

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; 日本泌尿器科学会)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; 精巣腫瘍患者友の会、J-T a g)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2 位 (全 2 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>パクリタキセル</p>
	<p>販売名</p>	<p>タキソール注射液 30mg、同 100mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>会社名: ブリストル・マイヤーズ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本癌治療学会 日本臨床腫瘍学会 (選定理由)</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      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</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>転移を有する精巣癌 性腺外胚細胞腫</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>卵巣癌, 非小細胞肺癌, 胃癌および子宮体癌、<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</u>, 乳癌には A 法又は B 法を使用する。 A 法 通常, 成人にはパクリタキセルとして, 1 日 1 210mg/m<sup>2</sup>(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。</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>「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、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>転移を有する精巣がんは、化学療法が奏効する癌ではあるが、一部は治療抵抗性となり、治療に難渋する。その場合非常に予後不良となり、致命的となる。さらに性腺外胚細胞腫は、精巣原発のものより予後不良であり、治療に難渋する確率が高い。以上から、適応疾病の重篤性は、判断基準「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 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><input checked="" type="checkbox"/> ヴ 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>(1) 日本人における精巣腫瘍、性腺外胚細胞腫の病型、患者数（国内外の異同）について</p> <p>日本人における精巣腫瘍、性腺外胚細胞腫の病型は、大きくセミノーマと非セミノーマに大別される。これらの年間発生数は、人口10万人に1~2人前後で、総計1500人程度と稀な疾患である。また、その後発年齢は、20-30歳代にピークがあり、社会的活動の非常に高い年齢層に発生するため、根治を目指すことは非常に重要である。</p> <p>(2) 国内で現在承認されている精巣腫瘍、性腺外胚細胞腫治療薬について</p> <p>当該疾患の治療薬としては、BEP（ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン）療法や VeIP（ビンブラスチン、イホスファミド、シスプラチン）療法、VIP（エトポシド、イホスファミド、シスプラチン）療法が標準的導入化学療法とされている。これらの治療法で、約70-80%が治癒可能である。</p> <p>(3) 現在国内で承認されている精巣腫瘍、性腺外胚細胞腫治療の問題点</p> <p>導入化学療法で奏効しない場合、治療が非常に困難（難治例）となり、約30-40%前後の生存率しか得られない。</p> <p>(4) 医療上の有用性の判断基準への該当性について</p> <p>以上より、要望医薬品パクリタキセルは、医療上の有用性の判断基準「ウ</p>
---	---

	欧米において標準的医療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」に該当すると考える。
備考	

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)	TAXOL (paclitaxel) INJECTION (Bristol-Myers Squibb Company)
		効能・効果	要望内容については承認されていない。
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	Paclitaxel 6 mg/ml concentrate for solution for infusion (Hospira UK Ltd)
		効能・効果	要望内容については承認されていない。
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	TAXOL 6mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslosung (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co)
		効能・効果	要望内容については承認されていない。
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	PACLITAXEL KABI 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (FRESENIUS KABI FRANCE SA)
		効能・効果	要望内容については承認されていない。
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	TAXOL (paclitaxel)Injection, 6 mg/mL (Bristol-Myers Squibb Canada)
効能・効果		要望内容については承認されていない。	
用法・用量			

		備考	
	豪国	販売名（企業名）	TAXOL (Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Pty Ltd)
		効能・効果	要望内容については承認されていない。
		用法・用量	
		備考	
<p>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。)</p>	<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 checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for Testicular Cancer. Version 2, 2011 <sup>1)</sup>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	①再発精巣腫瘍 ②精巣腫瘍切除術後の胎児性癌、yolk sac、絨毛癌、セミノーマ残存病変	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	①再発精巣腫瘍 i) TIP 療法 <sup>i)</sup> パクリタキセル 250mg/m <sup>2</sup> d.1 イフォスファミド 1500mg/m <sup>2</sup> d.2-5 メスナ 500mg/m <sup>2</sup> :イフォスファミド投与前及び4、8時間後 シスプラチン 25mg/m <sup>2</sup> d.2-5 3週間毎投与 ii)大量化学療法 <sup>ii,iii)</sup> パクリタキセル 200mg/m <sup>2</sup> /24h d.1 イフォスファミド 2000mg/m <sup>2</sup> /4h メスナ 2週間毎2コース投与後、 カルボプラチン AUC7-8/1h d.1-3 エトポシド 400mg/m <sup>2</sup> d.1-3 PBSCT サポート 14-21 日間隔、3コース ②精巣腫瘍切除術後の胎児性癌、yolk sac、絨毛癌、セミノーマ残存病変 TIP 療法 <sup>i)</sup> パクリタキセル 250mg/m <sup>2</sup> d.1 イフォスファミド 1500mg/m <sup>2</sup> d.2-5 メスナ 500mg/m <sup>2</sup> :イフォスファミド投与前及び	

		4、8 時間後 シスプラチン 25mg/m <sup>2</sup> d.2-5 3 週間毎投与
	ガイドラインの 根拠論文	i) Kondagunta GV et al. Combination of paclitaxel,ifosfamide,and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumores. J.Clin.Oncol. 23:6549-55, 2005 ii) Kondagunta GV et al. Paclitaxel plus ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. J.Clin.Oncol.25:85-90,2007 iii) Feldman DR et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors : results and prognostic factor analysis. J.Clin.Oncol.28:1706-13,2010
	備考	【CMS】 一般名 : Paclitaxel 製剤名 : Taxol/Abraxane 等 剤形 : 注射剤 効能・効果 : 精巣腫瘍 用法・用量 : 記載なし
英国	ガイドライン 名	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Management of adult testicular germ cell tumours March 2011 <sup>2)</sup> (精巣腫瘍に対する NICE のガイドラインなし)
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	再発精巣腫瘍
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	標準用量での salvage 療法の evidence の多くは <u>paclitaxel ベースの TIP 療法(paclitaxel, ifosfamide,cisplatin)</u> または vinblastine ベースの VIP 療法(etoposide,ifosfamide,cisplatin)である。 <u>TIP 療法は奏効率、生存率の向上に貢献すると報告されている。</u>
	ガイドラインの 根拠論文	i) Motzer RJ et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J Clin Oncol

		<p>2000;18(12):2413-8.</p> <p>ii) Mead GM et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. Br J Cancer 2005;93(2):178-84.</p> <p>iii) Motzer RJ et al. Phase II trial of paclitaxel shows antitumour activity in patients with previous treated germ cell tumours. J Clin Oncol 1994;12:2277-83.</p>												
	備考													
独国	ガイドライン名	3-(4)にあげている、European Association of Urology : Guidelines on Testicular Cancer <sup>3)</sup> (UPDATE MARCH 2011)が該当する												
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>ファーストライン化学療法後の再発精巣腫瘍に対し、Cisplatin ベースの併用救済化学療法は50%の長期寛解が得られるとした上で、救済化学療法 (セカンドライン) の選択肢の一つとして VIP 療法(etoposide,ifosfamide,cisplatin)、VeIP 療法(vinblastine,ifosfamide, cisplatin)と共に TIP 療法 4 コースのレジメンが表中に記載されている。</p>												
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p><b>Standard PEI/VIP, TIP and VeIP chemotherapy (interval 21 days)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Chemotherapy agents</th> <th>Dosage</th> <th>Duration of cycles</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Paclitaxel I</td> <td>250 mg/m<sup>2</sup> xx</td> <td>24 hour continuous infusion day 1</td> </tr> <tr> <td>fosfamide †</td> <td>1.5 g/ m<sup>2</sup></td> <td>Days 2-5</td> </tr> <tr> <td>Cisplatin*</td> <td>25 mg/m<sup>2</sup></td> <td>Days 2-5</td> </tr> </tbody> </table>	Chemotherapy agents	Dosage	Duration of cycles	Paclitaxel I	250 mg/m <sup>2</sup> xx	24 hour continuous infusion day 1	fosfamide †	1.5 g/ m <sup>2</sup>	Days 2-5	Cisplatin*	25 mg/m <sup>2</sup>	Days 2-5
Chemotherapy agents	Dosage	Duration of cycles												
Paclitaxel I	250 mg/m <sup>2</sup> xx	24 hour continuous infusion day 1												
fosfamide †	1.5 g/ m <sup>2</sup>	Days 2-5												
Cisplatin*	25 mg/m <sup>2</sup>	Days 2-5												
	ガイドラインの根拠論文	<p>1. Motzer RJ et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J Clin Oncol 2000;18(12):2413-8.</p> <p>2. Mead GM et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients</p>												

			with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. Br J Cancer 2005;93(2):178-84. 3. Motzer RJ et al. Phase II trial of paclitaxel shows antitumour activity in patients with previous treated germ cell tumours. J Clin Oncol 1994;12:2277-83.												
		備考													
仏国	ガイドライン名		3-(4)にあげている、European Association of Urology : Guidelines on Testicular Cancer (UPDATE MARCH 2011) <sup>3)</sup> が該当する												
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		ファーストライン化学療法後の再発精巣腫瘍に対し、Cisplatin ベースの併用救済化学療法は50%の長期寛解が得られるとした上で、救済化学療法 (セカンドライン) の選択肢の一つとして VIP 療法(etoposide,ifosfamide,cisplatin)、VeIP 療法(vinblastine,ifosfamide, cisplatin)と共に TIP 療法 4 コースのレジメンが表中に記載されている。												
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		<p><b>Standard PEI/VIP, TIP and VeIP chemotherapy (interval 21 days)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Chemotherapy agents</th> <th>Dosage</th> <th>Duration of cycles</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Paclitaxel I</td> <td>250 mg/m<sup>2</sup> xx</td> <td>24 hour continuous infusion day 1</td> </tr> <tr> <td>fosfamide †</td> <td>1.5 g/ m<sup>2</sup></td> <td>Days 2-5</td> </tr> <tr> <td>Cisplatin*</td> <td>25 mg/m<sup>2</sup></td> <td>Days 2-5</td> </tr> </tbody> </table>	Chemotherapy agents	Dosage	Duration of cycles	Paclitaxel I	250 mg/m <sup>2</sup> xx	24 hour continuous infusion day 1	fosfamide †	1.5 g/ m <sup>2</sup>	Days 2-5	Cisplatin*	25 mg/m <sup>2</sup>	Days 2-5
Chemotherapy agents	Dosage	Duration of cycles													
Paclitaxel I	250 mg/m <sup>2</sup> xx	24 hour continuous infusion day 1													
fosfamide †	1.5 g/ m <sup>2</sup>	Days 2-5													
Cisplatin*	25 mg/m <sup>2</sup>	Days 2-5													
	ガイドラインの根拠論文		1. Motzer RJ et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J Clin Oncol 2000;18(12):2413-8. 2. Mead GM et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. Br J Cancer 2005;93(2):178-84. 3. Motzer RJ et al. Phase II trial of paclitaxel shows antitumour activity in patients with previous treated germ cell tumours. J Clin Oncol 1994;12:2277-83.												
	備考														

	加国	ガイドライン名	Canadian Medical Association Clinical Practice Guidelines: Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer <sup>4)</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発精巣腫瘍
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	再発精巣腫瘍に対する救済化学療法を選択肢としては4コースのVIP療法、VeIP療法、 <u>TIP療法</u> がある。これらのレジメンでは15-60%の長期疾患コントロール率が得られる。無作為化比較試験の報告がないため、どのレジメンが優れているかは不明である。
		ガイドラインの根拠論文	<p>1. Motzer RJ et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J Clin Oncol.18:2413-8, 2000</p> <p>2. Kondagunta GV et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumours. J Clin Oncol.23:6549-55, 2005</p> <p>3. Mardiak J et al. Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of germ cell tumour s: a phase II study. Neoplasma.52:497-501, 2005</p> <p>4. Mead GM et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. Br J Cancer.93:178-84, 2005</p> <p>5. Motzer RJ et al. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumour patients. J Clin Oncol.18:1173-80, 2000</p>
	備考		
豪州	ガイドライン名	不明 (精巣腫瘍に対する NHMRC のガイドラインなし)	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		



	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>

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8月23日）した結果、27件が検索された。これらのうち、TIP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6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8月23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, 2010<sup>5)</sup>

化学療法歴を有する進行胚細胞腫瘍107例（精巣72例、縦隔21例、後腹膜6例、卵巣2例、松果体2例、不明4例）を対象として、TI-CE療法（本薬、ifosfamide→高用量 carboplatin, etoposide→末梢血幹細胞移植）の第I/II相試験が実施された。第II相部分での主要評価項目は完全寛解（CR）率であった。

用法・用量は、本薬200mg/m<sup>2</sup>+Ifosfamide 6g/m<sup>2</sup>の静脈内投与を2コース投与後、carboplatin AUC7または8 d.1-3（第II相部分）+etoposide 400mg/m<sup>2</sup> d.1-3の静脈内投与を3コース投与し、末梢血幹細胞移植を実施した。

有効性について、主要評価項目であるCRが54/107例（50%）、腫瘍マーカーの消失を伴う部分寛解（PR）が8/107例（8%）で得られ、奏効率58%であった。観察期間中央値61ヵ月時点で、5年無病生存率47%、5年生存率52%であった。投与開始後2年以降での再発例はなかった。

安全性について、治療関連死が2例に認められた(脳出血1例、肺出血1例)。全例でGrade4の好中球減少が発現したが、重篤な感染症を伴うものは少なかった。Grade4の血小板減少が86%、貧血が37%に発現した。

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, 2008 <sup>6)</sup>

Cisplatin治療抵抗性の胚細胞腫瘍27例(性腺20例、性腺外7例、縦隔4例、後腹膜2例、脳+肺1例)に対する本薬とoxaliplatin併用療法の第II相試験が実施された。Cisplatin投与開始1ヵ月以内抵抗性となった症例、またはcisplatin投与終了2~6ヵ月後に抵抗性となった症例(予後不良群)を対象とした。16例がcisplatin不応例、5例は幹細胞移植併用大量化学療法後の再発例であった。主要評価項目は臨床効果とされた。

用法用量は、本薬175mg/m<sup>2</sup>及びoxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup>の静脈内投与を21日毎に実施した。投与コース中央値は4コース(範囲1-7)であった。

有効性については、腫瘍マーカー陽性の部分寛解が1例、stable diseaseが9例であった。増悪までの期間中央値1.4ヵ月(95%CI; 0-14.8ヵ月)、生存期間中央値8.8ヵ月(95%CI; 5-12ヵ月)であった。観察期間中央値65ヵ月の時点で2例が無病生存中である。

安全性については、Grade3または4の毒性は貧血12%、白血球減少4%、好中球減少30%(Grade3/4: 15%/15%)、血小板減少4%、好中球減少を伴わない感染症4%、疲労4%、悪心・嘔吐8%、知覚神経障害1%で発現した。治療関連死または毒性により投与中止となった症例はなかった。

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, 2008 <sup>7)</sup>

German Testicular Cancer Study Groupによって施行された、cisplatin抵抗性またはPBSCT併用大量化学療法再発(78%の症例)の胚細胞腫瘍41例(性腺32例、後腹膜6例、縦隔3例)に対する本薬及びgemcitabine、oxaliplatin併用療法の第II相試験である。主要評価項目は奏効率とされた。

用法用量は、本薬80mg/m<sup>2</sup>及びgemcitabine800mg/m<sup>2</sup>をday1,8、oxaliplatin130mg/m<sup>2</sup>をday1に静脈内投与し、3週間毎に2コース以上実施した。

有効性については、主要評価項目である奏効率は51%(CR5%、マーカー陰性/陽性PR: 34%/12%)であった。観察期間中央値5ヵ月(範囲0-20ヵ月)で、残存病変切除を行った症例を含めると15%の症例がCRを維持しており、奏効期間中央値は8ヵ月(範囲1-17+ヵ月)であった。また、無増悪生存期間中央値3ヵ月(範囲: 1-17+ヵ月)、生存期間中央値6ヵ月(範囲: 1-19+ヵ月)であった。

安全性については、Grade3または4の血小板減少が49%(Grade3/4: 34%/15%)で発現したものの、重篤な出血事象はなかった。Grade3または4の貧血、白血球減少はそれぞれ

7%、15%のみで発現し、重篤な感染症はなかった。非血液毒性の発現は少なく、Grade3の悪心・嘔吐、末梢神経障害、下痢は1例(2%)ずつにのみに認められた。治療関連死はなかった。

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, 2005. <sup>8)</sup>

胚細胞腫瘍17例（性腺15例、後腹膜1例、縦隔1例）に対するsecond-line治療におけるTIP療法（本薬、ifosfamide、cisplatin）の第II相試験が行われた。

用法用量は、本薬175mg/m<sup>2</sup> day1、ifosfamide 1200mg/m<sup>2</sup>及びcisplatin 20mg/m<sup>2</sup> day1-5の静脈内投与を3週間毎に4-6コース実施した。

有効性については、11例（65%:95%CI; 42-87%）で奏効が得られ、そのうち7例（41%）はCRであった。2年無病生存率は47%（95%CI; 23-71%）であった。

安全性については、Grade3-4の好中球減少が8%、発熱性好中球減少が7%のコースで認められた。重篤な末梢神経障害及び治療関連死の発現はなかった。

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, 2005 <sup>9)</sup>

MRC(Medical Research Council)において、BEP療法抵抗性の胚細胞腫瘍43例（精巣37例、縦隔3例、後腹膜1例、不明2例）に対するsecondlineとしてのTIP療法（本薬、ifosfamide及びcisplatin）の第II相試験が行われた。主要評価項目は奏効率であった。

TIP療法の用法用量は、本剤175mg/m<sup>2</sup> day1、ifosfamide1g/m<sup>2</sup>及びcisplatin 20mg/m<sup>2</sup> day1-5の静脈内投与を3週間毎に4コース実施した。

有効性については、CR8例、腫瘍マーカー陰性PR18例、favourable奏効率（CR+PR(陰性)）は60%（95%CI; 44-75%）であった。1年生存率は70%（56-84%）、1年failure-free生存率は36%(22-50%)、Memorial Hospitalによる'good-risk'に該当する26例におけるfavourable奏効率は73%(52-88%)、'poor-risk'に該当する17例におけるfavourable奏効率は41%(18-67%)であった。

安全性については、Grade3-4の白血球減少が64%、好中球減少が70%、血小板減少が35%、発熱性好中球減少が28%で発現した。好中球減少時の感染症による治療関連死が1例で発現した。

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, 2000 <sup>10)</sup>

再発精巣胚細胞腫瘍30例に対するTIP療法（本剤、ifosfamide、cisplatin）併用によるsecond-line治療の第I/II相試験が行われた。

用法用量は、本薬とifosfamide 5g/m<sup>2</sup>及びcisplatin 100mg/m<sup>2</sup>の静脈内投与をG-CSFと共に21日毎に4コース実施し、残存腫瘍がある場合は切除術を施行した。本薬の投与量は

175,215,250mg/m<sup>2</sup>と増量し、第Ⅱ相期には250mg/m<sup>2</sup>が投与された。

有効性については、30例中23例(77%)でCR、1例で腫瘍マーカー陰性PRが得られ、favorable奏効率は80%であった。化学療法後に腫瘍マーカーが陰性化した11例に対して残存病変の切除が行われた結果、10例では壊死のみが、1例では成熟奇形腫が認められた。観察期間中央値33ヵ月の時点で2例が再発し、favorable奏効の22例(73%)が奏効を維持していた。

安全性については、Grade3-4の感染症が3例(Grade3/4:1/2例)、Grade3の神経障害が2例、悪心が1例、関節痛・筋肉痛が2例で発現した。1例でGrade4の感染症によりTIP療法を中止した。

#### <日本における臨床試験等>

1) Shiraishi T. et al. Salvage chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine plus nedaplatin (TGN) as part of multidisciplinary therapy in patients with deadly pretreated cisplatin-refractory germ cell tumors. International Journal of Clinical Oncology 14(5):436-441,2009.<sup>11)</sup>

多数の前治療歴を有する cisplatin 抵抗性胚細胞腫瘍(GCT)の患者における本薬、gemcitabine、cisplatin 誘導体である nedaplatin の併用(TGN)レジメンの有効性と毒性についての検討。進行性 GCT 患者 15 名を TGN レジメンにより治療した。

用法用量は、3 週間毎の 1 日目に本薬(200mg/m<sup>2</sup>)、1 日目と 8 日目に gemcitabine(1000mg/m<sup>2</sup>)、2 日目に nedaplatin(100mg/m<sup>2</sup>)の併用とした。レジメンの大部分は本薬、ifosfamide と cisplatin または nedaplatin(TIP/TIN)化学療法であった。フォローアップ期間中央値は 15 ヲ月であった。2~11 サイクルの TGN 併用化学療法を行った。2 例に腹膜後リンパ節転移に対する放射線療法、1 例に脳転移に対するサイバーナイフ放射線手術、3 例に肝臓と肺への転移に対する高周波アブレーションを行った。

有効性については、15 例中 7 例が奏効、6 例がマーカー陰性の部分寛解(PR)、1 例がマーカー陽性の PR を達成した。PR の 7 例中 2 例が化学療法と RT の併用とその後の外科切除後の無病状態を達成した。しかし、10 例が疾患により死亡し、3 例が疾患を有したまま生存している。

安全性については、Grade3-4 の好中球減少が 100%、貧血が 80%、血小板減少が 93.4%、悪心・嘔吐、神経障害が 6.7%に認められた。1 例で皮下脂肪織炎によりが投与中止となった。治療関連死の発現はなかった。

TGN レジメン単独では有効性が限定され、重度であるが管理可能な毒性が認められた。しかし、TGN 化学療法は集学的治療の一部として多数の前治療歴を有する一部の cisplatin 抵抗性(TIP/TIN 抵抗性)患者を治癒させる可能性が示唆された。

2) Nonomura N. et al. Paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin (TIN) salvage chemotherapy for patients with advanced germ cell tumors. International Journal of Urology14(6):527-531,2007.<sup>12)</sup>

本薬、ifosfamide、nedaplatin 処方 は 転移性精巣癌 に用いられ、奏効している。そこで 進行した精巣の胚細胞腫瘍(GCTs)で他の化学療法に反応しなかった 8 例について TIN 療法の有用性の検討を行った。

用法用量は、TIN 療法として本薬 200mg/m<sup>2</sup> day1、ifosfamide1.2g/m<sup>2</sup> day2-6、nedaplatin100mg/m<sup>2</sup> day2 を静脈内投与した。

有効性については、8 例中 7 例は化学療法後は disease-free であり、残存腫瘍を切除し、7 例中 6 例は観察期間中央値 27 ヶ月時点で腫瘍を認めず、1 例で 31 ヶ月後に縦隔の 'growing teratoma syndrome' が起こった。

安全性については、全例 Grade4 の白血球減少が発現したが、G-CSF で回復した。1 例のみ Grade2 の知覚神経障害が起こったが、腎毒性を認めた症例はなかった。治療関連死の発現はなかった。日本人の進行した GCTs で TIN 処方 は有効で耐容可能である。

3) Hara I. et al. High dose chemotherapy including paclitaxel (T-ICE) combined with peripheral blood stem cell transplantation for male germ cell tumor: Preliminary report. International Journal of Urology 12(12): 1074- 1078,2005.<sup>13)</sup>

男性進行胚細胞腫瘍 5 例に対する本薬を含む大量化学療法(T-ICE)及び末梢血幹細胞移植(PBSCT)の feasibility と有用性を検討した。

用法用量は、導入化学療法(PEB または VIP)2-3 コース後に末梢血幹細胞移植(PBSCT)を併用した T-ICE を含む大量化学療法(本薬 175mg/m<sup>2</sup>、carboplatin 1250mg/m<sup>2</sup>、etoposide 1500mg/m<sup>2</sup>、ifosfamide 7.5g/m<sup>2</sup>)を 1-6 コース行った。

有効性については、全例で血清腫瘍マーカーは正常化し、2 例では残存腫瘍を切除、1 例はリンパ節に腫瘍細胞を発見して術後化学療法を施行した。追跡期間(7-15.5 ヶ月)は短かったものの、5 例中 4 例(80%)においては再発を示す病変はなかった。

安全性については、T-ICE 療法と、神戸大学で行われた従来的大量 ICE 療法例 39 例を比べて、副作用に有意差はなかった。PBSCT 併用 T-ICE 大量化学療法は従来法と副作用に差なく、その効果はさらに検討を要する。

4) 野本剛史他. Paclitaxel,Ifosfamide,Nedaplatin(TIN 療法)を用いた難治性精巣腫瘍に対する救済化学療法 日本泌尿器科学会雑誌 97(4):630-635,2006.<sup>14)</sup>

CDDP に抵抗を示す症例や著効後の再発した難治性精巣腫瘍の予後は悪く、救済化学療法を行ってもわずか 20~30%しか長期生存が得られない。難治性精巣腫瘍の 3rd line 以降の救済化学療法として、本薬(T),Ifosfamide(I),Nedaplatin(N)の併用化学療法の有効性を検討した。

用法用量は、21 日を 1 クールとし本薬 210mg/m<sup>2</sup> を day1,Nedaplatin 100mg/m<sup>2</sup> を day2 に,Ifosfamide 1.2g/m<sup>2</sup> を day2~6 に静脈内投与した。現在までに 14 例(17~44 歳)の進行精巣腫瘍に対して TIN 療法を 1~14 クール施行した。

有効性については、評価可能 14 例における奏効率は 57.1%であり、救済外科療法,放射線療法を追加し,最終的には 7 例(50%)が非担癌状態で生存している。

安全性については、前治療による骨髄抑制のため Grade4 の好中球減少 14 例全例、Grade3/4 の血小板減少 10/3 例、Grade3 の貧血 5 例が認められ、非血液毒性は嘔吐 1 例が認められた。

本薬及び Ifosfamide,Nedaplatin 併用の化学療法は難治性精巣腫瘍にも優れた抗癌作用を示し,難治性精巣腫瘍に対する有用な救済化学療法になりうると考えられた。

5) Kawai K. et al. Paclitaxel, Ifosfamide and Cisplatin Regimen is Feasible for Japanese Patients with Advanced Germ Cell Cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology33(3):127-131,2003.<sup>15)</sup>

進行生殖細胞癌例 8 例(化学療法抵抗性の 3 例,再発例の 2 例,肺転移をもつ高危険例の 3 例)を TIP で治療した。

用法用量は、第 1 日に本薬 175mg/m<sup>2</sup> を 24 時間静脈内投与し,次いで第 2~6 日に ifosfamide 1.2g/m<sup>2</sup> と cisplatin 20mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与した。

有効性については、化学療法及び,残存腫瘍切除により 5 例(62%)で disease-free となった。この内 3 例は 24 ヶ月後も病変を認めず、更に 1 例が disease-free となった。

安全性については、Grade3-4 の毒性が白血球減少 100%、血小板減少 62%、貧血 50%、発熱性好中球減少 38%で認められたが,対症療法で管理可能であった。知覚障害は頻繁にみられたが,Grade2 以下であった。

以上より,TIP 併用療法はサルベージ化学療法として日本人の生殖細胞癌患者に実施可能と考えられた。高危険群の患者の導入化学療法の一つとしても実施可能と思われるが,更なる研究が必要と考えられた。

## (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。なお、論文の選定に当たっては、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総説として(検索日:2011年8月22日)した結果16件が検索された。そのうち、Peer-reviewed journal の報告として3件を選択した。

1) Kollmannsberger C et al. Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors. Cancer. 106(6): 1217-26, 2006 <sup>16)</sup>

Cisplatin 抵抗性精巣腫瘍に対する治療総説。Paclitaxel 単剤治療や Gemcitabine との併用、Oxaliplatin との併用の臨床試験の成績について解説している。

2) Nakamura T. et al. Recent strategy for the management of advanced testicular cancer. International Journal of Urology. 17(2):148-57, 2010 <sup>17)</sup>

進行精巣腫瘍に対する治療総説。転移性精巣腫瘍に対し Paclitaxel 単剤で約 20%の効果

が得られ、併用療法としては TIP 療法の報告が多く、奏効率 38%、長期無病生存率 60% という報告などが紹介されている。Paclitaxel ベースの併用療法は従来の化学療法や大量化学療法に比べ効果が高く、Cisplatin 抵抗性の精巣腫瘍に対して popular なセカンドライン治療となると記載されている。

3) Kawai K. et al. Current status of chemotherapy in risk-adapted management for metastatic testicular germ cell cancer. Cancer Science. 101(1):22-8, 2010 <sup>18)</sup>

転移性精巣腫瘍のファーストライン化学療法は現在も BEP 療法が標準治療であるが、セカンドラインにおいてはリスクに応じた Ifosfamide、Paclitaxel ベースの標準量または大量化学療法の役割が明らかになったとして、TIP 療法(paclitaxel,ifosfamide,cisplatin)等の PhaseII study の成績を大量化学療法での成績と共に解説している。

### (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>

De Vita VT, Hellman S, and Rosenberg SA. Cancer Principles & Practice of Oncology 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins <sup>19)</sup>

前治療歴を有する StageII,III 転移性精巣腫瘍で用いられている regimen として、TIP 療法が記載されている。また、再発精巣腫瘍に対する Salvage regimen の一つとして TIP 療法が、更に大量化学療法の一つとして Carboplatin,Etoposide,Ifosfamide との併用療法の成績が表中に記載されている。

#### <日本における教科書等>

新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 日本臨床腫瘍学会編 <sup>20)</sup>

再発、治療抵抗性精巣腫瘍の治療として、TIP 療法が記載されている。精巣原発の prior CR(favorable group)に対しての良好な成績が報告されており、46 例の症例に対して薬物療法および手術で 70%の完全寛解率を示し、2 年での無病生存率は 65%であった。TIP 療法は救済薬物療法のレジメンの選択肢の一つという位置づけである、と記載されている。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

#### <海外におけるガイドライン等>

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for Testicular Cancer. Version 2, 2011 <sup>1)</sup>

再発精巣腫瘍に対する治療法の一つとして、TIP 療法及び TI-CE 療法が記載されている。また、精巣腫瘍切除術後の胎児性癌、yolk sac、絨毛癌、セミノーマ残存病変に対する治療法の一つとして TIP 療法が記載されている。

2) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Management of adult testicular germ cell tumours March 2011 <sup>2)</sup>

標準用量での salvage 療法の evidence の多くは paclitaxel ベースの TIP 療法(paclitaxel, ifosphamide,cisplatin)または vinblastine ベースの VIP 療法(etoposide,ifosphamide,cisplatin)である。TIP 療法は奏効率、生存率の向上に貢献すると報告されている。

3) Canadian Medical Association Clinical Practice Guidelines: Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer <sup>4)</sup>

再発精巣腫瘍に対する救済化学療法の選択肢としては4コースのVIP療法、VeIP療法、TIP療法がある。これらのレジメンでは15-60%の長期疾患コントロール率が得られる。無作為化比較試験の報告がないため、どのレジメンが優れているかは不明である。

4)European Association of Urology : Guidelines on Testicular Cancer (UPDATE MARCH 2011) <sup>3)</sup>

ファーストライン化学療法後の再発精巣腫瘍に対し、Cisplatin ベースの併用救済化学療法は50%の長期寛解が得られるとした上で、救済化学療法(セカンドライン)の選択肢の一つとしてVIP療法(etoposide,ifosfamidine,cisplatin)、VeIP療法(vinblastine,ifosfamidine, cisplatin)と共にTIP療法4コースのレジメンが表中に記載されている。

5)ESMO(European Society for Medical Oncology) clinical practice guidelines : Testicular seminoma:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <sup>21)</sup>

救済化学療法の項で、セカンドラインあるいはサードライン化学療法後においても化学療法感受性が残っているとし、救済化学療法の選択肢としてVIP療法、VeIP療法と共にTIP療法が記載され、大量化学療法のベネフィットは証明されていないと記載されている。また、前化学療法不応例に対してPaclitaxel + Gemcitabine療法が治療オプションとして記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

精巣腫瘍診療ガイドライン2009年版 日本泌尿器科学会/編 <sup>22)</sup>

救済化学療法に関して、以下の記載がある。

CQ22 救済化学療法として、パクリタキセルを含むレジメンは推奨されるか?

推奨グレード B:セミノーマ、非セミノーマともに、救済化学療法としてのパクリタキセルを含むレジメン、特にTIP(パクリタキセル、イホスファミド、シスプラチン)療法は、VIP/VeIP療法と同等以上の効果が報告されており、2nd line療法として推奨される。



(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

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) 各国のガイドラインに照らし、効能効果は妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

1) 多くの報告では、パクリタキセル 175-250 mg/m<sup>2</sup> での投与が報告されており、本邦で承認されている 210mg/m<sup>2</sup> での投与は妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

1) 標準化学療法不応例に対して行う「救済化学療法」として妥当であると考ええる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

安全性、有効性が確認されており、臨床試験は不要と考える

#### 5. 備考

#### 6. 参考文献一覧

- 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for Testicular Cancer. Version 2, 2011 <http://www.nccn.org/index.asp>
- 2) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Management of adult testicular germ cell tumours March 2011 <http://www.sign.ac.uk/>
- 3) European Association of Urology : Guidelines on Testicular Cancer (UPDATE MARCH 2011) <http://www.uroweb.org/>
- 4) Canadian Medical Association Clinical Practice Guidelines: Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer <http://www.cma.ca/>
- 5) 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, 2010
- 6) 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, 2008
- 7) 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, 2008
- 8) 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, 2005.
- 9) 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, 2005
- 10) 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, 2000
- 11) Shiraishi T. et al. Salvage chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine plus nedaplatin (TGN) as part of multidisciplinary therapy in patients with deady pretreated cisplatin-refractory germ cell tumors. *International Journal of Clinical Oncology* 14(5):436-441,2009
- 12) Nonomura N. et al. Paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin (TIN) salvage chemotherapy for patients with advanced germ cell tumors. *International Journal of Urology*14(6):527-531,2007.
- 13) Hara I.et al. High dose chemotherapy including paclitaxel (T-ICE) combined with peripheral blood stem cell transplantation for male germ cell tumor: Preliminary report. *International Journal of Urology* 12(12): 1074- 1078,2005.
- 14) 野本剛史他. Paclitaxel,Ifosphamide,Nedaplatin(TIN 療法)を用いた難治性精巣腫瘍に対する救済化学療法 日本泌尿器科学会雑誌 97(4):630-635,2006
- 15) Kawai K. et al. Paclitaxel, Ifosfamide and Cisplatin Regimen is Feasible for Japanese Patients with Advanced Germ Cell Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*33(3):127-131,2003
- 16) Kollmannsberger C et al. Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors. *Cancer*. 106(6): 1217-26, 2006
- 17) Nakamura T. et al. Recent strategy for the management of advanced testicular cancer. *International Journal of Urology*. 17(2):148-57, 2010
- 18) Kawai K. et al. Current status of chemotherapy in risk-adapted management for metastatic testicular germ cell cancer. *Cancer Science*. 101(1):22-8, 2010
- 19) De Vita VT, Hellman S, and Rosenberg SA. *Cancer Principles & Practice of Oncology* 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins
- 20) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 日本臨床腫瘍学会編
- 21) ESMO(European Society for Medical Oncology) clinical practice guidelines : Testicular seminoma:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
- 22) 精巣腫瘍診療ガイドライン 2009年版 日本泌尿器科学会/編