

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  
パクリタキセル  
食道癌

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	日本食道学会 日本臨床腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	食道癌
	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）、（頭頸部癌）、（子宮頸癌）、 <u>（食道癌）</u> 、（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（致死的な疾患）」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、国際的な教科書及国内外の診療ガイドライン等を踏まえて、食道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食道癌に対す

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	
<p><b>効能・効果</b></p>	<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>
<p><b>用法・用量</b></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</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/m<sup>2</sup>/3時間点滴静注とその後のシスプラチン75mg/m<sup>2</sup>投与するレジメン

B タキソール135mg/m<sup>2</sup>/24時間持続点滴静注とその後のシスプラチン75mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/24時間持続点滴静注後にシスプラチン75mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>の3時間点滴静注を3週間毎又は、100mg/m<sup>2</sup>の3時間点滴静注を2週間毎が推奨される（dose intensity: 45～50mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup>、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/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>及び血小板数が少なくとも100,000 cells/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>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<sup>a</sup>

肝機能障害の程度			
トランスアミナーゼ値		ビリルビン値 <sup>b</sup>	タキソール推奨用量 <sup>c</sup>
24 時間持続点滴静注			
<2×ULN	かつ	≤1.5mg/dL	135mg/m <sup>2</sup>
2 - <10×ULN□	かつ	≤1.5mg/dL	100mg/m <sup>2</sup>
<10×ULN	かつ	1.6-7.5mg/dL	50mg/m <sup>2</sup>
≥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 <sup>2</sup>
<10×ULN	かつ	1.26-2.0×ULN	135mg/m <sup>2</sup>
<10×ULN	かつ	2.01-5.0×ULN	90mg/m <sup>2</sup>
≥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/m<sup>2</sup>を 24 時間又は 175mg/m<sup>2</sup>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） 食道癌の効能・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17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 (&gt; 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><b>用法・用量</b></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H<sub>2</sub>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 $\mu$ 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/m<sup>2</sup>を 3 時間かけて点滴静注後、シスプラチン 75mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>を 24 時間かけて点滴静注後、シスプラチン 75mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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：ドキシソルビシン（50mg/m<sup>2</sup>）と併用して投与する場合、パクリタキセルはドキシソルビシン投与 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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>を 3 時間かけて点滴静注後、シスプラチン 80mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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 $\times 10^9$ /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

	<p>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)	食道癌の効能・効果については、承認されていない[開発計画なし] (2011 年 1 月 17 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)	食道癌の効能・効果については、承認されていない[開発計画なし] (2011 年 1 月 17 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)	食道癌の効能・効果については、承認されていない[開発計画なし] (2011 年 1 月 17 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	<p><b>【CMS】<sup>1)</sup></b></p> <p>一般名: Paclitaxel</p>

	製剤名：Taxol/Abraxane 等 剤形：注射剤 効能・効果：食道癌 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

食道癌に対する化学療法は、根治を目的とした①外科切除例の生存成績向上を目指して術前・術後に行われる補助化学療法、②術前に行われる化学放射線療法、③化学放射線療法、④手術もしくは化学放射線療法後の再発例又は遠隔転移例を対象に行われる化学療法に大別される。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。

##### 【海外における報告】

##### 術前化学放射線療法における報告

1) Kleinberg L et al. Survival outcome of E1201: An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) randomized phase II trial of neoadjuvant preoperative paclitaxel/cisplatin/radiotherapy (RT) or irinotecan/cisplatin/RT in endoscopy with ultrasound (EUS) staged esophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2008; 26: 4532<sup>2)</sup>

Stage II-IVの切除可能食道腺癌 86 例を対象に、シスプラチン（以下、「CDDP」）とイリノテカンとの併用投与（CDDP 30mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン 50mg/m<sup>2</sup>、day1、8、22、29）と放射線（計

45Gy)照射を併用する化学放射線療法後に手術を行い、手術後に21日を1コースとしてCDDPとイリノテカンとの併用投与(CDDP 30mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン 65mg/m<sup>2</sup>、day1、8)を3コース行う群(CI群)と、CDDPと本薬との併用投与(CDDP 30mg/m<sup>2</sup>、本薬 50mg/m<sup>2</sup>の1時間点滴、day1、8、15、22、29)と放射線(計45Gy)の併用療法後に手術を行い、手術後に21日を1コースとしてCDDPと本薬との併用投与(CDDP75mg/m<sup>2</sup>、本薬 175mg/m<sup>2</sup>、day1)を3コース行う群(CP群)を行った無作為化第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病理学的奏効率(以下、「pCR率」)はCI群(42例)及びCP群(44例)において、それぞれ14%[95%信頼区間(以下、「CI」):5.5, 28.5]及び16%[95%CI:6.7, 30.1]であり、いずれの投与群も仮説である25%に到達しなかった。生存期間(以下、「OS」)の中央値はCI群及びCP群において、それぞれ34.9カ月[90%CI:23.5, NR]及び20.9カ月[90%CI:17.4, 46.7]であった。

安全性に関する成績は報告されていない。

2) Van Meerten E et al. Neo adjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. Br J Cancer 2006; 94: 1389-1394<sup>3)</sup>

切除可能食道癌(T2-3 N0-1 M0)54例(腺癌41例、扁平上皮癌12例、大細胞癌1例)を対象に、本薬とカルボプラチン(以下、「CBDCA」)との併用投与の有効性及び安全性の評価を目的として、本薬とCBDCAとの併用投与(本薬 50mg/m<sup>2</sup>の1週間隔投与、CBDCA AUC=2、1週間隔投与)と放射線(計41.4Gy)照射を併用する化学放射線療法後に手術を行った第II相試験が実施された。

有効性について、内視鏡判定による奏効率は63%、pCR率は25%、追跡期間の中央値23.2カ月の時点でOSは中央値には到達しておらず、予測される1、2及び3年生存率はそれぞれ82、65及び56%であった。

安全性について、術前の治療を完遂した53例において、Grade 3以上の有害事象は、白血球減少24.5%、好中球減少15.1%、食道炎7.5%、血小板減少1.9%であった。なお、1例は2コース目の化学療法後に心停止により死亡した。また、手術後の院内死亡率は7.7%であり、縫合不全2例、脳卒中、敗血症各1例であった。

3) Gaast AV et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: results from multicenter randomized phase III study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2010; 28: 4004<sup>4)</sup>

切除可能食道癌(T2-3 N0-1 M0)363例(腺癌273例、扁平上皮癌86例、その他4例)を対象に、本薬とCBDCAとの併用投与(本薬 50mg/m<sup>2</sup>の1週間隔投与、CBDCA、AUC=2、1週間隔投与)と放射線(計41.4Gy)照射を併用した化学放射線療法後に手術を施行した群(CRT群:175例)と手術単独施行群(surgery alone群:188例)を比較した無作為化第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OSの中央値はCRT群49カ月、surgery alone群26

カ月、ハザード比 0.67 [95%CI : 0.50, 0.92] (p=0.011) であった。

安全性について、CRT 群における Grade 3 以上の有害事象は白血球減少症 7%で、非血液毒性はいずれも 5%未満であった。また、院内死亡率は CRT 群 3.8%、surgery alone 群 3.7%であった。

4) Urba SG et al. Concurrent cisplatin, paclitaxel and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. Cancer 2003; 98 : 2177-2183<sup>5)</sup>

切除可能食道癌 69 例(腺癌 57 例、扁平上皮癌 10 例、未分化癌 2 例)を対象に、本薬とCDDPとの併用投与(本薬 60mg/m<sup>2</sup>、day1、8、15、22、CDDP75mg/m<sup>2</sup>、day1)と放射線(計 45Gy)照射を併用した化学放射線療法後に手術を行った第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 pCR 率は 19%であった。OS の中央値は 24 カ月 [95%CI : 16, 33]、1、2 及び 3 年生存率はそれぞれ 75% [95% : CI 65, 86]、50% [95%CI : 39, 63]、34% [95%CI : 23, 46]、無病生存期間の中央値は 14 カ月 [95%CI : 9, 25] であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 13%であった。また、1 例が本薬初回投与時にアレルギー反応を起こし、顔面紅潮、呼吸困難、頻脈、胸部圧迫感が発現し治療を中止したが、その後、後遺症なく回復した。

#### 根治的化学放射線療法における報告

1) Lin CC et al. Concurrent chemoradiotherapy with twice weekly paclitaxel and cisplatin followed by esophagectomy for locally advanced esophageal cancer. Ann. Oncol 2007;18:93-98<sup>6)</sup>

局所進行食道扁平上皮癌 97 例を対象に、本薬とCDDPとの併用投与(本薬 35mg/m<sup>2</sup>、day1、4/week、CDDP15mg/m<sup>2</sup>、day2、5/week)と放射線(計 40Gy)照射を併用する化学放射線療法後に、手術可能例に対しては手術を実施し、不能である場合には 60Gyまで放射線照射を継続した第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 pCR 率は 25% [95%CI : 16, 33] で、OS の中央値は 28.8 カ月、無増悪生存期間(以下、「PFS」)の中央値は 15.6 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 30%、好中球減少 16%、感染 15%、下痢 15%、貧血 11%、口内炎 11%、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(以下、ALT)異常 11%、血小板減少 10%、発熱 10%、嘔吐 9%、食道炎 7%、クレアチニン値異常 4%、感覚性神経障害 4%であった。2 例が化学放射線療法後に腫瘍からの出血により死亡した。また、2 例が手術後 30 日以内に死亡し、死因はそれぞれ呼吸不全および肝不全であった。

2) Ajani JA et al. Phase II randomized trial of two non-operative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG0113 J Clin Oncol 2008; 26: 4551-4556<sup>7)</sup>

切除不能局所進行食道癌 72 例に対して、化学療法として本薬とCDDPとフルオロウラシル(以下、「5-FU」)との併用投与(本薬 200mg/m<sup>2</sup>の 24 時間持続点滴、day1、CDDP15mg/m<sup>2</sup>、

day1～5、5-FU700mg/m<sup>2</sup>、day1～5、4 週間隔投与) 施行後、本薬と 5-FUとの併用投与 (本薬 50mg/m<sup>2</sup>、5-FU300mg/m<sup>2</sup> 5 週間隔投与) と放射線 (計 50.4Gy) 照射を併用する群 (5-FU併用群 : 37 例) と、化学療法として本薬とCDDPとの併用投与 (本薬 175mg/m<sup>2</sup>、CDDP75mg/m<sup>2</sup>) 施行後、本薬とCDDPとの併用投与 (本薬 60mg/m<sup>2</sup>、day1、8、15、22、29、36、CDDP30mg/m<sup>2</sup>、day1、8、15、22、29、36) と放射線 (計 50.4Gy) 照射を併用する群 (5-FU非併用群 : 35 例) を外部対照であるRTOG9405<sup>8)</sup> におけるCDDPと 5-FUと放射線 (計 50.4Gy) 照射とを併用する群と比較した無作為化第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 1 年生存率は 5-FU 併用群 76%、非併用群 69%であり、両群共に期待 1 年生存率 77.5%を達成しなかった。OS の中央値は 5-FU 併用群 28.7 カ月 [95%CI : 17.7, NC]、5-FU 非併用群 14.9 カ月 [95%CI : 12.1, 26.4] であり、外部対照と比較した結果、両群共に外部対照と有意差が認められなかった (5-FU 併用群 p=0.103、5-FU 非併用群 p=0.165、片側 log rank 検定)。

安全性について、5-FU 併用群及び 5-FU 非併用群における Grade 3 以上の有害事象は 84% 及び 86% であり、その内訳は、それぞれ、骨髄抑制 37.8% 及び 68.6%、消化器 54.1% 及び 60.0%、全身症状 24.3% 及び 25.7%、心血管 16.2% 及び 8.6%、感染/発熱性好中球減少症 21.6% 及び 17.1%、代謝/臨床検査 18.9% 及び 25.7%、神経 10.8% 及び 11.4%、出血 5.4% 及び 0%、肝臓 5.4% 及び 2.9%、肺 2.7% 及び 2.9%、不整脈 2.7% 及び 2.9%、アレルギー/免疫 2.7% 及び 0%、皮膚 2.7% 及び 0%、疼痛 2.7% 及び 11.4%、筋骨格 0% 及び 2.9% であった。治療関連死は 5-FU 併用群 1 例 (消化管出血) 及び非併用群 2 例 (好中球減少性敗血症、上部消化管出血各 1 例) であった。

OS の中央値が外部対照と有意差が認められず、両群ともに Grade 3 以上の有害事象発現頻度が 80% 以上であったことから、両レジメン共に推奨されないと結論づけられている。

#### 再発又は遠隔転移を有する食道癌に対する化学療法における報告

1) Ilson DH et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. Ann. Oncol 2007; 18; 898-902<sup>9)</sup>

進行食道癌 102 例 (安全性評価対象 95 例 : 腺癌 63 例、扁平上皮癌 32 例) に対して、本薬 80mg/m<sup>2</sup> の 1 週間隔投与の有効性の評価を目的とした第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奏効率は 13% (11/86 例) [95%CI : 6, 20]、奏効期間の中央値は 172 日 (範囲 85～578) であった。OS の中央値は 274 日 (範囲 21～1178+)、PFS の中央値は 93 日であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、貧血 9%、好中球減少症 5%、末梢神経障害、無力症各 3%、感染症、悪心各 2%、血小板減少、下痢、肺炎、呼吸困難、血栓症、浮腫、ビリルビン血症、発疹、アレルギー反応各 1% であった。中止に至った有害事象は 7 例に認められ、その内訳は末梢神経障害 3 例、本薬に対するアレルギー 2 例、下痢 1 例、好中球減少による敗血症 1 例であった。死亡に至った有害事象は好中球減少性敗血症 1 例であった。

2) Ilson DH et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000; 6: 316-323<sup>10)</sup>

切除不能又は遠隔転移を有する食道癌 38 例（腺癌 33 例、扁平上皮癌 5 例）に対して、本薬とCDDPとの併用投与（本薬 200~250mg/m<sup>2</sup>の 24 時間持続点滴、day1、CDDP75mg/m<sup>2</sup>、day2、3 週間隔投与）の有効性及び安全性の評価を目的とした第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奏効率は 44% [95%CI : 27, 61]、OS の中央値は 6 カ月（範囲 0.2~20）であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 55%、貧血 27%、血小板数減少 6%、疲労 35%、下痢 14%、悪心、運動性神経障害各 8%、嘔吐、小脳神経障害、感覚性神経障害、不整脈、筋肉痛、皮膚障害、口内炎、アレルギー反応各 3%であった。5 例が試験中に死亡し、4 例が治療との因果関係が否定できないと判断された。因果関係が否定でないとされた 4 例の内訳は、敗血症性ショック 2 例、自宅での突然死 2 例であった。16 例目までに対しては本薬 250mg/m<sup>2</sup>が投与されていたが、重篤な疲労や治療関連死が 2 例が認められたことから、残りの 22 例に対しては本薬 200mg/m<sup>2</sup>が投与された。

3) Petrasch S et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J cancer* 1998;78(4):511-514<sup>11)</sup>

切除不能、再発又は遠隔転移を有する食道癌 20 例（腺癌 6 例、扁平上皮癌 14 例）を対象に、本薬とCDDPとの併用投与（本薬 90mg/m<sup>2</sup>の 3 時間点滴、day1、CDDP50mg/m<sup>2</sup>、2 週間隔投与）の奏効率及び安全性の評価を目的とした第Ⅱ相試験である。

有効性について、奏効率は 40% [95%CI : 0.185, 0.614]、PFS の中央値は 8 カ月、OS の中央値は 7.0 カ月であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、貧血 10%、白血球減少症 10%、運動性神経障害、聴神経障害各 5%であった。中止に至った有害事象は 1 例に認められ、聴神経障害であった。治療関連死は認められなかった。

4) Ajani JA et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 1086-1091<sup>12)</sup>

局所進行切除不能又は遠隔転移を有する食道癌 50 例（腺癌 32 例、扁平上皮癌 18 例）を対象に、本薬（250mg/m<sup>2</sup>の 24 時間持続点滴、3 週間隔投与）の有効性及び安全性の評価を目的とした第Ⅱ相試験が実施された。

有効性について、奏効率は 32% [95%CI : 19, 45]、奏効期間の中央値は 17 週間（範囲 7~58+）、OS の中央値は 13.2 カ月（範囲 2~17.5+）であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、顆粒球数減少 86% (43/50 例)、骨痛 10% (5/50 例)、神経障害、疲労各 4% (2/50 例)、血小板減少症、貧血、感染症、筋肉痛、口内炎各 2% (1/50 例) であった。骨痛の発現率が高かった理由として、本薬投与に引き続いて投与されていた G-CSF が考えられると報告されている。中止に至った有害事象及び治療関連死は認め

られなかった。

### 【国内における報告】

国内では、本薬を投与した報告として、食道癌患者に対する術前補助化学療法に関する症例報告が1報<sup>13)</sup>、手術不能食道癌に対する本薬を含む化学放射線療法に関するケースシリーズが1報（学会抄録）<sup>14)</sup>、再発又は遠隔転移を有する食道癌に関するケースシリーズ又は症例報告が15報<sup>15-29)</sup>（そのうち9報は学会抄録）あった。これらの報告では本薬が単独又は併用で投与され、完全奏効（CR）を含む腫瘍の縮小が確認されたこと、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。

Ekman S, Dreilich M, Lennartsson J, et al. esophageal cancer: current and emerging therapy modalities. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2008; 8 : 1433-1448<sup>30)</sup>

食道癌に対する治療を記載した総説である。

食道癌の姑息的治療においては、嚥下障害の軽減、栄養摂取の維持など患者 QOL の維持が目的であることが記載されている。単剤での化学療法は奏効率も低く効果持続期間が数カ月と短期間ではあるが、患者 QOL が改善することが記載されている。遠隔転移を有する患者に対して姑息的治療に使用する薬剤として、CDDP、ビンデシン及び本薬が記載されている。

## （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

### 1) 新臨床腫瘍学 改訂第2版<sup>31)</sup>

Stage IVの患者に対して、タキサン系である本薬及びドセタキセルについて有効性を示す報告がいくつかあることが記載されている。

### 2) De Vita VT, Hellman S, and Rosenberg SA. *Cancer Principles & Practice of Oncology* 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 993-1043, 2008<sup>32)</sup>

本薬を用いた複数の試験が紹介されている。

術前化学放射線療法では本薬を単剤又は併用療法で用いた試験が多数紹介されている。標準的レジメンである 5-FU と CDDP の併用レジメン以外の新しいレジメンについては、更なる検討が必要なことが記載されている。

遠隔転移例では、本薬単剤又は併用療法で用いた試験が紹介されている。本薬を単剤で用いた場合には奏効率は低いものの、毒性及び OS が長いことが記載されている。また、併用療法で用いる場合の至適用量及びスケジュールは決定していないものの、1週間隔投与で用いた場合、骨髄抑制は軽減されるが、CDDP と併用した場合には末梢神経障害が増強されることが記載されている。

### 3) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Treatment<sup>33)</sup>

食道癌の治療に使用する薬剤として、5-FU、CDDP、CBDCA、オキサリプラチン、本薬、ドセタキセル、イリノテカン、カペシタビン、マイトマイシンが記載されている。

### 4) Cancer Research UK<sup>34)</sup>

食道癌の治療に使用する薬剤として、5-FU、エピルビシン、CDDP、マイトマイシン、タキソール、イリノテカン、ビンレルビン、オキサリプラチンが記載されている。

## (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 Esophageal Cancer. Version 2, 2011<sup>35)</sup>

食道癌に対する化学療法として、本薬については、以下の内容が推奨されている。

#### 術前化学放射線療法に使用される化学療法

- 本薬+ CBDCA (Category 1)
- 本薬+ CDDP (Category 2A)
- 本薬+フッ化ピリミジン系薬剤 (5-FU 又はカペシタビン) (Category 2B)

#### 化学療法+化学放射線療法に使用される化学療法

- 本薬+ CDDP (Category 2A)
- 5-FU +CDDP→5-FU+本薬 (Category 2A)

#### 根治治療を目的とした化学放射線療法に使用される化学療法

- 本薬+ CDDP (Category 2A)
- 本薬+ CBDCA (Category 2B)
- 本薬+フッ化ピリミジン系薬剤 (5-FU 又はカペシタビン) (Category 2B)

#### 再発又は局所進行食道癌に対する化学療法

##### First line

- 本薬+ CDDP 又は CBDCA (Category 2A)
- 本薬 (Category 2A)

##### Second line

- 本薬 (Category 2B)

### 2) 食道癌診断・治療ガイドライン 2007年4月版 日本食道学会／編<sup>36)</sup>

化学療法単独での適応は遠隔転移を有する症例や術後の遠隔再発例に限られる。現在では

5-FU と CDDP との併用投与が最も汎用されているが、生存期間延長のエビデンスは明確ではなく、姑息的な治療としての位置付けである。

食道癌に対する化学療法として、単剤で有効性が示されている薬剤の一つとして本薬が記載されている。また、海外では本薬、イリノテカン、ゲムシタビンなど、国内ではネダプラチンなどを用いた併用投与も試みられているが、まだ大規模な第Ⅲ相試験の報告はなく、標準的治療法に位置付けされている 5-FU と CDDP との併用投与を上回るメリットは未だ証明されていないことが記載されている。

## 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

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

国内にて、白金製剤の前治療歴を有する進行又は再発食道癌に対する本薬（100mg/m<sup>2</sup>の1時間点滴、1週間隔投与、6週間投与2週間休薬）の第Ⅱ相試験を実施し、奏効率 44.2%（23/52例）、OSの中央値 10.4 カ月を示した。当該試験において、本邦で二次治療に使用されることが多いドセタキセルの国内臨床試験の前化学療法治療例における奏効率 15.8%（6/38例）及び化学療法未治療例を含めたOSの中央値 8.1 カ月を上回る成績を示したことは、本薬が進行又は再発食道癌に対する治療に貢献しうるものと考え、2008年12月に「食道癌」の効能に関して、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と判断した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

白金製剤を含む化学療法歴を有する進行又は再発食道癌を対象とした、国内第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、ケースシリーズ及び症例報告にて、主として再発又は遠隔転移を有する食道癌患者に対する、本薬の1週間隔投与の臨床使用実態が報告されている。

#### 国内第Ⅱ相試験

白金製剤を含む化学療法歴を有する進行又は再発食道癌を対象とし、本薬 100mg/m<sup>2</sup>の1時間点滴、1週間隔投与の非対照非盲検試験が実施された。

有効性解析対象 52例における、主要評価項目である Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（以下、「RECIST」）に基づく腫瘍縮小効果（奏効率）は、44.2%（CR 4例、PR 19例）

[95% CI : 30.5, 58.7] であった。副次評価項目について、完全奏効期間は中央値には到達せず、全奏効期間の中央値は 146.0 日 [95%CI : 98.0, 215.0] 及び無増悪期間の中央値は 119.5 日 [95%CI : 85.0, 140.0] であった。

安全性について、本薬最終投与後 30 日以内に死亡した例は 3 例であったが、いずれも原疾患の悪化による腫瘍死で、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 52.8% (28/53 例)、白血球数減少 45.3% (24/53 例)、ヘモグロビン減少 20.8% (11/53 例)、赤血球数減少、疲労、食欲不振各 9.4% (5/53 例)、便秘、肺炎が各 7.5% (4/53 例)、感覚鈍麻、ALT 増加、血中ナトリウム減少各 5.7% (3/53 例)、貧血、発熱性好中球減少症、食道癌、間質性肺疾患、血中アルカリホスファターゼ増加、血中カリウム増加各 3.8% (2/53 例)、狭心症、悪心、下痢、嚥下障害、上部消化管出血、イレウス、直腸出血、浮腫、無力症、全身健康状態低下、肝機能異常、過敏症、感染、菌血症、敗血症性ショック、筋力低下、癌疼痛、肝の悪性新生物、直腸癌、頻尿、呼吸不全、発疹、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中アルブミン減少各 1.9% (1/53 例) であった。本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象はいずれも既知のものであった。

また、当該試験において、64%の被験者が前放射線療法歴を有していたが、前放射線療法歴別の Grade 3 以上の白血球数減少及び好中球数減少の発現率は、治療歴あり及びなしで、それぞれ、白血球数減少 64.7% 及び 10.5%、好中球数減少 58.8% 及び 42.1% 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

食道癌に対する化学療法は、根治を目的とした①術前・術後に行われる補助化学療法、②術前に行われる化学放射線療法、③化学放射線療法、④手術もしくは化学放射線療法後の再発例又は遠隔転移例を対象に行われる化学療法に大別されることから、①～④に対する本薬の有効性について検討した。

#### ①術前・術後補助化学療法

海外では、教科書及び診療ガイドライン等で、術前・術後補助化学療法は、食道癌の治療体系に位置付けられていない。

本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン (2007 年 4 月版)<sup>36)</sup> において、術後補助化学療法としては 5-FU と CDDP との併用投与が術後再発予防に意義があると記載されている。一方、術前補助化学療法については、効果は明確でないとの記載があるが、ガイドライン作成後に 5-FU と CDDP との併用投与の有効性を検討した国内第Ⅲ相試験が学会報告されている<sup>37)</sup>。本薬の術前・術後補助化学療法として報告は、症例報告が 1 報あるのみである。

## ②術前化学放射線療法

海外では、外科手術前に化学放射線療法を行う術前化学放射線療法について、手術単独に比して有意に生存に寄与したとするメタ・アナリシスの結果が報告されており<sup>38)</sup>、術前補助化学放射線療法が積極的に行われている。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<sup>2-5)</sup>が報告されており、NCCNガイドラインにおいても、本薬とCDDP又はCBDCAとの併用投与、及び本薬とフッ化ピリミジン系薬剤との併用投与が推奨されている。

一方、本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン（2007年4月版）<sup>36)</sup>において、術前化学放射線療法については、わが国において推奨するだけの十分な根拠はないと記載されており、本薬の術前補助化学放射線併用療法に関する公表文献も確認されていない。

## ③根治的化学放射線療法

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<sup>6)、7)</sup>が報告されており、NCCNガイドラインにおいては、根治的化学放射線療法における化学療法として、本薬とCDDP又はCBDCAとの併用投与又はフッ化ピリミジン系薬剤との併用投与が推奨されている。

本邦では、食道癌診断・治療ガイドライン（2007年4月版）<sup>36)</sup>において、根治的化学放射線療法については、5-FUとCDDPとの併用投与が標準的であると記載されているが、本薬の記載はない。また、根治を目指した化学放射線療法として、本薬を用いた公表文献も確認されていない。

## ④再発又は遠隔転移を有する食道癌に対する化学療法における評価

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<sup>9-12)</sup>が報告されており、本薬は単独投与又は他の抗悪性腫瘍薬との併用投与により化学療法未治療例及び既治療例に対して一定の奏効が認められると報告されている。これらの報告に基づき、NCCNガイドラインでは再発又は局所進行食道癌における化学療法として、本薬を含む化学療法が推奨されている。

本邦では、化学療法既治療例を対象として実施された国内第Ⅱ相試験では、奏効率44.1%、OSの中央値10.4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。食道癌診断・治療ガイドラインにおいて、再発又は遠隔転移を有する食道癌に対して有効性が認められる薬剤の一つとして、本薬が記載されている。

①～④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食道癌に対しては、再発又は遠隔転移を有する食道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

を有する食道癌に対して、これまでに得られている臨床試験成績等に基づき、国際的な教科書及び国内外の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食道癌に対して、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、術前・術後補助化学療法としての本薬の有効性については、国内外ともに認知されていないと考える。また、術前化学放射線療法及び根治的化学放射線療法については、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及び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」に記載したとおり、食道癌を対象とした、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。

### 本薬単独

進行食道癌に対して、本薬 80mg/m<sup>2</sup>を 1 週間隔投与したIlson et al.の報告<sup>9)</sup>では、本薬と因果関係があると判断されたGrade 3 以上の主な有害事象（発現率 5%以上）は貧血 9%、好中球減少症 5%、死亡に至った有害事象は好中球減少症による敗血症 1 例であり、本薬 1 週間隔投与の忍容性は良好であったと結論づけられている。また、局所進行切除不能又は遠隔転移を有する食道癌に対して、本薬 250mg/m<sup>2</sup>を 3 週間隔投与したAjani et al.の報告<sup>12)</sup>では、Grade 3 以上の主な有害事象（発現率 5%以上）は顆粒球数減少 86%、骨痛 10%であり、治療関連死亡は認められなかった。

### 本薬とCDDPとの併用

切除不能又は遠隔転移を有する食道癌に対して、本薬 200～250mg/m<sup>2</sup>の 24 時間持続点滴、3 週間隔投与したIlson et al.の報告<sup>10)</sup>では、Grade 3 以上の主な有害事象（発現率 5%以上）は好中球数減少 55%、疲労 35%、貧血 27%、下痢 14%、悪心及び運動性神経障害各 8%、血小板減少 6%であり、治療関連死亡 4 例の内訳は、敗血症性ショック 2 例、自宅での突然死 2 例であった。また、切除不能、再発又は遠隔転移を有する食道癌に対して、本薬 90mg/m<sup>2</sup>の 3 時間点滴、2 週間隔投与したPetrasch et al.の報告<sup>11)</sup>では、Grade 3 以上の主な有害事象（発現率 5%以上）は、貧血 10%、白血球減少症 10%、運動性神経障害、聴神経障害各 5%であり、治療関連死は認められなかった。なお、術前化学放射線療法として本薬とCDDPを併用したUrba et al.の報告<sup>5)</sup>、根治的化学放射線療法として本薬とCDDPを併用したLin et al.の報告<sup>6)</sup>においても、Grade 3 以上の主な有害事象として、上記の 2 試験と同様の事象が報告されている。

### 本薬とCBDCAの併用

術前化学放射線療法として、本薬とCBDCAを併用したGaast et al.の報告<sup>4)</sup>では、Grade 3以上の主な有害事象（発現率5%以上）は白血球減少症7%であり、院内死亡率は3.8%であった。

### 本薬とCDDPと5-FUの併用、及び本薬と5-FUの併用

根治的化学放射線療法として、本薬とCDDPと5-FUを併用（5-FU併用群）又は本薬とCDDPを併用（非併用群）したAjani et al.の報告<sup>7)</sup>では、5-FU併用群及び非併用群におけるGrade 3以上の主な有害事象（発現率5%以上）は、5-FU併用群及び非併用群において、それぞれ、骨髄抑制37.8%及び68.6%、消化器54.1%及び60.0%、全身症状24.3%及び25.7%、心血管16.2%及び8.6%、感染/発熱性好中球減少症21.6%及び17.1%、代謝/臨床検査18.9%及び25.7%、神経10.8%及び11.4%、出血5.4%及び0%、肝臓5.4%及び2.9%であったことが報告されている。

一方、食道癌を対象とした、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、主として再発又は遠隔転移を有する食道癌患者に対する、本薬の1週間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）。

化学療法歴を有する、進行又は再発食道癌患者に対する本薬100mg/m<sup>2</sup>の1週間間隔投与による国内第Ⅱ相試験において、本薬との因果関係があると判断されたGrade 3以上の有害事象（発現率5%以上）は、好中球数減少52.8%、白血球数減少45.3%、ヘモグロビン減少15.1%、肺炎7.5%、疲労、食欲不振、感覚鈍麻、赤血球数減少が各5.7%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。

海外臨床試験及び本薬100mg/m<sup>2</sup>の1週間間隔投与による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/m<sup>2</sup>の1週間間隔投与の国内第Ⅱ相試験<sup>39)</sup>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、食道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/m<sup>2</sup>の1週間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、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬等が適切に行われるのであれば、日本人の食道癌患者において、本薬の100mg/m<sup>2</sup>の1週間間隔投与の用法・用量での投与は、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**

食道癌に対する化学療法は、根治を目的とした①術前・術後に行われる補助化学療法、②

術前に行われる化学放射線療法、③化学放射線療法、④手術もしくは化学放射線療法後の再発例又は遠隔転移例を対象に行われる化学療法に大別されることから、①～④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食道癌において、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国内外の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食道癌に対して、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、術前・術後補助化学療法、術前化学放射線併用療法並びに根治的化学放射線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ること、日本人食道癌患者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、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬等が適切に行われるのであれば、日本人の食道癌患者において、本薬の $100\text{mg}/\text{m}^2$ の1週間隔投与の用法・用量での投与は、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、食道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食道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週間隔投与の有効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食道癌

### 【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、食道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食道癌に対する治療選択肢の一つとして、本薬 100mg/m<sup>2</sup>の1週間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。

### 【用法・用量】（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食道癌には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 100 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup>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、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/m<sup>2</sup>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、食道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食道癌に対する治療選択肢の一つとして、本薬 100mg/m<sup>2</sup>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食道癌に対する、本薬 100mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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、要望者である日本食道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) Kleinberg L et al. Survival outcome of E1201: An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) randomized phase II trial of neoadjuvant preoperative paclitaxel/cisplatin/radiotherapy (RT) or irinotecan/cisplatin/RT in endoscopy with ultrasound (EUS) staged esophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2008;26:4532
- 3) Van Meerten E et al. Neo adjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. Br J Cancer 2006; 94: 1389-1394
- 4) Gaast AV et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: results from multicenter randomized phase III study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2010; 28: 4004
- 5) Urba SG et al. Concurrent cisplatin, paclitaxel and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. Cancer 2003; 98: 2177-2183
- 6) Lin CC et al. Concurrent chemoradiotherapy with twice weekly paclitaxel and cisplatin followed by esophagectomy for locally advanced esophageal cancer. Ann. Oncol 2007; 18: 93-98
- 7) Ajani JA et al. Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG0113. J Clin Oncol 2008; 26: 4551-4556
- 8) Minsky BD et al. INT0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: High-dose versus standard-dose of radiation

- therapy. J Clin Oncol 2002; 20: 1167-1174
- 9) Ilson DH et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. Ann. Oncol 2007; 18: 898-902
  - 10) Ilson DH et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. Cancer J 2000; 6: 316-323
  - 11) Petrasch S et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. Br J cancer 1998; 78: 511-514
  - 12) Ajani JA et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. J Natl Cancer Inst. 1994; 86: 1086-1091
  - 13) 鱒坂 秀之 他. 食道胃接合部未分化癌の1例. 外科 2010; 72: 512-515
  - 14) 飯島 克順 他. 手術不能食道癌に対する CDDP+TXL 併用放射線療法の経験. 日本癌治療学会誌 2005; 40: 652
  - 15) 木村 明春 他. 食道胃接合部癌術後肺転移に対し Paclitaxel を投与し著明な膿胸を形成しながらも CR が得られた1例 癌と化学療法 2010; 37: 303-305
  - 16) 稲生 優海 他. 5FU/Paclitaxel 併用療法が有効であった食道癌の1例 日本臨床外科学会雑誌 2009; 70: 961
  - 17) 小池 祥一郎 他. 肺転移に対して化学療法が著効した食道腺扁平上皮癌の1例 日本食道学会学術集会プログラム・抄録集 63回 2009; 198
  - 18) 井口 俊博 他. CDDP、5-FU での化学放射線療法後の遺残に対して weekly パクリタキセル療法にて CR となり、長期生存を認めた stage IVa 頸部食道癌の一例 日本消化器病学会雑誌 2009; 106: 臨増総会 A480
  - 19) 沖野 孝他. タキソールが奏功した進行食道癌の1例 日本臨床外科学会雑誌 2006; 67: 936
  - 20) 松山 仁 他. 食道癌組織の p53 遺伝子変異解析からみた 2nd line paclitaxel 療法の有用性 日本消化器外科学会雑誌 2006; 39: 1041
  - 21) 原 拓央 他. 再発食道癌に対し放射線療法併用で導入した Weekly Paclitaxel 療法が著効した1例 癌と化学療法 2005; 32: 829-31
  - 22) 藤原 由規 他. 2nd line 化学療法として Paclitaxel/CPT-11 の有効であった stageIV 食道癌の1例 日本癌治療学会誌 2003; 38: 612
  - 23) 吉岡 節子 他. 食道癌化学療法における Paclitaxel の second line としての臨床使用経験 日本外科学会雑誌 2003; 104: 662
  - 24) 小島 泰樹 他. 術後再発食道胃接合部癌に対し放射線化学療法および化学療法により長期生存の得られた1例 癌と化学療法 2008; 35: 1923-1926
  - 25) 本山 悟 他. 気管支浸潤食道癌に対し化学放射線療法, 食道バイパス術, 追加化学療法で高い QOL を維持し4年生存した1例 癌と化学療法 2007; 34: 2283-2285
  - 26) 川西 賢秀 他. 再発食道癌の外科治療 日本臨床外科学会誌 2005; 60: 187-192
  - 27) 藤田 映輝 他. 食道小細胞癌の1例 Progress of Digestive Endoscopy 2007; 71: 58-59

- 28) 石原 誠 他. 食道小細胞癌の2例 Gastroenterological endoscopy 2006; 48(Suppl2): 2078
  - 29) 松岡 正樹 他. 4次化学療法にて奏効した食道小細胞癌の1症例 Gastroenterological endoscopy 2004; 46(Suppl2): 1950
  - 30) Ekman S et al. esophageal cancer: current and emerging therapy modalities. Expert Rev. Anticancer Ther 2008; 8: 1433-48
  - 31) 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 改訂第2版 南江堂; 471-482
  - 32) De Vita VT et al.. Cancer Principles & Practice of Oncology 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins 2008; 993-1043,
  - 33) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Cancer Information (Internet) Available from :  
<<http://www.mskcc.org/mskcc/html/330.cfm>> accessed 12 Jan 2011
  - 34) Cancer Research UK. (Internet) Available from :  
<<http://www.cancerresearchuk.org/>> accessed 12 Jan 2011
  - 35) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for Esophageal Cancer. Version 2, 2011
  - 36) 日本食道学会／編 食道癌診断・治療ガイドライン 2007年4月版
  - 37) Igaki H et al. A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II / III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). J Clin Oncol 2008; 25S: abst4510
  - 38) Gebiski V et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2007; 8: 226-234
  - 39) 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