

いては使用上の注意に該当するケースでの使用経験はありと考へ、用法・用量は、申請時の用法・用量の設定ではなく、手術不能又は再発乳癌で変更された記載と同一にすることが妥当と判断した。

7) 新たに実施する臨床試験の計画について

機構は、今回の申請に際して提出された臨床試験成績は非対照デザインのため生存期間に関する検討は十分に行われていないことから、第Ⅲ相試験の実施が必要と考へる。

機構は、製造販売後臨床試験計画について申請者に説明を求めた。

申請者は以下の内容を回答した。

現在国内外において、以下の①～⑦の臨床試験が実施されている。

- ①固形癌を対象とした本剤と塩酸ゲムシタピンとの併用の第Ⅰ相試験 ([redacted] Inc 米国)
 - ・目標症例数：最大 50 例、試験開始日：20 [redacted] 年 [redacted] 月、試験結果の解析終了予定日：20 [redacted] 年 [redacted] 月
- ②本剤と塩酸ゲムシタピンとの併用の第Ⅱ相試験 ([redacted] Inc 米国)
 - ・上記①の結果により計画予定であり、現時点では試験内容は未定。
- ③二次治療についての第Ⅱ相試験 ([redacted] Inc 米国)
 - ・対象：塩酸ゲムシタピンによる一次治療が実施された、転移巣を有する膵癌患者
 - ・主要評価項目：本剤の奏効率
 - ・目標症例数：50 例、試験開始日：20 [redacted] 年 [redacted] 月、試験結果の解析終了予定日：20 [redacted] 年 [redacted] 月
- ④本剤と塩酸ゲムシタピンとの併用の第Ⅱ相試験 (医師研究グループによる臨床研究 日本)
 - ・対象：転移巣を有する初回治療の膵癌患者
 - ・主要評価項目：本剤と塩酸ゲムシタピンの併用の奏効率
 - ・目標症例数：55 例、試験開始日：2004 年 10 月、試験結果の解析終了予定日：2007 年 1 月
- ⑤二次治療についての第Ⅱ相試験 (医師研究グループによる臨床研究 日本)
 - ・対象：塩酸ゲムシタピンによる一次治療が実施された、転移巣を有する膵癌患者
 - ・主要評価項目：本剤の奏効率
 - ・目標症例数：40 例、試験開始日：20 [redacted] 年 [redacted] 月、試験結果の解析終了予定日：20 [redacted] 年 [redacted] 月
- ⑥局所進行膵癌を対象とした放射線化学療法としての第Ⅰ相試験 (医師研究グループによる臨床研究 日本)
 - ・局所進行膵癌の初回治療例に対する本剤併用放射線療法の検討
 - ・目標症例数：各投与量レベル 3 例～6 例、試験開始日：20 [redacted] 年 [redacted] 月、試験結果の解析終了予定日：未定
- ⑦一次治療についての第Ⅱ相試験 ([redacted] Inc ドイツ)
 - ・対象：局所進行又は転移巣を有する初回治療の膵癌患者
 - ・主要評価項目：本剤単剤での奏効率
 - ・目標症例数：50 例、試験開始予定日：20 [redacted] 年 [redacted] 月、試験結果の解析終了予定日：20 [redacted] 年 [redacted] 月

上記の⑦は申請後に開始された臨床試験である。また、上記④の試験登録は、2006年9月に終了予定であり、良好な有効性が示される可能性があるとの情報が申請後に得られている。更に、2005年開催のASCOにおいて、国内で実施された本剤と塩酸ゲムシタビンの併用についての臨床第Ⅱ相試験の成績が示され、奏効率50.0%（15/30例）、生存期間の中央値12.5カ月、1年生存率52%であった（Proc Am Soc Clin Oncol 23:4111(abs), 2005）。小規模な試験での検討結果ではあるが、本剤と塩酸ゲムシタビンの併用は膵癌に対する優れた治療法である可能性が考えられた。

以上のことから、④の試験結果として、生存期間の中央値が●●●日以上の値を示した場合には、本剤単独、塩酸ゲムシタビンと本剤の併用、塩酸ゲムシタビン単独の3群での比較試験を行い、本剤単独の塩酸ゲムシタビン単独に対する生存期間の非劣性と、本剤と塩酸ゲムシタビン併用の塩酸ゲムシタビン単独に対する生存期間の優越性を検証する。④の結果、本剤と塩酸ゲムシタビンの併用療法に有効性が期待できない場合には、本剤単独と塩酸ゲムシタビン単独の2群での無作為化比較試験とし、生存期間の非劣性を検証する。試験開始は③の終了後である20●●年を予定している。

また、海外での試験については、①、②、③、⑦において良好な結果が得られた場合には、本剤の●●●あるいは●●●における承認申請を目的とした試験として適切なデザインで臨床第Ⅲ相試験を実施する予定である。

しかし、その後申請者は、現在膵癌においては新規の抗悪性腫瘍薬の検討が国内で計画されているため、当初計画した本剤の第Ⅲ相試験の実施に関して国内医療機関の協力が十分得られない等の理由から、Time to Progressionの評価を主目的としたランダム化第Ⅱ相比較試験を実施し、その後に生存期間に関する検討を主目的とした第Ⅲ相試験を実施するという開発計画に変更することを提示した。申請者から新たに提示されたランダム化第Ⅱ相比較試験は、3群（本剤、塩酸ゲムシタビン、本剤と塩酸ゲムシタビンの併用）の比較を、国内に加えて●●●の施設を含めて1群50例、計150例で実施し、2年程度で試験結果を得るといった内容であった。

機構は、最近の膵癌領域では海外において複数の薬剤の臨床開発が積極的に行われ、国内においても特に新たな作用機序を有する薬剤等の塩酸ゲムシタビンへの上乗せ効果に関する試験が注目されており、国内での本剤の膵癌患者を対象とした更なる試験の実施が困難であることについて理解する。しかし、新たなランダム化第Ⅱ相比較試験を実施することにより、本剤について、膵癌における生存期間延長への寄与の検討を先送りすることは、患者や医師が治療法を選択するために最も重要と考えられる情報の提供も先送りにすることに他ならないと考える。したがって、機構は、本剤の生存期間の検討を主目的とした第Ⅲ相試験を製造販売後速やかに実施するよう再度申請者に指示した。

申請者は、再度試験計画を改訂し、塩酸ゲムシタビン単独に対する塩酸ゲムシタビンと本剤併用投与時の生存期間の優越性を検証する第Ⅲ試験を実施する計画を提示した。本計画は、遠隔転移を有する膵癌を対象に、全生存期間を主要評価項目、目標症例数を1群184症例とし、試験実施国を日本及び●●●とする内容であった。

機構は、試験群については、①現時点において、医師研究グループの第Ⅱ相試験の結果、塩酸ゲムシタビンと本剤の併用がより有効性が高い可能性が示唆されたこと（20●●年●●月までに

55 例が登録されており、現時点における予備的集計の結果、奏効率は●%、MST は●カ月程度と見込まれるとされ、当該報告は 20●年開催の ASCO で報告予定とされた。)、②過去に実施された膵癌に対する海外第Ⅲ相試験の文献報告等では、いずれも塩酸ゲムシタピンと他の抗悪性腫瘍薬の併用を検討していること、③国内外で塩酸ゲムシタピンが膵癌に対する標準的治療として使用されており、塩酸ゲムシタピンを含まない試験群を含む臨床試験への患者の組入れが容易に進まない可能性があることを考慮すると、塩酸ゲムシタピン単独に対する塩酸ゲムシタピンと本剤の併用の生存期間の優越性を検討するランダム化比較試験を実施する本試験計画は、了解できると考える。

また、機構は試験デザインに関して下記の 3 点の検討を行った。

・局所進行例の取扱いについて

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」のみを対象としており、また、機構は、現時点での局所進行例に対する治療は、化学療法単独による治療のエビデンスが乏しく、放射線化学療法が推奨されていることと理解している。しかし、機構は、①高齢者や必要な放射線照射野が広い場合等、放射線化学療法の実施が困難な場合においては、標準的治療はなく、塩酸ゲムシタピンが治療選択肢の一つとされている医療現場の状況、及び②これまでに実施された膵癌を対象とした海外第Ⅲ相試験の対象患者には、遠隔転移を有する例のみではなく局所進行例も含まれていること、を考慮し、新たに実施する第Ⅲ相試験においては局所進行例も含めて検討することが適切であると判断した。

・実施地域について

申請者は新たに実施する臨床試験において、仮説の検証に必要な症例数を国内のみで一定期間に集積することが困難としており、機構は、日本以外の国・地域を含めて実施することに特に問題はないと判断した。

・副次評価項目について

現時点における申請者の計画では、副次評価項目に QOL に関する評価は含まれていない。機構は、新たに実施する臨床試験は生存期間延長の検証を主目的とした試験であり、QOL 評価を必須とする必要はないと考える。

新たに実施する臨床試験に関して、計画の妥当性及び、上記 3 点についての機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

Ⅲ. 臨床試験において認められた有害事象等

1) 前期第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相試験 (19 例) における Grade 3 以上の有害事象発現割合 (%) (観察期間終了まで MedDRA/J (Ver. 5.1))

有害事象	例数	割合	有害事象	例数	割合
C-反応性蛋白増加	1	5.3	下痢 NOS	2	10.5
ヘマトクリット減少	1	5.3	菌血症	1	5.3
ヘモグロビン減少	2	10.5	幻覚 NOS	1	5.3
リンパ球数減少	1	5.3	十二指腸潰瘍	1	5.3

γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	15.8	上腹部痛	1	5.3
血中アミラーゼ増加	1	5.3	食欲不振	10	52.6
血中アルカリホスファターゼ NOS 増加	1	5.3	大腸炎 NOS	1	5.3
血中ナトリウム減少	2	10.5	腸炎	1	5.3
血中ビリルビン増加	3	15.8	腸閉塞 NOS	2	10.5
血中ブドウ糖増加	6	31.6	排尿障害	1	5.3
好中球数減少	1	5.3	疲労	3	15.8
好中球数増加	1	5.3	浮動性めまい	1	5.3
赤血球数減少	6	31.6	腹痛 NOS	3	15.8
単球数増加	1	5.3	腹部膨満	3	15.8
白血球数増加	1	5.3	便秘	5	26.3
			麻痺性イレウス	2	10.5
悪心	4	21.1	嘔吐 NOS	2	10.5

前期第Ⅱ相試験（19例）における治験薬との因果関係「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」と判定された有害事象発現割合（%）（観察期間終了まで）MedDRA/J（Ver. 5.1）

有害事象	例数	割合	有害事象	例数	割合
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	15.8	白血球数減少	2	10.5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	15.8	白血球数増加	1	5.3
アルブミン・グロブリン比減少	3	15.8			
ヘマトクリット減少	7	36.8	そう痒症 NOS	3	15.8
ヘモグロビン減少	7	36.8	悪心	13	68.4
リンパ球数減少	2	10.5	胃潰瘍	1	5.3
リンパ球数増加	1	5.3	胃不快感	1	5.3
血小板数減少	6	31.6	下腹部痛	1	5.3
血清総蛋白減少	4	21.1	下痢 NOS	4	21.1
血中アルカリホスファターゼ NOS 増加	1	5.3	眼脂	1	5.3
血中アルブミン減少	5	26.3	血便	1	5.3
血中カリウム減少	1	5.3	口内炎	5	26.3
血中カルシウム減少	1	5.3	十二指腸潰瘍	1	5.3
血中コリンエステラーゼ減少	4	21.1	上腹部痛	1	5.3
血中コレステロール減少	4	21.1	色素沈着障害 NOS	4	21.1
血中ナトリウム減少	2	10.5	食欲不振	11	57.9
血中ビリルビン増加	1	5.3	舌障害 NOS	1	5.3
血中ブドウ糖増加	2	10.5	体重減少	3	15.8
血中塩化物減少	2	10.5	大腸炎 NOS	1	5.3
血中乳酸脱水素酵素増加	1	5.3	腸炎	1	5.3
血中尿酸減少	1	5.3	腸閉塞 NOS	1	5.3
好酸球数増加	4	21.1	頭痛 NOS	1	5.3
好中球数減少	3	15.8	発熱	1	5.3
好中球数増加	1	5.3	疲労	5	26.3
赤血球数減少	8	42.1	皮疹 NOS	3	15.8
単球数増加	1	5.3	鼻出血	1	5.3
尿潜血陽性	1	5.3	腹痛 NOS	2	10.5

尿中ウロビリן陽性	1	5.3	腹部膨満	5	26.3
尿中ケトン体陽性	1	5.3	便秘	3	15.8
尿中ブドウ糖陽性	1	5.3	麻痺性イレウス	2	10.5
尿中蛋白陽性	1	5.3	嘔吐 NOS	6	31.6

治験薬との因果関係「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」と判定された有害事象のうち Grade 3 以上の臨床検査値異常は、赤血球数減少 5 例 26.3%、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ球数増加、血中ナトリウム減少、血中ブドウ糖増加、好中球数減少、好中球数増加、単球数増加、白血球数増加各 1 例ずつ 5.3%、Grade 3 以上の所見は、食欲不振 3 例（うち Grade 4 は 1 例）、悪心、便秘各 3 例 15.8%、腹痛 NOS 2 例（うち Grade 4 は 1 例）、腹部膨満、麻痺性イレウス各 2 例 10.5%、下痢 NOS、十二指腸潰瘍、上腹部痛、大腸炎 NOS、腸炎、腸閉塞 NOS、疲労、嘔吐 NOS 各 1 例 5.3%であった。

投与開始後 60 日以内又は投与終了後 28 日以内の死亡例については、病態悪化による癌死 3 例及び原病によって誘発された腸閉塞（イレウス）1 例については、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

2) 後期第Ⅱ相試験

後期第Ⅱ相試験（40 例）における Grade 3 以上の有害事象発現割合（%）（4 コースまで）
MedDRA/J（Ver.7.1）

有害事象	例数	割合	有害事象	例数	割合
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	10.0	便秘	4	10.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	10.0	下痢	3	7.5
血中アマラーゼ増加	1	2.5	腸炎	1	2.5
血中ビリルビン増加	2	5.0	イレウス	1	2.5
血中カリウム減少	1	2.5	悪心	4	10.0
血中ナトリウム減少	5	12.5	嘔吐	3	7.5
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	5.0	浮腫	1	2.5
ヘマトクリット減少	1	2.5	発熱	2	5.0
ヘモグロビン減少	2	5.0	胆管炎	1	2.5
リンパ球数減少	4	10.0	肝機能異常	1	2.5
好中球数減少	3	7.5	黄疸	3	7.5
血小板数減少	1	2.5	胆管閉塞	1	2.5
赤血球数減少	1	2.5	骨盤骨折	1	2.5
白血球数増加	1	2.5	血圧低下	2	5.0
血中アルカリホスファターゼ増加	3	7.5	体重減少	2	5.0
			食欲不振	8	20.0
凝血異常	1	2.5	単麻痺	1	2.5
播種性血管内凝固	2	5.0	呼吸抑制	1	2.5
上腹部痛	1	2.5	深部静脈血栓	1	2.5

後期第Ⅱ相試験（40 例）における治験薬との因果関係「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」と判定された有害事象のうち Grade 3 以上の臨床検査値異常は、赤血球数減少 5 例 26.3%、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ球数増加、血中ナトリウム減少、血中ブドウ糖増加、好中球数減少、好中球数増加、単球数増加、白血球数増加各 1 例ずつ 5.3%、Grade 3 以上の所見は、食欲不振 3 例（うち Grade 4 は 1 例）、悪心、便秘各 3 例 15.8%、腹痛 NOS 2 例（うち Grade 4 は 1 例）、腹部膨満、麻痺性イレウス各 2 例 10.5%、下痢 NOS、十二指腸潰瘍、上腹部痛、大腸炎 NOS、腸炎、腸閉塞 NOS、疲労、嘔吐 NOS 各 1 例 5.3%であった。

あり」と判定された有害事象発現割合 (%) (4 コースまで) MedDRA/J (Ver.7.1)

有害事象	例数	割合	有害事象	例数	割合
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	17.5	流涙増加	3	7.5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8	20.0	腹部膨満	1	2.5
好塩基球数増加	1	2.5	腹痛	3	7.5
血中アルブミン減少	8	20.0	口唇炎	1	2.5
血中ビリルビン増加	13	32.5	下痢	18	45.0
血中カルシウム減少	1	2.5	消化不良	2	5.0
血中カルシウム増加	1	2.5	腸炎	1	2.5
血中クロール減少	4	10.0	歯肉出血	1	2.5
血中クレアチン増加	2	5.0	舌痛	1	2.5
血中乳酸脱水素酵素増加	4	10.0	悪心	20	50.0
血中カリウム減少	1	2.5	胃不快感	2	5.0
血中カリウム増加	2	5.0	口内炎	10	25.0
血中ナトリウム減少	4	10.0	嘔吐	15	37.5
血中ナトリウム増加	1	2.5	疲労	23	57.5
血中尿素増加	2	5.0	浮腫	1	2.5
好酸球数増加	1	2.5	末梢性浮腫	1	2.5
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	2.5	発熱	4	10.0
尿中ブドウ糖陽性	2	5.0	口渇	2	5.0
ヘマトクリット減少	24	60.0	肝機能異常	1	2.5
ヘモグロビン減少	23	57.5	黄疸	1	2.5
リンパ球数減少	6	15.0	帯状疱疹	1	2.5
単球数増加	2	5.0	咽頭炎	1	2.5
好中球数減少	13	32.5	血圧低下	1	2.5
好中球数増加	1	2.5	体重減少	7	17.5
血小板数減少	14	35.0	体重増加	2	5.0
総蛋白減少	8	20.0	食欲不振	25	62.5
赤血球数減少	27	67.5	味覚異常	3	7.5
白血球数減少	17	42.5	頭痛	1	2.5
白血球数増加	1	2.5	不眠症	1	2.5
尿潜血陽性	1	2.5	咽頭不快感	1	2.5
尿中蛋白陽性	2	5.0	皮膚乾燥	1	2.5
尿中ウロビリルン陽性	4	10.0	局所性皮膚反応	3	7.5
血中アルカリホスファターゼ増加	3	7.5	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	2.5
			そう痒症	1	2.5
凝血異常	1	2.5	発疹	10	25.0
播種性血管内凝固	2	5.0	皮膚落屑	3	7.5
角膜びらん	1	2.5	色素沈着障害	19	47.5
眼脂	1	2.5	鼻出血	1	2.5
角膜炎	1	2.5			

治験薬との因果関係「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」と判定された有害事象のうち Grade 3 以上の臨床検査値異常は、好中球数減少 3 例 7.5%、ヘモグロビン減少 2 例（うち Grade 4 は 1 例）5.0%、血中ビリルビン増加（Grade 4）、アスパラギン酸アミノトランス

フェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘマトクリット減少、リンパ球数減少、血小板数減少、赤血球数減少各 1 例 2.5%、Grade 3 以上の所見は、食欲不振 5 例（うち Grade 4 は 1 例）12.5%、下痢、悪心各 3 例 7.5%、播種性血管内凝固、嘔吐各 2 例 5.0%、凝血異常、腸炎、肝機能異常、黄疸、血圧低下各 1 例 2.5%であった。

投与終了又は中止後 28 日以内の死亡例は認められなかった。

IV. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査が実施され、提出された承認審査資料（正誤表を含む）に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

V. 総合評価

機構は、以上のような検討の結果から、本承認申請については、効能・効果を「臍癌」とした上で承認して差し支えないと考えているが、以下の点を中心に、専門協議で議論し、それを踏まえて最終的に判断したいと考える。

- ・本剤の有効性について
- ・本剤の効能・効果について
- ・新たに実施する臨床試験の計画について