

(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	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-180
	成分名 (一般名)	ビノレルビン酒石酸塩
	販売名	ナベルビン注 10、ナベルビン注 40
	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。)	難治性小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫その他軟部腫瘍, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍, 腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍、等)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	単剤投与の場合: ビノレルビン 30mg/m ² を週 1 回 6 週連続して点滴静注し、2 週間休薬する。56 日間を 1クールとして投与を繰り返す。 併用療法の場合: ビノレルビン 25mg/m ² を週 1 回 3 週連続して点滴静注し、2 週間休薬する。シクロホスファミド 25 mg/m ² を連日経口投与する。28 日間を 1クールとして投与を繰り返す。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発	<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)	

状 況	
企 業 と し の 開 発 思	<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>第一選択の標準的抗がん剤の治療に不応、または再発・再燃を来した小児固形腫瘍患者は少なく、臨床試験の実施は困難である。</p> <p>また、小児悪性固形腫瘍再発横紋筋肉種を含む、難治性小児悪性固形腫瘍における本剤使用のエビデンスとしては、NCI（米国国立がん研究所）の包括的がん情報データベースである PDQ(Physician Data Query)の記載において、再発横紋筋肉腫の治療として、本剤を使用したレジメンが「臨床評価段階にある治療選択肢」として記載がある。しかしながら、海外主要 6ヶ国においても、承認を有する国はなく、また、上記 PDQ の記載においても、「標準的化学療法レジメン」の項ではなく、「臨床評価段階にある治療選択肢」の項として記載があり、海外においても本剤を使用したレジメンが標準的療法とは言えない状況にある。</p> <p>要望書にも記載のとおり、「小児固形腫瘍領域で欧米臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬のエビデンス確立のための研究班」において、「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレルビン+シクロホスファミド (VNR+CY) 対テモゾロミド+エトポシド (TMZ+VP) ランダム化第 II 相試験」が現在実施されており、本剤を使用したレジメンにおける小児がん患者に対する安全性と有効性を検討中である¹⁾。本試験結果は、本剤の難治性小児悪性固形腫瘍における有用性を検討する上で、有用であると考えられる。よって、本試験終了後にその時点での本剤使用に係る国内外のエビデンスを検討し、公知申請の可能性も含め検討をしていきたいと考える。</p>
「 医 療 上 の 必 要 性 に 係 る 基 準	<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>開発要望は小児悪性固形腫瘍で難治性のものであり、生命に重大な影響がある。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" 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>

』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> <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 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> 第一選択の標準的抗がん剤の治療に不応、または再発・再燃を来した小児固形腫瘍に対する治療法は少なく、たとえば、再発横紋筋肉種においては、NCIのPDQにて、標準的化学療法レジメンとして、以下の記載がある。 </p> <ul style="list-style-type: none"> ・カルボプラチン／エトポシド。 ・イホスファミド、カルボプラチン、およびエトポシド。 ・シクロホスファミド／トポテカン。 ・ビンクリスチン併用下または非併用下でのイリノテカン。
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	<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" data-bbox="405 1966 1385 2018"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）		

当国の承認内容を記載する。)	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
豪国	販売名（企業名）		
	効能・効果	承認なし	
	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。)	<input checked="" 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	ガイドライン名	NCI（米国国立がん研究所）PDQ（Physician Data Query、包括的がん情報データベース） Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment（小児横紋筋肉種）
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	小児再発横紋筋肉腫の「臨床評価段階にある再発横紋筋肉腫の治療選択肢」に以下の記載がある。 ・ビノレルビン単剤。 ・ビノレルビンと低用量シクロホスファミドの併用。
	用法・用量	記載なし	

	(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	http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childrhabdomyosarcoma/HealthProfessional/page6
	備考	上記の米国国立がん研究所のPDQの記載においては、再発横紋筋肉腫の治療として、本剤を使用したレジメンが「標準化学療法レジメン」の項ではなく、「臨床評価段階にある治療選択肢」の項に記載があることを確認した。
英国	ガイドライン名	標準的使用について、確認されなかった。
	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	標準的使用について、確認されなかった。
	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	標準的使用について、確認されなかった。
	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	標準的使用について、確認されなかった。
		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	標準的使用について確認されなかった。
		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>

- ・ Principles and Practice of Pediatric Oncology においては、本剤単剤及び本剤と低用量シクロホスファミドの併用療法の記載があり、現在有用性について評価中との記載がある。
- ・ DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer においては、記載が確認されなかった。

<日本における教科書等>

- ・ 新臨床腫瘍学（日本臨床腫瘍学会編集）においては、記載が確認されなかった。

(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>

- ・ 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) においては、小児再発横紋筋肉腫の「臨床評価段階にある再発横紋筋肉腫の治療選択肢」に本剤単剤及び本剤と低用量シクロホスファミドの併用療法の記載がある。しかしながら、「標準化学療法レジメン」の項にではなく、「臨床評価段階にある再発横紋筋肉腫の治療選択肢」の項に記載があることを確認した。
- ・ 米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines (NCCN ガイドライン)、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の診療ガイドライン及び欧州臨床腫瘍

学会（ESMO）の診療ガイドラインを確認したが、記載は確認できなかった。

<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>

要望効能・効果としては、「小児悪性固形腫瘍」であるが、現状では小児悪性固形腫瘍患者における本剤使用のエビデンスは限定的である。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量は、単剤投与の場合においては本剤 30mg/m² を週 1 回投与、併用療法の場合においては本剤 25mg/m² を週 1 回投与するものである。本剤の成人患者における既承認用量としては、1 回最高用量として 25mg/m² であり、単剤投与において、本剤 30mg/m² 投与の検討を行うにあたっては、現在実施中の試験結果を含む新たなエビデンスが必要と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

国内においては、前述のとおり「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレルビン+シクロホスファミド（VNR+CY）対テモゾロミド+エトポシド（TMZ+VP）ランダム化第 II 相試験」が実施中であり、本剤の小児悪性固形腫瘍患者における本剤の有用性について検討中である。また、海外主要 6 ヶ国において承認を有する国はなく、また、NCI の PDQ の記載においても、「標準的化学療法レジメン」の項ではなく、「臨床評価段階にある治療選択肢」の項として記載があり、海外においても本剤を使用したレジメンが標準的療法とは言えない状況にある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

前述のとおり、「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレルビン+シクロホスファミド（VNR+CY）対テモゾロミド+エトポシド（TMZ+VP）ランダム化第 II 相試験」が現在実施されており、本剤を使用したレジメンにおける小児がん患者に対する安全性と有効性を検討中である¹⁾。本試験結果は、本剤の難治性小児悪性固形腫瘍における有用性を検討する上で、有用であると考えられる。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) Saito M, Kawamoto H, Ogawa A, et al.: Randomized phase II study of two cross-over sequences comprising vinorelbine/cyclophosphamide and temozolomide/etoposide in outpatient setting for relapsed or refractory solid tumors in children and young adults. J Clin Oncol 28,2010