

衛研発 第 2176 号  
平成 13 年 2 月 23 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

販売名 ジェムザール注

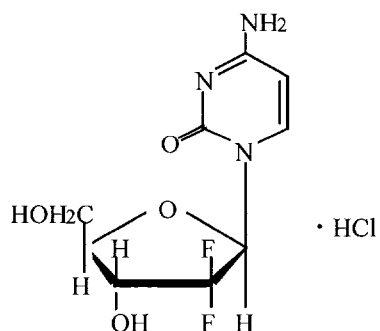
一般名 塩酸ゲムシタビン

申請者 日本イーライリリー株式会社

申請年月日 平成 12 年 3 月 30 日

申請区分 1-(4) 新効能医薬品

化学構造 和名：(+)-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン 一塩酸塩  
英名：(+)-2'-deoxy-2', 2'-difluorocytidine monohydrochloride  
分子式：C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · HCl  
分子量：299.66  
構造式：



特記事項 希少疾病用医薬品（指定年月日：平成 8 年 4 月 1 日）

審査担当部 審査第一部

## 審査結果

平成 13 年 2 月 23 日作成

販 売 名        ジェムザール注  
一 般 名        塩酸ゲムシタピン  
申 請 者        日本イーライリリー株式会社  
申請年月日     平成 12 年 3 月 30 日

### 審査結果

#### 有効性について

海外の臨床試験結果より本剤（週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬）の腭癌に対する有効性は認められること。また、国内臨床試験においては腭癌に対して本剤が単剤で抗腫瘍効果を持つことが示唆されること。

#### 安全性について

国内及び海外臨床試験結果より、非小細胞肺癌に対する既承認の用法・用量である「本剤 1 回 1,000mg/m<sup>2</sup>、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬」の安全性は骨髄抑制に留意すれば、安全性は担保できると考えられること。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量、承認条件のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当と判断した。

#### [効能・効果]（下線部今回追加）

非小細胞肺癌、腭癌

#### [用法・用量]（非小細胞肺癌、腭癌とも同一）

1. 通常、成人にはゲムシタピンとして 1 回 1,000mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。
2. 本剤の 200mg バイアルは 5mL 以上、1g バイアルは 25mL 以上の生理食塩液に溶解して用いる。

#### [承認条件]

腭癌に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

## 審査報告（1）

平成 13 年 1 月 25 日作成

### 1.申請品目

〔販売名〕 ジェムザール注

〔一般名〕 塩酸ゲムシタピン

〔申請者〕 日本イーライリリー株式会社

〔申請年月日〕 平成 12 年 3 月 30 日

〔剤型・含量〕 ① 1 バイアルにゲムシタピンとして 200mg を含有する凍結乾燥製剤  
② 1 バイアルにゲムシタピンとして 1,000mg を含有する凍結乾燥製剤

〔申請時の効能・効果〕（下線部今回申請時追加）

非小細胞肺癌、膀胱癌

〔申請時の用法・用量〕（下線部今回申請時追加）

#### 非小細胞肺癌

通常、成人にはゲムシタピンとして 1 回 1,000mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。

#### 膀胱癌

通常、成人にはゲムシタピンとして 1 回 1,000mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて点滴静注する。第 1 コースでは 8 週間を 1 コースとし、週 1 回投与を最高 7 週まで連続し、8 週目は休薬するが、副作用の発現により休薬を必要とした場合は、その時点で第 1 コースを終了とする。第 2 コース以降は 4 週間を 1 コースとし、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目を休薬する投与を繰り返す。

なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。

#### （注射液の調製法）

本剤の 200mg バイアルは 5mL 以上、1g バイアルは 25mL 以上の生理食塩液に溶解して用いる。

〔特記事項〕 希少疾病用医薬品（指定日：平成 8 年 4 月 1 日）

### 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は米国イーライリリー社で 年 に合成されたデオキシシチジン誘導体であり、代謝拮抗剤に分類される。本剤はプロドラッグであり、細胞内で活性型ヌクレオチドである

三リン酸化物に代謝され、DNA 合成を阻害して殺細胞作用を示すと考えられている。

欧州各国では 年 月より、米国では 年 月より本剤の第 I 相試験が開始された。2000 年 12 月現在、非小細胞肺癌を効能・効果としてオーストリアをはじめ 76 ヶ国において、膵癌を効能効果としてスウェーデンはじめ 80 ヶ国において、膀胱癌を効能効果としてフランスはじめ 36 ヶ国において承認されている。国内では日本イーライリリー社が米国及び欧州で行われた非臨床試験及び臨床試験の成績に基づき 年 月から第 I 相試験を開始し、1999 年 3 月 12 日に非小細胞肺癌を効能・効果として承認されている。今回、膵癌の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請がなされたものである。なお、本剤は膵癌を対象として平成 8 年 4 月 1 日に希少疾病用医薬品に指定されている。その後、平成 年 月に国内第 I 相臨床試験が開始された。

膵癌を対象とした本剤の開発は、まず、海外において各種固形癌を対象とした第 II 相試験において検討された。引き続いて行われた膵癌の化学療法初回治療例を対象とした試験 E012 ( 公表論文 Br J Cancer 73:101, 1996)、試験 JHAL (

公表論文 Invest New Drugs 12:29, 1994)、試験 JHAL extended (

) における奏効率は、それぞれ、9.1% (2/22 例)、7.3% (3/41 例)、5.4% (2/37 例) であった。これら 3 試験の奏効率は低かったが、画像上で腫瘍縮小効果が不変 (No Change、以下 NC) もしくは進行 (Progressive Disease、以下 PD) と判定された症例において、疼痛の軽減、鎮痛剤投与量の減少、一般状態 (Performance Status、以下 PS) の改善等が観察されたことから、米国イーライリリー社は、米国国立がん研究所 National Cancer Institute (以下 NCI) 及び米国食品医薬品管理局 Food and Drug Administration (以下 FDA) と議論した結果、腫瘍関連症状の軽減は、癌治療において意味のある指標となる可能性があり、特に膵癌のように標準的治療法が存在しない癌腫では新薬承認の根拠となるとの考えに達した。これに基づき、米国イーライリリー社は FDA と討議を重ね、膵癌治療の評価指標としての「腫瘍関連症状の軽減」の評価法の開発を行い、症状緩和効果 (Clinical Benefit Responce、以下 CBR) を膵癌治療評価の評価指標とすることに合意した。CBR は、疼痛、鎮痛剤の投与量、一般状態 (Karnofsky Performance Status、以下 KPS)、体重から構成される評価尺度である。今回提出された国内及び海外で行われた臨床試験 (

試験番号 P11D、 試験番号 JHAZ 公表論文 Ann Oncol 7:347, 1996、

試験番号 JHAY 公表論文 J Clin Oncol 15:2403, 1997) において CBR は

評価項目として採用されている。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

#### ハ. 安定性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

## 二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

### ホ. 薬理作用に関する資料

本薬（塩酸ゲムシタピン）の薬理作用については、膵癌への効力を裏付ける試験として、ヒト膵癌細胞株（MIA PaCa-2 及び PANC-1）を用いた *in vitro* における殺細胞作用及びヌードマウスにヒト膵癌細胞株（MIA PaCa-2、PANC-1、BxPc-3 及び HS766T）を移植して作成した異種移植ヒト膵癌モデルによるゲムシタピン（未変化体）の抗腫瘍作用が検討され、以下の説明がなされた。

MIA PaCa-2 細胞株及び PANC-1 細胞株に対するゲムシタピンの細胞増殖を 50%抑制するのに必要な濃度（IC<sub>50</sub> 値）は、癌細胞種による薬物感受性の比較のために用いたヒトリンパ芽球腫細胞株（CCRF-CEM）に対する IC<sub>50</sub> 値と比較してほぼ同じ濃度であったとされている。また、異種移植ヒト膵癌モデルにおいて、ドキソルビシン、シスプラチン及び 5-FU では抗腫瘍作用が認められなかった MIA PaCa-2 細胞株及び PANC-1 細胞株に対してゲムシタピンは有効性を示したと考察されている。更に、別のヒト膵癌細胞株で作成した同様のモデルを用いた試験において、ゲムシタピンは HS766T 細胞株に対して抗腫瘍作用を示したものの、BxPc-3 細胞株には無効であったとされている。なお、作用機序については、本薬はリン酸化され最終的に DNA に取り込まれ、細胞死を引き起こすとされている。

審査センターでは、*in vitro*、*in vivo* 試験で用いた薬剤濃度及び投与量の合理性について、臨床データと比較し説明するよう申請者に求めた。その結果、試験目的、濃度・投与量の設定根拠、臨床有効用量（あるいはその用量投与時の血漿中濃度）との比較及び臨床データとの相違から、それぞれの試験毎に総合的な合理性について以下のような考察がなされた。

#### 1) *In vitro* 試験における薬物濃度の合理性

- ①試験の目的：各種癌細胞株に対する抗腫瘍効果を求め、毒性及び吸収・分布・代謝・排泄（ADME）試験結果とあわせ、臨床投与量及び投与スケジュールの参考にする。特に、*in vitro* での殺細胞作用の濃度依存性及び時間依存性を検討する。
- ②濃度設定の根拠：当該試験においては、13～3,337nM（3.9～1,000ng/mL）の濃度範囲で殺細胞作用が検討された。
- ③臨床有効用量投与時の血漿中濃度との比較：検討した全ての癌細胞株に対し、ゲムシタピンは 23.4～63.4nM（7～19ng/mL）の範囲で殺細胞作用を示した。膵癌患者に 1,000 mg/m<sup>2</sup> を点滴静注したとき、最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>）と血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）はそれぞれ 21.9 μg/mL 及び 12.1 μg・hr/mL であり、臨床有効用量投与時の血漿中濃度より低濃度で殺細胞作用は認められた。
- ④臨床データとの相違：臨床有効用量投与時の血漿中濃度では殺細胞作用は十分に発現すると推察できる。しかしながら、ゲムシタピンの殺細胞作用には濃度依存性のみならず

らず時間依存性がある（即ち、有効濃度はインキュベーション時間により様々に変化する）。従って、*in vivo* で投与されたゲムシタピンが癌細胞近傍にどのくらいの時間どのくらいの濃度で存在するか不明であるので、*in vitro* 試験から臨床への外挿には限界があると考えられる。

⑤結論：*In vitro* 試験で用いた濃度は、臨床試験のための情報を得るという目的のためには、妥当であったと結論される。

## 2) *In vivo* 試験における投与量の合理性

①試験の目的：ヌードマウスを用いた腫瘍モデルでの抗腫瘍効果を求め、毒性及び ADME 試験結果とあわせ、臨床投与量及び投与スケジュールの参考にする。

②用量設定の根拠：試験薬の抗腫瘍作用は最大耐用量まで検討された。最大耐用量の定義は、投与群のマウスの死亡率が 20%を超えない最大用量とした。一方、抗癌剤の臨床試験においても、最大耐用量を求め、その用量を根拠に推奨用量を決定するのが通常である。このようにマウス試験での用量設定方法は臨床での方法と類似している。

③臨床有効用量（あるいはその用量投与時の血漿中濃度）との比較：*in vivo* 試験でのゲムシタピンの有効用量は 80~160 mg/kg（投与経路は i.p.、投与スケジュールは q3d X 4）であった。この投与量をマウス体表面積に換算すると、240~480 mg/m<sup>2</sup> となる。一方、臨床における投与スケジュールは 1,000mg/m<sup>2</sup> の週 1 回投与である。このように、投与量の点からは、マウスでの有効用量はヒトでの有効用量よりも低かった。次に、ヒトとマウスの血漿中ゲムシタピン濃度の比較をすると、肺癌患者に 1,000 mg/m<sup>2</sup> を点滴静注したときは C<sub>max</sub> と AUC はそれぞれ 21.9 μg/mL 及び 12.1 μg·hr/mL であり、マウスに 20mg/kg（60mg/m<sup>2</sup>）をボラスで静注したときは C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 40.78 μg/mL 及び 9.27 μg·hr/mL であった（非小細胞肺癌に対する既承認時の申請資料）。このように、ヒトに 1,000mg/m<sup>2</sup> を点滴静注したときとマウスに 20 mg/kg（60 mg/m<sup>2</sup>）をボラスで静注したときの C<sub>max</sub> と AUC は近い値を示した。従って、血漿中ゲムシタピンの C<sub>max</sub> 及び AUC の観点から、マウスでの有効用量を投与した場合の血漿中濃度はヒトでの標準的投与量における薬物濃度の 4 倍（80mg/kg）から 8 倍（160 mg/kg）であると考えられる。

④臨床データとの相違：マウス腫瘍モデルでの有効血漿中濃度がヒトでの標準的投与量における薬物濃度よりも高かったことの原因として、i) エンドポイントの違い（マウスでの有効用量は通常 60%以上の腫瘍増殖抑制率を示す用量と定義され、一方、ヒトでの有効量は 20%前後の患者に有効性を示した量とされているため、マウスの方が有効性の判定基準は厳しい）、ii) 薬物感受性における種差、iii) 細胞内薬物代謝における種差、などが考えられる。しかしながら、これらの実験条件の違いを勘案すれば、マウスでの有効用量に関する知見は臨床のための情報とすれば十分であったと思われる。なお、実験目的の一つにあった投与スケジュールに関しては、間歇投与の方が連日投与よりも有効であるというマウスの結果は臨床と一致していた。

⑤結論：マウス試験での試験用量並びに投与スケジュールは、臨床試験のための情報を得るという目的のためには、妥当であったと結論される。

以上より、審査センターはこれらの回答を了承した。

また、審査センターは、*in vivo* 試験において投与経路として腹腔内投与を用いたことに関して申請者に説明を求め、腹腔内投与は臨床投与経路（静脈内注射）と異なるが、抗腫瘍活性の評価に用いても問題ないことが別試験（非小細胞肺癌に対する既承認時の申請資料ホー11及びホー22）により確認されており、*in vivo* 試験における抗腫瘍効果の評価は腹腔内投与を用いても可能であると考えられる旨の回答を了承した。

#### へ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本薬の薬物動態に関しては、日本人膀胱癌患者を対象とした第 I 相試験（試験番号 P11D）の結果から以下の説明がなされた。

日本人膀胱癌患者 11 例を対象に本薬 1,000mg/m<sup>2</sup> を 30 分間点滴静注した結果、血漿中ゲムシタピン濃度の推移は 2 相性を示して減衰し、消失期（β相）の消失半減期は平均 18.9 分であった。また、ゲムシタピンの血漿クリアランスは平均 85.6 L/hr/m<sup>2</sup> であり、血漿中シチジンデアミナーゼ活性との相関は認められなかったとされている。また、本薬の投与開始後 24 時間までのゲムシタピン及びウラシル体代謝物の尿中排泄率は合計で投与量の 61.6% であり、うち未変化体としての尿中排泄率は投与量の 5.3% であった。ゲムシタピンの腎クリアランスは 4.75±2.50 L/hr/m<sup>2</sup> であり、血漿クリアランスに対する腎排泄の寄与はきわめて小さいと考察されている。

審査センターは、日本人の膀胱癌患者と非小細胞肺癌患者との血漿中ゲムシタピン及びウラシル体代謝物濃度推移等の相違について申請者に説明を求めた。申請者の回答は以下のものであった。

膀胱癌患者の血漿中ゲムシタピン及びウラシル体代謝物濃度推移については、国内第 I 相試験（試験番号 P11D）の膀胱癌患者 11 例から得られたデータを、また、非小細胞肺癌患者の血漿中ゲムシタピン濃度推移については、国内で非小細胞肺癌申請時に用いた本剤の単独療法の第 I 相～後期第 II 相試験の 4 試験（試験番号 0101、試験番号 0201、試験番号 0202 及び試験番号 0203）の非小細胞肺癌患者 62 例から得られたデータを、血漿中ウラシル体代謝物濃度推移は試験番号 0201、試験番号 0202 及び試験番号 0203 の非小細胞肺癌患者 47 例のデータを用いて検討した。本薬 1 回 1,000mg/m<sup>2</sup> 投与時の膀胱癌患者と非小細胞肺癌患者の血漿中ゲムシタピン及びウラシル体代謝物濃度推移をそれぞれ比較した場合、ゲムシタピン及びウラシル体代謝物のいずれについても血漿中濃度範囲は癌腫が異なっても大きな違いはないと考えられた。次に、共変量（年齢、性別等）が本剤の薬物動態に及ぼす影響及び膀胱癌患者と非小細胞肺癌患者の薬物動態の違いを検討するために、膀胱癌患者の血漿中ゲムシタピン濃度データと過去の 4 試験（試験番号 0101、試験番号 0201、試験番号 0202 及び試験番号 0203）の非小細胞肺癌患者の血漿中ゲムシタピン濃度データ（投与量範



困：60～1250mg/m<sup>2</sup>)を統合し、Population Pharmacokinetics 解析を実施した。海外の Population Pharmacokinetics 解析 ( ) の結果を参考に、性別、年齢、癌腫と薬物動態パラメータとの関連性を統計的に評価した結果、血漿クリアランスに対する性差と年齢、中心コンパートメント分布容積に対する性差がそれぞれ有意な影響因子とされた。癌腫間での未変化体の薬物動態パラメータの違いを比較したところ、分布容積 (V<sub>1</sub>: 中心コンパートメント分布容積、V<sub>2</sub>: 末梢コンパートメント分布容積) に統計学的に有意な違いが認められたが、血漿クリアランスには差はなかった。日本人膀胱癌患者と日本人非小細胞肺癌患者の統合解析における最終的な母集団パラメータ推定値については、血漿クリアランスは男性より女性が大きく、高齢になるほど低下したが、いずれも 91～125 L/hr/m<sup>2</sup> と大きいことから臨床で大きな問題とはならないと考えられた。膀胱癌患者より非小細胞肺癌患者の方が分布容積 (中心コンパートメント及び末梢コンパートメント) が大きく、分布容積の違いは半減期の差となって表れた。消失相の消失半減期は膀胱癌患者では 20 分未満、非小細胞肺癌患者では約 35 分で、いずれも 40 分未満と短かった。よって、血漿クリアランスに対する性差及び年齢の影響並びに分布容積に対する癌腫の相違による影響には統計学的有意差を認めたが、推定値を比較するとその差はいずれも小さく臨床的には問題とならないものと考えられると回答し、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、日本人膀胱癌患者 ( 試験番号 P11D) と欧米人膀胱癌患者 ( 試験番号 JHAZ 公表論文 Ann Oncol 7:347, 1996、

試験番号 JHAY=公表論文 J Clin Oncol 15:2403, 1997)) との血漿中ゲムシタビン濃度の比較に関して、血漿中濃度範囲の比較により薬物動態の類似性を考察し、ゲムシタビン及びウラシル体代謝物の薬物動態が日本人膀胱癌患者と欧米人膀胱癌患者で類似することが示唆されたとの結論が示されていたことから、薬物動態パラメータも併せて比較考察するよう申請者に求めた。その結果、日本人膀胱癌患者 (11 例) 及び欧米人膀胱癌患者 (125 例) から得られた血漿中ゲムシタビン濃度の推移及び Population Pharmacokinetics モデルによるゲムシタビンの母集団パラメータ推定値をもとに、血漿中ゲムシタビン濃度推移及び血漿クリアランス値には日本人膀胱癌患者と欧米人膀胱癌患者とで大きな相違は認められず、血漿クリアランスは加齢に伴い同様の比率で減少すると考えられる旨の回答がなされたことから、これを了承した。なお、国内第 I 相試験 ( 試験番号 P11D) は、日本人膀胱癌患者と欧米人膀胱癌患者の薬物動態の比較を目的に計画された試験ではなく、国内第 I 相試験の結果 ( 試験番号 P11D) と海外の試験結果 (

試験番号 JHAZ 公表論文 Ann Oncol 7:347, 1996、 試験番号 JHAY 公表論文 J Clin Oncol 15:2403, 1997) を厳密に比較するには国内第 I 相試験の症例数が少ないと考えられるとの申請者の見解に対して、審査センターも同様に考えている。

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

### (1) 提出された資料の概要

今回の申請に当たり、国内で実施された①第 I 相試験 11 例並びに海外で実施された②5FU 無効例を対象とした試験 63 例及び③5FU と本剤との無作為化比較試験 126 例、計 3 試験 137 例の成績が提出された。さらに参考資料として、海外で実施された用量・用法を検討した 3 つの第 II 相試験 (E012, 34 例 [ 公表論文 Br J Cancer 73:101, 1996 ] ; JHAL, 45 例 [ 公表論文 Invest New Drugs 12:29, 1994 ] ; JHAL extended, 44 例 [ ]) の成績が提出されている。

#### ①国内第 I 相試験 ( 試験番号 P11D)

今回の申請において唯一国内で実施された 2 施設共同オープン試験である。化学療法初回治療例の進行膵癌患者 11 例を対象とし、膵癌患者における投与量規制毒性 (Dose Limiting Toxicity、以下 DLT) の発現頻度による推奨用法・用量の確認、薬物動態の検討、及び有効性の予備的評価を目的とした試験は、 年 月より 年 月に行われた。

本試験では、1,000 mg/m<sup>2</sup>の 30 分点滴静注を週 1 回とし、投与スケジュールの異なる 2 つの用法・用量が検討された。国内で既に非小細胞肺癌を適応症として承認された週 1 回 3 週連続投与後 4 週目を休薬し、これを 1 コースとして以降繰り返す方法 (レベル 1) 及び海外で膵癌を適応症として承認された週 1 回 7 週連続投与後 8 週目を休薬し、第 2 コース以降は 3 週連続投与後 4 週目を休薬する方法 (レベル 2) である。

レベル 1 で 3 例、レベル 2 で 8 例の合計 11 例が登録された。登録された全ての症例は臨床病期 IV 期で KPS 80 点以上であった。レベル 2 の 8 例中 2 例は閉塞性黄疸のため胆道ドレナージを受けていた。レベル 1 の 3 例が連続して投与されたコース数は各々 8、3、2 コースであった。レベル 2 の 8 例中、1 コース目に減量せず 7 回連続で本剤を投与できた症例は 3 例 (37.5%) であり、2 コース目以降の投与コース数はそれぞれ 2、6、7 コースであった。第 1 コースで 7 回連続投与されなかった 5 例の第 1 コース投与回数は、1 例が 6 回、4 例が 3 回であった。レベル 2 の 2 例は病態悪化により中止され DLT 評価対象から除外され、DLT の発現はレベル 1 で 3 例中 0 例、レベル 2 で 6 例中 2 例であったことから推奨用量はレベル 2 とされた。DLT を発現した 2 例の内訳は、1 例が Grade 4 (「日本癌治療学会薬物有害反応基準」に準拠した。GOT (AST)、GPT (ALT) の判定の基となる施設基準値は国立がんセンター東病院の基準値を用いた。「日本癌治療学会薬物有害反応基準」に記載のない有害事象については、治験責任医師または治験分担医師により重症度の判定が行われ、症例判定委員会において確認がなされた。) の白血球数及び好中球数の減少、他の 1 例は Grade 4 の好中球数減少及び Grade 3 の GOT (AST) /GPT (ALT) 上昇であった。どちらの症例も第 3 回目の投与後に DLT が発現している。

予備的評価項目として、①CBR、②腫瘍縮小効果 (日本癌治療学会「固形癌がんの化学療法直接効果判定基準」による) について各々の評価が可能な症例で検討された。それぞれ

れの成績は CBR 有効率 28.6% (2/7 例)、奏効率 18.2% (2/11 例、レベル 1 及びレベル 2 でそれぞれ PR 1 例) であった。なお、CBR の評価では、CBR 評価に必要な 3 条件 (1. KPS が 50 点以上 70 点以下の症例、2. 10cm の直線スケールを用いて 0 点 (痛みを感じない) ~100 点 (最も強い痛み) で示された痛みの強さが 20 点以上、3. 鎮痛剤がモルヒネ換算量として 10mg/日以上) のいずれも満たさなかった 4 症例を除外して 7 症例を評価対象としている。また、登録された症例が全て KPS80 点以上であったため、KPS の評価は全て不変とされた。

安全性評価対象 11 例中、発現例数の多かった自他覚症状の副作用は悪心・嘔吐 10 例 (うち Grade3 以上 1 例)、食欲不振 8 例 (同 3 例)、疲労感 4 例 (同 2 例) であった。発現が少なくとも半数以上に認められた臨床検査値異常変動の副作用は、白血球数減少 10 例 (うち Grade3 以上 3 例)、好中球数減少 8 例 (同 4 例)、ヘモグロビン減少 7 例 (同 1 例)、Al-P 上昇 7 例 (同 0 例)、 $\gamma$ -GTP 上昇 7 例 (同 0 例)、血小板数減少 7 例 (同 0 例) であった。

有害事象により試験を中止した症例は 3 例であった。うち 2 例は DLT 発現により中止され、1 例は 8 回の本剤投与後 (累積投与量 8,000mg/m<sup>2</sup>) に Al-P 上昇により第 2 コースで中止した。

年 月 日 データ固定日 までに死亡が確認された症例はレベル 1 で 3 例中 3 例、レベル 2 で 8 例中 5 例であった。レベル 2 の死亡 1 例は投与開始後 1.9 ヶ月後の早期死亡例であった。これら 8 例の死因は全て治験担当医師により腫瘍死と判断され、本剤との関連は否定されている。なお、この判定は症例判定委員会で確認され、効果安全性委員会において追認された。

## ②海外第 II 相試験 ( 試験番号 JHAZ 公表論文 Ann Oncol 7:347, 1996)

米国、カナダ、南アフリカなど海外で行われた多施設共同オープン試験で、5-FU を含む化学療法無効の転移性又は進行膀胱癌患者を対象とし、主要評価項目として CBR、副次的評価項目として生存期間、腫瘍増大までの期間 (Time to Progressive Disease、以下 TTP)、CBR の持続期間、腫瘍縮小効果及び薬物動態の検討を行った試験は 年 月より 年 月まで行われた。

1,000 mg/m<sup>2</sup> を週 1 回最長 7 週連続投与後 1 週間休薬を第 1 コースとし、第 2 コース以降は週 1 回 3 週連続投与後 4 週目を休薬する投与方法を用いた。第 1 コースを毒性のために休薬した場合はそれをもって第 1 コースの終了とした。そのコースで臨床的に問題となる副作用が認められなかった症例においては、次コースで用量を 1,250mg/m<sup>2</sup>、1,500mg/m<sup>2</sup> と段階的に増量することを可能とした。また、予め定義された毒性 (好中球数、血小板数及び非血液毒性) が認められた症例では、用量を次コースより減量した。

74 例が登録され、11 例は除外され (臨床検査値基準逸脱 7 例、投与開始前死亡 1 例、導入期間における疼痛の安定化不十分 1 例、診断名不明 1 例、同意撤回 1 例)、63 例が本剤

の投与を受けた。本剤の投与期間の中央値は 52 日（範囲：1～522）、総投与回数 656 回中 74 回が休薬された。また、656 回中 144 回で 1 回投与量が減量された。休薬及び減量の主な理由は血液毒性であった。63 例中 11 例が 1,000mg/m<sup>2</sup> から 1,250mg/m<sup>2</sup> に増量され、うち 4 例は更に 1,500mg/m<sup>2</sup> へ増量された。

CBR の有効率は 27.0%（17/63 例、95%信頼区間 16.0～38.0%）、生存期間の中央値は 3.8 ヶ月、Kaplan-Meier 法による推定生存率は 6 ヶ月、9 ヶ月及び 1 年でそれぞれ 31%、15%、4%であった。TTP の中央値は 2.5 ヶ月、CBR の持続期間の中央値は 14 週間であった。投与開始前に測定可能病変を有する 57 例を対象とした腫瘍縮小効果の奏効率は 10.5%（6/57 例、95%信頼区間 2.6～18.5%）であった。

登録された 74 例のうち 68 例の死亡が確認された。試験中の死亡例は 5 例で全て本剤の投与を受けていた。2 例は膵癌によるもの、3 例が有害事象（呼吸不全、上部胃腸管出血、広範な胃腸出血）によるものであり、いずれの症例も本剤との因果関係は否定されている。

有害事象による中止及び患者の申し出による中止で有害事象に関連した症例は、各々 2 例（病態の悪化に伴う腹痛、傾眠、各 1 例）、3 例（重度の疲労感及び中等度の無力症、副作用〔詳細不明〕による QOL 低下、全身状態の悪化、各 1 例）であった。

全身の有害事象は 88.9%（56/63 例）で報告され、10%以上報告された有害事象は、腹痛、腹水、無力症、背部痛、悪寒、インフルエンザ様症候群、発熱、疼痛であった。また 3 例で注射部疼痛が報告されている。重篤な有害事象は 38.1%（24/63 例）で報告された。このうち頻度の高かったものは、無力症 5 例、発熱 6 例、嘔吐 5 例、腹痛 4 例、血栓性静脈炎 3 例、背部痛 2 例、腹水貯留 2 例であった。

Grade3 以上の臨床検査値異常が 10%以上報告されたものは、好中球減少（26.2%）、AL-P 上昇（16.7%）、GOT（AST）上昇（15.0%）、GPT（ALT）上昇（13.3%）、ヘモグロビン減少（11.5%）、血清ビリルビン上昇（10.0%）であった。

### ③ 海外第Ⅲ相試験（試験番号 JHAY 公表論文 J Clin Oncol 15:2403, 1997）

米国、カナダ、南アフリカなど海外において、化学療法初回治療例の転移性又は進行膵癌患者 126 例を対象とし、5-FU と本剤の CBR を比較した無作為化比較試験は 年 月より 年 月まで行われた。主評価項目は CBR とし、5-FU との比較において本剤の優位性を検証することを目的とした。副次的評価項目として、生存期間、TTP、CBR の持続期間、腫瘍縮小効果、薬物動態の検討を行った。本試験では患者及び KPS 評価者に対し盲検化が行われた。

本剤群では、第 1 コースは 1,000 mg/m<sup>2</sup> 週 1 回最長 7 週連続投与後 1 週間休薬し、第 2 コース以降は週 1 回 3 週連続投与後 4 週目を休薬するレジメとした。増量、減量に関する規定は海外第Ⅱ相試験（試験番号 JHAZ 公表論文 Ann Oncol 7:347, 1996）と同様に可能とした。5-FU 群では 600 mg/m<sup>2</sup> を週 1 回 4 週連続で投与し、これを 1 コー

スとして繰り返した。臨床的に問題となる副作用が認められなかった症例では、750 mg/m<sup>2</sup>、900 mg/m<sup>2</sup>へ段階的に増量可能とした。また、あらかじめ定義された毒性（好中球数、血小板数及び非血液毒性）が認められた症例では、その用量を減量した。本剤投与群では63例中14例が1250 mg/m<sup>2</sup>へ増量され、うち7例では更に1500 mg/m<sup>2</sup>まで増量された。5-FU群では63例中13例が750 mg/m<sup>2</sup>へ増量され、うち2例では更に900 mg/m<sup>2</sup>まで増量された。

本剤群63例、5FU群63例で、有効性及び安全性が評価された。本剤群63例の投与期間中央値は57日（1～395）、総投与回数692回中、投与間隔延長1回、休薬58回であった。本剤の休薬の主な理由は血液毒性であった。一方、5FU群63例の総投与回数483回中44回が休薬され、主な休薬理由は下痢及び悪心であった。

CBRの有効率は、本剤群で23.8%（15/63例）、5-FU群で4.8%（3/63例）と本剤投与群で有意に高かった（ $p=0.0022$ 、 $\chi^2$ 検定）。生存期間の中央値は本剤投与群で5.7ヶ月、5-FU群4.4ヶ月と本剤投与群が優れ（ $p=0.0024$ 、log-rank検定）、Kaplan-Meier法による推定生存率は6ヶ月、9ヶ月及び1年で、それぞれ本剤投与群46%、24%、18%に対して5-FU群31%、6%、2%であった。TTPの中央値は本剤投与群が2.3ヶ月、5-FU群が0.9ヶ月であった（ $p=0.0002$ 、log-rank検定）。CBRの持続期間の中央値は、本剤投与群で18週間、5-FU群で13週間であった。投与開始前に測定可能病変を有する症例を対象とした腫瘍縮小効果の奏効率は、本剤投与群5.4%（3/56例）、5-FU群0%（0/57例）であり、5FU群では奏効例を認めなかった。

本剤群で5FU群より多く認められた主な副作用は、自他各症状では悪心・嘔吐などの消化器症状であり、臨床試験値異常では好中球数減少等の骨髄抑制が認められ、肝機能検査値異常も認められた。

Grade3以上（WHO毒性基準）の自覚症状では悪心・嘔吐が本剤群12.7%（8/63例）、5FU群4.8%（3/62例）であり、本剤群に多く認められた。Grade3以上の下痢は本剤群で1.6%（1/63例）、5FU群4.8%（3/62例）であった。Grade3以上の臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少（本剤群：9.7%[6/63]、5FU群：0%[0/62]）、白血球数減少（本剤群：9.7%[6/62]、5FU群：1.6%[1/62]）、好中球数減少（本剤群：25.9%[15/58]、5FU群：4.9%[3/61]）であり、骨髄抑制は5FU群と比べ本剤群で多く認められた。Grade3以上の肝機能検査値異常はAl-P上昇（本剤群：16.4%[10/61]、5FU群：12.7%[8/63]）、GPT（ALT）上昇（本剤群：9.8%[6/61]、5FU群：0%[0/63]）、GOT（AST）上昇（本剤群：11.5%[7/61]、5FU群：1.6%[1/63]）であった。

試験中の死亡例は本剤投与群2例（原疾患に合併した肺塞症、膵癌に伴う凝固能亢進による多発性の静脈及び動脈塞症）、5-FU群2例（膵癌の増悪と両側肺塞症の合併、膵癌による胃腸管出血）に認められ、いずれも膵癌の悪化による死亡と判断され、試験薬との因果関係は否定されている。

有害事象による試験の中止は本剤群で9例（胃腸管出血2例、悪心2例、心電図異常、

呼吸困難、斑状丘疹性皮疹、うつ病、腹水、各 1 例)、5FU 群で 3 例 (黄疸、悪心、癌、各 1 例) 認められた。

## (2) 審査センターにおける審査内容

<申請された用法・用量の妥当性について>

審査センターは本剤の治療対象となる転移性または進行膀胱癌患者の病態、全身状態および国内における治療環境を考慮し、既承認の非小細胞肺癌での用法・用量よりも用量強度の強いスケジュール (7 週間連続投与が可能) を膀胱癌で行うことの妥当性について申請者に尋ねた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。海外において実施された 3 本の第 II 相試験において、E012 ( 公表論文 Br J Cancer 73:101, 1996)、JHAL ( 公表論文 Invest New Drugs 12:29, 1994) では、1 回投与量 800mg/m<sup>2</sup> を週 1 回 3 週連続投与後、4 週目を休薬し、以降これを繰り返す方法を用いて開始されたが、安全性に特に問題を認めなかったため、E012 では 1 回投与量を 1,000mg/m<sup>2</sup> に増量して試験を継続した。さらに、JHAL extended ( ) では、1 回投与量 1,000mg/m<sup>2</sup> における有効性と安全性を検討するために、週 1 回最長 7 週連続投与後 1 週間休薬し、第 2 コース以降週 1 回 3 週連続投与後 4 週目を休薬する投与方法で試験が実施された。E012、JHAL、JHAL extended における奏効率は、それぞれ 9.1% (2/22 例)、7.3% (3/41 例)、5.4% (2/37 例) であったが、1 回投与量を 1,000mg/m<sup>2</sup> に増量しても、副作用が増加する傾向は認められなかった。この結果に基づき、痛みの強さの軽減、鎮痛剤 1 日投与量の減少、KPS の改善、体重の増加から総合判定される CBR を主要評価項目とする 2 試験 ( 試験番号 JHAZ 公表論文 Ann Oncol 7:347, 1996、試験番号 JHAY 公表論文 J Clin Oncol 15:2403, 1997) が実施された。

JHAY は化学療法初回治療例の転移性又は進行膀胱癌患者を対象とした 5-FU との第 III 相比較試験であり、米国、カナダ及び南アフリカで実施された。本剤の用法・用量は 1,000mg/m<sup>2</sup> を週 1 回最長 7 週連続投与後 1 週間休薬する投与方法である。本剤投与群の CBR の有効率は 23.8% (15/63 例) であった。本試験での主な副作用は好中球数減少であり、Grade 3 以上 (WHO 毒性基準) の発現頻度は、本剤投与群で 25.9% (15/58 例)、5-FU 群で 4.9% (3/61 例) と本剤投与群で高率であったものの、これらに起因する重度な感染症は認められず臨床的には特に問題とされなかった。

JHAZ は 5-FU 無効例を対象とした第 II 相試験であり、同時期に実施された JHAY と同じ用法・用量を用いた。CBR の有効率は 27.0% (17/63 例) で、主な副作用は好中球数減少であり、Grade 3 以上 (WHO toxicity scale) の好中球数減少は 26.2% (16/61 例) であった。

以上の先行する 5 本の海外臨床試験成績を参考に、国内第 I 相試験では以下の 2 つの用法・用量を検討することとした。すなわち、既承認の非小細胞肺癌での用法である 1 回投

与量 1,000mg/m<sup>2</sup>で毎週投与 3 週連続後 1 週休薬（レベル 1）と海外肺癌での承認用法である 1 回投与量 1,000mg/m<sup>2</sup>で最長 7 週連続後 1 週休薬、その後は毎週投与 3 週連続後 1 週休薬（レベル 2）の二つの用法・用量を検討した。その結果、申請者は海外の承認用量と同じレベル 2 でも DLT は 6 例中 2 例（白血球数減少、好中球数減少；GOT（AST）上昇、GPT（ALT）上昇、好中球数減少）であり、50%未満であることから、日本人においても推奨できる用法・用量であると判断したと回答した。

審査センターは、国内での検討症例数は少数であり、国内試験においてはレベル 2 の投与の行われた 8 例中 3 例のみが 1 コース目の 7 週連続投与が完遂できており、ほかの 5 例のうち 1 例は総量 8,000mg/m<sup>2</sup>（NC）、4 例は総量 3,000mg/m<sup>2</sup>の投与に終わっている（3 例は PD、1 例 NC）ことから、7 週連続投与の妥当性を説明できる臨床データの提出を申請者に求めた。

これに対して、申請者は 3 週目／7 週目の投与完遂率を検討し、800mg/m<sup>2</sup>での 3 週連続投与（JHAL）と 1,000mg/m<sup>2</sup>で第 1 コースのみ最長 7 週連続投与する 3 試験（JHAL extended、JHAZ、JHAY）の比較データを示した。試験継続症例数、連続投与実施症例数（減量例を含む）、連続投与実施症例数（減量例を除く）の 3 種類に分類したところ、3 週目／7 週目の各々のデータは JHAL（n=44）では、44 例（100%）／36 例（81.2%）、39 例（88.6%）／29 例（65.9%）、30 例（68.2%）／20 例（45.5%）、JHAL extended（n=41）では、39 例（95.1%）／33 例（80.5%）、35 例（85.4%）／23 例（56.1%）、27 例（65.9%）／13 例（31.7%）、JHAZ（n=63）では 59 例（93.7%）／42 例（66.7%）、51 例（81.0%）／17 例（27.0%）、36 例（57.1%）／10 例（15.9%）、JHAY（n=63）では 59 例（93.7%）／45 例（71.4%）、50 例（79.4%）／33 例（52.4%）、37 例（58.7%）／20 例（31.7%）であった。対象が進行肺癌であり、投与期間中の PD 率の高いことが推測されるものの、7 週連続で減量無しに投与できる症例は約 5 割、減量しても 7 割程度であることが示された。このため、申請者は、申請の用法・用量として「通常、成人にはゲムシタピンとして、1 回 1,000mg/m<sup>2</sup>を 30 分かけて点滴静注する。第 1 コースは週 1 回投与を最長 7 週（又は副作用のため本剤を減量若しくは中止する）まで行い、その後 1 週間休薬する。以降、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬し、これを 1 コースとして投与を繰り返す。」（下線部を変更）と変更すると回答した。申請者はこの用法・用量であれば、毒性の発現などの理由により第 1 コース途中で中止し、1 週間の休薬後に第 2 コースに入ることと問題ないとの見解であった。

しかし、①JHAL extended（n=41）、JHAZ（n=63）、JHAY（n=63）で、第 1 コース途中で中止例数（%）は、14 例（34.1%）、28 例（44.4%）、29 例（46.0%）であり、中止理由は PD 及び効果不十分によるもの 10 例、15 例、18 例、死亡によるもの 2 例、3 例、2 例、患者の申し出による中止 2 例、7 例、4 例であり、患者の申し出による投与中止例のうち、有害事象に関連した中止例がそれぞれ 1 例、3 例、2 例含まれていたこと、②第 1 コースにおける 7 週連続投与の完遂率は JHAL extended、JHAZ、JHAY、それぞれ 56.1%、

27.0%、52.4%であり、さらに1回投与量を減量した例を除外した場合の完遂率はそれぞれ31.7%、15.9%、31.7%であったことから、申請者が設定した第1コースにおける本剤の7週連続投与のコンプライアンスが十分であるとは考えられないと審査センターは判断した。さらに、国内第I相試験では本剤を7週連続投与可能であった症例は8例中4例であること、本剤の連続投与回数が3週と7週で明らかに臨床効果が改善されることを示すデータは世界的にみても現時点では存在しないことから、申請者の主張する「最長7週まで毎週投与可能」という事実は十分に示されていないと審査センターは判断している。従って、用法・用量に関しては非小細胞肺癌の承認時と同一のまま、「1回投与量 1,000mg/m<sup>2</sup>、週1回投与を3週間連続、1週間休薬を1コースとし、これを1コースとして投与を繰り返す」が妥当であると考えられる。

#### <本剤の有効性について>

国内第I相試験症例11例全例について、腫瘍縮小効果判定の根拠となったX線フィルム等を提出させて、審査センターにおいて計測等を実施し再判定した。奏効例と判定された2症例における転移巣（肝、リンパ節）の縮小を確認し、効果判定は適切に実施されていたと判断した。また、NC、PDの判定も妥当であった。本試験では少数例での検討ではあるが、元来抗癌剤に抵抗性であるとされる膵癌に対して腫瘍縮小を本剤が示したことは意義があると審査センターは判断した。

さらに、従来から膵癌の標準薬と考えられてきた5-FUによる治療に抵抗性となった症例を対象とした試験（JHAZ）と初回化学療法例を対象とした本剤と5-FU単独との無作為化比較試験（JHAY）は、本剤の膵癌治療における臨床的位置付けを明確にすべく実施された重要な臨床試験成績であると審査センターは判断している。特にJHAYにおいて、生存期間について統計学的かつ臨床的にも有意に優れた結果が示されたことは本剤の臨床的位置付けを明確にするものであろう。

#### <本剤の安全性について>

本剤の膵癌症例における安全性については、国内第I相試験11例では、白血球数減少、好中球数減少、CRP上昇、ヘモグロビン減少、血小板数減少、 $\gamma$ -GTP上昇、ALP上昇、GOT（AST）上昇、GPT（ALT）上昇、LDH上昇などであり、Grade3以上（日本癌治療学会薬物有害反応基準）の臨床検査値異常はレベル2においてのみ発現し、白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、GOT（AST）上昇、GPT（ALT）上昇であった。したがって、レベル2において、副作用の程度が高度になる可能性があると考えられる。また自覚症状では、悪心・嘔吐、食欲不振、疲労感、発熱などであった。なお、  
年  
月 日 データ固定日 において11例中8例（レベル1：3例、レベル2：5例）が原病の悪化（腫瘍死）のため死亡していた。これら死亡例の内早期死亡例は（治験実施計画書で投与開始後91日以内又は投与終了後29日以内に死亡した症例と定義）はレベル2（症



例5)の1例であった。本症例は3週間連続投与後、発熱のため4週目の投与を中止、投与開始後25日目にはCTで肝転移の増悪が確認され、その後全身状態悪化し投与開始後58日目に死亡した症例であり、この死亡と薬剤との因果関係は否定されている。

有害事象による試験中止は、国内第I相試験では3例(白血球数減少・好中球数減少、好中球数減少・GOT(AST)/GPT(ALT)上昇、ALP上昇;いずれも本剤との因果関係は否定できないとされている)、JHAZでは2例(腹痛及び背部痛、悪心・嘔吐及び脱水症に伴う傾眠、ともに原病の進行によると判断されている)、JHAYでは9例(悪心・嘔吐2例、胃腸管出血2例、うつ病、皮疹、心筋梗塞、腹水、呼吸困難各1例)であった。

海外試験中の死亡症例は、JHAZでは、原病による死亡2例、有害事象による死亡3例の計5例であり、いずれの症例も本剤投与との因果関係は否定されている。有害事象による死亡3例のうち、1例は治療中に次第に衰弱し呼吸不全により死亡、1例は対処不能な上部胃腸管出血(Grade4)のため死亡(膵癌によると判断)、1例は肝転移を有する症例でプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長があり、剖検の結果膵癌の増悪に伴う大量の消化管出血が確認された症例である。JHAYでは2例が試験中に死亡し、1例は原疾患に合併した肺梗塞により死亡、他の1例は多発性の静脈及び動脈塞栓が死因であった(膵癌に伴う凝固亢進によると考えられている)。このいずれも本剤との因果関係はないとされている。

審査センターは、本剤による副作用の内容、頻度などについては、既承認の非小細胞肺癌と大きくは異ならないと判断しているが、一般に膵癌患者は全身状態が比較的不良であり、合併症などを併発していることが多いため、膵癌症例の場合には非小細胞肺癌に比べて副作用が重篤になる可能性が考えられる。このため投与対象症例を適切に選択し、さらに副作用の早期発見と対応が重要であると考えられ、市販後において、症例選択や治療上の注意点に関する臨床現場への情報提供が必要であると判断している。

#### <海外臨床試験データの審査上の取扱いについて>

本申請において、国内試験は11例のみであるが、既に述べたように膵癌に対する本剤の有効性を示した海外試験成績が申請資料(JHAZ、JHAY)として提出されている。これら臨床試験成績は海外規制当局においても承認審査の際に重要な評価資料として提出された。現時点において、本剤による生存期間の延長を証明した試験はJHAYの1本のみである。極めて予後不良である進行膵癌の治療体系を考慮すると有効性の示唆される本剤を臨床現場に導入することは治療成績の向上のために必須であると審査センターは判断している。

申請者はいわゆるブリッジング試験の考え方を適用し、内因性要因、外因性要因、用法・用量及び試験成績から、海外臨床試験成績の外挿性を主張し、海外データを承認申請資料として用いることの妥当性を述べている。しかしながら、審査センターは、国内症例数が少ないため、国内と海外データの類似性について議論することは難しいと考えている。膵

癌の診断、治療、予後を考慮して、本剤の海外臨床試験を重要な判断資料として評価し、国内第 I 相試験での成績、及び国内市販後の非小細胞肺癌における安全性情報を総合的に評価・判断して、審査を行うことがこのような治療手段の限定されている対象においては必要であると審査センターは考えている。

#### <CBR の評価について>

国内第 I 相試験においても、海外試験と同様に CBR を検討している。これは、肺癌では他の固形癌に比較して画像上腫瘍縮小が得られにくいこと、症状を緩和することが臨床的には大きな意味を持つことから、米国での開発時に FDA との相談により試験の評価項目の一つに取り入れられた指標である。しかしながら、対象症例が試験開始時点で、KPS が良好な症例、疼痛が少ない症例、鎮痛剤投与量の少ない症例では適切な評価指標として使用できないという問題点のあることや、比較試験では評価者に盲検化をしないと適切な評価指標とならないとの批判が存在している（ 年 月 日 Oncology Drugs Advisory Committee 議事録）。このため、最近海外で実施されている本剤を含んだ併用試験では、CBR を主評価項目に採用せず、生存期間や Time to PDなどを主評価項目とする試験が多くなって来ている。国内第 I 相試験は、比較試験ではなく、対象症例の全身状態も肺癌としては比較的良好的な症例が多く登録されており、CBR 評価対象としての 3 条件（①KPS が 50 点以上 70 点以下の症例、②痛みの強さが「痛みのスケールカード」で 20 点以上、③鎮痛剤の投与量が経口モルヒネ換算量で 10mg/日以上）のいずれかを満たした症例は 11 例中 7 例であり、CBR が改善と判断された症例はレベル 2 の 6 例中 2 例（PR、NC）であった。このため腫瘍縮小効果と CBR の関連性や NC 症例における CBR の臨床的意義を議論するほどの情報量は国内試験からは得られていないと審査センターは考えている。したがって、本剤の臨床評価として CBR を用いて議論することは慎重であるべきと考えるが、2 例にて明らかな腫瘍縮小が確認されたこと、奏効例において生存期間が延長している可能性を示唆している事実等から本剤の臨床的有用性は推測できると審査センターは判断している。今後の臨床評価においては CBR 単独での評価ではなく、その他の指標なども組み入れた客観的判定基準を適用すべきと審査センターは考えている。

#### <添付文書の記載について>

用法・用量の記載において、申請時には「なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜増減する」としていたが、国内での検討では海外試験のように増量可能であった症例はなく、逆に減量を行った症例が認められたことから、適切に改めるように審査センターは指導した。申請者は「適宜減量する」に変更すると回答したため、審査センターは了解した。

今回申請者は本剤投与を行う医師への注意喚起のために、<用法・用量に関連する使用上の注意>を新たに設定し、「本剤の投与にあたっては、骨髄抑制の発現に十分注意し、投

与当日の白血球数が2,000/ $\mu$ L未満または血小板数が7万/ $\mu$ L未満であれば、骨髓機能が回復するまで投与を延期すること。なお、経過観察中、白血球数が1,000/ $\mu$ L未満または血小板数が2万5,000/ $\mu$ L未満に減少した場合は、1回800mg/m<sup>2</sup>から投与を再開すること。」と追加したい旨、審査の過程で申し出た。しかし、審査センターが用法・用量に関連する使用上の注意でこれらの減量規定を設定する根拠について申請者に再度尋ねたところ、設定根拠について十分な説明がなされなかったため、この減量規定を使用上の注意に記載させないこととした。なお、減量及び休薬に関しては、既に使用上の注意、重要な基本的注意の項に記載されていることから、現時点で十分注意喚起がなされていると審査センターは判断している。

#### <市販後臨床試験について>

本申請が希少疾病医薬品の指定を受けていることを考慮しても、国内臨床試験登録例が11例と少なく、今後臨床現場において行われる可能性の高い併用療法について市販後臨床試験を実施する必要性はないかと申請者に尋ねたところ、本剤と5-FUとの併用第I/II相試験の臨床試験計画書を提出し、速やかに試験を開始するとの回答を得たので、審査センターは了承した。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）が認められたが、そのほかは、薬事法施行規則第18条の4の3（申請資料の信頼性の基準）に適合すると考えられ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### 2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、国内臨床試験は「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### 4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下の点から、申請時の膀胱癌の用法・用量を既承認の非小細胞肺癌の用法・用量と同一とした上で、申請された効能・効果について下記の承認条件を付し、承認して差し支えないと判断した。

- ①海外の臨床試験結果より本剤（週1回投与を3週連続し、4週目は休薬）の膀胱癌に対する有効性は認められること。また、国内臨床試験においても膀胱癌に対する本剤の有効性が示唆されること。
- ②非小細胞肺癌に対する既承認の用法・用量である「本剤1回1回1,000mg/m<sup>2</sup>、週1回投

与を3週連続し、4週目は休薬」の安全性は骨髄抑制に留意すれば、国内及び海外臨床試験より安全性は担保できると考えられること。

[効能・効果] (下線部今回申請時追加)

非小細胞肺癌、膵癌

[用法・用量] (膵癌についても非小細胞肺癌と同一)

通常、成人にはゲムシタピンとして1回  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。

本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いる。

[申請時における膵癌の用法・用量]

通常、成人にはゲムシタピンとして1回  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  を30分かけて点滴静注する。第1コースでは8週間を1コースとし、週1回投与を最高7週まで連続し、8週目は休薬するが、副作用の発現により休薬を必要とした場合は、その時点で第1コースを終了とする。第2コース以降は4週間を1コースとし、週1回投与を3週連続し、4週目を休薬する投与を繰り返す。なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。

[承認条件 (案)]

膵癌に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること

## 審査報告（2）

平成 13 年 2 月 23 日作成

### 1. 申請品目

〔販売名〕 ジェムザール注  
〔一般名〕 塩酸ゲムシタピン  
〔申請者〕 日本イーライリリー株式会社  
〔申請年月日〕 平成 12 年 3 月 30 日

### 2. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1) 本剤の膵癌に対する有効性について

海外において 5-FU による既治療例に対する第Ⅱ相試験(JHAZ)と初回治療例に対する 5-FU との無作為化比較試験(JHAY)の結果より、本剤の膵癌に対する有効性は認められるとの意見が専門委員より出された。しかし、国内第Ⅰ相試験の結果をもって膵癌患者における本剤の薬物動態及び有効性が日本人と欧米人で類似していると判断することは困難であるとの意見が専門委員より出された。この意見に対して、今回の申請において、国内第Ⅰ相試験を、医薬審 672 号：平成 10 年 8 月 11 日に規定するブリッジング試験とみなして国内と海外データの類似性を評価できるとする申請者の主張を認めることは困難であると審査センターは判断していると説明した上で、本剤は、進行膵癌に対して世界的に有効であると評価されている薬剤であり、極めて予後不良でかつ治療手段が非常に限られている進行膵癌の治療の現状を考慮し、本剤の海外臨床試験成績を重要な判断材料として評価し、国内第Ⅰ相試験成績と併せて総合的に本剤の有効性を評価したと審査センターは説明し、これらの説明は専門委員より支持された。

#### 2) 本剤の膵癌に対する用法・用量について

本剤の膵癌に対する用法・用量について、①本剤 1 回 1,000mg/m<sup>2</sup>、1 週間間隔 7 週間連続投与可能であった症例は、国内第Ⅰ相試験：3/8 例、海外臨床試験(JHAL extended、JHAZ、JHAY)：15.9～31.7%であり、7 週間連続投与のコンプライアンスが保たれていないこと、②本剤 1 週間間隔 7 回連続投与が 3 回連続投与 1 週間休薬よりも膵癌に対する有効性に関して優れていることを示すデータは現時点で存在しないこと、③国内第Ⅰ相試験は KPS スコアが 80 点以上のみの症例が登録されており、その試験結果をもって、実際の臨床現場では全身状態の不良な症例が多い進行膵癌に対して本剤を 7 回連続投与する際の安全性(骨髄抑制)に対して懸念をもったこと等から、安全性が担保されている既承認の非小細胞肺癌に対する用法・用量と同一の“1 週間間隔 3 回連続投与、1 週休薬”が望ましいと判断

した、との審査センターの見解は専門委員より支持された。ただし、全身状態が不良な症例が多い膀胱癌患者の本剤による骨髄抑制等の有害事象に対して十分な注意が必要であり、安全性について市販後にさらなる注意深い調査が必要であるとの意見が専門委員より出された。

このため、審査センターは、申請者に膀胱癌に対する本剤の用法・用量の変更について検討を求めた。今回申請の用法・用量を“初回コース：1週間間隔最長7回連続投与、2コース目以降：1週間間隔3回連続投与、1週休薬”を既承認の非小細胞肺癌と同一の用法・用量である“1週間間隔3回連続投与、1週休薬”へ変更すると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

### 3) 膀胱癌に対する放射線照射と本剤の同時併用の際の安全性について

非小細胞肺癌に対して本剤と胸部放射線照射との同時併用は間質性肺炎発症の危険性がより高いと判断され、禁忌とされている。進行膀胱癌は疼痛緩和のために腹部をはじめとした放射線照射を行うことが多いと考えられるため、膀胱癌に対する本剤と放射線照射との同時併用に対する注意喚起を行う必要性があるのではないかとこの意見が専門委員より出された。

このため、審査センターは、膀胱癌に対する本剤と放射線外部照射との同時併用に対する注意喚起を行う必要性について申請者に尋ねた。

1998～2000年に公表された膀胱癌に対する本剤と腹部放射線外部照射同時併用の海外臨床試験において認められた主な有害事象は、骨髄抑制と悪心・嘔吐をはじめとする消化器毒性であった(本剤の投与量を固定し、同時併用に至適と考えられる放射線照射量を求めるべく行われた第I相試験：Proc Am Soc Clin Oncol 18:1051, 1999(abstr)、Proc Am Soc Clin Oncol 18:713, 1999(abstr)、Proc Am Soc Clin Oncol 19:1041, 2000(abstr)、放射線照射量を固定し同時併用に至適と考えられる本剤投与量を求めるべく行われた第I相試験：Proc Am Soc Clin Oncol 17:1091, 1998(abstr)、Proc Am Soc Clin Oncol 19:1183, 2000(abstr)、Proc Am Soc Clin Oncol 17:1014, 1998(abstr)、Proc Am Soc Clin Oncol 17:1090, 1998(abstr)、Proc Am Soc Clin Oncol 17:1015, 1998(abstr)、本剤1回1,000mg/m<sup>2</sup>週1回6回投与と放射線照射(総線量50.4Gy：1.8Gy/fraction/日×28回)同時併用の第II相試験(Proc Am Soc Clin Oncol 19:1029, 2000(abstr))。また、1999年1月～2000年7月までのPSURでは、膀胱癌に対して本剤と腹部放射線外部照射を同時併用している症例は17例報告されており、全例が重篤な有害事象で死亡例は1例あった(消化管出血2件、腹痛3件、消化管潰瘍2件、悪心・嘔吐7件、腸炎1件、消化管障害1件、食道炎1件、脱水4件、肝膿瘍1件、腎不全1件、貧血2件、悪寒1件、発熱2件、肺炎1件、心房細動1件、起立性低血圧1件、骨粗鬆症による圧迫骨折1件、消化器癌1件、血液量減少1件、感染1件、食欲不振1件、下痢2件、GPT上昇1件、めまい1件、腫瘍1件)。これらの報告によれば、膀胱癌に対して本剤と腹部放射線外部照射との同時併用により、骨髄抑制及び消化管障害以外の有害事象が特に増強される可能性は現時点で検証されていない。このため、本

剤と腹部放射線外部照射との同時併用を一律に禁忌とはせず、本剤の使用上の注意、相互作用、併用注意の項に“腹部放射線外部照射：腹部放射線と同時併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。”の注意喚起を行うと申請者は回答し、これを審査センターは了承した。一方、1997年度の膵癌全国登録調査報告（膵臓 14:163, 1999）によると術中放射線療法施行例は手術例（切除例、姑息手術例、及び単開腹例）892 例中 126 例（14.1%）であり、海外においても日本と同様、術中放射線照射の使用頻度は低くその有効性が確立していない。このため術中放射線照射と術後本剤投与に関する臨床試験は実施されておらず、術中放射線照射と本剤の併用に関する安全性、至適用法・用量に関する情報はない。従って、本剤の使用上の注意、相互作用、併用注意の項に“なお、術中照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない”との注意喚起を行うと申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。さらに、申請者は本剤の市販後使用成績調査において放射線療法との併用（放射線外部照射との同時併用含む）を重点調査事項として設定し、放射線療法と有害事象の発現状況との関連を調査することとすると回答し、審査センターはこれを適切と判断し了承した。

#### 4) 承認条件について

膵癌に対する本剤の国内臨床試験における登録症例数が少ないため、本剤の有効性及び安全性についての情報をさらに集積する必要があると考え、“膵癌に対する本剤の国内における臨床の有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること”の承認条件（案）を付加する必要があるとした審査センターの判断は専門委員より支持された。

現時点で、申請者より転移性膵癌に対する本剤と 5-FU の併用第 I/II 相試験実施計画書（案）が提出されている。この試験では①膵癌の化学療法において 5-FU は広く世界的に使用されている薬剤であること（National Cancer Institute：Pancreatic cancer (<http://cancernet.nci.nih.gov>）、②海外では既に本剤と 5-FU の併用療法が行われており（J Clin Oncol 17:585, 1999、Br J Cancer 80:1595, 1999、Cancer 88:2505, 2000、Br J Cancer 82:1772, 2000）、その有効性が示唆されること、及び③現時点で併用療法における本剤と 5-FU の臨床推奨用量が確立しているとは言い難いことから、本併用試験が計画されたとしている。この試験の目的は、①膵癌に対する本剤単剤での国内第 I 相試験成績（11 例）に加えて、本剤を含む併用療法時の有効性・安全性のデータを市販後に集積すること、②本剤と 5-FU 併用時の安全性の確認と治療効果の増強可能性について検討すること、であり、膵癌に対する過去の治療成績とレトロスペクティブに比較して本剤/5-FU 併用により明らかな治療効果の増強が認められなかった場合には、他の抗癌剤あるいは放射線治療との併用等をさらに検討する予定であると申請者は回答している。

### 3. 再審査期間等

本剤は今回申請効能について希少疾病用医薬品に指定されていることから、10 年の再審

査期間が適当と考える。なお、本申請の審査中に、申請者より、医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについての通知（平成12年9月19日医薬発第935号）を踏まえ、本品目を「ジェムザール注射用 200mg」「ジェムザール注射用 1g」の2品目とする提案がなされ、今後適切に対応する旨の回答が申請者よりなされた。

#### 4. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、以下の承認条件を付し、「申請時の用法・用量」を以下のように変更した上で、本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当と判断した。

[用法・用量]（膀胱についても非小細胞肺癌と同一とする）

1. 通常、成人にはゲムシタピンとして1回  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。
2. 本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いる。

[承認条件（案）]

膀胱に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。