

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

|          |  |  |
|----------|--|--|
| 会社名      | サノフィ株式会社   |  |
| 要望された医薬品 | 要望番号   | IV-67  |
|          | 成分名<br>(一般名)                                     | ドセタキセル水和物  |
|          | 販売名  | タキソテール点滴静注用  |
|          | 未承認薬・<br>適応外薬の<br>分類<br>(必ずいずれ<br>かをチェック<br>する。) | <input type="checkbox"/> 未承認薬<br><br>〔当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得〕<br><br><input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし |
|          |  | <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬   |
| 要望内容     | 効能・効果<br>(要望された<br>効能・効果に<br>ついて記載す<br>る。)       | 悪性軟部腫瘍   |
|          | 用法・用量<br>(要望された<br>用法・用量に<br>ついて記載す<br>る。)       | ゲムシタビンとの併用において、ドセタキセルとして<br>day8 に 1 回 70mg/m <sup>2</sup> を 1 時間以上かけて点滴静注する。<br>これを 3 週 1 コースとして投与を繰り返す。                            |
|          | 備 考  | (特記事項等)<br>無し<br><br><input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br>(該当する場合はチェックする。)   |

|   |  |
|---|--|
| <p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p> | <p>約 2000 人<br/>         &lt;推定方法&gt;<br/>         2015 年の日本整形外科学会軟部腫瘍登録によれば、悪性軟部腫瘍は年間 1529 人の新規登録であり、人口 10 万人当たり 1.18 人と希少がんである。再発例等を含めても約 2000 人程度の患者数と推定される。</p>  |
| <p>現在の国内の開発状況</p>                           | <p><input type="checkbox"/>現在開発中<br/>         { <input type="checkbox"/>治験実施中                      <input type="checkbox"/>承認審査中                      }</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない<br/>         { <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                      }</p> <p>(特記事項等)</p> |
| <p>意思<br/>企業としての開発の</p>                     | <p><input type="checkbox"/>あり                      <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>4 項に記載したとおり、本治療は医学的公知に位置づけられ、追加臨床試験の必要性は低いと考えた。</p>  |

|   |  |
|---|--|
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性<br/>(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> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</li> <li>□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</li> <li>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li>□エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>悪性軟部腫瘍の約半数は後腹膜、頭頸部、子宮等の内臓など根治切除が困難な部位に発生し、また、高悪性度や転移・進行例が約半数を占め、長期生存率は約 35%と予後不良である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ア 既存の療法が国内にない</li> <li>□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</li> <li>■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</li> <li>□エ 上記の基準に該当しない</li> </ul> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>悪性軟部腫瘍の発生頻度は全悪性腫瘍中約 1%と希少がん種であり、世界的にも大規模臨床試験実施は困難であるが、ドセタキセルはゲムシタビンとの併用療法のランダム化第 II 相試験等により、良好な治療成績が示されている。また、ランダム化第 III 相試験では、悪性軟部腫瘍の標準的治療薬剤であるドキソルビシン及びイホマイドと同等の生存期間が得られることが報告されており、さらにドキソルビシンを中心とする先行治療を受けた悪性軟部腫瘍症例にも有効である。NCCN ガイドライン (NCCN Practice Guidelines in Oncology v2. 2018<sup>企業 1)</sup>)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 25:Suppl3, iii102-iii112, 2014<sup>要望 18)</sup>)、英国ガイドライン (Clin Sarcoma Res 6:20, 2016<sup>要望 17)</sup>)、スペインガイドライン (Cancer Chemother Pharmacol, 77: 133-146, 2016<sup>要望 19)</sup>)、さらには本邦のガイドライン (軟部肉腫診療ガイドライン 2012<sup>要望 20)</sup>) においても悪性軟部腫瘍に対する有用な併用療法として記載されている。</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<br>(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 か国での標準的使用状況<br>(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) | <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<br>ン名   | NCCN Practice Guidelines in Oncology<br>v2. 2018 <small>企業 1)</small> .  |
|  | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所)   | “SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND<br>REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE<br>SARCOMA SUBTYPES (NON-SPECIFIC): Soft |

|        |                               |  |  |
|--------|-------------------------------|--|--|
| 記載する。) |                               | <p>Tissue Sarcoma Subtypes with Non-Specific Histologies: Combination regimens: Gemcitabine and docetaxel”</p> <p>MS-11:<br/> “Gemcitabine in combination with docetaxel, vinorelbine, or dacarbazine has been shown to be active in patients with unresectable or metastatic STS of various histologic subtypes. In a randomized phase II study, the combination of gemcitabine and docetaxel was associated with superior PFS (6.2 months and 3.0 months, respectively) and OS (17.9 months and 11.5 months, respectively) compared to gemcitabine alone in patients with metastatic STS.”</p>                                   |  |
|        | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) | 用法・用量に関する記載無し。   |  |
|        | ガイドラインの根拠論文                   | <p>Hensley ML, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. J Clin Oncol. 2002; 20(12): 2824–31 要望 4)</p> <p>Maki RG, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol 2007; 25(19): 2755–2763 要望 1)</p> <p>Bay JO, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. Int J Cancer. 2006; 119(3): 706–11 要望 2)</p> |  |
|        | 備考                            | ガイドラインは更新したが、内容に変更はない。   |  |
|        | 英国                            | ガイドライン名  |  |
|        | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |  |
|        | 用法・用量<br>(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<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|                               |    | 用法・用量<br>(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<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|                               |    | 用法・用量<br>(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<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
| 用法・用量<br>(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<br>文                                |  |
|  |    | 備考  |  |
|  | 豪州 | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効<br>能・効果に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用<br>法・用量に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|  |    | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>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>

補足等なし。

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

補足等なし。

#### (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>

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (10<sup>th</sup> ed) 企業2) には、ゲムシタビン単剤よりも優越性を示した併用化学療法としてゲムシタビンとドセタキセルの併用療法が紹介されている。ただし、これらの場合もドキソルビシンのような標準的な単独化学療法との比較において生存期間の延長を認めたわけではなく、特に平滑筋肉腫については併用化学療法の意義に対する疑問も紹介されている。

<日本における教科書等>

新臨床腫瘍学(改訂第5版)<sup>企業3)</sup>には、ドキソルビシン単剤に対して優越性を示すことができなかつたものの、腫瘍縮小効果自体は高いため、併用化学療法の毒性に忍容性があり、腫瘍縮小効果が QOL 向上に結び付き得る患者においては選択肢となり得ると記載されている。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」米国「NCCN Practice Guidelines in Oncology v2. 2018<sup>企業1)</sup>」は更新したが、内容に変更はない。

<日本におけるガイドライン等>

補足等なし。

#### (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

補足等なし。

#### (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>

要望書では、医療上の有用性で記載されているとおり、欧米において標準的療法に位置づけられ、本邦においても悪性軟部腫瘍に対してゲムシタビンとドセタキセルの併用療法が要望されている。

##### 【企業見解】

欧米では悪性軟部腫瘍に対する適応の承認は得られていないものの、治療ガイドラインでも推奨されていることから、保険償還が認められている国もあり、日常診療において使用されている。

また、国内外においてゲムシタビンとドセタキセルの併用療法は長年蓄積された報告で有用性は明らかにされていることから上記から要望は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

欧米において使用されている用法・用量は、本要望用法・用量とは異なるが、本邦初の悪性軟部腫瘍に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の prospective study では<sup>要望7)</sup>承認当時の単剤での最大承認用量にあわせてドセタキセルの投与量が 70mg/m<sup>2</sup>に設定されており、本臨床試験以降は、当該用法・用量が標準的に使用されている。

よって、本邦では、婦人科領域から発表された prospective study<sup>要望7)</sup>、整形外科および腫瘍内科から発表された二つの retrospective study<sup>要望8-9)</sup>のいずれにお

いても、悪性軟部腫瘍に対し、ゲムシタビン 900mg/m<sup>2</sup>を day1 および day8 に、ドセタキセル 70mg/m<sup>2</sup>を day8 に静脈内投与し、これを3週毎に反復する用法・用量が、忍容性と有効性の双方の観点から至適であると報告されている。また、現在進行中の悪性軟部腫瘍に対する世界初のランダム化第 II/III 相試験 JCOG1306<sup>要望 10)</sup>においても、同じ用法・用量が採用されている。

したがって、学会の見解としては悪性軟部腫瘍に対して、ゲムシタビン 900mg/m<sup>2</sup>を day1 および day8 に、ドセタキセル 70mg/m<sup>2</sup>を day8 に静脈内投与し、これを3週毎に反復する用法・用量を要望している。

#### 【企業見解】

本疾患に対する要望書におけるドセタキセルの用法・用量は、日本で他癌腫に用いられる承認用法・用量の範囲内であり、現在報告されている本邦における臨床試験の結果及び進行中の悪性軟部腫瘍に対する第 II/III 相試験 (JCOG1306)<sup>要望 10)</sup>においても、同じ用法・用量が採用されていることを考慮すると、要望された用法・用量は妥当と考える。

#### <臨床的位置づけについて>

要望書において国内外のガイドラインや教科書の記載のように、ゲムシタビンとドセタキセル併用療法の治療成績は、標準治療であるドキソルビシン及びイホマイドの治療成績に劣らぬ良好なものであることが検証されており、心疾患などでドキソルビシンが使用できない場合にも、同等の効果を持つ代替療法として実施できる。また、ドキソルビシンを中心とした先行治療を受けた悪性軟部腫瘍に対しても有効性を示すことから、悪性軟部腫瘍におけるゲムシタビンとドセタキセル併用療法は、少なくとも従来の標準的治療に匹敵するレジメンと位置づけられており、悪性軟部腫瘍を扱う整形外科、腫瘍内科、婦人科いずれにおいても広く日常診療で用いられている。

学会の見解としては悪性軟部腫瘍における本併用療法において、準標準治療として実施されている海外の現状との乖離解消を強く望んでいる。

#### 【企業見解】

上記を踏まえ、本要望治療レジメンの本邦における臨床的有用性は期待できると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望書に記載されているとおり、本剤の要望効能・効果及び用法・用量における有効性及び安全性は複数の臨床試験において評価され、本剤の使用は国内外の臨床ガイドラインにおいても支持されており、本剤の有用性は公知であると考える。また、現在本邦において進行中の悪性軟部腫瘍に対する第 II/III 相試験 (JCOG1306)<sup>要望 10)</sup> が実施され、重複して新たな臨床試験の実施は不要と考

える。

なお、本剤は国内外において複数の適応症における投与経験が豊富に蓄積されており、現在のところ本邦においても有効性・忍容性に関しても期待できると考える。

したがって、本邦での承認申請にあたり、新たな臨床試験の実施の必要性は低く、既報の臨床試験成績を利用した公知申請が可能であると考えます。

## 5. 備考

<その他>

特記事項なし。

## 6. 参考文献一覧

企業-1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2. 2018.

企業-2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 1284-6

企業-3) 新臨床腫瘍学(改訂第5版) 日本臨床腫瘍学会編. 南江堂. 2018. p. 550-2