

審査報告書

平成20年10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200mg、同1g

[一般名] ゲムシタビン塩酸塩

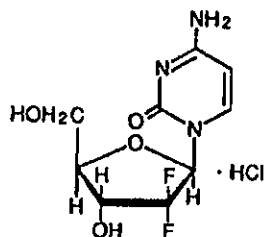
[申請者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成18年8月24日

[剤型・含量] 1バイアル中に塩酸ゲムシタビンを228mg又は1140mg（ゲムシタビンとして200mg又は1000mg）含有する用時溶解注射剤

[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品

[化学構造]



分子式：C₉H₁₁F₂N₃O₄ · HCl

分子量：299.66

化学名： (+) -2 -deoxy-2 ,2 -difluorocytidine monohydrochloride

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成20年10月16日作成

[販売名] ジェムザール注射用 200mg、同 1g
[一般名] ゲムシタビン塩酸塩
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 8 月 24 日

審査結果

提出された資料から、「尿路上皮癌」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・効果及び用法・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、尿路上皮癌

[用法・用量] (波線部変更)

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、患者の状態により適宜減量する。

審査報告 (1)

平成 20 年 8 月 5 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 18 年 8 月 24 日
[剤型・含量] 1 バイアル中に塩酸ゲムシタビンを 228mg 又は 1140mg (ゲムシタビンとして 200mg 又は 1000mg) 含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果] (下線部追加)
非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌
[申請時の用法・用量] (今回変更なし)
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] なし

II. 提出された資料の概略及び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

1.1 本薬の概要

塩酸ゲムシタビン（以下、本薬）は、米国 Eli Lilly and Company により見出されたデオキシシチジン誘導体の代謝拮抗剤である。本薬は、細胞内で活性型ヌクレオチドである二リン酸及び三リン酸化物に代謝され、DNA 合成を阻害して細胞傷害作用を示すと考えられている。

国内では、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 月に膵癌、2006 年 6 月に胆道癌の効能・効果が、それぞれ追加承認されている。また、海外では、1995 年に欧州で非小細胞肺癌を効能・効果として承認されて以降、2008 年 7 月時点で本薬は 100 カ国以上で承認されている。

1.2 開発の経緯等

尿路上皮癌に対する本薬の臨床開発として、海外において本薬単独投与の第 II 相試験が 1993 年 12 月より 3 試験実施され、さらに 19■年■月からは化学療法未治療例を対象とした本薬とシスプラチン（以下、CDDP）の併用の第 II 相試験が実施された。これらの試験成績を踏まえて、1996 年 11 月からは化学療法未治療の尿路上皮癌患者を対象に本薬と CDDP の併用療法（以下、GC療法）とメトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及び CDDP の 4 剤併用療法（以下、M-VAC療法）との有効性及び安全性を比較する第 III 相試験（B9E-MC-JHGA試験、以下 JHGA試験）が実施された。

海外では、本薬はこれらの試験結果に基づき欧州（相互承認方式）等で承認申請が行われ、2008 年 7 月時点で、欧州等の 101 カ国で膀胱癌の適応にて CDDP との併用の用法で承認されている。一方、米国では、19■年■月に JHGA 試験結果に基づき承認申請がなされたもの

の、当該試験の結果解釈について米国食品医薬品局からは否定的な意見が出され、20■年■月に申請が取り下げられている。

国内では、海外第Ⅲ相試験終了後の2004年1月より、当時の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成3年2月4日薬新薬第9号）を参考として白金含有製剤を含む化学療法歴を有する尿路上皮癌患者を対象とした本薬単独投与による第Ⅱ相試験（B9E-JE-BL21試験、以下BL21試験）が実施された。今般、JHGA試験等の海外臨床試験及びBL21試験の結果に基づき、尿路上皮癌の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請がなされた。

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

今回の一部変更承認申請において、効力を裏付ける試験として2報の試験報告書が評価資料として提出された。なお、薬理試験以外に新たな資料は提出されていない。

<提出された資料の概略>

1) *in vitro* (■04257)

*in vitro*において、本薬のヒト尿路上皮癌細胞（尿管癌由来細胞株639-V、腎盂癌由来細胞株BFTC-909及び膀胱癌由来細胞株RT-4、同RT-112）の増殖に及ぼす影響が、MTT法を用いて検討された。各腫瘍細胞の増殖に対する本薬のIC₅₀値は、以下のとおりである。

細胞	IC ₅₀ (ng/mL)
639-V	4.79
BFTC-909	2.07
RT-4	6.29
RT-112	4.20

申請者は、検討したヒト尿路上皮癌細胞に対する本薬のIC₅₀値は、既承認の他癌腫細胞株に対するIC₅₀値（ヒト非小細胞肺癌由来細胞株A549：16.78ng/mL、ヒト膵癌由来細胞株MIA PaCa-2及びPANC-1：18.88及び14.98ng/mL、ヒト胆道癌由来細胞株TGBC2TKB及びHuCC11：5.09及び4.2ng/mL）とほぼ同じ濃度レベルであり、ヒト尿路上皮癌細胞は本薬に対して感受性を示すことが確認されたと考察している。

2) *in vivo* (■STUDY No.131)

ヒト尿路上皮癌細胞（639-V、BFTC-909及びRT-112）より作成した腫瘍片を皮下移植したヌードマウス（細胞株由来患者の性別を考慮し、639-V及びBFTC-909は雄性マウスに、RT-112は雌性マウスに各々移植した。）において、腫瘍細胞の増殖に及ぼす本薬の影響が検討された。

本薬の用法・用量は、50又は100mg/kgを3～4日間間隔で計8回静脈内投与することとされた（639-V細胞の100mg/kg群では投与期間中に全例で腫瘍が完全退縮したため、投与回数は7回とされた。）。本薬の投与は、639-Vでは移植7日後、BFTC-909では移植5日後、RT-112では移植11日後から行われ、試験終了時に摘出された腫瘍重量から次式より腫瘍増殖抑制率が検討された。

$$\text{腫瘍増殖抑制率 (\%)} = (1 - \text{本薬群の平均腫瘍重量} / \text{対照群の平均腫瘍重量}) \times 100$$

平均腫瘍重量及び腫瘍増殖抑制率は以下のとおりである。

細胞株	投与量 (mg/kg)	腫瘍重量* (標準偏差) (g)	腫瘍増殖抑制率 (%)
639-V	—	2.617 (0.905)	—

細胞株	投与量 (mg/kg)	腫瘍重量* (標準偏差) (g)	腫瘍増殖抑制率 (%)
	50	0.0016 (0.002)	99.9
	100	0.0007 (0.001)	100.0
BFTC-909	—	8.366 (1.487)	—
	50	2.149 (0.861)	74.3
	100	0.232 (0.384)	97.2
RT-112	—	0.501 (0.304)	—
	50	0.153 (0.131)	69.5
	100	0.067 (0.036)	86.6

*各群9匹の平均値

申請者は、一部のマウスに軽微な体重減少や皮膚の汚れが見られたものの、検討用量では他の毒性所見は認められなかったことから、本薬はマウスに顕著な毒性を発現させることなく、移植ヒト尿路上皮癌由来細胞の増殖を抑制することが確認されたと考察している。

<機構における審査の概要>

提出された海外第Ⅲ相試験では、本薬は尿路上皮癌に対してCDDPとの併用で用いられている。

機構は、本薬の尿路上皮癌に対する増殖抑制に及ぼすCDDP併用の影響について考察するよう求め、申請者は以下の内容を回答した。

本薬とCDDP併用時の尿路上皮癌に対する増殖抑制は、公表論文も含め検討結果は得られていない。しかし、各種ヒト腫瘍由来細胞株（ヒト卵巣癌由来細胞株A2780、ヒト肺癌由来細胞株H-74及びヒト頭頸部癌由来細胞株HNX-22B）を皮下移植したマウスではCDDPの併用により本薬の腫瘍増殖抑制効果が増強されることが示されている（「非小細胞肺癌 申請書添付資料概要 参考資料ホ-1、添付資料ホ-22及びホ-25」参照）。本薬とCDDPは、いずれもDNA合成阻害作用を有する抗悪性腫瘍薬であり、薬効発現に癌腫特異性はほとんどないと考えており、ヒト尿路上皮癌由来細胞でもCDDPの併用により本薬の腫瘍増殖抑制作用の増強は十分に示唆されると考える。

機構は、提出された資料より、本薬の尿路上皮癌由来細胞に対する増殖抑制は期待できると判断したが、尿路上皮癌由来細胞におけるCDDPの併用効果については十分な根拠は得られておらず、申請者の考察は憶測の域に留まるものと考ええる。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

ヒトにおける本薬の薬物動態（PK）は、既承認の効能・効果に係る承認審査時に評価されているとしており、今回の一部変更承認申請では、参考資料として国内外の試験成績が提出され、他癌腫との比較・考察及びCDDPとの薬物動態学的相互作用の検討がなされている。

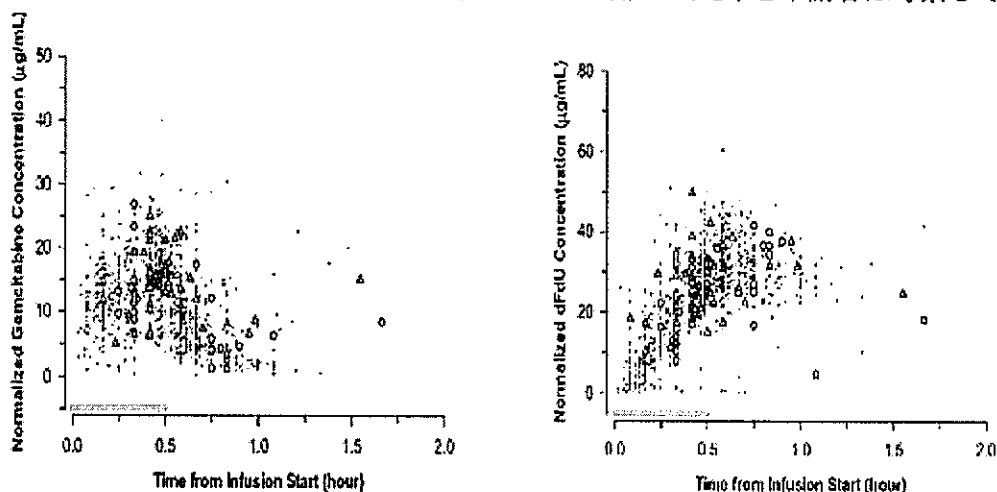
1) 尿路上皮癌患者における本薬単独投与時の PK（試験番号 B9E-MC-JHBC、B9E-MC-JHBK）

B9E-MC-JHBC試験では、外国人尿路上皮癌患者40例（うちPK解析対象は24例）を対象に、28日を1コースとして本薬1200mg/m²をday 1、8及び15に点滴静注した。本薬とウラシル体代謝物（deoxydifluorouridine: dFdU）の血漿中濃度が1コース目及び3コース目のday 1に測定さ

れた。また、B9E-MC-JHBK試験では、外国人尿路上皮癌患者41例（うちPK解析対象は33例）を対象に、本薬をB9E-MC-JHBC試験と同一の用法・用量にて投与し、本薬とdFdUの血漿中濃度が1～3コース目及び奇数コースのday 8に測定された。

当該2試験で得られた本薬とdFdUの血漿中濃度推移を、外国人非小細胞肺癌（以下、NSCLC）患者（E018試験）及び外国人膀胱癌患者（JHAY試験、JHAZ試験）の試験成績（「非小細胞肺癌 申請書添付資料概要 参考資料ト-8」及び「膀胱癌 一部変更承認申請書添付資料概要 添付資料ト-3、ト-4」参照）と比較した結果、尿路上皮癌患者における本薬及びdFdUの血漿中濃度推移はNSCLC患者（下図参照）及び膀胱癌患者の値と類似しており、また、尿路上皮癌患者においても、血漿中本薬濃度と血漿中シチジンデアミナーゼ活性との間に明らかな相関性は認められなかった、と申請者は考察している。

以上より、癌腫が本薬のPKに影響する可能性は低いと考えられること、また、NSCLC患者及び膀胱癌患者では、本薬のPKに日本人と外国人の差異を認めないことから、日本人尿路上皮癌患者において、日本人と外国人のNSCLC患者及び膀胱癌患者での既存のPKデータ及び外国人尿路上皮癌患者のPKデータを参照することは可能である、と申請者は考察している。



左図：血漿中ゲムシタビン濃度、右図：血漿中代謝物 dFdU 濃度

○：JHBC 試験（尿路移行上皮癌患者）、△：JHBK 試験（尿路移行上皮癌患者）、・：E018 試験（非小細胞肺癌患者）

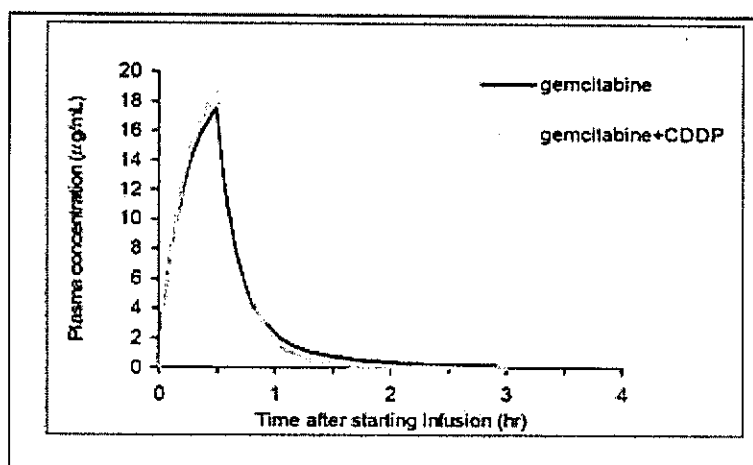
血漿中濃度は、投与量（1,000 mg/m²）で標準化した。

尿路上皮癌患者とNSCLC患者における本薬及びdFdUの血漿中濃度推移

2) 日本人患者における CDDP 併用時の PK（試験番号 B9E-JE-N01D）

日本人NSCLC患者15例（うちPK解析対象は12例）を対象に、28日を1コースとして本薬600、800又は1000mg/m²をday 1、8及び15に点滴静注し、各コースday 1の本薬投与後にCDDP 80mg/m²を投与し、本薬のPKが検討された。また、CDDP併用による本薬のPKへの影響を検討するため、日本人NSCLC患者に本薬を単独投与した臨床試験（0101試験、0201試験、0202試験及び0203試験、計74例）より得られた血漿中本薬濃度（計354点）を統合し、母集団薬物動態解析が行われた。

その結果、最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータは、本薬単独投与時と比べてコンパートメント間分布クリアランスが78.3%低値を示し、β相のt_{1/2}が約4倍延長（単独投与時32分、CDDP併用時123分）したが、本薬の全身クリアランス及び分布容積にCDDP併用の影響はなく、血漿中本薬濃度推移は本薬単独投与時とCDDP併用投与時で類似していた（下図参照）。



最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータの推定値から、ゲムシタビン1,000mg/m²を30分間静脈内投与した時の血漿中ゲムシタビン濃度-時間推移をシミュレーションした。

本薬単独投与及びCDDP併用投与時の血漿中本薬濃度推移

<機構における審査の概要>

機構は、提出された参考資料から、尿路上皮癌患者における本薬のPKは既承認癌腫であるNSCLC及び膵癌の患者におけるPKと明らかに異なることはないと考えます。また、CDDP併用が本薬のPKに著しい影響を及ぼすことはないと考えます。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験（1試験）、海外第Ⅱ相試験（4試験）、海外第Ⅲ相試験（1試験）の計6試験が提出された。また、参考資料として、非小細胞肺癌（NSCLC）患者での国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（1試験）が提出された（下表参照）。

地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目	資料区分
国内	B9E-JE-BL21	Ⅱ	化学療法既治療例 尿路上皮癌	46	本薬 1,000mg/m ² を1、8、15日目に投与後1週休薬を1コースとして、投与を繰り返す。	奏効割合	評価
	B9E-JE-N01D	I/Ⅱ	初回化学療法例 NSCLC	15	本薬：600、800、又は1,000mg/m ² を1、8、15日目に投与後1週休薬を1コースとして、投与を繰り返す。 CDDP：本薬同様28日を1コースとして、本薬の1日目投与後に80mg/m ² を投与する。	安全性 薬物動態	参考
海外	B9E-IT-0024	Ⅱ	化学療法既治療例 尿路上皮癌	35	本薬 1,250mg/m ² を1、8、15日目に投与後1週休薬を1コースとして、投与を繰り返す。	奏効割合	評価
	B9E-MC-JHBC	Ⅱ	初回化学療法例 尿路上皮癌	40	本薬 1,200mg/m ² を1、8、15日目に投与後1週休薬を1コースとして、投与を繰り返す。	奏効割合	評価
	B9E-MC-JHBK	Ⅱ	初回化学療法例 尿路上皮癌	41	本薬 1,200mg/m ² を1、8、15日目に投与後1週休薬を1コースとして、投与を繰り返す。	奏効割合	評価
	B9E-MC-JH FY	Ⅱ	初回化学療法例 尿路上皮癌	51	本薬：1,000mg/m ² を1、8、15日目に投与後1週休薬を1コースとして、投与を繰り返す。 CDDP：本薬同様28日を1コースとして、本薬の1日目投与後に100又は75mg/m ² を投与する。	奏効割合	評価

	B9E-MC-JHGA	Ⅲ	初回化学療法例 尿路上皮癌	405	GC 群 本薬：1,000mg/m ² を1、8、15日目に投与後1週休薬を1コースとして、投与を繰り返す。 CDDP：本薬同様28日を1コースとして、2日目（本薬投与翌日）に70mg/m ² を投与する。 M-VAC 群 28日を1コースとする。 メトトレキサート：30mg/m ² を1、15及び22日目に投与する。 ビンブラスチン硫酸塩：3mg/m ² を2、15及び22日目に投与する。 ドキシソルピシン塩酸塩：30mg/m ² を2日目に投与する。 CDDP：70mg/m ² を2日目に投与する。	全生存期間	評価
--	-------------	---	------------------	-----	--	-------	----

GC：本薬+CDDP、M-VAC：メトトレキサート+ビンブラスチン硫酸塩+ドキシソルピシン塩酸塩+CDDP

提出された各臨床試験成績の概略を以下に示す。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 国内第Ⅱ相試験（試験番号B9E-JE-BL21、Jpn J Clin Oncol 2007; 37:201-206、実施期間：2004年1月～2007年3月、評価資料）

白金含有製剤を含む化学療法の治療歴を有する転移性又は治癒切除不能な局所進行性の尿路上皮癌患者を対象に本薬単独投与の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第Ⅱ相試験が国内16施設で実施された。

用法・用量は、本薬1,000mg/m²の週1回点滴静注を3週間連続（day 1、8及び15）後1週休薬の4週間を1コースとし、これを繰り返すこととされた。

本試験に登録された46例のうち、本薬が投与された44例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効割合（CR及びPRの認められた症例の割合）は25.0%（95%信頼区間（以下、95%CI）[13.2%, 40.3%]）であった（下表）。

腫瘍縮小効果（膀胱癌取扱い規約及び腎盂・尿管癌取扱い規約、判定委員評価）

腫瘍縮小効果	CR	PR	SD	PD	NE	奏効割合（CR+PR）
症例数（%）	0（0）	11（25.0）	12（27.3）	20（45.5）	1（2.27）	11（25.0）

安全性について、本試験において死亡例は転帰調査終了時までには34例認められ、いずれも病勢進行によるとされている。

2) 海外第Ⅱ相試験（試験番号B9E-IT-0024、Eur J Cancer 1998; 34:1208-1212、実施期間：1993年12月～1996年1月、評価資料）

1レジメンの化学療法歴を有する転移性又は治癒切除不能な局所進行性の膀胱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非盲検非対照第Ⅱ相試験がイタリア7施設で実施された。

用法・用量は、本薬1,250mg/m²をday 1、8及び15に投与し1週休薬する4週間を1コースとして、繰り返し投与することとされた。

本試験に登録された35例のうち、本薬が投与された35例が安全性解析対象とされ、投与回数が治験実施計画書の基準に満たなかった4例を除く31例が有効性解析対象とされた。

有効性について、腫瘍縮小効果（WHO判定基準）は31例中、CR 3例、PR 4例、SD 14例及びPD 4例であり、他の6例では経過観察時に測定・検査が実施されなかった。主要評価項目

の奏効割合（CR及びPRの認められた症例の割合）は23%（95%CI [9.6%, 41.1%]）であった。

本試験において、本薬の投与期間中に死亡例は3例認められたが（内訳はショック（血小板数減少、低カリウム血症及び基礎疾患として深部静脈血栓症）、気管支肺炎及び病勢進行が各1例）、本薬との因果関係はいずれも「おそらく関連なし」とされている。

3) 海外第Ⅱ相試験（試験番号B9E-MC-JHBC、J Clin Oncol 1997; 15:3394-3398、実施期間：1994年3月～1998年3月、評価資料）

化学療法歴のない転移性又は治癒切除不能な局所進行性の膀胱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非盲検非対照第Ⅱ相試験が米国5施設で実施された。

本試験に登録された40例のうち、本薬が投与された40例が安全性解析対象、投与回数が基準に満たなかった2例及び確定診断が得られなかった1例を除く37例が有効性解析対象とされた。

用法・用量は、本薬1,200mg/m²をday 1、8及び15に投与し1週休薬する4週間を1コースとして、繰り返し投与することとされた。

有効性について、腫瘍縮小効果（WHO判定基準）は37例中、CR 3例、PR 6例、SD 18例、PD 9例及びNE 1例であり、主要評価項目の奏効割合（CR及びPRの認められた症例の割合）は24%（95%CI [11.8%, 41.2%]）であった。

安全性について、本試験において、本薬の投与期間中に死亡例は2例（肺塞栓症、心臓発作各1例）認められ、このうち肺塞栓症については本薬との因果関係は「関連する可能性あり」と判断され、心臓発作については「おそらく関連なし」と判断されている。

4) 海外第Ⅱ相試験（試験番号B9E-MC-JHBK、J Clin Oncol 1997; 15:3441-3445、実施期間：1994年6月～1996年6月、評価資料）

化学療法歴のない転移性又は治癒切除不能な局所進行性の膀胱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非盲検非対照第Ⅱ相試験がカナダ5施設で実施された。

本試験に登録された41例のうち、本薬が投与された41例が安全性解析対象、本薬の投与回数が基準に満たなかった4例を除く37例（機構注：当該37例中には、治験実施計画書の選択基準違反に該当する局所進行又は遠隔転移病変に対する化学療法歴を有する7例が含まれた、と総括報告書には記載されている。ただし、このうち3例は、治験実施計画書で規定された期間である1年より前に術後補助化学療法が施行された例であり、選択基準に適合している、と申請者は説明している。）が有効性解析対象とされた。

用法・用量は、本薬1,200mg/m²をday 1、8及び15に投与し1週休薬する4週間を1コースとして、繰り返し投与することとされた。

有効性について、腫瘍縮小効果（WHO判定基準）は37例中、CR 3例、PR 5例、SD 13例、PD 9例及びNE 2例、経過観察せず5例であり、NEと経過観察せずの7例では、腫瘍計測がされなかった。主要評価項目である奏効割合（CR及びPRの認められた症例の割合）は21.6%（95%CI [9.8%, 38.2%]）であった。

安全性について、本試験において、2例（心筋梗塞、肺塞栓各1例）が本薬の投与期間中に死亡し、このうち肺塞栓症については本薬との因果関係は「関連する可能性あり」と判断され、心筋梗塞については「おそらく関連なし」と判断されている。

5) 海外第Ⅱ相試験（試験番号B9E-MC-JHFX、J Clin Oncol 2000; 18:1921-1927、実施期間：1999年11月～2000年11月、評価資料）

化学療法歴のないStageⅣの転移性尿路上皮癌患者に対する本薬とCDDPの併用投与（以下、GC）の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第Ⅱ相試験が米国8施設で実施された。

本試験には51例が登録され、本薬が投与された46例が有効性及び安全性解析対象とされた。

用法・用量は、本薬1,000mg/m²をday 1、8及び15に投与し1週休薬、CDDP 75mg/m²をday1に投与の4週間を1コースとして繰り返し投与することとされた。なお、CDDPは、最初の11例には100mg/m²が投与されたが、顕著な骨髄抑制が見られたことから、治験実施計画書を改訂し（1999年11月15日）、その後の症例では75mg/m²を投与することとされた。

有効性について、腫瘍縮小効果（WHO判定基準）は46例中、CR 10例（22%）、PR 9例（20%）、SD 18例（39%）、PD 6例（13%）及びNE 3例（7%）であり、主要評価項目である奏効割合（CR及びPRの認められた症例の割合）は41%（95%CI [27%, 56%]）であった。

安全性について、本試験では、治験期間中に1例の死亡（自殺）が認められた。

6) 海外第Ⅲ相試験（試験番号B9E-MC-JHGA、J Clin Oncol 2000; 17:3068-3077、実施期間：1996年11月～1999年3月、評価資料）

化学療法歴のない局所進行又は遠隔転移を有するStageⅣの尿路上皮癌患者を対象として、GC療法（本薬とCDDP併用）とM-VAC療法（メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びCDDP併用）の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化並行群間比較第Ⅲ相試験が海外19カ国99施設で実施された。本試験は、M-VAC療法に対するGC療法の全生存期間（Overall Survival: OS）の優越性検証を目的に計画された。

本試験に登録された426例のうち、405例が無作為割付され（GC群203例、M-VAC群202例）、GC群の200例及びM-VAC群の196例に治験薬が投与された。なお、無作為割付された405例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

用法・用量は、以下のとおりとされた。

GC群は、本薬1,000mg/m²をday 1、8及び15に投与し1週休薬、CDDP 70mg/m²をday 2に投与の4週間を1コースとして、最大6コースまで繰り返し投与する。なお、CDDPは、M-VAC群のCDDPとの比較を考慮し、同一用法・用量（day 2に70mg/m²）が選択された。

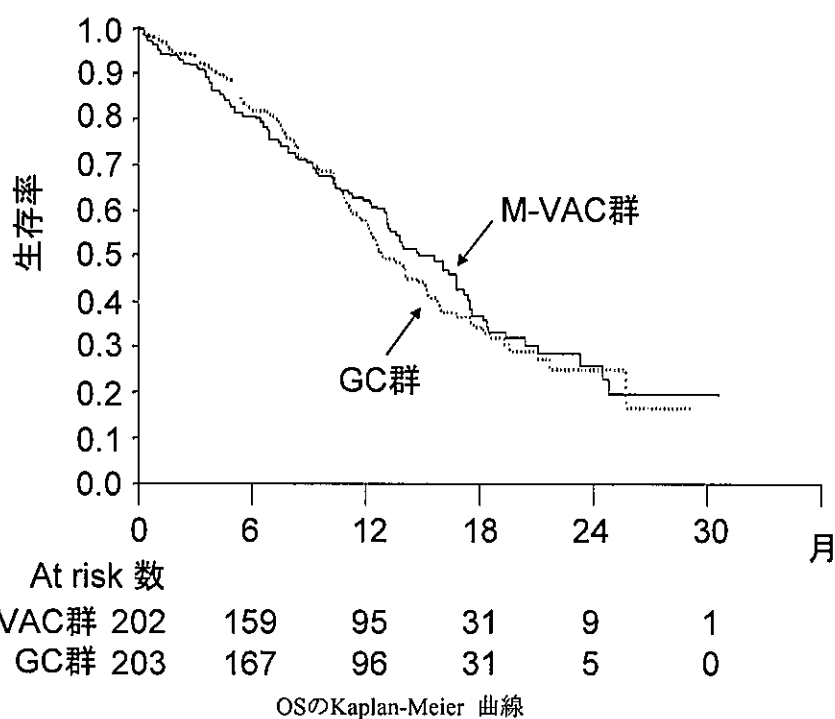
M-VAC群は、メトトレキサート30mg/m²をday1、15及び22に投与、ビンブラスチン硫酸塩3mg/m²をday 2、15及び22に投与、ドキソルビシン塩酸塩30mg/m²（ただし全骨盤又は両骨で20Gyを超える線量を照射した症例は15mg/m²）をday 2に投与、CDDP 70mg/m²をday 2に投与し4週間を1コースとして、最大6コースまで繰り返し投与する。

GC群及びM-VAC群における投与コース数の中央値は、それぞれ6コース（範囲0～6コース）及び4コース（範囲0～6コース）であった。GC群の107例（52.7%）及びM-VAC群の73例（36.1%）は6コースの投与を完了した。

無作為割付された405例の原発巣の内訳は、下表のとおりであった。

	全体	GC群	M-VAC群
症例数 (%)	405	203	202
膀胱	336 (83.0)	170 (83.7)	166 (82.2)
尿道, NOS	10 (2.5)	8 (3.9)	2 (1.0)
尿管	21 (5.2)	9 (4.4)	12 (5.9)
左腎	1 (0.2)	1 (0.5)	0
右腎	1 (0.2)	1 (0.5)	0
腎盂	36 (8.9)	14 (6.9)	22 (10.9)

主要評価項目はOSとされ、各群のOSの中央値（Median Survival Time: MST）は、GC群12.8カ月（95%CI [12.0, 15.3カ月]）、M-VAC群 14.8カ月（95%CI [13.2, 17.2カ月]）であった。GC群のM-VAC群に対するハザード比は1.08（95%CI [0.84, 1.40]、p=0.547、log-rank検定）であり、対照のM-VAC群に対するOSの延長は認められなかった。各群のKaplan-Meier曲線は、下図のとおりである。



副次的評価項目である無増悪期間、治療成功期間及び奏効期間の成績は、下表のとおりである。また、奏効割合（注：腫瘍縮小効果の判定は、WHO判定基準に基づく。）は、GC療法群で49.4%（81/164例、95%CI [41.7%, 57.1%]）、M-VAC療法群で45.7%（69/151例、95%CI [37.7%, 53.7%]）であった。

	各群の無増悪期間、治療成功期間及び奏効期間					
	無増悪期間 ¹⁾		治療成功期間 ²⁾		奏効期間 ³⁾	
	GC群	M-VAC群	GC群	M-VAC群	GC群	M-VAC群
例数	203	202	203	202	81	69
中央値（カ月）	7.4	7.6	5.8	4.6	9.6	10.7
ハザード比 （95%信頼区間）	1.02 (0.82, 1.28)		0.85 (0.68, 1.06)		1.15 (0.78, 1.70)	
p値（log-rank検定）	0.842		0.139		0.481	

¹⁾ 無作為割付された日から病勢進行が確認された日又は死亡日までの期間

²⁾ 無作為割付された日から投与中止日、病勢進行が確認された日又は死亡日までの期間

³⁾ 奏効患者において、無作為割付された日から病勢進行が確認された日までの期間

本試験において、治験期間中の死亡例は19例（GC療法群9例及びM-VAC療法群10例）認められた。GC群9例のうち2例の死因（敗血症及び好中球減少症を伴う麻痺性腸閉塞各1例）は本薬に起因するとされ、7例の死因（出血多量、toxic shock及び呼吸不全各1例、病勢進行及び心筋梗塞各2例）は本薬に起因しないとされた。M-VAC群10例のうち5例の死因（肺塞栓症及び発熱性好中球減少症が1例、腎不全及び低血圧が1例、低マグネシウム血症、口内炎、無気肺及び消耗が1例、好中球減少を伴う敗血症2例）は治験薬に起因するとされ、5例の死因（肺塞栓症、病勢進行及び突然死各1例、心筋梗塞2例）は治験薬に起因しないとされた。

7) 国内第I/II相試験（試験番号 B9E-JE-N01D、癌と化学療法 1999; 26:898-907、実施期間 1996年12月～1998年3月、参考資料）

NSCLCにおける本薬とCDDP併用投与時の安全性の検討、本薬の推奨用量の検討及びPK

の検討を目的とした非盲検非対照第 I / II 相試験が国内5施設で実施された。

用法・用量は、4週間を1コースとし、各コースのday 1、8及び15に本薬600、800、1,000mg/m²を30～40分間静脈内点滴投与した。また、各コースのday 1の本薬投与終了後に、CDDP 80mg/m²を各施設の標準的な投与法にて静脈内点滴投与した。

本臨床試験ではステップ1として15例で最大許容量及び推奨用量を検討し、ステップ2として、45例（ステップ1を含む）で有効性及び安全性を検討することとされた。ステップ1の結果、本薬1,000mg/m²をday1、8及び15に投与し、CDDP 80mg/m²をday 1に投与することがステップ2での推奨用法・用量と設定された。しかしながら、ステップ1のいずれの投与レベルにおいても、投与スケジュールどおりに投与できない症例が多く認められたため（下表参照）、ステップ1にて試験を終了した。なお、PKに関する試験成績は「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

本薬用量 (mg/m ²)	投与コース	全投与例数	休薬例数
600	1	6	3
	2	5	3
	3	3	1
800	1	3	1
	2	2	1
	3	1	1
1,000	1	6	4
	2	3	0
	3	2	1
	4	1	1

<機構における審査の概略>

1) 審査方針について

国内外において、尿路上皮癌に対する日常診療では、個々の症例の臨床病期、臓器・リンパ節転移等の進行の程度を総合的に評価し、局所療法（手術療法、膀胱内注入療法、放射線療法）と全身化学療法を組み合わせた集学的治療が実施されている。

本承認申請では、尿路上皮癌に対する全身化学療法未治療例に対する治療として本薬単独投与及び CDDP との併用投与の臨床試験成績が提出されている。また、全身化学療法歴のある尿路上皮癌患者を対象とした本薬単独投与の臨床試験成績が各々提出されている。

地域	レジメン	全身化学療法未治療例に対する治療	全身化学療法既治療例に対する治療
国内	GC療法	なし	なし
	本薬単独投与	なし	BL21 試験（第II相試験）
海外	GC療法	JHGA 試験（第III相試験）	なし
		JHFB 試験（第II相試験）	
	本薬単独投与	JHBC 試験（第II相試験）	0024 試験（第II相試験）
		HBK 試験（第II相試験）	

機構は、尿路上皮癌の病態、診断及び治療体系に国内外で大きな差異はないと考え、全身化学療法未治療例に対する治療については、本薬を含む GC 療法が検討された海外第III相試験（JHGA 試験）を重要な試験成績と位置付け、評価することとした。

全身化学療法歴を有する尿路上皮癌患者に対しては、本薬単独投与による国内外の臨床試験が提出されているが、いずれの試験も腫瘍縮小効果を主要評価項目とした非対照デザインの第II相試験である。したがって、全身化学療法既治療例に対する本薬の有効性は探索的試験成績としての評価に留まると判断した。

また、臨床試験成績が提出されていない本薬を含む術前又は術後補助化学療法の有効性及び安全性は評価不能と判断した。

2) 有効性及び臨床的位置付けについて

機構は、以下に示す検討の結果、GC 療法は海外では尿路上皮癌に対する全身化学療法未治療例に対する治療の選択肢の一つとして位置付けられており、国内においても GC 療法は M-VAC 療法とともに治療選択肢の一つとして期待されるものと考え。一方、全身化学療法既治療例に対する化学療法の位置付けは確立されておらず、当該症例に対する有効性を検証していくことは今後の課題であると考え。

本薬の有効性及び臨床的位置付けに関する機構の判断については、専門協議で議論したい。

(1) 全身化学療法未治療例に対する治療について

機構は、転移性尿路上皮癌に対する化学療法として、M-VAC 療法は標準的治療法と位置付けられていると認識している（「メトトレキサート、硫酸ビンブラスチン、塩酸ドキソルビシン、シスプラチン及びロイコポリンカルシウムの一部変更承認申請に係る審査報告書（平成 16 年 1 月 14 日衛研発第 2085 号）」参照）。

海外 JHGA 試験は、全身化学療法歴のない局所進行又は遠隔転移を有する Stage IV の尿路上皮癌患者を対象として、M-VAC 療法を対照としたランダム化第 III 相試験である。

当該試験では、MST は GC 群 12.8 カ月（95%CI [12.0, 15.3 カ月]）、M-VAC 群 14.8 カ月（95%CI [13.2, 17.2 カ月]）、主要評価項目である OS のハザード比は 1.08（95%CI [0.84, 1.40]、 $p=0.547$ 、log-rank 検定）であり、M-VAC 療法に対する GC 療法の OS に関する優越性は検証されていない。また、当該試験の長期追跡調査（J Clin Oncol 2005; 23: 4602-4608）では、347 例の死亡が確認された時点（GC 群 176 例、M-VAC 群 171 例）での MST は、GC 群 14.0 カ月（95%CI [12.3, 15.5 カ月]）、M-VAC 群 15.2 カ月（95%CI [13.2, 17.3 カ月]）、5 年生存率は GC 療法群 13.0%、M-VAC 群 15.8%であり、OS のハザード比は、1.09（95%CI [0.88, 1.34]、 $p=0.66$ 、log-rank 検定）であった。

JHGA 試験の長期追跡調査結果を基にした公表論文では GC 療法は、良好な忍容性と安全性プロファイルから転移性尿路上皮癌の標準的レジメンとしての役割を持つと考察されている（J Clin Oncol 2005; 23: 4602-4608）。また、当該試験の安全性の結果から、海外では GC 療法は M-VAC 療法と比べて毒性（特に治療関連死亡、発熱性好中球減少症、Grade 3 以上の好中球減少症、Grade 3 以上の粘膜炎、脱毛等）が低い治療法として認識されている（「4) 安全性について」の項参照）。

機構は、海外 JHGA 試験では仮説検証に至らなかったと考えるが、海外の教科書及び診療ガイドラインに以下の記載があることを確認した。

- ・ 腫瘍学の標準的教科書である Cancer Principles & Practice of Oncology 8th ed. (Lippincott Williams & Wilkins 2008, PA, USA) には、尿路上皮癌に対する CDDP 含有併用化学療法として、従来から存在する標準的なレジメンとして M-VAC 療法が記載されているが、治療関連死亡が 3%と比較的高く、毒性に問題があるとの指摘がなされている。一方、GC 療法（本薬 1000mg/m² day 1、8 及び 15、CDDP 70mg/m² day 2）は、毒性の軽減と忍容性の向上が認められ、一般的には現在の標準治療（current standard of care）と記載されている。
- ・ 内科学の標準的教科書である Harrison's Internal Medicine 17th ed. (McGraw Hill 2008, USA) には、M-VAC 療法は標準的化学療法ではあるものの、その毒性のために、GC 療法がより一般的に使用されている旨が記載されている。
- ・ 国内外の臨床腫瘍医が治療に際して参考の一つとしている NCCN 作成のがん診療ガイドライン（Bladder Cancer v2. 2008 available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf <2008 年 7 月 31 日>、以下、NCCN ガイドライン）では、M-VAC 療法とともに GC 療法が Category 1（There is uniform NCCN consensus, based on high-level evidence, that the recommendation is appropriate.）に挙げられているが、同程度の有効性と

若干の毒性の軽減 (similar activity and somewhat less toxicity) をもとに、GC 療法の方が標準的な第一選択 (the standard first-line-choice) であると記載されている。

- ・ 国内外の臨床腫瘍医が治療に際して参考の一つとしている米国 National Cancer Institute (NCI) の PDQ (available at <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/bladder/HealthProfessional/page10> <2008年7月31日>) では、GC 療法は M-VAC 療法に不耐容の症例に対する代替治療として適切である (reasonable alternative in patients who may not tolerate the M-VAC regimen) 旨が記載されている。

機構は、JHGA 試験成績及び海外ガイドライン等の記載内容を踏まえ、本薬の臨床的有用性について以下のように考える。

海外では、GC 療法は M-VAC 療法と比較して有効性に関する優越性が検証されていないことが理解された上で、GC 療法のリスク・ベネフィットを考慮し、総合的に臨床的に有用であると医療現場で認識されており、M-VAC 療法とともに転移性尿路上皮癌に対する標準的な化学療法として位置付けられていると考える。JHGA 試験の長期追跡調査結果においても、M-VAC 療法に対する GC 療法の OS に関する優越性は示されなかったが、OS 等に基づいた有効性の成績、良好な忍容性や安全性プロファイルから、尿路上皮癌に対して GC 療法は M-VAC 療法と同様に一定の臨床的有用性は期待できると考える。

次に機構は、局所進行又は転移性の尿路上皮癌の全身化学療法未治療例に対する治療において、本薬が単独投与されることについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

化学療法未治療例を対象とした海外第Ⅱ相試験 (JHBC試験、JHBK試験) において、奏効例が認められたこと (それぞれ24.3%、21.6%) から、本薬単独投与は全身化学療法未治療例に対する治療として一定の効果を発揮することが確認できたと考える。全身化学療法未治療例に対する治療の標準療法として M-VAC 療法が推奨されるものの、全身状態により M-VAC 療法が施行できない場合には、本薬単独投与が使用される可能性がある。ただし、全身状態不良例や臓器機能障害例等を対象として本薬単独投与の臨床試験は実施しておらず、全身化学療法未治療例に対する治療の対象集団のうち本薬が単独投与される可能性のある患者の基準は明確になっていない。

機構は、尿路上皮癌への本薬単独投与の全身化学療法未治療例に対する治療としての検討は腫瘍縮小効果を指標とした非対照試験での検討に留まっており、当該臨床試験成績から本薬単独投与の全身化学療法未治療例に対する治療としての臨床的位置付けは明確ではなく、推奨されるものではないと判断した。

(2) 全身化学療法既治療例に対する治療について

全身化学療法歴を有する、局所進行又は転移性の尿路上皮癌を対象とした本薬単独投与の第Ⅱ相試験 (BL21試験、0024試験) が実施されており、日本人尿路上皮癌患者においても本薬単独投与にて奏効例が確認されている。

機構は、本薬単独又は CDDP との併用が全身化学療法既治療例に対して使用されることについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

化学療法既治療例を対象とした本薬単独投与の第Ⅱ相試験 (BL21試験、0024試験) において奏効例が認められ (それぞれ25.0%、22.6%)、かつ良好な忍容性が示されたことから、全身化学療法既治療例に対して本薬単独投与は有用であると考え。一方、化学療法 (M-VAC療法) 後の治療としての GC 療法については、少数例の報告 (泌尿器科紀要 2006; 52: 693-698) がなされているものの、位置付けを明確にするエビデンスは十分でなく、推奨できる治療法ではないと考えている。全身化学療法既治療例に対する治療については、現在エビデンスを有する標準療法は存在しないと考えており、今後、M-VAC療法又は GC 療法後の治療は、本薬を含めた様々な薬剤において治療法が開発され则认为。

機構は、尿路上皮癌の全身化学療法既治療例に対する治療については、OS を主要評価項

目として有効性が検証された薬剤はなく、また、本薬単独投与及びGC療法を含めて、医療現場において標準的な治療法として確立されているものはないと理解し、全身化学療法既治療例に対する治療での本薬単独投与及びGC療法の臨床的位置付けは、現時点では明確ではないと判断した。

(3) 術前又は術後補助化学療法

機構は、尿路上皮癌に対する術前又は術後補助化学療法について以下のように理解している。

尿路上皮癌に対する術前又は術後補助化学療法の有効性については、海外において第Ⅲ相試験やメタアナリシスによる検討が行われているが、治療適応や臨床的位置付けが確立したとはいえない状況である。また、NCCN ガイドライン、国内外の医学教科書、公表論文における術前及び術後補助化学療法の臨床的有用性については、コンセンサスは得られていないが、術前又は術後補助化学療法として選択される化学療法として、M-VAC 療法が中心的役割を果たしている旨が記載されていることを、機構は確認した。

GC 療法の術前又は術後補助化学療法としての有用性については、M-VAC 療法を対照とした第Ⅲ相試験で検証はされていないが、NCCN ガイドラインにおいて術前又は術後補助化学療法で使用する治療方法として記載されている。また、米国では局所進行尿路上皮癌の術後補助化学療法の無作為化第Ⅲ相試験の対照群として GC 療法が設定されている (CALGB 90104 試験)。

機構は、本薬を含む術前及び術後補助化学療法の有効性、並びに今後の開発計画について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現在のところ、本薬単独投与及びGC療法の術前及び術後補助化学療法としてのエビデンスは乏しいことから、実地診療で推奨できる治療法とは考えていない。また、現時点でGC療法について術前又は術後補助化学療法の開発計画は、国内外ともない。しかし、今後、日本においてGC療法の術前又は術後補助化学療法が検討されていく可能性はあると考える。

機構は、申請者の説明のとおり、今後、術前及び術後補助化学療法として、GC療法がM-VAC療法の治療選択肢の一つとして臨床現場で期待される可能性はあると考えられるものの、現在、GC療法の術前及び術後補助化学療法のエビデンスは乏しいことから、推奨できる治療法ではないと判断した。

3) 効能・効果について

機構は、効能・効果について、以下のように考える。

申請効能・効果は「尿路上皮癌」と設定されている。今般の申請において、本薬の有効性及び安全性が検討された主要な臨床試験である海外第Ⅲ相試験 (JHGA 試験) の対象は、組織学的には「移行上皮癌」であることが確認された尿路上皮癌患者であり、これらは尿路上皮 (移行上皮) から発生した癌を示す。通常、「尿路上皮癌」は、膀胱癌と上部尿路上皮癌 (尿管・腎盂・腎杯) を示しており、「移行上皮癌」と同一用語として使用されている。また、本薬を含む GC 療法は、M-VAC 療法と同様、全身化学療法未治療例に対する治療の一つとして医療現場では認識されていること (「2) 有効性及び臨床的位置付け」の項参照) を考慮し、本薬の効能・効果は M-VAC 療法の効能・効果と同一の「尿路上皮癌」と設定することが適切であると考ええる。

ただし、本薬の術前及び術後補助化学療法については、エビデンスが乏しく推奨できる治療法ではないと考え (「2) 有効性及び臨床的位置付け」の項参照)、効能・効果に関連する使用上の注意として、本薬の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨を記載すべきと判断した。

効能・効果については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

4) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、局所進行又は転移性の尿路上皮癌における GC 療法の安全性については、緊急時に対応できる医療施設において、がん化学療法の知識・経験を有する医師の管理のもとでは忍容可能な毒性であると判断したが、特に腎機能障害と血液毒性については定期的検査を行い、慎重に観察する必要があると判断した。また、JHGA 試験における GC 療法と M-VAC 療法の安全性プロファイルの違いは、個々の症例における治療レジメンの選択や治療中の患者管理に際して有用な情報であり、当該情報について医療現場に適切に提供すべきと考える。

また、日本人尿路上皮癌患者を対象に JHGA 試験と同一の GC レジメンは検討されていないが、日本人癌患者での GC 療法の安全性については、参考資料として提出された NSCLC を対象とした国内臨床試験成績を検討した結果、日本人尿路上皮癌患者でも JHGA 試験で設定された GC 療法は忍容可能と判断した。

本薬の安全性に関する機構の判断については、専門協議で議論したい。

(1) GC 療法と M-VAC 療法との安全性の比較 (JHGA 試験)

治療の実施状況：

JHGA 試験では、投与コース数中央値及び投与コース総数は、GC 群では 6 コース (範囲 0~6) 及び 943 コース、M-VAC 群では 4 コース (範囲 0~6) 及び 792 コースであった。GC 群は 107/203 例 (53%)、M-VAC 群は 73/202 例 (36%) が 6 コース (最大コース数) の治療を完遂した。なお、GC 群では day 15 の投与休止が 33% (310/935 回) と最も多かった (day 8 は 12% (114/942 回))。

GC 群での減量の対象となる腎機能低下の定義は、クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満、又は WHO 毒性基準の Grade 3 以上の腎臓毒性 (機構注：血清クレアチニンが正常の 5 倍を超える場合) であった。以下に、用量調節の回数 (頻度) 及び原因を示す。

用量調節の回数 (予定投与回数あたりの割合)

	予定投与回数	減量	休薬	延期
GC 群	3771	254 (6.7%)	433 (11.5%)	162 (4.3%)
M-VAC 群	6249	481 (7.7%)	490 (7.8%)	688 (11%)

用量調節の原因の内訳 (2.5%以上)

理由	GC 群、用量調節の回数 (%)	M-VAC 群、用量調節の回数 (%)
減量	254	481
腎機能異常	173 (68.1)	36 (7.5)
粘膜炎	0 (0)	171 (35.6)
白血球減少症	15 (5.9)	105 (21.8)
血小板減少症	23 (9.1)	5 (1)
無力症	1 (0.4)	22 (4.6)
発疹	10 (3.9)	0 (0)
貧血	2 (0.8)	16 (3.3)
狭心症	7 (2.8)	0 (0)
体重減少	7 (2.8)	1 (0.2)
その他	16 (6.3)	125 (26.0)
休薬	433	490
白血球減少症	129 (29.8)	213 (43.5)
血小板減少症	175 (40.4)	11 (2.2)
腎機能異常	21 (4.8)	49 (10)
粘膜炎	0 (0)	44 (9)

貧血	17 (3.9)	8 (1.6)
無力症	5 (1.2)	14 (2.9)
発熱	6 (1.4)	13 (2.7)
その他	80 (18.5)	138 (28.2)
延期	162	688
白血球減少症	43 (26.6)	492 (71.5)
血小板減少症	9 (5.6)	35 (5.1)
腎機能異常	12 (7.4)	16 (2.3)
その他	98 (60.5)	145 (21.1)

機構は、治療コース数中央値や用量調節（減量、投与休止、延期）を指標とすると M-VAC 群に比して GC 群で良好な傾向があり、M-VAC 療法よりも GC 療法の方が良好な治療コンプライアンスが示唆されると判断した。しかしながら、GC 群では腎機能障害や血小板減少症により用量調節を要した症例が M-VAC 群より多く認められていることから、治験実施計画書で規定された本薬の減量、休薬及び延期の基準（特に、血液有害事象と腎機能異常）については、情報提供用資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

有害事象：

JHGA 試験では、GC 群 197/203 例（97%）、M-VAC 群は 194/202 例（96%）に有害事象が発現した。

WHO 毒性基準で Grade 3 以上の有害事象（臨床検査値異常は除く）を下表に示す。Grade 3 以上の口内炎、感染、発熱、脱毛の発現割合は、GC 群に比べて M-VAC 群で高く、Grade 3 以上の下痢は、GC 群に比べて M-VAC 群で高い傾向を認めた。また、心機能低下については、GC 群で 8 例に認められ、4 例が心臓疾患の既往を有していた。死亡例はなかったが、3 例は心毒性が理由（心筋梗塞・肺浮腫・胸痛）で治療中止となった。このうち肺浮腫の症例は、心筋梗塞に対しバイパス術を施行された既往を有していた。6 コースの治療完了後に心不全を発症した 1 症例を認めた。

Grade 3 以上の有害事象（臨床検査値異常は除く）

事象名	GC 群、症例数 (%)	M-VAC 群、症例数 (%)
便秘	3 (1.5)	6 (3.1)
下痢	6 (3.0)	16 (8.3)
心機能低下	8 (4.1)	5 (2.7)
脱毛	21 (10.5)	106 (55.2)
血尿	8 (4.5)	4 (2.3)
出血傾向	4 (2.0)	4 (2.1)
感染	5 (2.5)	29 (15.1)
嘔気・嘔吐	44 (22.0)	40 (20.7)
口内炎	2 (1.0)	42 (21.9)
末梢神経障害	1 (0.5)	2 (1.0)
肺毒性	6 (3.0)	11 (5.7)
不整脈	1 (0.5)	1 (0.5)
意識状態	1 (0.5)	7 (3.6)
皮膚	0 (0)	1 (0.5)
発熱	0 (0)	6 (3.1)
蛋白尿	0 (0)	1 (0.8)

WHO toxicity Grade での Grade 3 以上の検査値異常を下表に示す。

Grade 3 以上の有害事象（臨床検査値異常）

事象名	GC 群、症例数 (%)	M-VAC 群、症例数 (%)
アルカリホスファターゼ上昇	4 (2.1)	1 (0.5)
ALT (GPT) 上昇	1 (0.5)	3 (1.6)
AST (GOT) 上昇	1 (0.5)	3 (1.6)
血清ビリルビン上昇	0 (0)	2 (1)
BUN 上昇	1 (0.5)	0 (0)
血清クレアチニン上昇	0 (0)	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	54 (27)	34 (17.5)
白血球数減少	100 (50)	124 (63.9)
好中球数減少	138 (71.1)	154 (82.3)
血小板数減少	114 (57)	40 (20.6)

以上より、GC 療法は、M-VAC 療法に比べ、ヘモグロビン減少及び血小板数減少の発現割合は高い一方、白血球数減少や好中球数減少に関する発熱性好中球減少症 (GC 群: 1.5% (3/203 例)、M-VAC 群: 13.4% (27/202 例)) や好中球減少を伴う敗血症 (GC 群: 1.0% (2/194 例)、M-VAC 群: 11.9% (22/185 例)、機構注: 各群の分母は好中球数を評価できた症例数。)、感染、口内炎、脱毛等の有害事象が低い傾向がある、と申請者は考察している（「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）。

機構は、GC 療法及び M-VAC 療法施行時の有害事象の発現割合の傾向については、申請者と同様に認識している。

治験中の死亡及び重篤な有害事象について：

JHGA 試験では治験中の死亡が 19 例 (GC 群 9/203 例、M-VAC 群 10/202 例) に認められた。GC 群の治験中の死亡の内訳は、治験薬による死亡 2 例 (敗血症及び好中球数減少と麻痺性イレウス各 1 例)、原病による死亡 3 例 (出血 1 例、病勢進行 2 例)、治験薬に起因しない有害事象による死亡 4 例 (toxic shock 及び呼吸不全各 1 例、心筋梗塞 2 例) であった。M-VAC 群の治験中の死亡の内訳は、治験薬による死亡 5 例 (発熱性好中球減少症と肺塞栓 1 例、低血圧と腎不全 1 例、好中球数減少を伴う敗血症 2 例、低マグネシウム血症と口内炎と無気肺と消耗 1 例)、原病による死亡 2 例 (肺梗塞症及び病勢進行各 1 例)、有害事象による死亡 3 例 (突然死 1 例、心筋梗塞 2 例) であった。

最終治療投与後 30 日以内の死亡は 8 例 (GC 群 3 例、M-VAC 群 5 例) 認められ、5 例 (GC 群 3 例、M-VAC 群 2 例) は原疾患進行のために死亡し、3 例 (いずれも M-VAC 群) は、白血球数減少 (治験薬に起因する)、血管障害 (治験薬と多分関連なしと考えられる脳出血) 及び心停止 (治験薬と関連なしと考えられる) のために死亡した。

JHGA 試験では、重篤な有害事象は GC 群 120/203 例 (59.1%)、M-VAC 群 126/202 例 (62.4%) に認められた。10%以上の症例に認められた重篤な有害事象は、GC 群で貧血 (18.7%、38/203 例)、血小板減少症 (16.3%、33/203 例) 及び発熱 (14.8%、30/203 例) であり、M-VAC 療法群では発熱 (23.8%、48/202 例)、白血球減少症 (22.8%、46/202 例)、貧血 (17.3%、35/202 例) 及び嘔吐 (10.9%、22/202 例) であった。なお、予期できない (治験薬概要書や添付文書に記載されていない) 重篤な有害事象は、GC 群の 3 例 (尿閉、発疹、発熱各 1 例)、M-VAC 群の 13 例 (死亡、心筋虚血・呼吸困難・血尿、クレアチニンクリアランス減少、副鼻腔炎・失神、咳嗽増加、低マグネシウム血症、感染、低血圧・メレナ各 1 例、発熱 2

例、尿路感染3例)に認められた。

中止に至った有害事象は、GC群で20例(9.9%)、M-VAC群で29例(14.4%)であった。

有害事象による投与中止

中止理由	GC群 (N=203) 症例数 (%)	M-VAC群 (N=202) 症例数 (%)
計	20 (9.9)	29 (14.4)
腎機能障害	5 (2.5)	8 (4.0)
血小板減少症	3 (1.5)	1 (0.5)
肺障害 (肺炎・肺浮腫)	3 (1.5)	0 (0)
中枢神経障害 (片麻痺・浮動性めまい・錯感覚)	0 (0)	3 (1.5)
血管障害 (脳出血・肺塞栓・血栓静脈炎)	0 (0)	3 (1.5)
粘膜炎	0 (0)	3 (1.5)
心血管障害 (心血管障害・心筋虚血)	2 (1.0)	2 (0.1)
白血球減少症	2 (1.0)	2 (1.0)
倦怠感	1 (0.5)	0 (0)
無力症	1 (0.5)	1 (0.5)
貧血	1 (0.5)	0 (0)
敗血症	1 (0.5)	3 (1.5)
胸痛	1 (0.5)	0 (0)
下痢	0 (0)	1 (0.5)
直腸障害	0 (0)	1 (0.5)
嘔吐	0 (0)	1 (0.5)

機構は、JHGA試験において、有害事象により投与中止に至った症例は両群に認められているものの、当該症例の割合はM-VAC療法に比べGC療法で低い傾向が示唆されると考える。

症例数が少なく投与中止の有害事象の傾向について結論することは困難であると考えますが、JHGA試験では、腎機能障害はM-VAC群に比べてGC群で発現割合は低いものの、投与中止に至った有害事象のうちでは、発現割合が最も高く、肺障害、倦怠感、貧血及び胸痛はGC群のみに認められており、血小板減少はGC群で発現割合が高かった。しかし、GC療法では、M-VAC療法で認められた中枢神経障害、血管障害及び消化器障害による投与中止例は存在しなかった。

有害事象による投与中止のリスクの有無について治療開始前に予見することは困難であるが、上記の安全性情報を参考として、がん化学療法の知識・経験を有する医師が慎重に患者選択を行い、適切な対応をとることで、GC療法を実施することは可能であると、機構は判断した。

(2) 日本人尿路上皮癌患者における本薬の安全性

日本人尿路上皮癌と既承認癌腫(非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌)における本薬1,000mg/m²単独投与時の安全性について、申請者は以下のように説明している。

尿路上皮癌と既承認の他癌腫の国内臨床試験におけるGrade3以上の有害事象は下表のとおりであり、本薬1000mg/m²単独投与時に、尿路上皮癌と他癌腫で特に懸念されるような安全性上の明らかな差異はないと考える。

Grade 3以上の有害事象（臨床検査値異常）（いずれかの試験で5%以上認められたもの）

毒性*	発現割合 (%)					
	肺癌			膵癌	胆道癌	尿路上皮癌
	201 試験 (Step II) (35 例)	202 試験 (73 例)	203 試験 (67 例)	P11D 試験 (11 例)	BT21 試験 (40 例)	BL21 試験 (44 例)
好中球数減少	32.4	33.3	22.7	45.5	30.0	50.0
白血球数減少	11.4	9.6	10.4	27.3	12.5	20.5
ヘモグロビン減少	20.0	23.3	14.9	9.1	20.0	20.5
ヘマトクリット値減少	17.1	23.3	14.9	-	-	-
赤血球数減少	17.1	23.3	14.9	-	5.0	6.8
血小板数減少	2.9	2.7	6.0	-	-	6.8
AST 上昇	-	-	1.5	9.1	7.5	2.3
ALT 上昇	-	-	-	9.1	15.0	2.3
γ-GTP 上昇	-	-	-	-	22.5	2.3
ALP 上昇	-	2.8	4.5	-	7.5	2.3
血中ビリルビン上昇	-	1.4	-	9.1	7.5	-
血中ナトリウム減少	-	-	-	9.1	7.5	-
高血糖	-	-	-	9.1	-	-
血圧低下	-	-	3.0	-	5.0	-
心電図異常	-	-	6.7	-	-	-

*肺癌の試験は日本癌治療学会の「副作用の記載様式」を用いた。ただし、本様式に含まれていない項目については、「1:軽度 2:中等度 3:高度 4:極めて高度」の基準で判定した。P11D 試験は「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」を用いた。BT21 試験及びBL21 試験は「NCI-CTC」を用いた。

Grade 3以上の有害事象（臨床検査値異常は除く）（いずれかの試験で5%以上認められたもの）

毒性*	発現割合 (%)					
	肺癌			膵癌	胆道癌	尿路上皮癌
	201 試験 (Step II) (35 例)	202 試験 (73 例)	203 試験 (67 例)	P11D 試験 (11 例)	BT21 試験 (40 例)	BL21 試験 (44 例)
悪心・嘔吐	14.3	1.4	7.5	9.1	悪心 7.5	悪心 6.8
					嘔吐 10.0	嘔吐 4.5
食欲不振	2.9	9.6	19.4	36.4	15.0	15.9
疲労	-	9.6	11.9	27.3	5.0	4.5
便秘	-	-	-	-	10.0	11.4
低酸素血症	-	-	-	9.1	-	2.3
癌疼痛	-	6.8	4.5	-	2.5	15.9
呼吸困難	5.7	2.7	-	-	-	2.3

*肺癌の試験は日本癌治療学会の「副作用の記載様式」を用いた。ただし、本様式に含まれていない項目については、「1:軽度 2:中等度 3:高度 4:極めて高度」の基準で判定した。P11D 試験は「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」を用いた。BT21 試験及びBL21 試験は「NCI-CTC」を用いた。

機構は、尿路上皮癌患者を対象とした臨床試験で認められた本薬の安全性プロファイルは、既承認癌腫の患者と大きく異なるものではないと判断した。

(3) 日本人癌患者における GC 療法の安全性

日本人尿路上皮癌患者において本薬とCDDP併用は検討されていないが、日本人NSCLC患者を対象とした国内臨床試験（N01D試験）成績が参考資料として提出されている。

N01D試験では、ステップ1において本薬1,000mg/m² day 1、8及び15投与、CDDP 80mg/m²

day 1投与がNSCLCに対する推奨用法・用量として設定され、引き続き当該用法・用量での検討（ステップ2）を実施する予定であったが、投与スケジュールどおりに投与できない症例が多く認められたためステップ1で試験は終了している。

機構は、JHGA試験で検討されたGC療法（本薬1000mg/m² day 1、8及び15投与、CDDP 70mg/m² day 2）の日本人尿路上皮癌患者での安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①治療コンプライアンスについて:

N01D試験における投与のコンプライアンスは、15例の投与機会95回のうち、実投与回数79回（83.2%）、休薬回数は16回（休薬理由は重複があるため19件、16.8%）であった。主な休薬理由は、血小板数減少8件、白血球数減少、好中球数減少各4件、食欲不振、発疹、全身倦怠（感）各1件であった。また、投与日別の投与例の割合は、試験全体ではday 8は87.5%（28/32例）、day 15は61.3%（19/31例）であり、推奨用量ではday 8が91.7%（11/12例）、day 15が58.3%（7/12例）であったことから、day 15のコンプライアンスがday 8より低下する可能性が示唆された。

JHGA試験における投与のコンプライアンスは、202例（GC療法群）の投与機会2,822回のうち、実投与回数2,398回（85.0%）、休薬回数は424回（15.0%）であり、主な休薬理由は、血小板数減少が175回（40.4%）、白血球数減少が129回（29.8%）、腎機能異常が21回（4.8%）、貧血17回（3.9%）であった。休薬基準がN01D試験と異なるため（例：血小板数低下による休薬基準はN01D試験ではGrade 2（日本癌治療学会薬物有害反応判定基準）以上で、JHGA試験ではGrade 3以上（WHO毒性基準）で休薬）、厳密な比較は困難であるが、N01D試験と同様に血液毒性が主因であった。また、投与日別の投与例の割合は、day 8は87.9%、day 15には66.8%であり、N01D試験と同様にday 15の投与のコンプライアンスは低下する傾向が認められた。また、JHGA試験では、Grade 3以上の有害事象発現時に減量投与を認めており、投与機会に対する減量回数は、day 8に7.6%、day 15に5.9%であり、推奨用量での投与のコンプライアンスは、day 8が80.3%、day 15が61.0%であった。

以上より、N01D試験とJHGA試験の治療コンプライアンスに差異はないと考える。

②安全性について

N01D試験における有害事象は骨髄抑制による血液毒性が最も多く、Grade 3以上の事象は好中球数減少53%（8/15例）、白血球数減少33%（5/15例）、血小板数減少、ヘモグロビン減少各13%（2/15例）、赤血球数減少、ヘマトクリット値減少各7%（1/15例）であり、これらのうち、Grade 4は好中球数減少のみで5例に認められた。Grade 3の非血液毒性として悪心・嘔吐13%（2/15例）、食欲不振、聴力低下が各7%（1/15例）に見られたが、Grade 4の事象は見られなかった。推奨用量におけるGrade 3以上の有害事象は、好中球数減少83%（5/6例）、白血球数減少、ヘモグロビン減少が各33%（2/6例）、赤血球数減少、ヘマトクリット値減少、血小板数減少が各17%（1/6例）であり、非血液毒性では、悪心・嘔吐及び食欲不振が各17%（1/6例）に見られた。

JHGA試験におけるGrade 3/4の有害事象は、多いものから順に好中球数減少41/30%、血小板数減少29/29%、貧血24/4%、悪心・嘔吐22/0%、脱毛11/0%、血尿5/0%、肺毒性3/1%、下痢3/0%、感染2/1%であった。

以上より、JHGA試験とN01D試験で実施されたGC療法による有害事象はともに血液毒性が主で対処可能であったことから、JHGA試験で実施されたGC療法の用法・用量を日本人尿路上皮癌患者で用いることについて、安全性上特に問題ないと考える。

また、dose intensity（以下、DI）の点では、本薬はN01D試験及びJHGA試験ともに750mg/m²/週、CDDPはそれぞれ20mg/m²/週及び17.5mg/m²/週であり、JHGA試験でのCDDPの用量はN01D試験よりも12.5%低い。N01D試験の推奨用量は投与量制限毒性（DLT）の

発現割合に基づいて決定したことも踏まえると、JHGA 試験で使用された用法・用量の GC 療法は日本人尿路上皮癌患者に実施可能と考える。

なお、日本人尿路上皮癌患者に JHGA 試験と同一レジメンを用いた臨床研究が報告されている。55 例の検討の結果、十分に忍容性があるとしている公表論文 (Int J Clin Oncol 2007; 12: 279-283) や、M-VAC 療法では治療コンプライアンスの低下や重篤な副作用を認めたが、GC 療法は明らかに副作用の程度が軽度で安全に治療を遂行できるとの公表論文 (日本泌尿器科学会雑誌 2006; 97: 777-781) がある。

JHGA 試験の結果における有害事象の比較や上記の国内使用経験の結果から、JHGA 試験における GC 療法の用法・用量は日本人の尿路上皮癌の患者に投与可能と考えられる。エビデンスとして確立している本用法・用量は、実施可能で有用な治療法となると考えられる。

機構は、日本人尿路上皮癌患者における GC 療法の安全性について以下のように考える。

GC 療法は、JHGA 試験結果から、M-VAC 療法と比較して、発熱性好中球減少症、好中球減少を伴う敗血症、口内炎等が少ないという特徴があること、NSCLC を対象に JHGA 試験と同様の投与スケジュールで検討された N01D 試験において、治療コンプライアンス及び安全性は JHGA 試験と概ね同様の傾向を示したことから、また、尿路上皮癌患者を対象に JHGA 試験と同一用法・用量で検討された国内臨床研究が複数存在し、GC 療法は忍容可能との報告があることから、がん化学療法の知識・経験を有する医師であれば、当該療法を実施可能と判断した。

(4) 間質性肺障害について：

日本人尿路上皮癌患者を対象とした BL21 試験では認められなかったものの、本薬の他癌腫の国内臨床開発では、間質性肺障害が認められている。

機構は、既承認癌腫の国内臨床試験及び尿路上皮癌を対象とした国内外の臨床試験における間質性肺障害の発現割合について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

日本人を対象とした本薬単独投与の国内治験における間質性肺障害の発現割合は 1.2% (5/413 例、重症度 (すべて NSCLC) : 軽度、中等度、高度各 1 例、極めて高度 : 2 例) であり、その重症度が高度以上 (現行の CTC グレードでは Grade 3 以上に相当) の間質性肺障害の発現割合は全体で 0.7% (3/413 例) であった。一方、尿路上皮癌を対象とした国内外の臨床試験において、間質性肺障害は認められていない。

本薬単独投与の国内臨床試験における間質性肺障害の発現割合

	試験番号*	投与量 (mg/m ²)	投与 スケジュール	症例数	発現例数 (%)
肺癌承認時まで 第 I 相、第 II 相試験	101、201、202、 203	60~1,250	Day 1、8、15 q4w (Ph-I を除く)	318	5 (1.6)
膵癌	P11D	1,000	Day 1、8、15 q4w (7 週連続投与を含む)	11	0 (0)
胆道癌	BT21	1,000	Day 1、8、15 q4w	40	0 (0)
尿路上皮癌	BL21	1,000	Day 1、8、15 q4w	44	0 (0)

* 試験番号の正式名称は、「B9E-JE-試験番号」である。

GC 療法で検討された国内臨床試験 (すべて NSCLC、194 例) において間質性肺障害は認められなかった。なお、現在実施中の胆道癌を対象とした本薬単独投与と GC 療法の国内比較臨床試験 (B9E-JE-BT22 試験) において、本薬単独投与群 (42 例) 及び GC 療法群 (41 例) で各 1 例に間質性肺障害が報告された。いずれも症状の改善は確認されているが、本試験は実施中であり、今後、詳細なデータに基づいて、専門家で構成される委員会による症例検討が行われる予定である。

国内の製造販売後使用成績調査 (NSCLC : 平成 11 年 9 月~同 15 年 3 月、膵臓癌 : 平成

13年5月～同16年3月)での間質性肺障害の発現割合は、本薬単独投与でNSCLC 1.4%(9/662例)、膵臓癌 0.9%(6/676例)、GC療法でNSCLC 0.6%(2/314例)、膵臓癌 0%(0/49例)であった。現在実施中の胆道癌における特定使用成績調査では、平成20年2月28日時点での登録症例数275例中4例(1.5%)で間質性肺障害が発現しているが、このうち情報が入手できた3例は本薬が単独投与されていた症例であり、既に回復したと報告されている。

自発報告に関しては、本薬販売後に報告された間質性肺障害は373例(平成11年8月～同19年12月)あり、そのうちCDDP併用例は10例(肺癌5例、中皮腫及び膵癌各2例、尿路上皮癌1例)であった。自発報告であるため発現割合は不明である。

本薬が海外で承認された1995年12月以降、2003年5月までに申請者が実施したすべての臨床試験において、本薬単独投与時の重篤な間質性肺障害(薬剤性及び感染性を含む)の発現割合は、0.17%(12/6,884例)であり、そのうち因果関係の否定できないものは0.03%(2/6,884例)と報告されている。また、CDDP併用時の重篤な間質性肺障害の発現割合は、0.04%(1/2,426例)であり、因果関係が否定できない事象は認められなかった。なお、非重篤を含む因果関係の否定できない間質性肺障害は、2006年5月までの集計で本薬単独投与において50/8,449例(0.59%)に見られている。

機構は、本薬の間質性肺障害のリスクについて、以下のように考える。

- ・ 間質性肺障害は国内で海外に比べて発現割合が高い可能性がある。
- ・ 間質性肺障害は、NSCLCで発現割合が高い傾向はあるが、癌腫による違いは明確に結論できない。
- ・ NSCLC以外の癌腫でも間質性肺障害は発現している。
- ・ 間質性肺障害の発現割合に、本薬単独投与とGC療法との間で差があるとは明確に結論できない。

なお、現時点において、尿路上皮癌において既承認の癌腫と比較して、間質性肺障害の重症化及び発現割合の上昇が示唆される根拠は乏しいことから、現行の添付文書の警告欄及び重大な副作用欄に記載されている注意喚起で妥当と考える。今後、国内において通常の監視体制において安全性情報の集積により、間質性肺障害に対する更なる注意喚起及び対策の必要性を検討することが適切と判断した。

5) 用法・用量について

機構は、以下の検討の結果、GC療法を用いて局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌における有効性及び安全性が検討されたJHGA試験に基づき、本薬の用法・用量は「通常、成人にはゲムシタビンとして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、患者の状態により適宜減量する。」とすることが適切であると判断した。

(1) CDDP以外の抗悪性腫瘍薬との併用について

機構は、CDDP以外に本薬と併用が予想される抗悪性腫瘍薬について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

全身化学療法未治療例に対する治療について本薬は、GC療法その他、カルボプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル水和物との2剤又は3剤併用療法が検討されている。NCCNガイドラインにおいては、M-VAC療法及びGC療法の代替療法として、本薬とドセタキセル水和物又はパクリタキセルとの併用レジメンが記載されているものの、当該併用レジメンは検討段階であることが強調されており、GC療法以外の併用療法は、実地診療において全身化学療法未治療例に対する治療として用いられる可能性は低いと考える。また、全身化学療法既治療例に対する治療については、現在標準療法が存在せず、今後国内においてGC療法以外の併用療法が探索的に検討される可能性はあるが、具体的な併用レジメンについて定

見を持つことはできない。なお、本薬とカルボプラチン、パクリタキセル又はドセタキセル水和物との併用療法の安全性情報については、他癌腫における使用経験及び安全性情報が集積され、公表文献によって周知されていると考える。

機構は、尿路上皮癌に対して本薬は主にGC療法として使用され、本薬単独投与及びCDDP以外の抗悪性腫瘍薬との併用については検討段階であり、その有用性は現時点では不明確であるとする（「2）有効性及び臨床的位置付け」の項参照）。本邦においても尿路上皮癌に対するGC療法の有用性が認識され、その使用経験が学術雑誌、学会発表等で報告されていること、及びがん化学療法の知識・経験を有する医師が使用すべき薬剤であることから、用法・用量でCDDPとの併用に限定する内容を設定せずとも、GC療法に関する試験成績及びそれらを踏まえた注意事項等を添付文書等での確に情報提供することで本薬の適正使用は可能と考え、本薬単独投与及びCDDP以外の抗悪性腫瘍薬との併用では十分なエビデンスは得られていないことに基づく注意喚起等の必要性は低いと判断した。

（2）注射液の調製法等について

用法・用量には、「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。」が設定されている。

機構は、当該内容は注射剤の調製法に関連する内容に該当することから、承認事項である用法・用量からは削除し、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意や適用上の注意の項等で注意喚起することが適切であると判断した。

用法・用量及び注意喚起の必要性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

6）製造販売後の検討課題について

機構は、製造販売後における調査又は臨床試験の実施の必要性について見解を求め、申請者は以下のとおり説明した。

本薬は、安全性については他癌腫を対象にした国内製造販売後調査及び臨床試験の結果から、日本人における安全性プロファイルは十分に確認されている。また、本薬の重大な副作用として間質性肺炎の発現に注意すること、及び当該事象発現時の対応方法については、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師であれば十分に理解されているものと判断する。本薬単独投与で検討されたBL21試験結果から、尿路上皮癌と既承認の癌腫では本薬は同様の安全性プロファイルを示すと考えられる。また、GC療法は、NSCLC（機構注：用法・用量が申請用法・用量と異なる。本薬1,000mg/m² day 1、8に投与、CDDP 80mg/m² day 1、3週間隔投与、Ann Oncol 2007; 18: 317-323）、膵臓癌（機構注：用法・用量が申請用法・用量と異なる。本薬1,000mg/m² day 1、8及び15投与、CDDP 80mg/m² day 1、4週間隔投与、Jpn J Clin Oncol 2007; 37: 515-520）及び尿路上皮癌（機構注：用法・用量は申請用法・用量と同一。Int J Clin Oncol 2007; 12: 279-283）の公表論文、学会発表等があることから、現時点で新たな臨床試験及び製造販売後調査を実施する必要はないと考えている。なお、尿路上皮癌における国内の副作用情報、特にCDDPを併用した際の副作用については、製造販売後の自発報告の収集、文献調査、海外情報等の通常的安全監視体制で情報収集に努め、その検討において何らかの問題点が見出された場合は、製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施する。

機構は、上記の申請者の見解及び対応を了承した。

また、機構は、本薬の適正使用について、以下のよう考える。

①日本人尿路上皮癌に対してJHGA試験と同一の用法・用量で実施された国内臨床研究報告（Int J Clin Oncol 2007; 12: 279-283、日本泌尿器科学会雑誌 2006; 97: 777-781）はあるものの、国内使用実績は十分ではないこと、②尿路上皮癌では腎尿管全摘除術により片腎となっている症例や高齢に伴う腎機能低下例も日常診療では認められることから、GC療法施行

例の選択は、疾患・症例背景の特徴を踏まえた上で、がん化学療法の知識・経験を有する医師が慎重に判断する必要があると考える。したがって、JHGA試験の選択・除外基準等（特に腎機能に関する基準）を含めて、申請者が臨床現場に適切な情報提供及び注意喚起を行う必要がある、と考える。

以上の製造販売後調査等に関する機構の判断については、専門協議で議論したい。

4.4 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する試験成績」の項に記載したが、評価資料及び参考資料として提出された臨床試験における死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

1) 国内第Ⅱ相試験（試験番号 B9E-JE-BL21）

本薬が投与された44例が安全性解析対象集団とされ、44例全例に有害事象及び副作用が認められた。発現率が10%以上の有害事象及び副作用は以下のとおりであった。

有害事象（10%以上） N=44

事象名	全 Grade	Grade 3 以上
	例 (%)	例 (%)
便秘	19 (43.2)	5 (11.4)
悪心	27 (61.4)	3 (6.8)
嘔吐	16 (36.4)	2 (4.5)
下痢	5 (11.4)	0 (0)
疲労	20 (45.5)	2 (4.5)
倦怠感	12 (27.3)	1 (2.3)
発熱	25 (56.8)	0 (0)
注射部位反応	7 (15.9)	0 (0)
胸痛	5 (11.4)	0 (0)
鼻咽頭炎	9 (20.5)	1 (2.3)
体重減少	12 (27.3)	0 (0)
食欲不振	25 (56.8)	7 (15.9)
癌疼痛	18 (40.9)	7 (15.9)
頭痛	7 (15.9)	0 (0)
浮動性めまい	5 (11.4)	0 (0)
傾眠	5 (11.4)	0 (0)
咳嗽	10 (22.7)	0 (0)
発疹	13 (29.5)	2 (4.5)
そう痒症	7 (15.9)	0 (0)
脱毛症	5 (11.4)	0 (0)

副作用（10%以上） N=44

事象名	全 Grade	Grade 3 以上
	例 (%)	例 (%)
悪心	24 (54.5)	2 (4.5)
嘔吐	14 (31.8)	1 (2.3)
便秘	7 (15.9)	0 (0)
倦怠感	10 (22.7)	1 (2.3)
発熱	20 (45.5)	0 (0)
疲労	14 (31.8)	0 (0)
注射部位反応	7 (15.9)	0 (0)
体重減少	8 (18.2)	0 (0)
食欲不振	22 (50.0)	4 (9.1)
頭痛	6 (13.6)	0 (0)
発疹	10 (22.7)	1 (2.3)
そう痒症	7 (15.9)	0 (0)
脱毛症	5 (11.4)	0 (0)

発現率が10%以上の臨床検査値異常変動として認められた有害事象及び副作用は以下のとおりであった。

有害事象 (10%以上) N=44

事象名	全 Grade	Grade 3 以上
	例 (%)	例 (%)
好中球数減少	38 (86.4)	22 (50.0)
白血球数減少	37 (84.1)	9 (20.5)
ヘモグロビン減少	31 (70.5)	9 (20.5)
血小板数減少	36 (81.8)	3 (6.8)
赤血球数減少	13 (29.5)	3 (6.8)
血中カリウム増加	7 (15.9)	2 (4.5)
AST (GOT) 増加	23 (52.3)	1 (2.3)
ALT (GPT) 増加	20 (45.5)	1 (2.3)
血小板数増加	19 (43.2)	1 (2.3)
γ-GTP 増加	17 (38.6)	1 (2.3)
血中 ALP 増加	15 (34.1)	1 (2.3)
血中アルブミン減少	12 (27.3)	1 (2.3)
血中尿素増加	12 (27.3)	1 (2.3)
白血球数増加	9 (20.5)	1 (2.3)
血中クレアチニン増加	8 (18.2)	1 (2.3)
好中球数増加	8 (18.2)	1 (2.3)
C-反応性蛋白増加	12 (27.3)	0 (0)
血中 LDH 増加	11 (25.0)	0 (0)
総蛋白減少	9 (20.5)	0 (0)
尿蛋白	7 (15.9)	0 (0)
尿中蛋白陽性	5 (11.4)	0 (0)
血中ビリルビン増加	5 (11.4)	0 (0)
血尿	10 (22.7)	3 (6.8)

副作用 (10%以上) N=44

事象名	全 Grade	Grade 3 以上
	例 (%)	例 (%)
好中球数減少	38 (86.4)	22 (50.0)
白血球数減少	37 (84.1)	9 (20.5)
ヘモグロビン減少	27 (61.4)	5 (11.4)
血小板数減少	36 (81.8)	3 (6.8)
血小板数増加	17 (38.6)	1 (2.3)
ALT (GPT) 増加	14 (31.8)	1 (2.3)
赤血球数減少	11 (25.0)	1 (2.3)
γ-GTP 増加	11 (25.0)	1 (2.3)
血中 ALP 増加	7 (15.9)	1 (2.3)
AST (GOT) 増加	18 (40.9)	0 (0)
血中 LDH 増加	10 (22.7)	0 (0)
血中アルブミン減少	7 (15.9)	0 (0)
C-反応性蛋白増加	6 (13.6)	0 (0)
総蛋白減少	6 (13.6)	0 (0)
血中カリウム増加	5 (11.4)	0 (0)

重篤な有害事象は9/44例 (20.5%) に21件 (癌疼痛、脱水、貧血が各2件、腎盂腎炎、肺炎、呼吸困難、低酸素症、肺気腫、水腎症、蜂巣炎、浮腫、出血性胃潰瘍、胃潰瘍、ヘモグロビン減少、血小板数増加、赤血球数減少、尿路感染及び大静脈血栓症が各1件であった。) 認められた。有害事象により3例 (6.8%) が治験を中止 (内訳は、1例がイレウス、1例が呼吸困難、低酸素症及び肺気腫、1例がγ-GTP増加、ALT (GPT) 増加であった。) し、21例 (47.7%) が休薬、2例 (4.5%) が減量を必要とした。

2) 海外第Ⅱ相臨床試験 (試験番号 B9E-IT-0024)

本薬が投与された35例が安全性解析対象集団とされ、35例全例に有害事象が認められた。本試験では、WHOに基づき毒性の評価が行われた。発現率が10%以上であった有害事象は

以下のとおりであった。

有害事象 (10%以上) N=35

事象名	例 (%)
発熱**	23 (65.7)
無力症	8 (22.9)
疼痛	8 (22.9)
粘膜障害	5 (14.3)
腹痛	4 (11.4)
悪心	9 (25.7)
嘔吐	9 (25.7)
便秘	5 (14.3)
血小板減少症	11 (31.4)
白血球減少症	9 (25.7)
貧血	6 (17.1)
血清 GOT 増加	4 (11.4)
血清 GPT 増加	4 (11.4)
発疹	4 (11.4)

Grade 3の有害事象として好中球数減少が5/34例 (14.7%)、血小板数減少が3/35例 (8.6%)、悪心・嘔吐が2/33例 (6.1%)、AST (GOT) 上昇が1/34例 (2.9%)、アルカリホスファターゼ上昇が1/32例 (3.1%)、アレルギー症状、便秘、発熱及び肺毒性が各1/33例 (3.0%) に認められた。また、Grade 4の有害事象として好中球数減少が3/34例 (8.8%)、血小板数減少が3/35例 (8.6%)、ALT (GPT) 上昇が1/34例 (2.9%)、血清ビリルビン上昇が1/32例 (3.1%)、貧血 (ヘモグロビン減少) 及び白血球数減少が各1/35例 (2.9%) に認められた。

重篤な有害事象は、8/35例 (23%) に1件以上 (無力症、死亡、発熱 (好中球減少症を伴わない)、ショック (心血管虚脱)、血栓性静脈炎、貧血、血小板減少症、ビリルビン血症、悪液質、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、呼吸困難、肺炎、膀胱癌 (病勢進行)、血尿、腎不全 (閉塞性尿路疾患)、腎機能異常 (病勢進行) 及び尿路障害各1件であった。) 認められた。有害事象により3例 (9%、ビリルビン血症、ショック及びAST (GOT) 増加各1例) が治験を中止した。

3) 海外第II相試験 (試験番号 B9E-MC-JHBC)

本薬が投与された40例が安全性解析対象集団とされ、40例全例に有害事象が認められた。本試験では、WHOに基づき毒性の評価が行われた。発現率が10%以上であった有害事象は以下のとおりであった。

有害事象 (10%以上) N=40

事象名	例 (%)
無力症	26 (65.0)
発熱*	19 (47.5)
疼痛	16 (41.0)
悪寒	8 (20.0)
外科手術手技*	7 (17.5)
腹痛	6 (15.8)
頭痛	6 (15.0)
背部痛	5 (13.2)
事故による外傷*	4 (10.0)
インフルエンザ症候群*	4 (10.0)
感染	4 (10.0)
注射部位反応	4 (10.0)
頻脈	4 (10.0)
悪心	25 (62.5)
嘔吐	15 (37.5)
便秘	13 (33.3)
下痢*	12 (30.0)
食欲不振	5 (12.5)

事象名	例 (%)
消化不良	4 (10.3)
白血球減少症	17 (42.5)
血小板減少症	14 (35.0)
貧血*	9 (22.5)
浮腫*	11 (27.5)
末梢性浮腫*	5 (12.5)
脱水	4 (10.0)
筋痛	4 (10.0)
不眠症	7 (17.5)
錯乱*	4 (10.0)
浮動性めまい	4 (10.0)
傾眠	4 (10.0)
呼吸困難*	10 (25.0)
咳嗽増加*	5 (12.5)
鼻出血	4 (10.0)
鼻炎	4 (10.0)
脱毛症	10 (25.0)
発疹	9 (22.5)
そう痒症	5 (12.5)
尿路感染	8 (20.0)

Grade 3の有害事象として、好中球数減少が9/34例 (26.5%)、血小板数減少が2/34例 (5.9%)、悪心・嘔吐が2/39例 (5.1%)、アルカリホスファターゼ上昇が1/33例 (3.0%)、下痢、発熱、肺毒性、意識状態異常が1/39例 (2.6%) に発現した。Grade 4の有害事象として、好中球数減少が1/34例 (2.9%) に認められた。

重篤な有害事象は、19/40例 (47.5%) に1件以上発現し、そのうち発現率が5%以上であった事象は、発熱、外科手術手技、呼吸困難、悪心、嘔吐、腹痛、錯乱、脱水、貧血、無力症、便秘、深部血栓性静脈炎、浮腫、心臓停止、低血圧、腎機能異常、疼痛、肺炎、頻脈、尿路感染であった。有害事象により5例 (13%、脳血管発作、クレアチニン増加、腎機能異常、肺炎及び嘔吐各1例) が治験を中止した。

4) 海外第II相試験 (試験番号 B9E-MC-JHBK)

本薬が投与された41例が安全性解析対象集団とされ、41例全例に有害事象が認められた。本試験では、WHOに基づき毒性の評価が行われた。発現率が10%以上であった有害事象は以下のとおりであった。

有害事象 (10%以上) N=41

事象名	例 (%)
悪心	29 (72.5)
無力症	28 (70.0)
嘔吐	16 (39.0)
疼痛	15 (37.5)
便秘	15 (36.6)
白血球減少症	15 (36.6)
背部痛	14 (35.0)
末梢性浮腫	14 (34.1)
呼吸困難	13 (31.7)
食欲不振	12 (30.0)
発熱	12 (29.3)
発疹	12 (29.3)
悪寒	11 (26.8)
咳嗽増加	11 (26.8)
血小板減少症	10 (24.4)
頭痛	9 (22.0)

事象名	例 (%)
下痢	8 (19.5)
浮動性めまい	8 (19.5)
鼻炎	8 (19.5)
不眠症	7 (17.1)
腹痛	6 (15.0)
貧血	6 (14.6)
錯乱	6 (14.6)
斑状出血	6 (14.6)
筋痛	6 (14.6)
そう痒症	6 (14.6)
外科手術手技	6 (14.6)
排尿困難	5 (12.2)
浮腫	5 (12.2)
注射部位疼痛	5 (12.2)
尿異常	5 (12.2)
血尿	4 (10.0)

Grade 3 の有害事象として、好中球数減少が 5/32 例 (15.6%)、血小板数減少が 2/32 例 (6.3%)、発熱、感染及び疼痛が各 2/41 例 (4.9%)、アルカリホスファターゼ上昇が 1/32 例 (3.1%)、AST (GOT) 上昇が 1/33 例 (3.0%)、皮膚毒性及び出血が各 1/41 例 (2.4%) に認められた。

重篤な有害事象が 21/41 例 (51%) に 1 回以上発現した。2 例以上で発現した重篤な有害事象は、無力症、錯乱、発熱 (2 例とも好中球数減少を伴わない)、低血圧、腸閉塞、肺塞栓症、外科手術手技及び嘔吐であった。有害事象により 7 例 (17%、背部痛、錯乱、穿孔性十二指腸潰瘍、病的骨折、末梢性浮腫、胸水及び嘔吐) が治験を中止した。

5) 海外第 II 相試験 (試験番号 B9E-MC-JHFY)

本薬が投与された 46 例が安全性解析対象集団とされ、45 例 (97.8%) に有害事象が認められた。本試験では、WHO に基づき毒性の評価が行われた。発現率が 25% 以上であった有害事象及び副作用は以下のとおりであった。

有害事象及び副作用 (25%以上) N=46

事象名	有害事象 例 (%)	副作用 例 (%)
無力症	33 (71.7)	33 (71.7)
発熱	20 (44.4)	14 (30.4)
疼痛	15 (34.1)	10 (21.7)
腹痛	15 (32.6)	8 (17.4)
悪心	37 (80.4)	36 (78.3)
嘔吐	26 (56.5)	26 (56.5)
便秘	16 (34.8)	10 (21.7)
下痢	16 (34.8)	9 (19.6)
食欲不振	14 (30.4)	12 (26.1)
白血球減少	36 (78.3)	36 (78.3)
血小板減少	36 (78.3)	36 (78.3)
貧血	32 (71.1)	31 (67.4)
感覚異常	15 (32.6)	16 (34.8)
不眠	13 (28.3)	9 (19.6)
呼吸困難	13 (28.3)	7 (15.2)
鼻炎	13 (28.3)	7 (15.2)
脱毛	18 (39.1)	18 (39.1)
発疹	14 (30.4)	6 (13.0)
血尿	13 (28.3)	13 (28.3)

重篤な有害事象が 26/46 例 (56.5%) に 1 回以上発現し、そのうち発現率が 5% 以上であつ

た事象は、発熱、尿路感染、貧血、胸痛、脱水、疼痛、敗血症、外科手術手技、血小板減少症、嘔吐、腹痛、無力症、BUN増加、クレアチン増加、感染、白血球減少症であった。

有害事象により4例（BUN上昇、クレアチニン上昇、浮腫及び心筋梗塞各1例）が治験を中止した。

6) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 B9E-MC-JHGA）

無作為割付された405例（GC療法群: 203例、M-VAC療法群: 202例）が安全性解析対象集団とされた。本試験では、WHOに基づき毒性の評価が行われた。発現率が25%以上であった有害事象及び副作用、発現率が5%以上であった重篤な有害事象及び副作用及びGrade 3又は4の有害事象は以下のとおりであった。

有害事象及び副作用（25%以上）

事象名	有害事象, 例 (%)			副作用, 例 (%)		
	GC/M-VAC	GC群	M-VAC群	GC/M-VAC	GC群	M-VAC群
有害事象が認められた症例数	203/202	197 (97.0)	194 (96.0)	203/202	191 (94.1)	191 (94.6)
無力症	201/201	102 (50.7)	97 (48.3)	202/202	95 (47.0)	92 (45.5)
発熱	203/202	76 (37.4)	93 (46.0)	203/202	59 (29.1)	79 (39.1)
疼痛	196/194	49 (25.0)	55 (28.4)	202/201	24 (11.9)	34 (16.9)
悪心	203/201	140 (69.0)	144 (71.6)	203/201	139 (68.5)	144 (71.6)
嘔吐	203/202	109 (53.7)	110 (54.5)	203/202	108 (53.2)	108 (53.5)
便秘	202/201	86 (42.6)	78 (38.8)	203/201	75 (36.9)	65 (32.3)
下痢	203/202	55 (27.1)	69 (34.2)	203/202	49 (24.1)	67 (33.2)
食欲不振	203/202	44 (21.7)	40 (19.8)	203/202	43 (21.2)	36 (17.8)
口内炎	203/202	21 (10.3)	67 (33.2)	203/202	20 (9.9)	66 (32.7)
血小板減少症	203/202	114 (56.2)	48 (23.8)	203/202	113 (55.7)	47 (23.3)
白血球減少症	203/202	113 (55.7)	152 (75.2)	203/202	112 (55.2)	150 (74.3)
貧血	203/201	105 (51.7)	89 (44.3)	203/202	106 (52.2)	88 (43.6)
呼吸困難	203/202	58 (28.6)	44 (21.8)	203/202	49 (24.1)	33 (16.3)
脱毛症	203/202	122 (60.1)	170 (84.2)	203/202	122 (60.1)	170 (84.2)

重篤な有害事象及び副作用（5%以上）

事象名	GC群 (N=203)		M-VAC群 (N=202)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
有害事象が認められた症例数	120 (59.1)	97 (47.8)	126 (62.4)	104 (51.5)
貧血	38 (18.7)	38 (18.7)	35 (17.3)	34 (16.8)
血小板減少症	33 (16.3)	32 (15.8)	14 (6.9)	14 (6.9)
発熱	30 (14.8)	22 (10.8)	48 (23.8)	40 (19.8)
白血球減少症	20 (9.9)	20 (9.9)	46 (22.8)	46 (22.8)
嘔吐	13 (6.4)	13 (6.4)	22 (10.9)	21 (10.4)
脱水	12 (5.9)	10 (4.9)	17 (8.4)	16 (7.9)
悪心	11 (5.4)	11 (5.4)	17 (8.4)	17 (8.4)
敗血症	6 (3.0)	3 (1.5)	20 (9.9)	19 (9.4)
口内炎	1 (0.5)	1 (0.5)	14 (6.9)	14 (6.9)
下痢	3 (1.5)	2 (1.0)	13 (6.4)	12 (5.9)
低マグネシウム血症	8 (3.9)	8 (3.9)	10 (5.0)	10 (5.0)

Grade 3 又は 4 の有害事象

事象名	GC/ M-VAC 症例数	GC 群		M-VAC 群	
		Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
		例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
アルカリホスファターゼ上昇	195/191	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)
ALT (GPT) 上昇	197/192	1 (0.5)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)
AST (GOT) 上昇	197/192	1 (0.5)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)
血清ビリルビン上昇	197/192	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)	0 (0)
BUN 上昇	191/186	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血清クレアチニン上昇	200/194	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
ヘモグロビン減少	200/194	47 (23.5)	7 (3.5)	30 (15.5)	4 (2.1)
白血球数減少	200/194	87 (43.5)	13 (6.5)	90 (46.4)	34 (17.5)
好中球数減少	194/187	80 (41.2)	58 (29.9)	32 (17.1)	122 (65.2)
血小板数減少	200/194	57 (28.5)	57 (28.5)	15 (7.7)	25 (12.9)
便秘	200/192	3 (1.5)	0 (0)	5 (2.6)	1 (0.5)
皮膚障害	200/192	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
下痢	200/192	6 (3.0)	0 (0)	15 (7.8)	1 (0.5)
発熱	200/192	0 (0)	0 (0)	6 (3.1)	0 (0)
心機能低下	197/183	8 (4.1)	0 (0)	4 (2.2)	1 (0.5)
脱毛	200/192	21 (10.5)	0 (0)	104 (54.2)	2 (1.0)
血尿	179/173	8 (4.5)	0 (0)	4 (2.3)	0 (0)
出血傾向	200/193	4 (2.0)	0 (0)	4 (2.1)	0 (0)
感染	200/192	4 (2.0)	1 (0.5)	19 (9.9)	10 (5.2)
嘔気・嘔吐	200/193	44 (22.0)	0 (0)	37 (19.2)	3 (1.6)
口内炎	200/192	2 (1.0)	0 (0)	34 (17.7)	8 (4.2)
心膜炎	198/185	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢神経障害	200/191	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.0)	0 (0)
タンパク尿	122/119	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
肺毒性	200/192	5 (2.5)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (3.1)
脈拍異常	198/189	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
意識状態異常	200/192	1 (0.5)	0 (0)	6 (3.1)	1 (0.5)

有害事象により GC 群 20 例 (10%、腎機能の異常 5 例、血小板減少症 3 例、肺障害 3 例、心血管障害 2 例、白血球減少症 2 例、倦怠感、無力症、貧血、敗血症及び胸痛各 1 例) 及び M-VAC 群 29 例 (14%、腎機能の異常 8 例、中枢神経系障害 3 例、心血管障害 2 例、血管障害 3 例、粘膜炎 3 例、敗血症 3 例、白血球減少症 2 例、血小板減少症、無力症、下痢、直腸障害及び嘔吐各 1 例) が治験を中止した。

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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づいて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機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者から通知された重篤で予測できない副作用等の報告に係る審議等の治験審査委員会の運営が手順書に従って行われていなかったが、大きな問題は認められなかったことから、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 有効性及び臨床的位置付けについて
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 安全性について
- ・ 製造販売後の検討課題について

審査報告 (2)

平成 20 年 10 月 16 日

I. 申請品目

[販売名] ジェムザール注射用 200mg、同 1g
[一般名] ゲムシタビン塩酸塩
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 8 月 24 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性及び臨床的位置付けについて

(1) 化学療法未治療例に対する治療について

機構は、化学療法未治療の尿路上皮癌患者を対象とした海外 JHGA 試験の主要評価項目の全生存期間（Overall Survival: OS）では M-VAC 療法（メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキシソルビシン塩酸塩及びシスプラチン（以下、CDDP）併用）に対して、GC 療法（本薬と CDDP 併用）の優越性は示されていないものの、OS 等に基づいた有効性の成績、及び良好な忍容性や安全性プロファイルから、尿路上皮癌の化学療法未治療例に対する治療として GC 療法は M-VAC 療法と同様に一定の臨床的有用性は期待できると判断した。また、提出された資料から、化学療法未治療例に対する本薬単独投与の臨床的位置付けは明確ではなく、推奨されるものではないと判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員より、以下の旨の意見が出された。

- ・ 米国で承認申請がなされたものの、JHGA 試験の結果解釈について米国食品医薬品局（FDA）から否定的な意見が出され、申請が取り下げられたこと（「審査報告（1）1.2 開発の経緯等」の項参照）について、FDA の検討内容を明確にする必要がある。
- ・ 日常診療では、術前又は術後補助化学療法施行例も存在するが、JHGA 試験は手術適応がない化学療法未治療例を対象とした臨床試験であり、手術が適応となる症例に対する術前又は術後補助化学療法の臨床的位置付けを示すものではないことから、JHGA 試験の対象患者を医療現場に正確に情報提供することが重要である。

米国における承認審査等の経緯は、以下のとおりである。

FDA は、JHGA 試験、M-VAC 療法と CDDP 単独投与を比較したランダム化比較試験（J Clin Oncol 1992; 10: 1066-1073）及び M-VAC 療法と CDDP、シクロホスファミド、ドキシソルビシン塩酸塩の 3 剤併用療法（CISCA 療法）を比較したランダム化比較試験（J Clin Oncol 1990; 8: 1050-1055）の成績に基づいて、GC 療法の M-VAC 療法に対する非劣性を検討した。その結果、FDA は GC 療法の M-VAC 療法に対する非劣性は認めないと結論した。

一方、米国 Eli Lilly and Company は、FDA とは異なる方法で GC 療法の M-VAC 療法に対する非劣性を検討し、その結果に基づいて、GC 療法の有効性及び安全性を主張したものの、FDA の結論は変わらなかったため、申請を取り下げた。

以上より、機構は、米国での承認審査においては、GC 療法の有効性を中心に検討がなされ、上記の結論に至ったものと理解している。

また、機構は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び当該領域に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、JHGA 試験成績（組入れ基準等を含む）が十分に理解された上で、GC 療法が適切と判断される症例についてのみ実施されることが、適正使用の面からも必要であり、添付文書の臨床成績の項や適切な情報提供用資材を用いて、JHGA 試験の試験成績（対象患者の具体的な規定を含む）を医療現場へ適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

(2) 化学療法既治療例に対する治療について

機構は、本薬単独投与及びGC 療法を含めて、化学療法既治療例を対象にOS を主要評価項目として有効性が検証された薬剤、及び医療現場において標準的な治療法として確立されている化学療法レジメンはないと理解しており、化学療法既治療例に対する本薬単独投与及びGC 療法の臨床的位置付けは、現時点では明確ではないと判断した。

専門協議において、上記機構の判断は専門委員に支持された。

2) 本薬の効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果は申請どおり「尿路上皮癌」と設定することが適切であると判断し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬の術前又は術後補助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ことが適切であると判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、申請者に効能・効果に関連する使用上の注意の項において「尿路上皮癌での本薬の術前又は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指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

3) 安全性について

機構は、尿路上皮癌におけるGC 療法の安全性については、特に腎機能障害及び血液毒性については定期的検査を行い、慎重に観察する必要があると考えるが、緊急時に対応できる医療施設において、がん化学療法の知識・経験を有する医師の管理の下では忍容可能であると判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員からは以下の意見が出された。

- ・ GC 療法による間質性肺疾患については、医療現場への適切な注意喚起・情報提供が必要である。
- ・ 適切な情報提供用資材等を用いて、JHGA 試験における検査項目・検査スケジュール等を情報提供すべきである。特に腎機能障害については、定期的な検査及び慎重な観察を実施するように注意喚起すべきである。
- ・ JHGA 試験における各コースの投与開始基準、投与間隔の調節基準、用量調節基準、休薬基準等、GC 療法施行時の様々な状況での対応方法に関する情報は、医療現場にとって有用であるため、JHGA 試験における具体的な規定や対応方法を情報提供用資材等を用いて医療現場に情報提供する必要がある。

機構は、申請者にJHGA 試験における①選択・除外基準、②本薬及びCDDP の減量、休薬及び投与延期の基準（特に、血液有害事象と腎機能異常）や③検査項目・検査スケジュール（特に腎機能の定期的な観察）、④間質性肺疾患に関する注意喚起、⑤GC 療法とM-VAC 療法との安全性プロファイルの差異については、適切な情報提供用資材等を用いて情報提供及び注意喚起を適切に実施するように指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

4) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量を「通常、成人にはゲムシタピンとして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、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断し、この機構の判断は専門委員から支持された。

また、専門委員からは、以下の旨の意見が出された。

- ・ 本用法・用量は、本薬単独投与ではなく CDDP と併用する GC 療法での用法・用量であることを、申請者は医療現場に十分に注意喚起・情報提供すべきである。
- ・ 尿路上皮癌患者では腎機能障害を有する症例が多く、CDDP の代わりにカルボプラチンが使用される可能性も考えられるが、本用法・用量は、CDDP 以外の抗悪性腫瘍薬との併用に適用されるものではない旨の注意喚起等を行うことが望ましい。

機構は、JHGA 試験においては、GC 療法の臨床上的有用性が示されており、尿路上皮癌では本薬と CDDP 以外の抗悪性腫瘍薬との併用については、有効性及び安全性並びに臨床的位置付けが明らかとなっておらず、推奨できる治療法ではないと判断している。また、機構は、がん化学療法の知識・経験を有する医師であれば、教科書、公表論文、添付文書、情報提供用資材等を参考に、本薬を用いた治療の臨床的位置付けを正確に理解し、適切な治療が実施可能と判断した。

以上より、機構は、申請者に下記の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を設定するよう指示した。また、本薬は JHGA 試験の成績に基づき GC 療法について、臨床的有用性が示されており、本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用について、有効性及び安全性は明確になっていない旨を情報提供用資材で適切に情報提供するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。なお、用法・用量について、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減量する。」と設定されていたが、通常、減量は患者ごとに患者背景（年齢等）、臨床症状、臨床検査値、副作用発現状況等の患者の状態を総合的に判断して行われることから、「なお、患者の状態により適宜減量する。」に記載整備することとした。

用法・用量:

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、患者の状態により適宜減量する。

用法・用量に関連する使用上の注意:

尿路上皮癌に本剤を使用する場合には「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。

なお、既承認用法・用量に設定されている「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。」については、注射剤の調製法に関連する内容であることから、承認事項である用法・用量からは記載を削除し、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意や適用上の注意の項等で注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

5) 製造販売後調査について

機構は、日本人尿路上皮癌患者に GC 療法を実施する場合、①通常の製造販売後の安全監視体制において、日常診療における使用実態を注意深く把握することが妥当と判断し、また②GC 療法施行例の選択は、疾患・症例背景の特徴を踏まえた上で、がん化学療法の知識・経験を有する医師が慎重に判断する必要があると考えることから、JHGA 試験の選択・除外基準等（特に腎機能に関する基準）を含めて、申請者が臨床現場に適切な情報提供及び注意喚起を行う必要があると判断した。上記の機構の判断は、専門委員より支持された。

6) その他

申請時の有効成分の一般的名称「塩酸ゲムシタビン」については、本薬の申請後の平成20年10月14日に、「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その1）（薬食審査発第0806002号 平成19年8月6日）」に基づく記載整備届が提出されており、「ゲムシタビン塩酸塩」に変更されている。

III. 総合評価

機構は、提出された申請内容については、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、がん化学療法の治療に十分な知識・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承認申請については下記の効能・効果及び用法・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、尿路上皮癌

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除）

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患者の状態により適宜減量する。~~
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。~~

[警告]（変更なし）

1. 本剤の投与は、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分以上かけて行うと、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、取消線部削除)

胆道癌の場合

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。

尿路上皮癌の場合

本剤の術前・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。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

尿路上皮癌に本剤を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。

(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こと。