

奏効の有無を応答変数としたロジスティック回帰分析を実施した結果、性別、評価病変数及びモルヒネ投与量の三因子が奏効率に影響する因子であり、奏効率の違いはこれらの因子により部分的に説明することが可能と考えるが、前期第Ⅱ相試験の症例数が少なく明確な結論を得るには至っていない。また、生存期間については、後治療の影響（後治療は、前期第Ⅱ相試験の19例中5例（うち2例が塩酸ゲムシタピンを使用）、後期第Ⅱ相試験の39例中36例（うち35例が塩酸ゲムシタピンを使用）で実施された。）や、本剤の投与期間についての考察を行ったが、明確な理由は不明である旨を回答した。

機構は、前期及び後期第Ⅱ相試験に組み入れられた患者背景（年齢、Performance Status (PS)、組織型、原発巣の有無等）を検討したが、それぞれの試験の結果を解釈する上で留意すべき患者背景の差異を認めなかった。また、機構は奏効した各例のCT画像も検討したが、腫瘍縮小効果の判定は適切に行われており、後期第Ⅱ相試験で前期第Ⅱ相試験と比較して高い奏効率が得られた理由を明確に説明はできないが、膵癌患者を対象とした臨床試験としては両試験ともに比較的高い奏効率であり、本剤の有効性の評価においては特段問題となるものではないと判断した。一方、生存期間に関しては、後期第Ⅱ相試験では40例中35例で塩酸ゲムシタピンが後治療として使用されていることから、塩酸ゲムシタピンによる後治療が生存期間に影響した可能性が否定できないと考える。以上を踏まえ、製造販売後の試験の計画立案に際しては、後治療の影響について検討が可能となるよう、後治療に関する情報も収集する計画が必要であるとする。

③局所進行例に対する有効性及び放射線療法との併用について

機構は、今回提出された臨床試験はいずれも、適格基準として「測定可能病変として転移巣を認める症例」のみを対象としていることから、局所進行例に対する本剤の有効性について申請者に見解を求めた。

申請者は以下の内容を回答した。

原発巣を有している症例は、前期第Ⅱ相試験で18/19例、後期第Ⅱ相試験で35/40例であった。実施計画において原発巣はPDのみの評価を行う計画であったが、判定委員会により、参考として原発巣の評価がなされている。原発巣（うち1例は局所再発）が改善した症例は前期第Ⅱ相試験で21.1%（4/19例）であり、4例全例で4週間以上改善が持続した。後期第Ⅱ相試験では原発巣（うち1例は局所再発）が改善した症例は20.0%（7/35例）であり、7例全例で4週間以上改善が持続した（機構注：原発が明らかに50%以上改善していると判断された症例、原発巣及び膵局所再発を計測してMR以上と評価された症例が「改善」と定義されている。）。以上のことから、転移巣を有しない局所進行例においても本剤は有効性が期待できると考える。なお、局所進行例においては、放射線化学療法により治療されることも多い。非臨床試験において本剤と放射線療法の併用において有用性を示唆する報告（Oral Oncol 40: 713-319, 2004, Eur J Cancer Suppl 1: 163, 2003.）もあり、本剤は放射線療法と併用することにより更なる有効性も期待できると考える（機構注：当該報告は頭頸部癌由来及び結腸癌由来細胞株を使用した報告である）。現在、医師研究グループによる臨床試験として、局所進行例における本剤と放射線療法併用の第Ⅰ相試験が三試験進行中であるとの情報を確認しており、本剤と放射線療法併用の有効性は今後明らかになると考える。

機構は、局所進行例においては化学療法単独による治療は、推奨される根拠となるエビデンス

スが乏しく、現在は医療現場では放射線化学療法が使用されていると理解している。また、局所進行例に対する本剤と放射線療法の併用に関する医師研究グループによる臨床試験として申請者が提示した三試験の内容（第 43 回日本癌治療学会総会抄録号 40 巻第 2 号、392, OS43-44, 2005 及び、2006 年開催の米国臨床腫瘍学会（ASCO）で発表予定とされる二つ報告の抄録）を確認した結果、これらの試験で設定された本剤の用法・用量は今回の承認申請で提出された臨床試験で設定された用法・用量と異なるものであったことから、本剤と放射線との併用は現状では検討段階にあると機構は考える。

以上の検討を踏まえ、機構は、放射線との併用に関する注意喚起の必要性について申請者に尋ねた。

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意を改訂し、腹部放射線照射との併用において有効性及び安全性が確立していない旨を注意喚起すると回答し、機構はこれを了承した。

2) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、膀胱に対する本剤の安全性について、特段新たな問題点はないと判断した。しかし、日常診療における使用実態下での安全性の情報収集及び標準的治療である塩酸ゲムシタビン使用時の安全性との比較検討が製造販売後に必要であると考えられる。

①他の癌腫との安全性の差異について

有害事象は、今回提出された臨床試験では NCI CTC ver2.0 に基づいて、他の既承認の癌腫では、乳癌後期第 II 相 B 試験の 55 例を除く 597 例で固形がん化学療法効果増強の判定基準に基づいて評価された。機構は、これらを確認した結果、提出された臨床試験で認められた有害事象及び副作用のプロファイルは、既承認の癌腫において既知の本剤の有害事象及び副作用と比較して大きく変わるものではないと判断した。しかし、提出された前期及び後期第 II 相試験では、既承認の癌腫に対して本剤を用いた場合と比較して有害事象の発現率が高く、Grade 3 以上の有害事象が認められた症例の割合は、今回提出された臨床試験で 64.4% (38/59 例)、その他の癌腫では 41.7% (272/652 例) であったことから、機構は、膀胱と既承認の癌腫での本剤使用時の安全性の差異について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のデータを提示し、回答した。

膀胱で「疲労」の発現頻度が高い値であることについては、他の癌腫では「倦怠感」として集計されている症例が多いことに起因しており、他の癌腫で「疲労」と「倦怠感」を合計すると 50.6% (330/652 例)、膀胱では「倦怠感」の症例はないことから、癌腫に依存しない有害事象と考えられる。また、「リンパ球数減少」については、有害事象の判定基準の違いが原因であると考えられる。その他の有害事象については、原疾患やモルヒネ製剤使用の影響、膀胱に合併しやすい糖尿病に起因した有害事象が関与していると推察するが、膀胱で発現率が高い要因は明らかでない。また、添付文書の「使用上の注意」の項で、膀胱において副作用発現率が高かった旨を記載し、注意喚起する。

膀胱における発現率が他の癌腫より 15%以上高かった有害事象 MedDRA/J (Ver7.1)

	膀胱 (n=59 例)	他の癌腫 (n=652 例)
腹部膨満	20.3% (12 例)	2.3% (15 例)

便秘	27.1% (19例)	3.5% (23例)
下痢	50.8% (30例)	29.4% (192例)
悪心	69.5% (41例)	32.1% (209例)
食欲不振	81.4% (48例)	52.8% (341例)
疲労	67.8% (40例)	5.5% (36例)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	55.9% (33例)	31.7% (207例)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	57.6% (34例)	35.9% (234例)
血中ビリルビン増加	57.6% (34例)	31.9% (206例)
血中コリンエステラーゼ減少	16.9% (10例)	0.6% (3例)
血中ブドウ糖増加	28.8% (17例)	4.0% (26例)
C-反応性蛋白増加	22.0% (13例)	1.7% (11例)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	18.6% (11例)	1.4% (9例)
尿中ブドウ糖陽性	40.7% (24例)	10.6% (69例)
ヘモグロビン減少	71.2% (42例)	59.2% (385例)
リンパ球数減少	42.4% (25例)	7.1% (46例)
好中球数増加	32.2% (19例)	8.3% (54例)
血小板数減少	37.3% (22例)	17.6% (114例)
体重減少	39.0% (23例)	5.8% (38例)
白血球数増加	35.6% (21例)	18.3% (119例)
尿中ウロビリリン陽性	33.9% (20例)	11.2% (73例)

膵癌における Grade 3 以上の発現率が 5%以上高かった有害事象 MedDRA/J (Ver7.1)

	膵癌 (n=59例)	他の癌腫 (n=652例)
便秘	15.3% (9例)	0.2% (1例)
下痢	8.5% (5例)	3.5% (23例)
悪心	13.6% (8例)	0.2% (8例)
嘔吐	8.5% (5例)	2.1% (14例)
食欲不振	30.5% (18例)	9.5% (62例)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6.8% (4例)	0.8% (5例)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6.8% (4例)	1.1% (7例)
血中ビリルビン増加	8.5% (5例)	2.9% (19例)
血中ブドウ糖増加	10.2% (6例)	0.5% (3例)
血中ナトリウム減少	11.9% (7例)	0.9% (6例)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8.5% (5例)	0.8% (5例)
リンパ球数減少	8.5% (5例)	1.8% (12例)
赤血球数減少	11.9% (7例)	4.8% (31例)

機構は、前述した本剤の薬物動態について癌腫毎の違いはないと判断しているが、膵癌の特徴として、①胆管閉塞によるビリルビン上昇、肝機能障害、胆管炎の合併、糖尿病の合併等が多く認められること、また②癌性疼痛が強く、モルヒネ等のオピオイド製剤の使用頻度が多いことによる便秘、腹部膨満等の出現頻度が高いこと、があると理解しており、これらの要因が少なからず当該試験での有害事象の発現頻度に影響する可能性があると考え。しかし、有害事象の発現頻度が既承認の癌腫より高くなった原因は膵癌を対象とした臨床試験の例数が比較的少ないこともあり十分明らかにされたとは言えず、添付文書で今回得られた臨床試験の情報を提示し、注意喚起することは適切と考える。

②提出された臨床試験で検討されていない患者集団に対する本剤の安全性について

機構は、提出された今回の臨床試験で検討された患者集団とは異なり、膵癌患者の中には高齢者（提出された臨床試験では75歳未満が適格とされた）、肝機能障害を有する患者、胸水・腹水貯留のある患者、Karnofsky Performance Status (KPS) 80%未満の患者（提出された臨床試験では80%以上が適格とされた）に遭遇することも日常診療では多いと考えることから、これらの患者に対する本剤の安全性について、既承認の癌腫で得られている市販後の安全性情報等を基に考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下の内容を回答した。

高齢者及び、肝機能障害を有する患者については既に添付文書で注意喚起を行っている。胃癌及び頭頸部癌に対する使用成績調査結果を用いて、75歳以上の高齢者、肝機能障害患者、における安全性を検討した結果、これらの患者について更なる注意喚起は現状では必要ないと考える。胸水・腹水貯留のある場合については、未検討のため、製造販売後には胸水・腹水の有無を調査項目の一つに設定し、これらの患者での安全性を検討する予定である。

また、KPSが80%未満の膵癌患者に対する治療成績は十分ではなく、本剤の有効性及び安全性は明確でない。本剤の胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌に関しての適正使用基準として、PS 2～0 (KPS 50～100%) を適正使用基準、PS 3 (KPS 30～40%) を慎重投与、PS 4 (KPS 20%未満) を投与不可としており、使用予定の医師及び薬剤師等の医療従事者に対して本剤の適正使用基準を示し、安全性の確保に努めている。膵癌の効能取得後は膵癌に使用する場合の基準を新設し、KPS 80～100%を適正使用基準として推奨し、KPS 80%未満の膵癌患者に本剤が用いられた場合の有効性と安全性については、製造販売後に明らかにする予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

3) 膵癌に対する化学療法における本剤の位置付けについて

①塩酸ゲムシタビンとの位置付けについて

申請者は、膵癌に対する化学療法における塩酸ゲムシタビンと本剤の位置付けについて以下の旨の説明をしている。

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines version 1.2004 では、局所進行例に対しPSが良好であれば5-FUを用いた放射線化学療法が推奨され、治療の選択肢として塩酸ゲムシタビンも考慮出来るとされている。遠隔転移を有する症例では、塩酸ゲムシタビン単剤が推奨され、次いでPSが良好であれば塩酸ゲムシタビンと他の抗悪性腫瘍薬の併用も推奨されている。国内の膵癌診療ガイドライン(案)(2005/7/25 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン作成小委員会/編)にても同様の記載を確認している。しかしながら、公表文献における塩酸ゲムシタビンの奏効率は5.2～18.2%であり、膵癌に対する新たな抗悪性腫瘍薬の開発が求められている。現在までの塩酸ゲムシタビンを使用した検討では、奏効率と生存期間の相関性は小さいものと考えられているが、本剤の奏効率は高いことから、塩酸ゲムシタビンと同様に膵癌治療の第一選択薬の一つに位置付けられる可能性があると考え、今後実施する予定の塩酸ゲムシタビンを対照とした第Ⅲ相比較試験において、第一選択薬としての本剤の位置付けが明らかになる予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

②テガフル・ウラシル配合剤との位置付けについて

機構は、申請者が有しているテガフル・ウラシル配合剤と本剤の膵癌における臨床的位置付けについて、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下の内容を回答した。

テガフル・ウラシル配合剤と塩酸ゲムシタビンの併用の第Ⅱ相試験の2つの報告では(Ann Oncol 13: 1756-1762, 2002、Oncology 66: 32-37,2004)、それぞれ奏効率は33%及び22.7%、MSTが11カ月及び5.8カ月であり、本剤の膵癌に対する効能追加後も、テガフル・ウラシル配合剤と塩酸ゲムシタビンとの併用を膵癌治療の選択肢の一つとして位置付け、患者や医療従事者に対して情報提供していく予定である。一方、テガフル・ウラシル配合剤単剤を使用した場合の膵癌患者に対する有効性及び安全性には十分なエビデンスはない。

機構は、一次治療の選択肢としてテガフル・ウラシル配合剤の単剤使用を推奨するためには、臨床試験での生存期間の延長に関わる検討が必要であると考え、現時点で関連する明確な情報はない。また、塩酸ゲムシタビンとの併用を一次治療の選択肢の一つとして申請者は考えているものの、比較的高い奏効率が得られた後も生存期間の延長に関する臨床試験での検討は実施されていないことを踏まえると、現時点において臨床現場では、選択肢の一つというよりも検討段階のままであると推察され、テガフル・ウラシル配合剤と本剤との明確な臨床的位置付けは明らかではないと考える。

一方、本剤については、テガフル・ウラシル配合剤の開発のように生存期間に関する検討を踏まえた臨床的位置付けの議論ができない状況に至ることを避け、今後出来る限り早期に生存期間の検討を主目的とした検討を行い、得られた成績により臨床的位置付けを明確にしていく努力が必要と考える。

③本剤と他の抗悪性腫瘍薬の併用について

機構は、膵癌治療における本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用の開発予定について申請者に尋ねた。

申請者は以下の内容を回答した。

米国では [redacted] Inc.が固形癌を対象に本剤と塩酸ゲムシタビンとの併用に関する第Ⅰ相試験を20[redacted]年[redacted]月から開始し、20[redacted]年[redacted]月に試験終了、20[redacted]年[redacted]月に試験結果の解析が終了する予定である。海外における次の第Ⅱ相試験は、膵癌を対象として実施する予定である。また、国内では、国立がんセンター中央病院を中心とした研究グループが膵癌患者を対象に本剤と塩酸ゲムシタビンとの併用に関する第Ⅱ相試験を2004年10月より開始している。2005年7月に登録終了し、追跡期間は1年、試験結果の解析終了予定日は2007年1月である。本剤と塩酸ゲムシタビンとの併用を推奨するか否かについては、これらの試験結果を見極める必要があると考えている(「7 新たに実施する臨床試験の計画について」の項参照)。これらの試験結果によっては、製造販売後に実施する第Ⅲ相試験を2群比較(本剤と塩酸ゲムシタビンの比較)ではなく、3群比較(本剤、塩酸ゲムシタビン、本剤と塩酸ゲムシタビンの併用)として検討を実施する。

その後、申請者より国立がんセンター中央病院を中心とした研究グループによる第Ⅱ相試験の予備的解析データが示され、また製造販売後に実施する新たな臨床試験の計画についても変更がなされた(「7 新たに実施する臨床試験の計画について」の項参照)。

機構は、新たに実施する臨床試験の結果を含め、将来的に本剤と塩酸ゲムシタビンの併用が推奨される可能性はあるものの、現時点においては併用投与を推奨できる知見は得られていないことから、現時点での本剤の使用法は今回の臨床試験で検討された単独投与が推奨されるものと判断している。

④二次治療における本剤の位置付けについて

機構は、現時点で膵癌に対して一次療法として生存期間の延長が示されている薬剤は塩酸ゲムシタビンのみであり、製造販売後においては、本剤が塩酸ゲムシタビンによる一次治療後の二次治療に使用される可能性もあると考える。しかし、提出された試験成績は、化学療法未治療例を対象とした成績のみであることから、二次治療例に対する本剤の臨床的位置付けについて申請者に尋ねた。

申請者は、塩酸ゲムシタビン使用後の二次治療として、本剤の使用を検討する臨床試験を、XXXXXXXXXX Inc が米国で実施中であるとの情報を提示した（「7）新たに実施する臨床試験の計画について」の項参照）。また、今回提出した前期及び後期第Ⅱ相試験における奏効率の結果から、化学療法既治療例に対しても有効性が期待できると考えられること、現在、膵癌の二次治療として有効な治療法がないことから、化学療法既治療例に対する本剤の適応は可能と考えるが、現時点では、化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性についてのデータはなく、使用成績調査において放射線療法及び化学療法の既治療例について検討する予定であると回答した。

機構は、本剤の二次治療としての有用性を示すデータがない状況であり、現段階で二次治療としての本剤の使用についての臨床的位置付けは明確ではないと考える。

機構は、添付文書の臨床成績の項に、今回の臨床試験において検討された対象患者が明らかとなるよう記載を行うこと、また、XXXXXXXXXX Inc が米国で実施中の試験成績及び使用成績調査の結果が得られた場合には、その成績を公表し、情報提供する必要があると考える。

⑤術後補助化学療法について

機構は、本剤を用いた膵癌の術後補助化学療法の開発予定について申請者に尋ねた。

申請者は以下の内容を回答した。

塩酸ゲムシタビンを用いた膵癌に対する術後補助療法の有効性が2005年開催のASCOにおいて報告された。切除後の膵癌患者 368 例を塩酸ゲムシタビン投与群と観察群にランダムに割り付け、再発に対する有効性を検討したところ、塩酸ゲムシタビン投与群の Disease Free Survival の中央値は 14.2 カ月であり、観察群の 7.5 カ月と比較し有意に延長する結果が得られている（Proc Am Soc Clin Oncol 23: 4013, 2005）。本剤においても、塩酸ゲムシタビンと同様に術後補助療法として有用性が期待できると考えるが、製造販売後においては、進行膵癌における本剤の位置付けを明確にすることを優先する。本剤による術後補助療法の検討は、進行膵癌における臨床的位置付けの検討後に実施することを考えている。また、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

機構は、申請者の回答を概ね了承した。なお、塩酸ゲムシタビンの術後補助療法の成績に関しても、生存期間の延長は確認されておらず、現段階では今後の検討課題であると理解してい

る。

5) 効能・効果について

機構は、1) から 4) の検討より、提出された臨床試験成績より膵癌について本剤の一定の有用性が期待できると判断し、本剤の効能・効果を「膵癌」とすることが妥当であると判断した。

局所進行膵癌及び化学療法既治療例についての本剤の有用性が未検討であるものの、当該領域での薬剤の選択肢が極めて限られている状況であることを考慮し、効能・効果を遠隔転移巣を有する患者や初回化学療法例に限定せず、添付文書では臨床試験において検討された対象患者（化学療法未治療の遠隔転移を有する患者）についての情報を提供することが適切であると判断した。

6) 用法・用量について

一般の申請において、前期及び後期臨床第Ⅱ相試験の二試験での用法・用量は既承認の効能・効果における用法・用量と同一に設定されており、膵癌での至適用法・用量の検討は十分なされていない。しかし、膵癌患者における一定の有効性が示されていること、及び PK パラメーターが既承認の癌腫と比較し個体間変動を超える程の大きな違いは認められていないことから、前期及び後期第Ⅱ相試験の 2 試験で設定された用法及び用量を当該疾患に対する用法及び用量として設定することが妥当と判断した。

また、休薬期間について、機構は以下のような検討を行った。

今回の申請時の用法・用量には、「ただし、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がない場合には休薬を短縮できるが、その場合でも少なくとも 7 日間休薬する。」の記載があり、今回提出された後期第Ⅱ相試験においても、上記の記載に基づいて休薬期間の短縮が可能な試験実施計画とされていた。その結果、後期第Ⅱ相試験の各投与コースにおいて、次コースへ移行した症例の過半数を超える症例で、休薬期間が短縮されていた。

しかし、上記の記載内容は、手術不能又は再発乳癌の効能追加時において用法・用量より削除され、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、「治療上やむを得ず休薬期間を短縮する必要がある場合には、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がないことを確認した上で実施すること。ただし、その場合であっても少なくとも 7 日間の休薬期間を設けること。なお、手術不能又は再発乳癌においては休薬期間の短縮を行った場合の安全性は確立していない（使用経験はない）」の記載を行うことに変更された。変更理由は、①当該記載は、休薬期間を短縮する場合における安全管理上の注意事項であること、②近年、通院管理下でがん化学療法が施行されるケースが増加しており、乳癌以外の既承認の癌腫においても安全性の確認が不十分なままに休薬期間の短縮が行われてはならないとの注意喚起が必要であること、③手術不能又は再発乳癌に関する臨床試験において、実際に休薬期間が短縮された症例は認められなかったこと、であった。

機構は、乳癌の承認審査で検討された上記①及び②について膵癌に関する状況は同一であり、③については今回の臨床試験では、休薬期間を短縮した症例が多く認められており、膵癌にお