

(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	日本イーライリリー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-76
	成分名 (一般名)	ゲムシタビン塩酸塩
	販売名	ジェムザール注射用 200 mg, 同 1 g
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	非小円形細胞肉腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゲムシタビンとして1回 900mg/m <sup>2</sup> を90分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
	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)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中      }	
	<input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし      }	
	(特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由)  下記の理由より、新たな適応取得を意図した臨床試験の実施は困難であると考えます。 1) 要望の適応(子宮平滑筋肉腫、非小円形細胞肉腫)に関して、主要6カ国のみならず世界中で承認されている国がない。	

	<p>2) ガイドラインの根拠になっているエビデンスはすべて医師主導の第 II 相試験であり、無作為化第 III 相試験等の検証的試験が実施されていないことから、標準的療法とはいえない。</p> <p>3) ガイドラインの根拠となっているエビデンスに基づく用法・用量 (900mg/m<sup>2</sup>/90min) は、日本では添付文書上の警告に当たる用法・用量のため、日本人での安全性が十分に確認されていない。</p> <p>4) 日本のみならず世界的にゲムシタビンの特許期間が終了しているため、新たな適応を企図した臨床試験の計画はない。</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</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>本疾患は悪性腫瘍であり、治療が行われた患者の 5 年生存率は脂肪肉腫 86%、粘液線維肉腫 83%、線維肉腫 72%、滑膜肉腫 62%、多形型悪性線維性組織球腫 47%、悪性末梢神経鞘腫 45%、平滑筋肉腫 33% (国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービスより) 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)」に該当すると考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>海外第 II 相比較試験 (Gem+Doc vs Gem alone; J Clin Oncol 2007; 19: 2755-63) の結果より、海外の主要なガイドラインである NCCN ガイドライン (米国) 及び ESMO ガイドライン (欧州) において推奨レジメンの一つとして記載されているが、十分なエビデンスがないため標準治療に位置付けられているとは言えず「(エ) 上記の基準に該当しない」に該当すると考えられる。</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

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
欧米等 6 か国での標準	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	

<p>的使用状況  (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	〔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	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
備考			

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

#### (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)

<日本における教科書等>

1)

#### (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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

#### (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) 日本産科婦人科学会及び日本臨床腫瘍学会が要望する「ゲムシタビンとして1回900mg/m<sup>2</sup>を90分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す」と同じ用法・用量を用いた学会報告等はないが、日本整形外科学会は「ゲムシタビン800mg/m<sup>2</sup>及びドセタキセル70mg/m<sup>2</sup>」を要望している。

国内においては、要望書に記載されている、再発進行平滑筋肉腫 32 例に対してゲムシタビン 1000mg/m<sup>2</sup>を1日目と8日目、ドセタキセル 80mg/m<sup>2</sup>を8日目

に投与した例や、前治療歴を有する子宮平滑筋肉腫を対象にゲムシタビン (Day1, 8 800mg/m<sup>2</sup>) とドセタキセル (Day8 60mg/m<sup>2</sup>) を投与した例があり、日本整形外科学会による用法・用量に近いものが報告されている<sup>1)、2)</sup>。

(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) 抗悪性度軟部肉腫の大部分を占める非小円形細胞肉腫は、稀な癌腫であるが、手術療法による長期生存率は35%と不良であり、有効な全身化学療法が求められている。手術等不能な例の場合、全身化学療法が選択され、ドキシソルピシンを含む併用レジメン等がガイドラインや教科書にて紹介されている。しかし、いずれも第II相試験によって奏効率を主に評価され、NCCNガイドラインにカテゴリー1は存在せず、世界的に見ても、非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は確定されていない。現在、生命予後を劇的に改善することは困難と考えられており、さまざまな化学療法が検討されている。その一つとしてゲムシタビンとドセタキセルの併用療法が挙げられ、NCCNガイドラインにおけるカテゴリーは2Aであり、同療法は、CANCER及び、臨床腫瘍学(第2版)では、子宮平滑筋肉腫の項において紹介されている。

しかし、第III相試験等の検証的試験はなく、その有用性に関するエビデンスは、本併用療法においても確立しているとは言えない。

なお、現在の日本と海外におけるゲムシタビンの適応症に差はなく、国内外ともに非小円形細胞肉腫に対する適応はない。

<要望用法・用量について>

1) 本疾患に対する臨床論文は、NCCNガイドライン等で引用される無作為化第II相試験を含め、複数の第II相試験がある。Makiら<sup>3)</sup>の報告によるゲムシタビンとドセタキセルの併用は、ゲムシタビンの用量は900mg/m<sup>2</sup>、90分の持続点滴(10mg/m<sup>2</sup>/min×90min)を用い、21日を1コースとして、1日目と8日目に投与を行っている。

ゲムシタビンは、1999年の承認時より、添付文書の警告欄において、副作用増強への懸念から30分間点滴静注により行うこととしている。イタリアのPolleraら<sup>4)</sup>による第I相試験において、種々の固形癌腫に対し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する方法にて、300および875mg/m<sup>2</sup>を用いて、点滴時間を延長した場合の影響が検討されている。300mg/m<sup>2</sup>では、30分～6時間の6段階、875mg/m<sup>2</sup>では、30分と1時間の2段階の点滴時間が検討された結果、いずれの投与量においても点滴時間の延長に伴い、骨髄抑制と肝機能値(AST/ALT等)の上昇が見られている。このことから、以後のゲムシタビンの臨床試験は30分の点滴静注が選択され、国内においても30分の点滴静注のみを用いて治験を実施した。その後、国立がん研究センターの古瀬ら<sup>5)</sup>によって、膀胱癌に対し、ゲムシタビンの持続点滴(10mg/m<sup>2</sup>/min)にて、1000mg/m<sup>2</sup>

(100 分)、1200mg/m<sup>2</sup>(120 分)、1500mg/m<sup>2</sup> (150 分) の 3 用量の忍容性を 15 例にて検討する第 I 相試験が行われた。1500mg/m<sup>2</sup> (150 分) における用量制限毒性(DLT)の発現は、1/6 例であったものの、投与状況等を考慮し、1200mg/m<sup>2</sup> (120 分) が推奨用量であると結論されている。さらに、国立がん研究センターの森実ら<sup>6)</sup>によって、膵癌に対しゲムシタビンの持続点滴 (10mg/m<sup>2</sup>/min) と S-1 (80 または 100mg/m<sup>2</sup>) による併用第 I/II 相試験が実施され、800/80 (level 1), 1,000/80 (level 2), 1,200/80(level 3)、1,200/100 (level 4)までが第 I 相部分にて検討され、レベル 3 が推奨とされた。さらに、同用量を用いて 40 例の第 II 相試験が引き続き実施され、忍容かつ有効性が示されている。

次に、ドセタキセルとの併用においてゲムシタビンの持続点滴による国内臨床試験はないが、ゲムシタビンの 30 分間点滴を用いた併用試験は複数実施されている。日本イーライリリーが非小細胞肺癌に対して実施した併用第 I/II 相試験<sup>7)</sup>においては、ゲムシタビン 1000mg/m<sup>2</sup> (21 日を 1 コースとして、1 日目と 8 日目に投与) とドセタキセル 50mg/m<sup>2</sup> (各コース 8 日目に投与) の忍容性を確認している。なお、本試験では G3 以上の間質性肺炎が 59 例中 3 例に出現しているが、ステロイド療法によっていずれも回復している。また、婦人科癌領域では、卵巣癌に対し、井谷ら<sup>8)</sup>によってゲムシタビン 800mg/m<sup>2</sup>、ドセタキセル 60mg/m<sup>2</sup>を用いた第 II 相試験により有効性と安全性が確認されている。

ゲムシタビン単剤の持続点滴、あるいはゲムシタビンとドセタキセルとの併用における主たる毒性は、特に好中球減少を主とした骨髄毒性であるが、これは休薬や G-CSF の使用により回復する可逆性の副作用である。

上述の STS に対する無作為化試験では、毎コースにおいて、全例に G-CSF を予防的に併用する方法により、高用量のドセタキセル (100mg/m<sup>2</sup>) とゲムシタビンの持続点滴の併用を可能にしていると思われる。ただし、日本人におけるこの併用療法の忍容性をサポートするデータはないと考える。

#### < 臨床的位置づけについて >

1) ガイドラインや教科書にて引用されるゲムシタビンとドセタキセルの併用療法は、海外で実施された Maki らによる無作為化第 II 相試験、並びに複数の第 II 相試験であり、これらの臨床試験で用いられるレジメンは同様である。唯一の無作為化試験である Maki らの第 II 相試験の対象は、前化学療法歴 0 から 3 レジメンまでを対象として検討され、また、他の第 II 相試験には、化学療法未治療例及び既治療例を対象にした試験がある。国内でも同併用療法を用いた複数の学会報告があることから、本疾患に対する標準療法がない現状において、実地臨床にて選択肢となっている可能性は否定できない。

## 4. 実施すべき試験の種類とその方法案



- 1) ドセタキセルとの併用での国内の非小円形細胞肉腫患者に対する有効性及び安全性を確認するための臨床試験が必要と考える。
- 2) 用法・用量が既承認の用法・用量と異なること、及び添付文書中の『警告』欄に記載の投与方法に該当するため、国内の非小円形細胞肉腫患者を対象とする安全性を確認するための臨床試験が必要と考える。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) 松岡 順治 他 日本癌治療学会 第48回総会. 2010 S08-4.
- 2) 三宅 清彦 他 日本婦人科腫瘍学会雑誌. 2010; 28(1): 55-60.
- 3) Maki RG, et al. J Clin Oncol. 2007; 25: 2755-2763.
- 4) Pollera CF, et al. Invest New Drugs. 1997; 15(2): 115-21.
- 5) Furuse J, et al. Jpn J Clin Oncol. 2005; 35(12): 733-8.
- 6) Morizane C, et al. Cancer Chemother and Pharmacol. 2011; 63(2): 313-319.
- 7) Matsui K, et al. Jpn J Clin Oncol. 2005; 35(4): 181-187.
- 8) Itani Y, et al. Anticancer Res. 2009; 29(5): 1521-1526.