

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	12位 (全33要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ゲムシタビン
	販売名	ジェムザール注射用
	会社名	日本イーライリリー株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	非小円形細胞肉腫
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゲムシタビンとして1回900mg/m <sup>2</sup> 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。なお、患者の状態により適宜減量する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	(特記事項等) なし
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当す	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) 1. 適応疾病の重篤性 ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) 根拠:	

<p>るものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>非小円形細胞肉腫（悪性線維性組織球腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫など）は稀な腫瘍であるが、5年生存率は5～10%と報告されており、予後は非常に不良であり、今後克服すべき重要な癌腫のひとつである。</p> <p>2. 医療上の有用性</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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>根拠： 現在国内には非小円形細胞肉腫に対する効能・効果の承認を持つ抗がん剤は全くない。このため、海外で非小円形細胞肉腫に対して有効性が示されているゲムシタピンを導入することによって治療成績の向上が可能になると考えられる。</p>
<p>備考</p>	

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>	
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
<p>米国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	
	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>	
	<p>備考</p>	
<p>英国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	
	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>	
	<p>備考</p>	
<p>独国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	
	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>	
	<p>備考</p>	
<p>仏国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	
	<p>効能・効果</p>	

		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 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	NCCN ガイドライン	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	SARCOMA guideline SARC-E, 1 of 3	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	Gecitabine 900mg/m <sup>2</sup> day1,8 every 21days	
		ガイドラインの根拠論文	J Clin Oncol. 2002;20:2824-31.	
		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)

Pubmedを用いて以下を検索(検索日2011年6月22日): Key words: sarcoma AND gemcitabine AND docetaxel、 Limitation:言語;English、文献;Clinical Trial, Meta Analysis, Randomized Control Trialと設定して検索。その結果、9編の文献が該当した。その中で、対象患者が転移性、成人を対象とした臨床試験を抽出し、4編の論文を選定した。

<海外における臨床試験等>

1) 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 ;25:2755-63.

非小円形細胞肉腫(122例)を対象として、本薬及びドセタキセルの併用療法(DG療法)と本薬単独(G療法)とのランダム化第II相試験が実施された。

用法用量は、DG療法が本薬 900mg/m<sup>2</sup>を1日目、8日目に90分かけて投与し、ドセタキセル 100mg/m<sup>2</sup>を8日目に60分かけて投与し3週間を1コースとした。G療法は本薬 1200mg/m<sup>2</sup>を1日目、8日目に120分かけて投与し3週間を1コースとした。

有効性については、非小円形細胞肉腫に対してG療法では奏効率16%(49例中4例)に対して、DG療法では奏効率16%(73例中12例)であった。そのうち平滑筋肉腫ではG療法では、奏効率11%(9例中1例)に対して、DG療法では奏効率17%(29例中5例)であった。無増悪生存期間の中央値はG療法では3.0ヶ月、DG療法では6.2ヶ月であった。全生存期間の中央値はG療法では11.5ヶ月、DG療法では17.9ヶ月

月であった。

安全性については、Grade3 又は 4 の有害事象は、G 療法及び DG 療法それぞれ、好中球減少 28%、16%、貧血 13 %、4%、血小板減少 35%、40%、発熱性好中球減少 7%、5%、肺障害 6%、7%、全身倦怠感 6%、7%、筋肉痛又は筋力低下 2%、8%に認められた。3 例が本薬投与により死亡し、死因は好中球減少を伴う敗血症 2 例、及び過量投与による血小板減少を伴う出血 1 例であった。(なお、全患者にはフィルグラスチム 5 $\mu$ g/kg を day7-10 もしくはペグフィルグラスチム 6mg を day6 に投与している)

## 2) Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine

leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol.* 2008;109:329-34.

未治療の転移性子宮平滑筋肉腫患者 (42 例) を対象として、本薬及びドセタキセルの併用療法(DG 療法) の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が実施された。用法用量は、DG 療法が**本薬** 900mg/m<sup>2</sup>を 1 日目、8 日目に 90 分かけて投与し、ドセタキセル 100mg/m<sup>2</sup>を 8 日目に 60 分以上かけて投与し 3 週間を 1 コースとした。

(なお、予防的に G-CSF の投与を行う)。

有効性については、奏効率 35.8% (90% 信頼区間 23.5 — 49.6%)であった。無増悪生存期間の中央値は 4.4 ヶ月 (範囲 0.4 — 37.2+ヶ月)であった。全生存期間の中央値は 16+ヶ月 (範囲 4— 41.3+ヶ月)であった。

安全性については、Grade3 又は 4 の有害事象は、好中球減少 17%、貧血 24 %、血小板減少 14.5%、疲労 17%、Grade4 肺障害疑い及び Grade3 のアレルギー反応はそれぞれ 1 例ずつ認められた。

## 3)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.

既治療の転移性子宮平滑筋肉腫患者 (51 例) を対象として、本薬及びドセタキセルの併用療法(DG 療法) の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が実施された。用法用量は、DG 療法が**本薬** 900mg/m<sup>2</sup>を 1 日目、8 日目に 90 分かけて投与し、ドセタキセル 100mg/m<sup>2</sup>を 8 日目に 60 分以上かけて投与し 3 週間を 1 コースとした。

(なお、予防的に G-CSF の投与を行う)。

有効性については、奏効率 27% (95% 信頼区間 15.3%—41.8%)であった。無増悪生存期間の中央値は 6.7 ヶ月 (範囲 0.7 — 27+ヶ月)であった。全生存期間の中央値は 14.7 ヶ月 (範囲 0.8— 50.9+ヶ月)であった。

安全性については、Grade3 又は 4 の有害事象は、好中球減少 20.8%、貧血 25 %、血小板減少 39.4%を認めたが、肺障害は 16.5%に認められた。

## 4) Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial.*J Clin Oncol.* 2002;20:2824-31.

切除不能平滑筋肉腫患者 (34 例 ; 子宮平滑筋肉腫 29 例、それ以外 5 例) を対象とし

て、本薬及びドセタキセルの併用療法(DG療法)の有効性及び安全性を検討することを目的とした第II相試験が実施された。用法用量は、DG療法が本薬 900mg/m<sup>2</sup>を1日目、8日目に30分もしくは90分かけて投与し、ドセタキセル 100mg/m<sup>2</sup>を8日目に60分かけて投与し3週間を1コースとした。(なお、予防的にG-CSFの投与を行う)。有効性については、奏効率53%(95%信頼区間35%—70%)であった。無増悪生存期間の中央値は5.6ヶ月(範囲4.3—9.9ヶ月)であった。全生存期間の中央値は17.9ヶ月(中央値に達せず)であった。

安全性については、Grade3又は4の有害事象は、好中球減少21%、貧血15%、血小板減少29%、発熱性好中球減少症6%、呼吸困難21%、下痢15%、感覚ニューロパチー6%、倦怠感21%、アレルギー反応1例に認められた。

<日本における臨床試験等>

1) 該当なし

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

1) Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. Sarcoma2010;:506182.

軟部肉腫の治療に関するガイドライン。本薬とドセタキセルの併用療法に関しては子宮平滑筋肉腫及びその他の部位の平滑筋肉腫に対してもエビデンスがあり、2次治療以降の治療の選択肢として記載されている。

2) Gemcitabine and docetaxel in metastatic sarcoma: past, present, and future. Oncologist.

2007 ;12:999-1006.

本薬とドセタキセルの併用療法に関しては併用により相乗効果を有する可能性と、同レジメンが平滑筋肉腫に関して有効性が期待できると記載している。

(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) De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition, 2008: p.1786<sup>i</sup>

進行・転移性の平滑筋肉腫にはドキソルビシンの記載がされるとともに、本剤とドセタキセルの併用療法で高い奏効率が得られる旨が記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第2版(2009年、日本臨床腫瘍学会編)<sup>ii</sup>

進行・転移性の軟部肉腫(非小円形細胞肉腫)に対して、本剤とドセタキセルの併用療法で高い奏効率が得られる旨が記載されている。

(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) Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2010 21; v198-v203

転移性軟部肉腫患者（非小円形細胞肉腫）に対して本薬とドセタキセルの併用療法が本薬単独よりも2次治療として効果的であったが、副作用は異なった。

2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V.2.2011<sup>iii</sup>

四肢、後腹膜、腹腔内の軟部肉腫の併用治療としてドキソルビシン+ダカルバジン、ドキソルビシン+メスナ+イフォマイド、ドキソルビシン+メスナ+イフォマイド+ダカルバジン、ゲムシタビン+ドセタキセル、ゲムシタビン+ビノレルビンが推奨されている。なお海外第II相試験（J Clin Oncol. 2002;20:2824-31.）（「5.（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照）が引用文献として記載されている。また、子宮平滑筋肉腫にはゲムシタビン+ドセタキセルに特に高い有効性が認められたと記載している。

<日本におけるガイドライン等>

1) 子宮体癌治療ガイドライン（2009年版、日本婦人科腫瘍学会編）

手術切除不能な平滑筋肉腫の初回治療としてゲムシタビン+ドセタキセルの併用療法が53%もの高い奏効率を示したことを、GOGによって行われた追試でも初回化学療法で奏効率36%、セカンドラインで奏効率27%と良好な結果であった。しかし本邦で導入するにはさらなる検討が必要である。なお海外第II相試験（J Clin Oncol. 2002;20:2824-31. Gynecol Oncol. 2008;109: 329-34. Gynecol Oncol. 2008;109(3):323.

）（「5.（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照）が引用文献として記載されている

（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) 本邦での臨床使用実態について

本邦での本薬の使用実態について、ケースシリーズが2報存在する。

① 日本婦人科腫瘍学会雑誌 28巻・1号・2010年 P55-60

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(60mg/m2 day8)を投与した。7名に投与して、奏効率は57%、全生存期間は22.5ヶ月、PFSは9.0ヶ月であった。有害事象はGrade3以上の非血液毒性は認めなかった。G-CSFを併用してGrade3の白血球減少は認めたが、それ以外の重篤な有害事象は認めなかった。

② 日本整形外科学会雑誌

進行骨・軟部悪性腫瘍（非小円形細胞肉腫）を対象にゲムシタビン(day1.8 625mg/m2)とドセタキセル(75mg/m2 day8)を投与した。25名に投与して、奏効率は23%、腫瘍増殖停止期間は5ヶ月であった。有害事象はGrade4以上の血液毒性は72%に認めた。Grade3の皮疹は一例認めた。

(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) 効能・効果については、効能・効果に関連する使用上の注意とともに以下の設定とすることが妥当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

**【効能・効果】**

非小円形細胞肉腫

**【効能・効果に関連する使用上の注意】**

非小円形細胞肉腫に対して本剤の投与を行う場合には、ドキソルビシンを含む化学療法施行後の症例を対象とし本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

**【設定の妥当性について】**

本薬の非小円形細胞肉腫に対する有用性は期待できると判断した。教科書やガイドラインの記載内容より、本薬とドセタキセルは、ドキソルビシン+ダカルバジン、ドキソルビシン+メスナ+イフォマイド、ドキソルビシン+メスナ+イフォマイド+ダカルバジン、ゲムシタビン+ビノレルビン、ダカルバジン、トラベクテジン等と同様の位置付けで用いられるものと考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 用法・用量については、以下の設定とすることが妥当と考える。その妥当性について以下に記す。

**【用法・用量】**

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゲムシタビンとして1回900mg/m<sup>2</sup>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。なお、患者の状態により適宜減量する。

**【設定根拠の妥当性について】**

非小円形細胞肉腫（悪性線維性組織球腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫など）に対する治療選択肢として本薬が記載されている国内外のガイドラインにおいて引用されている文献である、海外第II相試験では（J Clin Oncol. 2002;20:2824-31. Gynecol Oncol. 2008;109: 329-34. Gynecol Oncol. 2008;109(3):323.）（「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照）、本薬はドセタキセルの併用において1回900mg/m<sup>2</sup>を90分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する用法・用量で用いられ、一定の有効性が認められた。当該文献報告を始めとして、国内外の文献報告、教科書、ガイドラインの記載内容を基に、上述の用法・用量において非小円形細胞肉腫に対する有用性は期待できると考える。

したがって、用法・用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゲムシタビンとして1回900mg/m<sup>2</sup>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。なお、患者の状態により適宜減量する。」との内容を設定することが適当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 教科書やガイドラインの記載内容より、ドキソルビシンを含む化学療法施行後の非小円形細胞肉腫に対して本薬とドセタキセルは、ドキソルビシン+ダカルバジン、ドキソルビシン+メスナ+イフォマイド、ドキソルビシン+メスナ+イフォマイド+ダカルバジン、ゲムシタビン+ビノレルビン、ダカルバジン、トラベクテジン等と同様の位置付けで用いられるものと考えられる。特に非円形細胞肉腫（悪性線維性組織球腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫など）において高い有用性が期待できることから、臨床的位置づけはあると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 日本人非小円形細胞肉腫に対して、本薬の $900\text{mg}/\text{m}^2$ での有効性は期待できると考える。

しかしながら、本薬を日本人非小円形細胞肉腫に対して、本薬の $900\text{mg}/\text{m}^2$ の用法・用量で投与した際の安全性について、データがないため、**本薬**  $900\text{mg}/\text{m}^2$ を1日目、8日目に90分かけて投与し、ドセタキセル  $100\text{mg}/\text{m}^2$ を8日目に60分かけて投与し3週間を1コースとした用法用量での、日本人患者における安全性確認試験が必要と考える。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1)

<sup>i</sup> Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8<sup>th</sup> edition

<sup>ii</sup> 新臨床腫瘍学 改訂第2版

<sup>iii</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V.2.2011