

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	武田バイオ開発センター株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-236
	成分名 (一般名)	Mifamurtide
	販売名	MEPACT 4mg powder for suspension for infusion
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	切除可能な非転移性骨肉腫における他の術後化学療法との併用
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	すべての患者に 2 mg/m ² (体表面積) として投薬量を設定。切除術後の補助療法として、12 週間にわたり少なくとも 3 日おきに週 2 回投与し、その後 24 週間にわたり週 1 回投与、36 週間で合計 48 回投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 骨肉腫の年間発症例数は約 200 例と極めて少ない (小児は約半数と推定)。
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 〔 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input checked="" type="checkbox"/> 承認審査中 〕 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない 〔 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし 〕 (特記事項等) 国内の開発状況：別紙のとおり	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 骨肉腫は極めて希少な難治性の悪性骨腫瘍であり、日本人の有効性を検証するために症例数の集積が極めて困難であり、かつ長期の年余にわたる臨床試験が必要となるため、事実上、日本人の有効性を評価するための検証的な試験の実施はできない。海外では、本剤を化学療法に併用した群と化学療法単独群とを比較した海外第 3 相試	

	<p>験 (INT-0133) において、本剤併用群が全生存期間を有意に延長し、死亡リスクを 29% 低下させたことから (HR : 0.71、P=0.03)、欧州においては 2009 年 3 月に中央審査方式により承認された。なお、承認の根拠となった当該試験は、本剤の無病生存率 (DFS) 及び全生存期間 (OS) などの生存に係るベネフィットを評価するために 13 年を超える追跡調査を要した。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>骨肉腫は 10 歳代を中心とした若年層に発生する難治療性の悪性骨腫瘍であり、多くの症例が病理学的に高悪性度に分類される。骨肉腫に対する確実な根治療法は外科的切除であり、1980 年代より以前は診断確定後に患肢の切断術が行われていたが、5 年生存率は約 20% 未満と予後不良であった。その後、術前術後の化学療法が導入され、治療成績の向上が認められたものの、5 年生存率は約 60~70% に留まっており、さらなる生存率の向上が期待されている。以上より、適応疾患の重篤性は、判断基準の「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>(1) 日本人における骨肉腫の患者数について 骨肉腫の年間発症例数は約 200 例と極めて少ない (国内の成人患者数は約 100 例程度と推定される)。</p> <p>(2) 国内で現在承認されている骨肉腫の治療薬について 非転移性骨肉腫に対する標準治療は、外科的切除に加えて術前術後の化学療法 (大量メトトレキサート、シスプラチン、ドキソルビシン及びイホスファミドの 4 剤のいずれかの組合せ) である。これら化学療法によって治療成績は徐々に向上してきた</p>

	<p>が、過去 20 年間に、有望な新薬開発は国内外で成功していない。</p> <p>(3) 要望医薬品 MEPACT について 本剤は欧州で既に承認されている。海外で実施された無作為化比較試験では、標準的な化学療法と併用することにより、化学療法単独と比較し、全生存期間を有意に延長し、死亡リスクを 29% 低下させた (HR : 0.71、P=0.03)。本剤の生存に対するベネフィットは、この 20 年間達成できなかった画期的な治療の進歩であり、より有効性の高い治療法が国内で利用可能となることが強く期待されている。</p> <p>(4) 医療上の有用性の判断基準への該当性について 以上より、要望医薬品 MEPACT は、医療上の判断基準「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に比べて明らかに優れている」に該当すると考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	<p>販売名 (企業名)</p> <p>効能・効果</p> <p>用法・用量</p> <p>備考</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・米国での開発状況：別紙のとおり ・希少疾病薬に指定 (2001 年 6 月) ・Immuno-Designed Molecules Pharam Inc. (IDM 社) による承認申請 (2006 年 12 月) ・Oncologic Drugs Advisory Committee (2007 年 5 月 9 日開催) において、主要評価項目である無病生存率 (DFS) の頑健性が疑われたこと、及び全生存期間 (OS) の結果は事後解析で観察期間が不十分であると判断されたことから、承認勧告に到らなかった。
	英国	<p>販売名 (企業名)</p> <p>効能・効果</p>	

		用法・用量	
		備考	・希少疾病薬に指定（2004年6月） ・NICE 収載（2011年10月26日）
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名□企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	希少疾病薬に指定（2004年6月）。
	加国	販売名□企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
用法・用量			
備考			

欧米等6か国での標準的使用状況
 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライン名	
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライ	

		ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの□拠論文	
		備考	

	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

本薬の有効性を検証した海外第3相試験（INT-0133）の公表論文を以下に示す（下線部分は学会要望書からの追加記載事項）。

<海外における臨床試験等>

海外第3相試験（INT-0133 試験）

Meyers, P. A., et al. "Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival: A report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2008 : 26.4 : 633-38.

【試験デザイン】

- 試験目的:
 - 骨肉腫治療における3剤併用化学療法（シスプラチン、ドキソルビシン、メトトレキサート）と4剤併用化学療法（シスプラチン、ドキソルビシン、メトトレキサート、イホスファミド）を比較する。
 - 新規に骨肉腫と診断された患者を対象に、標準的化学療法にL-MTP-PEを上乗せすることでEFS（event-free survival）及びOS（overall survival）が改善するかを評価する。
- 主要評価項目：EFS 及び OS
- 試験フェーズ：第3相
- 治験責任医師/治験実施医療機関：Paul A. Meyers, M.D., 治験総括医師
米国の小児癌共同研究グループ（Children Oncology Group）によって実施された医師主導試験
- 試験デザイン：2 x 2 要因（ifosfamide, L-MTP-PE）の無作為化比較試験（4群比較）。
 - Regimen A-: cisplatin, doxorubicin, methotrexate
 - Regimen A+: cisplatin, doxorubicin, methotrexate, L-MTP-PE

- Regimen B-: cisplatin, doxorubicin, methotrexate, ifosfamide
- Regimen B+: cisplatin, doxorubicin, methotrexate, ifosfamide, L-MTP-PE
原発性骨肉腫の外科的切除後にアジュバント化学療法と L-MTP-PE を併用投与した時の L-MTP-PE の有効性を評価する。

- 対象：切除可能な非転移性骨肉腫を有する患者 662 例
- 試験期間：1993 年から 1997 年。本報は 2007 年時点追跡調査に基づく。

【試験結果】

- 有効性結果：
 有効性の評価項目である 6-year EFS は、Regimen A- で 64%、Regimen A+ で 63%、Regimen B- で 58%、Regimen B+ で 71%、また、L-MTP-PE を含まない群で 61%、含む群で 67% であり、L-MTP-PE 群のハザード比は 0.80 (95%CI ; 0.62-1.0, p=0.08) であった。
 OS の評価では、6-year Survival は、L-MTP-PE を含まない群で 70%、L-MTP-PE を含む群で 78% であり、L-MTP-PE 群のハザード比は 0.71 (95%CI, 0.52-0.96, p=0.03) であった。以上から、標準的化学療法に L-MTP-PE を上乗せすることにより有意な生存の改善が示された。
- 安全性の結果：
Grade 3 以上の有害事象は、口内炎 (44%)、悪心及び嘔吐 (18%)、肝酵素異常 (SGOT 35%、SGPT 53%)、低血球数 (ANC47%、WBC24%、血小板 29%)、感染 (22%) など併用化学療法による副作用と考えられるものであった。1 例で認められた難聴はシスプラチンでの既知の事象であり、本剤投与に起因するものではないと考察された。L-MTP-PE に関連する死亡例は無かった。

<日本における臨床試験等>

- 1) 日本における臨床試験成績はなし

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

なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer : 記載なし
- 2) Principles and Practice of Pediatric Oncology : 記載なし

<日本における教科書等>

- 1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) NCCN ガイドライン：記載なし
 - 2) ASCO 診療ガイドライン：記載なし
 - 3) NCI-PDQ ガイドライン：記載なし
- <日本におけるガイドライン等>
- 1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

- 1) なし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 1) 学会からの要望は「切除可能な非転移性骨肉腫における他の術後化学療法との併用」であるが、以下の理由から要望する効能・効果を「切除可能な非転移性骨肉腫」とした。
 - 当該疾患の診断基準は国内外で差がない。
 - 海外第3相試験（INT-0133）の結果から、「切除可能な非転移性骨肉腫」の患者で、他の化学療法に本剤を上乗せすることにより全生存期間の延長が認められている。
 - 上記試験結果に基づき、EUをはじめ32ヶ国で「切除可能な非転移性骨肉腫」を対象として承認を取得している。

<要望用法・用量について>

- 1) 以下の理由から、要望する用法・用量を「術後補助化学療法として、他の抗悪性腫瘍薬との併用において、ミファミドとして2 mg/m²（体表面積）として投薬量を設定する。12週間にわたり少なくとも3日おきに週2回投与し、その後24週間にわたり週1回投与する。」とした。
 - 本薬が承認されている海外32ヶ国すべてで同一の用法・用量が設定されている。
 - 体表面積換算による用量設定であること、当該患者の主な年齢層は海外・日本で大きな差はないことから、海外での承認用量を用いることに安全上の懸念はない。

<臨床的位置づけについて>

上述の海外第3相無作為化比較試験（INT-0133）で本剤の明確な有効性及び安全性が認められていることから、本試験の対象である「切除可能な非転移性骨肉腫」患者に対する標準的化学療法に本剤を併用使用することは妥当と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 実施すべき試験

今般、学会からの早期承認に係る要望書を受け、本邦における本剤の早期の承認申請及び承認取得の可能性を検討した結果、開発は困難と判断した。従って、当局より開発要請があった場合は、以下の理由により、海外臨床試験成績に基づく公知申請を検討する。

- 骨肉腫は極めて希少な難治性の悪性骨腫瘍であり、日本人の有効性を検証するために症例数の集積が極めて困難であり、かつ長期の年余にわたる臨床試験が必要となるため、事実上検証的な試験の実施はできない（国内の成人患者数は約 100 例程度と推定される）。
- 海外第 3 相試験（INT-0133）は切除可能な非転移性骨肉腫を対象とした無作為比較試験であり、標準的な化学療法に本剤を併用することにより、化学療法単独と比較して、全生存期間を有意に延長し（ $p=0.03$ 、 $HR=0.71$ ）、死亡リスクを 29%低下させた。骨肉腫に対する化学療法が確立されて以来、過去 20 年間に全生存期間を有意に改善した薬剤はない。
- これまでに海外で実施された臨床試験で、本剤が原因となる死亡例はなかった。また、海外第 3 相試験で、標準化学療法と本剤を併用した場合にも、本剤の上乗せに伴う有害事象の増加は殆ど認められず、忍容性は良好であった。
- ESMO, Italian Sarcoma Group, Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology のガイドラインに、骨肉腫の治療方法の選択枝の一つとして記載されている。
- 骨肉腫の診断基準は国内外で差がなく、また、内因性及び外因性要因における本剤の民族差を示唆する報告もされていない。これらのことから、本剤は、日本人に対しても同様の有効性及び安全性を示すことが期待でき、本邦においても早期に利用可能となれば、骨肉腫患者の治療に大きなベネフィットがあると考えられる。

5. 備考

<その他>

国内推定患者数：骨肉腫の年間発症例数は約 200 例

(独立行政法人 国立がん研究センターがん対策情報センター ホームページ)

6. 参考文献一覧

なし