

(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-74
	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。)	軟部肉腫
	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 800 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 (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(軟部肉腫)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/m²/90min) 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) 要望の用法・用量 (800mg/m²/30min) はガイドラインの根拠となっているエビデンスに基づくものではないため、日本人で当該の適応に対し有効性が期待できる用法・用量かどうか明らかではない。</p> <p>5) 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 (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 (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</p>

	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。
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 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		
		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/m²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/m²及びドセタキセル70mg/m²」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/m²を1日目と8日目、ドセタキセル 80mg/m²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/m²)とドセタキセル (Day8 60mg/m²)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^{1)、2)}。

(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) 軟部肉腫は稀な癌腫であるが、その種類は30種類以上あり、さまざまな軟部組織に発生する腫瘍として知られている。悪性度の高い軟部肉腫には化学療法が必要となる。手術等不能な例の場合、全身化学療法が選択され、ドキソルビ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、悪性度の高い軟部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、さまざまな化学療法が検討されているが、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である。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、国内外ともに軟部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³⁾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/m²、90分の持続点滴(10mg/m²/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。

本疾患に対する要望書におけるゲムシタビンの用法用量は、日本で他癌腫に用いられる承認用法用量の範囲内であるが、海外で軟部肉腫に用いられているものと異なっていることから、挙げられている用法用量が日本人患者に適切な臨床用量であると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、実地臨床にて手術不能な軟部肉腫に対する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において国内の軟部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。

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.