

## 審査報告書

平成 25 年 1 月 15 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] ① ジェムザール注射用 200mg、同注射用 1g  
② ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「ヤクルト」、同点滴静注用 1g 「ヤクルト」  
③ ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「サワイ」、同点滴静注用 1g 「サワイ」  
④ ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「NK」、同点滴静注用 1g 「NK」  
⑤ ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「ホスピーラ」、同点滴静注用 1g 「ホスピーラ」
- [一 般 名] ゲムシタビン塩酸塩
- [申 請 者 名] ① 日本イーライリリー株式会社  
② 高田製薬株式会社  
③ 沢井製薬株式会社  
④ 日本化薬株式会社  
⑤ ホスピーラ・ジャパン株式会社
- [申請年月日] ① 平成 24 年 9 月 10 日  
② 平成 24 年 9 月 26 日  
③ 平成 24 年 10 月 3 日  
④ 平成 24 年 10 月 4 日  
⑤ 平成 24 年 10 月 5 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 24 年 9 月 6 日付薬食審査発 0906 第 2 号) に基づく承認申請  
「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 25 年 1 月 15 日作成

- [販 売 名]
- ① ジェムザール注射用 200mg、同注射用 1g
  - ② ゲムシタビン点滴静注用 200mg「ヤクルト」、同点滴静注用 1g「ヤクルト」
  - ③ ゲムシタビン点滴静注用 200mg「サワイ」、同点滴静注用 1g「サワイ」
  - ④ ゲムシタビン点滴静注用 200mg「NK」、同点滴静注用 1g「NK」
  - ⑤ ゲムシタビン点滴静注用 200mg「ホスピーラ」、同点滴静注用 1g「ホスピーラ」

[一 般 名] ゲムシタビン塩酸塩

- [申 請 者 名]
- ① 日本イーライリリー株式会社
  - ② 高田製薬株式会社
  - ③ 沢井製薬株式会社
  - ④ 日本化薬株式会社
  - ⑤ ホスピーラ・ジャパン株式会社

- [申請年月日]
- ① 平成 24 年 9 月 10 日
  - ② 平成 24 年 9 月 26 日
  - ③ 平成 24 年 10 月 3 日
  - ④ 平成 24 年 10 月 4 日
  - ⑤ 平成 24 年 10 月 5 日

### [審査結果]

平成 24 年 9 月 6 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（再発・難治性悪性リンパ腫）」に関する事前評価及び提出された資料から、本薬の「再発又は難治性の悪性リンパ腫」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、再発又は難治性の悪性リンパ腫  
(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、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合  
通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m<sup>2</sup>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  $1250\text{mg}/\text{m}^2$  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)

## 審査報告

平成 25 年 1 月 9 日作成

### I. 申請品目

- [販 売 名]
- ① ジェムザール注射用 200mg、同注射用 1g
  - ② ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「ヤクルト」、同点滴静注用 1g 「ヤクルト」
  - ③ ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「サワイ」、同点滴静注用 1g 「サワイ」
  - ④ ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「NK」、同点滴静注用 1g 「NK」
  - ⑤ ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「ホスピーラ」、同点滴静注用 1g 「ホスピーラ」

[一 般 名] ゲムシタビン塩酸塩

- [申 請 者 名]
- ① 日本イーライリリー株式会社
  - ② 高田製薬株式会社
  - ③ 沢井製薬株式会社
  - ④ 日本化薬株式会社
  - ⑤ ホスピーラ・ジャパン株式会社

- [申請年月日]
- ① 平成 24 年 9 月 10 日
  - ② 平成 24 年 9 月 26 日
  - ③ 平成 24 年 10 月 3 日
  - ④ 平成 24 年 10 月 4 日
  - ⑤ 平成 24 年 10 月 5 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、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫

(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、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合  
通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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

海外においては、再発又は難治性の悪性リンパ腫患者を対象に、ゲムシタビン塩酸塩（以下、「本薬」）単独投与の第Ⅱ相試験 2 試験（ホジキンリンパ腫患者を対象とした B9E-MC-JHBP 試験、及び非ホジキンリンパ腫患者を対象とした B9E-MC-JHDM 試験）がそれぞれ 1994 年 9 月から 1998 年 3 月、及び 1994 年 9 月から 1997 年 11 月に実施されたが、Eli Lilly and Company は経済上の理由により、悪性リンパ腫に対する本薬の開発を中断した。そのため、現時点において、欧米等 6 カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）では、悪性リンパ腫に対する本薬の効能・効果は承認されていない。

本邦では、申請者による悪性リンパ腫に対する本薬の開発は行われていないが、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」、2011 年 2 月に「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」の効能・効果が承認されている。

平成 24 年 9 月 6 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及び②の内容から本薬の「再発又は難治性の悪性リンパ腫」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（再発・難治性悪性リンパ腫）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

- ① 次の内容を踏まえると、再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する治療選択肢の一つとして、本薬を含むレジメンの有効性は医学薬学上公知と判断可能と考えること。
  - 海外臨床試験において、再発又は難治性の悪性リンパ腫（ホジキンリンパ腫、皮膚悪性リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫）に対する本薬単独投与又は本薬と白金系抗悪性腫瘍剤及び副腎皮質ステロイド製剤との併用投与における有効性が示唆されており、当該試験成績等に基づき、本薬は再発又は難治性の悪性リンパ腫の治療選択肢の一つとして、国際的な教科書や海外診療ガイドラインに位置付けられていること。
  - 本邦の臨床使用実態においても本薬を含むレジメンによる完全寛解例が報告されていること。
- ② 次の内容を踏まえると、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人において再発又は難治性悪性リンパ腫に対して、本薬単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用下で、本薬 1,000mg/m<sup>2</sup> 週 1 回投与を 3 週間連続し、1 週休薬する用法・用量は管理可能と考えること。
  - 再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する海外臨床試験成績や本邦の使用実態等から、本薬 1,000mg/m<sup>2</sup>（週 1 回投与を 2 又は 3 週間連続し、1 週休薬）の単独投与又は本薬と白金系抗悪性腫瘍剤及び副腎皮質ステロイド製剤との併用投与により発現した有害事象は、いずれも悪性リンパ腫に対する他の標準的な化学療法レジメンによる有害事象又は本薬若しくは併用薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象と比較して、有害事象の種類、重症度及び発現率に大きな差異はないと考えるこ

- と。
- 申請用法・用量については、本邦における既承認の用法・用量の範囲内であり、日本人に対する一定の安全性情報は蓄積されていること。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 24 年 9 月 6 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、「再発又は難治性の悪性リンパ腫」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 24 年 9 月 6 日付薬食審査発 0906 第 2 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 24 年 9 月 6 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公知申請の該当性報告書、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、提出された添付文書（案）について、新たな注意喚起を設定する必要はないと判断した。

#### (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有害事象はなく、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、製造販売承認の取得後直ちに製造販売後調査又は臨床試験を行う必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制において情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は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 24 年 9 月 6 日付薬食審査発 0906 第 2 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 24 年 9 月 6 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（再発・難治性悪性リンパ腫）」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、再発又は難治性の悪性リンパ腫

(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、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合  
通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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。]
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] (変更なし)

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。