

(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	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	IV-68
	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 200mg、同注射用 1g
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔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〕 <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 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	悪性軟部腫瘍
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	ドセタキセルとの併用において、ゲムシタビンとして day1 および day8 に 1 回 900 mg/m ² を 30 分かけて点滴静注する。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)
	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (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 <u>2000～4600</u> 人 <推定方法></p> <p>2014年の希少がん対策ワークショップ報告書によると軟部肉腫の推定罹患率は人口10万人当たり3.6人であることから、日本における総患者数は約4600人と推定される（国立がん研究センターがん対策情報センター、2014年）。また、当該要望書（要望書番号：IV-68）において2015年の日本整形外科学会軟部腫瘍登録に基づき推定患者数は約2000人程度とされている。これらを総合して約2000～4600人と推定した。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 〔 <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 〔 <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 企業としての開発の</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>（開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>）</p>

<p style="writing-mode: vertical-rl;">(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 style="writing-mode: vertical-rl;">「医療上の必要性に係る基準」への該当性</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（致命的な疾患）</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年生存率は未分化多形肉腫 72.5%、高分化型脂肪肉腫 99.5%、粘液/円形細胞型脂肪肉腫 85.3%、平滑筋肉腫 72.2%、粘液線維肉腫 87.2%、滑膜肉腫 71.5%、悪性末梢神経鞘腫瘍 62.1%、脱分化型脂肪肉腫 66.9%、未熟神経外胚葉腫瘍 58.3%、横紋筋肉腫 48.0%（Ogura K et al.,2017）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 checked="" 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</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>ゲムシタピンとドセタキセルとの併用療法は、NCCN ガイドライン、ESMO ガイドライン、英国ガイドライン、スペインガイドライン、さらに日本のガイドライン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。無作為化第2相試験及び第3相試験等により、良好な治療成績が示されている。また、国内の婦人科領域、整形外科および腫瘍内科から発表された研究において日本人症例におけるゲムシタピン+ドセタキセル併用療法の有用性も報告されている。</p>
<p>備考</p>	<p>悪性軟部腫瘍の日本人患者においても良好なベネフィット・リスクを示唆する十分なエビデンスに基づき、国内外のガイドラインにて使用が推奨されていることから、「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」に記載のとおり追加で実施すべきである試験等はないと考える。「企業としての開発の意思」に関しては、公知申請が妥当であり、これを希望するものである。</p>

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>	<p><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> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		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		豪州	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	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																																																									
豪州	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<p>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。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>米国 <input checked="" type="checkbox"/>英国 <input checked="" type="checkbox"/>独国 <input checked="" type="checkbox"/>仏国 <input checked="" type="checkbox"/>加国 <input checked="" type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">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)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Uterine Neoplasms, Guidelines Version 1.2019-October 17, 2018</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効)</td> <td>UTSARC-B: Uterine Sarcoma, SYSTEMIC THERAPY FOR UTERINE SARCOMA (Clinical trials strongly recommended), Systemic Therapy, Preferred Regimens:</td> </tr> </table>		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	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Uterine Neoplasms, Guidelines Version 1.2019-October 17, 2018	効能・効果 (または効能・効)	UTSARC-B: Uterine Sarcoma, SYSTEMIC THERAPY FOR UTERINE SARCOMA (Clinical trials strongly recommended), Systemic Therapy, Preferred Regimens:																																																	
	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	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Uterine Neoplasms, Guidelines Version 1.2019-October 17, 2018																																																								
	効能・効果 (または効能・効)	UTSARC-B: Uterine Sarcoma, SYSTEMIC THERAPY FOR UTERINE SARCOMA (Clinical trials strongly recommended), Systemic Therapy, Preferred Regimens:																																																								

	<p>果に関連のある記載箇所)</p>	<p>Docetaxel/gemcitabine</p> <p>MS-27 (Discussion update in progress): <u>If systemic therapy is used for treating high-grade uterine sarcoma, preferred therapies include</u> single-agent doxorubicin, and <u>gemcitabine/docetaxel</u> or doxorubicin/oralatumab combination therapy.</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>用法・用量に関する記載無し</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Hensley ML et al., Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). Cancer. 2013;119(8):1555-1561</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.</p> <p>Davis EJ et al., A randomised, open-label, phase II study of neo/adjuvant doxorubicin and ifosfamide versus gemcitabine and docetaxel in patients with localised, high-risk, soft tissue sarcoma. Eur J Cancer. 2015;51(13):1794-1802</p> <p>Hensley ML et al., Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. Gynecol Oncol. 2009;112(3):563-567</p> <p>Hensley ML et al., Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2015;33(10):1180-1185.</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):2824-2831.
		備考	<p>当該ガイドラインを追記した。</p> <p>NCCN ガイドラインでカテゴリー2A 以上のものは保険償還すると記載されている。</p> <p>保険の種類：公的保険（Medicare/Medicade）</p> <p>効能・効果：<u>Soft Tissue Sarcoma subtypes with non-specific histology、Uterine Sarcoma</u></p> <p>用法・用量：記載なし</p>
	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	<p>運用上、当該国の治療ガイドラインで推奨されるレジメンであれば、使用制限なく保険償還されている。</p> <p>保険の種類：公的保険（National Health Service）</p> <p>効能・効果：記載なし</p> <p>用法・用量：記載なし</p>
独 国	ガイドライン名	Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up（Casali et al.,2018）	
	効能・効果 （または効能・効果）	<p>iv59:</p> <p><u>One trial showed that gemcitabine/docetaxel is more effective than gemcitabine alone as second-line ChT, with</u></p>	

	<p>果に関連のある記載箇所)</p>	<p><u>special reference to LMS and undifferentiated pleomorphic sarcoma, but these data have not been confirmed (equivalence in response rate, PFS and OS) in a second randomised trial conducted in LMS only; in both trials, toxicity was superior with the combination of docetaxel and gemcitabine [II, C].</u> Gemcitabine was also shown to have antitumour activity in LMS and angiosarcoma as a single agent.</p> <p>iv60: <u>Gemcitabine/docetaxel combination is not generally recommended as a first-line therapy for advanced STS patients [I, D]</u> The combination of dacarbazine and gemcitabine or <u>gemcitabine/docetaxel is an option in doxorubicin-pretreated patients [II, B]</u></p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>用法・用量に関する記載無し</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Maki RG, et al., Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcoma: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol 2007;25(19): 2755-2763</p> <p>Seddon B, et al., Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(10):1397-1410</p>
	<p>備考</p>	<p>当該ガイドラインの改訂により追記した。</p> <p>運用上、ESMO の治療ガイドラインで推奨されるレジメンであれば、使用制限なく保険償還されている。 保険の種類：公的保険 (Gesetzliche Krankenversicherung) 効能・効果：記載なし</p>

			用法・用量：記載なし
仏 国	ガイド ライン 名		独国に同じ
	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		運用上、使用制限なく保険償還されている。 保険の種類：公的保険 (Assurance Maladie) 効能・効果：記載なし 用法・用量：記載なし
加 国	ガイド ライン 名		米国に同じ
	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	Cancer Care Ontario に記載されており、保険償還されている。 保険の種類: 公的保険 (Ontario Health Insurance Program) 効能・効果 : <u>Palliative Soft Tissue Cancer</u> (docetaxel/gemcitabine combination) 用法・用量 : 記載なし
豪州		ガイドライン名	Clinical practice guidelines for the management of adult onset sarcoma (https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Sarcoma)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>For patients with uterine leiomyosarcoma, the combination of docetaxel and gemcitabine may be considered in first-line.</u>
		用法・用量 (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	Maki RG, et al., Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcoma: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol 2007; 25(19): 2755-2763 Hensley ML, et al., Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. Gynecol Oncol 2008;109(3):323-328 Gupta AA, et al., Systematic Chemotherapy for Inoperable,

		Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Uterine Leiomyosarcoma: A Systematic Review. Clin Oncol 2013;109:323-328
	備考	運用上、当該国の治療ガイドラインで推奨されるレジメンであれば、使用制限なく保険償還されている。 保険の種類：公的保険（Pharmaceutical Benefits Scheme） 効能・効果：記載なし 用法・用量：記載なし

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) Choi Y, et al. Gemcitabine and Docetaxel Combination for Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Nationwide Retrospective Study. Cancer Res Treat. 2018;50(1):175-182

当該要望書（要望書番号：IV-68）に記載された2017年10月時点での公表論文に、2018年に公表された本論文も追加する。

韓国において実施された悪性軟部腫瘍進行例（218例）に対するゲムシタビン+ドセタキセル併用療法のレトロスペクティブな報告である。ゲムシタビン 1000mg/m² とドセタキセル 35mg/m² を day1 および day8 に静脈内投与、またはゲムシタビン 900mg/m² を day1 および day8 に、ドセタキセル 75~100mg/m² を day1 に静脈内投与し、3週毎に投与を継続した。全体の奏効率は 15.1%、全生存期間（OS）中央値は 10.3 ヶ月、無増悪生存期間（PFS）中央値は 3.3 ヶ月であった。主要なサブタイプの一つである平滑筋肉腫での奏効率（ORR）は 26.3%であった。毒性に関しては、grade 3/4 の好中球減少が 35.7%、貧血が 15.1%に認められた。本報告はレトロスペクティブな解析結果ではあるが、ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法が悪性軟部腫瘍、特に平滑筋肉腫に対して重要な治療選択肢の一つと結論されている。

2) Hensley M.L., et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: An NRG oncology/ gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2015 Apr 1;33(10):1180-1185.

本論文はゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の有効性及び安全性を検討する目的の試験ではないが、同併用療法を標準療法としてデザインされた第3相試験であるため追加する。

本試験は、化学療法未治療の子宮平滑筋肉腫進行例に対するゲムシタビン+ドセタキセル+プラセボ併用療法（対照群）とゲムシタビン+ドセタキセル+ベバシズマブ

併用療法（試験群）を比較した無作為化第3相試験である。対照群ではゲムシタビン900mg/m²をday1およびday8に、ドセタキセル75mg/m²をday8に投与し、3週毎に繰り返した。骨盤放射線の治療歴のある症例においては、ゲムシタビン675mg/m²をday1およびday8に、ドセタキセル60mg/m²をday8に投与した。一方、試験群では、上記に加えベバシズマブを15mg/kgをday1に投与した。

主要評価項目はPFSであった。対照群には54症例が、試験群には53例が割り付けられた。PFS中央値は対照群で6.4か月、試験群で4.2か月であった。OS中央値は対照群で26.9か月、試験群で23.3か月であった。ORRは、対照群で31.5%、試験群で35.8%であった。Grade 3または4の毒性について、両群で統計学的に有意な差は無かった。本試験では、ベバシズマブの併用によりPFS、OS、ORRの改善は認められなかった。

<日本における臨床試験等※>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(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)

(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>

学会からの要望書に記載された要望効能・効果について、企業としても妥当と考える。その根拠となる見解を以下に述べる。

- 進行・転移性の悪性軟部腫瘍は既存の化学療法を用いても通常は致死的であり、新規かつ有効な治療法の必要性が依然として残っている。
- 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無作為化第2相試験および第3相試験を中心とした臨床試験の報告から、標準的治療薬剤であるドキソルビシン及びイホマイド等と比較しても劣らない生存期間が示され、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性を示すことから、悪性軟部腫瘍に対する極めて有用な併用レジメンとされている。

日本を含む各国ガイドラインにおいても、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。また、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、ガイドラインに記載されており、日常診療での使用に問題がない状況にある。

<要望用法・用量について>

学会からの要望書に記載された要望用法・用量について、企業としても妥当と考える。その根拠となる見解を以下に述べる。

- 欧米のガイドラインに根拠として採用されている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臨床試験では、ゲムシタビン $900\text{mg}/\text{m}^2$ をday1およびday8に、ドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ をday8に静脈内投与し、これを3週毎に反復するレジメンが標準的である。
- 最新の無作為化第3相試験であるGeDDiS trialでは、ゲムシタビン $675\text{mg}/\text{m}^2$ 、ドセタキセル $75\text{mg}/\text{m}^2$ の用量が採用されているが、この用量は標準量であるゲムシタビン $900\text{mg}/\text{m}^2$ 、ドセタキセル $100\text{mg}/\text{m}^2$ の単なる1レベル減量（75%量）として採用されたに過ぎず、積極的に新たな用量として設定されたものではない。
- 国内では、婦人科領域、整形外科および腫瘍内科から発表された研究のいずれにおいても、悪性軟部腫瘍に対し、ゲムシタビン $900\text{mg}/\text{m}^2$ をday1およびday8に、ドセタキセル $70\text{mg}/\text{m}^2$ をday8に静脈内投与し、これを3週毎に反復する用量・用法が、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国内第2/3相無作為化比較試験（JCOG1306）においても、同じ用法・用量が採用されている。
- 国内での現時点での単剤での最大承認用量がゲムシタビン $1250\text{mg}/\text{m}^2$ 、ドセタキセル $75\text{mg}/\text{m}^2$ であることから、併用療法においてのゲムシタビン $900\text{mg}/\text{m}^2$ 、ドセタキセル $70\text{mg}/\text{m}^2$ は許容できる用量と考えられ、学会からの要望書「3.（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」に示されたエビデンスから日本人の悪性軟部腫瘍における本用量での安全性、有効性についても担保されていると判断している。

したがって、日本人の悪性軟部腫瘍に対して、ドセタキセルとの併用においてゲムシタビン $900\text{mg}/\text{m}^2$ をday1およびday8に静脈内投与し、これを3週毎に反復す

る用量・用法は妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

学会からの要望書において記載された臨床的位置づけについて企業としても妥当と考える。その根拠となる見解を以下に述べる。

- 悪性軟部腫瘍に対する従来の標準治療薬はドキソルビシン及びイホマイドである。無作為化試験の結果により、ゲムシタビン+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ない良好なものであった。
- 心疾患等にて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ゲムシタビン+ドセタキセル併用療法が実施できる。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。

以上より、悪性軟部腫瘍におけるゲムシタビン+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付けられており、悪性軟部腫瘍を扱う整形外科、腫瘍内科、婦人科領域のいずれにおいても広く日常診療で用いられている。

日本を含む各国ガイドラインにおいて悪性軟部腫瘍に対する有用な併用療法と位置付けられていること、さらに婦人科領域、整形外科および腫瘍内科から発表された研究において日本人症例におけるゲムシタビン+ドセタキセル併用療法の有用性も報告されている。これらのことから、悪性軟部腫瘍が希少がんであるために新規比較試験によるエビデンスを短期間で得ることは困難であることを踏まえ、公知事実に基づいた開発が妥当であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

国内外の文献報告、診療ガイドライン及び教科書の記載内容を踏まえ、本剤の悪性軟部腫瘍に対する有効性は明らかであり、安全性については臨床的に管理可能であるとともに国内添付文書の内容を越えるものではないと考えられる。本疾患の希少性も勘案し、追加で実施すべき試験等はないと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

企業-1) 希少がん対策ワークショップ報告書、国立がん研究センター がん対策情報センター：2014

(https://www.ncc.go.jp/jp/cis/divisions/health_s/health_s/050/06health_s_work.pdf)

- 企業-2) Ogura K et al., Statistics of soft-tissue sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan., J Orthop Sci. 2017 Jul;22(4):755-764
- 企業-3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Uterine Neoplasms, Guidelines Version 1.2019-October 17, 2018 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
- 企業-4) Hensley ML et al., Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). Cancer. 2013;119(8):1555-1561
- 企業-5) Hensley ML et al., Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. Gynecol Oncol. 2009;112(3):563-567
- 企業-6) Hensley ML et al., Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2015;33(10):1180-1185.
- 企業-7) Casali GP et al., Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv51–iv67, 2018
- 企業-8) Hensley ML, et al., Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. Gynecol Oncol 2008;109(3):323-328
- 企業-9) Gupta AA, et al., Systematic Chemotherapy for Inoperable, Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Uterine Leiomyosarcoma: A Systematic Review. Clin Oncol 2013;109:323-328
- 企業-10) Choi Y, et al. Gemcitabine and Docetaxel Combination for Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Nationwide Retrospective Study Cancer Res Treat. 2018;50(1):175-182
- 要望-1) 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-2) Seddon B, et al., Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(10):1397-1410

要望-3) Davis EJ et al., A randomised, open-label, phase II study of neo/adjuvant doxorubicin and ifosfamide versus gemcitabine and docetaxel in patients with localised, high-risk, soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1794-1802

要望-4) Hensley ML et al., Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):2824-2831