

(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-122
	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 ジェムザール注射用 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。)	上咽頭癌（局所進行上咽頭癌に対する根治治療前後の補助化学療法、および再発または転移を有する上咽頭癌に対する化学療法）
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	① 局所進行上咽頭癌に対する補助化学療法 通常、シスプラチンとの併用療法として、成人にはゲムシタビンとして1回 1000 mg/m ² を30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。 ② 再発または遠隔転移を有する上咽頭癌に対する化学療法 通常、成人にはゲムシタビンとして1回 1000 mg/m ² を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目を

		<p>休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、成人にはゲムシタビンとして1回 1000 mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
	<p>備 考</p>	<p>(特記事項等)</p>
		<p><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>
<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><u>約 600 人 (病期 III 又は IV の上咽頭癌)</u> <u>(用法・用量① 約 600 人、用法・用量② 約 330 人)</u> <推定方法> 「上咽頭癌患者数(2014年):約800人(国立がん研究センターがん情報サービス要望-1):アクセス日2021年10月18日)」の罹患数に基づき、全国がんセンター協議会の生存率共同調査(2018年9月集計)による「2007~2009年に診断を受けた患者数」の推定から以下のように算出した。 [用法・用量① 病期 III、IV の上咽頭癌:約76%(全症例335例のうち、病期 III 113例、病期 IV 140例)] [用法・用量② 病期 IV の上咽頭癌:約42%(全症例335例のうち、病期 IV 140例)]</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>企業としての開発の意思</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>既承認の様々ながん種において使用実績があり、再審査期間を通じて安全性及び有効性が評価済みである。また、上咽頭癌では、海外で第 III 相試験が実施され、NCCN ガイドライン等において、シスプラチン等との併用及び単剤での治療法が推奨されていることから、早期に臨床現場に提供するためには公知申請が妥当と考える。</p>
<p>(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>「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>頭頸部癌の一つである上咽頭癌は解剖学的に切除が困難であり、放射線療法に対する感受性が高いことから、放射線療法や化学放射線療法が標準治療とされるが、各病期別の 5 年生存率は、83.5% (I 期)、92.0% (II 期)、66.8% (III 期)、52.1% (IV 期)、全体で 66.2% [全国がんセンター協議会の生存率共同調査 (2018 年 9 月集計)] 要望-1) となっており、「(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 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 (上記に分類した根拠)</p> <p>ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法は、導入化学療法及び再発転移例に対する標準療法として、NCCN ガイドライン (2021 年 ver.3) 企業-1)、ESMO ガイドライン (2021 年) 企業-2) とともに最も高いレベルにて推奨されている。これらのガイドラインにおける推奨の根拠は中国において実施された 2 つの第 III 相試験の結果に基づくものであり、「新臨床腫瘍学」企業-3) においても、ゲムシタビンに保険適応がないと断った上で、局所進行例及び転移再発例のいずれにおいてもゲムシタビンとシスプラチンの併用療法が治療選択肢として述べられている。なお、転移再発例に対するゲムシタビン単剤療法は、NCCN ガイドラインにてカテゴリー 1 に次ぐ 2A にて推奨されており、シスプラチン併用が適切でない場合等に有用と考えられる。</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に下線)	
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 (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、	<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に下線)	
米国	ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Head and Neck Cancers, Version 3.2021 – April 27, 2021, Cancer of the Nasopharynx 企業-1)

<p>該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>要望書に記載されている Version 1 から Gemcitabine の推奨カテゴリーについて変更はない。 また、要望書で記載されている参考文献*3 の適切性が確認できませんでした。</p> <p>(page NASO-B, 1 OF 3) Recurrent, Unresectable, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option) Other Recommended Regimens First-Line ・ Gemcitabine/ carboplatin*3</p> <p>*3 Chan ATC, Hsu M-M, Goh BC, Hui EP, Liu T-W, Millward MJ, et al. Multicenter, Phase II Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin in Patients With Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(15):3568-76.(9)要望-9)</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>ゲムシタビンの用法・用量に関する具体的な記載はない。</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>要望書の参考文献からの追加 Recurrent, Unresectable, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option) Preferred Regimens First-Line ・ Cisplatin/ gemcitabine (category 1)*2 要望-7), 企業-4) 企業-4) Jin Y, Cai XY, Shi YX, Xia XY, Cai YC, Cao Y, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(10):1717-25.</p>
	<p>備考</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。 保険の種類：公的保険 (Medicare/Medicade) 効能・効果：Nasopharyngeal carcinoma</p>

		用法・用量：記載なし
英国	ガイドライン名	<p>Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2021) 企業-2)</p> <p>また、要望書で記載されているガイドラインのタイトルを修正致します。</p> <p>Head and Neck Cancer:</p> <p><u>Nasopharyngeal carcinoma</u>: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines (The Journal of Laryngology & Otology Volume 130, Number S2, March 2016) 要望-13)</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Induction chemotherapy (ICT) with cisplatin and gemcitabine followed by chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC) is associated with a benefit in recurrence-free survival (RFS), overall survival (OS) and distant RFS, with more acute but not late toxicities versus CRT alone [I, A]. ● In metastatic NPC, palliative chemotherapy (ChT) should be considered for patients with an adequate performance status (PS). A treatment combination of cisplatin and gemcitabine is the first-line choice and improves OS [I, A]. <p>また、要望書で記載されている参考文献*2 がガイドライン上で確認できませんでした。 (page S102, lines 2-5)</p> <p>Conventional chemotherapy.*2 Whilst cisplatin and fluorouracil remain the most widely used combinations, the gemcitabine and cisplatin doublet has also been shown to produce high response rates and be well tolerated, and can be considered above other agents that have higher toxicity.</p> <p>*2 Zhang L, Huang Y, Hong S, Yang Y, Yu G, Jia J, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil</p>

			plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2016;388(10054):1883-92.要望-7)
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ゲムシタビンの用法・用量に関する具体的な記載はない。
		ガイドラインの根拠論文	Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. The New England journal of medicine. 2019;381(12): 1124-35.要望-11) Zhang L, Huang Y, Hong S, Yang Y, Yu G, Jia J, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2016;388(10054):1883-92.要望-7)
		備考	運用上、当該国の治療ガイドラインで推奨されてい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（National Health Service） 効能・効果：Nasopharyngeal carcinoma 用法・用量：記載なし
	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	運用上、ESMO の治療ガイドラインで推奨されてい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： Nasopharyngeal cancer. 用法・用量：記載なし
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	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		
	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、BC Cancer 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：Head and Neck Cancer (Nasopharynx) 用法・用量：In combination with cisplatin, 100 mg/m ² IV days 1 and 8 (repeat every 21 days)	

		<p>or</p> <p>In combination with cisplatin, 100 mg/m² IV days 1, 8 and 15 (repeat every 28 days)</p> <p>保険の種類：公的保険 (British Columbia BC Cancer)</p> <p>効能・効果：Locally Advanced Nasopharyngeal Cancer</p> <p>用法・用量：Gemcitabine 1250 mg/m²/day on days 1 and 8 (total dose per cycle = 2500 mg/m²) combination with Cisplatin 80 mg/m²/day on day 1. Repeat every 21 days x 2 to 3 cycles.</p> <p>効能・効果：Loco-regionally recurrent/metastatic nasopharyngeal cancer not amenable for local curative therapy</p> <p>用法・用量：Gemcitabine monotherapy 1250 mg/m²/day on days 1 and 8 (total dose per cycle = 2500 mg/m²) . Repeat every 21 days x 4 to 6 cycles. (may continue treatment or re-treat beyond 6 cycles if good response)</p>
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	Pharmaceutical Benefit Scheme (PBS) 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 (PBS)

			効能・効果 : Recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC) in patients with performance status of 0 to 2 用法・用量 : In combination with cisplatin, 100 mg/m ² IV days 1 and 8 (repeat every 21 days)
--	--	--	---

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>

検索方法：

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to September 03, 2021>、2021年9月検索

-
- 1 nasopharyngeal.mp. (38563)
 - 2 nasopharynx.mp. or Nasopharynx/ (18352)
 - 3 1 or 2 (46743)
 - 4 gemcitabine.mp. (18502)
 - 5 Carcinoma/ or carcinoma.mp. (881674)
 - 6 3 and 4 (150)
-

選定理由：

上記の検索により抽出した150報のうち、要望書で引用されている参考文献以外、かつ第III相試験である2報を以下に要約した。なお、メタ・アナリシスに関する報告については、以下の論文の対象患者を含むものである等の理由から要約を省略し、該当文献の情報を提示する。

<海外における臨床試験等>

- 1) Yang H, Lu Y, Xu Z, Wei M and Huang H. Gemcitabine Plus Platinum versus Docetaxel Plus Platinum as First-Line Therapy for Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Randomized Clinical Study. Saudi J Med Med Sci. 2021;9(2):125-34.企業-5)

- ・研究方法：単施設、無作為化比較オープン試験
- ・対象：化学放射線療法併用の導入化学療法、化学放射線療法、補助化学療法併用の化学放射線療法又は放射線療法を施行された後に、新たな遠隔転移が診断された上咽頭癌。

- ・治療内容：GEM（1000 mg/m²、day 1 及び 8）＋白金製剤の併用療法とドセタキセル（75 mg/m²、day 1）＋白金製剤の併用療法を比較した。白金製剤としては、ネダプラチン 75 mg/m²（day 1）、CDDP 75 mg/m²（day 1）またはカルボプラチン（AUC 5、day 1）のいずれかとした。21 日を 1 サイクルとして、最大 6 サイクルまで投与された。
- ・結果：113 症例が対象となった。GEM＋白金製剤併用群の奏効割合、無増悪生存期間及び全生存期間はいずれもドセタキセル＋白金製剤併用群に比して有意に優れていた。それぞれの有効性は、奏効割合が 71.4% vs. 52.6%（P<0.05）、無増悪生存期間中央値が 9.7 カ月 vs. 7.8 カ月（P<0.05）、生存期間中央値が 20.6 カ月 vs. 16.8 カ月（P<0.01）であった。安全性については、グレード 3/4 の副作用（白血球減少症、貧血、血小板減少症、嘔吐、腎障害、肝障害）は両群で同程度であった。
- ・結論：転移上咽頭癌の一次治療において、GEM と白金製剤の併用療法は、ドセタキセルと白金製剤の併用療法よりも優れた有効性を示した。

2) Hong S, Zhang Y, Yu G, Peng P, Peng J, Jia J, et al. Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study. J Clin Oncol. 2021;39(29): 3273-82.企業-6)

本論文は、中国で実施された、再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌についての多施設共同、無作為化比較第 III 相試験(要望-7)の最終全生存期間 (OS) の解析結果を報告したものである。試験治療群として GEM＋CDDP 療法(GP) (GEM 1 g/m²、day 1, 8＋CDDP 80 mg/m²、day 1 を 3 週ごと)、標準治療群として 5FU＋CDDP 療法 (FP) (5FU 4 g/m²、96 時間かけて投与＋CDDP 80 mg/m²、day1 を 3 週ごと) が行われた。主要評価項目である PFS について、GP は FP と比較して、有意な延長を示したことが既に報告されている(要望-7)。本報告では、副次評価項目である OS についての最終解析結果が示されている。観察期間は GP 群、FP 群でそれぞれ 69.5 カ月、69.7 カ月 (中央値) であった。GP 群、FP 群でそれぞれ 148 (81.8%)、166 (91.7%) の OS のイベントを認めた。OS の中央値は、GP 群と FP 群でそれぞれ 22.1 カ月と 18.6 カ月であった (HR 0.72、95% CI, 0.58 to 0.90; two-sided P = 0.004)。1、3、5 年全生存率は、GP 群と FP 群でそれぞれ 79.9% (1 年)、31.0% (3 年)、19.2% (5 年) と 71.8% (1 年)、20.4% (3 年)、7.8% (5 年) であった。GP 群と FP 群において後治療はそれぞれ 51.9% と 55.2% に実施されていた。すなわち未治療の再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対して、GP は FP と比較し OS を延長させた。GP は再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌の front-line での治療選択肢として考慮すべきであると結論されている。

<日本における臨床試験等※>

1)

*メタ・アナリシスに関する論文

- Xiao L, Kang W, Liao J, Li Y. A meta-analysis comparing the efficacy and safety of gemcitabine plus cisplatin induction chemotherapy in patients with locoregionally advanced NPC. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021 Aug 19.企業-7)
- Tang M, Jia Z, Zhang J. The safety and efficacy of gemcitabine and cisplatin (GP)-based induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021 Jul 14.企業-8)
- Choi HC, Chan SK, Lam KO, Chan SY, Chau SC, Kwong DL, et al. The Most Efficacious Induction Chemotherapy Regimen for Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Network Meta-Analysis. Front Oncol. 2021; 11:Article 626145.企業-9)
- Fei Q, Chen HB, Zhang CM, Xu JJ, He X, Chen SW. The efficacy and safety of gemcitabine-based induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiation: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021;100(14):e25398.企業-10)
- Bongiovanni A, Vaghegini A, Fausti V, Mercatali L, Calpona S, Di Menna G, et al. Induction chemotherapy plus concomitant chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: An updated network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;160:103244.企業-11)

※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) European Society for Medical Oncology (ESMO) ガイドライン. 2021 (欧州) 企業-2)

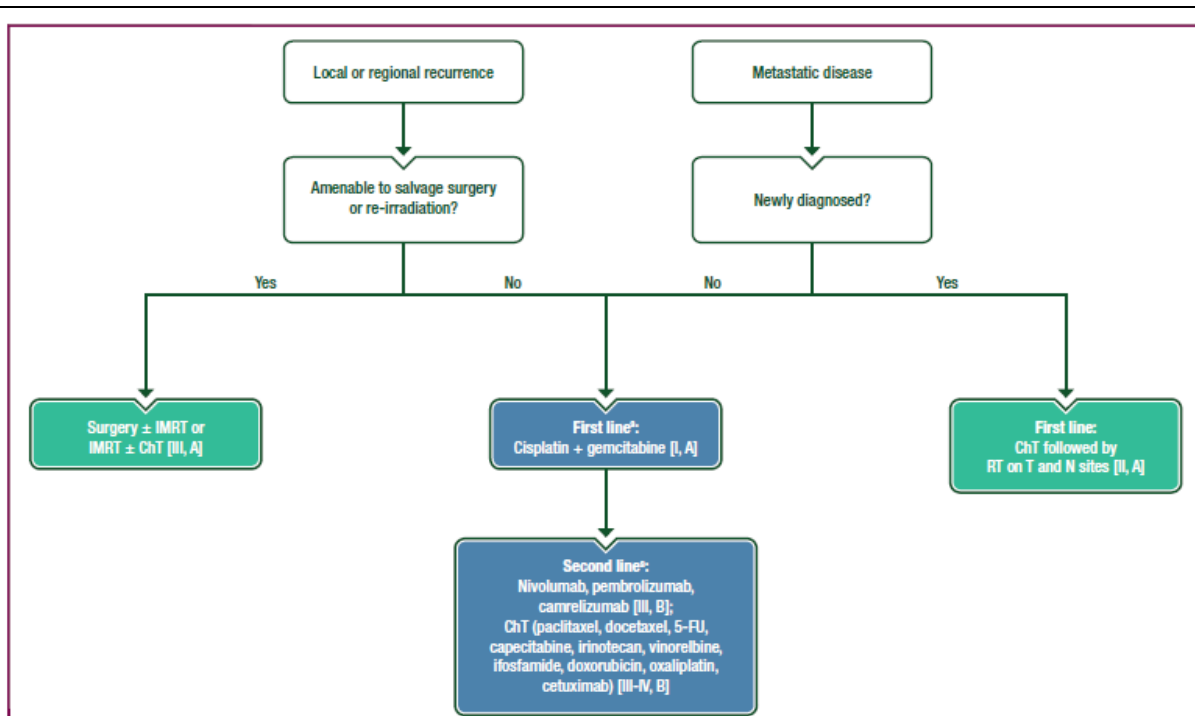


Figure 2. Treatment algorithm for recurrent and/or metastatic NPC.

5-FU, 5-fluorouracil; ChT, chemotherapy; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; N, node; NPC, nasopharyngeal cancer; RT, radiotherapy; T, tumour.

^a Consider RT [III, B] or surgery [IV, C] on metastatic sites.

- 導入化学療法：局所進行性の NPC に対し、化学療法を併用した放射線療法（CRT）後の導入療法として、ゲムシタビン＋ドセタキセル併用療法は推奨レベル[I, A]である。

Management of local/locoregional disease

Recently, a phase III trial comparing ICT with cisplatin and gemcitabine followed by CRT versus CRT alone in patients with stage III/IVB (according to AJCC 7th edition) NPC showed a benefit in favour of ICT in recurrence-free survival (RFS), OS and distant RFS, with higher acute but not late toxicities [I, A].^{要望-11)} Importantly, 96.7% of patients randomised to the ICT arm completed the 3 cycles of cisplatin/gemcitabine and 92% received at least 2 cycles of cisplatin 100 mg/m² concomitantly with RT. In this study, patients with T3-4 N0 disease were excluded.

- 転移性：適切な PS の患者に対する緩和的化学療法を考慮すべきで、ゲムシタビン＋ドセタキセル併用療法は一次治療の選択肢である（推奨レベル[I, A]、Second line の SOC はない）。

Treatment of metastatic disease or locoregional recurrences not amenable to curative approaches.

In metastatic NPC, palliative ChT should be considered for patients with an adequate PS. A treatment combination of cisplatin and gemcitabine is the first-line choice and improves OS [I,A].^{要望-7)}

<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

学会からの要望書に記載された要望効能・効果について、以下の点を踏まえ企業としても妥当と考える。

上咽頭癌に対するゲムシタビンとシスプラチンの併用療法は、局所進行例に対する導入化学療法、転移再発例に対する化学療法のいずれについても、それぞれが中国において実施された第 III 相試験によってその有用性が示され、海外のガイドラインにより、最も高いレベルで推奨されている。また、単剤療法も転移再発例に対して推奨されている。

<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、以下の点を踏まえ企業としても妥当と考える。

要望用法・用量は、中国において実施された 2 つの第 III 相試験におけるゲムシタビンとシスプラチンとの併用療法における用法用量と同じである。同用法用量は、日本において約 20 年前に実施した非小細胞肺癌に対する第 III 相試験で用いたものと同じであり、これまでに特に肺癌領域において長く使用されている。また、ゲムシタビン単剤療法については、添付文書に記載された用法用量の範囲内であり、1999 年の承認以来、多くのがん種で使用されている。

<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、以下の点を踏まえ企業としても妥当と考える。

日本における上咽頭癌に対する治療法は海外と基本的に同様である。中国における 2 つの第 III 相試験の結果に基づき、放射線療法に対する感受性が高いことが知られている本疾患の局所進行例における導入化学療法及び転移再発例に対するゲムシタビンとシスプラチンの併用療法のいずれにおいても有用性は高いことから、いずれの治療法においても同併用療法が用いられると考えられる。また、緩和治療においては併用療法のみならず、安全性の管理が容易なゲムシタビン単剤療法が用いられると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外で実施された臨床試験に関する文献報告、海外のガイドライン及び教科書の記載内容を踏まえ、本薬の上咽頭癌に対する併用療法及び単剤での有効性は示されており、安全性についても臨床的に管理可能であると考えられる。本疾患の希少性も踏まえ、追加で実施すべき試験はないと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 企業-1) Network NCC. Head and Neck Cancers (Version 3. 2021) 2021. Available at:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
- 企業-2) Bossi P, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021; 32(4): 452-65.
- 企業-3) 日本臨床腫瘍学会.新臨床腫瘍学改訂第6版. 東京: 南江堂; 2021.
- 企業-4) Jin Y, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Oct;138(10):1717-25.
- 企業-5) Yang H, et al. Gemcitabine Plus Platinum versus Docetaxel Plus Platinum as First-Line Therapy for Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Randomized Clinical Study. *Saudi J Med Med Sci*. 2021;9(2):125-34.
- 企業-6) Hong S, et al. Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(29): 3273-82.
- 企業-7) Xiao L, et al. A meta-analysis comparing the efficacy and safety of gemcitabine plus cisplatin induction chemotherapy in patients with locoregionally advanced NPC. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Aug 19.
- 企業-8) Tang M, Jia Z, Zhang J. The safety and efficacy of gemcitabine and cisplatin (GP)-based induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Jul 14.
- 企業-9) Choi HC, et al. The Most Efficacious Induction Chemotherapy Regimen for Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:Article 626145.
- 企業-10) Fei Q, et al. The efficacy and safety of gemcitabine-based induction

chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(14):e25398.

- 企業-11) Bongiovanni A, et al. Induction chemotherapy plus concomitant chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: An updated network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;160:103244.
- 要望-1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん登録）2020. Available at:
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 要望-7) Zhang L, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10054):1883-92.
- 要望-9) Chan ATC, et al. Multicenter, Phase II Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin in Patients With Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3568-76.
- 要望-11) Zhang Y, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Eng J Med*. 2019;381(12): 1124-35.
- 要望-13) Simo R, Robinson M, Lei M, Sibtain A, Hickey S. Nasopharyngeal carcinoma: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S97-S103.