

審査報告書

平成 18 年 5 月 16 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

[販売名] ジェムザール注射用 200mg¹⁾、同 1g²⁾

[一般名] 塩酸ゲムシタビン

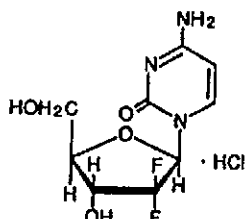
[申請者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 12 月 22 日

[剤型・含量] 注射剤 1 バイアル中塩酸ゲムシタビン 228mg (ゲムシタビンとして 200mg) ¹⁾、1140mg (ゲムシタビンとして 1000mg) ²⁾ を含有する

[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新効能医薬品

[化学構造]



分子式: $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$

分子量: 299.66

化学名: (+)-2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン 塩酸塩

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 18 年 5 月 16 日作成

[販 売 名] ジェムザール注射用 200mg¹⁾、同 1g²⁾
[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 16 年 12 月 22 日
[剤型・含量] 注射剤 1 バイアル中塩酸ゲムシタビン 228mg (ゲムシタビンとして 200mg) ¹⁾、1140mg (ゲムシタビンとして 1000mg) ²⁾ を含有する

審査結果

提出された資料から、胆道癌の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (下線部追加)

非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌

[用法・用量]

1. 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m² 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. 本薬の 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。

[指示事項]

今後実施する胆道癌に対する国内比較臨床試験の成績を公表し、情報提供すること。

審査報告 (1)

平成 18 年 4 月 25 日作成

I. 品目の概要

- [販売名] ジェムザール注射用 200mg¹⁾、同 1g²⁾
[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 16 年 12 月 22 日
[剤型・含量] 注射剤 1 バイアル中塩酸ゲムシタビン 228mg (ゲムシタビンとして 200mg)¹⁾ 又は 1140mg (ゲムシタビンとして 1000mg)²⁾ を含有する
[申請時の効能・効果] (下線部追加)
非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌
[申請時の用法・用量] (追加・変更なし)
1. 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m² 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. 本薬の 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] なし

II. 提出された資料の概略及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 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

塩酸ゲムシタビン（以下、本薬）は、デオキシシチジン誘導体の代謝拮抗剤であり、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。

本薬は、非小細胞肺癌を効能・効果として1999年3月に承認され、2001年4月には膵癌の効能が追加されている。今回、胆道癌（胆嚢癌、肝外胆管癌、乳頭部癌）を対象とした本薬単独投与による国内第Ⅱ相試験成績が得られ、胆道癌の効能・効果について承認事項一部変更承認申請がなされた。

米国、EU諸国等27カ国において、本薬は非小細胞肺癌、膵癌を効能・効果として承認されているが、胆道癌の適応が承認されている国はない。なお、韓国イーライリリー社は胆道癌（胆嚢癌、肝内胆管癌、肝外胆管癌、乳頭部癌）を対象として、本薬（機構注：用法・用量は国内第Ⅱ相試験と異なる設定）とシスプラチン（CDDP）との併用投与での非対照デザインの第Ⅱ相試験（ S292試験）を実施し、当該試験成績を基に20 年 月 日 日に行った。これに対し、 、当該試験で得られた奏効率

(奏効割合)は17.14% (6/35例)であり、

、との指摘がなされ、韓国イーライリリー社は20 年 月 提出している。

2. 品質に関する資料

新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床試験に関する資料

3.1 薬理作用に関する資料

今回の申請においては、効力を裏付ける試験として胆道癌細胞を用いた2試験の成績が提出された。なお、副次的薬理、安全性薬理及び薬力学的薬物相互作用について新たな試験成績は提出されていない。

in vitro

ヒト胆嚢癌由来 TGBC2TKB 細胞及びヒト胆管癌由来 HuCCT1 細胞を薬剤存在下で24あるいは96時間培養し、MTT assayにより各薬剤の50%細胞増殖抑制濃度 (IC₅₀)を検討した。なお、今回の試験におけるゲムシタビンのTGBC2TKB細胞及びHuCCT1細胞に対するIC₅₀値は、ヒト非小細胞肺癌由来A549細胞に対するものと同様濃度範囲であった。

	ゲムシタビン		塩酸ドキシソルピシン		フルオロウラシル		CDDP		SN-38	
暴露時間(hr)	24	96	24	96	24	96	24	96	24	96
TGBC2TKB	17	4.1	140	68	12000	3900	1100	950	120	65
HuCCT1	14	3.8	80	45	13000	1600	3300	1700	7.4	3

単位：nmol/L

in vivo

雌性ヌードマウスにTGBC2TKB細胞を、また雄性ヌードマウスにHuCCT1細胞をそれぞれ移植し、その7日後にゲムシタビンを週2回計8回静脈内投与し、投与開始4週間後の腫瘍重量を測定した。また、対照群と本薬群の平均腫瘍重量から腫瘍増殖抑制率 (IR)を算出した。

投与量 (mg/kg)	TGBC2TKB		HuCCT1	
	腫瘍重量 (g)	IR (%)	腫瘍重量 (g)	IR (%)
0	2.314±0.195	—	1.995±0.067	—
50	1.130±0.127	51.2	0.845±0.065	57.6
100	1.081±0.150	53.3	0.555±0.049	72.2

機構における審査の概略

機構は、*in vivo*薬理試験で用いた投与スケジュールの設定根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ヒト頭頸部扁平上皮癌由来細胞を移植したヌードマウスを用いて投与スケジュールについて検討した結果、細胞増殖抑制は1回120mg/kg、3日毎計4回腹腔内投与が、1回2.5mg/kg、5日間連続腹腔内投与及び1回240mg/kg、1週毎計2回腹腔内投与に比して優れていた(初回承認申請時添付資料ホ-9)。また、ヒト胃癌由来細胞を移植したヌードマウスにおいて、1回80及び100mg/kg、3~4日毎、計8回静脈内投与が1回160mg/kg、週1回計4回静脈内投与より細胞増殖抑制が優れていた(初回承認申請時添付資料ホ-11)。これらの試験成績に基づ

いて、今回の *in vivo* 試験では週 2 回の投与スケジュールを設定した。

機構は、薬理試験では臨床使用時とは異なる投与スケジュールが設定されているが、本試験は適応癌腫を探索するスクリーニング試験の位置付けであることを考慮すると概ね妥当な設定であると考え、申請者の回答を了承した。

次に機構は、本薬の胆道癌に関する非臨床薬理試験成績の最新の研究報告について検索結果を示すように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

文献検索の結果、本薬の胆道癌に関する非臨床薬理試験に関連する報告を 3 件見出した。2003 年開催の第 62 回日本癌学会総会で報告されている内容（日本癌学会総会記事 62: 338, 2003）については、詳細が不明であったことから、発表者に確認を行った。当該報告では、ヒト胆嚢小細胞癌由来 GB-04-JCK 細胞及びヒト胆嚢癌由来 GB-103-JCK 細胞を移植したヌードマウスにおいて、本薬を含む抗悪性腫瘍薬の細胞増殖抑制作用が検討され、これらの細胞株に対して本薬静脈内投与（1 回 120mg/kg 4 日毎計 2 回投与、1 回 156 及び 203mg/kg 4 日毎計 2 回投与（GB-04-JCK 細胞移植マウスのみ））では細胞増殖抑制は認められなかったことが報告されていた。なお、他の 2 報（2005 年開催の日本外科学会第 105 回総会学会抄録（日外雑誌、106（臨時増刊）;17, 2005）及び *Virchows Arch* 2004; 444: 269-277, 2004）では、それぞれ本薬がヒト胆嚢癌由来細胞の増殖を抑制することが報告されている。

機構は、第 62 回日本癌学会総会での学会報告と今回の承認申請資料として提出された薬理試験結果が異なる理由について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

当該報告は、新たに樹立したヌードマウス移植系の有用性を評価することを目的として、本移植系において有効性が期待できると考えられた抗悪性腫瘍薬の感受性を検討したものである。本薬を投与した動物の体重減少が他の被験化合物を投与した動物よりも概して軽度であったことから、本移植系では、本薬の投与量が不十分であった可能性が考えられる。この試験系の有用性を否定するものではないが、本移植系における本薬の投与量や投与方法については今後さらなる検討の余地があるものとする。

機構は、提出された薬理試験成績より、本薬の胆道癌に対する有効性は示唆されたと判断できると考える。しかし、本薬の胆道癌に対する腫瘍増殖抑制作用について否定的な薬理試験成績が今回の承認申請前に学会報告されていることから、承認申請時に提出された薬理試験成績と異なる結果が当該試験で得られた理由について、申請者として十分に考察しておく必要があったと考える。

3.2 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

機構における審査の概略

機構は、国内第 II 相臨床試験では評価病変として胆嚢が 15 部位含まれていたが、評価病変である胆嚢で腫瘍縮小が認められた症例はなかったことから、本薬の胆嚢への分布について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

動物に本薬を投与した場合の胆嚢への移行性については検討していないが、マウス及びラットにおいて、¹⁴C 標識した本薬を単回静脈内投与した場合、投与後 5 分～24 時間の肝臓内の放射能濃度は、血漿中の放射能濃度とほぼ同じレベルで推移することが確認されている。胆嚢動脈は肝動脈より分岐しているため、血流動態から考えると、マウスでは胆嚢にもある程度の濃度で本薬が分布していることが推察される。また、各測定時点における膵臓の放射能濃度は肝臓と同程度であったことから、マウスでは肝臓と膵臓の間に位置している胆嚢にも本薬が分布していると推察される。胆道系における本薬の分布特性については詳細な検討を行っていないため、胆嚢、肝外胆管及び十二指腸乳頭部について、組織移行性の違いを考察することは困難であるが、臨床的には胆嚢癌は比較的血流の多い腫瘍であり、上記の組織分布の考察も考え合わせると、胆嚢への薬剤分布が特に少ないということは考え難い。

機構は、根治手術不能な胆嚢癌の患者では、一般的に、原発巣である胆嚢を切除しないことから、胆嚢における本薬の腫瘍縮小効果の有無について、今後も情報収集していく必要があると考える。

3.3 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

新たな資料は提出されていない。

4. 臨床試験の試験成績に関する資料

4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学に関する試験

新たな資料は提出されていない。

4.2 臨床的有効性及び安全性に関する試験

今回の承認申請は、新効能医薬品としての承認事項一部変更承認申請であり、国内第Ⅱ相試験の 1 試験が評価資料として提出された。

国内第Ⅱ相試験（試験番号 ■■■■■ BT21、公表論文：Cancer Chemother Pharmacol 2: 1-7, 2005）

本試験は、進行・再発胆道癌患者を対象として、本薬単独投与の有効性及び安全性を検討する目的で、20■■年■■月～20■■年■■月に国内計 8 施設で実施された非盲検非対照試験である。組織診又は細胞診により腺癌（腺扁平上皮癌を含む）と確認されている、化学療法歴のない切除不能な局所進行あるいは遠隔転移を有する肝外胆管、胆嚢もしくは乳頭部癌患者が本試験に組み入れられた。

用法・用量は、本薬 1000mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回で 3 週連続投与後、4 週目を休薬とし、これを 1 コースとして投与を繰り返すと設定された。

目標症例数は、期待奏効率 15～20%、閾値奏効率 5% と設定し、有意水準両側 5%、検出力 80% として算出し、40 例とされた。胆道癌における本薬の試験成績は得られていなかったため、「抗悪性腫瘍薬ガイドライン」（機構注：抗悪性腫瘍薬ガイドライン 解説 下山正徳）に記載されている「第Ⅱ相 2 段階試験による早期判定と早期中止法」が採用された。

本試験に登録された症例は 40 例（男性 21 例、女性 19 例）で、評価不能例や重大な治験実施計画書逸脱例はなく、本薬が投与された全例 40 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

患者背景は、年齢 33～73 歳（中央値 61 歳）、男性 21 例、女性 19 例、原発巣は、肝外胆管 12 例 (30.3%)、胆嚢 22 例 (55.0%)、乳頭部 6 例 (15.0%) であった。初発例は 23 例 (57.5%)、術後再発例は 17 例 (42.5%)、組織型は、腺癌 38 例 (95.0%)、腺扁平上皮癌 2 例 (5.0%)、治験開始前に減黄処置として経皮的ドレナージ術を施行した症例は 11 例 (27.5%)、Performance Status (PS) 0 : 24 例、PS 1 : 16 例であり、治療歴として放射線療法が施行された症例は含まれなかった。

有効性の評価について、主要評価項目は奏効率とされ、固形がん化学療法直接効果判定基準に従って評価し、副次的に Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) に従った評価も行うこととされた。その他の副次評価項目として、生存期間、奏効期間等が設定された。安全性の評価について、副次評価項目として有害事象、副作用等が設定され、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria 1998 年版 (NCI-CTC) Version 2.0 (日本語訳 JCOG 版) に従って評価することとされた。

有効性について、主要評価項目である奏効率 (CR+PR) は 17.5% (7/40 例、95%信頼区間 : [7.3%, 32.8%])、RECIST による奏効率は 15.0% (6/40 例、95%信頼区間 : [5.7%, 29.8%]) であった。また、1 年生存率は 25.0%、生存期間の中央値は 7.6 カ月、無増悪生存期間中央値は 2.6 カ月、奏効例 7 例の全奏効期間中央値は 11.2 カ月であった。

安全性について、40 例全例に有害事象が発現した。

5%以上の頻度で認められた有害事象（自他覚症状）

食欲不振	25 例 (62.5%)	脱毛症	5 例 (12.5%)	歯肉出血	2 例 (5%)
悪心	24 例 (60%)	そう痒症	5 例 (12.5%)	肛門周囲痛	2 例 (5%)
発熱	22 例 (55%)	浮動性めまい	4 例 (10.5%)	熱感	2 例 (5%)
疲労	20 例 (50.5%)	胆管炎	4 例 (10%)	疼痛	2 例 (5%)
嘔吐	14 例 (35%)	浮腫	4 例 (10%)	口渇	2 例 (5%)
癌疼痛	10 例 (25%)	腹部膨満	3 例 (7.5%)	血圧低下	2 例 (5%)
下痢	9 例 (22.5%)	感覚減退	3 例 (7.5%)	血圧上昇	2 例 (5%)
便秘	9 例 (22.5%)	不眠症	3 例 (7.5%)	背部痛	2 例 (5%)
頭痛	7 例 (17.5%)	咳嗽	3 例 (7.5%)	胸水	2 例 (5%)
口内炎	3 例 (15%)	呼吸困難	3 例 (7.5%)	湿疹	2 例 (5%)
倦怠感	6 例 (15%)	鼻出血	3 例 (7.5%)	紅斑	2 例 (5%)
鼻咽頭炎	6 例 (15%)	発疹	3 例 (7.5%)	高血圧	2 例 (5%)
体重減少	5 例 (12.5%)	消化不良	2 例 (5%)		
咽喉頭疼痛	5 例 (12.5%)	上腹部痛	2 例 (5%)		

5%以上の頻度で認められた有害事象（臨床検査値）

ヘモグロビン減少	32 例 (80%)	血中ビリルビン増加	12 例 (30%)	尿蛋白	4 例 (10%)
好中球数減少	30 例 (75%)	血小板数減少	11 例 (27.5%)	ヘマトクリット減少	3 例 (7.5%)
血中 ALT 増加	20 例 (50%)	血中総蛋白減少	11 例 (27.5%)	血中ナトリウム減少	3 例 (7.5%)

血中 AST 増加	19 例 (47.5%)	血中 LDH 増加	10 例 (25%)	血中カリウム減少	3 例 (7.5%)
血小板数増加	17 例 (42.5%)	血中尿素増加	10 例 (25%)	血中アミラーゼ増加	2 例 (5%)
白血球数増加	17 例 (42.5%)	血中 CRP 増加	8 例 (20%)	血中尿酸増加	2 例 (5%)
血中アルブミン減少	17 例 (42.5%)	血尿	6 例 (15%)	血中尿素減少	2 例 (5%)
血中 γ GTP 増加	17 例 (42.5%)	赤血球数減少	5 例 (12.5%)	血中塩化物減少	2 例 (5%)
血中 ALP 増加	16 例 (40%)	血中クレアチニン増加	5 例 (12.5%)	血中ブドウ糖増加	2 例 (5%)
好中球数増加	16 例 (40%)	尿中ブドウ糖 陽性	5 例 (12.5%)	尿中蛋白陽性	2 例 (5%)

Grade 3 以上の有害事象（自他覚症状）

食欲不振	6 例 (1 例)	十二指腸狭窄	1 例	感覚減衰	1 例
便秘	4 例	胃腸病変	1 例	傾眠	1 例
嘔吐	4 例	無力症	1 例 (1 例)	譫妄	1 例
悪心	3 例	胆管炎	1 例	失見当識	1 例
疲労	2 例	胆道感染	1 例	統合失調症	1 例
血圧低下	2 例	脊髄損傷	1 例 (1 例)	胸水	1 例
腹部膨満	1 例	脱水	1 例	発疹	1 例
腹水	1 例	食欲減退	1 例	高血圧	1 例
吐血	1 例 (1 例)	癌性疼痛	1 例	出血性ショック	1 例 (1 例)
腸管閉塞	1 例	意識レベルの低下	1 例	溶血性尿毒症症候群 (疑い)	1 例 (1 例)
腹膜炎	1 例	浮動性めまい	1 例		

Grade 3 以上の有害事象（臨床検査値）

好中球数減少	12 例 (2 例)	血中ナトリウム減少	3 例	リンパ球数減少	1 例
γ GTP 増加	9 例 (1 例)	血中 ALP 増加	3 例	血中尿酸増加	1 例 (1 例)
ヘモグロビン減少	8 例 (3 例)	赤血球数減少	2 例	尿潜血陽性	1 例
血中 ALT 増加	6 例	低ナトリウム血症	2 例 (1 例)	低アルブミン血症	1 例
白血球数減少	5 例	血中アルブミン減少	1 例	低クロール血症	1 例
血中 AST 増加	3 例	血中アミラーゼ増加	1 例 (1 例)		
血中ビリルビン増加	3 例 (1 例)	血中 LDH 増加	1 例		

括弧内は全数のうちの Grade 4 の症例数

本薬と因果関係が否定できない有害事象は全例（40 例）に認められた。

因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象（自他覚症状）

食欲不振	3例	吐血	1例	発疹	1例
便秘	3例	胆道感染	1例	高血圧	1例
嘔吐	3例	食欲減退	1例	出血性ショック	1例
悪心	2例	浮動性めまい	1例	溶血性尿毒症症候群 (疑い)	1例(1例)

括弧内は全数のうちの Grade4 の数

因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象 (臨床検査値)

好中球数減少	12例(2例)	白血球数減少	5例	赤血球数減少	2例
γGTP増加	5例(1例)	血中AST増加	2例	リンパ球数減少	1例
ヘモグロビン減少	5例(1例)	血中ナトリウム減少	2例	尿潜血陽性	1例
血中ALT増加	6例	血中ALP増加	2例		

括弧内は全数のうちの Grade 4 の数

本試験の転帰予後調査時点で 40 例中 35 例が死亡し、死因はすべて腫瘍死で、本薬との因果関係は否定された (機構注: 転帰調査日は申請者に確認中である)。

機構における審査の概略

機構は、主として以下の検討を行った。

1) 胆道癌に対する化学療法の臨床的位置付けについて

申請者は胆道癌に対する化学療法の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

胆道癌の根治的治療法は外科切除である。しかし、日本胆道外科研究会が行った 1988～1997 年までの全国胆道癌登録調査報告では、治癒目的の切除率は 39.7%であり、多くの患者は手術不能な進行癌の状態と診断されている。また、治癒切除術が行われた患者においても、胆道癌の解剖学的及び病理学的特徴から術後早期に再発することが多い。切除不能な胆嚢癌患者の生存期間中央値は 2～4 カ月、1 年生存率は 5%未満である。

胆道癌では局所進行例に加えて、診断時に遠隔転移を有していることも多く、このような症例は放射線療法の適応とはならない。また、胆道癌は殆どが腺癌であり放射線感受性は低く、周囲には放射線感受性の高い臓器があるため、照射線量の増加には限界がある。

胆道癌は胃癌や大腸癌等に比べて発生頻度が低く、病理形態学的に結合組織成分に富み、腫瘍組織への薬剤分布の点から化学療法が奏効しにくい癌腫とされている。また、評価病変に対する効果判定が困難な場合が多く、大規模なランダム化比較臨床試験の報告はない。

国内で、切除不能な胆道癌の治療に用いられている抗悪性腫瘍薬は、胆道癌に関連する効能・効果を有しているテガフル・ウラシル配合剤及び塩酸ドキシソルビシンに加え、フルオロウラシル (5-FU)、塩酸エピルビシン、マイトマイシン C 及び CDDP 等がある。5-FU を中心とした多剤併用療法が臨床研究として報告されたが、標準的治療法は国内外ともに確立していない。

胆道癌に対してランダム化比較臨床試験結果に基づくエビデンスレベルで推奨されている治療法はなく、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (<http://www.nccn.org/>)

professionals/physicians_gls) のガイドライン (2004 年) では、カテゴリ-2A の分類として、本薬又は 5-FU をベースとした併用療法が推奨されている。また、Cancer Principles & Practice of Oncology. 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 1178-1203, 2001 では、切除不能な胆管癌に対する治療法として本薬と 5-FU の併用療法が最も有望であると記載されている。

機構は、上記の申請者の説明は概ね妥当と考える。機構は、現在、国内外ともに治癒切除不能な胆道癌に対する化学療法の臨床的位置付けは確立されておらず、また、化学療法の標準的なレジメンについても現在検討段階であり、胆道癌に対する放射線化学療法や術後補助療法も同様であると認識している。機構は、化学療法の標準的なレジメンが確立されていないものの、国際的なガイドライン等を参考として、医療現場においては 5-FU や本薬の単独投与あるいは併用投与が使用されているものと理解している。

2) 国内第Ⅱ相試験における有効性に関する評価項目について

国内第Ⅱ相試験 (■■■■ BT21 試験) では、主要評価項目として奏効率が設定された。しかし、申請者は、胆道癌は予後不良であることから、奏効例 (CR 例、PR 例) のみならず、当該疾患における NC 又は SD 例についても病勢の抑制として臨床的意義があり、本薬の有効性を示すものであると述べている。

機構は、胆道癌において NC 症例を有効例として取り扱うことが当該領域で一般的にコンセンサスが得られているのか、公表論文等を示して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

胆道癌に関しては、欧米において患者数が少なく、また、標準的治療が確立していないことから、国際的な教科書、ガイドライン等には、NC 症例の取扱いについての記載はない。しかし、国内外の胆道癌に対する抗悪性腫瘍薬の臨床試験について文献検索した結果、比較的最近の報告の中に NC/SD 症例を積極的に評価している報告がある (機構注: 申請者は *Seminars in Oncology* 29(6suppl 20): 40-45, 2002 等を引用した)。現時点においては、国内外共に、NC/SD 症例を有効例として取り扱うことはコンセンサスが得られているとは言い難いが、胆道癌において、腫瘍縮小効果のみではなく病態の抑制 (機構注: 申請者は、CR、PR、NC/SD 例を病態の抑制が見られた例として述べている) についても有効性の評価に加えることが行われ始めている。■■■■ BT21 試験においても、無増悪生存期間 (Progression Free Survival: PFS) が長い症例ほど生存期間も長い傾向が、また NC/SD 症例でも PD 症例に比べ生存期間の延長傾向が見られ、病勢の抑制が生存期間延長に寄与している可能性が推察された。また、後治療が実施されなかった PR 症例 (症例番号 BT31) 及び NC/SD 症例 (症例番号 BT14、19、21、32 及び 38) の生存期間は、それぞれ 8.9 カ月及び 4.9 カ月~33.2 カ月以上であったことから、■■■■ BT21 試験においても、NC/SD 症例を有効と取り扱うことは、臨床的意義があるのではないかと考える。

機構は、胆道癌に対する臨床評価において NC/SD 症例の取扱いについては議論がなされている段階であると考え。個別症例により得られる情報は重要であるが、本試験の主要評価としては、CR と PR 例を、本薬により腫瘍縮小効果の有効性が認められた症例として取り扱うことが適切であると判断した。

■BT21 試験では、有効性に関する副次評価項目として、生存期間、PFS、全奏効期間が設定された。機構は、今回の試験は非対照デザインで実施されており、■BT21 試験における生存期間、PFS の外部対照との比較考察は、原発巣の違い等の患者背景の違いを整理できず参考情報に留まると考えられ、本薬の胆道癌での生存期間に関する評価を現時点で十分に行えるものではないと判断した。なお、生存期間に関する検討を行うための更なる臨床試験の実施については「5) 新たな臨床試験計画について」の項において議論する。

3) 国内第Ⅱ相試験で得られた本薬の有効性について

国内第Ⅱ相試験（■BT21 試験）では、初発例（胆道癌と初めて診断された時点で、根治目的の手術適応がない、浸潤性又は遠隔転移を有する症例）及び術後再発例（胆道癌と初めて診断された時点で、根治目的の手術が行われたが、手術後に胆道癌が再発した症例）における奏効率は、それぞれ 4.3%（1/23 例）及び 35.3%（6/17 例）であった。機構は、初発例と術後再発例で、奏効率に差異が生じた理由について申請者に尋ねた。

申請者は以下の旨を回答した。

初発例 23 例の原発巣は、胆嚢 78.3%（18 例）、肝外胆管 21.7%（5 例）、乳頭部 0% で、術後再発例 17 例の原発巣は、胆嚢 23.5%（4 例）、肝外胆管 41.2%（7 例）、乳頭部 35.3%（6 例）であった。腫瘍径が大きい場合の特徴として、①化学療法の感受性が低いこと（Rodent tumor models in experimental cancer therapy. Kallman RF eds, NY, Pergamon Press: 114-121, 1987）、②治療により腫瘍細胞が消失しても間質が瘢痕として残存するため、腫瘍の大きさの評価の妨げになる場合もあることが報告されている（画像診断 13: 427-434, 1993、消化器外科 25: 2007-2015, 2002）。したがって、初発例の奏効率が低かった理由として、■BT21 試験では腫瘍径の大きい症例の割合が初発例で高かったことが考えられる。また、胆道癌は原発巣が浸潤性に発達するため測定不能となることが多く、■BT21 試験の初発例の内、原発巣が測定可能であったのは、胆嚢癌 18 例中 9 例、肝外胆管癌 5 例中 1 例のみであった。このような症例では、腫瘍縮小を指標とする効果判定では有効性を示しにくいことも理由と考える。

なお、韓国にて実施された本薬と CDDP の併用における第Ⅱ相試験（■S292 試験）は「局所進行性、転移性又は再発胆道癌（胆嚢、肝内/肝外胆管又は乳頭部癌）患者」における初回化学療法を対象としており、■BT21 試験が対象とした癌腫に限定して解析すると、有効性解析対象は ■例（胆嚢癌 ■例、肝外胆管癌 ■例、乳頭部癌 ■例）で、■% ■例）であった。奏効例は全て ■であり、■奏効率は ■%（■例）であった。

機構は、限られた症例数の考察ではあるが、患者背景の違いについても考察する必要があると考える。■BT21 試験における初発例の奏効例は、胆嚢癌 18 例中 1 例で、術後再発例の奏効例は胆嚢癌 4 例中 2 例、肝外胆管癌 7 例中 1 例、乳頭部癌 6 例中 3 例であった。一般に、手術後の症例は、医療機関を定期的に受診するため、腫瘍量の少ない時期に発見することが可能であると考えられる。一方、初発例は、癌が進行して根治手術の適応がない症例であり、必然的に術後再発例と比べて腫瘍量が多いと考えられる。特に、本試験の初発例には乳頭部癌が含まれておらず、乳頭部癌では乳頭部の解剖学的特徴から、癌の早期に黄疸を生じるために、より早期に診断される場合が多いことを考えると、本試験の初発例は術後再発例に比べて著しく進

行した状態であったことが推測される。機構は、このような対象患者の状態の差異により、奏効率に差異が生じた可能性があるかと推測している。なお、機構は、韓国で実施された ████████ S292 試験については、本薬と CDDP の併用での検討結果であり、初発例での本薬の単剤の効果が比較的低いことを補足する意味は少ないと考える。

機構は、██████ BT21 試験の初発例及び術後再発例で、本薬投与により具体的にどのような臨床的利益が得られるか、説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

初発例は 78% (18/23 例) が胆嚢癌であるが、当該 18 例の生存期間中央値は 5.9 カ月であり、DeVita 第 7 版 (Cancer Principles & Practice of Oncology, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 1009-1035, 2004) による切除不能な胆嚢癌患者の生存期間中央値は 2~4 カ月であることから、本薬は初発例に対して、延命に寄与した可能性は否定できない。なお、術後再発例に対する奏効率は 35.3% で、多くの症例において奏効が得られており、本薬治療中に 88% (15/17 例) で外来治療が可能であったことも臨床的に意義があると考えられる。

機構は、以下のように考察した。

初発例に対しての臨床的利益について、薬剤の臨床的評価を非対照デザインの臨床試験で得られた生存期間を根拠として行うことには限界があり、提出された臨床試験成績においては本薬の生存期間延長への関与が期待されるに留まると考える。

また、術後再発例に対しての臨床的利益については、比較的高い奏効率が得られており、臨床的な意義は認められるものの、術後再発例では黄疸・胆管炎等の合併症の発症が比較的に少ないことを踏まえると、外来治療が可能であった症例が多いことについては、通常の状態であり、臨床的な意義を強調できるものではないと考える。加えて、機構は個々の症例について CT 画像確認を行い、██████ BT21 試験における奏効例 (CR 0 例、PR 7 例) の CT 画像を検討した。その結果、固形がん化学療法直接効果判定基準に従って適切に効果判定が実施されていたが、症例番号 BT11 (再発、胆嚢癌) は、RECIST で評価した場合には PR と判定されず、また、PR 確定日の次コースでは PD と判定されていた。また、症例番号 BT30 (再発、乳頭部癌) 及び BT34 (再発、乳頭部癌) ではいずれの評価病変も長径 1~2cm 程度の小さな病変であった。機構は、これらの 3 症例については、効果判定基準においては PR ではあったが、臨床的には本薬が有用であるとするには疑問があると考えられる。

以上より、機構は、本試験における初発例では、23 例中 1 例での奏効のみと奏効率は低く、また、実施された臨床試験は 1 試験の結果からは、その有効性についての再現性は明確ではないことから、本薬の初発例に対する有効性については現時点の情報からは明らかにされていないと考える。一方、術後再発例に対する本薬の投与は、その奏効率から一定の有効性が示されていると考える。

機構は、胆道癌の治療薬として確立した抗悪性腫瘍薬が現時点ないことを考慮した場合、本薬は、①提出された臨床試験成績で奏効例が認められることから、胆道癌に対して一定の有効性が示されていると判断できること、②今後、生存期間についての検討を行う臨床試験が実施される予定であることから (「7 新たな臨床試験計画について」の項参照)、提出された臨床試験成績をもって承認することは可能と判断する。この機構の判断については専門協議で議論を

行いたい。

4) 効能・効果について

■ BT21 試験における、原発巣別の奏効率は肝外胆管癌 8.3% (1/12 例)、胆嚢癌 13.6% (3/22 例)、乳頭部癌 50% (3/6 例) であり、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌のいずれにも奏効例が認められた。

また、機構は、■ BT21 試験において初発例で奏効例が少なかったことから、効能・効果を術後再発例に限定する必要があるか検討を行った。

■ BT21 試験において、初発・術後再発を問わず、化学療法歴を有する症例は含まれていない。医療現場においても、胆道癌では術前・術後補助化学療法が行われることは一般的でないことを考慮すると、本試験に参加した患者においても同様の状況が想定される。したがって、腫瘍細胞の性質は、この二つの患者集団について本質的に異なるものではないと機構は理解している。機構は、今般 ■ BT21 試験において初発例で奏効例が少なかったことは、本薬投与時の患者の状態（癌の進行度）を反映した結果と考え、効能・効果を術後再発例に限定するまでの必要はないと判断した。

以上より、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も考慮し、機構は、本薬の効能・効果を「胆道癌」とすることが妥当であるとする。以上の機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

5) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量設定において、胆道癌についての至適投与スケジュールの検討がなされていないことから、投与量依存的に腫瘍縮小効果が向上する可能性及び他の用法・用量の検討の必要性について見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

膵癌を対象とした本薬の臨床試験のうち 100 例を超える規模の試験の多くは週 1 回 1000mg/m² の 7 週連続投与後 1 週間休薬し、次コースからは、週 1 回 3 週連続投与後 1 週間休薬を繰り返す投与スケジュールで行われている。ただし、本邦では 7 週連続投与を完遂した症例の割合が低いこともあり、週 1 回 3 週連続投与後 1 週休薬のスケジュールで承認されている。胆道癌において、本薬単独投与で 1 回 1000mg/m² を超える用量での検討が海外でいくつか報告されているが、症例数が少なく、1 回投与量の増加により効果が増強することは必ずしも明確でない。1 回投与量の増量や連続投与スケジュール等により、奏効率が上昇する可能性は否定できないが、副作用の増加等により投与できない場合等も考慮し、■ BT21 試験で用いた週 1 回 1000mg/m² 3 週連続投与後 1 週休薬を繰り返す方法と比べて大きく奏効率が上昇する可能性は高くないと考える。

機構は、胆道癌に対する本薬単独投与の用法・用量設定については、申請者の回答を了承した。

一方、本薬と他剤との併用に関して、韓国イーライリリー社は ■ S292 試験として本薬と CDDP の併用を検討しており、また、英国の研究グループによる臨床試験 (ABC-01 試験) として、本薬単独投与と本薬と CDDP の併用投与とのランダム化比較第 II 相臨床試験が実施されている。ABC-01 試験の結果は併用群の有効性が高い結果となり、ランダム化第 III 相比較臨

床試験（ABC-02 試験）が開始されている。この状況を踏まえ、機構は、胆道癌での本薬の使用に際しては、単独投与あるいは他の抗悪性腫瘍薬との併用、いずれを推奨するのか申請者の見解を尋ねた。

申請者は、ABC-02 試験の結果によっては本薬と CDDP との併用が推奨される可能性があり、その他の併用薬としてはオキサリプラチン、カペシタビンについての研究報告があり、これらの抗悪性腫瘍薬が本薬と併用される可能性があるかと回答した。また、患者の全身状態に応じて、全身状態が不良の場合は本薬単独の使用が、全身状態が良好の場合には本薬と他の抗悪性腫瘍薬の併用又は本薬単独の使用が予想されると回答した。

機構は、英国の研究グループによる多施設共同試験である ABC-01 試験において、本薬の単独投与が対照群に設定されており、現時点において、本薬は胆道癌に対して事実上の第一選択薬の一つとなっていることが示唆されると考える。ABC-02 試験の結果により、将来的に本薬と CDDP の併用が標準療法となる可能性があるものの、本薬単独投与での使用が現時点においては推奨されると判断している（「7）新たな臨床試験計画について」の項参照）。

6) 安全性について

(1) 高齢者への投与に関して

機構は、胆道癌は比較的高齢者の割合が高い疾患であることから、70 歳以上の患者について副作用の頻度やプロファイルを示し、本薬の有効性及び安全性を検討（調査）する必要性について申請者の見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

■ BT21 試験において、70 歳未満の症例と比較して、70 歳以上の症例で比較的多く認められた Grade 3 以上の副作用は、白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少及び食欲不振であった。非小細胞肺癌を対象とした初回承認申請時の試験では、血小板減少及び赤血球減少が高齢者に比較的多く認められた。また非小細胞肺癌申請時の試験と比較して、胆道癌を対象とした ■ BT21 試験の高齢者のみに多発した副作用は認めなかった。これらの副作用は本薬投与において従来から認められているものであり、高齢者と非高齢者における差は明らかなものではなかった。また、非小細胞癌及び膀胱癌の使用成績調査に組み入れられた 70 歳以上の患者計 889 例の安全性プロファイルは 70 歳未満の患者（1681 例）と概ね同様であった。しかしながら、胆道癌の適応で本薬が承認されている国はないことより、胆道癌患者においても製造販売後調査を実施し、使用実態下における安全性を検討する予定である。

機構は、申請者の回答を概ね了承した。

(2) PS 不良患者及び肝機能検査異常を有する患者について

機構は、胆道癌患者においては、その発生部位により、癌細胞の浸潤や胆管閉塞等の合併症に伴い、PS 不良患者、肝機能検査値異常を有する患者が多く認められる可能性があると考え、これらの患者における安全性について、現在までに得られている安全性情報をもとに説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

非小細胞肺癌における承認申請時の試験、及び使用成績調査（非小細胞肺癌及び膀胱癌）について、PS 別に分類した場合の主な副作用について検討したが、PS が不良になるにつれて副作用の発現率（割合）が高くなるといった一定の傾向は認めなかった。

同様に、本薬の投与前の肝機能異常の有無別の主な副作用について検討した。■BT21試験の肝機能検査値異常を有する症例 27 例において、Grade 3 以上の ALT 増加 (6/27 例、22.2%)、 γ -GTP 増加 (5/27 例、18.5%)、AST 増加 (2/27 例、7.4%) 及び ALP 増加 (2/27 例、7.4%) が認められたが、これらはいずれも投与前の肝機能検査値が正常な症例 (13 例) では認められなかった。肝機能異常に関する副作用は、■BT21 試験において比較的多く認められたが、肺癌を対象とした国内外の試験成績と同様であった。非小細胞肺癌申請時の試験、使用成績調査 (非小細胞肺癌及び肺癌) においては、肝機能異常の有無別の副作用に顕著な差は認められなかった。

機構は、現時点の情報からは肝機能検査値異常を有する患者や PS 不良患者における副作用は、既承認の対象疾患での副作用の発現頻度やプロファイルと同様であると理解し、申請者の回答を了承した。

(3) 溶血性尿毒症症候群に関して

機構は、■BT21 試験で認められた重篤な有害事象として、溶血性尿毒症 (疑い) が 1 例認められていることから、溶血性尿毒症症候群、溶血性貧血、血栓性血小板減少性紫斑病、血栓性微小循環障害のこれまでの集積情報と、これらの発症を起ししやすい危険因子について説明するように求めた。

申請者は以下のように回答した。

溶血性尿毒症症候群、溶血性貧血、血栓性血小板減少性紫斑病は、種々の原因により細動脈の内皮細胞の障害による血栓性微小循環障害としてまとめることができる。

19■年から 20■年■月■日までに、本薬が承認されている各国において収集された報告によると、溶血性尿毒症症候群 211 例、溶血性貧血 40 例、血栓性血小板減少性紫斑病 39 例、血栓性微小循環障害 24 例、微小血管障害性溶血性貧血 7 例、特発性血小板減少性紫斑病 3 例が報告され、このうち国内における報告は 11 例であった (原疾患は、肺癌 2 例、肺癌 6 例、胆嚢癌 2 例 (1 例は ■BT21 試験例)、不明 1 例)。また、Fung らの報告によると、本薬による溶血性尿毒症症候群及び血栓性血小板減少性紫斑病の発現頻度は 0.015% (Cancer 85: 2023-2032, 1999)、Desrame らのレトロスペクティブな解析に基づく報告によると溶血性尿毒症症候群の発現頻度は 2.2%であった (La revue de medicine interne 26: 179-188, 2005)。

薬剤性溶血性尿毒症症候群は、マイトマイシン C、CDDP、5-FU、プレオマイシン等の抗悪性腫瘍薬、タクロリムス水和物、シクロスポリンといった免疫抑制剤やエストロゲンでも知られている。また癌の全身転移によっても発症するといわれている。Fung らや Desram らも、これらの薬剤による治療歴がある場合や癌が非常に進行している場合に発症しやすいと報告している。また、本薬の総投与量、投与期間と溶血性尿毒症症候群の発現とに明らかな相関は認められず、用量依存性は認められなかったとされている。

現時点では血栓性微小循環障害の危険因子を十分明らかにすることは困難であるが、高血圧を合併している患者、本薬と他の抗悪性腫瘍薬を併用する患者、過去に抗悪性腫瘍薬が投与されたことがある患者、原疾患が非常に進行している患者に対して本薬を使用する場合には注意すべきと考える。

機構は、回答を了承した。なお、溶血性尿毒症症候群については添付文書の重大な副作用の項で注意喚起されているが、今後も引き続いて血栓性微小循環障害に含まれる疾患の発生及び

危険因子の解明には留意していく必要があると考える。

7) 新たな臨床試験の計画について

申請者は、製造販売後臨床試験として、本薬単独投与群と、本薬とテガフル・ウラシル配合剤併用投与群を設定し、1年生存率を主要評価項目とした比較臨床試験を実施することを計画していた。機構は、①当該試験デザインはテガフル・ウラシル配合剤の上乗せ効果について検討することとなること、②国内外で本薬とテガフル・ウラシル配合剤併用のレジメンの胆道癌に対する有効性が期待されているとは言いがたく、症例の組入れが順調でない可能性が想定されることから、申請者に対照群についての再検討を求めた。

申請者は、国内の医療現場において、胆道癌に対してテガフル・ウラシル配合剤単独又はテガフル・ウラシル配合剤と塩酸ドキシソルピシンの併用投与が行われており、これら2つの治療を対照群に設定して、主要評価項目をPFSとするランダム化比較臨床試験を実施すると回答した。また、CDDP等の胆道癌の効能・効果を有していない薬剤を含む治療を対照群に設定することについては、試験の運営や手続き的な問題があるために実施は困難であると述べた。

機構は、胆道癌に対する標準的な化学療法は存在しないことから、真に本薬の有用性を検証するためには、プラセボ (best supportive care) を対照群と設定し、本薬単独との生存期間等の比較を行うことが適切であると考えた。しかし、①海外臨床試験 (ABC-01 及び ABC-02 試験) では本薬単独が対照と設定されていることや、②国内の医療現場で本薬の適応外使用を含め、胆道癌に対して抗悪性腫瘍薬が用いられている状況を考慮すると、プラセボ (best supportive care) との比較を行わないことについては試験の実施可能性の点から了承できると考えた。

また、海外では本薬とCDDPとの併用に関する臨床試験が実施されている状況であり、機構は、対照群の設定にあたっては、現在検討されている海外臨床試験の状況も考慮する必要があると考えた。また、機構は、主要評価項目としてPFSを設定する場合には、①評価可能病変を有する症例が少ないために、症例の組入れが順調に進行しない可能性があること、②PFSは腫瘍の増悪を判定するための検査実施の時期等により影響を受けることを考慮する必要があると考えた。

以上より、機構は、胆道癌を対象として今後実施する新たな臨床試験の対照群の設定及び、主要評価項目として生存期間に関する評価を行うことについて、申請者に検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

2006年1月開催のASCO GI Symposiumにおいて、英国の研究グループによるABC-01試験結果が公表された。無増悪生存期間 (PFS) を主要評価項目とした当該試験において、本薬単独投与群の評価可能例数は33例で、奏効率は15.2%、TTPの中央値は5.5カ月、6カ月PFS率は50.2%であった。一方、本薬とCDDP併用投与群の評価可能例数は37例で、奏効率は24.3%、TTPの中央値は8.0カ月、6カ月PFS率は57.1%であった。現在、本薬とCDDPの併用投与群及び本薬単独投与群を設定し、生存期間を主要評価項目とし、本薬とCDDPの併用投与群の優越性を検証することを目的として、目標症例数を400例としたABC-02試験が同研究グループにより実施されている。ABC-02試験の終了時期を見据え、本邦における本薬とCDDPとの併用の実施可能性を早期に検討することを目的に、治験として国内で同様の治療群を設定した試験を実施することは意義があると考えた。また、主要評価項目は生存期間と設定

する。しかし、██████BT21 試験の奏効率の再現性を確認するため、評価可能病変を有する患者のみを対象とする。

また、申請者は、実施する試験の症例数設定及びその根拠として以下の案を提示した。

Simon らの方法を用いて「本薬と CDDP 併用投与群の 1 年生存率が本薬単独群より高い場合に本薬と CDDP 併用投与群を選択する」という Selection theory (選択問題、Simon (1985)) を適用し、症例数を以下のように設定した。

本薬単独投与群の 1 年生存率を ██████BT21 試験の成績より █% と仮定し、本薬と CDDP 併用投与群の 1 年生存率を Park らの報告 (Cancer. Gastrointestinal Cancers Symposium (abstr 143), 2005) より █% と仮定した。この場合、本薬と CDDP 併用投与群を正しく選択できる確率を █% 以上とするためには 1 群 █例が必要となる。しかし、██████BT21 試験 (n=40) の奏効率を再確認することも目的の一つであるため、1 群 █例は必要であると考えた。さらに、本治験は ██████BT21 試験と同様に胆道癌の治療を専門的に実施し、かつ治験実施施設として適切な施設を選定することから、最大予測脱落率を █% として考慮し、1 群 █例を集積する。なお、1 群 █例の場合、本薬と CDDP 併用投与群を正しく選択できる確率は約 █% となる。また、申請者は、欧米の保険償還制度から、米国本社が本薬に対して胆道癌の臨床開発について新たな投資を行う予定がないため、上記の予定症例数は日本イーライリリー株式会社が実施できる最大限の症例数での計画である。

機構は、英国において、本薬投与群と、本薬と CDDP の併用投与群との比較臨床試験 (ABC-02 試験。目標症例数 400 例) が実施中であり、本邦で、ABC-02 試験と同一の比較アームを設定して比較臨床試験が行われるのであれば、将来 ABC-02 試験の成績が得られた際に日本の医療現場に速やかにその結果を当てはめる上での有用な判断材料となると理解し、申請者が計画する治験の内容としては妥当と考えた。申請者は 20██年██月に上記の治験届けを提出すると回答しており、機構は現時点の本領域の状況を踏まえ、治療薬の選択肢として本薬の承認が可能と判断した。

申請者の計画した試験の意義及び内容と、機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

III. 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。

IV. 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、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。

- ・本薬の有効性について

- ・本薬の効能・効果について
- ・新たに実施する臨床試験の計画について

審査報告 (2)

平成 18 年 5 月 16 日作成

I. 品目の概要

[販売名] ジェムザール注射用 200mg、同 1g
[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 16 年 12 月 22 日

II. 審査の内容

機構は、審査報告 (1) をもとに専門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. 本薬の有効性について

機構は、胆道癌患者を対象とした第 II 相試験 (■■■■BT21 試験) における本薬の有効性は、初発例では 23 例中 1 例での奏効のみと奏効割合 (奏効率) は低く、また、1 試験のみの成績であり有効性についての再現性は明確ではないことから、本薬の初発例に対する有効性については現時点の情報からは明らかにされていないと考えた。一方、術後再発例に対しては、17 例中 6 例での奏効が得られており、本薬の一定の有効性は認められると機構は判断した。

専門協議では、上記機構の判断について専門委員より以下のような意見等が示された。

- ・40 例規模の 1 つの試験結果から、外部対照成績との統計学的考察を行って本薬の有効性について十分な議論をすることはできないが、本剤の効果が期待されるとすることは理解できる。
- ・初発例と術後再発例で奏効率が異なる理由として申請者が提示した、「原発巣が浸潤性に発達するため測定不能となることが多い」等の理由は、試験実施前より明らかな内容である。当該理由が奏効率に強く影響すると考えるのであれば、有効性に関する主要評価項目を奏効率と設定したと矛盾すると考える。また、当該奏効率の差が生じた理由として機構が述べている早期発見に伴う腫瘍量の違いが本薬の奏効率に影響している可能性については、胆道癌において、拡大手術や術後補助化学療法で予後の改善が示されている報告が殆どないことから、推測の域であると考えられる。
- ・胆道癌について現時点で最も確実な有効性の評価項目は生存期間であると考えられる。
- ・NC/SD 症例を「有効」と取扱うことについてコンセンサスはないが、提出された臨床試験では Long NC が 16 例認められ、また 1 年生存率が 25.0% 得られていることは、無治療での 1 年生存率が 5% にも満たない胆道癌の場合には、本薬の胆道癌に対する一定の有効性を示していると考えられる。

以上の議論から、本薬の初発例での有効性については今回の臨床試験成績では不明確なもの、本薬の胆道癌に対する有効性は期待できるものであり、機構の判断は支持できるとされた。

2. 本薬の効能・効果について

機構は、当該領域で本薬の投与対象となる患者は、初発例及び術後再発例ともに化学療法歴のない患者が多いと考えられ、今回の臨床試験成績では本薬の初発例に対する有効性は不明確なもの、初発と再発例で本質的に治療効果が異なるとは考えにくいことから、効能・効果を「胆道癌」とすることが妥当であると判断した。この機構の判断は専門委員より支持された。

専門協議の議論の中で、肝内胆管癌は、効能・効果の「胆道癌」に含まれるのかを明確にする必要があるのではないかと意見が専門委員より示された。申請者は、日本肝癌研究会編「原発性肝癌取り扱い規約」及び日本胆道外科研究会編「胆道癌取り扱い規約」によると肝内胆管癌は肝癌に分類されていることを根拠に、第Ⅱ相試験（XXXXXXXXXXBT21 試験）において肝内胆管癌は除外するよう規定しており、機構は、肝内胆管癌患者が今回の臨床試験では組み入れられていないことが明らかとなるように、添付文書の臨床成績の項に乳頭部癌、胆嚢癌及び肝外胆管癌患者で得られた成績を各々記載するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

また、専門委員から、医療現場では胆道癌の根治手術後に術後補助化学療法としてテガフルル・ウラシル配合剤が使用されているケースもあり、胆道癌の術後補助化学療法としての本薬の使用は安全性の点から制限する必要があるのではないかと指摘がなされた。機構は、胆道癌に対する術後補助化学療法としての本薬の有効性及び安全性は未検討であるため、効能・効果に関連する使用上の注意の項に胆道癌での本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

3. 新たに実施する臨床試験の計画について

提出された第Ⅱ相試験（XXXXXXXXXXBT21 試験）は非対照デザインのため、当該試験成績を以って本薬の生存期間への影響を評価することは困難であり、本薬の胆道癌に対する有効性を更に明確にするために、生存期間の検討を主目的とした比較臨床試験の実施は必須であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

申請者から提示された試験計画（審査報告（1）p16、7）新たな臨床試験の計画についての項参照）について、機構は、試験デザイン上、本薬単独投与群及び本薬と CDDP 併用投与群の有効性及び安全性の比較考察は困難と考えるものの、英国の研究グループが胆道癌患者を対象に第Ⅲ相試験として実施している ABC-02 試験と同一の比較アームを設定して国内で比較臨床試験を実施することによって、①本薬単独投与群及び本薬と CDDP 併用投与群の生存期間等について国内試験成績が得られること、②欧米で検討中の最新のレジメンを国内で検討できること、③得られる国内臨床試験成績から欧米で得られる第Ⅲ相試験成績の結果解釈の一助となる可能性があることから、試験規模としては小さいと考えるものの提示された臨床試験を実施することに意義はあると考え、現実的な試験デザインの選択として妥当と判断した。

この機構の判断は、専門委員より支持された。

専門協議では、専門委員より以下のような意見等が示された。

- ・生存期間を主要評価項目とすることは適切であるが、本薬の臨床的意義を更に明確にするために QOL についても評価すべきである。
- ・主要評価項目を奏効率と設定した第Ⅱ相試験（XXXXXXXXXXBT21 試験）の再現性を検討するこ

- とについては、胆道癌において奏効率は薬物療法の有効性を評価する指標として適切でない可能性があることから、新たな臨床試験で奏効率の再現性を検討する意義には疑問がある。
- ・現在、英国の研究グループにより本薬単独投与群と本薬+CDDP 併用投与群との第Ⅲ相比較臨床試験（ABC-02 試験）が実施されており、国内でもこれと同じアームを設定した試験を実施する意義はある。
 - ・国内での本薬の有効性及び安全性に関する成績が本領域では極めて限られている状況で、併用療法が実施される可能性がある国内医療事情においては、本試験で本薬と CDDP との併用療法が評価されることは意義がある。また、当該疾患の患者は全身状態の悪い患者が多いこともあり、併用療法のリスク・ベネフィットの明確化においても有意義である。
 - ・申請者は、計画した試験の試験デザイン（比較群、予定症例数等）の設定にあたり、予算等を勘案して日本イーライリリー株式会社として実施可能な最大限の症例数での計画であるとしている。しかし、本薬が胆道癌に対して更なる有効性の確認を行う意味では、既存の治療法、本薬単独、本薬+CDDP の並行三群比較等の試験デザインを設定する必要があり、既存の治療法と本薬単独との比較を省略することについての問題点を、申請者は十分認識する必要がある。
 - ・第Ⅱ相試験（ BT21 試験）では有害事象による休薬回数の割合は 6.7%であり、本薬と CDDP との併用により、有害事象がさらに増加することが予想されるため、安全性について十分な検討が必要である。
 - ・今回実施予定の臨床試験の意義を明確にし、臨床試験の対象患者を ABC-02 試験を踏まえて明確に定義する必要がある。

以上の議論を踏まえ、機構は、申請者に対し、①QOL についての評価を評価項目に含める必要性について、②奏効率の再現性を検討することの臨床的意義について、③本試験と ABC-02 試験における対象患者の関係について、申請者に見解等を尋ねた。

申請者は、①QOL を評価項目とすることについて、

- ・胆道癌においては QOL を測定するためのコンセンサスを得た評価方法が存在しないこと。
- ・胆道癌においては、癌の進行よりも、胆管炎等の合併症が QOL に影響を与えやすいこと。
- ・胆道癌は症状を有することが多い癌種ではなく、QOL に影響するような症状を有する患者は化学療法の対象ではないこと。

等の問題点があり、QOL を評価項目に入れることについて治験担当医師の同意を得ることは困難であるとして、QOL の評価を実施しない旨を回答した。

機構は、国内で新たに実施する比較試験（ BT22 試験）における QOL 評価は探索的な検討に留まることから、生存期間を主要評価項目とする当該試験成績の結果解釈を行う上で、QOL を評価項目に含めないことによる影響は小さいと考える。しかしながら、申請者自身が、第Ⅱ相試験（ BT21 試験）において外来治療を行った患者の割合が高いことを本薬の臨床的意義として主張しており（審査報告（1）p12）、また、 BT22 試験で探索的に QOL を検討していくことにより、胆道癌の治療における臨床的意義について将来的に有意義な情報が得られる可能性があることから、 BT22 試験で副次的に QOL を評価することが望ましいと考える。また、癌の合併症や治療関連毒性の QOL への影響も含めて、当該治療を行った場合の QOL を評価することに、QOL 評価の意義があると考えられることから、申請者

が QOL 評価を実施しないとした理由として「合併症が QOL に影響を与えやすい」を挙げたことについては、疑問であるとする。

申請者は、②奏効率の再現性を検討することの臨床的意義については、以下の旨を回答した。

■BT22 試験と、第Ⅱ相試験（■BT21 試験）の奏効率についての厳密な比較検討、即ち再現性を見るという検討は機構の指摘通りその意義は乏しいと考える。したがって■BT22 試験の目的から、「過去の臨床試験成績との比較も行う」を除外することとした。機構は回答を了承した。

申請者は、③■BT22 試験の対象患者と、ABC-02 試験の対象患者について検討し、以下の旨を回答した。

■BT22 試験では測定可能病変を有する症例に限定されていること、及び肝内胆管癌が含まれないことが ABC-02 試験と異なる。両試験の主要評価項目は生存期間であるため、測定病変の有無の違いは■BT22 試験及び ABC-02 試験の結果解釈に大きな影響を及ぼさないと考える。また、第Ⅱ相試験（■BT21 試験）において肝内胆管癌は除外されていたが、ABC-02 試験を含め海外での胆道癌に関する臨床試験では肝内胆管癌が含まれていることを考慮し、治験として実施する■BT22 試験では肝内胆管癌を組み入れる方向で早急に検討する予定である。

機構は、回答を了承した。

また、申請者は、■BT22 試験において初発例（原発巣あり）と再発例（原発巣なし）を割り付け調整因子に設定するとしており、機構はこれを妥当なものと考え了承した。

機構は当該治験実施計画届書が提出されたことを確認し、適切かつ迅速に当該試験を行うよう申請者を指導した。

4. その他

専門協議において、胆道癌は肝機能障害を伴う患者が多いことを踏まえ、臨床試験の対象とならなかった患者（肝機能障害や腎機能障害を有する患者等）での安全性について確認する必要があるとの意見が出された。機構は、当該内容について、胆道癌についての製造販売後調査での情報収集並びに、他の癌腫で既に得られている国内外の臨床試験成績、市販後情報、公表論文の調査等により情報収集を申請者が行い、得られた結果については製造販売後に適切に医療現場に対して情報提供するよう指示を行った。申請者はこれを了承した。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP 調査が実施され、治験実施計画書からの逸脱、治験の管理（モニタリングの実施）に関する事項に係る問題点が散見されたが、GCP 評価の結果、「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機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情

報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、本承認事項一部変更申請については下記の効能・効果で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (下線部追加)

非小細胞肺癌、膀胱癌、胆道癌

[用法・用量] (変更なし)

1. 通常、成人にはゲムシタピンとして1回1000mg/m²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. 本薬の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。

[警告] (下線部追加・変更)

1. 投与に際しては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。[外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行くと、副作用が増強した例が報告されている。]
3. 禁忌、慎重投与の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
4. 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
5. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。[間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
6. 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。[外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。「相互作用」の項参照]
7. 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

胆道癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[指示事項]

今後実施する胆道癌に対する国内比較臨床試験の成績を公表し、情報提供すること。

V. 審査報告(1)の追記

審査報告(1)の作成時点で申請者に確認中であった国内第Ⅱ相試験(██████BT21試験)の最終転帰調査日については、申請者より20██年██月██日であるとの回答が提出された。

また、本薬の胆道癌の効能・効果について、2005年12月にメキシコにおいて、また2006年3月にチリにおいて、それぞれ単独投与及びCDDPとの併用投与の用法で承認されていたことが判明したとの報告が2006年4月27日に申請者より提出された。

VI. 審査報告(1)の改訂

	改訂前	改訂後
p3, 下6	米国、EU諸国等27カ国において、本薬は非小細胞肺癌、膵癌を効能・効果として承認されているが、	米国、EU諸国26カ国において、本薬は非小細胞肺癌、膵癌を効能・効果として承認され(一部の国では膀胱癌、乳癌、卵巣癌の適応も承認されている)、2004年11月時点では約100カ国で承認されているが、
p6, 下6	有意水準両側5%	有意水準片側5%
P7, 2	(30.3%)	(30.0%)
p7, 表(自他覚症状)	浮動性めまい 4例(10.5%) 口内炎 3例(15%) (追記)	浮動性めまい 4例(10%) 口内炎 3例(7.5%) 発疹 5例(12.5%) 味覚異常 3例(7.5%)
p7, 表(臨床検査値)	血小板数減少 11例(27.5%) 血小板数増加 17例(42.5%) (追記)	血小板数減少 22例(55%) 血小板数増加 29例(72.5%) 白血球数減少 30例(75%) 血中カリウム増加 6例(15%)
p8, 表(自他覚症状)	食欲不振 6例(1例) 食欲減退 1例 (追記)	食欲不振 6例 食欲減退 1例(1例) アナフィラキシー反応 1例(1例) 網膜静脈閉塞 1例
p16, 10	これら2つの治療を対照群に設定して、	これら2つの治療の中から治療法を選択する群を対照群として設定して、
p17, 11	奏効率	結果

なお、本改訂後も、審査報告(1)に記載した機構の判断について変更はない。