

(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	
	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。)	胃癌
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	パクリタキセルとして、1日1回100mg/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。
	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 (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <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>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>	<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。</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えられる</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>本薬は、欧米等 6 カ国において胃癌の適応では承認されていないが、NCCN ガイドライン (v.2.2013)では、転移性又は進行胃癌の二次治療として本剤の 80mg/m² の毎週投与法がカテゴリー2B として推奨されており、ガイドラインの根拠論文は日本の第 III 相試験 (WJOG 4007 試験^{要望2}) である。本剤の毎週投与法は、胃癌の二次治療として日本を中心に世界的に広く用いられており、最近は、国際共同試験において胃癌の二次治療としてパクリタキセル毎週投与法を対照群とした第 III 相試験が複数行われていることから、本邦のみならず欧米においても標準的療法に位置づけられていると考えられる。従って、「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えられる」に該当する。</p>
<p>備考</p>	

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 (要望書から変更なし)

<p>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。)</p>	<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> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1823 1383 2009"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)			効能・効果			用法・用量	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)												
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> 【データベース】 Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1996 to Present> (2014年2月7日検索実施) 【検索式】

- 1 exp paclitaxel/ or paclitaxel.mp. (22234)
- 2 gastric cancer.mp. or exp Stomach Neoplasms/ (42015)
- 3 1 and 2 (742)
- 4 limit 3 to (clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii) (113)
- 5 limit 4 to english language (106)

この中からパクリタキセル単剤を毎週投与方法で使用された臨床試験の論文の概略を記載する。

<海外における臨床試験等>

1) Im CK et al. A phase II feasibility study of weekly paclitaxel in heavily pretreated advanced gastric cancer patients with poor performance status. *Oncology*. 2009;77:349-57. ^{要望-1}

概要は要望書のとおりであるため省略する。

<日本における臨床試験等>

1) Hironaka S et al. Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial. *J Clin Oncol*. 2013 [Epub ahead of print] ^{要望-2}

概要は要望書のとおりであるため省略する。

2) Shitara K et al. Randomized phase II study comparing dose-escalated weekly paclitaxel vs standard-dose weekly paclitaxel for patients with previously treated advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2013 [Epub ahead of print] ^{要望-3}

概要は要望書のとおりであるため省略する。

3) Kodera Y et al. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric Cancer (CCOG0302 study). *Anticancer Res*. 2007;27:2667-71. ^{要望-4}

概要は要望書のとおりであるため省略する。

4) Imamoto H et al. Assessing clinical benefit response in the treatment of gastric malignant ascites with non-measurable lesions: a multicenter phase II trial of paclitaxel for malignant ascites secondary to advanced/recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2011;14:81-90. ^{要望-5}

概要は要望書のとおりであるため省略する。

要望書に記載されていなかった以下の報告を追加する。

5) Emi Y, et al: Phase II study of weekly paclitaxel by one-hour infusion for advanced gastric cancer. *Surgery Today*. 38(11):1013-20, 2008. ^{企業-1}

72例の進行胃癌患者を対象とした、本薬の毎週投与法の第II相試験が実施された。登録例の年齢中央値(範囲)は61.5(32-74)歳であった。用法・用量は、本薬80mg/m²をd1, 8, 15に静注し、4週毎に繰り返すこととされた。

有効性について、主要評価項目である奏効率は17.6%にみられた。またOSの中央値は222(95% CI: 201-252)日であった。

安全性について、Grade 3または4の有害事象は、白血球減少13.2%、好中球

減少 20.1%、貧血 7.4%、食欲不振 1.5%、疲労 4.4%であった。

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

進行胃癌に対するパクリタキセル毎週投与法についての総説やメタ・アナリシスの報告は検索し得なかった。

要望書には、進行胃癌に対する化学療法と Best supportive care のメタ・アナリシスの記載がある。

1) Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. Ann Oncol 2013;24:2850-54. 要望-6

概要は要望書のとおりであるため省略する 要望 7-9。

(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>

1) パクリタキセルは、DeVita 企業-2 らの Cancer Principles & Practice of Oncology などに、胃癌の有効な化学療法剤として記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第3版(2012年、日本臨床腫瘍学会編) 要望-10

概要は要望書のとおりであるので省略する。

(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) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Gastric Cancer. V.2. 2013. 要望-11

概要は要望書のとおりであるので省略する。

<日本におけるガイドライン等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第3版(2012年、日本臨床腫瘍学会編) 要望-12

概要は要望書のとおりであるので省略する。

(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

1) 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>

変更なし

胃癌に対して、本剤 210mg/m²を3時間かけて投与し、3週間間隔で投与を繰り返す用法・用量で承認されている。

<要望用法・用量について>

- 1) 海外でガイドラインでは、本薬 80 mg/m²を d1, 8, 15 に静注し、4 週毎に繰り返す用法・用量が記載されているものの、最新の Shitara K らの報告^{要望3} (Br J Cancer, 2013) によると、DE-wPTX 群 (d1 に本薬 80 mg/m²を静注し、骨髄抑制の程度等に応じて d8 に 100mg/m², d15 に 120mg/m²に増量、4 週毎) の 93.2% (41/44) が 100mg/m²に増量されており、St-wPTX 群 (本薬 80 mg/m²を d1, d8, d15, 4 週毎) に比べ有害事象の有意な増加がなかったことに加え、主要評価項目である生存期間については有意な延長を示すことができなかったものの、無増悪生存期間について有意な延長を示した。
- 2) 本剤 100mg/m²の毎週投与法 (B 法) は、本邦で他癌腫の用法・用量として承認されており、日本人の安全性のエビデンスは十分に蓄積されている。また、B 法には骨髄抑制の程度に応じて 1 段階減量 (80mg/m²)、2 段階減量 (60 mg/m²) の目安も設定されていることから、化学療法施行中の血液毒性のモニタリング、及び休薬・減量などの管理・対応について、適切に記載されていると判断した。

以上のことから、胃癌に対して、本剤 100 mg/m²の毎週投与法である B 法を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) 胃癌に対する化学療法は、一次治療はフッ化ピリジン系薬剤とプラチナ系薬剤 (HER2陽性の場合にはトラスツズマブを含む化学療法) が標準的であり、二次治療については、フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤の併用療法あるいはそれぞれを含む治療を一次治療に行った患者の状態が良好であれば、一次治療で使用されていないタキサン又はイリノテカンを用いた二次化学療法を行うことが推奨されている^{要望12}。また、日本の第III相試験^{要望2}、第II相試験^{要望3-5}において、一定の有効性及び安全性が示されており、本剤は臨床的に有用であると考えられる。

欧米等6 ヶ国で本剤に対して胃癌を効能・効果として承認している国は無いものの、ガイドラインや教科書等では、日本の第III相試験^{要望2}の成績を引用し、本剤の毎週投与法を胃癌治療の選択肢の1つとして推奨している。さらに、国際共同試験において胃癌の二次治療としてパクリタキセル毎週投与法を対照群とした第III相試験が複数行われている。

以上のことから、胃癌に対する二次治療において本剤の毎週投与法は国内外のガイドライン、教科書等で推奨されており、その有用性は医学薬学上公知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) なし

胃癌患者に対して、本薬毎週投与法に関する国内第III相試験^{要望2} (WJOG4007

試験)、第Ⅱ相試験成績^{要望 3-5}が報告されており、日本人患者での有効性及び安全性のエビデンスは、十分と考える。

また、100mg/m² の 1 週間 1 回投与法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、実施すべき試験又は調査はないと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) 要望書に記載された文献

要望-1. Im CK, et al: A phase II feasibility study of weekly paclitaxel in heavily pretreated advanced gastric cancer patients with poor performance status. *Oncology* 77:349-57, 2009

要望-2. Hironaka S, et al: Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial. *J Clin Oncol*, 2013

要望-3. Shitara K, et al: Randomized phase II study comparing dose-escalated weekly paclitaxel vs standard-dose weekly paclitaxel for patients with previously treated advanced gastric cancer. *Br J Cancer*, 2013

要望-4. Kodera Y, et al: A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric Cancer (CCOG0302 study). *Anticancer Res* 27:2667-71, 2007

要望-5. Imamoto H, et al: Assessing clinical benefit response in the treatment of gastric malignant ascites with non-measurable lesions: a multicenter phase II trial of paclitaxel for malignant ascites secondary to advanced/recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* 14:81-90, 2011

要望-6. Kim HS, et al: Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 24:2850-4, 2013

要望-7. Thuss-Patience PC, et al: Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 47:2306-14, 2011

要望-8. Kang JH, et al: Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 30:1513-8, 2012

要望-9. Ford HER, et al: Docetaxel versus active symptom control for refractory

oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3
randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15: 78-86, 2014

要望-10.新臨床腫瘍学第3版: pp. 393

要望-11.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Gastric Cancer. V.2. 2013

要望-12.胃癌治療ガイドライン速報 (2012年11月、日本胃癌学会) :

<http://www.jgca.jp/pdf/GL201211.pdf>

企業-1. Emi Y, et al: Phase II study of weekly paclitaxel by one-hour infusion for
advanced gastric cancer. *Surgery Today*. 38(11):1013-20, 2008

企業-2 DeVita p1070