

審査報告書

平成 22 年 12 月 24 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 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 6 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にゲムシタビン塩酸塩 228mg 又は 1140mg (ゲムシタビンとして 200mg 又は 1000mg) を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 22 年 8 月 31 日付薬食審査発 0831 第 4 号) に基づく申請 「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成22年12月24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 名] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 9 月 6 日

[審 査 結 果]

平成 22 年 8 月 30 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタビン塩酸塩（卵巣癌）」に関する事前評価及び提出された資料から本薬の「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌
(下線部追加)

[用法・用量] 1. 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合
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。

2. 手術不能又は再発乳癌の場合
通常、成人にはゲムシタビンとして1回 1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3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。

(下線部追加)

審査報告

平成 22 年 12 月 21 日作成

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
[申請者名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 6 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にゲムシタビン塩酸塩 228mg 又は 1140mg (ゲムシタビンとして 200mg 又は 1000mg) を含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、 <u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	1. 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、 <u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u> の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m ² を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. 手術不能又は再発乳癌の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1250mg/m ² を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3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。 (下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

海外では、ゲムシタビン塩酸塩（以下、本薬）の卵巣癌に対する開発は、1990年4月から米国において、及び同年6月から欧州において、本薬単独投与による卵巣癌患者を対象とした第II相試験（それぞれB9E-MC-JHAJ試験及びB9E-EW-E007試験）がそれぞれ開始された。その後、卵巣癌患者を対象として、本薬単独投与、又はカルボプラチン若しくはシスプラチンとの併用投与による複数の試験が実施され、1999年9月からは白金製剤を含む初回化学療法が無効であった卵巣癌患者を対象に、主要評価項目を無増悪生存期間として、本薬のカルボプラチンへの上乗せ効果を検討する第III相試験（B9E-MC-JHJQ、以下、JHJQ試験）が実施された。JHJQ試験を主要な試験成績として、米国では2005年6月に、欧州においては、ドイツで2003年8月、フランスで2007年6月、英国で2008年10月にカルボプラチンとの併用にて卵巣癌の効能追加を目的とした承認申請が行われた。本薬は、米国では、2006年7月に「Gemzar in combination with carboplatin is indicated for the treatment of patients with advanced ovarian cancer that has relapsed at least 6 months after completion of platinum-based therapy」の効能・効果で、欧州では（ドイツ：2004年5月、フランス：2009年5月、英国：2009年2月）「Gemcitabine is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic epithelial ovarian carcinoma, in combination with carboplatin, in patients with relapsed disease following a recurrence-free interval of at least 6 months after platinum-based, first-line therapy.」の効能・効果で承認された。

本邦では、1990年8月から卵巣癌患者を含む各種固形癌患者を対象とした前期第Ⅱ相試験（B9E-JE-0201試験）が、4週間を1コースとして、本薬800mg/m²を1、8及び15日目に投与する用法・用量にて実施された。本試験では、解析対象となった卵巣癌患者19例全例が白金製剤を含む複数の前治療（前治療3レジメン以上が半数以上）を受けており、奏効率は5.3%（1/19例）であった。本試験成績では、期待奏効率（20%）を大きく下回っていたことから、本試験以降は、卵巣癌における日本での開発は中断された。しかし、2007年に患者会から厚生労働大臣宛に本薬の卵巣癌の早期承認について要望書が提出されたことを受けて、申請者は開発を再開し、その後、後述のとおり医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、承認事項一部変更承認申請（以下、一部変更承認申請）に至った。

なお、本邦において、本薬は1999年3月に「非小細胞肺癌」の効能・効果にて承認されて以降、2001年4月に「膀胱癌」、2006年6月に「胆道癌」、2008年11月に「尿路上皮癌」、2010年2月に「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果が承認されている。

平成22年8月3日に開催された、厚生労働省の「第4回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、検討会議）において、以下の①～⑤の内容から本薬単独投与の白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタビン塩酸塩（卵巣癌）」（以下、公知申請の該当性報告書）が取り纏められた。

- ① 本薬単独投与トリポソーマルドキソルピシン（販売名：ドキシル注 20mg）との海外第Ⅲ相比較試験が2試験報告され（J Clin Oncol 2007; 25: 2811-8 及び J Clin Oncol 2008; 26: 890-6）、本薬単独投与が治療の選択肢となり得ることが報告されていること
- ② 本薬単独投与での白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する有効性について、国内外で一定の奏効率が認められており、白金製剤抵抗性の日本人卵巣癌患者への有効性は期待できると考えられること
- ③ 本薬単独投与時の安全性について、本邦での既承認の癌腫や海外報告と比較して、日本人卵巣癌患者において特異な有害事象や管理困難とする報告は見られていないこと
- ④ 白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対する本薬単独投与（1回投与量 800～1,250mg/m²を1、8及び15日目の4週間隔投与）での海外第Ⅱ相試験が複数報告されており、奏効率13～22%、生存期間中央値6.2～9ヵ月の治療成績が示されている（Gynecol Oncol 2003; 90: 593 等、8試験）。当該海外での使用実態、及び国内使用実態を考慮すると、本薬は近年、主に白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者を対象として単独投与で用いられていると考えられ、国内外のガイドライン等では本薬単独投与は国内外ともに、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対して標準的に用いられる薬剤の一つと位置付けられていること

公知申請の該当性報告書に基づき、平成22年8月30日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成22年8月31日付薬食審査発0831第4号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた報告書「公知申請の該当性報告書：ゲムシタビン塩酸塩（卵巣癌）」、添付文書（案）等が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書（案）について

機構は、添付文書（案）について、更に追記・修正すべき点はないと判断した。

(3) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の癌腫での安全性プロファイルと比べ、今回の承認申請において新たに注意すべき事象はなく、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、製造販売後調査や製造販売後臨床試験を承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見い出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 22 年 8 月 31 日付薬食審査発 0831 第 4 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成 22 年 8 月 30 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタビン（卵巣癌）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、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、以下の効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌

(下線部追加)

[用法・用量] 1. 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合

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。

2. 手術不能又は再発乳癌の場合

通常、成人にはゲムシタピンとして1回 1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3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。

(下線部追加)

[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。]
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)

胆道癌の場合

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。

手術不能又は再発乳癌の場合

1. 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。
2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合

本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (変更なし)

尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳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。