

資料 3 - 5

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
頭頸部癌

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	社団法人 日本耳鼻咽喉科学会 日本臨床腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	頭頸部癌
	用法・用量	米国USP-DI（United States Pharmacopeia-Drug Information for the Health Care Professional, 26th Edition）に記載されている用法・用量 （）は、米国の添付文書に記載されていない用法・用量（膀胱癌）、 <u>（頭頸部癌）</u> 、（子宮頸癌）、（食道癌）、（子宮体癌）、（小細胞肺癌）、（前立腺癌）、（胃癌） <u>用量・用法は、医学文献及び製薬業者の資料を参考にすること。</u> （下線部が要望内容）
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
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

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

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、国内外の臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドライン等を踏まえると、頭頸部癌に対する化学療法のうち、標準的な治療体系が確立していない再発又は遠隔転移を有する頭頸部

癌に対する治療選択肢の一つとして、パクリタキセル（以下、「本薬」）は「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」に該当すると判断した。

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	<p>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。</p> <p>リンパ節転移陽性の乳癌患者の補助化学療法として、標準的なドキシソ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）。</p> <p>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。</p> <p>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>
用法・用量	<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</p>

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）

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

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

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。

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）

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）

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。

表 17：臨床成績に基づいた肝障害患者の推奨用量^a

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

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。

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。

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基づき減量して投与すること。

承認年月（または米国における開発の有無） 頭頸部癌の効能・効果については、承認されていない[開発計画なし]（2010 年 12 月 1 日現在）。

備考

2) 英国

効能・効果 卵巣癌：

	<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)：</p> <p>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)：</p> <p>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><u>表 1：前投薬スケジュール</u></p> <table border="1" data-bbox="357 1576 1390 2024"> <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>	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											

* 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、0.22 μ m 以下のメンブラ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 75mg/m² を投与する。これを 3 週間隔で繰り返す。

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）

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。

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。

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）

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。

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。

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。

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。

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 10⁹/L 以上（カポジ肉腫患者は 1 \times 10⁹/L 以上）及び血小板数が 100 \times 10⁹/L 以上（カポジ肉腫患者は 75 \times 10⁹/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 10⁹/L 未満が 7 日間以上継続）又は重度の末梢

	<p>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>
承認年月 （または 英国にお ける開 発の有無）	頭頸部癌の効能・効果については、承認されていない [開発計画なし]（2010 年 12 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）	頭頸部癌の効能・効果については、承認されていない [開発計画なし]（2010 年 12 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）	頭頸部癌の効能・効果については、承認されていない [開発計画なし]（2010 年 12 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	【CMS】 ¹⁾

おける記載内容	一般名：Paclitaxel 製剤名：Taxol/Abraxane 等 剤形：注射剤 効能・効果：頭頸部癌 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	【MIMS】 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	【Rote Liste】 記載なし
備考	
4) 仏国	
公的医療保険制度における記載内容	【VIDAL】 記載なし
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

頭頸部癌に対する化学療法は、根治を目的として局所進行頭頸部癌に対する①化学放射線同時併用療法、又は②導入化学療法＋化学放射線同時併用療法、並びに③再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する治療に大別される。各治療に対する代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

【外国における報告】

局所進行頭頸部癌に対する化学放射線同時併用療法における報告

1) Garden AS et al. Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: a randomized phase II trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. J Clin Oncol 2004; 22: 2856-2864²⁾

局所進行頭頸部癌患者を対象に、シスプラチン（以下、「CDDP」）とフルオロウラシル（以

下、「5-FU」)との併用投与 (CDDP 10 mg/m²、第6~7週の day1~5、全7週、5-FU 400 mg/m²、第6~7週の day1~5、全7週、Arm 1 : 78例)、ヒドロキシウレアと5-FUとの併用投与 (ヒドロキシウレア 1000mg の12時間毎11回投与、2週間隔投与、全13週、5-FU 800mg/m²の24時間持続点滴、day1~5、2週間隔投与、全13週、Arm 2 : 76例)及びCDDPと本薬との併用投与 (CDDP 20mg/m²の1週間隔投与、全7週、本薬 30mg/m²の1週間隔投与、全7週、Arm 3 : 77例)に、それぞれ放射線 (計 70 Gy) 照射を併用する化学放射線同時併用療法の有効性及び安全性を検討した無作為化第II相試験が実施された。

有効性について、主要評価項目である治療完遂率は、Arm 1、Arm 2 及び Arm 3 でそれぞれ 92%、79%及び 83%であった。副次評価項目である完全寛解 (以下、「CR」)率は、それぞれ 76%、75%及び 82%、2年局所再発率はそれぞれ 41%、41%及び 28%、2年遠隔転移率はそれぞれ 23%、21%及び 23%、2年無病生存率はそれぞれ 38%、49%及び 51%、並びに2年生存率はそれぞれ 57%、69%及び 67%であった。

安全性について、治療開始早期^{注)}の Grade 3 以上の有害事象は Arm 1、Arm 2 及び Arm 3 において、それぞれ 65%、78%及び 87%で発現し、Grade 4 の粘膜障害はそれぞれ 9%、20%及び 10%、Grade 4 の皮膚障害はそれぞれ 4%、0%、及び 3%で発現した。治療関連死亡は Arm 1 の 3例 (4%) にみられ、その内訳は、好中球減少症を伴う敗血症、肺炎及び呼吸不全であった。

注) Arm1 及び 3 は治療開始から 90 日以内、Arm2 は治療開始から 132 日以内と定義された。

2) Suntharalingam M et al. The use of carboplatin and paclitaxel with daily radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 49-56³⁾

局所進行頭頸部癌患者を対象に、カルボプラチン (以下、「CBDCA」) と本薬との併用投与 (CBDCA 100mg/m²の1週間隔投与、本薬 40~45mg/m²の1週間隔投与)に放射線 (計 70.2Gy) 照射を併用する化学放射線同時併用療法の有効性及び安全性を検討した第II相試験が実施された。

有効性について、評価可能例数は 60 例で、主要評価項目である局所制御率、無病生存期間の中央値及び生存期間 (以下、「OS」)の中央値は、それぞれ、63% (追跡期間の中央値 30 カ月)、22 カ月及び 33 カ月であった。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、粘膜炎 70%、嚥下障害及び白血球減少症各 33%、皮膚落屑 30%、血小板減少症 10%、肺炎 7%、アレルギー反応 3%、放射線骨壊死 2%であった。また、治療関連死亡は、下痢が 1例 (2%) にみられた。

局所進行頭頸部癌に対する導入化学療法+化学放射線同時併用療法における報告

3) Hitt R et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 8636-8645⁴⁾

局所進行頭頸部癌患者を対象に、導入化学療法＋化学放射線同時併用療法として、CDDP と 5-FU との併用投与（CDDP 100mg/m²、day1、3 週間隔投与、3 コース、5-FU 1,000mg/m² の 24 時間持続点滴、day1～5、3 週間隔投与、3 コース）施行後に化学放射線同時併用療法（CDDP 100mg/m²、day1、3 週間隔投与、3 コース、放射線照射計 70Gy）を行う群（以下、「CF 群」）193 例と、CDDP と 5-FU と本薬との併用投与（CDDP 100mg/m²、day2、3 週間隔投与、3 コース、5-FU 500mg/m² の 24 時間持続点滴、day2～6、3 週間隔投与、3 コース、本薬 175mg/m² の 3 時間点滴、day1、3 週間隔投与、3 コース）施行後に化学放射線同時併用療法（CDDP 100mg/m²、day1、3 週間隔投与、3 コース、放射線照射計 70Gy）を行う群（以下、「PCF 群」）189 例の有効性及び安全性を検討した無作為化第Ⅲ相試験が実施された。

有効性について、主要評価項目である導入化学療法における CR 率は CF 群及び PCF 群において、それぞれ 14% [95%信頼区間（以下、「CI」）：8.7, 18.0] 及び 33% [95%CI：26.6, 40.0]（ $p < 0.001$ 、 χ^2 検定）であった。副次評価項目である治療成功期間の中央値はそれぞれ 12 カ月及び 20 カ月（ $p = 0.006$ 、log-rank 検定）、OS の中央値はそれぞれ 36.8 カ月及び 42.9 カ月（ $p = 0.063$ 、log-rank 検定）、臓器温存率はそれぞれ 52%及び 63%（ $p < 0.049$ 、 χ^2 検定）であった。

安全性について、導入化学療法実施中の Grade 3 又は 4 の有害事象は、CF 群及び PCF 群において、それぞれ 68%及び 60%にみられ、好中球減少症 36%及び 37%、悪心/嘔吐 8%及び 6%、疲労 6%及び 3%、発熱性好中球減少症 5%及び 8%、脱毛 2%及び 10%、腎障害 2%及び 2%でみられた。また、治療関連死亡は CF 群 8 例（4%）、PCF 群 4 例（2%）で認められ、その内訳は、CF 群で骨髄抑制及び敗血症 4 例、骨髄抑制及び腎不全 1 例、粘膜炎 2 例、急性心筋梗塞 1 例、PCF 群で骨髄抑制及び敗血症 1 例、骨髄抑制及び腎不全 2 例、好中球減少及び抑うつ 1 例であった。

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する化学療法における報告

1) Gibson MK et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2005; 23: 3562-3567⁵⁾

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象に、一次化学療法として、CDDP と 5-FU との併用投与（CDDP 100mg/m²、day1、5-FU 1,000mg/m² の 24 時間持続点滴、day1～4、3 週間隔投与、最低 6 サイクル）に対する CDDP と本薬との併用投与（CDDP 75mg/m²、本薬 175mg/m² の 3 時間点滴、day1、3 週間隔投与、最低 6 サイクル）の優越性の検証を目的とした無作為化第Ⅲ相試験が実施された。なお、当該試験において、Grade 2 以上の神経障害又は腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50mL/min 未満）の発現時には、CDDP に代えて、CBDCA の投与が可能とされた。

有効性について、主要評価項目である 1 年生存率は CDDP と 5-FU との併用投与群（104 例）及び CDDP と本薬との併用投与群（100 例）において、それぞれ 41.4%及び 32.4%であり、両群に統計学的な有意差は認めなかった（ $p = 0.49$ 、log-rank 検定）。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は、CDDPと5-FUとの併用投与群(106例)及びCDDPと本薬との併用投与群(108例)において、それぞれ、白血球減少症63%及び35%、顆粒球減少症67%及び55%、血小板減少症23%及び4%、貧血33%及び13%、感染21%及び13%、泌尿生殖器障害3%及び1%、悪心19%及び18%、嘔吐18%及び10%、下痢6%及び1%、口内炎31%及び0%、出血2%及び1%、粘膜炎1%及び0%、肝障害1%及び3%、心障害3%及び4%、低血圧2%及び5%、感覚性神経障害4%及び5%、運動性神経障害3%及び4%、代謝障害15%及び10%、疲労9%及び7%、脱水5%及び4%が認められた。また、治療関連死亡は、CDDPと5-FUとの併用投与群で7例、CDDPと本薬との併用投与群で5例に認められ、その内訳は、CDDPと5-FUとの併用投与群で感染症4例、出血1例、心障害1例、不明1例、CDDPと本薬の併用投与群で感染症4例、出血1例であった。

2) Forastiere AA et al. Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390). *Cancer* 1998; 82: 2270-2274⁶⁾

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌及び局所進行頭頸部癌患者を対象に、本薬単独投与(250 mg/m²の24時間持続点滴、3週間隔投与、G-CSF併用)の有効性及び安全性を検討した第II相試験が実施された。

有効性について、評価可能例数は30例で、奏効率は40%、奏効期間の中央値は4.5カ月、OSの中央値は9.2カ月及び1年生存率は33%であった。

安全性について、評価可能例数は33例で、Grade 4の有害事象が76%でみられており、その内訳は、主として、好中球減少症であった。Grade 3の感覚性又は運動性神経毒性は3例にみられ、投与中止に至った神経毒性は2例(6%)にみられた。治療関連死亡は3例(敗血症、心筋梗塞及び腸梗塞)に認められた。

3) Grau JJ et al. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009; 129: 1294-1299⁷⁾

白金製剤を含む化学療法後に増悪した再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象に、本薬単独投与(80mg/m²の1時間点滴、1週間隔投与)の有効性及び安全性を検討した第II相試験が実施された。

有効性について、60例が登録され、主要評価項目である3カ月生存率は80%であり、奏効率は43.3%、OSの中央値は8.5カ月であった。

安全性について、Grade 3以上の有害事象は、白血球減少症2例(3.4%)、貧血1例(1.7%)、血栓性静脈炎3例(5.0%)、感覚異常3例(5.0%)が認められた。投与中止又は死亡に至った有害事象は認められなかった。

【国内における報告】

国内では、本薬の用法・用量の詳細が明らかな報告として、局所進行頭頸部癌に対する①

化学放射線同時併用療法、又は②導入化学療法＋化学放射線同時併用療法に関する公表文献はなく、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する治療に関する症例報告等が7報⁸⁻¹⁴⁾あった。これらの報告における本薬の用法・用量は、主として本薬 60～100mg/m²の1週間隔投与、又は CBDCA との併用下で本薬 200mg/m²の3週間隔投与がされ、奏効例が確認されたこと、有害事象は許容範囲内であったことが記載されている。

(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。

1) Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2006; 24: 2644-2652¹⁵⁾

本報告は、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する治療ガイドンスを提供することを目的とした総説である。再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌は、他の薬剤と比較して OS を有意に延長した薬剤やレジメンがないことから、医師と患者は症状緩和のベネフィットと毒性のリスクに焦点を当てて個別に治療法を決定するべきであるとしている。当該報告では再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌治療で一般的に広く使用されている化学療法のレジメンとして、メトトレキサート、ドセタキセル、CDDP＋5-FU 及び CDDP＋ドセタキセルとともに、本薬を含むレジメンが紹介されており、これらを以下に示す。

レジメン	用量・投与時間	スケジュール
本薬	80～100 mg/m ² 1時間点滴	1週間隔投与
CDDP＋本薬	CDDP 75 mg/m ² 点滴 day 1 本薬 175 mg/m ² 3時間点滴 day 1	3週間隔投与
CBDCA＋本薬	CBDCA AUC 6 day 1 本薬 200 mg/m ² 3時間点滴 day 1	3週間隔投与
	CBDCA AUC 2 day 1 本薬 80 mg/m ² 1時間点滴 day 1	1週間隔投与

なお、治療法の決定に際して腫瘍縮小効果を重要視するのであれば、他の治療に比べて毒性が増強するものの、CDDP と 5-FU との併用投与又は CDDP とタキサン系薬剤との併用投与が最善の選択であると記載されている。その一方で、これらの併用投与は単独投与よりも投与が煩雑かつ高価になると指摘されており、タキサン系薬剤については腎機能不全によりメトトレキサートや CDDP が使用できない患者に対する治療選択肢になると言及されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

De Vita VT et al. Cancer Principles & Practice of Oncology 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins 2008; 818-825¹⁶⁾

局所進行頭頸部癌に対して行われる導入化学療法において、一般的にタキサン系薬剤を含

む 3 剤併用投与は CDDP と 5-FU との 2 剤併用投与と比較して高い奏効率と関連し、無増悪生存期間と OS の両方に対して明らかなベネフィットがあると記載されており、化学放射線同時併用療法においては、CDDP と本薬との併用投与は NCCN ガイドラインで推奨されているレジメンの一つであると記載されている。また、再発又は転移例に対する治療においては本薬単独投与では 135~225mg/m² の 3 時間点滴、3 週間隔投与及び 80~100mg/m² の 1 週間隔投与が実地診療においては一般的に使用されている旨が記載されている。また、本薬 (80mg/m² の 1 週間隔投与、又は 175~200mg/m² の 3 週間隔投与) と CBDCA との併用投与、本薬 (135、175 又は 200mg/m² の 3 週間隔投与) と CDDP の併用投与についての臨床試験成績が記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology for head and neck cancers. Version 2, 2011¹⁷⁾

局所進行頭頸部癌に対して、放射線療法との併用で初回全身化学療法として使用される化学療法の選択肢の一つとして、CDDP と本薬との併用投与 (Category 2A) 並びに CBDCA と本薬との併用投与 (Category 2B) が推奨されている。導入化学療法後に化学放射線同時併用療法として使用される化学療法の選択肢の一つとしてタキサン系薬剤の 1 週間隔投与が記載されている (Category 2A)。

また、再発・切除不能又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する化学療法の選択肢の一つとして、本薬の単独投与、並びに CDDP 又は CBDCA と本薬の併用投与が推奨されている (Category 2A)。

2) 日本頭頸部癌学会編 頭頸部癌診療ガイドライン 2009 年版¹⁸⁾

本薬としての記載はないが、「各治療法に関する見解」の章で、局所進行症例また QOL 保持の観点から切除不能と判断される進行頭頸部癌の治療は、化学放射線同時併用療法の適応を考慮する旨が記載されており、化学療法のレジメンとしては CDDP と 5-FU との併用投与 (以下、「FP 療法」) が標準的と考えてよいが、タキサン系薬剤と FP 療法の 3 剤併用も有望視されている旨が記載されている。なお、本ガイドラインには再発又は遠隔転移例に対する治療に関する記載はない。

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

ブリストル・マイヤーズ株式会社の説明によると、本薬の頭頸部癌に対する開発の経緯は以下のとおりである。

国内にて、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する本薬 (100mg/m² の 1 時間点滴、1 週間隔投与、6 週投与 2 週休薬) の前期第 II 相試験及び後期第 II 相試験を実施した。2 試験を

併合した奏効率は 34.7% (25/72 例)、白金製剤及びフッ化ピリミジン系抗癌剤の前治療歴を有する被験者においても奏効率は 30.8% (16/52 例) を示し、ドセタキセルやテガフル/ギメラシル/オテラシルカリウム配合製剤と同程度又はそれ以上の腫瘍縮小効果を示したことから、本薬が再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する治療に貢献しうると考え、2007 年 6 月に医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

当該申請は、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）からの、奏効率を主要評価項目とした国内第Ⅱ相試験成績からは、延命効果等の臨床的有用性を評価することは困難であること等の指導を踏まえ、ブリストル・マイヤーズ株式会社は、本薬の更なる開発の中止を決定し、2010 年 1 月に当該申請を取り下げた。

（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

根治治療施行後の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象として、国内で実施した前期及び後期第Ⅱ相試験成績は以下のとおりである。

また、「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、症例報告にて、主として再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する臨床使用実態が報告されている。

①前期第Ⅱ相試験（CA139-372）

根治治療施行後の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象に、本薬 100mg/m² の 1 時間点滴、1 週間隔投与の非盲検非対照試験が実施された。

有効性について、主要評価項目である頭頸部癌取扱い規約による奏効率は 33.3% (12/36 例、CR2 例、部分奏効（以下、「PR」）10 例) [95%CI : 18.6, 51.0] であった。副次評価項目である全奏効期間の中央値は、259.0 日（範囲：102～538）であった。また、参考として集計した Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（以下、「RECIST」）に基づく奏効率は、RECIST で定める標的病変がない 1 例を解析から除外した 35 例において、25.7% (9/35 例、CR2 例、PR7 例) [95%CI : 12.5, 43.3%] であった。

安全性について、本薬最終投与後 30 日以内の死亡例が 1 例あったが、本被験者は本薬最終投与後 30 日目に頸動脈露出部への唾液による組織損傷によって頸動脈から出血し死亡したもので、本薬との因果関係は「関連なし」と判断された。Grade 3 以上の有害事象は、白血球数減少、好中球数減少が各 36.1% (13/36 例)、便秘 13.9% (5/36 例)、肺炎、ヘモグロビン減少各 8.3% (3/36 例)、高血圧、血中ビリルビン増加、血中ナトリウム減少各 5.6% (2/36 例)、視力低下、下痢、悪心、嚥下障害、疲労、食欲不振、高カルシウム血症、高血糖、癌疼痛、感覚鈍麻、意識消失、無呼吸、動脈出血、リンパ球数減少各 2.8% (1/36 例) であった。

2) 後期第Ⅱ相試験（CA139-388）

根治治療施行後の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象に、前期第Ⅱ相試験で示された本薬の有用性について再現性を確認することを目的とした後期第Ⅱ相試験が実施され

た。本薬の用法・用量は、前期第Ⅱ相試験と同一とされた。

有効性について、主要評価項目である頭頸部癌取扱い規約による奏効率は36.1% (13/36例、CR3例、PR10例) [95%CI: 20.8, 53.8] であった。副次評価項目である全奏効期間の中央値は210.0日 (範囲: 76~271) であった。また、RECISTに基づく奏効率は、RECISTで定める標的病変がない2例を解析から除外した34例において、32.4% (11/34例、CR2例、PR9例) [95%CI: 17.4, 50.5] であった。

安全性について、本薬の投与開始から最終投与後30日以内に死亡例は認めなかった。Grade 3以上の有害事象は、白血球数減少38.9% (14/36例)、好中球数減少25.0% (9/36例)、ヘモグロビン減少16.7% (6/36例)、食欲不振、感覚鈍麻、血中ナトリウム減少各8.3% (3/36例)、感染、リンパ球数減少、血中カリウム減少各5.6% (2/36例)、発熱性好中球減少症、悪心、便秘、嘔吐、疲労、局所腫脹、肺炎、蜂巣炎、ブドウ球菌性胃腸炎、挫傷、体重減少、低血糖症、高血糖、癌疼痛、失神、譫妄、間質性肺疾患各2.8% (1/36例) であった。

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

頭頸部癌に対する化学療法は、根治を目的として局所進行頭頸部癌に対する①化学放射線同時併用療法、又は②導入化学療法+化学放射線同時併用療法、並びに③再発又は遠隔転移頭頸部癌に対する治療に大別されることから、①~③に対する本薬の有効性について検討した。

①局所進行頭頸部癌に対する化学放射線同時併用療法

海外では、「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載した臨床試験成績^{2), 3)}が報告されており、当該試験成績に基づき、NCCNガイドラインにおいて、本薬とCDDP又はCBDCAとの併用投与が化学療法レジメンの一つとして、推奨されている。

一方、本邦では、頭頸部癌診断ガイドライン(2009年版)において、局所進行例の治療は化学放射線同時併用療法の適応が考慮されること、化学療法レジメンとしてFP療法を標準治療と考えてよいこと、化学療法レジメンとしてタキサン系薬剤とFP療法の3剤併用も有望視されていることが記載されているものの、本薬の局所進行頭頸部癌に対する化学放射線同時併用療法に関する公表文献は確認されていない。

②局所進行頭頸部癌に対する導入化学療法+化学放射線同時併用療法

海外では、「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載した臨床試験成績⁴⁾が報告されており、当該試験成績に基づき、NCCNガイドラインにおいて、タキサン系薬剤の1週間隔投与が、化学療法レジメンの一つとして推奨されている。

一方、本邦では、頭頸部癌診断ガイドライン(2009年版)において、局所進行例の治療は

化学放射線同時併用療法の適応が考慮されること、化学療法レジメンとして FP 療法を標準治療と考えてよいが、タキサン系薬剤と FP 療法の 3 剤併用も有望視されていることが記載されているものの、本薬の局所進行頭頸部癌に対する導入化学療法＋化学放射線同時併用療法に関する公表文献は確認されていない。

③再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する治療

海外では、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項に記載した臨床試験成績⁵⁻⁷⁾が報告されており、このうち、2つの試験成績に基づき、NCCN ガイドラインにおいて、再発・切除不能又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する化学療法レジメンの一つとして、本薬の単独投与、並びに CDDP 又は CBDCA と本薬の併用投与が推奨されている。

本邦では、頭頸部癌診断ガイドライン（2009 年版）において、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する化学療法に係る記載はないものの、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象として、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与の前期及び後期第Ⅱ相試験が実施されており、奏効率は、前期第Ⅱ相試験で 33.3% [95%CI: 18.6, 51.0]、後期第Ⅱ相試験で 36.1% [95%CI: 20.8, 53.8]、全奏効期間の中央値は各 259.0 日（範囲：102～538）及び 210.0 日（範囲：76～271）であった。また、追跡調査を実施して算出した OS の中央値は、前期第Ⅱ相試験と後期第Ⅱ相試験を併せた 72 例において 14.3 カ月であった。また、公表文献から、国内の臨床使用実態においても本薬の有効性を示唆する報告がなされている。

①～③の内容より、検討会議は、以下のように考える。

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対しては、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する化学療法の主目的は延命であることを踏まえ、本薬投与時の延命効果等の臨床的有用性が検証される方が望ましい。その一方で、標準的な治療体系が確立していない再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対して、これまでに得られている臨床試験等に基づき、国際的な教科書及び診療ガイドライン等で本薬が治療選択肢の一つとして位置付けられ、実際に本邦での臨床使用実態が確認されていることも踏まえると、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対して、本薬投与による有効性は医学薬学上公知と判断しても差し支えないと考える。

一方、局所進行頭頸部癌に対する化学放射線同時併用療法、又は導入化学療法＋化学放射線同時併用療法については、海外臨床試験で本薬投与による一定の有効性が示されており、当該試験成績に基づき、国際的な教科書及び海外の診療ガイドライン等で本薬の使用が推奨されているものの、国内においては、本薬に関する臨床試験や症例報告等の公表文献から臨床使用実態はないと考えること、及び国内の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえると、日本人に対する本薬の有効性は認知されていないと考える。

（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」の項に記載したとおり、再発又

は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象として、海外臨床試験における本薬の安全性は以下のとおりであった。

CDDP 併用下での本薬 175mg/m² の 3 週間隔投与した Gibson et al. の報告⁵⁾ では、Grade 3 以上の主な有害事象（発現率 5%以上）は顆粒球減少症 55%、白血球減少症 35%、悪心 18%、貧血、感染各 13%、疲労 7%、嘔吐、代謝障害各 10%、低血圧、感覚性神経障害各 5%であり、有害事象による死亡は 5 例であった。

本薬 250 mg/m² の 24 時間持続点滴、3 週間隔投与した Forastiere et al.⁶⁾ の報告では、Grade 4 の有害事象が 76%で認められ、その内訳は、主として好中球減少症であった。Grade 3 の感覚性又は運動性神経毒性は 3 例、治療関連死亡は 3 例（敗血症、心筋梗塞及び腸梗塞）で認められた。

本薬 80mg/m² の 1 時間点滴、1 週間隔投与した Grau et al. の報告⁷⁾ では、Grade 3 以上の有害事象は血栓性静脈炎、感覚異常各 3 例、白血球減少症 2 例、貧血各 1 例で認められた。また、投与中止又は死亡に至った有害事象はみられなかった。

一方、国内臨床試験における本薬の安全性は以下のとおりであった。また、本邦において、主として進行又は再発頭頸部癌に対する、本薬の 1 週間隔投与の臨床使用実態が報告されており、忍容可能であったことが報告されている（「6.本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

根治治療施行後の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対する、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与による前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験を合わせた Grade 3 以上の主な有害事象（発現率 5%以上）は、白血球数減少 37.5%、好中球数減少 30.6%、ヘモグロビン減少 12.5%、便秘 8.3%、血中ナトリウム減少 6.9%、肺炎、食欲不振、感覚鈍麻各 5.6%であった。

上述の内容より、検討会議は、以下のように考える。

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした、海外臨床試験及び本薬 100mg/m² の 1 週間隔で投与した国内臨床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った。また、本邦において、既承認である、乳癌を対象とした、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与の国内第Ⅱ相試験¹⁹⁾ と比較して、Grade 3 以上の有害事象の発現率に大きな差異はなかったことから、頭頸部癌患者における本薬の安全性プロファイルは、既承認の他癌腫と比較して大きな差異はないと考える。加えて、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、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、日本人の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対して、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

頭頸部癌に対する化学療法は、根治を目的として局所進行頭頸部癌に対する①化学放射線同時併用療法、又は②導入化学療法＋化学放射線同時併用療法、並びに③再発又は遠隔転移頭頸部癌に対する治療に大別されることから、①～③に対する本薬の有効性について検討した。その結果、標準的な治療体系が確立していない再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌において、国内外の臨床試験で本薬投与により一定の奏効が得られており、当該試験成績等に基づき、国際的な教科書及び海外診療ガイドライン等において本薬が治療選択肢の一つとして位置付けられ、実際に本邦での臨床使用実態が確認されていることも踏まえると、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対して、本薬投与による一定の有効性は医学薬学上公知と判断しても差し支えないと考える。

一方、局所進行頭頸部癌に対する化学放射線同時併用療法、又は導入化学療法＋化学放射線同時併用療法における本薬を含む治療については、海外臨床試験で本薬投与による一定の有効性が示されており、当該試験成績に基づき、国際的な教科書及び海外の診療ガイドライン等で本薬の使用が推奨されているものの、国内においては、本薬に関する臨床試験や症例報告等の公表文献から臨床使用実態はないと考えること、及び国内の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえると、日本人に対する本薬の有効性は認知されていないと判断した（「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)。

国内外の臨床試験において認められた Grade 3 以上の有害事象はいずれも国内の添付文書で既に注意喚起されている事象であること、日本人頭頸部癌における本薬の安全性プロファイルは本邦で既承認の他癌種と比較して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の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対して、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（「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、頭頸部癌に対する化学療法のうち、標準的な治療体系が確立していない再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 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）

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

【設定の妥当性について】

国内外の臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、頭頸部癌に対する化学療法のうち、標準的な治療体系が確立していない再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する治療選択肢の一つとして、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与の有用性は医学薬学上公知であると考えことから（「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）、当該効能・効果を設定と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。

【用量・用法】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌には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。

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】

海外臨床試験において、本薬はさまざまな投与量で用いられているものの、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与の国内外の臨床試験成績で一定の有用性が示唆されていること、や国際的な教科書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容、並びに本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与は、本邦で他癌腫の用法・用量として承認されており、一定の安全性情報が蓄積されていること等を踏まえて、頭頸部癌に対する化学療法のうち、標準的な治療体系が確立していない再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する治療選択肢の一つとして、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与の有用性は、医学薬学上公知であると考えことから（「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）、当該用法・用量を設定とすることが妥当と判断した。

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

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する、本薬 100mg/m² の 1 週間隔投与については、国内外の臨床試験において、有効性については一定の奏効が得られており、安全性について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、本薬 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。

一方、要望者である日本耳鼻咽喉科学会及び日本臨床腫瘍学会は、要望書内（「追加すべき試験の種類とその実施方法案」の項）で、第Ⅲ相試験が重要であると述べている。

検討会議は、要望者が計画しているような、本薬の更なる臨床的エビデンスを得る目的の第Ⅲ相比較試験が実施されることは望ましいと考える。

(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) Centers for Medicare & Medicaid Services
- 2) Garden AS et al. Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: a randomized phase II trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. J Clin Oncol 2004; 22: 2856-2864
- 3) Suntharalingam M et al. The use of carboplatin and paclitaxel with daily radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 49-56
- 4) Hitt R et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 2005; 23:8636-8645
- 5) Gibson MK et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern

- Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2005; 23: 3562-3567
- 6) Forastiere AA et al. Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390). Cancer. 1998; 82: 2270-4
 - 7) Grau JJ et al. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. Acta Otolaryngol 2009; 129: 1294-1299
 - 8) 黒田 裕行 他. 抗アンドロゲン療法と化学療法が奏効した進行唾液腺導管癌の1例 癌と化学療法 2011; 38: 627-630
 - 9) 笠原 靖史 他. 壊死性リンパ節炎として初期治療を受けた上咽頭がんの一例 小児がん 2010; 47: 126-131
 - 10) 水田 啓介 他. カルボプラチン、パクリタキセル併用化学療法が奏功した耳下腺癌肺転移例 耳鼻咽喉科臨床 2009; 102: 737-741
 - 11) 栗原 絹枝 他. Paclitaxelにより誘発された radiation recall 現象の一例 頭頸部癌 2007; 33: 54-58,
 - 12) 塚本 剛一 他. 外科的治療と Paclitaxel,Cisplatin,5-FU の adjuvant chemotherapy が奏功した下顎歯肉癌肺転移 日本口腔腫瘍学会誌 2006; 18: 194-195
 - 13) 浅井 洋晶 他. 進行期唾液腺癌 21 症例に対する Carboplatin + Paclitaxel 療法の後方視的解析. 頭頸部癌 2009; 35:80 (#016)
 - 14) 秋定 健 他. 頭頸部癌に対するタキサン系抗癌剤の有用性の検討. 頭頸部腫瘍 2003; 29: 320
 - 15) Colevas AD et al. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2006; 24: 2644-2652
 - 16) De Vita VT et al. Cancer Principles & Practice of Oncology 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins 2008; 818-825
 - 17) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology for head and neck cancers. Version 2, 2011
 - 18) 日本頭頸部癌学会編 頭頸部癌診療ガイドライン 2009 年版
 - 19) タキソール注射液 30mg、同 100mg 審査報告書（平成 19 年 11 月 13 日）
- 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