

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

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ピ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一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か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、タキソール投与前約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>

1. 要望内容の概略について

要望され	一般名：パクリタキセル	
た医薬品	販売名：タキソール注射液 30mg、同 100mg	
	会社名： Bristol-Myers 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	<p>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</p> <p>（ ）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）、（食道癌）、（子宮体癌）、（小細胞肺癌）、（前立腺癌）、（胃癌）</p> <p>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。 （下線部が要望内容）</p>
	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	<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（致死的な疾患）」に該当する。</p>
2. 医療上の有用性	<p>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</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、ドキソルピ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ピシン/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か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：

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。

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。

乳癌：

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。

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)

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。

進行非小細胞肺癌 (NSCLC)：

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。

エイズ関連のカポジ肉腫 (KS)：

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。

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)

用法・用量

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：

表 1：前投薬スケジュール

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、0.22µm 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：ドキシソルピシン (50mg/m²) と併用して投与する場合、パクリタキセルはドキシソルピシン投与 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 1.5×10⁹/L 以上 (カポジ肉腫患者は 1×10⁹/L 以上) 及び血小板数が 100×10⁹/L 以上 (カポジ肉腫患者は 75×10⁹/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 0.5×10⁹/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（カボジ肉腫患者は 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	<p>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</p>
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³⁾ 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%にみられた。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: 2270-2274⁹⁾

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を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を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を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istol・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istol・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り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り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 の感覚性及び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、既承認の他癌種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、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（「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 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

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： Bristol-Myers 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)、(頭頸部癌)、(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ピ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*

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：

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。

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。

乳癌：

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。

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マブと併用して投与する。(4.4 と 5.1 章参照)

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。

進行非小細胞肺癌 (NSCLC)：

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。

エイズ関連のカポジ肉腫 (KS)：

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。

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)

用法・用量

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：

表 1：前投薬スケジュール

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、0.22µm 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：ドキソルピシン (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ピシン投与 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、トラスツマブの初回投与の翌日、又はトラスツ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、各患者の忍容性に依りて投与すること。好中球数が 1.5×10⁹/L 以上 (カポジ肉腫患者は 1×10⁹/L 以上) 及び血小板数が 100×10⁹/L 以上 (カポジ肉腫患者は 75×10⁹/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 0.5×10⁹/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（カボジ肉腫患者は 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	<p>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</p>
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³⁾ 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istol・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istol・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り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。

CDPP 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 の感覚性及び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、他癌腫ではあるが、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、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（「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 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 週間隔投与の有効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効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 週間隔投与の有効性は、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

資料 3-6

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
子宮頸癌

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： Bristol-Myers 株式会社	
要望者名	日本産科婦人科学会 日本婦人科腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	子宮頸癌
	用法・用量	通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m ² 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。
	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	開発要請は、「子宮頸癌」に対して行われているが、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、医療上の必要性に係る基準への該当性について、「海外の臨床試験成績から、子宮頸癌で有効性が認められているパクリタキセル（以下、「本薬」）の用法は、シスプラチンとの併用での24時間持続点滴投与方法であると考え。」と判断しており、本報告書では、当該使用方法における有効性及び安全性について検討を行った（詳細は「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」及び「8. (1) 効能・効果について」の項参照）。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

1) 適応疾患の重篤性についての該当性 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) 医療上の有用性についての該当性 海外臨床試験の結果から子宮頸癌の治療に貢献し得る可能性が示唆されており、国内外の

教科書やガイドライン等において記載されている。

以上のことから、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

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、外科的処置また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られないこと。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）</p>

又はラニチジン (50mg) を静脈内投与すること。
 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)

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、ドキソルピ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ピシン/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回目のためのものであり、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）	子宮頸癌の効能・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1日現在）。
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>卵巣癌： 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。 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： 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。 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) 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。 進行非小細胞肺癌 (NSCLC)： 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。 エイズ関連のカポジ肉腫 (KS)： リポソーム・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。 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>
用法・用量	<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>表 1：前投薬スケジュール</p>

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 静脈内投与又は 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、0.22µm 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

	<p>静注し、3週間隔で繰り返すレジメンが推奨される。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>用量調整：パクリタキセルの2回目以降の投与量は、各患者の忍容性に依じて投与すること。好中球数が 1.5×10⁹/L以上（カポジ肉腫患者は 1×10⁹/L以上）及び血小板数が 100×10⁹/L以上（カポジ肉腫患者は 75×10⁹/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 0.5×10⁹/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）	子宮頸癌の効能・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）	子宮頸癌の効能・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）	子宮頸癌の効能・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おける記載内容	【CMS】 ¹⁾ 一般名：Paclitaxel 製剤名：Taxol/Abraxane 等 剤形：注射剤 効能・効果：子宮頸癌 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

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】

1) Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study (GOG169). J Clin Oncol 2004;22:3113-9²⁾

Stage IVB の、再発又は治療抵抗性子宮頸部扁平上皮癌患者 (280 例) を対象として、本薬 135mg/m² の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与とシスプラチン 50mg/m² の 3 週間隔投与との併用投与と、シスプラチン単独投与の有効性の比較を目的とした無作為化第Ⅲ相比較試験 (GOG169 試験) が実施された。

有効性については、奏効率は、本薬とシスプラチンとの併用投与で 36% (47/130 例)、シスプラチン単独投与で 19% (26/134 例) であった (P=0.002)。また、無増悪生存期間 (以下、「PFS」) の中央値は、本薬とシスプラチンとの併用投与で 4.8 カ月、シスプラチン単独投与で 2.8 カ月であった (P<0.001)。一方、全生存期間 (以下、「OS」) の中央値は、本薬とシスプラチンとの併用投与で 9.7 ヶ月、シスプラチン単独投与 8.8 ヶ月であった (統計学的な有意差なし)。

安全性については、本薬とシスプラチンとの併用投与 (129 例) 及びシスプラチン単独投与 (130 例) における Grade 3 又は 4 の有害事象は、それぞれ、白血球減少 52.7%及び 3.0%、好中球減少 66.6%及び 3.1%、血小板減少 3.9%及び 2.3%、貧血 27.9%及び 13.0%、悪心・嘔吐 10.1%及び 11.5%、消化器毒性 7.0%及び 6.1%、心毒性 1.6%及び 1.5%、神経毒性 3.1%及び 4.6%、発熱 0.8%及び 0%、皮膚毒性 2.4%及び 0%、泌尿器毒性 0.8%及び 3.1%、腎毒性 2.3%及び 3.8% であった。

2) Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009; 27: 4649-55³⁾

Stage IVB の、再発又は治療抵抗性子宮頸部扁平上皮癌患者 (513 例) を対象として、本薬 135mg/m² の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与とシスプラチン 50mg/m² の 3 週間隔投与との併用投与 (以下、「PC 群」)、シスプラチンとビンorelビンとの併用投与 (以下、「VC 群」)、シスプラチンとゲムシタピンとの併用投与 (以下、「GC 群」)、シスプラチンと topotecan (ノギテカン) との併用投与 (以下、「TC 群」) の OS の比較を目的とした 4 群間無作為化第Ⅲ相比較試験 (GOG204 試験) が実施された。

主要評価項目である OS について、PC 群に対する各群のハザード比 (以下、「HR」) は、VC 群 1.15 [95% 信頼区間 (以下、「CI」): 0.79, 1.67]、GC 群 1.32 [95% CI: 0.91, 1.92]、TC 群 1.26 [95% CI: 0.86, 1.82] であった。

安全性について、PC 群 (101 例) において、Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少 63.4%、好中球減少 78.2%、血小板減少 6.9%、貧血 16.8%、アレルギー反応 5.0%、血栓塞栓症 5.0%、疲労 16.8%、悪心 13.9%、嘔吐 19.8%、口内炎 1.0%、クレアチニン値の異常 1.0%、出血 1.0%、発熱性好中球減少 12.9%、感染症 12.9%、代謝異常 17.8%、筋骨格系毒性 2.0%、末梢神経障害 2.0%、

視覚障害 1.0%、筋肉痛 2.0%、肺毒性 3.0% であった。また、PC 群において、2 例で治療関連死が認められており、死亡に至った有害事象は血栓塞栓症、感染症各 1.0% であった。

【国内における報告】

IVb 期及び再発性子宮頸癌患者を対象として、本薬 135mg/m² の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与とシスプラチンとの併用投与を対照とし、本薬 175mg/m² の 3 時間点滴静注、3 週間隔投与とカルボプラチンとの併用投与の非劣性の検証を目的とした国内第Ⅲ相試験 (JCOG0505 試験) が日本臨床腫瘍研究グループ (以下、「JCOG」) によって、現在実施されている⁴⁾。

また、他癌腫ではあるが、シスプラチン併用下における本薬 135mg/m² の 24 時間持続点滴静注投与の使用経験として、以下の報告がある⁵⁾。

卵巣癌に対して、シスプラチンとの併用での本薬 135mg/m² の 24 時間持続点滴静注投与 (TP 療法) の安全性について、カルボプラチンとの併用での本薬 175mg/m² の 3 時間点滴静注投与 (TJ 療法) と比較検討したところ、TP 療法 (26 例) 及び TJ 療法 (10 例) における Grade 3 以上の血液毒性は、白血球減少 65%及び 60%、好中球減少 88%及び 80%、血小板減少 10%及び 0% であった。Grade 2 以上の非血液毒性は、嘔気 58%及び 30%、神経毒性 15%及び 0%、脱毛 62%及び 70% であった。

(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。

1) Chemotherapy for recurrent cervical cancer. Cancer Treat Rev 2008;34:603-13⁶⁾

本総説では、再発性子宮頸癌に対する化学療法について、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の治療成績に関する記載がされている。本薬に関しては GOG204 試験を中心に治療成績が記載され、シスプラチン単剤と比較して、シスプラチンと本薬又は topotecan (ノギテカン) との併用投与が患者の QOL を低下させずに奏効率と無増悪生存期間を延長したことが記載されている。

(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⁷⁾

現在進行中の臨床試験として、本薬とシスプラチンとの併用投与と本薬とカルボプラチンとの併用投与の無作為化比較試験 (JCOG0505) が記載されている。

2) De Vita VT, Hellman S, and Rosenberg SA. Cancer Principles & Practice of Oncology 9th ed, Lippincott Williams & Wilkins⁸⁾

再発・転移性子宮頸癌に対する併用療法の報告はほとんどが小規模な第Ⅱ相試験であったが、シスプラチン単剤と本薬とシスプラチンとの併用投与の第Ⅲ相試験 (GOG169) では、無増悪生存期間を改善したことや、シスプラチンをベースにそれぞれ本薬、topotecan (ノギテ

カン)、ビノレルビン、ゲムシタビンを併用した4群からなる第Ⅲ相試験(GOG204)が行われ、4群間で有意な差は認められなかった旨、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 Cervical Cancer. Version 1, 2011⁹⁾

再発・転移性子宮頸癌に対する一次治療の併用化学療法として本薬とシスプラチンとの併用投与と本薬とカルボプラチンとの併用投与が、また、一次治療の単剤化学療法としてシスプラチン、カルボプラチン、本薬がいずれも category 2A で推奨されている。

2) 子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版¹⁰⁾

再発癌の項に、シスプラチンを中心とした抗悪性腫瘍剤の単剤投与又は2剤併用化学療法が推奨される(グレードA)こと、Gynecologic Oncology Group が標準治療とする本薬とシスプラチンとの併用投与が再発・転移例に対する化学療法として最も推奨されるレジメンと考えてよ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

国内開発なし

(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

本邦では、「5. (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」の項に記載のとおり、IVb期及び再発子宮頸癌患者を対象として、現在実施中の国内第Ⅲ相試験(JCOG0505試験)で、本薬135mg/m²の24時間持続点滴静注とシスプラチンの併用投与が対照群に設定されていることなどを踏まえると、本邦において、子宮頸癌に対する標準的な治療として、本薬135mg/m²の24時間持続点滴静注とシスプラチンの併用投与の臨床使用実態はある。

他癌腫ではあるが、卵巣癌患者に対する本薬150mg/m²の24時間持続点滴静注(シスプラチンの併用なし)の国内第Ⅱ相試験¹¹⁾において、Grade 3以上の血液毒性として、白血球数減少96.5%(55/57例)、好中球数減少98.2%(56/57例)であったが、重篤な感染症を併発した症例はなかった。また、Grade 3以上のヘモグロビン減少51.7%(30/58例)、血小板減少10.3%(6/58例)で発現した。Grade 3以上の非血液毒性として、脱毛16.7%(9/54例)、発熱5.2%(3/58例)、悪心・嘔吐3.4%(2/58例)、下痢、全身疼痛、倦怠感各1.7%(1/58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

「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、Stage IV B、再発又は治療抵抗性子宮頸部扁平上皮癌患者に対する、シスプラチンとの併用における本薬の24時間持続点滴静注の有効性及び安全性は、2つの海外第Ⅲ相試験(GOG169試験及びGOG204試験)で検討されている。GOG169試験では、シスプラチン単剤投与群(19%)に比較して、本薬とシスプラチンとの併用投与群(36%)で、統計学的に有意に奏効率は高かった(P=0.002)。また、PFSの中央値についても、シスプラチン単剤投与群(2.8カ月)に比較して、本薬とシスプラチンとの併用投与群(4.8カ月)で統計学的に有意に延長した(P<0.001)。また、GOG204試験では、主要評価項目であるOSのPC群に対する各群のHRは、VC群1.15[95%信頼区間(以下、「CI」):0.79, 1.67]、GC群1.32[95%CI:0.91, 1.92]、TC群1.26[95%CI:0.86, 1.82]で、PC群を有意に上回るものはなかった。

NCCNガイドラインでは、上記のGOG169試験及びGOG204試験を引用し、再発・転移性の子宮頸癌に対する化学療法レジメンの一次治療の併用化学療法として、本薬とシスプラチンとの併用投与がcategory 2Aで推奨されている。

国内においては、IVb期及び再発子宮頸癌患者を対象として、現在実施中の国内第Ⅲ相試験(JCOG0505試験)で、本薬135mg/m²の24時間持続点滴静注とシスプラチンの併用投与が対照群に設定されていることを踏まえると、子宮頸癌に対する標準的な治療として、本薬135mg/m²の24時間持続点滴静注とシスプラチンの併用投与の臨床使用実態がある。

また、国内の診療ガイドライン(子宮頸癌治療ガイドライン)においても、シスプラチンを中心とした単剤又は2剤併用療法が推奨されており(グレードA)、本薬とシスプラチンの併用投与が、再発・転移例に対する化学療法として最も推奨されるレジメンと考えてよい旨が記載されている。

上述の内容を踏まえ、検討会議は、子宮頸癌に対して、シスプラチンとの併用下における本薬135mg/m²の24時間持続点滴静注、3週間隔投与の有効性は、認知されているものと考ええる。

(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、Stage IV B、再発又は治療抵抗性子宮頸部扁平上皮癌患者に対する、シスプラチンとの併用における本薬135mg/m²の24時間持続点滴静注、3週間隔投与の有効性及び安全性は、2つの海外第Ⅲ相試験(GOG169試験及びGOG204試験)で検討されている。GOG169試験及びGOG204試験で認められた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

あった。

国内においては、現在実施中の子宮頸癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（JCOG0505 試験）で本薬の 135mg/m² の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与とシスプラチンとの併用投与が対照群に設定されている。

また、卵巣癌ではあるが、本薬の 24 時間持続点滴静注（シスプラチンの併用なし）による国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験が実施されている「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）。当該試験成績も含めて、本邦においては、本薬 150mg/m² の 24 時間持続点滴静注で卵巣癌に対する承認申請がなされたが、抗悪性腫瘍剤調査会からの指示事項に基づいて実施された、3 時間点滴静注による国内第Ⅱ相試験成績¹²⁾ において、本薬の用量規制因子である白血球数減少及び好中球数減少が軽度であったことから、投与法の簡便性による患者への負担の軽減も考慮した上で、本薬 210mg/m² の 3 時間点滴静注の用法・用量が平成 9 年 7 月に承認されている。

上記の卵巣癌を対象とした、本薬 210mg/m² の 3 時間点滴静注による国内第Ⅱ相試験での Grade 3 以上の副作用発現率は、白血球数減少 77.8% (49/63 例)、好中球数減少 88.7% (55/62 例)、ヘモグロビン減少 33.3% (21/63 例)、脱毛 33.3% (21/63 例)、末梢神経障害 6.3% (4/63 例)、血小板数減少 1.6% (1/63 例) 等であり、当該成績と比較して、本薬 150mg/m² の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与の国内第Ⅱ相試験の Grade 3 以上の副作用発現率は高い傾向がみられたが、本薬の用量制限毒性である白血球減少及び好中球減少に関連した重篤な感染症を併発することなく、臨床的に管理可能であると考えられた。加えて、国内の卵巣癌患者における使用実態として、シスプラチンとの併用下で、本薬 135mg/m² の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与を行った際の安全性を検討した報告において認められた事象は、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った（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外で実施された GOG169 試験及び GOG204 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った。また、他癌腫ではあるが、卵巣癌を対象として実施された国内第Ⅱ相試験（シスプラチンの併用なし）において、本薬の 3 時間点滴静注と比較して、本薬の 24 時間持続点滴静注での副作用発現率は高かったが、本薬の用量制限毒性である白血球減少及び好中球減少に関連した重篤な感染症を併発することなく、発現した副作用は、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った。加えて、他癌腫ではあるが、卵巣癌患者における国内の使用実態として、シスプラチンとの併用下での本薬 135mg/m² の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与した際の安全性を検討した報告において認められた事象は、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った。

したがって、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、日本人の子宮頸癌患者に対して、シスプラ

チンとの併用下での本薬 135mg/m² の 24 時間持続点滴静注、3 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

2つの海外第Ⅲ相試験成績（GOG169試験及びGOG204試験）、現在実施中の国内第Ⅲ相試験（JCOG0505試験）で本薬の24時間持続点滴が対照群に設定されており、本邦において、子宮頸癌に対する標準的な治療として、本薬の24時間持続点滴の臨床使用実態があること、及び国内外のガイドラインの記載内容を踏まえ、子宮頸癌に対して、シスプラチンとの併用下における本薬135mg/m²の24時間持続点滴静注、3週間隔投与の有効性は、認知されているものとする（「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）。

2つの海外第Ⅲ相試験（GOG169試験及びGOG204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ったこと、他癌腫を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本薬の 24 時間持続点滴静注での副作用発現率は本薬の 3 時間点滴静注よりも高かったが、発現した副作用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ったこと、他癌腫の使用実態において、シスプラチン併用下で本薬の 24 時間持続点滴静注での投与は忍容可能であったことを考慮すると、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、日本人の子宮頸癌患者に対して、シスプラチンとの併用下での本薬 135mg/m² の 24 時間持続点滴静注、3 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）。

上述の内容、及び国内外のガイドラインの記載内容を踏まえ、進行又は再発の子宮頸癌に対して、シスプラチンとの併用下における本薬 135mg/m² の 24 時間持続点滴静注、3 週間隔投与は医学薬学上公知であると判断可能と考える。

ただし、卵巣癌の承認審査時の議論も踏まえ、本薬の 24 時間持続点滴静注での投与は、3 時間点滴静注と比較して、副作用発現率が高い傾向が見られていることについては、適切な情報提供が必要と考える。

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）

進行又は再発の子宮頸癌

【設定の妥当性について】

Stage IVB、再発又は治療抵抗性子宮頸部扁平上皮癌患者を対象とした、2つの海外第Ⅲ相試験（GOG169試験及びGOG204試験）成績、現在実施中の国内第Ⅲ相試験（JCOG0505試験）で本薬の24時間持続点滴が対照群に設定されていること、及び国内外のガイドラインの記載内容を踏まえ、進行又は再発の子宮頸癌に対する本薬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）

子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D法を使用する。

D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135mg/m²（体表面積）を24時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休業する。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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】（下線部追加部分）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

・投与時

1) 本剤投与時、A法では500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B法では250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。D法では12時間毎の2回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、12時間かけて点滴静注する。これを1回分として、2回連続して投与する。

2) 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため、本剤投与時には、0.22ミクロン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通して投与すること。

3) 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含有しているものの使用を避けること。

4) 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にはろ過網（面積の小さなフィルター）が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるの

で、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。

5) 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。

① 自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。

② 滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定する等の調整が必要である。

・前投薬

本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。

1) A法

本剤投与約12～14時間前及び約6～7時間前の2回、もしくは本剤投与約30分前までに投与を終了するように、1回デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（デキサメタゾンとして20mg）を静脈内投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠（ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg）を経口投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ラニチジン塩酸塩注射液（ラニチジンとして50mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして20mg）を静脈内投与すること。

2) B法及びD法

① 本剤投与約30分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（デキサメタゾンとして8mg）及びラニチジン塩酸塩注射液（ラニチジンとして50mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして20mg）を静脈内投与、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠（ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg）を経口投与すること。

② デキサメタゾンは初回投与時8mgとし、次回投与時まで過敏症状の発現がみられなかった場合又は臨床上市に問題のない過敏症状の場合は、2週目の投与より半量（4mg）に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合、半量ずつ最低1mgまで減量し投与してもよい。

以下、省略

【設定の妥当性について】

2つの海外第Ⅲ相試験（GOG169試験及びGOG204試験）成績、現在実施中の国内第Ⅲ相試験（JCOG0505試験）で本薬の24時間持続点滴が対照群に設定されていること、及び国内外のガイドラインの記載内容を踏まえ、進行又は再発の子宮頸癌に対して、シスプラチンとの併用下における本薬135mg/m²の24時間持続点滴静注、3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・用量を設定することが妥当と判断した。

なお、本薬を輸液で希釈した点滴用調製液は過飽和状態にあることから、24時間持続点滴静注時の結晶析出の有無について、公表文献等を確認した。その結果、輸液ポンプを使用して24時間持続点滴にて投与した場合に、結晶析出を認めたとの報告が1報¹³⁾あった。当該報告において、結晶析出の原因は特定されていないが、輸液ポンプによる刺激、溶解濃度及びPVC製の医療器具の使用等が原因として推測されている。また、基礎実験の結果、自然滴下で点滴静注時に本薬が結晶として析出することはないと考えられるが、輸液ポンプを使用して本薬を投与する場合は、ポンプの物理的刺激により本薬が結晶として析出することがあり、点滴時間が長いほど結晶が析出しやすと考えられる。そのため、卵巣癌患者を対象とした国内第I相及びII相試験、並びに子宮頸癌患者を対象とした国内第III相試験（JCOG0505試験）においては、輸液ポンプを用いて24時間持続点滴を行う場合は、12時間毎に投与液を半量ずつ調製し、輸液セットを交換する投与方法が用いられており、当該内容を用法・用量に関連する使用上の注意に設定することが妥当と考える。

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

子宮頸癌患者に対して、シスプラチンとの併用下における本薬 135mg/m² の24時間持続点滴静注、3週間隔投与に関する2つの海外第III相試験（GOG169試験及びGOG204試験）成績が報告されており、有用性が示されている（「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）。

国内においては、他癌腫ではあるものの、本薬の24時間持続点滴静注、3週間隔投与の第I相及び第II相試験が実施されていること、国内使用実態として、シスプラチン併用下での135mg/m² の24時間持続点滴静注、3週間隔投与が報告されていることから、一定の安全性情報が蓄積されている。（「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）。

したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(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 Service
- 2) Moore DH et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study (GOG169). J Clin Oncol 2004; 22: 3113-9
- 3) Monk BJ et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IV B, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009; 27: 4649-55
- 4) Saito I et al. A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB, persistent or recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). Jpn J Clin Oncol. 2010; 40: 90-3
- 5) 勝俣範之 他. 上皮性卵巣癌における paclitaxel の使用経験と毒性評価. ONCOLOGY & CHEMOTHERAPY 1999; 15: 111-114
- 6) Pectasides D et al. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. Cancer Treat Rev 2008; 34: 603-13
- 7) 新臨床腫瘍学 改訂第2版
- 8) De Vita et al. Cancer Principles & Practice of Oncology 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins
- 9) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology for Cervical Cancer. Version 1, 2011
- 10) 子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版
- 11) 野田起一郎 他. 卵巣癌に対する BMS-181339 の臨床第II相試験. 癌と化学療法 1994; 21: 2461-9
- 12) 野田起一郎 他. Paclitaxel (BMS-181339) の卵巣癌患者に対する臨床第II相試験(3時間点滴静注). 癌と化学療法 1996; 23: 317-325
- 13) Pfeifer RW et al. Precipitation of paclitaxel during infusion by pump. Am J Hosp Pharm 1993; 50: 2518-21

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

資料 3-7

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

卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加

1. 要望内容の概略について

要望され	一般名：パクリタキセル	
た医薬品	販売名：タキソール注射液 30mg、同 100mg	
	会社名： Bristol・マイヤーズ株式会社	
要望者名	日本臨床腫瘍学会 特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 卵巣がん体験者の会スマイリー	
要望内容	効能・効果	卵巣癌（週1回投与法）
	用法・用量	通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m ² （体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週間連続し、これを1クールとして、投与を繰り返す。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

1) 適応疾患の重篤性についての該当性

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) 医療上の有用性についての該当性

国内第Ⅲ相試験（JGOG3016試験、Lancet 2009; 374: 1331-8）¹⁾の結果、パクリタキセル（以下、本薬）の3週間1回投与及びカルボプラチンの3週間1回投与の併用投与に対して、本薬の1週間1回投与及びカルボプラチンの3週間1回投与の併用投与で無増悪生存期間（PFS）の有意的な延長が示された。

以上のことから、「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」に該当する。

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、標準的なドキシルピ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</p>

間毎に実施する。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関連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回目のためのものであり、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）

卵巣癌（週1回投与法）の用法・用量については、承認されていない[開発を行っていない]（2010年12月1日現在）。

備考							
2) 英国							
効能・効果	<p>卵巣癌： 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。 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： 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。 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) 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。 進行非小細胞肺癌 (NSCLC)： 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。 エイズ関連のカポジ肉腫 (KS)： 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。 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>						
用法・用量	<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>表 1：前投薬スケジュール</p> <table border="1"> <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</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
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
<p>* 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、0.22µm 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</p>		

	<p>レジメンが推奨される。</p> <p>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。</p> <p>用量調整：パクリタキセルの2回目以降の投与量は、各患者の忍容性に依りて投与すること。好中球数が1.5×10⁹/L以上（カポジ肉腫患者は1×10⁹/L以上）及び血小板数が100×10⁹/L以上（カポジ肉腫患者は75×10⁹/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。</p> <p>重度の好中球減少（好中球数0.5×10⁹/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）	卵巣癌（週1回投与法）の用法・用量については、承認されていない [開発を行っていない]（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）	卵巣癌（週1回投与法）の用法・用量については、承認されていない [開発を行っていない]（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）	卵巣癌（週1回投与法）の用法・用量については、承認されていない [開発を行っていない]（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おける記載内容	<p>【CMS】²⁾</p> <p>一般名：Paclitaxel 製剤名：Taxol/Abraxane 等 剤形：注射剤 効能・効果：卵巣癌 用法・用量：記載なし</p> <p>【The NCCN Drug & Biologics Compendium】³⁾</p> <p>一般名 (Agent) : Paclitaxel 製剤名 (Brand Name) : Taxol 剤形：注射剤 効能・効果： NCCN Lisease Indication：卵巣癌 上皮性卵巣癌/卵管癌/原発性腹膜癌 NCCN Category 1 NCCN Recommended Use：カルボプラチンと併用の初回化学療法 (Stage II-IV) 用法・用量：記載なし NCCN ガイドライン (V.2.2011) には、Regimen として「Dose-dense paclitaxel 80mg/m² IV over 1 hour Days .1,8,15,and carboplatin AUC 6 IV over 1 hour Day 1, Repeat every 3 weeks ×6 cycles. (category 1)」の記載あり NCCN Category 2A (CA-125 が連続して上昇している患者のマネジメントの場合は2B) NCCN Recommended Use：カルボプラチンと併用のプラチナ製剤感受性再発症例に対する化学療法 用法・用量：記載なし NCCN ガイドライン (V.2.2011) には、Regimen として「Carboplatin/weekly paclitaxel」の記載あり NCCN Category 2A (CA-125 が連続して上昇している患者のマネジメントの場合は2B) NCCN Recommended Use：プラチナ製剤抵抗性の再発症例に対する単独療法 用法・用量：パクリタキセルの毎週投与（単剤）</p>
備考	
2) 英国	

公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	
3) 独国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	
4) 仏国	
公的医療保険制度における記載内容	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

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】

1) Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta Oncologica* 2002; 41: 418-24⁹⁾

既治療進行卵巣癌患者 (208 例) を対象として、本薬 67mg/m² の 1 週間 1 回投与 (1 週間 1 回投与群) の、200mg/m² の 3 週間 1 回投与 (3 週間 1 回投与群) に対する優越性を検討する無作為化第Ⅲ相比較試験が実施された。

有効性について、主要評価項目である奏効率は、1 週間 1 回投与群で 35.2% (37/105 例)、3 週間 1 回投与群で 36.9% (38/103 例) であった (P=0.89)。また、無増悪期間中央値は、1 週間 1 回投与群で 6.1 カ月、3 週間 1 回投与群で 8.1 カ月 (P=0.85)、生存期間中央値はそれぞれ 13.6 カ月、14.7 カ月 (P=0.98) であった。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は 1 週間 1 回投与群及び 3 週間 1 回投与群でそれぞれ、脱毛 46% 及び 79%、好中球数減少 18% 及び 45%、白血球減少 16% 及び 17%、末梢神経障害 11% 及び 29%、爪障害 9% 及び 0%、関節痛・筋肉痛 5% 及び 8%、ヘモクロビン減少 4% 及び 4%、悪心・嘔吐 4% 及び 3%、血小板数減少 0% 及び 1% で発現した。有害事象により 1 週間 1 回投与群で 1 例、3 週間 1 回投与群で 4 例が本薬の投与を中止した。また、本薬投与

による死亡は報告されなかった。

2) A phase II trial of weekly paclitaxel and every 3 weeks of carboplatin in potentially platinum-sensitive ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 296-300⁵⁾

白金製剤感受性 (白金製剤治療後 6 カ月以上経過した再発) の再発卵巣癌患者 (28 例) を対象として、本薬とカルボプラチン併用の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 80mg/m² を 1 週間 1 回及びカルボプラチン AUC 5 を 3 週間 1 回併用投与することとされた。

有効性について、奏効率は 77% (20/26 例) であった。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、白血球減少 43%、ヘモグロビン減少 11%、血小板数減少 18%、好中球数減少 54%、過敏症 21%、感染症 4% で発現し、発熱性好中球減少のため 1 例が入院した。2 例で血小板減少による 2 週間の投与開始遅延のため投与を中止した。また、薬剤投与による死亡は報告されなかった。

3) Weekly paclitaxel and carboplatin(PC-W) for patients with primary advanced ovarian cancer: results of a multicenter phase II study of the NOGGO Cancer Chemother.Pharmacol. 2008; 61: 243-50⁶⁾

未治療の進行卵巣癌患者 (129 例) を対象として、本薬とカルボプラチン併用の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100mg/m² 及びカルボプラチン AUC 2 を 1 週間に 1 回併用投与することとされた。

有効性について、奏効率は 55.6% [95%信頼区間 (以下、「CI」): 41.4, 69.1%] (30/54 例) であった。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、脱毛 74.4%、貧血 55.8%、白血球減少 27.9%、悪心 5.5%、疼痛 3.9%、血小板数減少及び呼吸困難各 3.1%、感染症及び末梢神経障害各 2.3%、下痢、便秘及び皮膚変化各 1.6%、口内炎 0.8% で発現した。19 例が血液毒性により、更に 9 例が非血液毒性により投与を中止した。また、薬剤投与による死亡は報告されなかった。

4) Combined weekly carboplatin and paclitaxel as primary treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 215-8⁷⁾

未治療の進行卵巣癌患者 (64 例) を対象として、本薬とカルボプラチン併用の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 80mg/m² 及びカルボプラチン AUC 2 の 1 週間 1 回投与を併用投与することとされた。

有効性について、奏効率は 92.1% (59/64 例) であった。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、好中球数減少 25.0%、発熱性好中球減少 1.6%、

疲労 7.8%、末梢神経障害 3.1%で発現した。

【国内における報告】

1) Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial. Lancet 2009; 374: 1331-8¹⁾

未治療の卵巣癌患者 (637 例) を対象として、カルボプラチンとの併用下において、本薬 1 週間 1 回投与 (1 週間 1 回投与群) の、本薬 3 週間 1 回投与 (3 週間 1 回投与群) に対する優越性を検証することを目的とした国内無作為化第Ⅲ相比較試験 (JGOG3016 試験) が実施された。

用法・用量は、カルボプラチンは AUC 6 を 3 週間 1 回投与することとされ、1 週間 1 回投与群では本薬 80mg/m² を 1 週間 1 回投与、3 週間 1 回投与群では本薬 180mg/m² を 3 週間 1 回投与し、3 週間を 1 サイクルとして 6 サイクル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無増悪生存期間 (PFS) は 1 週間 1 回投与群で 28.0 カ月 [95% CI : 22.3, 35.4 カ月]、3 週間 1 回投与群で 17.2 カ月 [95% CI : 15.7, 21.1 カ月] であり、1 週間 1 回投与群で統計学的に有意に延長していた (HR=0.71 [95% CI : 0.58, 0.88] , P=0.0015)。また、1 週間 1 回投与群及び 3 週間 1 回投与群において、奏効率は 56% 及び 53%、3 年全生存率は 72.1% 及び 65.1% であった (いずれの群も OS の中央値は推定できていない)。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、1 週間 1 回投与群/3 週間 1 回投与群で好中球数減少 92%/88%、血小板数減少 44%/38%、貧血 69%/44%、悪心 10%/11%、発熱性好中球減少症 9%/9%、知覚神経障害 7%/6%、運動神経障害 5%/4%、疲労 5%/3%、嘔吐 3%/4%、下痢 3%/3%、関節痛 1%/2%、筋肉痛 1%/1% で発現した。有害事象による投与中止は、1 週間 1 回投与群及び 3 週間 1 回投与群でそれぞれ 113 例及び 69 例に認められ、内訳は、血液毒性が 68 例及び 30 例、神経毒性が 3 例及び 5 例、アレルギー反応が 4 例及び 7 例、その他の有害事象が 25 例及び 15 例、患者拒否が 13 例及び 12 例であった。

2) Evaluation of weekly low-dose paclitaxel and carboplatin treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005; 96: 323-9⁹⁾

白金製剤感受性 (白金製剤治療後 6 カ月以上経過した再発) の再発卵巣癌患者 (25 例) を対象として、本薬とカルボプラチン併用の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 60mg/m² 及びカルボプラチン AUC 2 を 1 週間 1 回併用投与することとされた。

有効性について、奏効率は 84.2% [95% CI : 0.65, 0.98%] (16/18 例) であった。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、白血球減少 20%、好中球数減少 36% で発現した。

(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。

1) Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. Nature Reviews Clinical Oncology. 2010; 7: 575-82⁹⁾

本総説では、再発卵巣癌に対する本薬の 1 週間 1 回投与、及び未治療例での試験である JGOG3016 試験の実施に至るまでの臨床試験成績に関する内容が記載されている。

再発卵巣癌に対して、本薬の 1 週間 1 回投与は効果が高く、忍容性も高い。本薬の 1 週間 1 回投与では、用量として 80~90mg/m² が多く用いられており、3 週間 1 回投与法に比べ Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は低い。本薬単剤の 1 週間 1 回投与法は再発卵巣癌に対して 20~62% の奏効率を示した。再発例への高い効果から、JGOG により未治療の卵巣癌患者に対するカルボプラチンとの併用での比較試験が行われ、本薬の 3 週間 1 回投与法に比して 1 週間 1 回投与法で予後の改善が認められたことが注目を集めた。1 週間 1 回投与法で高い有効性が得られる理由として、薬剤曝露量の増加、直接的な血管新生抑制効果、又はその両者であると思われる。

(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 (2009 年、日本臨床腫瘍学会編)¹⁰⁾

卵巣癌初回薬物療法における「dose-dense weekly TC 療法」の項で JGOG3016 試験の結果が記載され、これまでの試験の中で最長の PFS であり、世界的にも注目を集め、追試的な試験が計画されていることが記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in OncologyTM Ovarian Cancer. V.2.2011¹¹⁾

卵巣癌初回化学療法の一つとして本薬の 1 週間 1 回投与とカルボプラチンの 3 週間 1 回投与の併用療法が推奨されている。また、卵巣癌の再発化学療法の preferred agents の一つに、白金製剤感受性の併用療法として本薬の 1 週間 1 回投与とカルボプラチンの 3 週間 1 回投与の併用、白金製剤耐性の単剤化学療法として本薬の 1 週間 1 回投与が記載されている。

2) 卵巣がん治療ガイドライン (2010 年版、日本婦人科腫瘍学会編)¹²⁾

上皮性悪性卵巣腫瘍の「初回化学療法」の項には以下の記載があり、dose dense TC 療法はグレード B (行うよう奨められる 有効性を示すレベルⅡのエビデンスが原則として少なくとも一つある) で推奨されている。

TC 療法を標準療法とした第Ⅲ相ランダム化比較試験の報告は JGOG3016 試験が初回であり、これによると dose dense TC (dd-TC/weekly TC) 療法は貧血を惹起しやすいが、その他の毒性は標準療法の TC 療法と同等であった。奏効率は両群ともに 55% 内外で有意差を認めなかったが、無増悪生存期間は dd-TC 群で 10 カ月以上の有意な延長を認め、少なくとも最重要のオプションとして推奨される。今後、dd-TC 療法を第一選択の標準療法として確立するた

めにはエビデンスレベル向上のための大規模臨床比較試験による追試データが必要である。パクリタキセルの weekly 投与法は保険収載されていないが、現時点では最も有効な化学療法であると考えられる。

再発上皮性悪性卵巣腫瘍の「化学療法」の項で、再発卵巣癌の化学療法の一つとして、本薬単剤の1週間1回投与が挙げられている。

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

国内開発なし

(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

本邦では、「5. (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」の項に記載のとおり、卵巣癌患者を対象として、カルボプラチンとの併用において、本薬1週間1回投与での第II相試験及び第III相試験成績が報告されている。

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

卵巣癌患者に対する本薬の1週間1回投与の有効性及び安全性は、国内外の臨床試験において検討されており、国内では、未治療の卵巣癌患者を対象として標準的療法である本薬及びカルボプラチンの3週間1回併用投与に対する優越性を検証する第III相試験（JGOG3016試験）が実施された（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について【国内における報告】」の項参照）。

JGOG3016試験では、カルボプラチンの3週間1回投与との併用下において、主要評価項目であるPFSが、本薬の3週間1回投与群（17.2カ月）に比べ、本薬の1週間1回投与群（28.0カ月）で統計学的に有意に延長した（HR=0.71 [95% CI: 0.58, 0.88], P=0.0015）。また、3年全生存率は、1週間1回投与群及び3週間1回投与群において、72.1%及び65.1%であった。

以上より、日本人卵巣癌患者において、現在、国内外で標準的療法とされている本薬及びカルボプラチンの3週間1回投与に対して、本薬の1週間1回及びカルボプラチンの3週間1回併用投与の有効性は示されていると考える。

また、国内外のガイドラインや教科書では、上記のJGOG3016試験を引用し、卵巣癌の初回化学療法の一つとして本薬の1週間1回及びカルボプラチンの3週間1回併用投与が推奨されている。

一方、既治療卵巣癌患者を対象とした海外第III相試験において、本薬単剤の3週間1回投与に対する1週間1回投与の優越性の検討がなされたが、優越性は検証されていない（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について【海外における報告】」の項参照）。

上述の内容を踏まえ、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、JGOG3016試験で検討された、未治療の卵巣癌患者に対する本薬80mg/m²の1週間1回投与の有効性はカルボプラチンとの併用下において医学薬学上公知と判断可能と考える。

(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

卵巣癌患者に対する本薬の1週間1回投与の有効性及び安全性は、国内外の臨床試験において検討されており、国内では、未治療の卵巣癌患者を対象として標準的な療法である本薬及びカルボプラチンの3週間1回併用投与に対する優越性を検証する第III相試験（JGOG3016試験）が実施された（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

JGOG3016試験では、Grade 3又は4の有害事象は本薬1週間1回投与群（本薬80mg/m²の1週間1回投与とカルボプラチンAUC6の3週間1回投与の併用投与）/本薬3週間1回投与群（本薬180mg/m²とカルボプラチンAUC6の3週間1回併用投与）で好中球数減少92%/88%、血小板数減少44%/38%、貧血69%/44%、悪心10%/11%、発熱性好中球減少症9%/9%、知覚神経障害7%/6%、運動神経障害5%/4%、疲労5%/3%、嘔吐3%/4%、下痢3%/3%、関節痛1%/2%、筋肉痛1%/1%で発現した。

以上より、カルボプラチンの3週間1回投与との併用下において、本薬1週間1回投与の安全性は、有害事象の発現事象は本薬3週間1回投与と同様であるが、1週間1回投与では3週間1回投与と比較して血液毒性の重篤度、および頻度が増加する傾向が見られており、化学療法施行中の血液検査による血液毒性のモニタリング、および休薬・減量などの適切な管理・対応が必要と考える。

以上より、検討会議は以下のように考える。

JGOG3016試験より、安全性について、現在、卵巣癌患者に標準的に用いられている、本薬及びカルボプラチンの3週間1回併用投与に比べて、本薬の1週間1回及びカルボプラチンの3週間1回併用投与でのみ認められている事象はない。また、本邦では既に乳癌に対する本薬100mg/m²の1週間1回投与の用法・用量が承認されており、要望内容に係る用法・用量での安全性について一定の情報が蓄積されている。

したがって、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、日本人の卵巣癌患者に対して、カルボプラチンとの併用下での本薬80mg/m²の1週間1回投与の用法・用量は管理可能と考える。

ただし、JGOG3016試験では、本薬及びカルボプラチンの3週間1回併用投与に比べて、

本薬の1週間1回及びカルボプラチンの3週間1回併用投与時には、血液毒性の重篤度、および頻度が増加する傾向が見られており、化学療法施行中の血液検査による血液毒性のモニタリング、および休薬・減量などの適切な管理・対応が必要と考えられ、当該情報については適切な情報提供が必要と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

日本人の未治療卵巢癌患者を対象として実施された第Ⅲ相試験 (JGOG3016 試験) において、標準的な治療法である本薬及びカルボプラチンの3週間1回併用投与に対して、本薬の1週間1回及びカルボプラチンの3週間1回併用投与の優越性が検証された。当該試験を基に、国内外の診療ガイドラインや教科書では、卵巢癌の初回化学療法の一つとして本薬の1週間1回及びカルボプラチンの3週間1回併用投与が推奨されている(「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)。

また、安全性については、JGOG3016 試験より、現在、卵巢癌患者に標準的に用いられている、本薬及びカルボプラチンの3週間1回併用投与に比べて、本薬の1週間1回及びカルボプラチンの3週間1回併用投与でのみ認められている事象はないこと等から、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が適切に実施されるのであれば、日本人の卵巢癌患者に対して、カルボプラチンとの併用下での本薬 80mg/m²の1週間1回投与の用法・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、未治療卵巢癌患者に対する本薬 80mg/m²の1週間1回投与はカルボプラチンとの併用投与下において、医学薬学上公知と判断可能と考える。

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】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

卵巢癌

既承認の内容から、効能・効果について変更はない。

(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；卵巢癌に係る部分のみ抜粋)

卵巢癌には A 法又はカルボプラチンとの併用で C 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回210mg/m²(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。

C 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m²(体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】(下線部追記)

・投与時

- 1) 本剤投与時、A法では500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B法及びC法では250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。
- 2) 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため、本剤投与時には、0.22ミクロン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通して投与すること。
- 3) 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate : フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含有しているものの使用を避けること。
- 4) 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にろ過網(面積の小さなフィルター)が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるため、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。
- 5) 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。

- ① 自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。
- ② 滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定する等の調整が必要である。

・前投薬

本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。

1) A法

本剤投与約12~14時間前及び約6~7時間前の2回、もしくは本剤投与約30分前までに投与を終了するように、1回デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンと

して20mg)を静脈内投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ジフェンヒド
 ラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドミン塩酸塩として50mg)を経口投与、本剤投与約30分前
 までに投与を終了するように、ラニチジン塩酸塩注射液(ラニチジンとして50mg)又は注
 射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与すること。

2) B法及UC法

- ① 本剤投与約30分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリ
 ウム注射液(デキサメタゾンとして8mg)及びラニチジン塩酸塩注射液(ラニチジンと
 して50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与、ジフ
 ェンヒドミン塩酸塩錠(ジフェンヒドミン塩酸塩として50mg)を経口投与するこ
 と。
- ② デキサメタゾンは初回投与時8mgとし、次回投与時までには過敏症状の発現がみられな
 かった場合又は臨床特問題のない過敏症状の場合は、2週目の投与より半量(4mg)
 に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合、半量ずつ最低1mgまで
 減量し投与してもよい。

・ 本剤の投与にあたっては、投与方法毎に下記に留意し、必要に応じ休業、減量を実施する
 こと。

- 1) A法：白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が4,000/mm³
 未満又は好中球数が2,000/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期す
 ること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量する
 こと。
- 2) B法：各クールを開始する際(初回クールを含む)、投与前の臨床検査で白血球数が
 3,000/mm³未満又は好中球数が1,500/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与
 を延期すること。同一クール内での本剤の投与にあたっては、投与前の臨床検査で白血
 球数が2,000/mm³未満又は好中球数が1,000/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するま
 では投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投
 与量を減量すること。

<減量の目安>

投与方法	減量段階	投与量
A法	通常投与量	210mg/m ²
	1段階減量	180mg/m ²
	2段階減量	150mg/m ²
	3段階減量	135mg/m ²
B法	通常投与量	100mg/m ²
	1段階減量	80mg/m ²
	2段階減量	60mg/m ²

また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髓抑制の減量の目安に
 従い、減量して投与することを考慮する。

【設定の妥当性について】

JGOG3016試験の結果、本薬はカルボプラチンとの併用下で80mg/m²の1週間1回の用法・用
 量において、日本人の未治療卵巣癌患者において有効性及び安全性が確認されている。また、
 教科書やガイドラインの記載内容も踏まえ、当該用法・用量での本薬の使用は医学薬学上公
 知であると判断しており(「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)、
 JGOG3016試験で用いられた当該用法・用量を設定することは妥当と考える。

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

卵巣癌患者に対して、カルボプラチンとの併用下における本薬の1週間1回投与に関する
 国内第Ⅲ相試験(JGOG3016 試験)成績が報告されており、日本人患者での有効性が示され
 ている(「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)。また、JGOG3016 試験成績より日本人の安全性情報が確認されて
 おり、100mg/m²の1週間1回投与方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(「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)。

したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(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) Katsumata N. et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3
 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial. Lancet
 2009; 374: 1331-8,
 2) Centers for Medicare & Medicaid Services

- 3) NCCN Drugs & Biologics Compendium
 - 4) Rosenberg P. et.al. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta Oncologica*. 2002; 41: 418-24
 - 5) Rose P.G. et.al. A phase II trial of weekly paclitaxel and every 3 weeks of carboplatin in potentially platinum-sensitive ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol.Oncol*.96:296-300, 2005
 - 6) Sehouli J. et.al. Weekly paclitaxel and carboplatin(PC-W) for patients with primary advanced ovarian cancer: results of a multicenter phase- II study of the NOGGO. *CancerChemother.Pharmacol*. 2008; 61: 243-50
 - 7) Safra T. et.al. Combined weekly carboplatin and paclitaxel as primary treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol.Oncol*. 2009; 114: 215-8
 - 8) Watanabe Y. et.al. Evaluation of weekly low-dose paclitaxel and carboplatin treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Gynecol.Oncol*. 2005; 96: 323-9
 - 9) Baird RD. et.al. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2010; 7: 575-82
 - 10) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 p.608
 - 11) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V.2.2011
 - 12) 卵巣がん治療ガイドライン 2010年版
- 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

資料 3-8

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）

メナテトレノン

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防の効能追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：メナテトレノン	
	販売名：ケイツーシロップ 0.2%	
	会社名：サンノーバ株式会社	
要望者名	日本未熟児新生児学会	
要望内容	効能・効果	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する予防
	用法・用量	通常、出生後、哺乳が確立したことを確かめてから、1回1mL（メナテトレノンとして2mg）を経口投与する。その後、2回目として生後1週間又は産科退院時のいずれか早い時期、3回目として生後1ヵ月時にそれぞれ1回1mLを経口投与する。なお、1回1mL（メナテトレノンとして2mg）を出生後3ヵ月まで週1回経口投与してもよい。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	特になし	

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：ア（生命に重大な影響がある疾患）

乳児のビタミンK（以下、「VK」）欠乏性出血症は、出生後7日までの間に発症する新生児VK欠乏性出血症とそれ以降の乳児期に発症する乳児VK欠乏性出血症に分類できるが、後者は、2/3以上が頭蓋内出血を発症して、致死性的、あるいは後遺症を残すことが多いことから、「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」）は疾患の重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患」に該当すると判断した。

2) 医療上の有用性：ア（既存の療法が国内にない）

海外ではVK製剤について、新生児を含む乳児に対するVK欠乏性出血症の予防に対する適応がある国が多く、また、本邦でも旧厚生省（現厚生労働省）研究班（以下、「旧厚生省研究班」）及び日本小児科学会によるガイドライン³⁸⁾よりビタミンK₂シロップの新生児への投

与が推奨されており²²⁾、また日本産婦人科医会による使用実態調査結果³⁹⁾からも出生児のほとんどがVK製剤の予防投与を受けている状況にあると推察されるが、現時点で新生児・乳児VK欠乏性出血症に対する予防を効能・効果を有する薬剤は国内に存在しない。よって、検討会議は医療上の有用性は「ア：既存の療法が国内にない」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

要望された品目は、経口投与可能なVK₂製剤であるが、投与経路、及びVK₁又はVK₂製剤の違いを問わず、要望内容に関連する効能・効果を有するVK製剤全般の海外承認状況を、以下に記載した。

下線部分：要望内容に関連する箇所

1) 米国（Vitamin K1 Injection、HOSPIRA、INC. ¹⁾ ）、（VK ₁ 製剤、皮下又は筋肉内投与）	
効能・効果	<p>ビタミンK₁注（フィトナジオン注射用乳剤、USP）は、ビタミンK欠乏又はビタミンK活性の妨害によって引き起こされる第II、VII、IX、X因子の生成不全による以下の凝固障害に適用される。</p> <p>ビタミンK₁注の適応症：</p> <ul style="list-style-type: none"> クマリン又はインダンジオン誘導体によって引き起こされる抗凝固薬誘発性プロトロンビン欠乏症 新生児における出血性疾患の予防及び治療 抗菌療法による低プロトロンビン血症 ビタミンKの吸収又は合成を抑制する要因（閉塞性黄疸、胆管瘻、スプルー、潰瘍性大腸炎、セリアック病、腸切除、脾嚢胞性線維症、及び限局性腸炎等）に続発する低プロトロンビン血症 その他の薬物誘発性低プロトロンビン血症で、その原因がビタミンK代謝の妨害によるものであることが明確になっている場合（サリチル酸塩等）
用法・用量	<p>新生児における出血性疾患の予防</p> <p><u>米国小児科学会は、新生児へのビタミンK₁投与を推奨している。出生後1時間以内に0.5～1mgのビタミンK₁注を単回筋肉内投与することが推奨される。</u></p> <p>新生児における出血性疾患の治療</p> <p>ビタミンK₁の経験的投与を、凝固メカニズムに関する適正な臨床評価の代わりとしてはならない。ビタミンK₁投与後に速やかに反応がみられた場合（2～4時間以内におけるプロトロンビン時間の短縮）、通常は新生児出血性疾患と診断され、反応がみられなかった場合は他の診断又は凝固障害が考えられる。</p> <p>ビタミンK₁注1mgを皮下投与又は筋肉内投与する。母親が経口抗凝固薬を服用している場合には、更に高用量が必要になる可能性がある。</p> <p>過度の出血がみられる場合は、全血輸血又は成分輸血が適用となる</p>

	<p>可能性もある。しかし、この治療法は根底にある疾患を補正するものではないため、同時にビタミンK₁注を投与する必要がある。</p> <p>成人における抗凝固薬誘発性プロトロンビン欠乏症 経口抗凝固療法によって引き起こされた過度のプロトロンビン時間延長の補正には、初回用量として2.5~10mg、又は最高25mgが推奨される。稀に50mgが必要となる場合もある。その後の投与頻度及び用量は、プロトロンビン時間の反応又は臨床状況によって決定する。非経口投与後6~8時間以内にプロトロンビン時間が十分に短縮しない場合、反復投与が必要である。</p> <table border="1"> <tr> <th colspan="2">ビタミンK₁注(フィトナジオン注射用乳剤、USP)投与ガイドラインの概要</th> </tr> <tr> <th>新生児</th> <th>用量</th> </tr> <tr> <td>新生児出血性疾患</td> <td></td> </tr> <tr> <td>予防</td> <td>出生後1時間以内に0.5~1mg 筋肉内投与</td> </tr> <tr> <td>治療</td> <td>1mg 皮下投与又は筋肉内投与(母親が経口抗凝固薬を服用している場合は、更に高用量が必要となる可能性もある)</td> </tr> <tr> <td>成人</td> <td>初回用量</td> </tr> <tr> <td>抗凝固薬誘発性プロトロンビン欠乏症(クマリンやインダノン誘導体によって引き起こされるもの)</td> <td>2.5~10mg 又は最高25mg まで(稀に50mg)</td> </tr> <tr> <td>その他の原因による低プロトロンビン血症(抗生物質; サリチル酸塩又はその他の薬物; 吸収又は合成を制限する要因)</td> <td>2.5~25mg 又は更に高用量(稀に最高50mg まで)</td> </tr> </table> <p>ショック又は過度の出血がみられる場合は、全血輸血又は成分輸血が適用となる。</p> <p>成人におけるその他の原因による低プロトロンビン血症 2.5~25mg 以上(稀に最高50mg まで)の用量が推奨される。用量及び投与経路は、症状の重症度及び得られた反応に応じて決定する。 可能であれば、ビタミンK₁注を同時投与する代わりに、凝固メカニズムを妨害する薬物(サリチル酸塩、抗生物質等)を中止又は減量した方がよい。凝固障害の重症度によって、妨害薬の中止又は減量に加えて、直ちにビタミンK₁注の投与が必要であるか否かを判断する。</p>	ビタミンK ₁ 注(フィトナジオン注射用乳剤、USP)投与ガイドラインの概要		新生児	用量	新生児出血性疾患		予防	出生後1時間以内に0.5~1mg 筋肉内投与	治療	1mg 皮下投与又は筋肉内投与(母親が経口抗凝固薬を服用している場合は、更に高用量が必要となる可能性もある)	成人	初回用量	抗凝固薬誘発性プロトロンビン欠乏症(クマリンやインダノン誘導体によって引き起こされるもの)	2.5~10mg 又は最高25mg まで(稀に50mg)	その他の原因による低プロトロンビン血症(抗生物質; サリチル酸塩又はその他の薬物; 吸収又は合成を制限する要因)	2.5~25mg 又は更に高用量(稀に最高50mg まで)
ビタミンK ₁ 注(フィトナジオン注射用乳剤、USP)投与ガイドラインの概要																	
新生児	用量																
新生児出血性疾患																	
予防	出生後1時間以内に0.5~1mg 筋肉内投与																
治療	1mg 皮下投与又は筋肉内投与(母親が経口抗凝固薬を服用している場合は、更に高用量が必要となる可能性もある)																
成人	初回用量																
抗凝固薬誘発性プロトロンビン欠乏症(クマリンやインダノン誘導体によって引き起こされるもの)	2.5~10mg 又は最高25mg まで(稀に50mg)																
その他の原因による低プロトロンビン血症(抗生物質; サリチル酸塩又はその他の薬物; 吸収又は合成を制限する要因)	2.5~25mg 又は更に高用量(稀に最高50mg まで)																
承認年月(または米国における開発の有無)	1988年3月24日販売開始																
備考	米国では注射剤(予防については筋肉内投与)のみが承認されている。																
	2) 英国(Konakion MM Paediatric, Roche Products Limited. ²⁾ 、(VK ₁ 製剤、経口、静脈内又は																

筋肉内投与)																						
効能・効果	<p>新生児及び乳児におけるビタミンK欠乏性出血症(VKDB)の予防及び治療</p> <p>Konakion MM Paediatricは、血液疾患専門医からの専門的助言に従い、乳児及び小児におけるクマリン系抗凝固薬に対する解毒薬として用いることができる。成人においてクマリン系抗凝固薬に対する解毒薬として用いる場合は、Konakion MM Ampoules 10mg/mLを参照のこと。</p>																					
用法・用量	<p>ビタミンK欠乏性出血症(VKBD)の予防</p> <p><u>妊娠36週以降の健康な新生児:</u> 出生時又は出生直後に1mgを筋肉内投与する。又は、出生時又は出生直後に2mgを経口投与し、その4~7日後に再度2mgを投与する。</p> <p><u>出生時にKonakion経口投与を受け、母乳のみで育てられた乳児:</u> 出生時及び4~7日後の投与に加えて、生後1ヵ月目に更に2mgを経口投与すること。人工栄養が導入されるまで、更に月1回2mgの経口投与が推奨されているが、これらの追加投与に関する安全性及び有効性データは得られていない。</p> <p><u>妊娠36週未満の早産新生児(体重2.5kg以上)、及び特にリスクの高い正期産新生児:</u> 出生時又は出生直後に1mgを筋肉内投与又は静脈内投与する。その後の用量及び投与頻度は、凝固状態に応じて決定する。</p> <p><u>妊娠36週未満の早産児(体重2.5kg未満):</u> 出生時又は出生直後に0.4mg/kg(0.04mL/kgに相当)を筋肉内投与又は静脈内投与する。それ以降の投与頻度は、凝固状態に応じて決定し、用量は0.4mg/kgを上回ってはならない。</p> <p><u>注:</u> 乳児の体重に応じて用量を算出し、計測する際には注意が必要である(10倍の誤りがよくみられる)。</p> <table border="1"> <tr> <th colspan="3">早産児の出生時におけるVKDB予防のための投与情報</th> </tr> <tr> <th>乳児体重</th> <th>出生時のビタミンK用量</th> <th>注入量</th> </tr> <tr> <td>1kg</td> <td>0.4mg</td> <td>0.04mL</td> </tr> <tr> <td>1.5kg</td> <td>0.6mg</td> <td>0.06mL</td> </tr> <tr> <td>2kg</td> <td>0.8mg</td> <td>0.08mL</td> </tr> <tr> <td>2.5kg</td> <td>1mg</td> <td>0.1mL</td> </tr> <tr> <td>>2.5kg</td> <td>1mg</td> <td>0.1mL</td> </tr> </table> <p>早発型ないしは遅発型ビタミンK欠乏性出血症(VKDB)の治療 最初に1mgを静脈内投与し、臨床症状及び凝固状態に応じて、必要に応じて投与する。大量失血及びビタミンK₁への反応の遅れを</p>	早産児の出生時におけるVKDB予防のための投与情報			乳児体重	出生時のビタミンK用量	注入量	1kg	0.4mg	0.04mL	1.5kg	0.6mg	0.06mL	2kg	0.8mg	0.08mL	2.5kg	1mg	0.1mL	>2.5kg	1mg	0.1mL
早産児の出生時におけるVKDB予防のための投与情報																						
乳児体重	出生時のビタミンK用量	注入量																				
1kg	0.4mg	0.04mL																				
1.5kg	0.6mg	0.06mL																				
2kg	0.8mg	0.08mL																				
2.5kg	1mg	0.1mL																				
>2.5kg	1mg	0.1mL																				

	<p>補うため、Konakion 療法とともに、血液や血液凝固因子の輸注等、より即効性の高い治療の併用が必要となる場合もある。</p> <p>クマリン系抗凝固薬に対する解毒療法</p> <p>乳児及び小児におけるクマリン系抗凝固薬に対する解毒薬としての Konakion MM Paediatric の特定用量を推奨する根拠となる用量設定試験は実施されていない。推奨される用量については以下に詳述する。このような患者には、Konakion MM Paediatric を静脈内投与しなければならない。Konakion MM Paediatric の投与を検討する必要がある乳児及び小児については、適切な検査と治療について、血液・凝固疾患専門医の意見を求めることが望ましい。</p> <p>ワルファリン療法を受けている患者の場合、ビタミン K 投与によってワルファリンの抗凝固作用が 2~3 週間阻害される可能性があるため、治療的介入においては、患者がワルファリンを服用している理由、並びに抗凝固療法を継続すべきか否か（人工弁を使用している患者や血栓塞栓性合併症が頻繁に発現する患者等）を検討しなければならない。ワルファリンの投与を継続する患者に対しては、抗凝固作用を部分的に逆転させるために推奨される用量は、30µg/kg 静脈内投与である。Konakion MM Paediatric については、体重 13kg を超える小児にのみ、30µg/kg 投与が適している。</p> <p>ワルファリン過量投与からの完全な回復が必要な患者に対して、推奨される用量は、250~300µg/kg 静脈内投与である。ビタミン K 治療の効果が現れるのは、最も早くて 4~6 時間であり、重度の出血が認められる患者では、凝固因子濃縮製剤の補充が適用となる場合もある点に注意しなければならない（血液・凝固疾患専門医と相談すること）。Konakion MM Paediatric については、体重 1.6kg を超える小児にのみ、250~300 µg/kg 投与が適している。2~6 時間後にプロトロンビン時間を測定し、反応が十分でない場合、Konakion MM Paediatric を再投与してもよい。このような患者では、ビタミン K 依存性凝固因子の頻繁なモニタリングが不可欠である。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1996 年 6 月 20 日
備考	
	3) 独国 (Konakion® MM 2mg、Roche Pharma AG ^{3), 4)} 、(VK ₁ 製剤、経口、静脈内又は筋肉内投与)
効能・効果	新生児のビタミン K 欠乏性出血の予防及び治療
用法・用量	予防 健康な新生児

	<p>生後 1 日目、生後 3~10 日目の間の 1 日、及び生後 4~6 週目の間の 1 日に、それぞれ phytonadione 2mg (溶液 0.2mL) の経口投与が推奨される。</p> <p>特別なリスクを有する新生児 (例：早産児、出産時に仮死状態であった新生児、胆汁うっ滞性黄疸の新生児、飲込みができない新生児、抗凝固剤又は抗てんかん薬による治療を受けている母親の新生児)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 正期産新生児の場合：phytonadione 1mg (0.1mL) を出生時又は出生直後に筋肉内投与するが、可能であれば経口で、特別な場合では静脈内に前述の用量を投与する。 - 体重 2.5kg 未満の低出生体重児の場合：筋肉内投与、又は特別な場合では静脈内投与し、用量は phytonadione 0.4mg/kg 体重 (0.04mL/kg 体重) を超えないこと。 - 2 回目以降の投与の用量及び頻度は凝固状態により決定する。 <p>治療</p> <p>初回用量：正期産新生児の場合は phytonadione 1mg (0.1mL)、早産児の場合は 0.4mg/kg 体重 (0.04mL/kg 体重) を静脈内投与する。必要があれば、臨床症状及び凝固状態に応じて更に投与する。Konakion MM 2mg を用いた治療では、場合によっては、重度の失血及びビタミン K₁ に対する遅反応を補うために、全血輸血又は凝固因子の注入措置等の補助措置を講ずること。</p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	1997 年より添付文書に記載あり。
備考	
	4) 仏国 (Vitamin K1 Roche 2mg/0.2mL、PRODUITS ROCHE ^{5), 6)} 、(VK ₁ 製剤、経口、静脈内又は筋肉内投与)
効能・効果	新生児における出血性疾患の予防及び治療
用法・用量	適応に従い経口投与、静脈内又は筋肉内投与する。
	<p>新生児における出血性疾患の予防：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 特別なリスクのない新生児の場合：2mg を出生時、若しくは出生後すぐに経口投与し、2 回目の投与も同様に 2mg を出生後 2 日目から 7 日目の間に経口投与する。 - 母乳のみ又はほぼ母乳のみの新生児の場合 (母乳中のビタミン

	<p>K含有量だけでは、推奨量に満たないため)： <u>上記の「特別なリスクのない新生児の場合」の用法・用量に従い、母乳のみの期間が終わるまで、2mg/週を経口投与する。</u> - <u>出血性リスクの高い新生児又はビタミン K₁の吸収が不十分な状態にある新生児又はビタミン K₁の代謝が亢進している新生児の場合：0.5～1mgを、出生時又は出生直後に、緩徐に筋肉内又は静脈内投与する。</u></p> <p>新生児における出血性疾患の治療：1mgを緩徐に筋肉内又は静脈内投与する。その後の投与は、凝固パラメータの値により決定する。</p>
承認年月 (または仏国における開発の有無)	2000年9月25日
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

該当する試験はない。

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

海外文献は、「MEDLINE」(1966年以降の文献)に対し、「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「予防」又は「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「ビタミンK欠乏性出血症」の検索式を用いて検索し(2010年5月13日実施)、ランダム化比較試験の報告を抽出した。その結果、要望内容に係るランダム化比較試験として3報の文献報告が得られ、以下にその概要を記載した。

なお、国内文献は、「JMED plus」(1981年以降の文献)に対し、「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「予防」又は「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「ビタミンK欠乏性出血症」の検索式を用いて検索し(2010年5月13日実施)、ランダム化比較試験の報告を抽出した。その結果、要望内容に係るランダム化比較試験の報告は得られなかった。

1) O'Connor MEらの報告(1986)⁸⁾

米国において、66例の妊婦を対象とし、その出生児におけるVK₁の凝固能に及ぼす効果を検討した。自宅出産を選択した妊婦45例がグループA及びBに無作為に割り付けられ、病院での出産を選択した残りの21例はグループCとされた。組み入れられた児は、グループAが18例、グループBが19例、及びグループCが19例であり、グループAはVK₁非投与、

グループBはVK₁ 2.0mgが経口投与、グループCはVK₁ 1.0mgが筋肉内投与(1例のみ0.5mg投与)された。出生体重の平均は、グループAは3,504.1g、グループBは3,907.7g、グループCは3,578.8gであった。臍帯血試料は56例中30例で、生後3日の血液試料は56例中41例で測定可能であった。生後3日のプロトロンビン時間(以下、「PT」)は、グループAで12.33±3.42秒であり、グループBの9.83±0.56秒、グループCの10.33±1.20秒と比較して有意に長かった(p<0.01)が、グループBとグループCとの間に有意差は認められなかった。トロンボプラスチンの代替である*Echis carinatus*由来の毒素の*Echis factor II*の活性は、3グループで違いが認められなかった。全体のプロトロンビン量に対する活性型プロトロンビン量の比を示すFactor II/*Echis II*の値は、グループAで0.676±0.476であり、グループBの1.048±0.321及びグループCの0.963±0.239と比較して有意に低値であった(p<0.01)が、グループBとグループCとの間に有意差は認められなかった。

新生児のPT、*Echis factor II*及びFactor II/*Echis II*の比の比較では、VK₁ 2.0mgの経口投与とVK₁ 1.0mgの筋肉内投与により、同様の効果が認められた。

2) Jorgensen FSらの報告(1991)⁹⁾

デンマークにおいて、300例の新生児を対象に、出生時に1mgのVK₁を経口投与したときと同用量を筋肉内投与したときの凝固能への影響を検討した。投与後48～72時間後の凝固因子II、VII及びXを合計した活性を主要評価項目とした。プロトロンビン及びPIVKA IIも測定した。その結果、いずれの凝固因子も両群間で明らかな違いは認められなかった。また、すべての新生児が退院する(通常は生後5日)まで出血症状を観察した結果、出血関連の症状が認められた症例はなかった。

VK₁ 1mgの経口投与は同用量の筋肉内投与と比較して、新生児の凝固因子の活性に差がなく、いずれも出血関連の症状が認められた症例がなかったことから、新生児VK欠乏性出血症の予防に対して同程度の効果が認められると示唆された。

3) Greer FRらの報告(1998)¹⁰⁾

米国において、最短でも生後2ヵ月までの母乳栄養が予定されている児を対象に、VK₁製剤(Konakion MM)の経口投与及びVK₁の筋肉内投与を比較した。

出産前に組み入れられた母親から出生した新生児が対象とされた。新生児は出生時に無作為化され、経口投与群(出生時、生後7日及び30日に2mgを投与)に79例、筋肉内投与群(1mgを各病院の手技に従い投与)に77例が割り付けられ、各群それぞれ67例が8週間の試験を完了した。生後14日、30日及び56日のPT、血漿中VK₁濃度及びPIVKA IIについて観察した。その結果、PTには両群間で差は認められなかった。経口投与群及び筋肉内投与群の血漿中VK₁濃度(平均値±標準偏差)は、生後14日でそれぞれ2.1±1.6及び1.3±1.1ng/mL、生後30日でそれぞれ0.5±0.3及び0.5±0.7ng/mL、56日でそれぞれ0.5±0.8及び0.2±0.2ng/mLであった。両群とも時間経過とともに減少したが、生後14日及び56日では経口投与群で有意に高かった。PIVKA IIは両群とも臍帯血中で高値(0.1AU/mL以上)を示したが、生後14

日では各群で1例ずつ、生後30日では高値は認められず、生後56日では筋肉内投与群の3例で高値が認められた。

血漿中VK₁濃度については、各測定時点でVK₁の経口投与は筋肉内投与と同程度以上であった。生後8週間までのVK₁の複数回の経口投与は、母乳栄養児の止血とVK状態を筋肉内投与と同程度に維持した。

また、日本未熟児新生児学会より提出された要望書の中で記載されていた報告1報について、以下に概要を記載した。

1) Vietti TJ らの報告 (1960)⁷⁾

米国において、包皮環状切除術が実施された新生児(男児)470人が対象とされ、偶数日に出生した児にのみVK₃(Hykinone)5mgが筋肉内投与された(試験期間:3ヵ月)。手術時の平均年齢は生後24時間であった。二次出血の発現は、VK₃投与群では240例中6例(2.5%)に、非投与群では230例中32例(13.9%)に認められた(p<0.01)。また、VK₃投与群の22例中1例及び非投与群の24例中14例では、再縫合を必要とした。

また、生後24~72時間の新生児47例のうち、22例にVK₃を投与し、PTを測定したところ、VK₃投与群では22例中1例に、非投与群では25例中11例にPTの延長(15秒以上)が認められた(p<0.01)。

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

海外文献は、「MEDLINE」(1966年以降の文献)に対し、「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「予防」又は「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「ビタミンK欠乏性出血症」の検索式を用いて検索し(2010年5月13日実施)、Peer-reviewed journal の総説及びメタ・アナリシスの報告を抽出した。その結果、2000年以降の報告で要望内容に係るPeer-reviewed journal の総説及びメタ・アナリシスとして6報の文献報告が得られた。

国内文献は、「JMED plus」(1981年以降の文献)に対し、「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「予防」又は「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「ビタミンK欠乏性出血症」の検索式を用いて検索し(2010年5月13日実施)、Peer-reviewed journal の総説及びメタ・アナリシスの報告を抽出した。その結果、要望内容に係るPeer-reviewed journal の総説及びメタ・アナリシスの報告は得られなかった。

1) Puckett RM らの報告 (2000)¹¹⁾

新生児VK欠乏性出血症に対するVK製剤の予防効果を検討した無作為化比較試験の13試験では、その投与経路や製剤(VK₁、VK₂、VK₃)の違いに関わらず、生後1~7日目の血液凝固パラメータの値が改善すると結論されている。また、VK製剤1mgの筋肉内投与は新生児VK欠乏性出血症の予防に有効であることが示されており、血液凝固パラメータの改善効果については経口投与と筋肉内投与の間に差があるというエビデンスはないと評価されてい

る。

2) Suzuki S らの報告 (2001)¹⁵⁾

凝固関連の血漿タンパク質は、妊娠期間中に生成されるが、出生時の血漿中濃度は、成人と比較して低い値を示す。多くの健康な新生児では、VK欠乏による出血傾向が出生後にみられ、重篤な場合は、痙攣、昏睡、及び死亡の可能性を伴う頭蓋内出血が起こることから、VKに依存する凝固因子(第II、VII、IX、及びX因子)の状態は重要である。新生児は通常PTが延長しているが、VKを投与することによりPTが短縮する。PTの延長が認められる幼児の共通点として、母乳栄養児であることが挙げられる(他の共通点である肝胆汁性疾患は、頭蓋内出血に関連する)。VK欠乏性出血症は、早ければ生後24時間で発症することがあるが、ほとんどの場合、生後2~7日の間に診断される。遅発性の場合、生後1週間から最長6ヵ月までの間に発症する。VKの欠乏は、VKを新生児に予防的に投与するか、人工栄養により補うことができる。VKを新生児に投与する場合、初回のVK投与は、初回又は2回目の授乳時に経口投与し、2回目は退院時に投与することが可能である。

3) Sutor AH らの報告 (2003)¹²⁾

VK欠乏性出血症は、発現頻度は稀であるが、予測不可能であり、生命にかかわる疾患である。少量の出血や胆汁うっ滞等の兆候は見落とされやすいため、少なくとも母乳栄養児ではVK投与によるVK欠乏性出血症の予防が必要である。先進国での遅発型VK欠乏性出血症の発現率は新生児10万人あたり7~10であり、そのほとんどで胆汁うっ滞がみられる。VK製剤の予防投与について、投与方法別における乳児のVK欠乏性出血症の発症頻度は、出生時に1回の筋肉内投与をした場合は10万人あたり0、出生時、産科退院時及び生後4~6週後の計3回、それぞれ2mgを経口投与した場合は10万人あたり0.44であったことがそれぞれ報告されている。また、1日あたり25µgを連日投与あるいは1mgを週1回経口投与した場合は、ともに10万人あたり0であったことが報告されている(VK非投与では10万人あたり10)。

4) Van Winckel M らの報告 (2009)¹³⁾

最近の疫学研究から、異なる投与経路又は投与量での有効性を検討した。VKを阻害する薬剤を服用している母親の幼児は、早期型VK欠乏性出血症のリスクに対して、出生後できるだけ早くVK1mgの筋肉内投与を受けるべきである。VK1mgの経口投与は、筋肉内投与と同程度に古典型VK欠乏性出血症を予防する。母乳栄養児は、出生時に1回の筋肉内投与は遅発型VK欠乏性出血症の予防に効果があるが、1回の経口投与では必ずしも効果があるわけではない。経口投与の場合には、毎週1mgを生後12週まで投与する、又は生後1週と4週に2mgを投与する必要がある。1日あたり25µgの連日投与では十分な効果は得られない。

5) Shearer MJ の報告 (2009)¹⁴⁾

VK 欠乏性出血症は、早期乳児期に稀に発症する、潜在的に生命に危険を及ぼす出血疾患である。出生時の VK 量は少なく、さらに母乳栄養児では、母乳中の VK 濃度が低いために VK 欠乏性出血症のリスクがある。生後 1 週間での古典型 VK 欠乏性出血症は、授乳時期の遅れや不十分な授乳量に関連して発症するが、出生時に少量の VK を投与することによって容易に予防することができる。遅発型 VK 欠乏性出血症のピークは生後 3~8 週間で、しばしば VK の吸収不良の結果、診断未確定の胆汁うっ滞による頭蓋内の出血を伴う。診断が困難な場合があるが、投与後の数日間 PIVKA II を測定することで確認できる。VK による予防をしない場合、ヨーロッパの遅発型 VK 欠乏性出血症の発現頻度は 100 万人あたり 4~7 例である。東南アジアではその発現頻度はより高く、約 0.1% の幼児が頭蓋内出血を起こす可能性がある。遅発型 VK 欠乏性出血症に対しては、非経口の VK 投与が最も効果の高い予防法である。経口投与による予防効果は、投与量及び投与頻度に依存する。未検出の肝胆汁性疾患を有する幼児以外では、経口による複数回投与により遅発型 VK 欠乏性出血症の予防に対して有効である。

6) Autret-Leca E らの報告 (2001、仏国ガイドライン)¹⁶⁾

新生児では VK 依存性凝固因子の血漿中濃度は成人より低く、早期新生児及び母乳栄養児ではこれらの傾向がより顕著である。VK 欠乏性出血症には 3 つのタイプ (早発型、古典型及び遅発型) がある。すべての新生児に対して出生後すぐに VK を投与すべきであるが、投与経路、投与量、投回数に関しては未だ議論の余地がある。VK の単回経口投与は、古典型及び早発型 VK 欠乏性出血症の予防ために行われているが、遅発型 VK 欠乏性出血症の予防に対しては筋肉内投与に比較し効果的ではないとの報告がある。VK 投与による小児がんのリスクについては、固形腫瘍に対するリスクは完全に否定することができるが、幼年期のリンパ芽球性白血病のリスクは否定できない。出血リスクのない人工栄養児には、出生後すぐに 2mg の VK を経口投与し、続いて生後 2~7 日の間に 2mg を経口投与することで、VK 欠乏性出血症を予防することが可能である。母乳栄養児には、出生当日~生後 2 日の間に VK 2mg を合計 2 回経口投与した後、母乳のみの哺育が終わるまで 2mg を週 1 回、又は 1 日あたり 25µg を毎日経口投与することが推奨されている。出血リスクの高い新生児 (早産、新生児疾患、出生時窒息、難産、摂食を遅らせるあらゆる疾患、既知の肝疾患、母親が VK を阻害する効果を有する薬剤を服用している児) については、初回投与時には筋肉内投与又は低速度での静脈内投与が必要である。特に未熟児では、児の状況に応じて反復投与が必要である。母親が VK を阻害する効果を有する薬剤を服用している場合には、出産前の母親に 10~20mg/日を経口投与 (出産の 15~30 日前) することで早期型 VK 欠乏性出血症を予防することができる。出血リスクの高い幼児については、出生直後に 1mg を筋肉内投与した後、凝固因子の状況に応じて反復投与する必要がある。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition (2007)¹⁷⁾

新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防として、「正常産児の場合、出生時に VK 1mg を筋肉内投与することによって、VK 依存性の凝固因子の減少を防ぐことができるが、この方法が早産児の新生児出血性疾患の予防に必ずしも有効であるとは限らない。」*との記載がある。なお、出生後 2~7 日に発症する古典型 VK 欠乏性出血症の予防においては、「経口投与の場合は長期にわたり繰り返し投与する必要がある」と記載されている。また、投与経路に関する記載として「米国で慣例的に行われている VK の筋肉内投与は安全なものであり、これによって小児がんや白血病のリスクが増大することはない。VK の経口投与が代替的な方法として示されているが、VK の経口投与の有効性は確立されていないため、これを慣例的に行うことは推奨できない。」と記載されている。

*同様の内容が、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項の文献検索後に報告されている。
(*Pediatr Int* 53; 68-71, 2011)

2) Neonatology; pathophysiology & management of the newborn 5th edition (1999)¹⁸⁾

新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防として「すべての新生児に対して出生時に VK₁ 1mg を投与することを推奨する。」と記載されており、「生後 1 時間以内に VK 0.5~1mg を筋肉内投与することで VK 欠乏性出血症の予防が可能である。VK の経口投与も有効ではあるが、最適な投与量に関する統一された見解はない。」との記載がある。

3) Neonatal and Pediatric Pharmacology 3rd edition (2005)¹⁹⁾

新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防として「VK₁ 0.5~1mg を筋肉内に単回投与する。新生児出血性疾患のためにすべての新生児に投与する。必要な場合、6~8 時間以内に反復投与する。」と記載されており、「すべて新生児に VK 0.5~1.0mg を筋肉内に単回投与することを推奨する。新生児のための VK の経口剤は、現在米国では承認されていない。古典型 VK 欠乏性出血症の予防に対する VK の投与 (経口又は非経口) の効果は確認されている。」との記載がある。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 米国ガイドライン (Controversies concerning vitamin K and the newborn. [2003])²⁰⁾

すべての新生児に対して VK 0.5~1mg を 1 回の筋肉内投与することを推奨している。また、経口 VK 製剤については、その有効性、安全性、薬物動態を更に検討し、乳児 VK 欠乏性出血症の予防のための至適投与方法を検討する必要があるとしている。

2) 英国ガイドライン (Guideline: The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. [2002])²¹⁾

健常正常産児に対する予防として、すべての新生児に対して VK 1mg を出生時に筋肉内投与又は経口投与することを推奨している。また、母乳栄養児には 1 日あたり VK 25µg を 3 ヶ月間、毎日経口投与、又は 2mg を出生時に投与し、以降、VK 1mg を週 1 回、3 ヶ月間投与することとしている。

3) 仏国ガイドライン (Vitamin K in neonates: how to administer, when and to whom. [2001])¹⁶⁾
出血のリスクのない人工栄養児では、出生後すぐに VK 2mg を経口投与し、続いて生後 2～7日の間に同量を経口投与する。母乳栄養児には上述した VK 2mg の合計 2 回の経口投与後、母乳のみの哺育が終わるまで 2mg を週 1 回、又は 1 日あたり 25µg を毎日経口投与することを推奨している。

4) 厚生省研究報告書 (新生児・乳児のビタミン K 欠乏性出血症の予防に関する研究 [1988])²²⁾

以下の通り、出生後哺乳が確立したとき、産科退院時及び 1 ヶ月後のそれぞれに VK シロップを各 1mL (2mg) 服用させることを推奨している。

- ① 出生後：数回の哺乳により、その確立したことを確かめて VK₂ シロップ 1mL (2mg) を滅菌水 10 mL に薄めて、経口的に 1 回与える。
- ② 生後 1 週間 (産科退院時)：VK₂ シロップ 1mL (2mg) を前回と同様に与える。
- ③ 生後 1 ヶ月：VK₂ シロップ 1mL (2mg) を経口的に与える。

5) 国内ガイドライン (新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症に対するビタミン K 製剤投与の改訂ガイドライン)³⁸⁾

合併症をもたない正期産新生児には、以下のとおりの投与方法が推奨されている。

- ① 第 1 回目：出生後、数回の哺乳によりその確立したことを確かめてから、ビタミン K₂ シロップ 1ml (2mg) を経口的に 1 回投与する。なお、ビタミン K₂ シロップは高浸透圧のため、滅菌水で 10 倍に薄めて投与するのみの方法である。
- ② 第 2 回目：生後 1 週または産科退院時のいずれかの早い時期に、ビタミン K₂ シロップを前回と同様に投与する。
- ③ 第 3 回目：1 ヶ月健診時にビタミン K₂ シロップを前回と同様に投与する。
- ④ 留意点等
 - (1) 1 ヶ月健診の時点で人工栄養が主体 (おおむね半分以上) の場合には、それ以降のビタミン K₂ シロップの投与を中止してよい。
 - (2) 前文で述べたように、出生時、生後 1 週間 (産科退院時) および 1 ヶ月健診時の 3 回投与では、我が国および EU 諸国の調査で乳児ビタミン K 欠乏性出血症の報告がある。この様な症例の発生を予防するため、出生後 3 ヶ月までビタミン K₂ シロップを週 1 回投与する方法もある。
 - (3) ビタミン K を豊富に含有する食品 (納豆、緑葉野菜など) を摂取すると乳汁中のビタミン K 含量が増加するので、母乳を与えている母親にはこれらの食品を積極的に摂取するように勧める。母親へビタミン K 製剤を投与する方法も選択

肢のひとつであるが、現時点では推奨するに足る十分な証左はない。

(4) 助産師の介助のもと、助産院もしくは自宅で娩出された新生児についてもビタミン K₂ シロップの予防投与が遵守されなければならない。

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

開発していない。

(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

要望内容について、過去に臨床試験は実施されていない。

また、国内文献は、「JMED plus」(1981 年以降の文献) に対し、「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「予防」又は「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「ビタミン K 欠乏性出血症」の検索式を用いて検索し (2010 年 5 月 13 日実施)、本邦での臨床試験成績の報告を抽出した。その結果、要望内容に係る臨床試験成績の報告は得られなかったが、臨床使用実態調査として旧厚生省研究班が行った全国調査の報告、日本未熟児新生児学会が実施した実態報告、及び日本産婦人医会による使用実態調査報告が得られた。

旧厚生省研究班が合計 4 回の大規模な全国調査を実施している^{23)、24)、25)、26)、27)}。その報告によれば、全出生児に対する乳児 VK 欠乏性出血症の発症頻度 (推定値) は、第 1 回全国調査 (1978 年 1 月～1980 年 12 月) ではおよそ 1/4,000、第 2 回全国調査 (1981 年 1 月～1985 年 6 月) ではおよそ 1/5,000、第 3 回全国調査 (1985 年 7 月～1988 年 6 月) ではおよそ 1/16,000、第 4 回全国調査 (1988 年 7 月～1990 年 12 月) ではおよそ 1/50,000 であった。第 1 回調査時と比較し、第 4 回全国調査時の乳児 VK 欠乏性出血症の発症頻度が 1/10 程度に低下した理由について、第 4 回全国調査時の報告では、VK 予防投与の普及によるものと考察している。その後日本小児科学会が実施した全国調査 (1999 年 1 月～2004 年 12 月)²⁸⁾ では、乳児 VK 欠乏性出血症の報告数は 71 例であり、第 4 回全国調査時の 1/2 程度に減少した。なお、本調査において乳児 VK 欠乏性出血症と報告された 71 例について、発症前までの VK 製剤の投与回数は、0 回が 8 例、1 回が 27 例、2 回が 15 例、3 回が 11 例、不明が 10 例であった。

また、プロスペクティブで実施された新生児及び乳児 VK 欠乏性出血症の実態調査として、日本未熟児新生児学会による報告がある²⁹⁾。1998 年 7 月から 2001 年 6 月の調査期間中に 18 例の新生児 VK 欠乏性出血症、10 例の乳児 VK 欠乏性出血症、及び 3 例の発症日 (月) 齢不明の VK 欠乏性出血症の合計 31 例の報告があったが、二次調査等の成績をもとに VK 欠乏症と判定されたのは 15 例であった。そのうち、新生児 VK 欠乏性出血症であった症例は 6 例であり、全例 VK 製剤の投与歴がない院外出産児であった。6 例の在胎期間及び出生体重の範囲は、それぞれ 36～41 週、3,006～3,486g であり、低出生体重児は含まれていなかった。新生

児 VK 欠乏性出血症は出生時の VK 製剤投与により予防可能と考えられた。また、乳児 VK 欠乏性出血症例であった症例は 9 例であり、投与方法は様々であるが全例 VK 製剤の投与歴があった。9 例の在胎期間及び出生体重の範囲は、それぞれ 28～40 週、500～3,264g であり、3 例が低出生体重児で、そのうちの 2 例は超低出生体重児であった。また、乳児 VK 欠乏性出血症例であった症例は 9 例の性比は 2 : 1 で男児が多かった。

新生児 VK 欠乏性出血症は、出生時の VK 製剤の投与により予防可能であるが、新生児の医療体制が整っている病院以外で出生した場合には、VK 製剤が投与されないことがあり、そのような新生児の中に VK 欠乏症が散発している。一方、乳児 VK 欠乏性出血症は VK 製剤の予防投与の普及により減少したものの、VK 製剤が予防的に投与されたにもかかわらず発症する例があり、VK 製剤の投与方式について検討が必要である。

日本産婦人科医会により 2011 年 2 月～3 月に実施された、正期産新生児に対するビタミン K₂ 投与に関する実施状況調査³⁹⁾ (対象 2,799 施設、回答があった施設 2,028 施設) によると、ほとんどの施設で母乳栄養であるかを問わずビタミン K₂ 投与が行われており、本剤の投与パターンについては、第 1 生日、退院時及び 1 ヶ月健診時の計 3 回投与が実施される施設の割合が最も高く、投与する医師が小児科医の場合 83.9%、産科医の場合では 73.4% で 3 回投与が行われていた。次いでへパプラスチンテストの結果により投与の要否を判断する施設の割合が、小児科医では 6.5%、産科医では 13.5%、第 1 生日又は退院時のどちらか 1 回と 1 ヶ月健診時に計 2 回投与する施設の割合が、小児科医では 6.3%、産科医では 9.4% であった。1 回あたりの投与量について、母乳栄養児、混合栄養児及び人工栄養児それぞれに対して、1 回 2mg を投与する施設数は、各々 1,231、1,247 及び 1,204 施設、1 回 1mg を投与する施設数は 682、700 及び 664 施設であった。

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

1) 海外におけるエビデンス

米国、英国、独国及び仏国においては、VK₁ 製剤による新生児又は新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防が承認されている。英国、独国及び仏国では注射及び経口投与のいずれも承認されているが、米国では注射のみが承認されている。

標準的な教科書である Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition (2007)¹⁷⁾、Neonatology; pathophysiology & management of the newborn 5th edition (1999)¹⁸⁾、Neonatal and Pediatric Pharmacology 3rd edition (2005)¹⁹⁾ においては、推奨投与経路、投与量の記載に違いはあるものの新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防に対する VK 投与の有効性について記載されている。

海外における新生児 VK 欠乏性出血症の予防に対する無作為化比較試験の報告では、VK 投与の有効性が示されており^{7)、8)}、その効果は筋肉内投与、経口投与で同等であることが示唆

された^{9)、10)}。また、Cochrane Review (2000 年)¹¹⁾ によれば、新生児 VK 欠乏性出血症に対する VK 製剤の予防効果を検討した無作為化比較試験の 13 試験では、その投与経路や製剤 (VK₁、VK₂、VK₃) の違いに関わらず、生後 1～7 日目の血液凝固パラメータの値が改善すると結論されている。血液凝固パラメータの改善効果について、経口投与と筋肉内投与の投与経路の違いにより差があるというエビデンスはないと評価されており、VK 製剤の新生児 VK 欠乏性出血症に対する予防効果が認められている。

乳児 VK 欠乏性出血症の予防効果については、いずれの投与方法についても無作為化比較試験で検討した結果は報告されていない。しかし、新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防に対するレトロスペクティブな大規模調査結果については多数の報告があり、その多くは VK₁ 製剤の有用性を示唆している^{30)、31)}。

2) 国内におけるエビデンス

国内では、無作為化比較試験による検討結果の報告はないものの、旧厚生省研究班が行った臨床使用実態調査 (全国調査) の報告がある。旧厚生省研究班により 1985 年に乳児 VK 欠乏性出血症の予防対策暫定普及案 (生後 1 週間後及び 1 ヶ月後の 2 回のケイツーシロップ (以下、「本剤」) 投与) が出され、1989 年には予防対策として、出生後、生後 1 週間後及び生後 1 ヶ月後の合計 3 回の本剤投与が推奨された。全出生児に対する新生児 VK 欠乏性出血症の発症割合は第 1 回全国調査 (1978 年～1980 年) と比較すると、第 4 回全国調査 (1988 年～1990 年)²⁶⁾ ではその発症頻度は 1/10 程度に低下したと報告されている。

プロスペクティブな新生児及び乳児 VK 欠乏性出血症の臨床実態調査として、日本未熟児新生児学会による報告がある²⁹⁾。この報告では、1998 年 7 月から 2001 年 6 月の調査期間中に 18 例の新生児 VK 欠乏性出血症、10 例の乳児 VK 欠乏性出血症、及び 3 例の発症日 (月) 齢不明の VK 欠乏性出血症の報告があったとしている。このうち、二次調査等の成績をもとに VK 欠乏症と判定されたのは 15 例 (早期新生児 6 例、幼児 9 例) であった。新生児 VK 欠乏性出血症は全例 VK 製剤の投与歴がない院外出産児であり、VK 欠乏性出血症は出生時の VK 製剤投与により予防可能であることが推測された。一方、乳児 VK 欠乏性出血症例は、投与方法は異なるものの全例 VK 製剤の投与歴があり、投与方法の検討の必要性が示唆されている。

また、日本産婦人科医会により実施された、本剤の正期産新生児に対するビタミン K₂ 投与に関する実施状況調査³⁹⁾ により、本剤が第 1 生日、退院時及び 1 ヶ月健診時の計 3 回、2mg が経口投与される実態が明らかとなった。(「6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について、(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」の項参照)

3) VK₁ と VK₂ の比較について

海外、国内ともに新生児・乳児 VK 欠乏性出血症に対する VK₁ と VK₂ の予防効果を直接比較した臨床試験の報告はないものの、国内では、新生児低プロトロンビン血症に対する治療効果を二重盲検比較試験により検討した報告、及び成人を対象としたワルファリン投与後の

VK₁ 及び VK₂ の効果をクロスオーバー試験により検討した報告がある。

新生児を対象とした二重盲検比較試験の報告³²⁾では、トロンボテスト値 20%未満の新生児 148 例をプラセボ群、VK₁ 2mg 投与群、VK₂ 2mg 投与群、VK₂ 6mg 投与群の 4 群に割付け、経口投与による効果を比較した。その結果、トロンボテストの平均値は、投与後 8、24 及び 48 時間のいずれの評価時間でもプラセボ群と比較してすべての VK 投与群で有意な改善が認められ、その改善効果は VK₂ 6mg 投与群、VK₂ 2mg 投与群、VK₁ 2mg 投与群の順であった。VK₁ 2mg 投与群と VK₂ 2mg 投与群の比較では、投与後 24 時間でのみ有意差が認められた。また、すべての VK 投与群で出血時間を短縮させる傾向がみられた。本試験では、新生児合併症として合計で 22 例 (VK₂ 6mg 投与群: 5 例、VK₂ 2mg 投与群: 5 例、VK₁ 2mg 投与群: 7 例、プラセボ: 5 例) に高ビリルビン血症が認められたが、副作用は認められなかった。

成人を対象としたクロスオーバー試験の報告³³⁾では、ワルファリン投与により低プロトロンビン血症を誘発させた健康成人男子 5 例で、VK₁ 及び VK₂ の効果を比較検討した。ワルファリン投与 48 時間後 (PT が最低値になると考えられる時間)、VK₁ 30mg 又は VK₂ 30mg を経口投与した後、若しくは VK 非投与時において、PT、トロンボテスト値及びヘパラスチンテスト値を経時的に測定し、各検査値の回復を確認した (薬剤の影響を考慮し、各試験間のインターバルは 2 週間とした)。その結果、VK₂ の効力は、同量の VK₁ を投与したときと比較して回復が速やかで、投与後 6、9、12 時間の各時間には、PT、トロンボテスト値及びヘパラスチンテスト値のいずれでも VK₁ の効力を有意に上回っていた。

以上より、VK₂ の経口投与は、VK₁ と比較して凝固パラメータの改善効果及び出血抑制効果が劣るとの報告は得られていない。

以上を総合的に判断すると、新生児・乳児 VK 欠乏性出血症に対する本剤の投与に関して、その有用性は示されていると考える。

(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

国内外を問わず、新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防を目的として、VK₂ を新生児又は乳児に経口投与した際の安全性に関する報告はない。しかしながら、国内では 1980 年代から本剤の 3 回投与が推奨され広く普及してきたが、現時点までで安全性上の問題点を示唆する報告はない。また、企業が集積した副作用報告においても、特定の副作用について発現が懸念されるような報告はなかった。

なお、1992 年に英国での調査の結果から、新生児期に VK 製剤を筋肉内投与された群の小児がんの罹患確率は、非投与群あるいは経口投与群と比較して有意に高い (オッズ比 1.97 倍) とする報告がなされた (経口投与群と非投与群との間に有意差はなかった)³⁴⁾。この報告に対しては、その後多くの追試がなされ、VK 製剤の筋肉内投与が小児白血病のリスク要因であることを完全に否定できないとする報告はあったものの、そのほとんどは否定的な成績であった³⁵⁾。

以上を総合的に判断すると、新生児・乳児 VK 欠乏性出血症に対する本剤の経口投与に関して、その安全性は示されていると考えられる。

(3) 要望内容に係る告知申請の妥当性について

VK₁ 製剤は、英国、独国及び仏国では注射及び経口による新生児・乳児 VK 欠乏性出血症に対する予防投与が承認されており、米国では注射による新生児の VK 欠乏性出血症に対する予防投与が承認されている。また、小児の標準的教科書である Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition (2007)¹⁷⁾、Neonatology; pathophysiology & management of the newborn 5th edition (1999)¹⁸⁾、Neonatal and Pediatric Pharmacology 3rd edition (2005)¹⁹⁾ において、推奨投与量の記載に違いはあるものの新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防に対する VK 投与の有用性について記載されており、海外のガイドラインでは、VK の注射あるいは経口投与、若しくは注射及び経口投与が新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防対策として推奨されている。また、海外では無作為化比較試験や大規模調査等が実施されており、新生児・乳児 VK 欠乏性出血症に対する本剤の有効性について、一定のエビデンスが示されている。

国内では、乳児 VK 欠乏性出血症の全国調査により、本剤の投与がその罹患率の低下に寄与していること、及び日本産婦人科医会にて実施された使用実態調査においても本剤が広く投与されていることが示唆されている。また、1980 年代から本剤の経口投与が広く普及しているが、現在まで安全性上の問題は報告されていない。

以上より、検討会議は、本剤の新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

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

海外の研究報告において新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の「予防」に関する一定のエビデンスが示されており、米国、英国、独国及び仏国では、VK₁ 製剤において新生児又は新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防適応を有している。また、国内では、早期新生児期及び早期新生児期を過ぎた乳児期に見られる VK 欠乏性出血症は、それぞれ新生児 VK 欠乏性出血症、乳児 VK 欠乏性出血症として分類され、1980 年代から旧厚生省研究班により臨床病態に関する調査が実施されてきた。これまでの研究により、新生児期からの VK 投与により新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の発症が共に減少していることが示唆されている^{23)、24)、25)、26)、27)}。

以上より、検討会議は、効能・効果は以下のとおり、新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防と設定することが妥当であると考えられる。

【効能・効果】(下線部追加)

新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療
新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症の予防

(2) 用法・用量について

海外諸国における VK 製剤の承認用法・用量は同一ではないが、用法・用量の違いにより、有効性または安全性に差が生じることを示す明確なエビデンスはない。一方、国内においては、1989年に旧厚生省研究班がVK 欠乏性出血症の予防対策としてVK₂製剤の出生直後、出生1週間後及び出生1ヵ月後の計3回投与を推奨しており、その発症頻度は経時的に減少している^{23), 24), 25), 26), 27)}。また、日本産婦人科医会が実施した使用実態調査³⁹⁾においても、本剤の投与方法は主に3回投与であることが報告され、日本小児科学会によるガイドライン³⁸⁾においても同様の投与方法が記載されている。

以上より、検討会議は本剤の用法・用量は、現在本邦において広く普及しており、有効性及び安全性が確認されている投与方法と同様に、以下のとおり設定することが妥当と考える。

【用法・用量】(下線部追加)

新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療

通常1日1回、1mL(メナテトレノンとして2mg)を経口投与する。なお、症状に応じて3mL(メナテトレノンとして6mg)まで増量する。

新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症の予防

通常、出生後、哺乳が確立したことを確かめてから、1回1mL(メナテトレノンとして2mg)を経口投与する。その後、2回目として生後1週間又は産科退院時のいずれか早い時期、3回目として生後1ヵ月時にそれぞれ1回1mLを経口投与する。

なお、要望された用法・用量では「1回1mL(メナテトレノンとして2mg)を出生後3ヵ月まで週1回経口投与してもよい」と記載されているが、1ヵ月を超えて投与した際の有効性及び安全性については、海外においても十分なコンセンサスが得られておらず、1ヵ月を超えて投与する際の投与期間及び投与頻度について、用法・用量として設定するには、エビデンスは不十分であると判断した。しかしながら、母乳栄養の状況等からVK 欠乏が想定される一部症例では、出生後1ヵ月を超えて投与を継続することが必要となる可能性が否定できないため、当該症例については投与期間延長を考慮するなど、適切に対応する必要がある旨添付文書において注意喚起するべきと考える。

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

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(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

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書 (Vitamin K1 Injection)
- 2) 英国添付文書 (Konakion MM Paediatric)
- 3) 独国添付文書 (Konakion® MM 2 mg)
- 4) 独国添付文書 (Konakion® MM 2 mg) 和訳
- 5) 仏国添付文書 (Vitamin K1 Roche 2 mg/0.2 mL)
- 6) 仏国添付文書 (Vitamin K1 Roche 2 mg/0.2 mL) 和訳
- 7) Vietti TJ, Murphy TP. Observations on the prophylactic use of vitamin K in the newborn infant. *J Pediatr* 1960;56:343-6
- 8) O'Connor ME, Addiego JE. Use of oral vitamin K₁ to prevent hemorrhagic disease of the newborn infant. *J Pediatr* 1986;108:616-9
- 9) Jorgensen FS, Felding P, Vinther S, Andersen GE. Vitamin K to neonates. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:304-7
- 10) Greer FR, Marshall SP, Severson RR, Smith DA, Shearer MJ, Pace DG, et al. A new mixed micellar preparation for oral vitamin K prophylaxis: randomised controlled comparison with an intramuscular formulation in breast fed infants. *Arch Dis Child* 1998;79(4):300-5
- 11) Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *The Cochrane library* 2000, Issue 4:1-35
- 12) Sutor AH. New aspects of vitamin K prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:373-6
- 13) Van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S, Van Biervliet S. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr* 2009;168(2):127-34
- 14) Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Reviews*. 2009;23(2):49-59

- 15) Suzuki S, Iwata G, Sutor AH. Vitamin K deficiency during the perinatal and infantile period. *Semin Thromb Hemost* 2001;27(2):93-8
- 16) Autret-Leca E, Jonville-Bera AP, Vitamin K in neonates: how to administer, when and to whom. *Paediatric Drugs* 2001;3(1):1-8
- 17) Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed. Philadelphia: Elsevier, 2007. p.773-5
- 18) Neonatology; pathophysiology & management of the newborn (5th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.;1999:334 & 1066-7
- 19) Neonatal and Pediatric Pharmacology 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.;2005:785-7 & 875&911
- 20) Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003;112:191-2
- 21) Anonymous. Guideline: The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Brit J haematol* 2002;119:295-309
- 22) 塙嘉之 新生児・乳児のビタミンK欠乏性出血症の予防に関する研究 1988;23-7
- 23) 中山健太郎、池田稲穂、白幡聡、鈴木重統、辻芳郎、長尾大ら 乳児ビタミンK欠乏性出血症 日本医事新報 1981;2996:22-8
- 24) 塙嘉之、村田文也、真木正博、山田兼雄、長尾大、山本良郎ら 乳児ビタミンK欠乏性出血症 一第二回全国調査成績(速報)一 日本医事新報 1986;3239:26-9
- 25) 塙嘉之、真木正博、松山栄吉、多田裕、浦山功、母里啓子ら 乳児ビタミンK欠乏性出血症の現状 一第三回全国調査成績一 日本医事新報 1989;3397:43-6
- 26) 塙嘉之、真木正博、松山栄吉、多田裕、山田兼雄、長尾大ら 乳児ビタミンK欠乏性出血症 一第四回全国調査成績一 日本医事新報 1991;3515:24-7
- 27) 塙嘉之、坂元正一 新生児・乳児VK欠乏性出血症に対するVK予防投与の実態調査 日本医事新報 1991;3515:28-31
- 28) 白幡聡、伊藤進、高橋幸博、西口富三 乳児ビタミンK欠乏性出血症全国調査成績(1999~2004年) 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2006;16(1):S55-6
- 29) 白幡聡、白川嘉継 我が国における新生児ならびに乳児ビタミンK欠乏性出血症の現状 日本未熟児新生児学会雑誌 2002;14(2):105-11
- 30) Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P, Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr* 1997;156:126-30
- 31) von Kries R, Hachmeister A, Göbel U. Can 3 oral 2 mg doses of vitamin K effectively prevent late vitamin K deficiency bleeding? *Eur J Pediatr* 1999;158(Suppl3):183-6
- 32) 真木正博、曾我賢次、樋口誠一、黒川元、白川光一、清水博ら 経口ビタミンKシロップによる新生児低プロトロンビン血症の治療 一二重盲検法による検討一 医学のあゆみ 1982;120(3):222-33
- 33) 森口尊文、山崎要、大上知世、山崎忠昭 経口投与によるVK1とVK2の効果の比較 新

- 薬と臨床 1981;30(10):1687-97
- 34) Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M. Childhood cancer, intramuscular vitamin K and pethidine given during labour. 1992;305:341-46
 - 35) Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. 1999;104:430-37
 - 36) 白幡聡 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防・治療ガイドライン作成に向けて ビタミンKフォーラム 2005;7:1-5
 - 37) 国内添付文書(ケイツーシロップ 0.2%)
 - 38) 日本小児科学会新生児委員会ビタミンK投与法の見直し小委員会、新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与の改訂ガイドライン(修正版)、(http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_110131.pdf)
 - 39) 日本産婦人科医会、正期産新生児に対するビタミンK₂投与のあり方について、(http://www.jaog.or.jp/know/kisyakon/46_110713.pdf)

資料 3-9

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）
 アンピシリンナトリウム
 小児適応追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：アンピシリンナトリウム 販売名：ピクシリン注射用 0.25g、同 0.5g、同 1g、同 2g 会社名：Meiji Seika ファルマ株式会社
要望者名	社団法人日本感染症学会
要望内容	<p>効能・効果</p> <p><適応菌種> アンピシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、髄膜炎菌、炭疽菌、放線菌、大腸菌、赤痢菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌</p> <p><適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、腹膜炎、肝膿瘍、感染性腸炎、子宮内感染、化膿性髄膜炎、眼瞼膿瘍、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感染、猩紅熱、炭疽、放線菌症</p> <p>用法・用量</p> <p>新生児： 1日 50-200mg/kg を 2～4 回に分けて静注 小児： 1日 200mg/kg を 4 回に分けて静注 重症には 1日 200-400mg/kg を 4 回に分けて静注</p> <p>効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤型追加等）</p> <p>特になし</p>
備考	なお、今回の要望内容を受けて調査した結果、分離頻度は低いものの小児細菌性髄膜炎及び小児敗血症の原因菌として <i>Listeria monocytogenes</i> が報告さ

れており¹⁾、国内でリステリア菌による髄膜炎の治療においてアンピシリン（ABPC）の投与例が報告されていた²⁾。また、海外では ABPC の適応として、リステリア菌が承認されていること、The sanford guide to antimicrobial therapy 2011 や細菌性髄膜炎の診療ガイドライン等の教科書及びガイドラインにおいてもリステリア菌に対しては ABPC が有効とされ、ABPC を含めた併用療法が推奨されていること等を踏まえ³⁾⁷⁾、リステリア菌の適応菌種への追加も合わせて検討した。

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾患の重篤性

今回の要望内容は、既承認効能・効果に対して、小児の用法・用量の追加である。既承認効能・効果のうち、特に、細菌性髄膜炎については、重篤性の高い疾患であり、小児における発現頻度が高いこと、また敗血症及び小児呼吸器感染症（特に肺炎）は重篤な疾患又は場合によっては重篤化する恐れがある疾患であること、小児呼吸器感染症（特に肺炎）については発症頻度が高いことを踏まえると、一部の適応疾患に関しては、「ア. 生命に重大な影響のある疾患」に該当するものと考ええる。

(2) 医療上の有用性

以下の観点より、「ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると考える。

- ・敗血症及び細菌性髄膜炎に対して、The sanford guide to antimicrobial therapy 2011 の中で、早産児あるいは1カ月未満の小児において小児において ABPC+セフトキシム（CTX）が、第一選択薬に推奨されている³⁾。
- ・国内の細菌性髄膜炎診療ガイドライン（2007年）の中で、4カ月未満の小児においては ABPC+ [CTX 又はセフトリアキソン（CTRX）] が、第一選択薬に推奨されている⁴⁾。
- ・肺炎では、The sanford guide to antimicrobial therapy 2011 において、新生児（出生-1カ月）、入院（ICU 以外、ウイルス除く：4カ月-5歳）又は肺炎球菌と特定された際に ABPC の使用を推奨している³⁾。
- ・小児肺炎において、起炎菌として肺炎球菌とインフルエンザ菌が挙げられるが、小児呼吸器感染症ガイドラインでは感受性菌であれば ABPC が第一選択薬とされている⁵⁾。

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 AMPICILLIN (ampicillin sodium injection, powder, for solution)	
効能・効果	注射用 ABPC の USP (米国局方) には次のような状態において、以

	<p>下の系統の細菌が同定された感受性を有する感染症の治療に用いるとされている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 肺炎球菌、黄色ブドウ球菌（ペニシリン分解酵素産生とペニシリン分解酵素非産生菌）、インフルエンザ菌及びA群β溶血性レンサ球菌による呼吸器感染症 大腸菌、B群レンサ球菌及びグラム陰性細菌（リステリア菌、髄膜炎菌）による細菌性髄膜炎 ABPCにアミノグリコシド系抗菌薬（AGs）を併用することでグラム陰性菌に対する有効性が向上する可能性あり。 レンサ球菌属、ペニシリン感性のブドウ球菌属、腸内球菌属を含む感性のグラム陽性菌による敗血症及び心内膜炎 ABPCが奏功する大腸菌、プロテウス・ミラビリス、サルモネラ属を含むグラム陰性菌による敗血症 腸内球菌属による心内膜炎は通常、静脈内投与で治療効果が期待できる。レンサ球菌属による心内膜炎の治療ではアミノ配糖体系抗菌薬の併用はABPCの効果を増強する可能性がある。 感性の大腸菌、プロテウス・ミラビリスによる尿路感染症 Salmonella typhosa (typhoid fever)、他のサルモネラ属とシゲラ属（赤痢菌）による消化管感染症は通常、内服又は静脈内投与で治療できる。
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸器感染症と軟部組織感染症 患者の体重が40kg以上の場合：250-500mgを6時間ごとに用いる。 <u>40kg未満の場合：25-50mg/kg/日を6-8時間間隔で等量に分けて用いる。</u> 消化器感染症及び尿生殖器感染症（女性における淋菌による感染症を含む） 患者の体重が40kg以上の場合：500mgを6時間ごとに用いる。 <u>40kg未満の場合：50mg/kg/日を6-8時間間隔で等量に分けて用いる。</u> 男性における<i>N. gonorrhoeae</i>感染による尿道炎 成人では500mgを8-12時間ごとに2回投与。必要に応じて、反復使用する。 細菌性髄膜炎 成人及び小児-150-200mg/kg/日を3-4時間ごとに等量に分けて投与すべきである（治療は点滴静注から開始し、筋注で継続する）。他の感染治療においてもこの用量を静注又は筋注で行うことができる。

	<ul style="list-style-type: none"> 敗血症 成人及び小児-150-200mg/kg/日を少なくとも3日間は静注で開始し、3-4時間ごとの筋注で継続する。
承認年月（又は米国における開発の有無）	Meiji Seika ファルマ株式会社では要望内容に該当する米国における海外臨床試験は実施されておらず、また、承認年月についても確認することは出来なかった。
備考	特記事項なし
2) 英国 Ampicillin 500 mg Vials for Injection (ampicillin-sodium)	
効能・効果	<p>ABPCは広域スペクトルのペニシリンであり、ABPCに感性の細菌による各種感染症の治療に用いる。</p> <p>典型的な適応症は以下のとおり：</p> <p>耳鼻科感染症、咽頭喉頭感染症、気管支炎、肺炎、尿路感染症、淋病、婦人科感染症、敗血症、腹膜炎、心内膜炎、髄膜炎、腸チフス、消化管感染症</p> <p>腹膜外の創傷への投与は、腹部の手術後の感染予防として用いることができる。</p> <p>経口投与が不適切な場合、注射投与を行う。</p> <p>投与経路：筋肉内、静脈内、腹腔内、胸膜内、関節内、腹膜腔外</p>
用法・用量	<p>成人：</p> <ul style="list-style-type: none"> 敗血症、心内膜炎、骨髄炎：500mgを1日4-6回 筋肉内又は静脈内投与 1-6週間 腹膜炎、腹腔内敗血症：500mgを1日4回 筋肉内又は静脈内投与 髄膜炎：成人2gを6時間毎 静脈内投与 <u>小児150mg/kg/日を分割投与 静脈内投与</u> <p>ABPCは全身治療と併せて、他の投与経路で投与されることもある。</p> <p>腹腔内投与：500mg/日 最大10mLの局方注射用水で溶解する。</p> <p>胸膜内投与：500mg/日 5-10mLの局方注射用水で溶解する。</p> <p>関節内投与：500mg/日 最大5mLの局方注射用水又は無菌の0.5%塩酸プロカイン溶液で溶解する。</p> <p>腹部手術における局所投与：手術後の創傷感染を防ぐため、1g（無菌粉末）を腹膜外創傷又は筋肉層に散布する。</p> <p>小児（10歳以下）： <u>成人の通常用量の半分とする。推奨用量は目安である。重症感染症の場合は、上記用量より増量することもある。</u></p>
承認年月（又は英国における開発の有無）	Meiji Seika ファルマ株式会社では要望内容に該当する英国における海外臨床試験は実施されておらず、また、承認年月についても確認することは出来なかった。

備考	特記事項なし
3) 独国 Ampicillin-ratiopharm® 5.0g (Ampicillin-Natrium)	
効能・効果	<p>Ampicillin-ratiopharm® 5.0g は細菌性感染治療のための薬剤（抗生物質）である。</p> <p>Ampicillin-ratiopharm® 5.0g は、様々な身体部位における様々な重症度の ABPC に感性的細菌が原因となる感染の治療に使用する。</p> <p>これら感染には以下が該当する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・脳髄膜、心臓弁膜、骨髄の感染並びに敗血症（いわゆる菌血症）、特に ABPC に感性的のインフルエンザ菌、腸球菌属、<u>リステリア</u>の場合（場合によっては、他の抗生物質との併用で用いる） ・耳鼻咽喉領域の感染 ・百日咳を含む気道下部の感染 ・腎臓及び泌尿器の感染 ・生殖器官の感染 ・胆嚢及び胆道の感染 ・消化器系の感染 ・皮膚及び軟部組織の感染 ・目の領域の感染 ・（持続排菌者の防疫を含む）腸チフスによる感染で、フルオロキノロンが使用できない場合 ・リステリア モノサイトゲネスによる感染（例えば、流行性感冒に類似の疾患症状並びに敗血症或いは髄膜炎の症状を伴う伝染病） <p>重症の場合、筋注より静注を優先させる必要がある。</p>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・大人、6歳以上の子供は1日に（2-）3-4回、ABPC1.5-6gを投与すること。1日当たりの投与量は最大15gとする。 ・6歳未満の幼児は（2-）3-4回、ABPC100mg/kgを投与すること（例外として200-400mg/kg）。髄膜炎の場合には1日当たりの投与量は（2-）3-4回200-400mg/kgを推奨する。
承認年月（又は独国における開発の有無）	Meiji Seika ファルマ株式会社では要望内容に該当する独国における海外臨床試験は実施されておらず、また、承認年月についても確認することは出来なかった。
備考	特記事項なし
4) 仏国 Totapen (Ampicillin)	
効能・効果	<p>本剤の適応症は、感受性菌に起因する感染で特に以下の感染部位に限定される。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 呼吸器系

	<ul style="list-style-type: none"> - 耳鼻咽喉系及び口腔系 - 腎・泌尿生殖器系 - 婦人科系 - 消化器系及び胆管 - 髄膜 - 敗血症及び心内膜炎 <p>抗菌剤の適切な使用については、公的機関が推奨する事項を考慮すること。</p>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> - 成人 2g/24時間 - 小児、乳児 50mg/kg/24時間を2分割（朝、夜）投与（注射）
承認年月（又は仏国における開発の有無）	Meiji Seika ファルマ株式会社では要望内容に該当する仏国における海外臨床試験は実施されておらず、また、承認年月についても確認することは出来なかった。
備考	特記事項なし

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

要望内容について、Meiji Seika ファルマ株式会社で実施し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

「2. 要望内容における医療上の必要性について」の項で、敗血症、細菌性髄膜炎及び細菌性肺炎が重篤性の観点から「ア. 生命に重大な影響のある疾患」と考えられること、及び有用性の観点から ABPC が「ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると考えられたため、以下に敗血症、細菌性髄膜炎及び細菌性肺炎を中心に報告状況（国内外）を記載する。

1) 海外

PubMed で以下の検索式により、ABPC 単剤使用の論文を中心に、要望されている適応症（小児）の中で、細菌性髄膜炎、敗血症及び細菌性肺炎に絞り、論文を抽出した。その結果、細菌性髄膜炎、敗血症及び細菌性肺炎で、それぞれ 56 件、42 件及び 36 件の論文が抽出された。これらの中で、関連深い論文について結果（投与量、有効性、安全性等）を表 5.1-表 5.12 にまとめ、内容の要約を記載した。

<Pub-Med 検索式>

① “meningitis”[All Fields] AND “ampicillin”[Substance Name] AND (“humans”[MeSH

Terms] AND Clinical Trial[ptyp] AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms]))

検索結果：56 件

② “septicaemia” [All Fields] OR “sepsis” [MeSH Terms] OR “sepsis” [All Fields] OR “septicemia” [All Fields] OR “Septicemia” [All Fields] AND “ampicillin”[Substance Name] AND (“humans”[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp] AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms]))

検索結果：42 件

③ (“pneumonitis”[All Fields] OR “pneumonia”[All Fields]) AND “ampicillin”[Substance Name] AND (“humans”[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp] AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms]))

検索結果：36 件

1) -①髄膜炎

髄膜炎を対象とした比較試験では、生後1カ月以上の患児に対し、1日量として ABPC150-400mg/kg の1日3-4回の分割投与とペニシリンG (PCG) 20万-400万単位やクロラムフェニコール (CP) 100mg/kg 等を対照に、主要評価項目として死亡率を比較検討した結果が報告されている。

表 5.1 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：髄膜炎-1

No	論文タイトル		
	対象疾患	臨床効果	雑誌名
	年齢幅		
	用法・用量	細菌学的効果	国名
	症例数	安全性	著者名
	Ampicillin in the treatment of bacterial meningitis		
	髄膜炎	死亡 ABPC 群: 1 例/41 例 (2.4%) 予測可能 1 例 予測不可能 0 例 コントロール群: 4 例/38 例 (10.5%)	Antimicrobial agents and chemotherapy 1966; 47-52 ⁸⁾
	1 カ月以上 16 歳以下	予測可能 2 例 予測不可能 2 例	
1	ABPC 群： 1 日 400mg/kg 4 時間毎 コントロール群： CP1 日 100mg/kg 又は PCG 高用量 (200 万単位) 又は両剤	ABPC 群存続菌 (髄液)： 肺炎球菌 1 株 (1 例/4 例) インフルエンザ菌 1 株 (1 例/21 例) 再検出菌 (髄液)：なし コントロール群存続菌 (髄液)： 肺炎球菌 1 株 (1 例/6 例) インフルエンザ菌 1 株 (1 例/20 例) 再検出菌 (髄液)： 髄膜炎菌 1 株 インフルエンザ菌 2 株	カナダ
	ABPC 群：41 例 コントロール群：38 例	ABPC 群： 発疹 6 例、胃腸障害 3 例 コントロール群： 発疹 2 例、胃腸障害 1 例	P. C. Fleming, et al

(要約) ABPC 400mg/kg/日に対し、CP 100mg/kg/日又は PCG 高用量 (200 万単位) を対照薬として比較した結果、ABPC 群では 41 例中死亡 1 例 (2.4%)、対照薬群では 38 例中死亡 4 例 (10.5%) であった。

表 5.2 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：髄膜炎-2

No	論文タイトル		
	対象疾患	臨床効果	雑誌名
	年齢幅		
	用法・用量	細菌学的効果	国名
	症例数	安全性	著者名
2	Experience with ampicillin in bacterial meningitis		
	髄膜炎 2カ月以上の小児	死亡： ABPC 群 16/192 (8.3%) 対照群 31/261 (11.8%)	Antimicrobial agents and chemotherapy 1965 5; 610-617 ⁹⁾
	ABPC 投与群： 150mg/kg/日（初期投与 200mg/kg/日） 対照群： CP 100mg/kg/日（初期投与 133mg/kg/日） 又は及び PCG 150mg/kg/ 日（初期投与 200mg/kg/日）	24時間後のCSF中の菌存続： ABPC 投与群：0% 対照群：3.8% (<i>H. influenzae</i> 、 <i>S. pneumoniae</i> 等)	米国
541例	静脈炎： ABPC 群 32例 (16.7%) 対照群 39例 (15.0%) 発疹： ABPC 群 18例 (9.4%) 対照群 20例 (7.7%) 好酸球増多： ABPC 群 20例 (10.4%) 対照群 18例 (6.9%) 他の血球異常： ABPC 群 7例 (3.6%) 対照群 23例 (8.8%)	Mathies AW Jr., et al	

(要約) ABPC 150mg/kg/日に対し、CP 100mg/kg/日又は PCG 150mg/kg/日を対照薬として比較した結果、ABPC 群では 192 例中死亡 16 例 (8.3%)、対照薬群では 261 例中死亡 31 例 (11.8%) であった。

表 5.3 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：髄膜炎-3

No	論文タイトル		
	対象疾患	臨床効果	雑誌名
	年齢幅		
	用法・用量	細菌学的効果	国名
	症例数	安全性	著者名
3	Ampicillin compared with penicillin and chloramphenicol combined in the treatment of bacterial meningitis		
	髄膜炎 3歳-55歳（詳細不明）	死亡 ABPC 群：19/94 (20%) PCG+CP 群：17/93 (18%)	Journal of tropical medicine and hygiene 1972 75(8); 154-157 ¹⁰⁾
	ABPC 群： ABPC 150mg/kg/日 PCG+CP 群： PCG 25万単位/kg/日 + CP 60mg/kg/日	各検出菌での死亡率 ABPC 群： 髄膜炎菌 4/36 例 (11%) 肺炎球菌 6/19 例 (31%) インフルエンザ菌 1/6 例 (17%) 混合 5/26 例 (19%) PCG+CP 群： 髄膜炎菌 3/24 例 (12%) 肺炎球菌 5/17 例 (29%) インフルエンザ菌 2/9 例 (22%) 混合 5/38 例 (14%)	エジプト
ABPC 群：94例 PCG+CP 群：93例	ABPC 群： 発疹（例数不明） PCG+CP 群： 溶血性貧血 2例（死亡）、発疹（例数不明）	N. I. Girgis, et al.	

(要約) ABPC 150mg/kg/日に対し、PCG 25万単位/kg/日及び CP 60mg/kg/日を対照薬として比較した結果、ABPC 群では 94 例中死亡 19 例 (20%)、対照薬群では 93 例中死亡 17 例 (18%) であった。

表 5.4 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：髄膜炎-4

No	論文タイトル		
	対象疾患	臨床効果	雑誌名
	年齢幅		
	用法・用量	細菌学的効果	国名
	症例数	安全性	著者名
4	Ampicillin-Cloxacillin in purulent meningitis		
	髄膜炎	回復 ・ABPC-MCIPC 群：7/12 例（後遺症あり 2 例） ・PCG-CP 群：7/12 例（後遺症あり 2 例） 死亡 ・ABPC-MCIPC 群：5/12 例（回避不可 3 例） ・PCG-CP 群：5/12 例（回避不可 2 例）	Paediatrica Indonesiana 1972 12; 241-250 ¹¹⁾
	≤2 歳：21 例 >2 歳：3 例		
	ABPC-クロキサシリン (MCIPC) 群： ABPC 200mg/kg/日 + MCIPC 100mg/kg/日 分 3 PCG-CP 群： PCG 20 万-40 万単位 4 時間毎 + CP 100mg/kg/日 分 3	各検出菌での回復例数 ・ABPC-MCIPC 群： インフルエンザ菌 3/4 例 肺炎球菌：1/1 例 その他不明又は未検出：3/7 例 ・PCG-CP 群： インフルエンザ菌：1/1 例 その他不明又は未検出：6/11 例	インドネシア
ABPC-MCIPC 群：12 例 PCG-CP 群：12 例	記載なし	L. Partana, et al.	

(要約) ABPC 200mg/kg/日及び MCIPC 100mg/kg/日を 3 分割投与する群に対し、PCG 20 万-40 万単位 4 時間毎及び CP 100mg/kg/日 3 分割投与群を対照薬として比較した結果、ABPC-MCIPC 群では 12 例中 7 例が回復し、うち後遺症あり 2 例、後遺症なし 5 例、PCG-CP 群では 12 例中 7 例が回復し、うち後遺症あり 2 例、後遺症なし 5 例と全く同等であった。

表 5.5 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：髄膜炎-5

No	論文タイトル		
	対象疾患	臨床効果	雑誌名
	年齢幅		
	用法・用量	細菌学的効果	国名
	症例数	安全性	著者名
5	Ampicillin dosage in bacterial meningitis with special reference to Haemophilus influenzae		
	髄膜炎	(インフルエンザ菌 type B 群) 死亡率：低用量群 (8.1%) 高用量群 (4.4%) 生存 (後遺症あり)： 低用量群 (10.8%) 高用量群 (18.9%) 生存 (後遺症なし)： 低用量群 (81.1%) 高用量群 (76.7%)	Antimicrobial agents and chemotherapy 1979 16(2); 198-202 ¹²⁾
	(インフルエンザ菌 type B 群) ≤11 カ月：44 例 >12 カ月：38 例		
ABPC 低用量群： 150mg/kg/日 分 6 ABPC 高用量群： 400mg/kg/日 分 6	記載なし	米国	
(インフルエンザ菌 type B 群) ABPC 低用量群：37 例 高用量群：45 例	(インフルエンザ菌 type B 群) 低用量群：好中球減少 1 例 好酸球増多 (32%)、発疹 3 例 高用量群：好中球減少 2 例 好酸球増多 (47%)、発疹 7 例	Greene G.R., et al.	

(要約) Type B インフルエンザ菌による髄膜炎を対象に、ABPC の低用量 (150mg/kg/日) 投与と高用量 (400mg/kg/日) 投与を比較した結果、高用量投与の死亡率は 4.4%、後遺症の発現率 18.9%であったのに対し、低用量投与の死亡率は 8.1%、後遺症の発現率は 10.8%であった。

表 5.6 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：髄膜炎-6

No	論文タイトル		
	対象疾患	臨床効果	雑誌名
	年齢幅		
	用法・用量	細菌学的効果	国名
	症例数	安全性	著者名
6	Long-acting chloramphenicol versus intravenous ampicillin for treatment of bacterial meningitis 細菌性髄膜炎	一次評価 (4日後死亡率) ・CP群：28.0% ・ABPC群：24.5% 二次評価 (4日後治療失敗例) ・CP群：50.4% ・ABPC群：43.4%	Lancet 1991 338; 862-866 ¹³⁾
	全体 <1歳：205例 1-2歳：59例 3-9歳：138例 ≥10歳：126例 CP群： 100mg/kg (最大用量3g)、0時間及び48時間 ABPC群： 200mg/kg/日、分4、6時間ごと、8日間	各検出菌別病死率 (全体) ・髄膜炎菌：21/161 (13%) ・インフルエンザ菌 typeB：48/133 (36.1%) ・肺炎球菌：77/115 (67%)	フランス
	CP群：254例 ABPC群：274例	記載なし	B. Pécoul, et al.

(要約) ABPC 200mg/kg/日 分4、6時間毎 8日間投与に対し、CP 100mg/kg (最大用量 3g) を対照薬として比較した結果、4日後死亡率は ABPC 群では 274 例中 24.5%、CP 群では 254 例中 28.0%であった。また、4日後治療失敗率は ABPC 群 43.4%、CP 群 50.4%であった。

1) -②敗血症

敗血症を対象とした比較試験では、ABPC と他剤を併用している試験が大部分を占めていた。試験方法は、ABPC 25-100mg/kg の 1 日 2 回投与とセフェム系薬あるいは AGs を併用した群について、他の組合せ薬併用群等を対照にしており、主要評価項目として死亡率を比較検討した結果が報告されている。

表 5.7 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：敗血症-1

No	論文タイトル		
	対象疾患	臨床効果	雑誌名
	年齢幅		
	用法・用量	細菌学的効果	国名
	症例数	安全性	著者名
6	A comparison of ceftazidime and aminoglycoside based regimens as empirical treatment in 1316 cases of suspected sepsis in the newborn 髄膜炎/敗血症	①CAZ 群：85/88 (97%) AGs+ABPC：91/91 (100%) ②CAZ+ABPC 群：139/142 (98%) AGs+ABPC：129/137 (94%)	Eur J Pediatr 1992 151; 876-884 ¹⁴⁾
	新生児 (29 日未満)		
7	セフトラジジム (CAZ)： 50mg/kg、1日 2-3 回 ABPC：100mg/kg、1日 2-3 回 GM/トブラマイシン： 2.5mg/kg、8-18 時間毎 アミカシン (AMK)： 7.5mg/kg、12 時間毎	(起炎菌判明症例の臨床効果) ①CAZ：16/23 (70%) AGs+ABPC：16/21 (76%) ②CAZ+ABPC：21/21 (100%) AGs+ABPC：16/26 (62%)	欧州 12 カ国
	①CAZ 群：100 例 AGs+AMP 群：99 例 ②CAZ+AMP 群：145 例 AGs+AMP 群：145 例	重篤な副作用なし AGs+ABPC 群：腎機能低下により投与中止 1 例	Louvois JD, Dagan R, et al.

(要約) 非盲検ランダム化多施設共同比較試験で、新生児の髄膜炎/敗血症に対し、ABPC (100mg/kg/回、1日 2-3 回) を CAZ あるいは AGs と併用し、両群間あるいは CAZ 単独群と有効性を比較した。その結果、起炎菌が判明症例での臨床効果は、CAZ 単独と ABPC+AGs を比較した場合はそれぞれ 69.6% (16/23) 及び 76.2% (16/21)、CAZ+ABPC と ABPC+AGs を比較した場合はそれぞれ 100% (21/21) 及び 61.5% (16/26) であり、CAZ+ABPC 群において優れていたことを報告している。

表 5.8 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：敗血症-2

No	論文タイトル		
	対象疾患	臨床効果	雑誌名
	年齢幅		
	用法・用量	細菌学的効果	国名
	症例数	安全性	著者名
8	Letters to the editor: Neonatal sepsis in Turkey: the comparison between penicillin plus aminoglycoside and ampicillin plus third-generation cephalosporin chemotherapies		
	敗血症	ABPC+第3世代セフェム系薬群： 35/40 (87.5%)、死亡5例	Journal of tropical pediatrics 1990 36(8); 200 ¹⁵⁾
	新生児	ペニシリン+AGs群： 18/33 (54.5%)、死亡15例	
	記載なし	記載なし	トルコ
	ABPC+第3世代セフェム系薬 (CTX、CTRX) : 40 症例 ペニシリン+AGs [ゲンタマイシン (GM)、ネチルマイシン、ドブラマイシン] : 33 症例	有害事象記載なし	Gokalp AS and Oguz A

(要約) 新生児の敗血症に対して、ABPC 及び第三世代セフェム系薬との併用群とペニシリン及び AGs との併用群を比較した結果、ABPC 及び第三セフェム系薬併用群では 40 例中 5 例死亡 (生存率 87.5%)、ペニシリン及び AGs 併用群では 33 例中 15 例死亡 (生存率 54.5%) であった。

表 5.9 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：敗血症-3

No	論文タイトル		
	対象疾患	臨床効果	雑誌名
	年齢幅		
	用法・用量	細菌学的効果	国名
	症例数	安全性	著者名
9	Ranodimized trial using piperacillin versus ampicillin and amikacin for treatment of premature neonates with risk factors for sepsis		
	敗血症	死亡率： ABPC+AMK : 13.8% PIPC : 8.5%	Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989 8; 241-244 ¹⁶⁾
	早産の新生児	感染による死亡率： ABPC+AMK : 2/196 (1.0%) PIPC : 3/200 (1.5%)	
	ABPC 50mg/kg+AMK 7.5mg/kg 12 時間ごとに静注 平均投与日数 : 5.1 日 ピペラシリン (PIPC) 50mg/kg +プラセボ 12 時間ごとに静注 平均投与日数 : 5.1 日	記載なし	カナダ
ABPC+AMK : 196 例 PIPC : 200 例	記載なし	O. Hammerberg, et al	

(要約) 盲検ランダム比較試験で、早産の新生児に対して、ABPC 50mg/kg 及び AMK 7.5mg/kg を 12 時間毎に併用静注した群と PIPC 50mg/kg を 12 時間毎に静注した群を比較した結果、ABPC 及び AMK 併用投与群では 196 例中 13.8% (27/196) の死亡率、PIPC 群では 200 例中 8.5% (17/200) の死亡率であった。また、感染による死亡率は ABPC 及び AMK 併用投与群では 1.0% (2/196)、PIPC 群では 1.5% (3/200) であった。

表 5.10 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：敗血症-4

No	論文タイトル		
	対象疾患	臨床効果	雑誌名
	年齢幅		
	用法・用量	細菌学的効果	国名
症例数	安全性	著者名	
10	Comparison between the combination of azlocillin-gentamicin and ampicillin-gentamicin in the treatment of a nursery population		
	敗血症	・ ABPC-GM 群：15/30 例で原因菌判明。うち 6 例 (40%) で臨床的改善を認めず。1 例死亡。 ・ アズロシリン-GM 群：10/28 例で原因菌判明。うち 1 例 (10%) で臨床的改善を認めず。1 例死亡。	Israel Journal of Medical Science 1983 19; 1009-1015 ¹⁷⁾
	新生児 ・ ABPC-GM 群の平均体重：2155 g ・ アズロシリン-GM 群の平均体重：1925 g	記載なし	イスラエル
	・ ABPC 及びアズロシリン：25mg/kg、1 日 2 回、60-90 分で点滴静注 ・ GM：2.5mg/kg、ABPC 又はアズロシリンと同時に 20 分で点滴静注		
	ABPC-GM 群：30 症例 アズロシリン-GM 群：28 症例	・ 白血球減少及び血小板減少が少数例 ・ 点滴部位静脈炎 1 例	D. Fogel, et al

(要約) 新生児の敗血症に対して、ABPC 25mg/kg を 1 日 2 回 60-90 分間で静注と同時に GM 2.5mg/kg を 20 分間で静注した群とアズロシリン 25mg/kg を 1 日 2 回 60-90 分間で静注と同時に GM 2.5mg/kg を 20 分間で静注した群を比較した。その結果、原因菌が判明した ABPC+GM 群 15/30 例及びアズロシリン+GM 群 10/28 例において、それぞれ 6 例及び 1 例で臨床的改善が認められなかった。

1) -③肺炎

小児の肺炎を対象とした比較試験では、1 日量として ABPC 100-200mg/kg の 1 日 4 回の分割投与に対し、主に CP を対照に、主要評価項目として治癒率や治療失敗率を比較検討した結果が報告されている。

表 5.11 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：肺炎-1

No	論文タイトル		
	対象疾患	臨床効果	雑誌名
	年齢幅		
	用法・用量	細菌学的効果	国名
症例数	安全性	著者名	
11	Effectiveness of ampicillin and combination of penicillin and chloramphenicol in the treatment of pneumonias: randomized controlled trial		
	肺炎	治癒率 (プライマリー) ・ ABPC 群： 42/52 (80.8%) ・ PCG/CP 群：44/49 (89.8%) 治癒までの日数、多呼吸日数、うめき声日数、解熱日数 (セカンダリー) ・ ABPC 群： 5.64、3.81、3.20、4.48 ・ PCG/CP 群： 5.78、3.52、2.44、4.71	Indian pediatrics 1996 33; 813-816 ¹⁸⁾
	5 カ月-4 歳 平均月齢： ・ ABPC 群：14.21±9.16 カ月 ・ PCG/CP 群：15.89±10.47 カ月		
	ABPC 群： ABPC 100mg/kg/日 (分 4) PCG/CP 群： PCG 100,000units/kg/日 (分 4) + CP 100mg/kg/日 (分 4)	記載なし	インド
	・ ABPC 群：52 例 ・ PCG/CP 群：49 例	有害事象なし	N.Deivanayagam, et al

(要約) ランダム化比較試験で、生後 5 カ月-4 歳の小児肺炎に対して、ABPC 100mg/kg/日 (分 4) 群と、PCG 10 万単位/kg/日 (分 4) 及び CP 100mg/kg/日 (分 4) を併用した群を対照として、治癒率を比較した結果、ABPC 群では 80.8% (42/52) の治癒率、対照薬群では 89.8% (44/49) の治癒率であった。

表 5.12 ABPC の小児感染症に対する効果に関する海外論文例：肺炎-2

No	論文タイトル		
	対象疾患	臨床効果	雑誌名
	年齢幅		
	用法・用量	細菌学的効果	国名
	症例数	安全性	著者名
12	Chloramphenicol versus ampicillin plus gentamicin for community acquired very severe pneumonia among children aged 2-59 months in low resource settings: multicentre randomized controlled trial (SPEAR study)		
	重症肺炎	一次評価(5日後治療失敗例) ・ ABPC/GM 群 : 54/479 例 (11%) ・ CP 群 : 77/479 例 (16%)	British Medical Journal 2008 336; 80-84 ¹⁹⁾
	2カ月齢-59カ月齢(5歳未満)		
	ABPC/GM 群 : ABPC : 200mg/kg/日、分4、6時間ごと+GM: 7.5mg/kg/日、分1 CP 群 : CP 75mg/kg/日、分3、8時間ごと	記載なし	バングラディシュ、エクアドル、インド、メキシコ、パキスタン、イエメン、ザンビア
	ABPC/GM 群 : 479 例 CP 群 : 479 例	重篤な副作用 CP 群 : 1 例	Rai Asghar, et al

(要約) 多施設ランダム化比較試験で、生後2カ月4歳の小児肺炎に対して、ABPC 200mg/kg/日(分4)及びGM 7.5mg/kg/日(分1)を併用した群について、CP 75mg/kg/日(分3)投与群を対照として、5日後の治療失敗率を比較した結果、ABPC及びGM併用群では11%(54/479)、対照のCP群では16%(77/479)であった。

1) -④その他の感染症

小児の各種感染症として、軟部組織感染症、関節炎、肺炎、中耳炎、扁桃炎、尿路感染症、腸炎、敗血症、心内膜炎、腹膜炎等を対象とし、ABPCと他剤を併用した治療法の有効性を報告する論文が認められている。

i) Maria A. Umaña, et al., Evaluation of aztreonam and ampicillin vs. amikacin and ampicillin for treatment of neonatal bacterial infections. The pediatric infectious disease journal 1990 9(3); 175-180²⁰⁾

小児の各種感染症(気管支肺炎、壊死性腸炎、軟部組織感染、尿路感染)147例に対し、ABPC 1回50mg/kgを1日2-4回とAMK 1回7.5-10mg/kgを1日2-3回併用した群とABPC 1回50mg/kgとアズトレオナム(AZT) 1回30mg/kgを1日2-4回併用した群を死亡率及び治療失敗率を主要評価項目として比較検討した。原疾患を基にした敗血症による死亡率はABPC/AMK群は21.9%(7/32)、ABPC/AZT群は7.1%(2/28)であった。また治療失敗率はABPC/AMK群は28.1%(9/32)、ABPC/AZT群は7.1%(2/28)であった。

1) -⑤安全性

安全性については、発疹、投与部位の痛み、静脈炎、下痢、胃腸障害、発熱、白血球減少、好中球減少、好酸球増多、血小板減少等が報告されている^{8)-10),12),20)-23)}が、いずれも大きな問題としては捉えられていない。

2) 国内

JAPICで以下の検索式により、疾患の重篤性及び医療上の有用性の観点から、要望されている適応症(小児)の中で、細菌性髄膜炎、敗血症及び細菌性肺炎に関する論文を中心に抽出した。その結果、細菌性髄膜炎、敗血症及び細菌性肺炎で、それぞれ16件、20件及び39件の論文が抽出された。これらの中で、特に重要と考えられる文献については、論文名を記載し、その内容について簡潔に記載した。

<JAPIC 検索式>

① JST シソーラスブラウザ ("アンピシリン" OR "アミノベンジルペニシリン" OR "アミベニックス" OR "アムシル" OR "アルペン" OR "アンピシリン" OR "オムニペン" OR "シンペニン" OR "ソルシリン" OR "ピクシリン" OR "ピノタール" OR "プリンシペン" OR "ペントレックス" OR "ペンブリチン" OR " (アミノフェニルメチル) ペニシリン" OR "ABPC" OR "AY - 6108" OR "BRL - 1341" OR "D - α - アミノベンジルペニシリン" OR "アンピシリン三水合物" OR "アンピシリンナトリウム")
AND JST シソーラスブラウザ ("ヒト")
AND JST シソーラスブラウザ ("子供" OR "チャイルド" OR "子" OR "小児")
AND JST シソーラスブラウザ ("静脈内投与" OR "経静脈投与" OR "静注" OR "静注投与" OR "静脈内注射" OR "静脈投与" OR "静脈注射")

NOT キーワード (症例報告)
 AND 記事区分 (原著論文(a1))
 AND JST シソーラスブラウザ ("髄膜炎" OR "脳膜炎")
 OR キーワード (meningitis)

② JST シソーラスブラウザ ("アンピシリン" OR "アミノベンジルペニシリン" OR "アミペニックス" OR "アムシル" OR "アルペン" OR "アンピシリン" OR "オムニペン" OR "シンペニン" OR "ソルシリン" OR "ピクシリン" OR "ピノタール" OR "プリンシペン" OR "ペントレックス" OR "ペンブリチン" OR " (アミノフェニルメチル) ペニシリン" OR "A B P C" OR "A Y - 6 1 0 8" OR "B R L - 1 3 4 1" OR "D - α - アミノベンジルペニシリン" OR "アンピシリン三水和物" OR "アンピシリンナトリウム")
 AND JST シソーラスブラウザ ("ヒット")
 AND JST シソーラスブラウザ ("子供" OR "子" OR "小児")
 AND JST シソーラスブラウザ ("静脈内投与" OR "経静脈投与" OR "静注" OR "静注投与" OR "静脈内投薬" OR "静脈内注射" OR "静脈投与" OR "静脈投薬" OR "静脈注射" OR "静脈注射投与" OR "静脈注射投薬")

NOT キーワード (症例報告)
 AND 記事区分 (原著論文(a1))
 AND JST シソーラスブラウザ ("敗血症" OR "敗血病")
 OR キーワード (sepsis)

③ JST シソーラスブラウザ ("アンピシリン" OR "アミノベンジルペニシリン" OR "アミペニックス" OR "アムシル" OR "アルペン" OR "アンピシリン" OR "オムニペン" OR "シンペニン" OR "ソルシリン" OR "ピクシリン" OR "ピノタール" OR "プリンシペン" OR "ペントレックス" OR "ペンブリチン" OR " (アミノフェニルメチル) ペニシリン" OR "A B P C" OR "A Y - 6 1 0 8" OR "B R L - 1 3 4 1" OR "D - α - アミノベンジルペニシリン" OR "アンピシリン三水和物" OR "アンピシリンナトリウム")
 AND JST シソーラスブラウザ ("ヒット")
 AND JST シソーラスブラウザ ("子供" OR "チャイルド" OR "子" OR "小児")
 AND JST シソーラスブラウザ ("静脈内投与" OR "経静脈投与" OR "静注" OR "静注投与" OR "静脈内注射" OR "静脈投与" OR "静脈注射")

NOT キーワード (症例報告)
 AND 記事区分 (原著論文(a1))
 AND JST シソーラスブラウザ ("肺炎")

2) -①髄膜炎

藤本佳夫、他、当院小児科における化膿性髄膜炎の経験—最近20年における推移—。津山中病医誌 2002 14(1); 3-7²⁴⁾

藤本らによる平成11年12月から12年11月までの1年間に小児化膿性髄膜炎7例を対

象とした臨床検討では、基本的に ABPC と CTRX を併用した。そのうち2例で水頭症及び左脳半球の萎縮が認められたが全例救命することができたと報告されている。

2) -②敗血症

藤井良知、他、新生児、未熟児における Aztreonam の薬動力学的並びに臨床的検討 第II報 Aztreonam 及び Ampicillin 併用投与による有効性及び安全性の検討。The Japanese journal of antibiotics 1990 XLIII-3; 563-578²⁵⁾

8例の敗血症(菌検出例)及び9例の敗血症疑い(原因菌不明)に対して ABPC<40-150mg/kg/日と AZT<40-150mg/kg/日を1日2-3回に分けて静注又は点滴静注にて併用投与し、敗血症7例(7/8)、敗血症疑い8例(8/9)において有効性を認めたことが報告されている。

2) -③肺炎

小児及び新生児の肺炎に対し、主に ABPC と他剤との併用又は合剤での治療法について、高い有効性を報告する論文が発表されている。

i) 武田紳江、他、小児肺炎における初期抗菌薬としての Ampicillin の有効性について。日本小児科学会雑誌 2008 112(7); 1081-1087²⁶⁾

武田らは小児肺炎における初期治療薬としての ABPC の有効性について検討した。ABPC 100mg/kg/日分3静注を初期治療薬として使用した218例の有効率は89.9%(196/218)、原因菌が判明した101例の ABPC の有効率は86.1%であった。原因菌別ではインフルエンザ菌による肺炎の有効率は82.5%、βラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌(BLNAR: β-lactamase-negative ampicilli-resistant *H. influenzae*)でも72.4%の有効率を示し、肺炎球菌では91.9%であった。以上より小児肺炎の初期治療薬として ABPC は有効であると報告している。

ii) 本廣孝、他、新生児、未熟児における Aztreonam 単独療法及び Aztreonam と Ampicillin 併用療法時の基礎的、臨床的検討。The Japanese Journal of antibiotics 1990 43; 503-23²⁷⁾

0生日から79生日の肺炎24例に対して ABPC 39.0-106.4mg/kg/日(平均69.9mg/kg/日)と AZT 16.8-104.5mg/kg/日を1日2-3回静注又は点滴静注(30-60分)にて併用投与し、87.5%(21/24)の有効率であったことが報告されている。

2) -④その他(下気道感染症)

大竹正俊、他、小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004に則り、アンピシリンを主要抗菌薬として治療した下気道感染症の治療結果。仙台市立病院医誌 2007 27;15-19²⁸⁾

2カ月齢から15歳児の急性肺炎あるいは急性気管支炎患者を対象として、小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004に則り治療した検討結果を報告している。それによると、他

剤との併用例を含め ABPC を主要抗菌薬とした治療により、203 例中 190 例 (93.6%) で臨床的改善が得られたと報告している。ABPC 単独で治療を開始した症例は 203 例中 141 例であり、そのうち他の注射用抗菌薬に変更することなく 134 例 (95.0%) で改善が得られたとしている。

2) -⑥安全性

安全性については、他剤と併用した際に、発疹、下痢、顆粒球減少、好酸球増多、血小板増多、血小板減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇、乳酸脱水素酵素 (LDH) 上昇等が報告されている^{25),27)}が、大きな問題としては捉えられていない。

3) 薬物動態

ABPC と SBT は、併用投与時に、お互いの薬物動態に影響を与えないことが知られている²⁹⁾ことから、PubMed で以下の検索式により、SBT/ABPC 投与時の ABPC の薬物動態情報を検索した。その結果、73 件の薬物動態に関する論文が検索された。これら 73 件中 11 件を関連深い論文と判断し、薬物動態に関する記述 (下記) に引用した。

<Pub-Med 検索式>

("ampicillin"[MeSH Terms] OR "ampicillin"[All Fields]) AND
("pharmacokinetics"[Subheading] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR
"pharmacokinetics"[MeSH Terms]) AND pediatric[All Fields]

検索結果 : 73 件

i) Milap C. Nahata et al. Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in pediatric patients.

Antimicrob. Agents Chemother 1999; 43: 1225-1229³⁰⁾

米国人の小児 (1-12 歳、n=28) に SBT/ABPC (1:2) を 37.5-75mg/kg (平均投与量 66.5mg/kg)、持続静脈内投与 (点滴時間 15-40 分) した時の血清中濃度 (Fig. 5-1) をモデル非依存的に解析したときの平均薬物動態パラメータは、年齢区分 (1-6 歳 : n=10、6.1-10 歳 : n=9、10.1-12 歳 : n=9) によって差は認められず、クリアランス (CL) は 4.31-5.11mL/min/kg、定常状態の分布容積 (V_{dss}) は 0.30-0.34L/kg、最終相の半減期 (T_{1/2z}) は 0.72-0.85hr であった。

ii) 佐藤吉壮 他、小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的検討。Jpn.J Antibiot.

1989; 42: 579-593³¹⁾

iii) 目黒英典 他、小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の臨床的検討。Jpn.J Antibiot.

1989; 42: 612-622³²⁾

iv) 佐藤肇 他、小児科領域における Sulbactam/Ampicillin 静注療法に関する検討。Jpn.J

Antibiot. 1989; 42: 623-638³³⁾

v) 中尾吉邦 他、小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的・臨床的検討。Jpn.J Antibiot.

1989; 42: 639-650³⁴⁾

vi) 中村はるひ 他、Sulbactam/Ampicillin の小児科領域における基礎的、臨床的検討。Jpn.J Antibiot.

1989; 42: 662-674³⁵⁾

vii) 伊藤節子 他、小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の臨床的検討。Jpn.J Antibiot.

1989; 42: 675-685³⁶⁾

viii) 西村忠史 他、小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的並びに臨床的検討。Jpn.J Antibiot.

1989; 42: 687-700³⁷⁾

ix) 春田恒和 他、小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的、臨床的検討。Jpn.J

Antibiot. 1989; 42: 719-724³⁸⁾

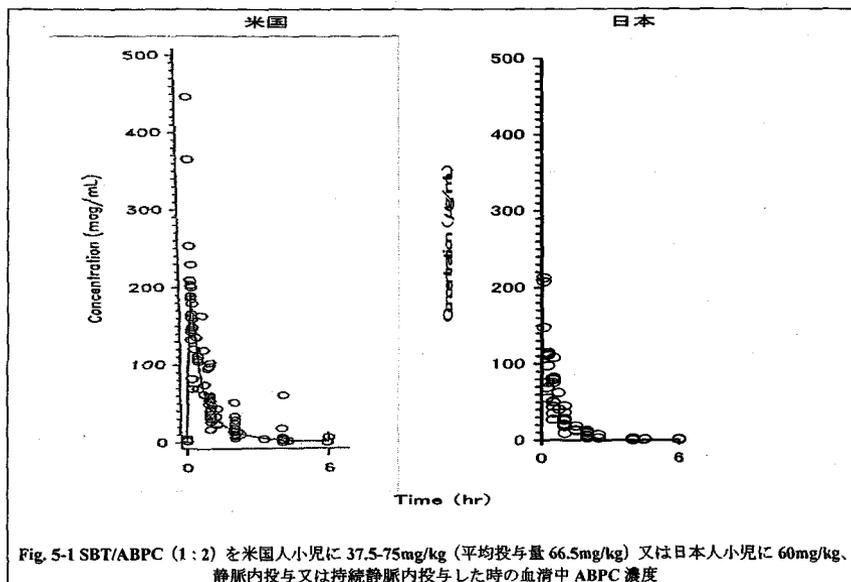
x) 柳島正博 他、小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的検討。Jpn.J Antibiot.

1989; 42: 754-765³⁹⁾

xi) 本廣孝 他、小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的・臨床的検討。Jpn.J

Antibiot. 1989; 42: 773-790⁴⁰⁾

ii) -xi) の 10 報は日本人の小児における SBT/ABPC (1:2) の薬物動態の論文であり、それらをまとめた上で、米国人の小児との比較を考察した。すなわち、日本人の小児 (3 歳-15 歳 3 歳、n=45) に SBT/ABPC (1:2) を 15-60mg/kg、静脈内投与又は持続静脈内投与 (点滴時間 30 又は 60 分) したときの血清中 ABPC 濃度データ³¹⁻⁴⁰⁾から求めた T_{1/2z} は 0.89±0.19hr (平均値±標準偏差) であった。このうち、60mg/kg を静脈内投与又は持続静脈内投与 (点滴時間 30 分) した 10 症例 (1 歳-14 歳 8 歳) における血清中 ABPC 濃度推移は米国人の小児のそれと、ほぼ同様であり、米国人と日本人の ABPC の薬物動態は類似していると考えられた。(Fig. 5-1)。



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

Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告に関する論文は認められなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 教科書	
① Nelson textbook of pediatrics (18 th edition) ⁶⁾	
要因	用法・用量
新生児：生後 ≤ 7 日、体重 ≤ 2000g	ABPC 50mg/kg/日を 12 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
髄膜炎	ABPC 100mg/kg/日を 2 分割して 12 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
体重 > 2000g	ABPC 75mg/kg/日を 3 分割して 8 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
髄膜炎	ABPC 150mg/kg/日を 3 分割して 8 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
新生児：生後 > 7 日、体重 < 1200g	ABPC 50mg/kg/日を 12 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
髄膜炎	ABPC 100mg/kg/日を 2 分割して 12 時間毎に静脈内又は筋肉内投与

体重 1200-2000g	ABPC 75mg/kg/日を 3 分割して 8 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
髄膜炎	ABPC 150mg/kg/日を 3 分割して 8 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
体重 > 2000g	ABPC 100mg/kg/日を 4 分割して 6 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
髄膜炎	ABPC 200mg/kg/日を 4 分割して 6 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
小児	ABPC 100-200mg/kg/日を 4 分割して 6 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
髄膜炎	ABPC 200-400mg/kg/日を 4-6 分割して 4-6 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
GBS 感染症	
新生児敗血症初期治療	ABPC+AGs
髄膜炎	ABPC 大量投与 (300-400mg/kg/日)
腸球菌	
腸球菌による軽度の局所感染症	ABPC 単剤治療
敗血症、髄膜炎、心内膜炎といった侵襲性感染症 (分離菌が感受性を持つ場合)	ペニシリン又は ABPC と AGs の併用
リステリア菌	
新生児リステリア症、新生児期以降のリステリア症	ABPC 単剤 (100-200mg/kg/日) 4 分割 6 時間毎又は AGs との併用
髄膜炎がある場合	ABPC 単剤 (200-400mg/kg/日) 4 分割 6 時間毎又は AGs の併用
インフルエンザ菌	
感受性のある分離菌に起因すると 思われる感染症	ABPC

② 副鼻腔炎診療の手引き. 日本鼻科学会編 金原出版株式会社 ⁴¹⁾

i) 小児における急性副鼻腔炎の抗菌薬治療 p47-49

小児急性副鼻腔炎に対する抗菌薬治療は、重症度、耐性菌あるいは耐性菌リスクファクターの有無により、以下のような選択が推奨される。

経口抗菌薬治療無効例：注射薬を使用する。すなわち、アンピシリン、セフトリアキソンなどが推奨される。肺炎球菌による重症副鼻腔炎に対しては、カルバペネム系抗菌薬の有効性が高い。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 学会

① 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011.第1版 日本小児呼吸器疾患学会、日本小児感染症学会、2011⁵⁾

i) 肺炎の原因微生物不明時の初期抗菌薬療法 (口絵9、p62表8-10)

年齢群別に原因微生物不明時の初期治療に推奨される抗菌薬を示す。本ガイドライン2004が発刊されてから、現時点において2007年版の初期抗菌薬選択は妥当であるとの評価が得られている。

原因微生物不明時の小児初期抗菌薬療法:

入院、中等症、2カ月-5歳:「ABPC単独もしくはSBT併用の静注あるいはPIPCの静注あるいは広域セフェム薬の静注」

入院、中等症-重症、6歳以上:「ABPC単独もしくはSBT併用の静注あるいはPIPCの静注あるいは広域セフェム薬単独(静注)もしくはマクロライド併用(経口/点滴静注)あるいはテトラサイクリン併用(経口/点滴静注)」

注:トラコーマ・クラミジア感染が考えられる時、マクロライド系薬を併用

マイコプラズマ、肺炎クラミジア感染症が強く疑われる時、マクロライド系薬を併用

テトラサイクリンは8歳までの小児には他剤が使用できないか無効の場合に限る

原則1歳未満は入院

原因菌判明時に適切な抗菌薬に変更

ii) 肺炎の原因菌判明時の抗菌薬選択 (口絵10、p63表8-11)

以下の原因菌の場合にアンピシリンのみが推奨されている。(小児での適応はない)

肺炎球菌(ペニシリン感受性)	アンピシリン	30-40mg/kg/回、3回/日静注
化膿レンサ球菌	アンピシリン	30-40mg/kg/回、3回/日静注
インフルエンザ菌(アンピシリン感受性)	アンピシリン	30-40mg/kg/回、3回/日静注

iii) 肺炎

初期抗菌薬療法を考えるにあたって、合成ペニシリン療法を推奨する理由

ア) 肺炎球菌に対する合成ペニシリン療法^{42),43)}

日本化学療法学会の呼吸器感染症及び敗血症におけるアンピシリン静注のブレイクポイントが肺炎で2 μ g/mLであることから、表在性感染症としての気管支肺感染症に対する抗菌薬療法の有効性、洗浄喀痰から肺炎球菌が常在菌より優位に分離された例を対象に検討したところ、アモキシシリン30-40mg/kg/日の経口投与、アンピシリン80-150mg/kg/日の静注によって対応可能であった。また、PSSP群、PISP群、PRSP群で解熱までの時間を検討したところ、いずれの群でも1日以内に解熱し臨床経過に有意差はなかった。ただし、今後、肺炎球菌の耐性化(MICの上昇、4 μ g/mL以上の

肺炎)には注意を払って対応していく必要があるが、現在のところ耐性化の増加傾向はない。

イ) インフルエンザ菌に対する合成ペニシリン療法⁴⁴⁾

近年、アンピシリン感受性の年毎の低下傾向が認められ、2 μ g/mLの中間感受性株や β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR)が増加し、治療薬選択の面で問題になってきている。2 μ g/mLの中間感受性インフルエンザ菌による気管支肺感染症のうち、肺炎はアンピシリン静注で良好な治療効果が得られ、アンピシリン100.8 \pm 4.9mg/kg/日の静注により、治療開始後解熱までの時間は16.3 \pm 5.4時間で1日以内に解熱しており、小児科領域臨床試験における判定基準に当てはめると全例著効を示すことから、アンピシリン静注で対応可能と判断できる。BLNARに対するペニシリン系抗菌薬の臨床効果は、感受性検査が判明するまでの3-4日間におけるアンピシリン静注(100-110mg/kg/日、分3)で、約80%(34/42)の症例が著効を示し増悪例はなかった。すなわち、BLNARによる気管支肺感染症でも当初はアンピシリン静注でほぼ対応可能である。しかし、不応例や臨床効果が不十分で、抗菌薬の変更が必要になる症例もある。

iv) 「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011」⁵⁾の引用文献から

ア) ペニシリン耐性の判定基準と抗菌薬選択上の問題点⁴²⁾

肺炎球菌による気管支肺感染症の治療の際、アモキシシリン(AMPC)内服、アンピシリン(ABPC)静注の有効性を検討した。急性気管支炎、肺炎いずれも、AMPC内服、ABPC静注で良好な成績が得られ、肺炎ではABPC100mg前後/kg/日・静注で、治療開始後解熱までの時間は1日以内であり、全例著効を示した。急性気管支炎でも通常量の使用で同様の結果が得られ、臨床的に耐性とは判定しがたい。

イ) 気管支肺感染症の治療(入院を要するDRSP肺炎に対する治療)⁴³⁾

呼吸器系に基礎疾患のない例に対してアンピシリン100-150mg/kg/日、分3静注で大部分は対応可能である。

ウ) 入院例(小児肺炎)の初期治療⁴³⁾

菌の新たな多剤耐性を誘導する可能性の低いアンピシリン(30-40mg/kg/回・1日3回静注)で行っている。

② 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル2007. 日本小児感染症学会編¹⁾

i) 新生児・乳児のB群レンサ球菌感染症の治療

B群レンサ球菌感染症:早発型は生後7日以内に起こる新生児感染症で平均生後12時間で発症する。早産児に有意に多い。菌血症・敗血症が60%、肺炎が30%、髄膜炎が10%を占める。遅発型は生後8日から90日までに発症し、平均24生日で発症する。菌血症や髄膜炎が多く、次いで骨関節感染や蜂巣炎がみられる。B群レンサ球菌はすべてペニシリン感受性である。新生児感染症では、併用による相乗効果と抗菌スペクトルを

広げるために、まずアンピシリンとアミノグリコシドを静注で投与する。

敗血症・軟部組織感染症：アンピシリン（150mg/kg/日）+アミノグリコシドで開始。

確定後ペニシリン G（20 万単位/kg/日）

髄膜炎：アンピシリン（300mg/kg/日）+ゲンタマイシンで開始。確定後ペニシリン G（50 万単位/kg/日）

ii) ビリダンス型レンサ球菌

感染性心内膜炎の最も重要な原因菌であり、本邦の原因菌の 49.5%を占める。治療は成人のガイドラインに準拠して、ペニシリン G の大量投与が行われるが、MIC によってはゲンタマイシンを併用する。小児の感染性心内膜炎における薬剤投与量として高度耐性のビリダンス型レンサ球菌（MIC \geq 0.5 μ g/mL）の場合にペニシリン G 代替薬としてアンピシリン 200-300mg/kg/日（4-6 時間毎投与）。

iii) 腸球菌

新生児菌血症・敗血症の起原菌の約 15%を占める。局在性の感染症には、通常アンピシリンが第一選択薬である。敗血症、髄膜炎、感染性心内膜炎などの侵襲的感染症には、ペニシリン又はアンピシリンに加えてアミノ配糖体を併用する。小児用量はビリダンス型レンサ球菌を参照。アンピシリン 200-300mg/kg/日（4-6 時間毎投与）。

iv) 肺炎球菌

小児科領域、特に乳児以降の年齢において、肺炎球菌は敗血症・化膿性髄膜炎の主要原因菌の一つである。化膿性髄膜炎の場合には、わが国においてはその初期治療にセフトキサシム（CTX）+アンピシリンを選択することが過去において標準化されていたが、肺炎球菌性化膿性髄膜炎において無効を示す報告が増加してきている。特に PRSP が原因菌と判明した症例に対しては、その髄腔への移行、抗菌力を考慮してパニペナムを早期に選択することが必要となる。

v) インフルエンザ菌

注射薬に関しては、アンピシリン、スルバクタム/アンピシリン、セフトキサシム、セフトリアキソンなどが推奨されるが、BLNAR に対しては、このほかにピペラシリンの感受性が良好で有効性も高い。気道感染症に対するアンピシリンの用法用量は 100 mg/kg/日静注。

vi) 非チフス性サルモネラ症

米国では第一選択薬はアンピシリンであるが、わが国ではニューキノロン系薬が第一選択として使用される。サルモネラは細胞内寄生性細菌であるため、細胞内移行性が高く殺菌効果も確かめられているニューキノロン系薬が使用され、小児ではノフロキサ

シンを用いる。

vii) リステリア

リステリア菌は中枢神経、消化管、呼吸器、皮膚、眼結膜、生殖器など多くの臓器を侵す。新生児リステリア症には、敗血症型を示す早発型（生後 5 日未満、1-2 日以内が普通）と髄膜炎型を示す遅発型（生後 5 日を超え、平均 14 日）の 2 つの病型がある。主に敗血症、髄膜炎が治療の対象となる。ネルソン小児科学（第 17 版）にはアンピシリンとゲンタマイシンの併用による相乗効果を期待してアンピシリン 200-400mg/kg/日、毎 6 時間、ゲンタマイシン 5-7.5mg/kg/日、毎 8 時間を第一選択薬とし、治療期間は 14-21 日、あるいはそれ以上と記載されている。しかし、わが国で分離されたリステリア（473 株）のアンピシリンに対する感受性は 0.2-1.56 μ g/mL、MIC₅₀：0.78 μ g/mL、MIC₉₀：0.78 μ g/mL で、約 10%の菌が MIC 1 μ g/mL 以上である。

③ 抗菌薬使用の手引き、日本感染症学会/日本化学療法学会編集⁴⁵⁾

i) 化膿性髄膜炎

近年増加傾向にあるリステリア菌に対して、原因菌が判明するまでセフェム系薬とアンピシリンが併用されることが推奨されている。この実状から、小林らはアンピシリンとの併用で髄液移行に悪影響を及ぼさない薬剤としてセフトキサシム、セフトリアキソンを第一選択薬として推奨している。近年 PRSP が高率に検出される。

2) 組織

① Red Book 2009 28th Edition Report of the Committee on Infectious Diseases⁷⁾

要因	用法・用量
低出生体重児 0-4 週齢	
体重<1200g	ABPC 25-50mg/kg を 12 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
新生児：生後 1 週齢未満	
体重 1200-2000g	ABPC 25-50mg/kg を 12 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
体重>2000g	ABPC 25-50mg/kg を 8 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
新生児：生後 1 週齢以上	
体重 1200-2000g	ABPC 25-50mg/kg を 8 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
体重>2000g	ABPC 25-50mg/kg を 6 時間毎に静脈内又は筋肉内投与
新生児期以降の小児：	

軽症・中等症感染症	髄膜炎では多い方の用量を用いる ABPC 100-150mg/kg/日を4分割して静脈内又は筋肉内投与（成人1日2-4g）
重症感染症	ABPC 200-400mg/kg/日を4分割して静脈内又は筋肉内投与（成人1日6-12g）
放線菌症（アクチノミセス症） 解剖学的病型は、顔頸部型、胸部型、腹部型の3つに大別できる。	初期治療としてPCGもしくはABPCの静注が4-6週間にわたって用いられる。
Bacteroides 及び Prevotella 感染症 口腔や呼吸器感染症	抗菌薬の選択は予測及び <i>in vitro</i> の感受性テストの結果による。一般的に口腔や呼吸器の Bacteroides の感染は PCG、ABPC、チカルシリン、PIPC に感受性がある。
大腸菌を含むグラム陰性桿菌 （新生児敗血症及び髄膜炎）	敗血症・髄膜炎が疑われる場合には、最初に ABPC と AGs を投与する。ABPC と多くのグラム陰性桿菌に強い抗菌活性を有するセファロスポリン系抗菌薬の組み合わせでも良い。
リステリア感染症 肺炎・敗血症 髄膜炎	重症感染では、初期治療は ABPC と AGs（一般に GM）の静注投与が推奨される。この併用は ABPC 単独より、 <i>in vitro</i> や <i>L.monocytogenes</i> 感染動物モデルにおいて効果的であった。免疫異常のない患者において、臨床的な治療効果後や軽症例では ABPC が単独投与されることもある。髄膜炎に関連しない侵襲性感染では一般に 10-14 日の治療で十分である。髄膜炎では多くの専門医が 14-21 日間の治療を推奨している。重症な患者や心内膜炎、菱脳炎の患者ではさらに長期の治療が必要である。
髄膜炎菌性感染症 侵襲的髄膜炎菌感染症	髄膜炎を含めた侵襲的な患者では、PCG（25-30 万単位/kg/日、最高 1200 万単位分 4-6 で）を経静脈的に投与すべきである。CTX や CTRX、ABPC は代わりに使用しても良い。
パストツレラ症	選択薬剤はペニシリンである。他に有効

	な薬剤は ABPC、AMPC とクラブラン酸の合剤、セフロキシム、セフポドキシム、ドキシサイクリン、フルオロキノロンなどである。
A 群レンサ球菌感染症 咽頭炎	ペニシリン V はペニシリンアレルギー以外では GAS 咽頭炎治療の選択薬剤である。ABPC、AMPC はしばしばペニシリン V の代わりに使われる。
B 群レンサ球菌感染症	新生児で侵入性 GBS 感染症が疑われるときには ABPC と AGs の併用が第一選択である。 乳児髄膜炎での ABPC の投与量は、日齢 7 日以内の場合 200-300mg/kg/日 分 3 経静脈投与；日齢 7 日以降の場合は 300mg/kg/日 分 4 経静脈投与が推奨される。 感染源のはっきりしない乳児の菌血症の場合、治療は 10 日間続けるべきである。合併症のない髄膜炎の場合 14 日間の治療で通常は十分であるが、経過が遅延した場合や合併症がある場合にはより長い治療期間を要することもある。敗血症性関節炎や骨髄炎は 3-4 週間の治療を要する。心内膜炎や脳室炎では少なくとも 4 週間の治療を要する。
A 群、B 群以外のレンサ球菌と腸球菌感染症	ほとんどのレンサ球菌感染症に対して PCG 単独投与が適切である。心内膜炎のような侵入性腸球菌感染症は ABPC あるいはバンコマイシンと AGs の併用を行う（通常 GM）。しかし AGs は感受性検査で高度耐性と判明すれば中止すべきである。

② The sanford guide to antimicrobial therapy 2011 (41th edition) ³⁾
表 16 小児用量
ペニシリン系-ABPC
mg/kg/日又は mg/kg を指示した頻度で投与する

(髄膜炎患者にはより高用量が必要な場合がある：CID 39：1267，2004 参照)

体重<2000g	
生後 0-7 日	50mg/kg を 12 時間ごとに
生後 8-28 日	50mg/kg を 8 時間ごとに
体重>2000g	
生後 0-7 日	50mg/kg を 8 時間ごとに
生後 8-28 日	50mg/kg を 6 時間ごとに
>生後 28 日	50mg/kg を 6 時間ごとに
[以下に基づき改変：(1) Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy, 2009 J. Bradley & J. Nelson, eds., American Academy of Pediatrics, 2009]	

③ 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト

日本化学療法学会抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会編集⁴⁶⁾

i) 小児感染症治療のポイント p194-204

ペニシリン系薬などに関して米国での標準的な小児への投与量とわが国での標準的な投与量を比較すると、かなりの差が認められる。(例 米国：アンピシリン 100-150mg/kg/日 最大量 4g/日 VS 日本：25-50mg/kg/日 分4 最大量 3g/日)。しかし、実際に臨床現場で投与している量は、わが国においても 100mg/kg/日を基準としており、年長児でなければ、その投与量は、米国と日本では成人の場合ほど違わない。

ii) 小児感染症の代表的疾患と初期治療選択抗菌薬 (小児肺炎)

脱水を伴い全身状態不良の場合や、耐性菌感染などにより経口抗菌薬では十分な臨床効果が得られない場合には、静脈投与を選択する。初期治療薬としてアンピシリン、スルバクタム/アンピシリン、セフトキサシム、セフトリアキソンなどが推奨され、概ね良好な治療成績を上げている。

肺炎 (インフルエンザ菌、肺炎球菌、モラキセラ)：ABPC100mg/kg/日 分3

尿路感染症 (腸球菌)：ABPC 100mg/kg/日 分3

髄膜炎 (B 群レンサ球菌)：ABPC 200-300mg/kg/日 分4

髄膜炎 (リステリア菌)：ABPC 200-300mg/kg/日 分4・

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

Meiji Seika ファルマ株式会社は、本邦において要望内容に関する臨床試験を実施しておらず、開発を行っていない。

(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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成績等について」の項に記載した通り、国内外において小児を対象とした臨床試験報告があり、その中で注射用 ABPC の有効性及び安全性について確認されている。

海外においては、小児の各種感染症に対して、ABPC 75-450mg/kg の 1 日 4 回静注 (SBT 併用) の安全性については副作用等の安全性上のリスクが治療上の有益性を上回るものではないとされている⁴⁷⁾。

また、国内において小児を対象とした臨床検討報告中で、その有用性は確認されており、特に、小児肺炎での臨床効果が 89.9%、原因菌別の有効率では、インフルエンザ菌の消失率は 82.5%、肺炎球菌の消失率は 91.9%であり、小児肺炎の初期治療薬として ABPC は有効であると報告されている²⁶⁾。また、本剤の自発報告から、新生児、乳児、幼児及び小児において種々感染症 (軽症-重症例) に幅広く使用されている実態がある。

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

ABPC (ピクシリン®注射用 0.25g・0.5g・1g・2g) が成人に対して有している適応症は小児においても発症が数多く認められ、特に小児の敗血症、肺炎、髄膜炎のような重症化する可能性の高い感染症については、ABPC の有効性に関する文献等が国内外を問わず多数発表されている (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成績等について」の項、参照)。

海外の臨床成績に関する論文では、髄膜炎を対象とした比較試験で、生後 1 カ月以上の患児に対し、1 日量として ABPC 150-400mg/kg の 1 日 3-4 回の分割投与と PCG 20 万-400 万単位や CP 100mg/kg を対照に、主要評価項目として死亡率を比較検討しており、対照薬に比較して ABPC の有効性が高いことが示されている^{8),9)} (表 5-1、表 5-2 参照)。さらに、その他の報告でも ABPC の有用性が示されている^{10),11),13)}。一方、小児髄膜炎を対象とした ABPC の低用量 (150mg/kg/日) 及び高用量 (400mg/kg/日) の比較試験では、高用量の使用例が死亡率及び後遺症の発現率ともに低くなっていることが示されている¹²⁾。一方、国内の臨床試験に関する論文では、武田ら²⁶⁾が小児肺炎における初期治療薬としての ABPC の有効性について検討している。ABPC 100mg/kg/日分3 静注を初期治療薬として使用した 218 例の有効率は 89.9% (196/218 例)、原因菌が判明した 101 例の ABPC の有効率は 86.1% (87/101 例) であり、小児肺炎の初期治療薬として ABPC は有効であると報告している。

また、海外では Nelson textbook of pediatric 18th edition⁶⁾、The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011³⁾等の教科書やガイドラインにおいて小児感染症への ABPC による治療法が推奨されている。髄膜炎については、年齢及び体重ごとに用法・用量が示されており、また、肺炎等の呼吸器感染症に対しては、肺炎球菌やインフルエンザ菌の耐性度、さらに、その他の疾患や原因菌ごとに用法・用量が細かく定められている。国内では、日本小児感染症

学会、日本化学療法学会及び日本感染症学会を中心に、各種小児感染症に対するガイドライン、マニュアル等が発表され、敗血症、肺炎及び髄膜炎等の重症感染症のみならず、副鼻腔炎や尿路感染症等の比較的軽症の感染症やレンサ球菌属、腸球菌属等の原因菌に対しても、詳細に用法・用量が推奨されている。

これらのガイドライン及び国内外の公表論文等での記載から、有効性について確認されているものとする。

(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

海外の文献では、髄膜炎を始めとする小児の感染症に対し、ABPCを投与した場合の副作用として、発疹、胃腸障害、静脈炎、血小板増加、好酸球増多、好中球減少等が認められているが、投与終了又は中止後に回復していることも確認されており、忍容性に大きな問題はないとされている^{9),10),12),14),17)}。

国内におけるABPCの臨床使用実態については、複合製剤ではあるもののSBT/ABPC及びABPC-MCIPCが既に国内で小児に対する適応を有しており、これらの薬剤の小児での臨床使用実態において有効性及び安全性を懸念する重大な報告はないことから、小児に対するABPCの臨床使用経験は十分にあると考える。

ABPC単独投与としての臨床使用実態に関しては、販売開始(1965年12月)から2011年7月26日までに収集した本剤の副作用自発報告では、小児(15歳未満)での副作用報告例数は66例93件であり、主な副作用は、「発疹」14件、「発熱」11件、「肝機能異常」9件、「薬疹」5件であった。転帰はほとんどの例において回復又は軽快しており、認められた副作用の種類についても、成人で報告されている副作用とほぼ同様であり、上述の副作用については既に「使用上の注意」に記載し、注意喚起がなされている。なお、重篤な副作用では劇症肝炎による死亡例が1例報告されているものの、本報告は原疾患の増悪より播種性血管内凝固症候群(DIC: disseminated intravascular coagulation)が発症し、多臓器不全に至ったと考えられ、本剤の関与を強く示唆する症例ではないと考えられた。

以上より、国内外の情報より、問題となる所見はなく、また、小児における副作用自発報告の内容は成人で報告されている副作用とほぼ同様であったことから、安全性において大きな問題点はないものとする。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の論文調査、各種ガイドライン・教科書での記載及び自発報告例(臨床使用実態)等により、要望内容に関する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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、下記の通りとした。

【効能・効果】

<適応菌種>

アンピシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、髄膜炎菌、炭疽菌、放線菌、大腸菌、赤痢菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、リステリア・モノサイトゲネス

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、腹膜炎、肝膿瘍、感染性腸炎、子宮内感染、化膿性髄膜炎、眼瞼膿瘍、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感染、猩紅熱、炭疽、放線菌症

上記効能・効果(適応菌種、適応症)の記載の根拠について以下に記載する。

要望内容の効能・効果に関しては、国内外の臨床試験、臨床研究情報、各種ガイドラインの記載及び薬物動態情報等によりその有効性及び安全性は確認されており、効能・効果に関する記載は適切であると考ええる。また、小児における自発報告例から、敗血症、髄膜炎及び肺炎等の重症例から上気道炎、中耳炎等の軽症-中等症まで幅広く臨床使用されていることが確認できる。その際の副作用について、重篤な症例はあるものの転帰はほとんどの症例で回復又は軽快しており、認められた副作用の種類においても成人で報告されている副作用とほぼ同様であることから、小児において、成人と同様の適応症とすることは適切であると考ええる。

リステリア・モノサイトゲネス(*Listeria monocytogenes*)に関しては、国内における *Listeria monocytogenes* の分離率が、小児細菌性髄膜炎において2007-2008年に0.7%(287例中2例)⁴⁸⁾、2005-2006年に0.4%(246例中1例)⁴⁹⁾、小児敗血症において1975-1994年に1.9%(158例中3例)⁵⁰⁾、1980-1984年に0.5%(783例中4例)⁵¹⁾との報告があり、分離頻度は低いものの、小児細菌性髄膜炎及び小児敗血症の原因菌として *Listeria monocytogenes* が報告されており⁴⁸⁾⁻⁵¹⁾、国内でリステリア菌による髄膜炎の治療においてABPCが投与された例が報告されている²⁾。また、海外ではリステリア菌の適応が承認されており、The sanford guide to antimicrobial therapy 2011や細菌性髄膜炎の診療ガイドライン等の教科書及びガイドラインにおいてもリステリア菌に対してはABPCが有効とされ、ABPCを含めた併用療法が推奨されている^{3),4)}。

なお、*Listeria monocytogenes* の ABPC 感受性データは下表の通りである。

	分離年 (n)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC range (µg/mL)	国	出典
1	Total (436) 1926-1963 (13) 1964-1988 (61) 1989-2005 (145) 2006-2007 (217)	0.38 0.19 0.19 0.5 0.5	0.75 0.5 0.75 1 1	0.016-2 0.032-0.5 0.016-0.75 0.047-2 0.094-2	フランス	Morvan A,etal ⁵²⁾
2	2006 (5)	-	-	0.25-0.5	日本	山口 恵三、他 ⁵³⁾
3	2004 (3)	-	-	0.25-0.5	日本	山口 恵三、他 ⁵⁴⁾
4	2002 (2)	-	-	0.25-0.5	日本	山口 恵三、他 ⁵⁵⁾

いずれの報告も患者の年齢区分は不明である。

今回の要望内容を踏まえた検討結果から小児の適応が追加された際には、リステリア菌による細菌性髄膜炎等に対して、ABPC が使用される可能性が考えられ、現在、本邦ではリステリア菌の適応を有している薬剤がないことも踏まえ、今回の要望内容である ABPC の小児適応追加に合わせ、リステリア菌を ABPC の適応菌種に追加する必要があると考えた。なお、ヒトでのリステリア症の原因菌は *Listeria monocytogenes* に限られているとされていること⁵⁶⁾、文献で分離が報告されている菌についても *Listeria monocytogenes* であることから、効能・効果における記載を「リステリア・モノサイトゲネス」とすることが適切と考えた。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、下記のとおりとした。また、今回要望の小児及び新生児の用法・用量を記載するにあたり、成人においても下記の下線部のとおり記載を整備した。

【用法・用量】

1. 成人

【筋肉内注射の場合】

アンピシリンとして、通常、成人には1回 250-1000mg (力価) を1日 2-4回筋肉内注射する。

敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。

【静脈内注射の場合】

アンピシリンとして、通常、成人には1日量1-2g (力価) を1-2回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、アンピシリンとして、通常成人1日量1-4g (力価) を1-2回に分けて輸液100-500mLに溶解し1-2時間かけて静脈内に点滴注射する。

敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。

2. 小児

アンピシリンとして、通常、小児には1日 100-200mg/kg (力価) を3-4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射又は点滴静注する。なお、症状・病態

に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1日 400mg/kg (力価) までとする。

3. 新生児

アンピシリンとして、通常、新生児には1日 50-200mg/kg (力価) を2-4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射又は点滴静注する。

要望されている上記小児及び新生児における用法・用量(下線部)の記載の根拠について以下に記載する。

小児及び新生児の用法・用量については、各種国内外のガイドライン及び教科書において、推奨されている用法・用量は異なるものの、いずれも起炎菌、年齢及び体重などにより用法・用量が詳細に記載されている(「(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の項、参照)。

小児の用法・用量については、各種ガイドライン、教科書及び文献に記載されている用法・用量を比較した結果、小児では要望用量である 200mg/kg/日を臨床推奨用量の上限とし、100mg/kg/日を含めて推奨している例が多く、髄膜炎、心内膜炎又は重症感染症ではより高用量の 300~400mg/kg/日を記載又は推奨している例が多かった。その際の投与回数としては、3~4回に分けて推奨しているものが多かった。また、臨床使用実態調査(自発報告)では種々の感染症に対して、1日投与量として概ね 100-200mg/kg の範囲で使用されていた。

有効性については、国内外の臨床成績に関する論文では、小児に対し ABPC (75-450mg/kg/日) を投与した際の有効性の結果が報告されている^{8)-17),26)}。また、小児に 100-400mg/kg/日を1日 2-4回に分けて投与した際の薬物動態パラメータ及び Time above MIC (T>MIC) は、下表の通りである。MIC 値には、ABPC 静注時のブレイクポイントとされる 2µg/mL²⁷⁾と、肺炎、敗血症及び髄膜炎の主原因菌である菌種のうち MIC₉₀ が 2µg/mL を超える菌種として BLPAR >128µg/mL、BLNAR 8µg/mL 及び PRSP 4µg/mL が挙げられることを踏まえ⁵³⁾、4及び 8µg/mL の値を用いた。

用法・用量	1日投与量	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	AUC _{0-24,ss} (µg·hr/mL)	MIC=2µg/mL における T>MIC (%)	MIC=4µg/mL における T>MIC (%)	MIC=8µg/mL における T>MIC (%)
100mg/kg ×4回/日	400mg/kg	316	0.67	616	70	57	40
133mg/kg ×3回/日	400mg/kg	423	0.20	616	58	45	35
200mg/kg ×2回/日	400mg/kg	631	0.01	616	43	35	28
75mg/kg ×4回/日	300mg/kg	237	0.50	462	63	50	33
100mg/kg ×3回/日	300mg/kg	317	0.15	462	53	43	30
150mg/kg ×2回/日	300mg/kg	473	0.01	462	40	32	25
50mg/kg ×4回/日	200mg/kg	158	0.33	308	57	40	27
67mg/kg ×3回/日	200mg/kg	211	0.10	308	45	35	25
100mg/kg	200mg/kg	315	0.007	308	35	28	20

×2回/日							
25mg/kg ×4回/日	100mg/kg	79	0.17	154	40	27	17
33mg/kg ×3回/日	100mg/kg	106	0.05	154	35	25	15
50mg/kg ×2回/日	100mg/kg	158	0.004	154	28	20	13

薬物動態パラメータは、参考文献(31)~(39)で報告された値を基に算出した。

以上のシミュレーション結果から、ABPCはMICが2μg/mLの菌に対しては100mg/kg/日を3-4回又は200mg/kg/日を2-4回に分けて投与することで有効性が期待できるT>MIC値(30%)⁵⁸⁾を上回ることが確認できた。また、上表より、最大投与量を400mg/kg/日までとすることで、MICが高い菌種(4又は8μg/mL)に対しても有効性が期待できると考えた。ただし、このようにMIC値が高値を示す菌種では、今回設定された用法・用量のうち、より高用量の投与が必要と考えられることから、上記シミュレーション結果については、臨床現場に情報提供する必要があると考える。

また、安全性については、小児に200mg/kg/日を静脈内投与した際のAUC値(308μg·hr/mL)は、成人に3g点滴静注時の値(266μg·hr/mL)⁵⁹⁾と同程度であることを踏まえると、小児の400mg/kg/日は概ね成人の8g/日投与に相当すると考えられ、小児の1日投与量(100-400mg/kg)が成人の1日投与量(1~2g)と比較して曝露が大きくなるのが想定された。しかしながら、成人に対してABPC単独で高用量投与(8g/日以上又は150mg/kg/日以上)により副作用発現の記載がある文献を調査した結果、報告されている主な副作用は、発疹、発熱、下痢、静脈炎、好酸球増加、好中球減少などであり、重篤な副作用においても投与中止により回復又は軽快した^{60)~63)}。これら副作用は成人に対して既承認用法・用量での副作用プロファイルと大きく異なるものではなかった。また、小児の副作用報告の結果においても、成人で報告されている副作用とほぼ同様であった。

以上より、小児におけるABPCの用法・用量として、通常、100-200mg/kg/日を1日3-4回に分けて投与することとし、また、上限を400mg/kg/日とした。

新生児の用法・用量については、各種ガイドライン、教科書及び文献に記載されている用法・用量を比較した結果、要望用量の50-200mg/kg/日を記載又は推奨している例が多かった。

有効性については、国内外の臨床成績に関する論文では、敗血症又は肺炎の新生児患児に対してABPC(39.0-300mg/kg/日)が投与され、その有効性が報告されている^{14),16),17),25),27)}。また、新生児(正産期又は早産)に対し50-200mg/kg/日を1日2-4回に分けて投与した際の薬物動態パラメータ及びT>MICは下表の通りである。

用法・用量	1日投与量	C _{max,ss} (μg/mL)	C _{min,ss} (μg/mL)	AUC _{0-24,ss} (μg·hr/mL)	MIC=2μg/mLにおけるT>MIC(%)	MIC=4μg/mLにおけるT>MIC(%)	MIC=8μg/mLにおけるT>MIC(%)
正産期							
50mg/kg ×4回/日	200mg/kg	166	1.36	795	87	73	60
67mg/kg ×3回/日	200mg/kg	221	0.35	795	70	60	50
100mg/kg ×2回/日	200mg/kg	329	0.02	795	50	43	37
25mg/kg ×4回/日	100mg/kg	83	0.68	397	73	60	47
33mg/kg ×3回/日	100mg/kg	110	0.17	397	60	50	38
50mg/kg ×2回/日	100mg/kg	164	0.01	397	43	37	30
12.5mg/kg ×4回/日	50mg/kg	41	0.29	199	60	47	30
16.7mg/kg ×3回/日	50mg/kg	55	0.086	199	50	38	28
25mg/kg ×2回/日	50mg/kg	82	0.004	199	37	30	23
早産							
50mg/kg ×4回/日	200mg/kg	316	202	6068	100	100	100
67mg/kg ×3回/日	200mg/kg	340	187	6068	100	100	100
100mg/kg ×2回/日	200mg/kg	387	156	6068	100	100	100
25mg/kg ×4回/日	100mg/kg	158	101	3034	100	100	100
33mg/kg ×3回/日	100mg/kg	170	93	3034	100	100	100
50mg/kg ×2回/日	100mg/kg	194	78	3034	100	100	100
12.5mg/kg ×4回/日	50mg/kg	79	50	1517	100	100	100
16.7mg/kg ×3回/日	50mg/kg	85	47	1517	100	100	100
25mg/kg ×2回/日	50mg/kg	97	39	1517	100	100	100

薬物動態パラメータは、参考文献(64)、(65)で報告された値を基に算出した。

以上のシミュレーション結果から、ABPCはMICが2及び4μg/mLの菌に対しては50-200mg/kg/日を2-4回に分けて投与することによりT>MIC値が30%を上回ることが確認され、有効性が期待できると考えた。また、MIC値が高値(8μg/mL)を示す菌種に対しては今回設定された用法・用量のうち、より高用量で投与が必要と考えられることから、上記シミュレーション結果については、臨床現場に情報提供する必要があると考える。

安全性については、海外では、欧州12カ国で実施されたABPC 200-300mg/kg/日を投与した比較試験(ABPC投与1035例)で、重篤な副作用はなく、1例で腎機能低下による投与中止との報告¹⁴⁾、50mg/kg/日を投与した30例のうち、少数例で白血球減少、血小板減少、1

例で静脈炎との報告¹⁷⁾がある。国内では200mg/kg/日以下の用量（他剤との併用）で、軽度の発疹、好酸球増多、GOT上昇、GPT上昇等が報告されているが^{25),27)}、ABPC 300mg/kg/日以上の投与例でも副作用は特筆されておらず、治癒後の発育が順調であることが確認されている^{2),66)-68)}。また、販売開始（1965年12月）から2011年7月26日までの自発報告において、新生児に対し200mg/kg/日まで投与された症例は報告されていないものの、新生児特有に生じたと考えられる副作用報告はなく、ABPC中止後の転帰はいずれも回復又は軽快している（「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）。さらに、正期産新生児の200mg/kg/日投与の曝露（795 μ g \cdot hr/mL）は、成人の9g投与の曝露量（798 μ g \cdot hr/mL、成人3gでのAUC_{0-24,ss}⁵⁹⁾）に投与量比をかけた計算値）と概ね一致すると推察され、成人の高用量（1日8-12g）投与時に認められた副作用（上述）とほぼ同様であると考えられた。

以上より、新生児におけるABPCの用法・用量として、1日50-200mg/kg（力価）を2-4回に分けて投与することとした。また、ABPCの血中半減期は、生後11-18カ月の小児²⁹⁾及び正期産の新生児⁶⁴⁾では約0.8時間であり、健康成人での約1時間⁵⁹⁾とほぼ同程度である一方、腎機能が未熟な早産の新生児の血中半減期は約9.4時間と延長する⁶⁵⁾との報告があること、上表の通り、早産新生児における曝露量は正期産新生児よりも高くなることが想定されることから、特に早産の新生児へのABPC投与に際しては、注意する必要があると考える。

なお、小児及び新生児における要望の投与方法は「静脈内注射」のみであるものの、臨床現場では、小児及び新生児の感染症患児に対するABPCの投与方法として「静脈内注射」に加えて「点滴静注」がなされていること、国内外において小児及び新生児に対して「点滴静注」が用いられている文献報告^{17),25),27),69)-71)}があり、臨床現場において必要とされる投与方法であると考えられることを踏まえると、「点滴静注」についても小児及び新生児における投与方法の選択肢の一つとして用法・用量に記載することは適切であると考えられる。

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又は臨床使用実態が不足している点の有無について

特になし

(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

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

- 1) 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル2007 日本小児感染症学会
- 2) 飯藤 順一、他. 小児科診療 1985; 48: 894-900
- 3) The sanford guide to antimicrobial therapy 2011 (41th edition)
- 4) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン (2007年) 日本神経学会
- 5) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011 第1版 日本小児呼吸器疾患学会、日本小児感染症学会
- 6) Nelson textbook of pediatrics 18th edition
- 7) Red Book 2009 28th Edition, Report of the Committee on Infectious Diseases
- 8) Fleming PC et al. Antimicrob Agents Chemother 1966; 47-52.
- 9) Mathies AW et al. Antimicrob Agents Chemother 1965; 5: 610-617.
- 10) Girgis NI et al. Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1972; 75(8): 154-157.
- 11) Partana L et al. Paediatrica Indonesiana 1972; 12: 241-250.
- 12) Greene GR et al. Antimicrob Agents Chemother 1979; 16(2): 198-202.
- 13) Pécoul B et al. Lancet 1991; 338: 862-866.
- 14) Louvois JD et al. J Pediatr 1992; 151: 876-884.
- 15) Gokalp AS and Oguz A. Journal of Tropical Pediatrics 1990; 36(8): 200.
- 16) Hammerberg O et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8: 241-244.
- 17) Fogel D et al. Israel Journal of Medical Science 1983; 19: 1009-1015.
- 18) Deivanayagam N et al. Indian Pediatrics 1996; 33: 813-816.
- 19) Asghar R et al. British Medical Journal 2008; 336: 80-84.
- 20) Umaña MA et al. The Pediatric Infectious Disease Journal 1990; 9(3): 175-180.
- 21) Cardoso MRA et al. Arch Dis Child 2008; 93: 221-225.
- 22) Foster MC et al. Rev Infect Dis 1986; 8(5S): S634-638.
- 23) Gavalda J et al. Annals of Internal Medicine 2007; 146: 547-579.
- 24) 藤本 佳夫、他. 津山中病医誌 2002; 14(1): 3-7.
- 25) 藤井 良知、他. Jpn J Antibiot 1990; 43(3): 563-578.
- 26) 武田 紳江、他. 日本小児科学会雑誌 2008; 112(7): 1081-1087.
- 27) 本廣 孝、他. Jpn J Antibiot 1990; 43: 503-523.
- 28) 大竹 正俊、他. 仙台市立病院医誌 2007; 27: 15-19.
- 29) Foulds G. Rev Infect Dis 1986; 8(5S): S503-511.
- 30) Nahata MC et al. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43(5): 1225-1229.
- 31) 佐藤 吉壮、他. Jpn J Antibiot 1989; 42(3): 579-593.
- 32) 目黒 英典、他. Jpn J Antibiot 1989; 42(3): 612-622.

- 33) 佐藤 肇、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 623-638.
- 34) 中尾 吉邦、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 639-650.
- 35) 中村 はるひ、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 662-674.
- 36) 伊藤 節子、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 675-685.
- 37) 西村 忠史、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 687-700.
- 38) 春田 恒和、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 719-724.
- 39) 柳島 正博、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 754-765.
- 40) 本廣 孝、他. *Jpn J Antibiot* 1989; 42(3): 773-790.
- 41) 副鼻腔炎診療の手引き 日本鼻科学会
- 42) 黒崎 知道. *医学のあゆみ* 2004; 208: 19-22.
- 43) 黒崎 知道、他. *小児耳鼻咽喉科* 2000; 21: 37-41.
- 44) 黒崎 知道、他. *日本小児呼吸器疾患学会雑誌* 2000; 12: 18-23.
- 45) 抗菌薬使用の手引き 日本感染症学会、日本化学療法学会
- 46) 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト 日本化学療法学会抗菌化学療法認定制度審議委員会
- 47) Lee CY et al. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 1989; 12(4S): 179S-183S.
- 48) 砂川 慶介、他. *感染症誌* 2010; 84: 33-41.
- 49) 砂川 慶介、他. *感染症誌* 2008; 82: 187-197.
- 50) 佐藤 達也、他. *感染症誌* 1996; 70: 775-783.
- 51) 藤井 良知、他. *感染症誌* 1986; 60: 7-14.
- 52) Morvan A et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2728-2731.
- 53) メロペン特別調査(全国感受性調査)研究会. *Jpn J Antibiot* 2007; 60: 344-377.
- 54) メロペン特別調査(全国感受性調査)研究会. *Jpn J Antibiot* 2005; 58: 655-689.
- 55) メロペン特別調査(全国感受性調査)研究会. *Jpn J Antibiot* 2004; 57: 70-104.
- 56) 吉田 眞一、他. *戸田新細菌学*. 第33版. 南山堂; 2007.
- 57) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告—呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント—. *日化療誌*. 1994; 42(8): 905-914.
- 58) Craig WA. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12.
- 59) 野口 行雄、他. *臨床と研究* 1979; 56(7): 2309-2316.
- 60) Overturf GD et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11(3): 420-426.
- 61) Weber DJ et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31(6): 876-882.
- 62) Levi JU et al. *American Surgeon* 1984; 50(8): 412-417.
- 63) Ode B et al. *Acta Med Scand* 1980; 207: 305-307.
- 64) Yoshioka H et al. *J Infect Dis* 1974; 129(4): 461-464.
- 65) Sutton AM et al. *Rev Infect Dis* 1986; 8(Suppl 5): S518-S522.
- 66) 平林 靖高、他. *小児感染免疫* 2004; 16(3): 251-260.
- 67) Okazaki K et al. *Jap J Infect Dis* 2008; 61: 382-385.

- 68) 奥起久子、他. *小児科臨床* 1983; 36(8): 1831-1835.
- 69) 石和田 稔彦. *小児科臨床* 2010; 11: 1915-1921.
- 70) 田島 剛. *小児科臨床* 2010; 11: 1933-1939.
- 71) 松原啓太. *小児科臨床* 2010; 11: 1948-1953.

医療上の必要性が高いとされた品目に係る 専門作業班（WG）の検討状況

第1回（平成22年5月21日）開発要請品目等（前回会議時に検討中であったもの）

目次

循環器 WG	1	抗菌・抗炎症 WG	5
<循環器器官用薬分野>		<抗菌薬分野>	
本邦における適応外薬	2	本邦における適応外薬	6
		小児 WG	7
		本邦における適応外薬	8

注）今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

循環器 WG

<循環器器官用薬分野>

本邦における適応外薬..... 2

1. 循環器WG
○循環器器官用薬分野

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に 関 係	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	特記事項等
33	日本小児循環器学会	アムロジピン ベシル酸塩	ノルバスク錠 アムロジン錠	ファイザー 大日本住友製薬	小児における用法及び用量の追加	○	海外において、小児の高血圧症患者を対象に第Ⅲ相試験を実施し、アムロジピン 1日2.5mg～5mgの有効性、及び安全性が確認され、この試験成績により、アムロジピンの小児に対する用量が承認されている。また、国内外の総説、解説記事、代表的な教科書およびガイドラインに、アムロジピンによる小児における高血圧症治療に関する記載がある。 以上のことから、公知申請を希望する。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。
64	日本小児腎臓病学会 日本小児循環器学会	エナラプリル マレイン酸塩	レニベース錠	MSD	小児における用法及び用量の追加	○	小児における高血圧症の適応は、臨床試験成績に基づき、2010年5月現在、23か国以上の国と地域において承認されている。また、本邦の高血圧治療ガイドライン2009(日本高血圧学会)においても、本剤は有効性・安全性が確立された第一選択薬として位置づけられている。さらに、本剤の小児への投与は保険適応が認められており、使用実績がある(審査支払機関における診療報酬請求に関する審査情報提供事例について、平成19年9月21日)。 以上のことから、公知申請を希望する。 なお、米国における添付文書では、少量投与若しくは嚥下できない患者に対しては、本剤の懸濁液の調製方法が記載されているが、調製に用いられるクエン酸緩衝液[Bicitra(登録商標)]及びシロップ[Ora-Sweet SF(登録商標)]は、本邦では入手ができない。「調剤指針(第12改訂)」等を参照すると本邦の臨床現場では、小児等のように様々な用量に調整して処方する場合や規格単位(錠剤、カプセル)に合わない場合は、調剤時に錠剤を粉砕し、自己製剤化して処方されている。したがって、これまで本邦で慣例的に行われていた処方・調製の範囲で患者に合わせて用法・用量を調節することを想定している。なお、米国本社では、新たな製剤開発の計画はない。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野 に関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注	特記事項等
230	日本小児腎臓病学会	バルサルタン	ディオバン錠	ノバルティス ファーマ	小児における用法及び用量の追加	○	使用実態調査、及び治験の実施予定。	循環器WGは、小児適応の追加(高血圧症)については、国内外で使用されている製剤が異なることから、治験の実施が必要であると判断。
273	日本神経学会 一般社団法人日本頭痛学会 個人	プロプラノロール塩酸塩	インデラル	大日本住友製薬	片頭痛の予防		欧米4か国において承認されており、また、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文や国際機関で評価された総説がある。 以上のことから、公知申請を希望する。しかしながら、今後、関連学会の協力を得て、日本人での用量に関する使用実態調査等の内容を検討する。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。
331	日本小児腎臓病学会	リシノプリル	ロンゲス錠 ゼストリル錠	アストラゼネカ 塩野義製薬	小児適応の追加(高血圧症)	○	米国において小児の高血圧症に対する承認を有しており、医療における相当の使用実績がある。また、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文がある。 以上のことから、公知申請を希望する。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

抗菌・抗炎症 WG

<抗菌薬分野>

本邦における適応外薬..... 6

2. 抗菌・抗炎症WG

○抗菌薬分野

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	小児分野に 関係	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
313	日本感染症教育研究会 社団法人日本感染症学会 東京HIV診療ネットワーク 厚生労働科学研究費補助金・ 政策創薬総合研究事業「輸入 熱帯病・寄生虫症に対する稀 少疾病治療薬を用いた最適な 治療法による医療対応の確立 に関する研究」班	メロニダゾール	フラジール内服錠	塩野義製薬	嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢、ランブル 鞭毛虫感染症、クロストリディウム・ディフィ シル関連腸炎		今回申請予定の効能・効果は、欧 米四カ国で既に承認されており、 コクランレビューあるいは各ガイド ラインにおいても記載され、科学 的根拠となりうる論文も国際的に 信頼できる学術雑誌に掲載されて いる。 国内でも診療・治療ガイドライン等 に記載され、本剤の使用が推奨さ れている。 国内患者数が非常に少ないため、 国内では比較試験等が実施され ていないものの、臨床現場では第 一選択薬として使用されている点 を併せると、臨床使用実態は充足 していると考えられたため、公知 申請を希望する。	使用実態調査の結果を踏まえて検討予定。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

小児 WG

本邦における適応外薬..... 8

3. 小児WG

本邦における適応外薬

要望番号	要望者名	一般名	販売名	会社名	要望内容(効能効果等の概略)	関連WG(関連分野)	開発要請に対する企業見解(概略)注	特記事項等
318	日本未熟児新生児学会	メナテレノン	ケイソーシロップ 0.2%	サンノーバ	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する予防	循環器WG(循環器器官用薬分野)	欧米4カ国において、新生児・乳児VK欠乏性出血症に対する予防投与が承認されており、標準的教科書、日本を含めた各国のガイドラインでも、VKの注射あるいは経口投与、若しくは注射及び経口投与が新生児・乳児VK欠乏性出血症の予防対策として推奨されている。国内でも、広く普及しているが、現在まで安全性上の問題は報告されていない。以上より、公知申請を希望する。	小児WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への妥当性に係る報告書(案)」参照)。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。