

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-150
	成分名 (一般名)	パクリタキセル
	販売名	タキソール注射液 30mg、同 100mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
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。)	転移を有する精巣癌 性腺外胚細胞腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	卵巣癌、非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌、 <u>転移を有する精巣癌、性腺外胚細胞腫には A 法を使用し、乳癌には A 法又は B 法を使用する。</u> A 法 通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 210mg/m ² (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。 なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <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] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段</u> の理由)	

「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><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><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</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）」に該当すると考える。</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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>海外臨床試験の結果に基づき、教科書やガイドラインに記載されていることから、「ウ 欧米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。」に該当すると考える。</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. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	

		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
用法・用量			
備考			

<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></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か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>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）</p>	
	米国	ガイドライ ン名	
		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	
	英国	ガイドライ ン名	

		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	
	独国	ガイドライン名	
		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	
		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	
		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	
	豪州	ガイドライン名	
		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>

要望書に記載されている検索方法により、再度国内外の公表論文の検索を行ったところ（検索日：2011年12月21日）、海外における臨床試験の報告2件が新たに検索されたため、検索結果及び追加する公表論文の概略を下記に記載する。

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。なお、論文の選定に当たり、海外臨床試験等については Medline data base にて "testicular cancer or germ-cell tumor, paclitaxel" を検索キーワードとし、検索対象とする論文種類を phase II または phase III として検索（検索日：2011年12月21日）した結果、29件が検索された。これらのうち、TIP療法、BEP療法または Gemcitabine, Oxaliplatin を

併用した報告及び大量化学療法を併用した報告 8 件を選択した。また、国内臨床試験等については医中誌 WEB にて「精巣腫瘍、胚細胞腫瘍」、「paclitaxel」を検索キーワードとし、検索対象とする論文種類を原著論文として検索（検索日：2011 年 12 月 21 日）した結果、9 件が検索された。これらのうち、prospective に検討を行っている文献 6 件を選択した。

<海外における臨床試験等>

1) Feldman DR et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. ; Journal of Clinical Oncology. 28(10):1706-13, 2010⁵⁾ (NCCNガイドラインの引用文献)

2) Theodore C et al. A phase II multicenter study of oxaliplatin in combination with paclitaxel in poor prognosis patients who failed cisplatin-based chemotherapy for germ-cell tumors. ; Annals of Oncology. 19(8):1465-9, 2008⁶⁾

3) Bokemeyer C et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. ; Annals of Oncology. 19(3):448-53, 2008⁷⁾

4) Mardiak J et al. Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of germ cell tumors: a phase II study. Neoplasma. 52(6):497-501, 2005⁸⁾ (加国ガイドラインの引用文献)

5) Mead GM et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as secondline (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. ; British Journal of Cancer. 93(2):178-84, 2005⁹⁾ (英国、独国、仏国ガイドラインの引用文献)

6) Motzer RJ et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. Journal of Clinical Oncology. 18(12):2413-8, 2000¹⁰⁾ (英国、独国、仏国、加国ガイドラインの引用文献)

1) ～ 6) の概略については要望書から変更なし

7) Tryakin A et al. Paclitaxel+BEP (T-BEP) regimen as induction chemotherapy in poor prognosis patients with nonseminomatous germ cell tumors: a phase II study. ; Urology. 78(3):620-5, 2011²³⁾

予後不良化学療法未施行の非セミノーマ胚細胞腫瘍51例を対象として、

T-BEP療法（本薬、Bleomycin、Etoposide、Cisplatin）の第II相試験が実施された。主要評価項目は化学療法開始後1年における1年無増悪生存率とされた。

用法・用量は、本薬175mg/m² d.2+Cisplatin 20mg/m² d.1-5+Etoposide 100mg/m² d.1-5+Bleomycin 30IU d.1,3,5+G-CSF 300mug d.6-10を1コースとして腫瘍マーカーに応じて4-6コース投与された。

有効性について、1年無増悪生存率は58%（29/50例）であった。投与を完遂した評価可能49例中、完全寛解12例（25%）、腫瘍マーカー陰性29例（59%）、腫瘍マーカー陽性不完全寛解3例（6%）で、37例が二次切除術を受けた。

安全性について、最初の27例で解析を行った時点で、1コース目に毒性による死亡が2例（感染症）認められたため、それ以降は1コース目をBEP療法、2コース目をT-BEP療法として試験を継続したところ、以後死亡例は認められなかった。Grade3/4の毒性は好中球減少（71%）、発熱性好中球減少（33%）、感染症（14%）で発現した。

8) Pectasides D et al. Methotrexate, paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin in poor-risk nonseminomatous germ cell tumors.: Urologic Oncology. 28(6): 617-23, 2010²⁴⁾

Poorリスク（IGCCCG Criteria）の非セミノーマ胚細胞腫瘍30例を対象として、M-TIP療法（本薬、Methotrexate、Ifosfamide、Cisplatin）の第II相試験が実施された。

用法・用量は、Methotrexate 250mg/m² d.1+本薬175mg/m² d.1+Ifosfamide 1.2g/m² d.2-6+Cisplatin 20mg/m² d.2-6を1コースとして、4コース投与された。

有効性について、5例（16.6%）がClinical Complete Response、15例（50%）がPathological Complete Response、3例（10%）がSurgical Complete Responseを達成し、Overall Favorable Response率は76.6%であった。観察期間中央値5.3年で、21例が無病生存中であり、5年無病生存率は66.6%、5年全生存率は70%であった。

安全性について、骨髄抑制以外は mild であり、発熱性好中球減少は広域抗生剤と G-CSF によりコントロール可能であった。神経毒性や腎毒性は問題ではなく、知覚神経障害 6.6%、腎毒性 3.3%の発現率であった。

<日本における臨床試験等>

1) ~ 5) 要望書から変更なし

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

要望書から変更なし（検索日：2011年12月21日）

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

本邦における要望効能・効果に対してパクリタキセル 250mg/m² 3週間隔投

与された報告について以下に記載する。

①公表されている文献等

本邦における要望効能・効果で本薬 250mg/m² 3 週間隔投与された報告について、公表論文の選定においては、「精巣腫瘍、胚細胞腫瘍」、「paclitaxel」を検索キーワードとし、検索対象とする論文種類を原著論文として検索（検索日：2012年1月23日）した結果、31件が検出された。このうち、本薬の投与量の記載が確認された24件について調査した結果、本薬の投与量として250mg/m²が記載された文献は1件確認されたが、本薬の投与間隔及び250mg/m²の使用実態に関する記載はなかった。

1) 石岡淳一郎他. 進行性胚細胞腫瘍治療成績の検討 IGCCC 分類とマーカー半減期による予後予測、救済化学療法早期導入の意義 日本泌尿器科学会雑誌 101(3): 539-546, 2010.²⁵⁾

進行性胚細胞腫瘍 51 症例を対象とした治療成績の検討において、2001 年以降の救済化学療法として、TIP 療法（本薬 175~250mg/m² 静注 d1, イホスファミド 1.2g/m² 静注 d2-6, シスプラチン 20mg/m² 静注 d2-6）を 4 クール行うことを基本的な治療方針とした。

また、学会抄録の選定においては、「精巣腫瘍、胚細胞腫瘍」、「paclitaxel」を検索キーワードとし、検索対象とする論文種類を会議録として検索（検索日：2012年1月23日）した結果、87件が検出された。このうち、調査可能であった49件において、本薬の投与量として250mg/m²が記載された抄録1件の概要を記載する。

1) 石岡淳一郎他. 進行性精巣胚細胞癌の初回治療への反応不良例に対する、TIP レジメンの早期導入の試み 日本癌治療学会誌 42(2): 604, 2007.²⁶⁾

【目的】進行性精巣胚細胞癌症例の、初回化学療法に対する反応不良例に対し、治療成績の向上を目指し、パクリタキセル、イホマイド、シスプラチンからなる TIP レジメンを導入した。

【対象と方法】進行性精巣胚細胞癌症例 3 名、IGCCCG 分類では、予後不良群 2 例、中間群 1 名であった。初回化学療法レジメンは BEP が 1 名、VIP/ VB が 2 名であった。腫瘍マーカーとして AFP 又は hCG β を、治療前と化学療法 2 クール後に測定、半減期を算出した。各々 7 日、3.5 日を超えて半減期が遷延した場合、反応不良例と判断し、化学療法のレジメンを TIP レジメンに変更し 4 クール追加した。投与量は、Motzer らの原法に従い、パクリタキセル 175mg/m²(day1)、イホマイド 1.2g/m²(day2-6)、シスプラチン 20mg/m²(day2-6)とした。パクリタキセルについては、重篤な有害事象がない限り 175、215、250mg/m²と増量した。

【結果】有害事象は、NCI-CTC に従って評価し、grade4 の好中球減少と、grade2 の末梢神経症状を全例に認めた。生命を脅かす重篤な合併症は認めなかった。

全症例で腫瘍マーカーの陰性化がみられた。化学療法終了時点で残存する腫瘍に対しては、可能な限り外科的切除を行い、病理学的に残存腫瘍の有無を確認した。切除標本における残存腫瘍は全例において認められなかった。平均観察期間 24 ヶ月で、3 例とも再発を認めていない。

② パクリタキセルの再審査期間中に実施した使用成績調査

パクリタキセルの再審査期間中に実施した使用成績調査（1998 年 2 月～2002 年 12 月）にて収集された 3,169 例（安全性集計対象症例）において、精巣腫瘍及び性腺外胚細胞腫に使用された症例はなかった。

以上より、公表されている文献等において、本邦における精巣腫瘍及び性腺外胚細胞腫の患者に対して、パクリタキセル 250mg/m² 3 週間隔投与の使用実態に関しての記載はなく、再審査期間中に実施した使用成績調査でも、精巣腫瘍及び性腺外胚細胞腫に使用された症例はなかったことから、要望効能・効果外の情報も含めて、日本人に対するパクリタキセル 250mg/m² 3 週間隔投与の安全性について以下に記載する。

③ 国内第 I 相試験

1992 年 12 月より 1994 年 1 月まで本邦において、固形癌患者に対するパクリタキセルの 3 時間点滴静注における最大耐量(MTD)の推定等を目的とした第 I 相試験²⁷⁾が実施された。評価対象例 27 例の本剤投与量は、105mg/m² : 3 例、135mg/m² : 3 例、180mg/m² : 3 例、210mg/m² : 5 例、240mg/m² : 7 例、270mg/m² : 6 例であった。

安全性について、Grade3 又は 4 の副作用及び臨床検査値異常変動は、白血球減少(11/27 例)、顆粒球減少(19/27 例)、貧血(Hb)(1/27 例)、トランスアミナーゼ上昇(1/27 例)、総ビリルビン上昇(1/27 例)、低血圧(3/27 例)、筋肉痛(2/27 例)、末梢神経障害(1/27 例)、悪心(1/27 例)であった。

また、投与量別の用量規制毒性（顆粒球減少、低血圧、末梢神経障害）の程度を表 1 に示す。

表 1 投与量別の用量規制毒性の程度

投与量 (mg/m ²)	症例 数	低血圧				末梢神経障害			顆粒球減少			
		Grade				Grade			Grade		Grade4 の 期間 (日)	
		1	2	3	4	1	2	3	3	4		
105	3	-	-	-	-	1	2	-	2	-	—	
135	3	-	-	-	-	1	-	-	1	-	—	
180	3	-	-	-	-	-	1	-	1	2	4, 4	
210	5	-	-	-	-	3	-	-	1	2	4, 5	
240	7	-	-	1	1	3	1	-	2	3	1, 2, 4	
270	6	2	-	1	-	2	2	1	1	4	2, 3, 5, 5	

当該試験成績に基づき、用量規制毒性は顆粒球減少、本剤投与終了直後におこる血圧低下、末梢神経障害であり、MTDは $240\text{mg}/\text{m}^2$ で、第II相試験における推奨用量は $210\text{mg}/\text{m}^2$ が妥当とされた。

④ 非小細胞肺癌、乳癌の適応追加（1999年2月10日承認）の審査時の検討
卵巣癌に続いて、非小細胞肺癌及び乳癌に対して $210\text{mg}/\text{m}^2$ の3時間点滴、3週間隔投与法を追加する承認事項一部変更申請を行った。1998年7月3日開催の抗悪性腫瘍調査会の指示事項により、臨床試験では、各臨床試験により用法・用量などの投与条件に差異がみられることから、患者背景等の情報を確認した上で、有効性及び安全性について評価が行われた。用法・用量において、「なお、投与量は年齢、症状により適宜増減する。」との表現は、これまでに実施された各種臨床試験において初回投与量 $210\text{mg}/\text{m}^2$ を超える増量規定はなく、また実際に $210\text{mg}/\text{m}^2$ を超えて投与された症例もないことから、卵巣癌、非小細胞肺癌及び乳癌の全ての効能に対して、「なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。」と変更し承認された経緯がある。

⑤ パクリタキセルの再審査期間中に実施した使用成績調査（要望効能・効果外）

パクリタキセルの再審査期間中に実施した使用成績調査（1998年2月～2002年12月）にて収集された3,169例（安全性集計対象症例）において、パクリタキセル $250\text{mg}/\text{m}^2$ 以上投与された症例は8例のみであった。

以上のことから、日本人に対するパクリタキセル $250\text{mg}/\text{m}^2$ 3週間隔投与は、国内第I相試験（3時間点滴静注）成績に基づくMTDを超えていること、既承認の他癌腫においても $210\text{mg}/\text{m}^2$ を超える投与量での安全性情報は極めて限られていることから、本邦における安全性が確保できる範囲内（ $210\text{mg}/\text{m}^2$ 以下）で本剤の投与量を設定することが適切と考える。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

下記を要望書に追加する。

<海外におけるガイドライン等>

6）米国臨床腫瘍学会（ASCO）の診療ガイドライン
記載なし

（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

要望書から変更なし

(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) 国内外の臨床試験成績、並びに教科書やガイドラインの記載内容等を踏まえて、精巣腫瘍及び性腺外胚細胞腫に対する化学療法のうち、進行又は再発の精巣腫瘍及び性腺外胚細胞腫を効能・効果として設定することは妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 海外臨床試験において、本剤は主に175-250mg/m²の3週間隔投与の用法・用量で用いられていること、並びに本剤210mg/m²の3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、精巣腫瘍及び性腺外胚細胞腫に対して、本剤210mg/m²の3週間隔投与を用法・用量として設定することは妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 海外臨床試験では、主に進行又は再発の精巣腫瘍患者を対象に行われていること、並びに教科書やガイドラインの記載内容等を踏まえて、本剤は標準治療に不応の救済化学療法の位置づけで使用されると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

実施すべき試験はないと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) ~ 2) 要望書から変更なし

2 3) Tryakin A et al. Paclitaxel+BEP (T-BEP) regimen as induction chemotherapy in poor prognosis patients with nonseminomatous germ cell tumors: a phase II study.: Urology. 78(3):620-5, 2011

2 4) Pectasides D et al. Methotrexate, paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin in poor-risk nonseminomatous germ cell tumors.: Urologic Oncology. 28(6): 617-23,

2010

25) 石岡淳一郎他. 進行性精巢胚細胞腫瘍治療成績の検討 IGCCC 分類とマーカー半減期による予後予測、救済化学療法早期導入の意義 日本泌尿器科学会雑誌 101(3): 539-546, 2010.

26) 石岡淳一郎他. 進行性精巢胚細胞癌の初回治療への反応不良例に対する、TIP レジメンの早期導入の試み 日本癌治療学会誌 42(2): 604, 2007.

27) Tamura T et al. Phase I Study of Paclitaxel by Three-hour Infusion: Hypotension Just after Infusion Is One of the Major Dose-limiting Toxicities.: Jpn, J. Cancer Res. 86: 1203-9, 1995