性腫瘍学会 日本臨床腫瘍学会 個人	
要望内容	効能・効果	血管肉腫
	用法・用量	<p><日本皮膚悪性腫瘍学会><日本臨床腫瘍学会> <個人></p> <p>米国：血管肉腫に対して</p> <p>1.A dose between 135-175mg/m² every 3 weeks</p> <p>2.A dose of 75-100mg/m² weekly</p> <p>3.90mg/m² weekly as a 1-hour infusion</p> <p>4.60-minute infusion at a dose of 80mg/m² on days 1, 8, and 15 of a 4-week cycle.</p> <p>日本：3 週1回投与方法</p> <p>通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²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。</p> <p><個人></p> <p>血管肉腫にはA法又はB法を使用する。</p> <p>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。</p> <p>B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6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。</p> <p>なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。</p>

	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) 適応疾患の重篤性についての該当性

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。

2) 医療上の有用性についての該当性

海外第Ⅱ相試験（ANGIOTAX試験；J Clin Oncol 2008; 26:5269-74¹⁾）の結果、パクリタキセル（以下、本薬）の血管肉腫に対する有用性が示されており、海外の悪性腫瘍の治療に関する主要なガイドラインであるNCCNガイドラインに記載されている。

以上のことから、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4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

タキソールは、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する。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。

リンパ節転移陽性の乳癌患者の補助化学療法として、標準的なドキシルビシンを含む併用化学療法投与後に連続してタキソールを投与する。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、タキソールの有用性が特に示された（臨床試験：乳癌の項参照）。

タキソールは、併用化学療法に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。

タキソー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

	<p>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>タキソールは、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>小児におけるタキソー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（polyvinyl chloride、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、希釈したタキソール溶液は瓶（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>重度の過敏反応の発現を防止するために、タキソー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、タキソール投与約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>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）</p> <p>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）</p> <p>A タキソール175mg/m²/3時間点滴静注とその後のシスプラチン75mg/m²投与するレジメン</p> <p>B タキソール135mg/m²/24時間持続点滴静注とその後のシスプラチン75mg/m²投与するレジメン</p> <p>2) 化学療法既治療の卵巣癌患者に対して、タキソー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タキソール135又は175mg/m²/3時間点滴静注を3週間毎に繰り返す法である。</p> <p>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）</p> <p>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タキソール175mg/m²/3時間点滴静注を3週間毎に合計4コース実施する処方が推奨される。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）</p>

2) 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、タキソール175mg/m²/3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、タキソール135mg/m²/24時間持続点滴静注後にシスプラチン75mg/m²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、タキソール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1000cells/mm³である場合に限り、タキソー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タキソールの投与量を20%減量（好中球数<500 cells/mm³で1週間又はそれ以上持続）。
- 4) 臨床適用の指示通りに、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1500cells/mm³及び血小板数が少なくとも100,000 cells/mm³になるまで、タキソールの投与は反復すべきでない。また、タキソールは試験登録時又は投与後の好中球数が1000cells/mm³以下である場合、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。タキソールでの治療中に重度の好中球減少（好中球数<500 cells/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。この神経毒性及び好中球減少の発現率と重症度は、用量依存的に増加した。

肝障害：肝障害の患者ではGrade3~4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

	<p>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。</p> <p>表 17：臨床成績に基づいた肝障害患者の推奨用量^a</p> <table border="1" data-bbox="491 443 1406 824"> <thead> <tr> <th colspan="4">肝機能障害の程度</th> </tr> <tr> <th>トランスアミナーゼ値</th> <th></th> <th>ビリルビン値^b</th> <th>タキソール推奨用量^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align:center">24 時間持続点滴静注</td> </tr> <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> <td colspan="4" style="text-align:center">3 時間点滴静注</td> </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 回目のものであり、次回のコースでは患者の個々の忍容性にに基づき減量して投与すること。</p>	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	タキソール推奨用量 ^c	24 時間持続点滴静注				<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
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	タキソール推奨用量 ^c																																														
24 時間持続点滴静注																																																	
<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）	血管肉腫の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない]（2011 年 1 月 1 日現在）。																																																
備考																																																	
2) 英国																																																	
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の適用があ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 型 (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）： 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>エイズ関連のカポジ肉腫（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の進行カポジ肉腫にパクリタキセルを投与する。</p> <p>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：</p> <p>表 1：前投薬スケジュール</p> <table border="1" data-bbox="494 1030 1396 1489"> <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） パクリタキセルは、0.22µm 以下のメンブレ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。 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</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											

承認年月（または英	<p>75mg/m²を投与する。これを3週間隔で繰り返す。</p> <p>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週間隔で繰り返す。（5.1章参照）</p> <p>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週間隔で繰り返す。</p> <p>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週間隔で4コース繰り返す。</p> <p>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週間隔で繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>エイズ関連のカポジ肉腫：パクリタキセル 100mg/m²を3時間かけて点滴静注し、2週間隔で繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>用量調整：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 $1.5 \times 10^9/L$ 以上（カポジ肉腫患者は $1 \times 10^9/L$ 以上）及び血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上（カポジ肉腫患者は $75 \times 10^9/L$ 以上）である場合に限り、パクリタキセルを再投与すること。重度の好中球減少（好中球数 $0.5 \times 10^9/L$ 未満が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>
	血管肉腫の効能・効果については、承認されていない〔開発を行って

国における開発の有無)	いない] (2011年1月1日現在)。
備考	
3) 独国	
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開発の有無)	血管肉腫の効能・効果については、承認されていない[開発を行っていない] (2011年1月1日現在)。
備考	
4) 仏国	
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)	血管肉腫の効能・効果については、承認されていない[開発を行っていない] (2011年1月1日現在)。
備考	

(2) 欧米4カ国の公的医療保険制度の適用状況について

1) 米国	
公的医療保険制度における記載内容	【CMS】²⁾ 一般名：Paclitaxel 製剤名：Taxol/Abbraxane 等 剤形：注射剤 効能・効果：血管肉腫 用法・用量：記載なし
備考	
2) 英国	
公的医療保険制度における記載内容	【NHS (national health service)】³⁾ 一般名：Paclitaxel 製剤名：記載なし 剤形：注射剤 効能・効果：Used for Sarcoma (all types) 用法・用量：記載なし
備考	
3) 独国	

公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	
4) 仏国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

【海外における報告】

Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. J Clin Oncol 2008; 26:5269-74¹⁾

切除不能血管肉腫患者（30例）を対象として、本薬80mg/m²の1週間隔投与（4週間を1サイクルとし、各サイクルday 1、8、15）の有効性及び安全性の評価を目的とした第Ⅱ相試験（ANGIOTAX試験）が実施された。

有効性について、主要評価項目である2カ月投与後の奏効率は18%（5/27例）であった。また、観察期間中央値8カ月で、増悪までの期間中央値は4カ月、生存期間中央値は8カ月であった。

安全性について、Grade3又は4の有害事象は白血球減少16%（5/30例）、好中球減少13%（4/30例）、貧血、感染症、無力症各10%（各3/30例）、悪心・嘔吐6%（2/30例）、筋肉痛・関節痛、粘膜炎、せん妄各3%（各1/30例）で発現した。また、全身状態の悪化を伴う血小板減少による死亡が1例認められた。

また、血管肉腫を対象とし、かつ本薬の用法・用量の詳細が明確であるレトロスペクティブな検討に関する報告が2件公表されている。これらの報告において、本薬は135～175mg/m²の3週間隔投与又は55～100mg/m²の1週間隔投与が主に用いられており、当該用法・用量における有効性が報告されている。

レトロスペクティブな検討に関する報告の概要は以下のとおりである。

1) Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: A retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Eur J Cancer 2008; 44:2433-6⁴⁾

進行血管肉腫に対する本薬の有効性の検討を目的として、The European Organization for Research and Treatment of Cancer（以下、「EORTC」）に参加している10施設32例を対象として、レトロスペクティブな検討が実施された。本薬の用法・用量は135～175mg/m²の3週間隔投与（21例）又は75～100mg/m²の1週間隔投与（11例）であった。

有効性について、奏効率は62%（完全寛解1例、部分寛解19例）であった。増悪までの期間中央値は全体で7.6ヵ月（範囲1～42ヵ月）であった。

2) A 14-Year Retrospective Review of angiosarcoma: Clinical Characteristics, Prognostic Factors, and Treatment Outcomes with Surgery and Chemotherapy. Cancer J 2005; 11:241-7⁵⁾

過去14年間にMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerで治療を行った血管肉腫125例を対象として、レトロスペクティブな検討が実施された。125例のうち、本薬は135～175mg/m²の3週間隔投与で10例、55～100mg/m²の1週間隔投与で26例、その他の投与スケジュールで5例の計41例で用いられており、本薬は最も多く用いられていた。本薬投与例における、増悪までの期間の中央値は4.0ヵ月であった。

【国内における報告】

血管肉腫を対象とし、かつ本薬の用法・用量の詳細が明確であるレトロスペクティブな検討として、以下の報告が公表されている。

Efficacy of taxane regimen in patients with metastatic angiosarcoma. Eur J Dermatol 2011; Jun 22 (Epub ahead of print) ⁶⁾

1982年から2009年までに国立がんセンター（現：国立がん研究センター）で治療を行った転移性血管肉腫41例を対象として、治療成績をレトロスペクティブな検討が実施された。

タキサン系抗悪性腫瘍剤投与群（本薬 80mg/m²週1回6例、ドセタキセル 25mg/m²週1回4例、アルブミン懸濁パクリタキセル 100mg/m²週1回1例）は、タキサン系以外の抗悪性腫瘍剤投与群（12例）及びBest supportive care群（16例）と比較し、無増悪生存期間と全生存期間がそれぞれ、統計学的に有意に延長していた。また、タキサン系抗悪性腫瘍剤使用群の毒性について、Grade 3の神経障害が1例で認められたものの、Grade 3以上の他の有害事象はみられず、概ね忍容可能であったと報告されている。

（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。

Angiosarcoma; Lancet Oncol 2010; 11:983-91, ⁷⁾

血管肉腫の分類、疫学、病因、診断、組織学、ステージ分類、治療等について解説してい

る総説である。血管肉腫の治療に関する無作為化比較試験はなく、レトロスペクティブな検討が多く報告されており、エビデンスは限られるが、転移性疾患の一次治療の選択肢として、アントラサイクリン系、イホスファミド、タキサン系の抗悪性腫瘍剤が挙げられることが記載されている。また、「5. (1) 無作為化試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」に記載した海外第Ⅱ相試験（ANGIOTAX 試験）、レトロスペクティブな検討 2 報が引用されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

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

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Soft tissue sarcoma V.1.2011⁸⁾
Soft Tissue Sarcoma に対する NCCN 診療ガイドラインの中で、血管肉腫に対する全身化学療法薬の一つとして本薬単独投与が category 2A で推奨されている。

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、本邦での臨床試験成績は報告がないが、レトロスペクティブな検討による本薬の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

「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、本薬 80mg/m² の 1 週間隔投与で実施した海外臨床試験（ANGIOTAX 試験）において、主要評価項目と設定された 2 カ月投与後の客観的奏効率は 18%、観察期間中央値 8 ヶ月で、増悪までの期間中央値は 4 ヶ月であり、本薬の有効性を示唆する報告であった。また、海外におけるレトロスペクティブな検討（30 例以上）において、本薬の用法・用量は 135～175mg/m² の 3 週間隔投与又は 55～100mg/m² の 1 週間隔投与が主に用いられており、いずれも本薬の有用性を示唆する報告であった。

一方、国内臨床試験は実施されていないが、レトロスペクティブな検討及び症例報告によ

り、本邦での本薬 80mg/m² の 1 週間隔投与の臨床使用実態が報告されており、日本人においても、本薬は血管肉腫の治療に貢献し得る可能性が示唆されている。

また、NCCN 診療ガイドラインの中で、血管肉腫に対する全身化学療法薬の一つとして本薬単独投与が category 2A で推奨されている（「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）。

以上より、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、血管肉腫が稀な疾患であり、さらに今まで有効な薬剤が存在しなかったこと、海外第Ⅱ相試験（ANGIOTAX 試験）成績、国内外の使用実態、及びガイドラインの記載内容を踏まえ、血管肉腫に対する本薬の 55～100mg/m² の 1 週間隔投与の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。一方、本薬の 3 週間隔投与の有効性については、国内外のいずれにおいても血管肉腫を対象とした少数例の後ろ向き研究の成績しか存在しないことから、公知には該当しないと考える。

（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

「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、本薬 80mg/m² の 1 週間隔投与で実施した海外第Ⅱ相試験（ANGIOTAX 試験）では、Grade3 以上の有害事象は白血球減少 16%、好中球減少 13%、感染症 10%、貧血 10%、無力症 10%、悪心・嘔吐 6%、筋肉痛・関節痛 3%、粘膜炎 3%、せん妄 3%の症例で発現した。1 例で全身状態の悪化を伴う血小板減少による死亡が認められた。

また、本邦における使用実態として、本薬 80mg/m² の 1 週間隔投与は忍容可能とされている。

検討会議は、以下のように考える。

上記の海外第Ⅱ相試験（ANGIOTAX 試験）で認められた主な有害事象は、いずれも国内添付文書で既に記載されている事象であり、血管肉腫患者においても既承認の他癌種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、本邦において、乳癌に対して 100mg/m² の 1 週間隔投与は既に承認されており、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を考慮すると、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、日本人の血管肉腫患者に対して、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与の用法・用量は、管理可能と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外第Ⅱ相試験（ANGIOTAX 試験）、国内外の使用実態、及びガイドラインの記載内容を踏まえ、血管肉腫に対する本薬の 1 週間隔投与の有効性は認知されていると考える（「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）。

海外第Ⅱ相試験（ANGIOTAX 試験）で認められた主な有害事象は、いずれも国内添付文書で既に記載されている事象であり、国内使用経験でも同様であったこと、既承認の他癌種と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考えること、他癌種ではあるが、本邦において、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ の1週間隔投与は既に承認されており、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を考慮すると、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が適切に実施されるのであれば、日本人の血管肉腫患者に対して、本薬 $100\text{mg}/\text{m}^2$ の1週間隔投与の用法・用量は管理可能と考える（「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）。

以上の内容、及びガイドラインの記載内要を踏まえ、検討会議は、血管肉腫に対する本薬 $55\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ の1週間隔投与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）

血管肉腫

【設定の妥当性について】

海外第Ⅱ相試験（ANGIOTAX 試験）成績、国内外の使用実態、及びガイドラインの記載内容を踏まえ、血管肉腫に対する本薬の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、当該効能・効果を設定することが妥当と判断した。

（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）

血管肉腫には B 法を使用する。

B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 $100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6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。

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】

海外第Ⅱ相試験（ANGIOTAX 試験）では、本薬 80mg/m²の1週間隔投与（4週間を1クールとし、day 1、8、15に投与）する用法・用量が、国内外の使用実態では、主として、本薬 55～100 mg/m²を1週間隔投与する用法・用量が用いられて、有用性が示唆されていること、他癌種ではあるが、本邦において、100mg/m²の1週間隔投与は既に承認されており、一定の安全性情報が蓄積されていることを考慮すると、本薬 55～100mg/m²の1週間隔投与での本薬の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）。したがって、当該用法・用量を設定することは妥当と考える。

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

血管肉腫は極めて希少な疾患であることから、得られている情報は限られている。しかし、これまでに公表された海外第Ⅱ相試験（ANGIOTAX 試験）、及び国内外の使用実態等から、血管肉腫に対する本薬の有効性は期待され、安全性は既承認の他癌腫と比較して、大きな差異はなく、管理可能であった。また、本邦において、100mg/m²の1週間隔投与が既に乳癌の適応で承認され、一定の安全性情報が蓄積されている。

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) Penel N, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. Journal of Clinical Oncology. 2008; 26: 5269-74

- 2) Centers for Medicare & Medicaid Service
 - 3) National Health Service
 - 4) Schlemmer M, et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: A retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur.J.Cancer.* 2008; 44: 2433-36
 - 5) Fury MG, et al. A 14-Year Retrospective Review of Angiosarcoma: Clinical Characteristics, Prognostic Factors, and Treatment Outcomes with Surgery and Chemotherapy. *Cancer J.* 2005; 11: 241-47
 - 6) Hirata T, et al. Efficacy of taxane regimen in patients with metastatic angiosarcoma. *Eur J Dermatol.* 2011; Jun 22 (Epub ahead of print)
 - 7) Robin J Young, et al. Angiosarcoma. *Lancet Oncology.* 2010; 11: 983-91
 - 8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Soft tissue sarcoma V.1.2011
- 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