

平成22年8月30日

連絡先】(代表)	03-5253-1111
(審査管理課直通)	03-3595-2431
医薬食品局審査管理課 課長	成田 (内線 2733)
補佐	中山 (内線 2746)
補佐	木内 (内線 4221)

## 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

本日開催された、標記審議会におきまして、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価が行われ、当該品目について公知申請を行って差し支えないとされましたので、お知らせいたします。

なお、検討会議の報告書につきましては、別添をご参照ください。

### 記

1. カペシタビン(製品名:ゼローダ(中外製薬))

追加効能: 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

2. ゲムシタビン塩酸塩(製品名:ジェムザール(日本イーライリリー))

追加効能: がん化学療法後に増悪した卵巣癌

3. ノギテカン塩酸塩(製品名:ハイカムチン(日本化薬))

追加効能: がん化学療法後に増悪した卵巣癌

※ 追加効能は、公知申請が可能と判断された効能である。

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  
 カペシタビン  
 進行性胃癌

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：カペシタビン	
	販売名：ゼローダ錠 300	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	日本胃癌学会	
要望内容	効能・効果	<p>&lt;欧州&gt;</p> <p>Xeloda is indicated for first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinum-based regimen</p> <p>XELODA は白金製剤をベースとしたレジメンとの併用で、進行性胃癌に対する一次療法に用いられる。</p>
	用法・用量	<p>&lt;欧州&gt;</p> <p><u>Advanced gastric cancer</u>  <u>In combination with a platinum-based compound the recommended dose of Xeloda for the treatment of advanced gastric cancer is 1000 mg/m<sup>2</sup> administered twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period.</u> The first dose of Xeloda should be given on the evening of day 1 and the last dose should be given on the morning of day 15. If epirubicin is added to this regimen, the recommended dose of Xeloda is 625 mg/m<sup>2</sup> twice daily continuously. Epirubicin at a dose of 50 mg/m<sup>2</sup> should be given as a bolus on day 1 every 3 weeks. The platinum-based compound (cisplatin at a dose of 60 mg/m<sup>2</sup> (triple regimen) - 80 mg/m<sup>2</sup> (double regimen) or oxaliplatin at a dose of 130 mg/m<sup>2</sup>) should be given on day 1 as a 2-hour intravenous infusion every 3 weeks.</p> <p>Premedication to maintain adequate hydration and anti-emesis according to the cisplatin summary of product characteristics should be started prior to cisplatin administration for patients receiving the Xeloda plus cisplatin combination.</p> <p><u>進行性胃癌の白金製剤との併用における治療では、XELODA 1000 mg/m<sup>2</sup>を1日2回、14日間連日投与し、その後7日間の休薬を行う。</u> XELODA は第1日目の夕食後から第15日目の朝食後まで投与する。このレジメンにエピルビシンを加える場合は、XELODA 625 mg/m<sup>2</sup>を1日2回連日投与する。エピルビシンは50 mg/m<sup>2</sup>の投与量で、3週間ごとの第1日目に急速静注を行う。白金製剤（シスプラチンの投与量 60 mg/m<sup>2</sup> [3剤併用レジメン] ~80 mg/m<sup>2</sup> [2剤併用レジメン]、若しくはオキサリプラチンの投与量 130 mg/m<sup>2</sup>) は3週間ごとの第1日目に2時間かけて点滴静注を行う。</p>

		XELODA とシスプラチンを併用する場合は、シスプラチンの製品特性概要に従ってシスプラチン投与前に十分な水分補給と嘔吐を防止するためにプレメディケーションを実施すること。 注) 要望内容は二重下線
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考		

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### (1) 適応疾病の重篤性

以下の根拠より、「ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」に該当する。

本邦において胃癌は検診の普及、食生活の変化等による罹患率の低下と死亡率の減少にもかかわらず、依然として罹患率及び死亡率の高い癌腫の一つである<sup>1)</sup>。胃癌の罹患数は2003年の推計によると約11万人で、男性では約7万4千人と他癌腫と比べて最も多く、女性では約3万7千人と乳癌に次いで2番目に多い癌腫である。現在、日本での胃癌の5年生存率は、胃癌が発見された時点の病期(Stage)に大きく依存し、Stage Iの早期癌では90%前後と報告されているが、Stage IVの進行癌になると、17%と予後不良な疾患として、依然として治療に難渋する癌腫のひとつとなっている<sup>2)</sup>。

### (2) 医療上の有用性

以下の根拠より、「(2) 医療上の有用性についての該当性」の判断基準の「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

切除不能進行・再発胃癌に対しては第一に化学療法が推奨されるが、完全治癒は困難であり、生存期間の中央値はおよそ6~9カ月である。確立された標準療法はないものの、フッ化ピリミジン(5-FUなど)とシスプラチンを含む併用療法が標準的化学療法と考えられている<sup>2)</sup>。経口の5-FU系薬剤であるカペシタビンは、REAL-2試験<sup>3)</sup>、及びML17032試験<sup>4)</sup>の2つの無作為比較第Ⅲ相試験に基づき国内外の教科書やガイドライン等において、白金製剤を含む併用療法において用いられる旨が記載されている。

## 3. 欧米4カ国の承認状況等について

### (1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月(または米国における開発の有)	切除不能進行・再発胃癌の効能・効果については、承認されていない。 〔開発を行っていない〕(2010年6月21日現在) ※カペシタビン、シスプラチン及びトラスツズマブの併用療法について

無)	ては、トラスツズマブの HER2 陽性進行胃癌（胃食道接合部癌を含む）の効能追加として一変申請を行っている。
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>Xeloda is indicated for the adjuvant treatment of patients following surgery of stage III(Dukes' stage C) colon cancer.</p> <p>Xeloda is indicated for the treatment of metastatic colorectal cancer.</p> <p><u>Xeloda is indicated for first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinum-based regimen.</u></p> <p>Xeloda in combination with docetaxel is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of cytotoxic chemotherapy. Previous therapy should have included an anthracycline. Xeloda is also indicated as monotherapy for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of taxanes and an anthracycline-containing chemotherapy regimen or for whom further anthracycline therapy is not indicated.</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>Xeloda should only be prescribed by a qualified physician experienced in the utilisation of anti-neoplastic agents. Xeloda tablets should be swallowed with water within 30 minutes after a meal. Treatment should be discontinued if progressive disease or intolerable toxicity is observed. Standard and reduced dose calculations according to body surface area for starting doses of Xeloda of 1,250mg/m<sup>2</sup> and 1,000mg/m<sup>2</sup> are provided in tables 1 and 2, respectively.</p> <p>Recommended posology:</p> <p>Monotherapy Colon, colorectal and breast cancer Given as single agent, the recommended starting dose for Xeloda in the adjuvant treatment of colon cancer, in the treatment of metastatic colorectal cancer or of locally advanced or metastatic breast cancer is 1,250mg/m<sup>2</sup> administered twice daily (morning and evening; equivalent to 2,500mg/m<sup>2</sup> total daily dose) for 14 days followed by a 7-day rest period. Adjuvant treatment in patients with stage III colon cancer is recommended for a total of 6 months.</p> <p>Combination therapy Colon, colorectal and <u>gastric cancer</u> <u>In combination treatment, the recommended starting dose of Xeloda should be reduced to 800 – 1,000mg/m<sup>2</sup> when administered twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period, or to 625mg/m<sup>2</sup> twice daily when administered continuously.</u> The inclusion of biological agents in a combination regimen has no effect on the starting dose of Xeloda. Premedication to maintain adequate hydration and anti-emesis according to the cisplatin summary of product characteristics should be started prior to cisplatin administration for patients receiving the Xeloda plus cisplatin combination. Premedication with antiemetics according to the oxaliplatin summary of product characteristics is recommended for patients receiving the Xeloda plus oxaliplatin combination. Adjuvant treatment in patients with</p>

	<p>stage III colon cancer is recommended for a duration of 6 months.</p> <p>Breast cancer In combination with docetaxel, the recommended starting dose of Xeloda in the treatment of metastatic breast cancer is 1,250mg/m<sup>2</sup> twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period, combined with docetaxel at 75mg/m<sup>2</sup> as a 1 hour intravenous infusion every 3 weeks. Pre-medication with an oral corticosteroid such as dexamethasone according to the docetaxel summary of product characteristics should be started prior to docetaxel administration for patients receiving the Xeloda plus docetaxel combination.</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または英国における開発の有無)	2007年3月 切除不能進行・再発胃癌に係る小児の用法・用量の承認なし
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月 (または独国における開発の有無)	〃
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月 (または仏国における開発の有無)	〃
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

欧州で承認を取得するために企業により実施された海外臨床試験2試験の成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。

##### (1) 第III相試験 (ML17032 試験)<sup>4)</sup>

未治療の進行又は転移性胃癌患者を対象に、無増悪生存期間 (PFS) について、カペシタビン (以下、本剤) とシスプラチンの併用療法 (以下、XP) が5-FU とシスプラチンの併用療法 (以下、FP) に対して非劣性であることを検証することを目的とした非盲検無作為化多施設共同並行群間比較第III相試験である。本試験には、316例が登録された (XP 群: 160例 (うち157例に投与), FP 群: 156例 (うち155例に投与))。用法・用量は、XP については、3週間を1サイクルとして、1日目にシスプラチン80mg/m<sup>2</sup>を静注し、1日目の夜から15日目の朝まで

本剤1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回、2週間経口投与後1週間休薬し、少なくとも2サイクル行うこととされた。FPについては、3週間を1サイクルとして、1日目にシスプラチン80mg/m<sup>2</sup>を静注し、1日目から5日目まで5-FU 800mg/m<sup>2</sup>/日を持続静注し、少なくとも2サイクル行うこととされた。

有効性の結果、治験実施計画書で規定された主要解析において、主要評価項目である PFS について、中央値は XP 群で5.6カ月 (95%信頼区間 (CI) [4.9, 7.3カ月]), FP 群で5.0カ月 (95%CI [4.2, 6.3カ月]), FP 群に対する XP 群のハザード比 (前化学療法、性、年齢、KPS、骨転移、転移数及び血清ビリルビンを共変量とし、地域を層とした Cox 比例ハザードモデル) の点推定値は0.85, 両側95%CI上限は1.11であり、非劣性マージンとして事前に設定した1.25を下回り、有意に非劣性であることが示された (P=0.005)。また、副次評価項目である全生存期間 (OS) について、中央値は XP 群で10.5カ月 (95%CI [9.3, 11.2カ月]), FP 群で9.3カ月 (95%CI [7.4, 10.6カ月]), 奏効率について、XP 群で46.0% (95%CI [37.6, 54.7%]), FP 群で32.1% (95%CI [24.4, 40.6%]) であった。

安全性の結果、いずれかの群で発現率が5%以上であった Grade 3以上の有害事象は、好中球減少症 (XP 群, FP 群, 以下同様, 16%, 19%), 嘔吐 (7%, 8%), 口内炎 (2%, 6%), 下痢 (5%, 5%), 及び貧血 (5%, 3%) であり、発現率が10%以上の Grade 3以上の臨床検査値異常は、好中球/顆粒球減少 (27%, 25%), ヘモグロビン減少 (23%, 19%), 好中球減少 (23%, 22%), 及び白血球減少 (8%, 11%) であった。また、いずれかの群で2%以上認められた投与中止に至った有害事象は、嘔吐 (2%, 1%未満), 血小板減少症 (2%, 3%), 好中球減少症 (2%, 1%未満), 白血球減少症 (0%, 2%) 及び無力症 (1%, 3%) であった。治験薬投与期間中若しくは最終投与28日後までの期間に、XP 群の15例, FP 群の10例が死亡した。死因は、XP 群では胃癌/病勢進行8例, 心筋梗塞2例, 突然死, 自殺 (既遂), イレウス, 心不全, 及び腫瘍出血各1例であり、FP 群では胃癌/病勢進行3例, 急性呼吸窮迫症候群, 呼吸不全, 心肺不全, 心筋梗塞, 及び死亡 (注: 「DEAD ON 20-AUG-04 AT HOME SO THE CAUSE UNKNOWNED」 と報告されたため, 「死亡」として集計した。) 各1例であった。

## (2) M66302 試験<sup>5)</sup>

未治療の進行又は転移性胃癌患者44例を対象に、本剤の奏効率を検討することを目的とした非盲検多施設共同第II相試験である。用法・用量は、3週間を1サイクルとして、1,250mg/m<sup>2</sup>を1日2回2週間投与後1週間休薬し、少なくとも2サイクル行うこととされた。

有効性の結果、有効性解析対象39例中14例が部分奏効 (PR) を示し、奏効率は35.9% (95%CI [21, 53%]) (14/39例) であった。

安全性の結果、Grade 3以上の有害事象は、手足症候群 (9%), 食欲不振 (5%), 皮膚炎, 性器発疹, 下痢, 嘔吐, 腹痛, 腹水, イレウス, 上部消化管出血, 食欲減退, 発熱, 死亡 (注: 「Death」と報告され, 死因が特定されていないため, MedDRA 基本語の「死亡」として集計した。), 疲労, 貧血, 大発作痙攣, うつ, 及び自殺 (既遂) (各2%) であり; Grade 3以上の臨床検査値異常は、ナトリウム減少 (3例), リンパ球数減少及びGOT増加 (各2例), ヘモグロビン減少, GPT増加, 総ビリルビン増加, クレアチニン増加, 及び空腹時血糖値上昇 (各1例) であった。最終投与28日後までに認められた死亡は4例 (9%) であり, 死因は病勢の進行が3例, 自殺が1例であり, いずれも因果関係は否定された。

## 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

- 1) Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med.

局所進行（切除不能）又は転移性の食道癌，胃食道接合部癌及び胃癌患者を対象に， ECF 群（エピルビシン（E），シスプラチン（C）及び5-FU（F）の併用投与）， ECX 群（エピルビシン，シスプラチン及び本剤（X）の併用投与）， EOF 群（エピルビシン，オキサリプラチン及び5-FUの併用投与）， EOX 群（エピルビシン，オキサリプラチン及び本剤の併用投与）の4群を比較する第Ⅲ相試験が欧州を中心に2000年6月から2005年5月に実施された。主要評価項目はOSで，本剤併用群（ECX群 + EOX群）の5-FU併用群（ECF群 + EOF群）に対するOSの非劣性，及びオキサリプラチン併用群（EOF群 + EOX群）のシスプラチン併用群（ECF群 + ECX群）に対するOSの非劣性を，2×2比較で検証することが目的とされた。

エピルビシンは3週毎に50mg/m<sup>2</sup>を全投与群にて投与，シスプラチンは3週毎に60mg/m<sup>2</sup>をECF群及びECX群にて投与，オキサリプラチンは3週毎に130mg/m<sup>2</sup>をEOF群及びEOX群にて投与された。5-FUは200mg/m<sup>2</sup>にてECF群及びEOF群に連日投与，本剤は625mg/m<sup>2</sup>にて1日2回，ECX群及びEOX群に連日投与された。

主要評価項目であるOSに関して，各群の結果は下表のとおりであり，5-FU併用群に対する本剤併用群の非劣性（ハザード比0.86，95%CI [0.80, 0.99]）及びシスプラチン併用群に対するオキサリプラチン併用群の非劣性（ハザード比0.92，95%CI [0.80, 1.10]）が示された。

治療群	症例数 (例)	OS 中央値(カ月)
5FU 併用	508	9.6
ECF	263	9.9
EOF	245	9.3
本剤併用	494	10.9
ECX	250	9.9
EOX	244	11.2

主なGrade 3以上の有害事象は，貧血，血小板減少症，好中球減少症，発熱性好中球減少症，下痢，口内炎，手足症候群，悪心・嘔吐，末梢性ニューロパチー，嗜眠，及び脱毛であった。ECF群と比較してECX群ではGrade 3以上の好中球減少症及び手足症候群の発現頻度が高かったが，その他，本剤と5-FUの安全性プロファイルに大きな差異はなかった。無作為化割付後60日時点の死亡率については4群間で大きな差は認められなかった（ECF群：7.2% [95%CI：4.7, 11.1%，以下同様]，ECX群：5.6% [3.4, 9.3%]，EOF群：5.7% [3.4, 9.5%]，EOX群：6.1% [3.8, 10.0%]）。

- 2) Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. Ann Oncol. 2009 Apr;20(4):666-73.<sup>4)</sup>

本試験は，「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項にて記載したML17032試験と同一である。

- 3) A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY, Kim JG, Park SR, Kang WK, Shin DB, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Baek JH, Min YJ. Br J Cancer. 2008 Aug 19;99(4):584-90.<sup>6)</sup>

切除不能な進行胃癌の高齢者を対象に本剤とS-1の有効性及び安全性の比較を目的とした，無作為化多施設共同第Ⅱ相試験が韓国にて実施された。65歳以上の患者を対象として，96例が無作為化割り付けされ，Intent-to-treat解析対象は本剤群（1,250mg/m<sup>2</sup>，1日2回，2週間投与後1週間休薬）46例，S-1群（40～60mg，1日2回，4週間投与後2週間休薬）45例の計

91例であった。

主要評価項目である奏効率は本剤群及びS-1群で、それぞれ27.2% (95%CI [14.1, 40.4%]) 及び28.9% (95%CI [15.6, 42.1%]) であった。本剤群のTTP及びOSの中央値はそれぞれ4.7カ月 (95%CI [3.1, 6.4カ月]) 及び9.5カ月 (95%CI [7.8, 11.3カ月]) であり、S-1群の4.2カ月 (95%CI [1.5, 6.9カ月]) 及び8.1カ月 (95%CI [4.9, 11.4カ月]) と同程度であった。

安全性の結果、いずれかの群で発現率が5%以上であったGrade3以上の有害事象は、貧血、無力症、顆粒球減少症、食欲不振、手足症候群及び腹痛であった。口内炎と手足症候群の発現率が本剤群で高い傾向であった以外は、両群における発現率は同程度であり忍容性が認められた。治療関連死は本剤群では認められなかった。

4) Oral Fluoropyrimidines (Capecitabine or S-1) and Cisplatin as First Line Treatment in Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer: A Retrospective Study. Seol YM, Song MK, Choi YJ, Kim GH, Shin HJ, Song GA, et al. Jpn J Clin Oncol 2009;39(1)43-8<sup>7)</sup>

未治療の転移・進行再発胃癌又は胃食道接合部癌の高齢者を対象として、経口5-FU系薬剤である本剤又はS-1をシスプラチンと併用した場合の有効性と安全性を検討することを目的に、レトロスペクティブな検討が実施された。70歳以上のSP群 (S-1とシスプラチンの併用投与) 32例とXP群 (本剤とシスプラチンの併用投与) 40例が解析対象とされた。本剤は1,250mg/m<sup>2</sup>を1日2回2週間投与後1週間休薬、S-1は体表面積に応じて50~60mgを1日2回2週間投与後1週間休薬、シスプラチンは3週間毎に70mg/m<sup>2</sup>が投与された。

SP群とXP群の奏効率はそれぞれ40.6%と55%、TTP中央値はそれぞれ5.4カ月と5.9カ月、生存期間中央値はそれぞれ9.6カ月と10.8カ月であった。

安全性に関して、両群に認められたGrade3以上の有害事象は好中球減少症、貧血、無力症、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、感染であり、口内炎及び手足症候群がXP群のみで認められた。XP群で手足症候群及び下痢の発現率が高い傾向がみられたが、それ以外のGrade3以上の有害事象の発現率は同程度であった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

REAL-2試験とML17032試験の結果が公表された2006年以降の文献から、メタアナリシスの報告として本剤と5-FUを比較した文献1報と、最新の総説としてコクラン・システマティック・レビューにおける記載内容を以下に示す。

1) Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol. 2009 Sep;20(9):1529-34.<sup>8)</sup>

進行胃食道癌患者を対象に、本剤の5-FUに対する非劣性を示した2つの第Ⅲ相試験 (REAL-2試験及びML17032試験) を用いて、メタアナリシスが実施された。それぞれの試験の概要は、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」及び「5 (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載している。

両試験の計1,318例のデータを用いて、5-FU併用群 (664例) と本剤併用群 (654例) のOS及びPFSが比較検討された。その結果、5-FU併用群のOSの中央値は285日 (95%CI [265, 305日]) である一方、本剤併用群のOSの中央値は322日 (95%CI [300, 343日]) であり、本剤の5-FUに対する優越性が示された (ハザード比0.87 (95%CI [0.77, 0.98], P=0.027))。PFSについては、5-FU併用群が182日 (95%CI [167, 197日])、本剤併用群が199日 (95%CI [180, 217日]) であり、有意差は認められなかった (ハザード比0.91 (95%CI [0.81, 1.02], P=0.093))。



以上より、進行胃食道癌において本剤併用療法は 5-FU 併用療法と比較して生存期間を延長させる。

- 2) Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010, Issue 3. Art. No.: CD004064.<sup>9)</sup>

コクラン・システマティック・レビューでは、経口 5-FU プロドラッグと静注 5-FU を比較検討することを目的に、ML17032 試験のみを用いて解析が実施された。REAL-2 試験は、対象患者に扁平上皮癌が 10%程度含まれていることから、解析対象から除外されている。解析の結果、統計学的な有意差は認められないものの、静注 5-FU に対し本剤は良好な生存期間を示した (ハザード比 0.85 (95%CI [0.65, 1.11])). この結果より、十分な腎機能と服薬遵守が期待できる胃癌患者に対しては、5-FU の代替療法として本剤が使用されるべきと結論付けている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

- 1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer<sup>10)</sup>

本教科書では、胃癌領域における化学療法は単剤療法よりも併用療法が優れているとした上で、多くの併用療法の臨床試験を紹介している。そのうち、本剤を用いた臨床試験として REAL-2 試験及び ML17032 試験が引用されており、以下のとおり記載されている。

REAL-2 試験には、各群約 250 例、計 1,002 例が登録された。本試験デザインは 2×2 の比較試験である。40%の症例が胃癌であり、他は食道胃接合部又は食道癌であった。10%の症例は、食道の扁平上皮癌であった。各群間で生存期間に差は認められなかった (ECF 群：9.9 カ月、EOF 群：9.3 カ月、ECX 群：9.9 カ月、EOX 群：11.2 カ月)。1 年生存率においても、最も低い ECF 群 (37.7%) と最も高い EOX 群 (46.8%) で類似していた。著者らは、シスプラチンはオキサリプラチンで、5-FU は本剤にて代替可能と結論付けている。

Kang らは XP 群 (160 例) と FP 群 (156 例) を比較した (ML17032 試験)。XP 群は FP 群に対し、PFS で非劣性を示した (XP 群 5.6 カ月、FP 群 5.0 カ月)。OS においても有意差は認められなかった。

- 2) 新臨床腫瘍学<sup>11)</sup>

本教科書では、最近の海外からの試験として ML17032 試験が引用されており、以下のとおり記載されている。

ML17032 試験は、FP 療法に対して 5-FU を経口フッ化ピリミジン製剤の本剤 (X) に置き換えた XP 療法でも、PFS で同等の結果が得られるか検証する非劣性試験である。本試験により、XP 療法は FP 療法と同等の効果が認められることが確認され、以後の試験において FP 療法と XP 療法の investigator choice の理論背景になっている。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

- 1) NCCN ガイドライン (北米)<sup>12)</sup>

局所進行・転移性の胃癌に対する治療として、本剤は ECF 変法 (推奨レベル：Category 1)、オキサリプラチンとの併用、若しくはイリノテカンとの併用 (推奨レベル：Category 2B) にて標準的治療の一つとして推奨されている。

- 2) ESMO ガイドライン (欧州)<sup>13)</sup>

REAL-2 試験の結果において、ECF 群と比較し EOX 群にて生存期間の延長が認められる点、血栓塞栓症のリスクが低減される点、中心静脈ポートが不要な簡便な投与が可能な点から、

ECF 3 剤併用療法を実施している施設では EOX 3 剤併用療法への変更を推奨している（エビデンスグレード：IIb）。

ECX 3 剤併用療法も選択肢の一つとされている。また、5-FU を含む 2 剤併用療法は本剤を含む 2 剤併用療法にて代替可能としている（エビデンスグレード：I a）。

さらにメタアナリシスの結果より、2 剤併用療法又は 3 剤併用療法において本剤は 5-FU 静注より生存期間が優れていると述べている（エビデンスグレード：I a, 推奨グレード：A）。

### 3) 胃癌治療ガイドライン（日本胃癌学会）<sup>2)</sup>

2004 年改訂の第 2 版では、胃癌に対する標準的化学療法として、フッ化ピリミジン（5-FU 等）とシスプラチンを含む化学療法が有望であるが、国内外の臨床試験成績からも現時点で特定のレジメンを推奨することはできないと結論付けている。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

企業の説明によると、進行・再発胃癌に対する開発の経緯は以下のとおりである。

本邦では、日本ロシュ株式会社（2002 年 10 月に中外製薬株式会社と統合）により、進行・再発胃癌を対象に本剤（828mg/m<sup>2</sup>を 1 日 2 回、3 週間投与後 1 週間休薬）を単独投与する JO15152 試験（前期第 II 相試験）が 1996 年 7 月から実施され、更に、同用法・用量にて JO15793 試験（後期第 II 相試験）が 1999 年 2 月から実施された。その後、本剤の胃癌での開発を本剤単剤ではなく併用療法を中心に進めることとし、HER2 陽性進行・再発胃癌を対象とした国際共同試験の ToGA 試験には 2006 年 2 月から国内での症例登録を開始した。

### （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

(1) の項に記載したように、企業により国内で実施された 3 試験の成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。

また、本邦にて進行・再発胃癌に本剤を用いた臨床成績の公表文献については、2) 及び 3) の試験の文献が代表的なものであった。

#### 1) ToGA 試験（BO18255 試験）<sup>14)</sup>

ToGA 試験は国内からも参画した非盲検無作為化第 III 相比較試験であり、HER2 陽性の治療切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌及び胃食道接合部癌の患者を対象として、一次治療としてフッ化ピリミジン系抗がん剤（5-FU 又は本剤）とシスプラチンを併用する群（化学療法群：C 群）と、化学療法群にトラスツズマブを併用する群（トラスツズマブ併用群：H 群）の有効性及び安全性を比較した。主要評価項目は OS であり、優越性検証を目的とした。

用法・用量は、トラスツズマブ は初回 8mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を点滴静注、シスプラチンは 80mg/m<sup>2</sup>を点滴静注、5-FU は 800mg/m<sup>2</sup>/日を 5 日間持続点滴静注、本剤は 1,000mg/m<sup>2</sup>を 1 日 2 回経口で、3 週間間隔で（本剤は 2 週間投与後 1 週間休薬）投与することとされた。

登録症例数は 594 例であり、解析対象症例数は C 群 290 例（日本人 50 例）、H 群 294 例（日本人 51 例）の計 584 例（日本人 101 例）であった。

有効性の結果、OS の中央値は C 群が 11.1 カ月、H 群が 13.8 カ月、ハザード比は 0.74 (95%CI [0.60, 0.91], P=0.0046) であった。また、国内 C 群（50 例、全例本剤投与）における OS の中央値は 17.7 カ月であった。

安全性の結果、発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は血小板減少症（C 群：2%、

H群：<1%，以下同様）であり，発現率が10%以上のGrade 3以上の有害事象は好中球減少症（30%，27%），貧血（10%，12%），発現率が10%以上のGrade 3以上の臨床検査値異常は，好中球減少（C群：Grade 3；24%，Grade 4；5%，H群：Grade 3；28%，Grade 4；7%，以下同様），ヘモグロビン減少（14%，2%，16%，4%），ナトリウム減少（10%，1%，13%，1%），及び白血球減少（8%，2%，8%，3%）であった。死亡に至った有害事象は，死亡（C群：1例，H群：3例，以下同様），敗血症性ショック（2例，1例），肺炎（0例，2例），肺塞栓症（2例，0例），胆道性敗血症，急性心筋梗塞，不安定狭心症，心不全，嚥下障害，胃出血，消化管穿孔，イレウス，意識レベルの低下，血小板減少症，腫瘍随伴症候群，及び腎不全（それぞれ0例，1例），心停止，心肺停止，脳梗塞，脳血管発作，頭蓋内出血，汎血球減少症，幽門狭窄，血圧低下，及び自殺既遂（それぞれ1例，0例）であった。なお，死亡に至った有害事象のうち「死亡」とされた4例は「Death Cause Unknown」及び「Death」と報告されたため，MedDRA基本語の「死亡」として集計した。また，国内C群において，投与中止に至った有害事象は血小板減少症，プリンツメタル狭心症，聴覚障害，末梢性運動ニューロパチー，腎機能障害，及び手足症候群（各2%）であった。発現率が10%以上のGrade 3以上の有害事象は好中球減少症（40%），食欲不振（20%），貧血（16%），及び悪心（14%）であった。死亡に至った有害事象はなかった。

## 2) JO15152 試験<sup>15)</sup>

進行・再発胃癌患者（32例）を対象として，本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検前期第II相試験である。用法・用量は，828mg/m<sup>2</sup>を1日2回，朝・夕食後に3週間経口投与後1週間休薬することとされた。

有効性の結果，有効性解析対象31例中，PRが6例あり，奏効率は19.4%（95%CI[7.5, 37.5%]）であった。

安全性の結果，本剤が投与された32例全例に有害事象が発現した。投与中止に至った有害事象は5例に22件認められ，このうち2件以上認められた有害事象はGOT上昇，GPT上昇，総ビリルビン上昇，直接ビリルビン上昇，及び黄疸（各2件）であった。発現率が10%以上のGrade 3以上の有害事象は総ビリルビン上昇（21.9%），直接ビリルビン上昇（18.8%），GOT上昇，ALP上昇，及びヘモグロビン減少（各12.5%）であった。死亡に至った有害事象はなかった。

## 3) JO15793 試験<sup>16)</sup>

進行・再発胃癌患者（60例）を対象として，本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検後期第II相試験である。用法・用量は，828mg/m<sup>2</sup>を1日2回，朝・夕食後に3週間経口投与後1週間休薬することとされた。

有効性の結果，有効性評価対象55例における奏効率は25.5%（95%CI [14.7, 39.0%]）であった。

安全性の結果，本剤が投与された60例全例に有害事象が発現した。発現が2例以上の投与中止に至った有害事象は，食欲不振，及びビリルビン値上昇（各3例），血小板減少症，播種性血管内凝固症候群，手足症候群，GOT上昇，GPT上昇，ALP上昇，及び直接ビリルビン上昇（各2例）であった。発現率が10%以上のGrade 3以上の有害事象は，リンパ球減少32例（53.3%），ビリルビン値上昇18例（30%），赤血球減少及び直接ビリルビン上昇各13例（21.7%），食欲不振及びヘモグロビン減少各10例（16.7%），LDH上昇及び手足症候群各8例（13.3%），ALP上昇，血糖上昇，及びヘマトクリット値減少各6例（10.0%）であった。死亡に至った有害事象は，腹部大動脈瘤破裂及び急性心不全（各1例）であった。

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

#### 1) 切除不能進行・再発胃癌に対する海外の有効性の臨床成績

カペシタビンは、2002年12月に韓国で手術不能な進行・転移性胃癌の一次治療薬として、欧州では、2007年3月に白金製剤をベースとしたレジメンとの併用による進行性胃癌の一次治療薬として承認されており、2010年2月現在、73の国及び地域で胃癌の適応を取得している。なお、本剤は、米国では胃癌の適応を取得していないが、off-label useの償還に際し参照される compendia<sup>17)</sup>の一つである NCCN Drugs & Biologics Compendium<sup>18)</sup>に記載されており、実臨床において使用されている実態がある。

海外で切除不能進行・再発胃癌に対する承認の根拠となった主な臨床試験の有効性の成績を以下に要約した。

#### ① ML17032試験

ML17032試験は未治療の進行・再発胃癌患者を対象として、FP群及びXP群の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第Ⅲ相試験である。試験の主目的は、PFSについてFP群に対するXP群の非劣性を検証することであり、FP群に対するXP群のPFSの非劣性が示された。なお、XP群のPFSの中央値は5.6カ月、OSの中央値は10.5カ月、奏効率46.0%であった。

#### ② REAL-2試験

REAL-2試験は局所進行(切除不能)又は転移性の食道癌、胃食道接合部癌及び胃癌を対象に、2×2要因デザインとして3剤併用療法(ECF群、ECX群、EOF群、EOX群の4群)を比較した第Ⅲ相試験である。主要目的は、5-FU持続静注と本剤、及びシスプラチンとオキサリプラチンそれぞれのOSの比較である。その結果、OSに関して、5-FU併用(ECF+EOF)に対する本剤併用(ECX+EOX)の非劣性が、シスプラチン併用(ECF+ECX)に対するオキサリプラチン併用 EOF+EOX)の非劣性が示され、3剤併用療法では、シスプラチンとオキサリプラチン、及び5-FUと本剤がそれぞれ代替可能と考えられた。

#### ③ M66302試験

M66302試験は未治療の進行又は転移性胃癌患者を対象とし、本剤単剤(1,250mg/m<sup>2</sup>を1日2回)の奏効率を主要評価項目とした非盲検多施設共同の第Ⅱ相試験である。その結果、奏効率は34.1%(全例PR)であった。

#### 2) 切除不能進行・再発胃癌に対する日本人における有効性の評価

日本人の切除不能進行・再発胃癌患者に対する本剤単剤の有効性は、1,657mg/m<sup>2</sup>/日と要望内容に係る用法・用量よりも、1日用量としては低くなるものの、第Ⅱ相試験であるJO15152試験<sup>15)</sup>(奏効率:19.4%)及びJO15793試験<sup>16)</sup>(奏効率:25.5%)で示されている。また、要望内容に係る用法・用量を用いた日本人のXP療法の有効性については、国際共同第Ⅲ相試験であるToGA試験<sup>14)</sup>において、対照群ではあるがXP療法が設定されており、日本人集団での奏効率は50.0%と、患者背景の差異があり厳密な比較は困難であるもののML17032試験での奏効率46.0%と比べても、日本人において一定の有効性が得られている。ToGA試験でXP療法が投与された日本人サブグループと海外患者サブグループを比較すると、OSの中央値は17.7カ月 vs. 9.8カ月(日本人集団 vs. 海外集団、以下同様)、PFSの中央値は5.6カ月 vs. 5.3カ月であり、少なくとも日本人集団の有効性が海外集団に劣ることはない。また、患者背景の差異があり厳密な比較は困難であるもののML17032試験(OSの中央値:10.5カ月、PFSの中央値:5.6カ月)と比べても日本人で著しく劣ることはないと考えられる。

さらに、本剤及び代謝物の薬物動態に国内外で大きな差異はないと考えられる。

国内外の医療環境には一部差異がみられる。日本では、本剤と同様に経口フッ化ピリミジン製剤であるS-1が胃癌患者における標準治療とされ(新臨床腫瘍学)<sup>11)</sup>、汎用されており、

「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項の内容からも、日本人胃癌患者に対する本剤の投与は、S-1と比べてごく限られた状況と考えられる。しかし、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）では、海外の教科書やガイドライン等の記載内容、及び使用実態から判断して、本剤と白金製剤の併用療法は切除不能進行・再発胃癌に対する治療選択肢の一つとして認識されているものとする。実際、HER2陽性の胃癌を対象とした ToGA 試験において、FP 療法又は XP 療法が対照群に設定され、トラスツズマブの上乗せ効果が検証されたことを踏まえると、今後、XP 療法にトラスツズマブを併用したレジメンも、本邦の HER2陽性の胃癌に対して用いられると予想される。

以上より、検討会議では、本剤は白金製剤との併用については、日本人切除不能進行・再発胃癌患者に対して一定の有効性が期待でき、海外での承認状況や使用実態も考慮し、当該併用療法について医学薬学上公知であると判断可能と考える。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

### 1) 切除不能進行・再発胃癌に対する海外の安全性の臨床成績

海外の切除不能進行・再発胃癌に対し、本剤と白金製剤の併用で実施された主な臨床試験の安全性成績を以下に要約した。

#### ① ML17032試験

XP 療法の主な有害事象は、手足症候群、皮膚炎、下痢等であり、種類、発現頻度及び重症度にこれまでに本剤で報告されているものと大きな差異はなく、新たに懸念される事象はなかった。XP 療法と FP 療法を比較すると、手足症候群は XP 療法で発現率が高く、口内炎は FP 療法で発現率が高い等、一部の有害事象に発現率の違いが認められたが、有害事象の発現率、死亡の発現率、有害事象による治験薬の投与中止の頻度を考慮すると、XP 療法は FP 療法と同様に忍容可能であることが示された。

#### ② REAL-2試験

「5 (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項の1) で示したように、ECF 群と比較して ECX 群では Grade 3以上の好中球減少症及び手足症候群の発現頻度が高かったが、その他、本剤と5-FUの安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

### 2) 切除不能進行・再発胃癌に対する日本人における安全性の評価

本剤のシスプラチンとの併用療法の安全性については、国際共同第Ⅲ相試験である ToGA 試験の結果、「6 (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項で示したように、日本人患者において投与中止に至った有害事象の発現が多い傾向がみられているが、その他、安全性プロファイルに国内外で大きな差異は認められず、また、有害事象の種類、発現頻度及び重症度について、本剤で報告されているものと大きな差異は認められず、忍容可能と考える。

また、要望内容に係る用法・用量である2,000mg/m<sup>2</sup>/日の2週間投与後1週間休薬は既に日本においても治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌で承認され、用いられており、日本人での安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されていると考える。

以上より、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬が適切に行われるのであれば、日本人切除不能進行・再発胃癌患者に対する、本剤とシスプラチンとの併用療法については、管理可能と検討会議は考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

切除不能進行・再発胃癌における本剤の有用性は ML17032 試験及び REAL-2 試験により検証されており、本剤は既に欧州で、白金製剤をベースとしたレジメンとの併用による進行性胃癌の一次治療薬として承認されている。本項の (1) に記載したとおり、国内では、類薬である S-1 が既に標準的に用いられており、本剤の臨床的位置付けを明確にするための更なるエビデンスの蓄積が望まれる状況と考える。しかし、海外では本剤が治療選択肢の一つとして既に広く用いられており、白金製剤との併用試験である ML17032 試験及び REAL-2 試験の結果、HER2 陽性例を対象とした白金製剤とトラスツズマブとの併用による ToGA 試験の結果、及び ToGA 試験の白金製剤との併用治療群における国内症例の安全性プロファイルの結果より、本項の (1) 及び (2) で記載した内容、並びに教科書・ガイドラインの記載内容を総合的に判断した結果、本剤と白金製剤との併用の切除不能進行・再発胃癌患者に対する有用性は医学薬学上公知として判断可能と検討会議は考える。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果については、効能・効果に関連する使用上の注意とともに以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

#### 【効能・効果】

- 手術不能又は再発乳癌
- 結腸癌における術後補助化学療法
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 手術不能又は再発乳癌に対して ～ 略
2. 結腸癌における術後補助化学療法に対して ～ 略
3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して

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。

(下線部追加)

#### 効能・効果の設定（記載）の妥当性について

本剤は、海外 ML17032 試験の成績から、シスプラチンとの併用において進行・転移性胃癌患者における、一定の有用性は示されている。また、ToGA 試験の結果から、対照群ではあるが、日本人の手術不能な進行・転移性の胃又は胃食道接合部癌患者に対して、本剤とシスプラチンの併用における有用性が確認されたことから、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果を設定することは適当と、検討会議は考える。また、本剤の胃癌に対する術後補助化学療法の有効性及び安全性は確認されていないことから、添付文書の<効能・効果に関連する使用上の注意>の項に、「3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して：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。」旨の記載を加えることが適当と判断する。

### (2) 用法・用量について

用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意とともに以下の設定とするこ

とが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】

手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法にはB法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。

A法： ～ 略

B法： ～ 略

C法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。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。

体表面積	1回用量
1.36 m <sup>2</sup> 未満	1,200 mg
1.36 m <sup>2</sup> 以上1.66 m <sup>2</sup> 未満	1,500 mg
1.66 m <sup>2</sup> 以上1.96 m <sup>2</sup> 未満	1,800 mg
1.96 m <sup>2</sup> 以上	2,100 mg

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. B法について ～ 略

2. C法について

(1) C法において副作用が発現した場合には、休薬・減量を行うこと。休薬・減量の規定はB法の規定を参考にし、減量を行う際は次の用量を参考にすること。

～ 表略

(2) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。

(3) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、本剤を含むがん化学療法を実施する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

～ 脚注略

(下線部追加)

用法・用量の設定（記載）の妥当性について

本剤は既にA法（1,657mg/m<sup>2</sup>/日を3週投与・1週休薬）、B法（2,500mg/m<sup>2</sup>/日を2週投与・1週休薬）及びC法（2,000mg/m<sup>2</sup>/日を2週投与・1週休薬）の用法・用量の承認を取得している。

ML17032試験及びToGA試験において、シスプラチンとの併用による本剤のC法での有効性及び安全性が確認されたことから、治癒切除不能な進行・再発の胃癌の用法・用量としてC法を設定することが適当と検討会議は考える。また、教科書やガイドライン等の記載からも、本剤は白金製剤での使用を医学薬学上公知として判断することが適当と考えることから、用法・用量において、白金製剤との併用での使用を明示する必要があると判断した。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項から「7. 公知申請の妥当性について」の項に記載したように本剤は白金製剤との併用において、切除不能進行・再発胃癌に対して、ML17032 試験及び REAL-2 試験の結果より有用性が確認され、各種ガイドラインで治療選択肢の一つとして推奨されている。また、要望内容に係る用法・用量における国内の切除不能進行・再発胃癌患者に対しては、ToGA 試験（日本人 50 例）において、対照群ではあるが、XP 療法が設定されており、一定の有効性が確認されていることから、追加で実施すべき試験・調査等はないと考える。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

## 10. 備考

なし

## 11. 参考文献一覧

- 1) 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報サービス, がんの統計'09, 部位別がん罹患数 (2003年) 及び部位別年齢階級別がん罹患数・割合 (2003年)  
<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/1isaao000000068m-att/fig04.pdf>  
<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/1isaao000000068m-att/date04.pdf>
- 2) 胃癌治療ガイドライン 医師用. 日本胃癌学会/編 第2版 (2004年4月改訂)
- 3) Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008 Jan 3;358(1):36-46.
- 4) Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III noninferiority trial. *Ann Oncol.* 2009 Apr;20(4):666-73.
- 5) Hong YS, Song SY, Lee SI, Chung HC, Choi SH, Noh SH, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol.* 2004 Sep;15:1344-7.
- 6) Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY et al. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer.* 2008 Aug 19;99(4):584-90.
- 7) Seol YM, Song MK, Choi YJ, Kim GH, Shin HJ, Song GA, et al. Oral fluoropyrimidines (capecitabine or S-1) and cisplatin as first line treatment in elderly patients with advanced gastric cancer: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol.* 2009 Jan;39(1)43-8.



- 8) Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2009 Sep;20(9):1529-34.
- 9) Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, Issue 3. Art. No.: CD004064.
- 10) Pisters PWT, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the Stomach. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S editors : DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008; p.1043-79.
- 11) 山口研成. 胃がん. In: 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学. 第2版. 南江堂; 2009. p.483-94.
- 12) National Comprehensive Cancer Network®: NCCN clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Gastric Cancer V.2. 2010.
- 13) Jackson C, Cunningham D, Oliveira J; Gastric cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009 May;20 Suppl 4:34-6.
- 14) E. Van Cutsem, Y. Kang, H. Chung, L. Shen, A. Sawaki, F. Lordick, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). 2009 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2009;27(18s):Abstr LBA4509.
- 15) Koizumi W, Saigenji K, Ujiie S, Terashima M, Sakata Y, Taguchi T. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer. *Oncology* 2003;64:232-6.
- 16) Sakamoto J, Chin K, Kondo K, Kojima H, Terashima M, Yamamuraf Y, et al. Phase II study of a 4-week capecitabine regimen in advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2006 Feb;17(2):231-6.
- 17) McGivney WT. Medicare Recognizes NCCN Compendium. *J Natl Compr Canc Netw* 2008 Aug; 6 (7):635.
- 18) National Comprehensive Cancer Network®: NCCN Drugs & Biologics Compendium (NCCN Compendium™).

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

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ゲムシタビン塩酸塩 販売名：ジェムザール注射用 200mg、同 1g 会社名：日本イーライリリー株式会社
要望者名	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー
要望内容	効能・効果 欧州における卵巣癌に関する効能・効果 (Summary of Product Characteristics) : 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.  米国における卵巣癌に関する効能・効果 (USPI) : 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.  日本 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、 <u>卵巣癌 (追加希望)</u> 注) 要望内容は二重下線
	用法・用量 欧州における卵巣癌に関する用法・用量 (Summary of Product Characteristics) : Gemcitabine in combination with carboplatin is recommended using gemcitabine 1,000mg/m <sup>2</sup> administered on Days 1 and 8 of each 21-day cycle as a 30-minute intravenous infusion. After gemcitabine, carboplatin will be given on Day 1 consistent with a target Area under curve (AUC) of 4.0mg/ml•min. Dosage reduction with each cycle or within a cycle may be applied based upon the grade of toxicity experienced by the patient.  米国における卵巣癌に関する用法・用量 (USPI) : Gemzar should be administered intravenously at a dose of 1,000mg/m <sup>2</sup> over 30 minutes on Days 1 and 8 of each 21-day cycle. Carboplatin AUC 4 should be administered intravenously on Day 1 after Gemzar administration. Patients should be monitored prior to each dose with a complete blood count, including differential counts. Patients should have an absolute granulocyte count $\geq 1,500 \times 10^6/L$ and a platelet count $\geq 100,000 \times 10^6/L$ prior to each cycle.

		日本 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1,000mg/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。
	効能・効果及び 用法・用量以外 の要望内容(剤 形追加等)	
備考		

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

卵巣癌は、化学療法に感受性が高い癌腫の一つであり、長期間にわたり化学療法による治療が実施される。一方、卵巣癌は発見時、既に進行癌であることが多いため、再発も多く、薬剤を継続使用することで起こる耐性の問題もある。タキサン製剤であるパクリタキセル及び白金製剤であるカルボプラチンを用いた化学療法が実施されているが、両製剤が使用できない場合に十分な選択肢がなく、治療に苦慮するケースは少なくない。したがって卵巣癌に対する有益な薬剤の承認が、患者にとって新たな選択肢を提供するという観点から望まれる。

### 1. 適応疾病の重篤性

ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)

根拠:

卵巣癌の年間罹患数は7,418名(2002年)、死亡数4,435名(2006年)であり、発生者のうち約60%が死亡しており、難治性腫瘍の一つである。

### 2. 医療上の有用性

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている

根拠:

白金製剤感受性の再発卵巣癌に対して、ゲムシタビン(以下、本剤)とカルボプラチンの併用療法は、海外第Ⅲ相試験の結果に基づき、教科書(CANCER Principles & Practice of Oncology 8<sup>th</sup> edition, LWW, 2008)、ガイドライン(NCCN Practice Guidelines in Oncology v.2.2010, NCI PDQ)等に記載され広く認知されている。また、白金製剤抵抗性の卵巣癌に対しては、本剤単独投与での多くの臨床試験結果により、教科書(CANCER Principles & Practice of Oncology 8<sup>th</sup> edition, LWW, 2008)、ガイドライン(NCCN Practice Guidelines in Oncology v.2.2010, NCI PDQ)等に記載されており、有用性が認められている。

## 3. 欧米4カ国の承認状況等について

### (1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	1. 適応症及び用法 1.1 卵巣癌 ジェムザールとカルボプラチンの併用療法は、プラチナ製剤を中心と

	<p>した療法後少なくとも6ヵ月経過後に再発した進行性卵巣癌患者の治療に適応である。</p> <p><b>1.2 乳癌</b>  ジェムザールは、パクリタキセルとの併用で、アントラサイクリンを含む補助化学療法後に再発した転移性の乳癌患者に対する第一選択療法として適応される（アントラサイクリン系薬剤が臨床的に禁忌の場合を除く）。</p> <p><b>1.3 非小細胞肺癌</b>  ジェムザールは、シスプラチンとの併用で、手術不能な局所進行性（ステージⅢA又はⅢB）又は転移性（ステージⅣ）の非小細胞肺癌に対する第一選択療法として適応される。</p> <p><b>1.4 膵臓癌</b>  ジェムザールは、局所進行性（切除不能なステージⅡ又はⅢ）又は転移性（ステージⅣ）の膵臓の腺癌に対する第一選択療法として適用される。ジェムザールは、5-FUによる治療後の患者に対しても適応される。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>																
<p>用法・用量</p>	<p><b>2. 用量及び用法</b>  ジェムザールは、静脈内投与専用である。ジェムザールは、外来で投与することもできる。</p> <p><b>2.1 卵巣癌</b>  <u>ジェムザールは、21日サイクルの1日目及び8日目に1,000mg/m<sup>2</sup>を30分以上かけて静脈内投与する。1日目のジェムザール投与後、カルボプラチンAUC<sub>4</sub>を静脈内投与する。患者は、各投与前に、白血球分画を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。患者は、各サイクル開始前に、顆粒球数及び血小板数が各々1,500 x 10<sup>6</sup>/L以上及び100,000 x 10<sup>6</sup>/L以上であること。</u></p> <p><b>用量調整</b>  <u>治療サイクル内での血液毒性によるジェムザールの用量調整は、投与8日目に測定した顆粒球及び血小板数に基づくものとする。骨髄抑制が認められた場合は、ジェムザールの用量を表1の基準に従って変更すること。</u></p> <p>表1: カルボプラチン併用時におけるジェムザールの8日目の減量に関する基準</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="border: none;">顆粒球数 (x 10<sup>6</sup>/L)</th> <th style="border: none;">血小板数 (x 10<sup>6</sup>/L)</th> <th style="border: none;">規定投与量に対する 用量の割合 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border: none;">≥1,500</td> <td style="border: none;">かつ</td> <td style="border: none;">≥100,000</td> <td style="border: none;">100</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">1,000-1,499</td> <td style="border: none;">及び/又は</td> <td style="border: none;">75,000-99,999</td> <td style="border: none;">50</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">&lt;1,000</td> <td style="border: none;">及び/又は</td> <td style="border: none;">&lt;75,000</td> <td style="border: none;">休薬</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>一般的に、悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性（グレード3又は4）に対しては、担当医師の判断に基づき、ジェムザールを中止するか、50%減量する必要がある。カルボプラチンの用量調整については、製品情報を参照のこと。</u></p> <p>その後のサイクル内におけるジェムザールとカルボプラチンの併用</p>	顆粒球数 (x 10 <sup>6</sup> /L)		血小板数 (x 10 <sup>6</sup> /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)	≥1,500	かつ	≥100,000	100	1,000-1,499	及び/又は	75,000-99,999	50	<1,000	及び/又は	<75,000	休薬
顆粒球数 (x 10 <sup>6</sup> /L)		血小板数 (x 10 <sup>6</sup> /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)														
≥1,500	かつ	≥100,000	100														
1,000-1,499	及び/又は	75,000-99,999	50														
<1,000	及び/又は	<75,000	休薬														

療法の用量調整は、観察された毒性に基づくものとする。その後のサイクル内で以下に示す血液毒性が認められる場合は、ジェムザールの投与1日目と8日目の用量を800mg/m<sup>2</sup>に減量することとする。

- ・顆粒球数<500 x 10<sup>6</sup>/Lが5日を超えて継続した場合
- ・顆粒球数<100 x 10<sup>6</sup>/Lが3日を超えて継続した場合
- ・発熱性好中球減少
- ・血小板数<25,000 x 10<sup>6</sup>/L
- ・毒性発現のために1週以上サイクルが遅延した場合

初回用量減量後に上記の毒性のいずれかが再度認められた場合は、その後のサイクルではジェムザール800mg/m<sup>2</sup>を1日目に投与すること。

## 2.2 乳癌

ジェムザールは、21日サイクルの1日目及び8日目に1,250mg/m<sup>2</sup>を30分以上かけて静脈内投与する。パクリタキセルは、1日目のジェムザール投与前に175mg/m<sup>2</sup>を3時間かけて静脈内投与する。患者は、各投与前に、白血球分画を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。患者は、各サイクル開始前に、顆粒球数及び血小板数が各々1,500 x 10<sup>6</sup>/L以上及び100,000 x 10<sup>6</sup>/L以上であること。

### 用量調整

血液毒性によるジェムザールの用量調整は、投与8日目に測定した顆粒球及び血小板数に基づくものとする。骨髄抑制が認められた場合は、ジェムザールの用量を表2の基準に従って変更すること。

表2：パクリタキセル併用時におけるジェムザールの8日目の減量に関する基準

顆粒球数 (x 10 <sup>6</sup> /L)		血小板数 (x 10 <sup>6</sup> /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)
≥1,200	かつ	>75,000	100
1,000-1,199	又は	50,000-75,000	75
700-999	かつ	≥50,000	50
<700	又は	<50,000	休業

一般的に、脱毛及び悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性（グレード3又は4）に対しては、担当医師の判断に基づき、ジェムザールを中止するか、50%減量する必要がある。パクリタキセルの用量調整については、製品情報を参照のこと。

## 2.3 非小細胞肺癌

2種の投与方法が検討されているが、最適な投与方法は未だに確立されていない〔臨床試験（14.3）を参照〕。4週スケジュールは28日サイクルで、1日目、8日目及び15日目にジェムザール1,000mg/m<sup>2</sup>を30分以上かけて静脈内投与する。シスプラチンは1日目のジェムザール投与後、100mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与する。3週スケジュールは21日サイクルで、1日目及び8日目にジェムザール1,250mg/m<sup>2</sup>を30分以上かけて静脈内投与する。シスプラチンは1日目のジェムザール投与後、100mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与する。シスプラチンの投与及び水分補給の基準に関しては、製品情報を参照のこと。

### 用量調整

血液毒性による用量調整が、ジェムザールならびにシスプラチンについて必要となる場合がある。血液毒性によるジェムザールの用量調整

は、投与日に測定した顆粒球及び血小板数に基づくものとする。ジェムザールの投与を受ける患者は、各投与前に、分画及び血小板数を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。骨髄抑制が認められた場合は、表3の基準に従って治療を変更するか休薬すること。シスプラチンの用量調整については、製品情報を参照のこと。一般的に、脱毛及び悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性（グレード3又は4）に対しては、担当医師の判断に基づき、ジェムザールとシスプラチンの併用投与を中止するか、50%減量する必要がある。シスプラチンとの併用投与の期間は、血清クレアチニン、血清カリウム、血清カルシウム、血清マグネシウムを注意深くモニタリングすること（ジェムザールとシスプラチンの併用でのグレード3又は4の血清クレアチニン毒性は5%であり、これに対してシスプラチン単独では2%である）。

#### 2.4 膵臓癌

ジェムザールは、最長7週まで（又は毒性のため用量の減量又は中止を余儀なくされるまで）週1回1,000mg/m<sup>2</sup>を30分以上かけて静脈内投与し、その後、1週の休薬期間を設ける。これ以降のサイクルでは、4週ごとに、連続3週にわたって週1回の静脈内投与を行う。

##### 用量調整

患者の血液毒性の程度に基づいて用量を調整する〔警告及び使用上の注意（5.2）を参照〕。女性ならびに高齢者においては、クリアランスが低下し、女性では次のサイクルへ進行することができない場合が多い〔警告及び使用上の注意（5.2）並びに臨床薬理（12.3）を参照〕。ジェムザールの投与を受ける患者は、投与前に、分画及び血小板数を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。骨髄抑制が認められた場合、表3の基準に従って投与量を変更するか休薬すること。

表3：用量減量に関する基準

顆粒球数 (x 10 <sup>6</sup> /L)		血小板数 (x 10 <sup>6</sup> /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)
≥1,000	かつ	≥100,000	100
500-999	又は	50,000-99,999	75
<500	又は	<50,000	休薬

投与開始前に、トランスアミナーゼ及び血清クレアチニンを含む腎機能及び肝機能の臨床検査を行い、その後も定期的に評価を実施する必要がある。著しい腎又は肝機能低下を示す患者については、明確な推奨用量を設定するための臨床試験からの情報が不十分であるため、こういった患者にジェムザールを投与する場合は、慎重に投与すること。

ジェムザール療法の全サイクルを完了した患者に対しては、顆粒球数（AGC）及び血小板最低値（Nadir）が各々1,500 x 10<sup>6</sup>/L及び100,000 x 10<sup>6</sup>/Lを超えており、非血液毒性がWHOグレード1を超えないことを前提として、次のサイクルの用量を25%増加することができる。患者が次のサイクルでジェムザールの増加した用量で許容することができれば、再び、顆粒球数（AGC）及び血小板最低値が各々1,500 x 10<sup>6</sup>/L及び100,000 x 10<sup>6</sup>/Lを越えており、非血液毒性がWHOグレード1を超え

	<p>ないことを前提として、次のサイクルの用量を20%増加することができる。</p> <p>なお、CCDSによると小児に関しては有効性・安全性に関する十分なエビデンスがないとされている。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	2006年7月
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p><b>4.1 適応症</b></p> <p>ゲムシタビンは、シスプラチンとの併用により、局所進行性又は転移性膀胱癌の治療に適応である。</p> <p>ゲムシタビンは、局所進行性又は転移性膵臓癌の患者の治療に適応である。</p> <p>ゲムシタビンは、シスプラチンとの併用により、局所進行性又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の患者に対する初回化学療法として適応である。高齢患者又はPerformance Status（PS）2の患者に対しては、ゲムシタビン単剤療法も検討すること。</p> <p><u>ゲムシタビンは、局所進行性又は転移性上皮卵巣癌の患者では、カルボプラチンとの併用により、無再発期間がプラチナ製剤を中心とした初回化学療法後6ヵ月以上の患者の治療に適応である。</u></p> <p>ゲムシタビンは、切除不能な局所進行性又は転移性乳癌の患者では、パクリタキセルとの併用により、術前／術後補助化学療法後に再発した患者の治療に適応である。臨床的に禁忌でない場合、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法後の患者を対象とすること。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p><b>4.2 用量及び用法</b></p> <p>ゲムシタビンは、がん化学療法に十分な能力を有する医師のみが処方すること。</p> <p>推奨用量</p> <p><b>膀胱癌</b> <b>併用療法</b></p> <p>ゲムシタビンの推奨用量は1,000mg/m<sup>2</sup>であり、30分かけて静脈内投与する。シスプラチンとの併用においては、この用量を28日サイクルの1日目、8日目及び15日目に投与する。28日サイクルの1日目のゲムシタビン投与後又は2日目にシスプラチンの推奨用量70mg/m<sup>2</sup>を投与する。以降、この4週のサイクルを繰り返す。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。</p>

### 膀胱癌

ゲムシタビンの推奨用量は  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  であり、30 分かけて静脈内投与する。この投与を週 1 回、7 週繰り返す、その後、1 週の休薬期間を設ける。これ以降のサイクルでは、4 週ごとに 3 週連続して週 1 回の投与を行う。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。

### 非小細胞肺癌

#### 単剤療法

ゲムシタビンの推奨用量は  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  であり、30 分かけて静脈内投与する。この投与を週 1 回、3 週行い、その後、1 週の休薬期間を設ける。以降、この 4 週サイクルを繰り返す。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。

#### 併用療法

ゲムシタビンの推奨用量は  $1,250\text{mg}/\text{m}^2$  であり、21 日の治療サイクルの 1 日目及び 8 日目に 30 分かけて静脈内投与する。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。シスプラチンは、3 週に 1 回、 $75\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$  の用量範囲で投与する。

### 乳癌

#### 併用療法

ゲムシタビンとパクリタキセルの併用が推奨されており、パクリタキセル ( $175\text{mg}/\text{m}^2$ ) は、21 日サイクルの 1 日目におよそ 3 時間かけて静脈内投与し、次いで 1 日目及び 8 日目にゲムシタビン ( $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ ) を 30 分かけて静脈内投与する。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。ゲムシタビンとパクリタキセルの併用投与開始前の患者の顆粒球数は、 $1,500 (\times 10^6/\text{L})$  以上であること。

### 卵巣癌

#### 併用療法

ゲムシタビンとカルボプラチンの併用が推奨されており、21 日サイクルの 1 日目及び 8 日目にゲムシタビン  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  を 30 分かけて静脈内投与する。1 日目のゲムシタビン投与後、カルボプラチンを  $\text{AUC}4.0\text{mg}/\text{mL} \cdot \text{分}$  となるよう投与する。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。

#### 毒性モニタリング及び毒性に起因する用量調整

##### 非血液毒性に起因する用量調整

非血液毒性を検出するために、定期的に腎機能検査及び肝機能検査を実施すること。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。一般的に、悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性（グレード 3 又は 4）の場合、治療担当医師の判断に基づいてゲムシタビン治療を中断又は減量する。毒性が消失したと医師が判断するまで投与を中断する。

併用療法におけるシスプラチン、カルボプラチン及びパクリタキセル



の用量調整については、それぞれの薬剤の製品特性概要を参照のこと。

**血液毒性に起因する用量調整**

**サイクル開始時**

すべての適応症に関して、各投与前に、患者の血小板数及び顆粒球数をモニタリングすること。サイクル開始前の患者の顆粒球数は 1,500 ( $\times 10^6/L$ ) 以上、血小板数は 100,000 ( $\times 10^6/L$ ) 以上であること。

**サイクル内**

以下の表に従ってサイクル内のゲムシタビンの用量調整を行う。

**単剤療法又はシスプラチンとの併用療法における、膀胱癌、非小細胞肺癌及び膵臓癌に対するサイクル内のゲムシタビンの用量調整**

顆粒球数 ( $\times 10^6/L$ )	血小板数 ( $\times 10^6/L$ )	ジェムザールの標準用量に対する割合 (%)
> 1,000	及び > 100,000	100
500-1,000	又は 50,000-100,000	75
< 500	又は < 50,000	スキップ*

\*スキップした治療は、顆粒球数が 500 ( $\times 10^6/L$ ) 以上かつ血小板数が 50,000 ( $\times 10^6/L$ ) に達するまでサイクル内で再開しないこと。

**パクリタキセルとの併用療法における、乳癌に対するサイクル内のゲムシタビンの用量調整**

顆粒球数 ( $\times 10^6/L$ )	血小板数 ( $\times 10^6/L$ )	ジェムザールの標準用量に対する割合 (%)
$\geq 1,200$	及び > 75,000	100
1,000- < 1,200	又は 50,000-75,000	75
700- < 1,000	及び $\geq 50,000$	50
< 700	又は < 50,000	スキップ*

\*スキップした治療はサイクル内で再開しないこと。顆粒球数が 1,500 ( $\times 10^6/L$ ) 以上かつ血小板数が 100,000 ( $\times 10^6/L$ ) に達したら、次のサイクルの 1 日目に治療を開始する。

**カルボプラチンとの併用療法における、卵巣癌に対するサイクル内のゲムシタビンの用量調整**

顆粒球数 ( $\times 10^6/L$ )	血小板数 ( $\times 10^6/L$ )	ジェムザールの標準用量に対する割合 (%)
> 1,500	及び $\geq 100,000$	100
1000-1,500	又は 75,000-100,000	50
< 1000	又は < 75,000	スキップ*

\*スキップした治療はサイクル内で再開しないこと。顆粒球数が 1,500 ( $\times 10^6/L$ ) 以上かつ血小板数が 100,000 ( $\times 10^6/L$ ) に達したら、次のサイクルの 1 日目に治療を開始する。

**以降のサイクルにおける、血液毒性に起因する減量 (すべての適応症の場合)**

以下の血液毒性が認められた場合には、当初サイクルの開始用量の 75%までゲムシタビン用量を減量すること。

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>顆粒球数<math>&lt;500 \times 10^6/L</math>が5日を超えて継続した場合</u></li> <li>• <u>顆粒球数<math>&lt;100 \times 10^6/L</math>が3日を超えて継続した場合</u></li> <li>• <u>発熱性好中球減少</u></li> <li>• <u>血小板数<math>&lt;25,000 \times 10^6/L</math></u></li> <li>• <u>毒性発現のために1週以上サイクルが遅延した場合</u></li> </ul> <p>なお、CCDSによると小児に関しては有効性・安全性に関する十分なエビデンスがないとされている。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	2009年2月
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または独国における開発の有無）	2004年5月
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または仏国における開発の有無）	2009年5月
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

<p>海外で実施された臨床試験9試験の要約として以下の内容が企業から示されている。</p> <p>1) 本剤単独投与  <u>B9E-EW-E007 試験</u>  進行上皮性卵巣癌患者を対象として、ゲムシタピン（以下、本剤）の有効性を確認し、また毒性の特徴を評価することを目的とした第II相試験であった。本治験は初期試験及び継続試験で実施した。初期試験において、2種類までの化学療法レジメンでの前治療歴のある患者51例に本剤 <math>800\text{mg}/\text{m}^2</math> を週1回3週連続投与し、4週目を休薬した。継続試験においては、化学療法未治療患者35例に本剤 <math>1,250\text{mg}/\text{m}^2</math> を週1回3週連続投与し、4週目を休薬した。初期試験において、4例が治験中に死亡し、死因は原疾患進行、低カリウム血症による心停止、胃腸出血、肺梗塞各1例であった。継続試験においては、1例が頭蓋内出血のために治験中に死亡した。本治験の初期試験で認められたWHOグレード3の毒性は、好中球減少、白血</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、悪心／嘔吐、疼痛であり、グレード 4 の毒性は好中球減少、血小板減少であった。継続試験で認められた WHO グレード 3 毒性は、好中球減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、悪心／嘔吐、肺\*、心機能\*、脈拍\*、発熱、意識状態\*であり、グレード 4 の毒性は好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、クレアチニン増加であった。継続試験では、5 例が有害事象のために治験を中止し、内訳は腎機能障害 2 例、浮腫、発熱、血尿各 1 例であった。初期試験では、37 例が有効性解析の適格例であり、最終奏効率は 21.6% (95%信頼区間 (CI) [9.8, 38.2%]) であった。継続試験では、29 例が有効性解析の適格例であり、最終奏効率は 17.2% (95%CI [5.9, 35.8%]) であった。

\*: WHO toxicity scale グレード 3 - 「肺：安静時呼吸困難」、「心機能：心不全・治療により奏効」、「脈拍：多元性心室性期外収縮」、「意識状態：50%以上が嗜眠状態」

#### B9E-MC-JHBU 試験

2 レジメンの前化学療法歴のある進行及び再発の上皮性卵巣癌患者 26 例を対象として、奏効率の検討を主要目的とした本剤単独投与の第 II 相試験であった。本剤は 28 日を 1 コースとし、1、8 及び 15 日目に 1,000mg/m<sup>2</sup> を点滴静注し、最大 8 コースまで投与した。有効性評価例 25 例のうち部分奏効 (PR) は 2 例、奏効率は 8% (95%CI [1, 26%]) であった。完全奏効 (CR) はなく、不変 (SD) は 8 例 (32%)、悪化 (PD) は 11 例 (44%) であった。安全性について、有害事象のため治験を中止した患者はなく、原疾患による死亡が 1 例認められた。WHO グレード 3 の毒性は、好中球減少、白血球数減少、便秘、悪心／嘔吐及び意識状態\*であり、グレード 4 の毒性は、好中球減少であった。

\*: WHO toxicity scale グレード 3 - 「意識状態：50%以上が嗜眠状態」

#### B9E-UT-0026 試験

白金製剤ベースの前化学療法歴のある進行上皮性卵巣癌患者 40 例を対象とし、奏効率の検討を主要目的とした本剤単独投与の第 II 相試験であった。本剤は、28 日を 1 コースとし、1、8 及び 15 日目に 1,250mg/m<sup>2</sup> を点滴静注した。有効性評価例 38 例のうち CR 2 例、PR 5 例であり、奏効率は 18.4% (95%CI [7.7, 34.3%]) であった。安全性について、死亡が 3 例認められ、2 例は原疾患、1 例は肺塞栓症によるものであった。有害事象のため 2 例（無力症、腸閉塞各 1 例）が治験を中止した。また、WHO グレード 3 の毒性として、顆粒球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、ALP 上昇、悪心／嘔吐、便秘、発熱及び脱毛が認められた。グレード 4 の毒性はなかった。

#### B9E-FP-0027 試験

白金製剤ベースのみの前化学療法歴のある再発進行卵巣癌患者 38 例を対象として、奏効率の検討を主要目的とした本剤単独投与の第 II 相試験であった。本剤は、28 日を 1 コースとし、1、8 及び 15 日目に 1,200mg/m<sup>2</sup> を点滴静注し、最大 8 コースまで投与した。有効性評価例 36 例のうち、CR が 2 例、PR が 3 例であり、奏効率は 14% (95%CI [4.7, 29.5%]) であった。不変は 17 例、悪化は 8 例であった。安全性について、死亡が 2 例認められ、死因は心停止、全身カンジダ感染症による敗血症性ショック各 1 例であった。有害事象のため 4 例（発熱、肺水腫、肺線維症（薬剤性肺炎）及び閉塞性症候群（薬剤関連性あり））が治験を中止した。また、WHO グレード 4 の毒性は、好中球減少、貧血及び肺毒性であった。グレード 3 の毒性は、好中球減少、白血球減少、血小板減少、貧血、悪心／嘔吐、毛髪\*、疼痛、肺\*及び意識状態\*の毒性であった。

\*: WHO toxicity scale グレード 3 - 「毛髪：完全な脱毛（回復し得る）」、「肺：安静時呼吸困難」、「意識状態：50%以上が嗜眠状態」

#### B9E-MC-JHAI 試験

2 レジメン以上の前化学療法歴のある再発及び／又は転移性卵巣癌患者 21 例を対象として、

本剤の奏効率の確認及び毒性の評価を目的とした第Ⅱ相試験であった。本剤は、 $800\text{mg}/\text{m}^2$ を週1回3週連続投与し、4週目を休薬した。本試験において、本剤が投与された21例で腫瘍縮小効果は認められなかった。WHOのグレード3及び4の貧血、顆粒球減少及び血小板減少は、それぞれ23.8%、19.1%、19.0%の患者で報告された。また、8例(38.1%)は1回以上の赤血球輸血を受けた。最も高頻度に報告された有害事象は悪心及び嘔吐であり、無力症が52.4%の患者で報告された。死亡及び投与中止に関する情報は不明である。

#### B9E-MC-JHFH 試験

進行又は白金製剤抵抗性のミューラー管由来癌患者28例を対象として、本剤の奏効率を確認する目的の第Ⅱ相試験であった。本剤は28日を1コースとし、初回用量 $2,000\text{mg}/\text{m}^2$ を週1回3週連続で静脈内投与後4週目を休薬し、最大6コースまで投与した。本剤の最高投与量は $2,689\text{mg}/\text{m}^2$ であった。本治験の組み入れ患者のうち25例が有効性解析対象例で、PRは4例(16%)であった。有害事象により治験を中止したのは2例で、中止理由は健忘及び悪心各1例であった。10例(35.7%)以上で報告された treatment emergent sign and symptoms (TESS)は、悪心、インフルエンザ様症状、発熱、無力症、発疹、嘔吐、下痢、疼痛、血小板減少、及び咳の増加であった。死亡に関する情報は不明である。

#### 2) カルボプラチンとの併用投与

##### B9E-MC-JHQJ 試験

白金製剤をベースとする初回化学療法の終了後6ヵ月以上経過して再発した進行上皮性卵巣癌患者356例を対象とした本剤とカルボプラチン併用投与(GCb群)とカルボプラチン単独投与(Cb群)の非盲検無作為化第Ⅲ相群間比較試験である。1コースを21日として、GCb群は1及び8日目に本剤 $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ 及び1日目にカルボプラチンAUC 4.0を静脈内投与し、Cb群には1日目にカルボプラチンAUC 5.0を静脈内投与した。主要評価項目である無増悪期間(TtPD: 無作為割付日から病態の悪化又はあらゆる原因による死亡日までの期間)について、中央値はGCb群8.6ヵ月(95%CI [8.0, 9.7ヵ月])、Cb群5.8ヵ月(95%CI [5.2, 7.1ヵ月])であり投与群間に有意差を認めた。また、副次評価項目である生存期間について、中央値はGCb群18.0ヵ月(95%CI [16.2, 20.0ヵ月])、Cb群17.3ヵ月(95%CI [15.2, 19.3ヵ月])であり、投与群間に有意差は認められなかった。治験期間中の死亡はGCb群4例(原病死2例、心呼吸停止及び敗血症各1例)、Cb群3例(原病死2例、気管支吸引1例)に認められ、GCb群の1例(敗血症)が治験薬との因果関係が否定できないとされた。投与中止に至った有害事象はGCb群19例及びCb群17例で発現し、両群で3例以上に認められた事象は好中球減少症(GCb群7例、Cb群6例)、及び薬物過敏症(両群各3例)であった。本治験において認められたグレード3及び4の血液毒性は、両投与群で好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少であったが、GCb群で発現率が高かった。グレード4の非血液毒性は、GCb群では血液/骨髄系、アレルギー反応/過敏症、疲労及び感染、Cb群ではアレルギー反応/過敏症、嘔吐及び呼吸困難であった。複数例で認められたグレード3の非血液毒性は、GCb群では便秘、悪心、嘔吐、発熱性好中球減少症、感覚性ニューロパチー及び呼吸困難、Cb群ではアレルギー反応/過敏症、疲労、便秘、悪心、感覚性ニューロパチー、嘔吐、腹痛及び呼吸困難であった。

##### B9E-MC-JHRW 試験

進行上皮性卵巣癌患者40例を対象として、本剤/カルボプラチン併用投与時の奏効率を検討する多施設共同非盲検非無作為化第Ⅱ相試験であった。全例が白金製剤を含む1次化学療法を施行終了後、6ヵ月以上を経過して再発した患者であった。本剤 $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を週1回2週連続(1及び8日目)静脈内投与し、次の1週は休薬した。カルボプラチンは1日目の本剤投与後、目標AUCを4.0とする用量を投与した。画像データが評価された患者38例の奏効率は47.4%(95%CI [31, 64.2%])であった。本治験中に死亡例は認められなかった。4例が、治験薬との関連があるとみなされた非重篤な有害事象のために治験を中止し、その内訳は血

小板減少/血小板数減少 2 例、好中球減少及び顆粒球減少各 1 例であった。臨床検査値毒性について、グレード 4 の毒性は、好中球減少及び血小板減少、グレード 3 の毒性は好中球減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少及びクレアチニン上昇であった。臨床検査値以外の毒性については、グレード 4 の毒性は認められず、グレード 3 の毒性は好中球減少を伴った感染、発熱性好中球減少症、食欲不振、胃炎、鼻出血、腹痛、悪心及び嘔吐であった。

#### B9E-SB-O026 試験

前治療として白金製剤を含む化学療法施行後、無治療期間が 6 ヶ月以上の卵巣癌患者 25 例を対象として、2 次化学療法としての本剤とカルボプラチン併用投与の用量依存性及び投与量規制毒性を検討することを目的とした第 I / II 相試験であった。本剤 800mg/m<sup>2</sup> から 1,200mg/m<sup>2</sup> まで漸増して、1 及び 8 日目に 30 分かけて静脈内投与した。カルボプラチンの計画投与量は、AUC 5.0 (mg/mL/分) で 1 日目の本剤点滴静注後に投与することとしたが、用量レベル 1 (本剤 800mg/m<sup>2</sup>) 及び 2 (本剤 1,000mg/m<sup>2</sup>) で認められた臨床検査値毒性の報告後、カルボプラチンの投与量は AUC 4.0 に減量した。治験実施計画書の最大耐用量 (MTD) の定義は満たさなかった。しかしながら、用量レベル 1 と 2 の両方で 2 コース以降において高度の血小板減少が発現したため、21 日を 1 コースとして 1 及び 8 日目に本剤 1,000mg/m<sup>2</sup> を投与し、1 日目の本剤投与後にカルボプラチン AUC 4.0 を投与する用量レベル 2a を推奨用量とした。本治験中に治験薬と関連のある死亡例はなかった。グレード 3 以上の臨床検査値毒性は好中球減少、白血球減少、血小板減少、及び貧血であった。グレード 3 以上の臨床検査値以外の毒性は便秘、疼痛、呼吸困難、浮腫、感染、及び過敏症であった。最良抗腫瘍効果 (CR/PR) が 16 例中 10 例に認められ、奏効率 62.5% (95%CI [35.4, 84.8%]) であった。

## 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

#### <海外文献>

##### 本剤単独投与

- Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, Wang Y, Scribner DR Jr, Marciniack M, Naumann RW, Secord AA.: Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. J Clin Oncol. 2007;25(19):2811-2818<sup>1)</sup>

本試験は、米国の 44 施設にて実施された多施設共同、無作為化、非盲検、第 III 相比較試験であり、白金製剤抵抗性の卵巣癌に対する本剤とリポソーマルドキソルビシン (PLD) での log-rank 検定による無増悪生存期間 (PFS) の比較を主目的として実施された。前化学療法は 2 レジメンまで可とされた (結果的に、99% の症例がタキサン製剤による治療歴を有していた)。白金製剤を含む前治療終了後、6 ヶ月以内に再発した進行上皮性卵巣癌患者全 195 例が無作為に割付けられた (本剤群: 99 例、PLD 群: 96 例)。本剤は 1,000mg/m<sup>2</sup> 週 1 回投与を 2 週連続後 1 週休業し、PLD は 50mg/m<sup>2</sup> が 4 週に 1 回投与された。各群の投与は PD 又は投与中止が必要な毒性発現まで行い、その後可能な場合は、割付けられた群と異なる群の薬剤を投与することとされた。

主要評価項目である PFS について両群間で統計学的に有意な差は認められなかった (PFS 中央値は本剤群 3.6 ヶ月、PLD 群 3.1 ヶ月、p=0.87)。また、副次的評価項目である生存期間

と治療成功期間 (TTF) の中央値についても、統計学的に有意な差は認められなかった (生存期間中央値は本剤群 12.7 ヶ月、PLD 群 13.5 ヶ月。TTF 中央値は本剤群 2.7 ヶ月、PLD 群 2.5 ヶ月)。奏効率について Fisher の直接確率検定により比較を行った結果、統計学的に有意な差は認められなかった (本剤群 9.2%、PLD 群 11.7%、 $p=0.772$ )。

毒性の発現率を Fisher の直接確率検定により比較を行った結果、PLD 群でのみグレード 2 及び 3 の手足症候群が 19/96 例にみられ、またグレード 2 及び 3 の粘膜炎の発現が本剤群の 3/99 例に比し PLD 群では 15/96 例と有意に高かった ( $p=0.003$ )。一方、本剤群では、グレード 2~4 の便秘 ( $p=0.004$ )、グレード 2~4 の悪心及び嘔吐 ( $p=0.008$ )、グレード 2~4 の疲労 ( $p=0.043$ )、グレード 3 及び 4 の好中球減少 ( $p=0.003$ ) が PLD 群に比し多く発現した。ただし、発熱性好中球減少は本剤群 4/99 例、PLD 群 4/96 例と同程度の発現であった。

筆者らは、本試験は同等性試験ではないので結果解釈に注意が必要であるものの、本剤が PLD と同様の有用性を示したことから、本剤単独投与はタキサン製剤治療歴を有する白金製剤抵抗性の再発例に対する治療の選択肢の一つとなり得ると結論付けている。

● Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, Del Medico P, Scaltriti L, Katsaros D, Priolo D, Scambia G. Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):890-896<sup>2)</sup>

本試験は、イタリアの卵巣癌研究グループが実施した多施設共同、無作為化、第Ⅲ相比較試験であり、白金製剤とパクリタキセル併用投与 1 レジメンのみの前治療歴を有する卵巣癌に対する本剤とリポソーマルドキソルビシン (PLD) での無増悪期間 (TTP) の比較を主目的として実施された。白金製剤を含む治療終了後、12 ヶ月以内に再発した全 153 例が無作為に割付けられた (本剤群 : 77 例、PLD 群 : 76 例)。本剤は  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  週 1 回投与を 3 週連続後 4 週目は休薬し、PLD は  $40\text{mg}/\text{m}^2$  が 4 週に 1 回投与された。

主要評価項目である TTP について両群間で統計学的に有意な差は認められなかった (TTP 中央値 は本剤群 20 週、PLD 群 16 週、 $p=0.411$ )。また、副次評価項目について、生存期間は PLD 群で良好であった (生存期間中央値は本剤群 51 週、PLD 群 56 週、 $p=0.048$ )。奏効率について両群間で統計学的に有意な差は認められなかった (奏効率は本剤群 29%、PLD 群 16%、 $p=0.056$ )。

また、安全性に関して、グレード 3 及び 4 の好中球減少が PLD 群に比して本剤群で多く認められた (本剤群 22%、PLD 群 7%、 $p=0.007$ )。一方、グレード 3 及び 4 の手足症候群は本剤群に比して PLD 群で多い傾向が認められた (本剤群 0%、PLD 群 6%、 $p=0.061$ )。

筆者らは、本剤は白金製剤を含む治療終了後 12 ヶ月以内に再発した症例に対して、PLD と同様の有用性を示し、治療の選択肢の 1 つと考えられると結論付けている。

#### カルボプラチンとの併用投与

● Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück HJ, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E; AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4699-4707<sup>3)</sup>

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項の B9E-MC-JHQJ 試験を参照

#### その他

本剤を含むレジメンを用いて実施された比較試験成績として、以下の論文が報告されている。

● Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, Colombo N, Fowler JM, Argenta PA, De Geest K, Mutch DG, Burger RA, Swart AM, Trimble EL, Accario-Winslow C, Roth LM. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1419-1425<sup>4)</sup>

● Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, Stauch M, Paulenz A, Camara O, Keil E, Lichtenegger W. Nonplatinum Topotecan Combinations Versus Topotecan Alone for Recurrent Ovarian Cancer: Results of a Phase III Study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3176-3182<sup>5)</sup>

● Vasey PA, Atkinson R, Osborne R, Parkin D, Symonds R, Paul J, Lewsley L, Coleman R, Reed NS, Kaye S, Rustin GJ. SCOTROC 2A: Carboplatin followed by docetaxel or docetaxel-gemcitabine as first-line chemotherapy for ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2006;94(1):62-68<sup>6)</sup>

上記に加えて、卵巣癌に対する本剤単独投与の第II相試験に関する海外の公表論文についても以下にその要約を記す。

● Maurie Markman, Kenneth Webster, Kristine Zanotti, et al. Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;90(3):593-596.<sup>7)</sup>

本試験は、白金及びタキサン製剤に難治性の卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性を確認することを目的として米国における単一の施設で実施された第II相試験である。対象は、白金及びタキサン製剤に奏効しなかった、若しくは奏効したが最終投与から疾患進行までの期間が3ヵ月以下(3ヵ月を超える場合は既治療薬を再投与)である卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者51例であった。本剤は週1回投与を3週連続で行い、その後1週休薬するスケジュールを1コースとして投与された。投与量は、当初1,250mg/m<sup>2</sup>で開始された(n=10)が、毒性が強いため開始用量は1,000又は800mg/m<sup>2</sup>に変更された(n=41)。奏効と判定する基準は、CR、PR及びCA-125レベルがベースラインと比べて75%減少し、それが4週間以上維持されることであった。

PRの4例及びCA-125レベルがベースラインと比べて75%減少した4例を含む8例(16%)が奏効と判定された。奏効期間中央値は4ヵ月、全生存期間は7ヵ月であった。

安全性について、1,250mg/m<sup>2</sup>での開始例、1,000又は800mg/m<sup>2</sup>での開始例のそれぞれにおいて、グレード4の好中球減少は20%、24%、グレード3の血小板減少は10%、7%、グレード3の疲労は40%、10%、重度の発熱/悪寒は50%、15%であった。

● Giuseppe D'Agostino, Frederic Amant, Patrick Berteloot, et al: Phase II study of gemcitabine in recurrent platinum-and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;88(3):266-269.<sup>8)</sup>

本試験は、白金製剤/パクリタキセルベースの化学療法抵抗性の卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性及び忍容性を確認することを目的として実施された第II相試験である。対象は、1次治療又は2次治療で白金製剤/パクリタキセルに抵抗性を示した卵巣癌患者50例であった。治療抵抗性は、1次治療での治療中にPDとなった、若しくは治療後6ヵ月以内に再発した場合とした。白金製剤/パクリタキセルで奏効したが、治療後6ヵ月を超えて再発した患者は試験に組み入れられる前に白金製剤/パクリタキセルを再投与された。本剤は28日を1コースとして1回1,000mg/m<sup>2</sup>を1、8及び15日目に投与された。

評価可能症例41例において、PRが7例(17.1%)、SDが15例(36.6%)、PDが19例(46.3%)であり、奏効率は17.1%、臨床的有用率(CR+PR+SD)は53.7%であった。TTP中央値は18週であった。

グレード3及び4の血液毒性は27例(54%)に認められた(グレード3及び4の順に、貧血16及び2%、好中球減少24及び18%、血小板減少8及び0%)。輸血が15例(30%)で、G-CSFの投与が4例(8%)が必要であった。グレード3の非血液毒性として、肝酵素上昇が4例(8%)に認められた。

● G von Minckwitz, T Bauknecht, CM Visseren-Grul and JP Neijt. Phase II study of gemcitabine in ovarian cancer. Ann Oncol.1999;10(7):853-855.<sup>9)</sup>

本試験は、白金製剤ベースの化学療法歴を有する卵巣癌に対する本剤単独投与の奏効率及び毒性を評価することを目的として 8 施設にて実施された第II相試験である。対象は、1又は2つの白金製剤ベースのレジメンによる前治療歴を有するステージIII/IVの上皮性卵巣癌患者40例で、前回治療中又は治療後1~12ヵ月でPDとなった患者であった。本剤は28日を1コースとして1回1,250mg/m<sup>2</sup>を1、8及び15日目に投与された。

評価可能症例36例において、CRが2例、PRが6例であり、奏効率は22%であった。SDは17例(47%)、PDは11例(31%)であった。TTP中央値は3.6ヵ月、生存期間中央値は9ヵ月、1年生存率は40%であった。

グレード4の毒性は認められなかった。グレード3の毒性として、ヘモグロビン減少が13%、白血球減少が16%、好中球減少が21%、血小板減少が3%、悪心・嘔吐が18%、便秘、発熱、脱毛、及びALP上昇が各3%認められた。重度の無力症で1例が試験を中止した。

● M Friedlander, MJ Millward, D Bell, et al. A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. Ann Oncol. 1998;9(12):1343-1345.<sup>10)</sup>

本試験は、白金製剤ベースの化学療法歴を有する卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性と毒性を評価することを目的として、フランス、オーストラリア及びスペインの3ヵ国8施設において実施された第II相試験である。対象は、1つの白金製剤ベースのレジメンによる治療歴を有する再発性及び進行性のステージIII/IVの上皮性卵巣癌患者38例であった。本剤は28日を1コースとして1回1,200mg/m<sup>2</sup>を1、8及び15日目に投与された。

評価可能症例36例において、CRが2例、PRが3例であり、奏効率は13.9%であった。50%の患者がSDであった。生存期間中央値は6.7ヵ月であった。

グレード3及び4の血液毒性として、好中球減少がグレード3及び4それぞれ21.1%及び2.6%、グレード3の白血球減少が10.5%、グレード3及び4の貧血が10.5%認められた。敗血症性ショックで1例が死亡した(本剤との関連性はなし)。グレード3及び4の非血液毒性として、グレード3の悪心・嘔吐が5.3%、グレード3の脱毛、グレード3の呼吸困難及びグレード4の肺線維症が各1例認められた。

● Jeremy D Shapiro, Michael J Millward, Danny Rischin, et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. Gynecol Oncol. 1996;63(1):89-93.<sup>11)</sup>

本試験は、白金製剤及びパクリタキセルによる化学療法歴を有する卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性及び毒性を評価することを目的として実施された試験である。対象は、少なくとも1つの白金製剤を含むレジメンによる化学療法歴があるステージIIc/III/IVの上皮性卵巣癌患者38例で、うち27例はパクリタキセルによる治療歴も有していた。本剤は4週を1コースとして1回1,000mg/m<sup>2</sup>を3週連続で投与後1週休薬とされた。多数の前治療歴を有する患者では開始用量は800mg/m<sup>2</sup>に減量された(n=12)。

評価可能症例31例において、PRが4例であり、奏効率は13%であった。SDは6例、PDは21例であった。パクリタキセルによる治療歴も有する27例について、評価可能症例22例において、PRが3例(14%)、SDが3例(14%)であった。全体での生存期間中央値は9ヵ月であった。

グレード3及び4の血液毒性が11例(29%)に認められ、最も多かったのは好中球減少でグレード3が16%、グレード4が5%、その他グレード4の血小板減少が5%、グレード4の貧血が3%認められた。グレード3及び4の非血液毒性が4例(11%)に認められ、グレード3の疲労が8%、グレード3の悪心・嘔吐が3%であった。



● Birthe Lund, Ole Paaske Hansen, Karen Theilade, et al. Phase II study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. J Natl Cancer Inst. 1994;86(20):1530-1533.<sup>12)</sup>

本試験は、前治療歴のある卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性及び毒性を評価することを目的として多施設にて実施された第II相試験である。対象は、最大2レジメンまでの前治療にPDとなった上皮性卵巣癌患者50例であった。本剤は4週を1コースとして1回800mg/m<sup>2</sup>を3週連続で投与後1週休薬とされた。

評価可能症例42例において、PRが8例であり、奏効率は19%であった。TTP中央値は2.8ヵ月、生存期間中央値は6.2ヵ月であった。

毒性の評価可能症例は48例であった。グレード3及び4血液毒性としては、グレード3の白血球減少が10例、グレード3及び4の血小板減少が各5及び1例、グレード3のヘモグロビン減少が1例認められた。グレード4の血小板減少の1例は、腫瘍に伴う下痢、便秘及び腎機能異常を合併し、消化管出血のために死亡した。グレード3及び4の非血液毒性としては、グレード3の悪心・嘔吐が6例、グレード3のALT上昇が1例認められた。

● CR Underhill, FX Parnis, MS Highley, et al. Multicenter phase II study of gemcitabine in previously untreated patients with advanced epithelial ovarian cancer. Anticancer Drugs. 2001;12(8):647-652.<sup>13)</sup>

本試験は、前治療歴のない卵巣癌に対する本剤の有効性及び毒性を評価する目的で多施設にて実施された第II相試験である。対象は、前治療歴のないステージIII/IVの上皮性卵巣癌患者35例であった。本剤は28日を1コースとして1回1,250mg/m<sup>2</sup>を1、8及び15日目に投与された。

評価可能症例33例において、CRが1例、PRが5例であり、奏効率は18%であった。SDは15例(45%)、PDは12例(36%)であった。また、CA-125レベルの50%を超える減少が14例(42%)に認められた。

グレード3及び4血液毒性としては、グレード3及び4の順に、白血球減少が4及び0例、好中球減少が10及び2例、貧血が3及び1例、血小板減少が0及び2例認められた。グレード3の非血液毒性としては、悪心・嘔吐が6例、AST上昇及びALT上昇が各3例、呼吸困難が2例、ALP上昇、無気力、脱毛及び発熱が各1例認められた。

#### <国内文献>

本剤単独投与では2報、ドセタキセルとの併用投与について5報、シスプラチンとの併用投与について1報の論文が報告されていた。なお、本剤とカルボプラチンとの併用に関する報告は、論文化されたものはなかった。以下に、数例での報告を除く論文について、要約を記す。

また、「会議録」として、本剤の卵巣癌に対する臨床試験成績及び臨床使用に関する報告は41件あり、うち本剤単独投与は19件、ドセタキセルとの併用投与は10件、パクリタキセルとの併用投与は2件、リポソーマルドキソルピシンとの併用投与は1件、その他/詳細不明9件であった。

#### 本剤単独投与

● Watanabe Y, Koike E, Nakai H, Etoh T, Hoshiai H. Phase II study of single-agent gemcitabine in heavily pretreated Japanese patients with recurrent ovarian cancer. Int J Clin Oncol. 2008;13(4):345-348<sup>14)</sup>

(上記の日本語文献)

江藤智麿, 渡部洋, 中井英勝, 上田晴彦, 星合昊. 多剤治療後再発卵巣癌に対する塩酸ジェムシタビンの有効性に関する院内臨床第II相試験成績. 産婦人科の進歩. 2009; 61(1):31-34<sup>15)</sup>

日本人の多剤治療後再発上皮性卵巣癌患者に対する本剤の有効性と安全性と忍容性を評価することを目的として実施された院内臨床第Ⅱ相試験である。本剤 1,000mg/m<sup>2</sup> を 1、8 及び 15 日目に投与し、4 週を 1 コースとした。腫瘍縮小効果を主要評価項目、生存期間と治療安全性が副次評価項目に設定された。28 例が登録され、奏効率は 17.9% (PR 5 例)、TTP 中央値は 8.8 ヶ月、生存期間中央値は 11.2 ヶ月であった。

グレード 3 以上の血液毒性は、貧血が 46.4%、顆粒球減少が 39.3%、白血球減少が 35.7%、血小板減少が 10.7%認められた。1 例でグレード 2 の肺臓炎が出現し 3 コース目に治療中止となったが、グレード 3 以上の非血液毒性は認められなかった。

また、学会報告ではあるが、用法・用量が明示されていた本剤単独投与に関する報告が 5 つあり、4 つは 1,000mg/m<sup>2</sup> の 3 週投与後 1 週休薬、1 つは 800mg/m<sup>2</sup> の 3 週投与後 1 週休薬が用いられていた。

#### ドセタキセルとの併用投与

● Itani Y, Hosokawa K, Ito K, Takeuchi S, Tabata T, Tsubamoto H, Fujita H, Akiyama M, Adachi S. A Phase I / II Study of Docetaxel and Gemcitabine Combination for Chemotherapy-resistant Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1521-1526<sup>16)</sup>

化学療法抵抗性の再発卵巣癌患者 34 例を対象として、ドセタキセルと本剤の併用化学療法の MTD を決定し、奏効率及び毒性を評価することを目的として実施された多施設共同、非盲検、第Ⅰ/Ⅱ相試験である。第Ⅰ相試験として、ドセタキセル 70mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に、本剤 800 又は 1,000mg/m<sup>2</sup> を 1 及び 8 日目に 3 週を 1 コースとして投与する方法で検討した結果、推奨用量は 800mg/m<sup>2</sup> と判断された。第Ⅰ/Ⅱ相試験において、CR は 1 例、PR は 6 例、SD は 6 例であり、奏効率は評価可能例中 21.9% (7/32 例)、SD 症例まで含めた病勢コントロール率は 40.6% (13/32 例) であった。TTP 中央値は 4.8 ヶ月、生存期間中央値は 13 ヶ月であった。

グレード 4 の血液毒性として、好中球減少が 19 例、白血球減少が 6 例、貧血が 2 例に認められ、グレード 3 の血液毒性として白血球減少が 19 例、好中球減少が 9 例、血小板減少が 8 例、貧血が 5 例、発熱性好中球減少が 4 例に認められた。グレード 3 の非血液毒性として、悪心・嘔吐が 3 例、イレウスが 1 例に認められた。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

本剤の卵巣癌に対する治療について *Annals of Oncology* で報告された最新の総説の要約を以下に記す。なお、本剤の卵巣癌に対するメタ・アナリシスの報告は認められなかった。

● Lorusso D, Di Stefano A, Fanfani F, Scambia G. Scambia: Role of gemcitabine in ovarian cancer treatment. *Ann Oncol.* 2006;17(Supplement 5):v188-v194<sup>17)</sup>

#### <再発卵巣癌に対する本剤単独投与>

本剤単独投与での用法・用量は 4 週を 1 コースとして 800~1,250mg/m<sup>2</sup> を 1、8 及び 15 日目に投与する方法で行われてきた。用量規制毒性は血液毒性 (好中球減少>血小板減少) である。引用されている 12 試験において、対象は白金製剤抵抗性及び他剤既治療の患者がほとんどで、最近の試験ではパクリタキセルも既治療の患者である。奏効率は 11~29%、生存期間中央値は 6~9 ヶ月であった。

#### <白金製剤感受性の再発卵巣癌に対する本剤と白金製剤の併用投与>

本剤とカルボプラチンの併用投与の第Ⅰ/Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験が紹介されている。第Ⅲ相試験は、カルボプラチンとの併用投与 (本剤 1,000mg/m<sup>2</sup> 1 及び 8 日目、カルボプラチン AUC 4 1 日目を 3 週ごと) とカルボプラチン単独投与の比較試験で、主要評価項目である無増悪期間 (無増悪生存期間と同一) の中央値は併用群 8.6 ヶ月、単独群 5.8 ヶ月であった。安全性では、

グレード3以上の血液毒性が併用群で多く認められた（好中球減少（併用群 vs 単独群、以下同順）：70.3% vs 12.0%、血小板減少：34.9% vs 11.4%、貧血 27.4% vs 8.0%、すべて  $p < 0.05$ ）。

<白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤と白金製剤の併用投与>

本剤とシスプラチンの併用投与の報告が紹介されている。用法・用量を、3週を1コースとして本剤 600 又は 750mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン 30mg/m<sup>2</sup>を1及び8日目に投与することとした2つの第II相試験において、奏効率はそれぞれ 42.9%、70%、TTP 中央値はともに6ヵ月、生存期間中央値は12ヵ月、20.2ヵ月であった。

<白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤と白金製剤以外の薬剤の併用投与>

本剤とパクリタキセルとの併用、トポテカンとの併用及びリポソーマルドキソルピシンの併用投与等の報告が紹介されている。

<初回化学療法例に対する本剤を含む併用投与>

本剤とシスプラチンとの併用、カルボプラチンとパクリタキセルとの3剤併用投与等の報告が紹介されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

- 日本臨床腫瘍学会編集. 新臨床腫瘍学 改訂第2版. 東京: 南江堂; 2009:p 604-615<sup>18)</sup>

化学療法施行後の再発例（白金製剤感受性再発例）:

タキサン製剤と白金製剤の併用投与（TC 投与）と従来の白金製剤を含んだ治療法との無作為化比較試験（ICON4）及び本剤とカルボプラチン併用投与（GC 投与）とカルボプラチン単独投与との無作為化比較試験（B9E-MC-JHQJ 試験）が行われた結果、TC 投与及び GC 投与が勝り、白金製剤感受性の再発例に対してはカルボプラチンを含む併用投与が推奨されることとなった。なお、本邦では TC 投与が第一選択と考えられている。

初回化学療法例:

TC 投与（パクリタキセル 175mg/m<sup>2</sup>/3h + カルボプラチン AUC 5~6 併用投与）が標準治療とされる。新しい治療法の研究事例の一つとして、GOG182 試験（TC 投与を対照群とした5群試験。3剤併用群は、TC 投与に本剤又はリポソーマルドキソルピシンを併用し3週ごと8コース投与。sequential doublet 群はカルボプラチンとトポテカン併用投与又はカルボプラチンと本剤併用投与4コース後に TC を4コース投与）がある。この試験の結果、3剤併用投与や sequential doublet は、標準治療に比して有効性に差が認められなかった。

- DeVita VT Jr, Weinberg RA, DePinho RA, Lawrence TS (ed), Rosenberg SA (ed). Cancer Principles & practice of oncology 8th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008;p 1584-1586<sup>19)</sup>

再発例の取り扱い

前化学療法から6ヵ月未満の再発例、又は白金製剤投与中の悪化例は、白金製剤抵抗性と定義される。白金製剤抵抗性、あるいは白金製剤に耐えられない患者に対する患者に用いられる単独投与として、交叉耐性がない可能性があるリポソーマルドキソルピシン、トポテカンなどとともに本剤（用法用量記載なし）が紹介されている。

- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Treatment. <http://www.mskcc.org/mskcc/html/13112.cfm>. Accessed May. 20, 2010<sup>20)</sup>

化学療法施行後の再発例:

再発卵巣癌に対する化学療法剤として、トポテカン、リポソーマルドキソルビシンなどとともに本剤（用法・用量記載なし）が紹介されている。

#### （４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

##### 診療ガイドライン

● 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん 治療ガイドライン第 2 版. 東京: 金原出版; 2007:p 67-69<sup>21)</sup>

化学療法施行後の再発例（白金製剤感受性再発例）：

白金製剤を含む併用投与が推奨される。白金製剤を含む併用投与に関する 3 つの比較臨床試験について紹介されており、うち 1 試験は本剤とカルボプラチン併用投与とカルボプラチン単独投与との無作為化比較試験（JHJQ 試験）である。

化学療法施行後の再発例（白金製剤抵抗性の再発例）：

初回化学療法と交叉耐性のない薬剤の単独投与が基本である。治療選択肢の一つとして、本剤（800～1,000mg/m<sup>2</sup> 1、8 及び 15 日目投与の 28 日間隔）単独投与、本剤（1,000mg/m<sup>2</sup> 1 及び 8 日目投与の 21 日間隔）とリポソーマルドキソルビシン（30mg/m<sup>2</sup> 1 日目投与の 21 日間隔）との併用投与があげられている。

● NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V.2. 2010. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf). Accessed May. 31, 2010<sup>22)</sup>

再発卵巣癌に受け入れ可能な治療法の Preferred Agents の項に、白金製剤感受性及び白金製剤抵抗性の卵巣癌に対し、それぞれ化学療法が記載されている。

白金製剤感受性の場合の併用投与として、カルボプラチンとパクリタキセル（category1）の併用とともに、カルボプラチンと本剤の併用、シスプラチンと本剤の併用等の複数のレジメンが紹介されている。

白金製剤抵抗性の場合、複数の単独投与が紹介され、本剤が記載されている。

● NCI. Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer Treatment. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>. Last Modified: May. 28, 2010. Accessed May. 31, 2010<sup>23)</sup>

白金製剤感受性再発例：

カルボプラチンとパクリタキセル併用投与が標準治療と考えられるが、その他の治療選択肢の一つとしてカルボプラチンと本剤併用投与（用法用量記載なし）について紹介されている。

白金製剤不応又は抵抗性再発例：

白金製剤を含むレジメン治療後 6 ヶ月以内に再発した症例では、タキサン製剤単独、トポテカン単独、アントラサイクリン単独（特にリポソーマルドキソルビシン）投与とともに、本剤単独投与（週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬。用量の記載なし）が推奨されると記載されている。

#### 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

## (1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

企業の説明によると、卵巣癌に対する開発の経緯は以下のとおりである。

日本における卵巣癌に対する治験については、1990年8月～1993年2月に実施した各種固形癌を対象とした前期第Ⅱ相試験に卵巣癌の症例が含まれていた。同試験では、現在本剤が用いられる用量よりも低い用量である  $800\text{mg}/\text{m}^2$  にて検討されているが、このなかで卵巣癌に対する奏効率は5.3% (1/19例) であり、本試験以降は、卵巣癌における日本での開発は中断していた。なお、解析対象の19例の卵巣癌患者は、全例が化学療法歴を有し、約9割 (17/19例) の症例で前化学療法歴2レジメン以上 (約1ヵ月以内に同一レジメンが実施された場合は1レジメンとし、腹腔内投与はカウントしなかった) であった。また、全身状態の指標であるPSでは、約半数 (9/19例) が2以上であり、約8割 (15/19例) の症例で、前治療終了時から本剤投与開始までの無治療期間が6ヵ月未満であった。

以下、中断した経緯を詳述する。

上述のとおり日本イーライリリーが国内にて実施した臨床試験において、卵巣癌患者が対象に含まれる治験は、前期第Ⅱ相試験 (試験番号: B9E-JE-0201、以下0201試験) のステップ1 (1990年～1991年) であり、用量は  $800\text{mg}/\text{m}^2$  (1、8及び15日目の4週毎投与) を用いていた。この0201試験は、抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインが1991年2月に薬新薬第9号として通知され、その前年にもその内容が公開されていたため、同ガイドラインを参考に試験が行われた。したがって、前期第Ⅱ相試験である0201試験では、効果が期待される癌腫の探索と安全性の検討を目的とし、卵巣癌に対しては、対象を当時の標準的化学療法による既治療例、エンドポイントを奏効率とし、単独投与を用いての検討であった。

1990年代初頭の卵巣癌に対する化学療法は、シスプラチンを中心に、シクロホスファミド等のアルキル化剤やドキソルビシン等のアントラサイクリン系薬剤との併用療法、ビンブラスチン並びにエトポシド等の植物アルカロイドやブレオマイシン等との併用療法等が標準療法として用いられていた。また、通常これらの化学療法は、再発や再燃等に対し、期間を繰り返して繰り返用いられた。

このような状況から、0201試験の解析対象の卵巣癌19例は全例が白金製剤を含む多くの前治療 (前治療3レジメン以上が半数以上) を受けており、その奏効率は5.3% (95%CI [0.1, 26.0%]) であった。これは真の奏効率が20%である可能性を否定しないものの、期待奏効率を大きく下回っていたことから、この時点で国内での卵巣癌に対する開発を中断し、より高い奏効率を示した肺癌領域の開発に移行した。また、以後の試験の用量は、海外で多く用いられるようになった  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  (1、8及び15日目の4週毎投与) を採用した。

以上のことから、本剤の卵巣癌での開発は中断されていたが、2007年に癌患者団体 (卵巣がん体験者の会スマイリー) から、要望書が厚生労働省に提出されたことを受けて、開発を再開することを決定した。その後、厚生労働省審査管理課及び機構と協議を重ね、厚生労働省審査管理課及び機構から、安全性についての明確化や公知申請の検討について提案がなされた。今回、安全性について明確化の上、公知申請を検討するに至った。

## (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

国内での臨床試験の要約については以下の内容であったことが企業から示されている。

### 1) 国内臨床試験の要約について

上記(1)の項に記載した国内前期第Ⅱ相試験 (0201試験) は、肺癌、胃癌、膵臓癌、大腸/直腸癌、子宮頸癌、卵巣癌、乳癌患者 (目標例数: 各15例) を対象として実施され、本剤は  $800\text{mg}/\text{m}^2$  を週1回3週連続投与後4週目を休薬する1コースを2コース以上繰り返すこととされた。

本試験において、卵巣癌に対する有効性は、解析対象19例のうち、PR1例、SD5例、PD10例、評価不能3例であり、奏効率は5.3% (1/19例) であった。卵巣癌 (19例) における安全

性について、グレード3以上の副作用は、白血球数減少31.6%、血小板数減少15.8%、ヘモグロビン減少26.3%、赤血球数減少15.8%、ヘマトクリット減少15.8%、好中球数減少5.3%、悪心・嘔吐及び疲労感各5.3%であった。また、死亡に至った副作用はなく、副作用による投与中止例は5例認められた。内訳は、肝機能障害、疲労感、GOT/GPT上昇、白血球数減少/血小板数減少、ヘモグロビン減少/赤血球数減少/ヘマトクリット値低下が各1例であった。また、本試験の全症例(116例、ただし好中球数のみ94例)において、5%以上に発現したグレード3以上の副作用は、白血球数減少16.4%、好中球数減少17.0%、ヘマトクリット値減少14.7%、ヘモグロビン減少16.4%、赤血球数減少14.7%、血小板数減少10.3%、疲労感5.2%であった。116例中、死亡に至った副作用はなかった。また、副作用による中止例は、上記に記載した卵巣癌の5例以外に11例認められた。内訳は、食欲不振2例、悪心・嘔吐/疲労感、血小板数減少、肝機能障害/発熱/疲労感、悪心・嘔吐、白血球数減少/血小板数減少、皮疹/そう痒感/発熱、疲労感、ヘモグロビン減少/血小板数減少/GOT上昇/ALP上昇、及び白血球数減少各1例であった。

## 2) 本邦での臨床使用実態について

本邦における卵巣癌に対する本剤の使用実態については、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書について」に記載したとおりであり、本剤の単独投与は、41件中19件と半数近くを占めていた。併用では、ドセタキセル10件、パクリタキセル2件、リポソーマルドキソルピシン1件、詳細不明9件であった。

国内の卵巣癌に対する本剤の臨床研究は、1例から数例規模の学会報告等が多いが、単独投与にて論文化されたものは2報あり、1報では1,000mg/m<sup>2</sup>、1、8及び15日目投与を用い(Int J Clin Oncol 2008; 13: 345-8)、別の1報は800mg/m<sup>2</sup>、1、8及び15日目投与が主(8例中1例には1000 mg/m<sup>2</sup>を投与)(産婦人科の実際 2008; 57: 2049-52)であったが、いずれも対象は他剤治療後の再発卵巣癌であった。

一方、国内における併用については、再発例に対するドセタキセルとの併用の報告が5報と最も多く、そのうち4報は数症例を対象とした報告であり、1報は白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者34例による併用第I/II相試験の報告であった。この併用第I/II相試験での用法・用量は800又は1,000mg/m<sup>2</sup>、1及び8日目投与の3週毎であり(Anticancer Res 2009; 29: 1521-6)、他の4報ともに本剤の用法・用量は800mg/m<sup>2</sup>、1及び8日目の3週毎投与であった。

本剤は海外において、白金製剤感受性の再発卵巣癌に対し、カルボプラチンとの併用投与にて承認されている。しかし、検索の結果、国内で、本剤とカルボプラチンとの併用に関する報告は、論文化されたものはなく、1例の症例報告はあったものの、用法・用量に関する記述はなかった。

国内のガイドラインについては、2007年10月に刊行された2007年版 卵巣がん治療ガイドライン(日本婦人科腫瘍学会/編)において、白金製剤感受性の再発卵巣癌に対する化学療法としてJHQJ試験の結果が紹介されている。さらに、再発卵巣癌の化学療法として、本剤単独投与、本剤とリポソーマルドキソルピシンの併用療法が海外の文献引用により記載されている。しかし、国内の文献報告や使用については記載されていない。

以上より、本剤は国内において、主に白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、用いられており、その使用方法としては、単独あるいはドセタキセル等との併用が用いられており、本剤の用法・用量としては、800~1,000mg/m<sup>2</sup>の3週連続投与後1週休薬(3投1休)又は2週連続投与後1週休薬(2投1休)と考えられた。

## 7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価につ

いて

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項に示した、本剤単独投与の海外第Ⅱ相試験6試験における用量は、800～2,000mg/m<sup>2</sup>であり、用法はすべて3投1休であった。

国内0201試験と同じ800mg/m<sup>2</sup>の3投1休を用いて実施された海外試験は2試験（B9E-EW-E007試験：以下E007試験、B9E-MC-JHAJ試験：以下JHAJ試験）あり、E007試験では3レジメン以上の化学療法を受けていない症例を、JHAJ試験では2レジメン以上の前治療を受けた症例を対象としていた。前者では37例において奏効率が21.6%（8/37例）であり、後者の試験では、21例中奏効はなく、奏効率0%であった。また、国内0201試験では、多剤治療歴のある白金製剤抵抗性の患者が主な対象であり、その奏効率は既述のとおり5.3%であった。

1,000mg/m<sup>2</sup>の3投1休を用いた海外試験（B9E-MC-JHBU試験：以下JHBU試験）では、2レジメン（1次治療として白金製剤併用療法、2次治療としてパクリタキセル併用療法）を受け、組み入れ3ヵ月以内に放射線療法等の癌治療を受けていない症例25例を対象に実施され、奏効率は8.0%（2/25例）であった。また、多剤治療後再発卵巣癌を対象に1,000mg/m<sup>2</sup>の3投1休を用いた国内臨床研究では、奏効率は17.9%（5/28例）と報告されている（Int J Clin Oncol 2008; 13: 345-8）。

イーライリリー社が海外で実施した本剤単独投与による6試験はいずれも第Ⅱ相試験であったが、2006年以降には、「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態等の公表論文としての報告状況」の項に記載したとおり、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に用いられるリポソーマルドキソルビシン単独投与と本剤単独投与との比較試験が海外の研究者によって2試験行われている。当該2試験について、本剤1,000mg/m<sup>2</sup>の単独投与を用いたMutchら（2投1休）（J Clin Oncol 2007; 25: 2811-8）、及びFerrandinaら（3投1休）（J Clin Oncol 2008; 26: 890-6）の第Ⅲ相試験の全奏効率は、それぞれ6.1%（6/99例）、及び28.6%（18/63例）であった。なお、この2試験における奏効率の違いは、Mutchらの試験では前治療を2レジメンまで許容した前治療から6ヵ月以内の白金製剤抵抗性の卵巣癌患者を、Ferrandinaらの試験では前治療を1レジメンに限定し前治療から12ヵ月以内の進行または再発卵巣癌患者をそれぞれ対象としたことの違いによる可能性もある。

一方、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項に記載したとおり、海外第Ⅲ相試験（B9E-MC-JHQJ試験：以後、JHQJ試験）では、白金製剤感受性の再発卵巣癌患者（前化学療法終了時より6～12ヵ月の症例）を対象に、本剤（1,000mg/m<sup>2</sup>の2投1休）及びカルボプラチン（AUC 4、3週毎）の併用投与の有効性及び安全性が検討されているが、国内において、卵巣癌患者を対象とした本剤とカルボプラチンの併用に関する報告はなく、カルボプラチンとの併用時の日本人での有効性について考察することはできなかった。なお、当該第Ⅲ相試験では、副次評価項目のOSについて、カルボプラチン単独投与に対する本剤とカルボプラチン併用投与での延長効果は不明である。

卵巣癌（上皮性卵巣腫瘍）の分類は、日本と海外で同様であり、その治療法についても、本邦における卵巣がん治療ガイドラインと米国におけるNCCNガイドラインでは、標準的化学療法（パクリタキセルとカルボプラチン併用投与）をはじめとして、特に差異はない。また、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項に記載したとおり、海外の代表的な教科書であるCANCERや日本における教科書である新臨床腫瘍学においても分類、治療法等は同様である。卵巣癌領域ではGOGと呼ばれる卵巣癌を専門とする医師らによる世界的な自主研究グループがあり、日本からもJGOGとして参画しており、国際的な交流が密で、治療法についても共有されている現状がある。

以上の内容及び教科書やガイドラインの記載内容を踏まえ、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）では本剤単独投与について、最も汎用されている

用法・用量である  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  の 3 投 1 休にて、国内外の報告では何れも一定の奏効率が認められており、上記のとおり、その治療体系に国内外で差異はないことから、本剤の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、医学薬学上の公知性はあると判断した。一方、白金製剤感受性の卵巣癌患者を対象とした、カルボプラチンとの併用については、JHQJ 試験の結果より OS の延長効果は不明であること、加えて、日本での使用実態が文献では確認できず、医療現場でも一般的に用いられていない状況と考える。また、カルボプラチン以外との併用については、白金製剤の感受性の有無にかかわらず、いくつかの報告があることは既にあるものの、有用性は確認されておらず、他剤との併用を強く推奨できるエビデンスではないと判断した。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

本剤の単独投与については、卵巣癌患者を対象に含まれた国内 0201 試験、日本国内で非小細胞肺癌をはじめとする 5 癌腫における治験、及び 2006 年の再審査等における有害事象情報蓄積があるが、その主たる有害事象は骨髄抑制であり、主な非血液学的毒性は、食欲不振、悪心・嘔吐、疲労感等である。また、これらの安全性プロファイルは、卵巣癌を対象とした海外臨床試験結果 (E007 試験、JHAJ 試験、JHBU 試験)、海外公表論文 (J Clin Oncol 2007; 25: 2811-8, 2008; 26: 890-6)、国内公表論文 (Int J Clin Oncol 2008; 13: 345-8)、及び国内学会報告においても同様である。したがって、卵巣癌患者についても、現在の添付文書に記載されているとおり、高度な骨髄抑制のある患者に対する投与は避けるべきであり、血液学的検査を頻回に行って適切な患者管理を行う必要がある、と検討会議は考える。

以下に、申請予定用法・用量である  $1000\text{mg}/\text{m}^2$  の 3 投 1 休を日本人卵巣癌患者に投与した際の安全性について考察した経緯を示す。

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項で示した、本剤単独投与の海外第 II 相試験 6 試験における用法はすべて 3 投 1 休であったが、用量は  $800\sim 2,000\text{mg}/\text{m}^2$  であった。

上記の海外第 II 相試験のうち、国内の卵巣癌に対する治験と同じく  $800\text{mg}/\text{m}^2$  の 3 投 1 休を用いた 2 試験 (E007 試験、JHAJ 試験) について、グレード 3 以上の有害事象 (発現頻度 5% 以上) は、E007 試験では、好中球数減少 31%、白血球数減少 22%、血小板減少 10%、悪心・嘔吐 12% であり、JHAJ 試験では、顆粒球減少 19%、血小板減少 19%、貧血 24%、悪心・嘔吐 10% であった。 $800\text{mg}/\text{m}^2$  を用いた国内 0201 試験の 19 例では、グレード 3 以上の有害事象 (発現頻度 5% 以上) は、白血球数減少 31.6%、(好中球数減少 5.3% : 測定していない症例があり、正確な数値は不明)、ヘモグロビン減少 26.3%、ヘマトクリット値減少 15.8%、血小板減少が 15.8%、悪心・嘔吐 5.3%、疲労感 5.3% であった。以上の結果から、卵巣癌に対する本剤  $800\text{mg}/\text{m}^2$  の単独投与時の有害事象は、骨髄抑制が主であり、非血液学的毒性についても国内外で大きな差異はないと考える。

次に、本剤  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  の 3 投 1 休での海外の研究者による第 III 相試験 (J Clin Oncol 2008; 26: 890-6) の本剤群の 71 例では、グレード 3 以上の有害事象 (発現頻度 5% 以上) は、白血球数減少 21.1%、好中球数減少 22.5%、貧血 7.0%、血小板数減少 5.6%、疲労感 8.5%、肝機能障害 5.6% であった。肝機能障害については、本剤単独投与による治験で、膵癌、胆道癌のように肝胆膵系の疾患において、10~15% 前後のグレード 3 以上の有害事象が見られているが、再発卵巣癌に対しては、本剤とカルボプラチンとの併用療法による海外 JHQJ 試験においてもグレード 3 以上の肝機能障害は見られていない。Ferrandina らによる再発卵巣癌を対象にした臨床試験で、肝機能障害が 5.6% の症例に見られた理由は不明であるが、国内治験において因果関係を問わないグレード 3 以上の ALT、AST、ALP が、尿路上皮癌ではいずれも 2.3% (1/44 例)、同様に乳癌では 12.9% (8/62 例)、4.8% (3/62 例)、1.6% (1/62 例) であったことを踏まえると、卵巣癌に対して特異的に発生頻度が高いとは言えないと考える。



また、同様に  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  の 3 投 1 休の用法・用量で実施された国内臨床研究 (Int J Clin Oncol 2008; 13: 345-8) では、多剤治療後再発上皮性卵巣癌患者 28 例に対して本剤単独投与を行い、グレード 3 以上の血液学的毒性では貧血 46.4%、顆粒球減少 39.3%、白血球減少 35.7%、血小板減少 10.7%、グレード 3 以上の非血液学的毒性はなしと報告されている。加えて、グレード 4 の顆粒球減少症が 10.7%に発現したものの G-CSF 製剤の投与を必要とする症例は認められなかったこと、血液毒性のため  $800\text{mg}/\text{m}^2$  への減量が 4 例 (14.3%) に行われたものの投与中止例は 1 例 (グレード 2 の肺臓炎) のみであったことが報告されている。

国内の製造販売後調査としては、卵巣癌患者に関する結果は得られていないものの、非小細胞肺癌 2,110 例、膵癌 854 例、胆道癌 260 例に対する安全性評価が行われており、これらのうち本剤単独投与例はそれぞれ 662 例、676 例、175 例であった。

以上より、日本人の再発卵巣癌に対する本剤  $1,000\text{mg}/\text{m}^2$  の 3 投 1 休での単独投与の安全性について、患者背景等の差異から国内外の厳密な比較は困難であるものの、海外報告と比較して国内報告で忍容性が大きく劣るものではないことを、検討会議は確認した。また、他癌腫ではあるが既に多くの本剤単独での国内使用実績があることも考慮すると、がん化学療法に精通した医師のもとで使用されるのであれば、管理可能と判断した。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

#### <卵巣癌について>

卵巣癌は早期症状が非常に乏しいこと等から過半数は進行卵巣癌の状態で見られ、早期癌でもしばしば再発することから多くの症例が化学療法の対象となる。卵巣癌は白金製剤に感受性が高い癌腫として知られており、海外の NCCN ガイドライン、日本における卵巣がん治療ガイドラインともに、初回化学療法はパクリタキセルとカルボプラチンの併用療法が標準であるとしている。しかし、長期治療成績は依然として不良である。

卵巣がん治療ガイドラインによれば、一次化学療法に奏効後、再発することが多く、60%以上の症例で二次化学療法が行われる。また、Ⅲ、Ⅳ期の進行癌においては、治療後 2 年以内に再発することが多く、1 年以内におよそ 20%、2 年以内におよそ 60%、3 年以内におよそ 70%が再発することが知られている。

上記の標準的化学療法後の再発/進行卵巣癌に対する化学療法は、白金製剤を含む前化学療法終了後 6 ヶ月以内の再発例を白金製剤抵抗性、6 ヶ月以上経過後の再発例を白金製剤感受性に分類している。白金製剤の感受性に応じて複数の化学療法レジメンが国内外のガイドラインに記載されている。

#### <白金製剤抵抗性の卵巣癌について>

NCCN ガイドラインでは白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する標準的化学療法は定められていないが、今までの臨床試験成績より、単剤の抗がん剤が紹介されており、本剤がリポソーマルドキソルピシン等と並び紹介されている。また、日本の卵巣がん治療ガイドラインでも同様に、再発卵巣癌の化学療法として、本剤単独投与、本剤とリポソーマルドキソルピシンの併用療法が記載されている。

日本における治療実態は論文等による調査にて、本剤単独投与、ドセタキセル等との併用療法が紹介されている。これは、標準的初回化学療法であるパクリタキセル及びカルボプラチンが前化学療法として用いられることから、これらの薬剤に耐性を有する再発/進行卵巣癌患者には、異なる薬剤を用いた治療を行っている現状を示していると考えられる。

#### <白金製剤抵抗性の卵巣癌に対する結論>

本項の (1) と (2) で述べたとおり、本剤単独投与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、国内外で本剤単独投与時の成績に差はなく、リポソーマルドキソルピシンの第Ⅲ相比較試験が 2 報報告され、本剤が治療の選択肢となり得ることが報告されてい

る。また、安全性についても卵巣癌に対し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。

また、白金製剤耐性再発卵巣癌に対する本剤単独投与（1回投与量 800～1,250mg/m<sup>2</sup> を3週連続投与後1週休薬）での海外第Ⅱ相試験は複数報告されており、奏効率は13～22%、生存期間中央値は6.2～9ヵ月の治療成績が示されている（Gynecol Oncol 2003; 90: 593 など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、本剤は近年、主に白金製剤耐性再発卵巣癌を対象として単独投与で用いられていると考えられる。当該使用は欧米でも同様であり、本剤単独投与は欧米でも、白金製剤耐性再発卵巣癌に対して標準的に用いられる薬剤の一つと位置づけられている。

以上より、本剤単独投与の白金製剤耐性再発卵巣癌に対する有用性を医学薬学上公知として判断することは可能と検討会議は考える。

なお、本剤は、白金製剤感受性の再発卵巣癌に対しては、JHJQ 試験（1,000mg/m<sup>2</sup> の2投1休とカルボプラチン AUC 4（3週毎）の併用とカルボプラチン AUC 5との比較試験）の結果が報告されている。しかし、本項の（1）に示したとおり、本試験では、カルボプラチン単独投与に対する本剤とカルボプラチン併用投与でのOSの延長効果は不明であること、加えて、日本での本剤とカルボプラチンとの併用については使用実態が文献上、確認できず、医療現場でも一般的に用いられていない。このため、今回の要望に関して、白金製剤感受性の卵巣癌に対するカルボプラチンとの併用ではなく、白金製剤耐性再発卵巣癌に対する有用性を検討することが妥当であると検討会議は判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### （1）効能・効果について

効能・効果については、効能・効果に関連する使用上の注意とともに以下の記載が適切と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

#### 【効能・効果】

がん化学療法後に増悪した卵巣癌

#### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。

#### 【設定の妥当性について】

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したように、海外で2つの第Ⅲ相比較試験（J Clin Oncol 2007; 25: 2811-8、2008; 26: 890-6）が白金製剤抵抗性の卵巣癌患者を対象に実施された。

1つは、白金製剤抵抗性の卵巣癌に対する本剤（1000mg/m<sup>2</sup> 週1回投与を2週連続し1週休薬）とリポソーマルドキソルピシン（PLD：50mg/m<sup>2</sup> を4週に1回投与）のPFSの比較を主目的として実施された。主要評価項目であるPFSについて両群間で統計学的に有意な差が認められなかった（PFS中央値は本剤群3.6ヵ月、PLD群3.1ヵ月、p=0.87）。

筆者らは、本試験は同等性試験ではないものの、本剤がリポソーマルドキソルピシンと同様の有用性を示したことから、本剤単独投与はタキサン製剤治療歴を有する白金製剤抵抗性の再発例に対する治療の選択肢の一つとなり得ると結論付けている。

別の1つは、白金製剤とパクリタキセル併用投与1レジメンのみの前治療歴を有する卵巣癌に対する本剤(1,000mg/m<sup>2</sup>週1回投与を3週連続し1週休薬)とリポソーマルドキソルビシン(PLD:40mg/m<sup>2</sup>を4週に1回投与)でのTTPの比較を主目的として実施された。主要評価項目であるTTPについて両群間で統計学的に有意な差が認められなかった(TTP中央値は本剤群20週、PLD群16週、p=0.411)。

筆者らは、本剤は白金製剤を含む治療終了後12ヵ月以内に再発した症例に対して、リポソーマルドキソルビシンと同様の有用性を示し、治療の選択肢の一つと考えられると結論付けている。

また日本では、本剤の単独投与において、多剤治療後再発上皮性卵巣癌に対する有効性に関する臨床研究(Intl J Clin Oncol 2008; 13: 345-8)が報告されており、本剤は1回1,000mg/m<sup>2</sup>、3週連続投与後1週休薬の用法・用量にて投与された。その結果、奏効率は17.9%(5/28例)であり、奏効例は全てPRであり、TTP中央値は8.8ヵ月、生存期間中央値は11.2ヵ月であった。

以上、及び「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」、「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床試用実態について」、「7. 公知申請の妥当性について」の記載内容より、本剤単独投与は、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者において、リポソーマルドキソルビシンと同様の位置付けにおいて使用されるものと考えられる。したがって、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は、リポソーマルドキソルビシンと同様の内容を設定することが適切と考える。

## (2) 用法・用量について

用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意とともに以下の記載が適切と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

### 【用法・用量】

通常、成人にはゲムシタピンとして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。

### 【設定の妥当性について】

現在までに臨床試験成績及び臨床使用経験より、以下の知見が得られており、上記用法・用量を設定することが適切と考える。

- 海外で白金製剤耐性再発卵巣癌を対象に実施された2つの第Ⅲ相試験(J Clin Oncol 2007; 25: 2811-8, J Clin Oncol 2008; 26: 890-6)では、1,000mg/m<sup>2</sup>の2週連続投与後1週休薬、及び3週連続投与後1週休薬の用法・用量が用いられ、一定の有効性が確認された。
- 再発卵巣癌を対象に実施された、本剤単独での海外第Ⅱ相試験8試験では、800~1,250mg/m<sup>2</sup>の3週連続投与後1週休薬の用法・用量が用いられ、一定の有効性が確認された。
- 国内の報告より、本剤は国内において、主に白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、単独投与として用いられ、その用法・用量は800~1,000mg/m<sup>2</sup>の3週連続投与後1週休薬であった。

国内使用実態、海外の主な試験成績を踏まえ、本剤の用法・用量を「通常、成人にはゲムシタピンとして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。」

とした。

#### 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

#### 10. 備考

特になし

#### 11. 参考文献一覧

- 1) Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, Wang Y, Scribner DR Jr, Marciniack M, Naumann RW, Secord AA.: Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2811-2818
- 2) Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, Del Medico P, Scaltriti L, Katsaros D, Priolo D, Scambia G. Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):890-896.
- 3) Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück HJ, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E; AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4699-4707.
- 4) Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, Colombo N, Fowler JM, Argenta PA, De Geest K, Mutch DG, Burger RA, Swart AM, Trimble EL, Accario-Winslow C, Roth LM. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1419-1425.
- 5) Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, Stauch M, Paulenz A, Camara O, Keil E, Lichtenegger W. Nonplatinum Topotecan Combinations Versus Topotecan

Alone for Recurrent Ovarian Cancer: Results of a Phase III Study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3176-3182.

- 6) Vasey PA, Atkinson R, Osborne R, Parkin D, Symonds R, Paul J, Lewsley L, Coleman R, Reed NS, Kaye S, Rustin GJ. SCOTROC 2A: Carboplatin followed by docetaxel or docetaxel-gemcitabine as first-line chemotherapy for ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2006;94(1):62-68.
- 7) Maurie Markman, Kenneth Webster, Kristine Zanotti, et al. Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;90(3):593-596.
- 8) Giuseppe D'Agostino, Frederic Amant, Patrick Berteloot, et al: Phase II study of gemcitabine in recurrent platinum-and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;88(3):266-269.
- 9) G von Minckwitz, T Bauknecht, CM Visseren-Grul and JP Neijt. Phase II study of gemcitabine in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1999;10(7):853-855.
- 10) M Friedlander, MJ Millward, D Bell, et al. A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1998;9(12):1343-1345.
- 11) Jeremy D Shapiro, Michael J Millward, Danny Rischin, et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecol Oncol.* 1996;63(1):89-93.
- 12) Birthe Lund, Ole Paaske Hansen, Karen Theilade, et al. Phase II study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(20):1530-1533.
- 13) CR Underhill, FX Parnis, MS Highley, et al. Multicenter phase II study of gemcitabine in previously untreated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Anticancer Drugs.* 2001;12(8):647-652.
- 14) Watanabe Y, Koike E, Nakai H, Etoh T, Hoshiai H. Phase II study of single-agent gemcitabine in heavily pretreated Japanese patients with recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol.* 2008;13(4):345-348.
- 15) 江藤智麿, 渡部洋, 中井英勝, 上田晴彦, 星合昊. 多剤治療後再発卵巣癌に対する塩酸ジェムシタビンの有効性に関する院内臨床第II相試験成績. *産婦人科の進歩.* 2009; 61(1):31-34.
- 16) Itani Y, Hosokawa K, Ito K, Takeuchi S, Tabata T, Tsubamoto H, Fujita H, Akiyama M, Adachi S. A Phase I/II Study of Docetaxel and Gemcitabine Combination for Chemotherapy-resistant Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1521-1526.
- 17) Lorusso D, Di Stefano A, Fanfani F, Scambia G. Scambia: Role of gemcitabine in ovarian cancer treatment. *Ann Oncol.* 2006;17(Supplement 5):v188-v194.
- 18) 日本臨床腫瘍学会編集. 新臨床腫瘍学 改訂第2版. 東京: 南江堂; 2009:p 604-615.
- 19) DeVita VT Jr, Weinberg RA, DePinho RA, Lawrence TS (ed), Rosenberg SA (ed). *Cancer. Principles & practice of oncology* 8th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008;p 1584-1586.
- 20) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Treatment. <http://www.mskcc.org/mskcc/html/13112.cfm>. Accessed May. 20, 2010.
- 21) 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん 治療ガイドライン第2版. 東京: 金原出版; 2007:p 67-69.
- 22) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V.2. 2010. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf). Accessed May. 31, 2010.
- 23) NCI. Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer Treatment. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>. Last Modified: May. 28, 2010. Accessed May. 31, 2010.

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  
 ノギテカン塩酸塩  
 卵巣癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ノギテカン塩酸塩 (JAN), トポテカン (INN)	
	販売名：ハイカムチン注射用 1.1mg	
	会社名：日本化薬株式会社	
要望者名	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー 日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	<p>&lt;日本臨床腫瘍学会&gt;          米国 (AHFS Drug Information 2009)          Topotecan is used for the treatment of advanced ovarian cancer in patients with disease that has recurred or progressed following therapy with platinum-based (i.e., cisplatin, carboplatin) regimens.(1,34,22) The current indication for topotecan is based principally on data from 2 clinical trials (including a multicenter, randomized study comparing topotecan with paclitaxel) in patients with advanced ovarian cancer.(1,28,35,36,2252) In these clinical trials, topotecan was administered at an initial dosage of 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV over 30 minutes once daily for 5 days (as tolerated) followed by 16 treatment-free days (total of 21 days per treatment course); dosage of topotecan in subsequent cycles was adjusted according to hematologic tolerance.(1.28.36)          日本：<u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u> (追加希望)</p> <p>&lt;卵巣がん体験者の会スマイリー&gt;          卵巣癌</p> <p>&lt;日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会&gt;          小細胞肺癌、<u>初回化学療法が無効であった再発卵巣癌</u> (申請)</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容は二重下線</p>
	用法・用量	<p>&lt;日本臨床腫瘍学会、卵巣がん体験者の会スマイリー&gt;          卵巣癌について、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を5日間連日30分以上かけて点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。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。(追加希望)</p> <p>&lt;卵巣がん体験者の会スマイリー&gt;          1. 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.0mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を5日間連日点滴静注</p>

		<p>し、少なくとも16日間休薬する。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増減する。</p> <p>2. <u>卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。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。</u></p> <p>&lt;日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会&gt;  <u>ノギテカンの推奨投与量は1.5mg/m<sup>2</sup>であり、21日間の治療コースの第1日目から1日1回、連続5日間、30分間かけて点滴静注する。腫瘍の進行がない場合には、腫瘍の反応性が遅い場合があるので少なくとも4コースの治療を推奨する（欧米）。本邦では、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.0mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。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増減する（添付文書）。</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容は二重下線</p>
	<p>効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）</p>	
<p>備考</p>		

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### (1) 適応疾病の重篤性

「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」

本疾患は悪性腫瘍であることから、アに該当すると考える。

### (2) 医療上の有用性

「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」

欧米治療ガイドライン（NCCN2009年）、NCI-PDQ<sup>R</sup>等の治療ガイドラインでも本剤を白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に使用することが推奨されており、該当すると考える。

以下、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌における本剤の医療上の位置付けを示す。

卵巣癌の治療には、化学療法が効果的であるものの、多くは再発を繰り返すのが現状である。一般的に、抗癌剤を使い続けると耐性を示すようになっていたり、蓄積毒性により投与の継続ができなくなったりする場合があるため、複数の抗癌剤による治療が必要となる。

ノギテカン（以下、本剤）は、交叉耐性の少ない薬剤であり、有効性が認められ世界80カ国以上で使用されている。本剤の主な毒性は、血液毒性（好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少等）である。これらは、可逆的であり蓄積性はなく、G-CSF製剤、血液製剤等の適切な処置により対処可能である。また、非血液毒性は、主に消化器症状であるが、可逆的で回復性が認められる。

以上のように、本剤は白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対して有用であると考える。

### 3. 欧米4カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・初回又はそれ以降の化学療法が無効となった転移性卵巣癌</li> <li>・初回化学療法が無効となった小細胞肺癌</li> </ul> <p>StageIVB の再発, もしくは手術+放射線治療による根治的治療が困難な難治性の子宮頸癌 (トポテカン/シスプラチン併用療法)</p> <p>注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>用法・用量</p>	<p>卵巣癌及び小細胞肺癌: <u>ハイカムチンの初回コースの投与に先立ち, 患者の投与前好中球数<math>&gt;1,500/mm^3</math>, 血小板数<math>&gt;100,000/mm^3</math> でなければならない. ハイカムチンの推奨投与量は <math>1.5mg/m^2</math> で, 21 日間の治療コースの1日目から1日1回, 連続5日間, 30分間以上かけて点滴静注する. 腫瘍の進行がない場合でも, 腫瘍反応性が遅い場合があるので, 少なくとも4コースの治療を推奨する. 卵巣癌に対する3試験における効果発現までの期間の中央値は9~12週間であり, 小細胞肺癌に対する4試験における効果発現までの期間の中央値は5~7週間であった. 治療コースにおいて重度の好中球数減少が発現した場合には, 次コースより投与量を <math>0.25mg/m^2</math> (<math>1.25mg/m^2</math> となる) 減量する. 血小板数が <math>25,000/mm^3</math> 以下の場合も同様に減量する. 一方, 重度の好中球数減少の発現に際し, 次コースの第6日目 (トポテカンの投与終了から24時間後) より G-CSF を投与することもできる (減量する前に).</u></p> <p>子宮頸癌: ハイカムチンの初回コースの投与に先立ち, 患者の投与前好中球数<math>&gt;1,500/mm^3</math>, 血小板数<math>&gt;100,000/mm^3</math> でなければならない. ハイカムチンの推奨投与量は <math>0.75mg/m^2</math> を, 21 日間の治療コースの1, 2, 3 日目に1日1回, 30分間以上かけて点滴静注し, シスプラチン <math>50mg/m^2</math> を1日目に続けて点滴静注する (21日/コース).</p> <p>ハイカムチン/シスプラチン併用の場合, 次コースの投与量は各薬剤で設定されている.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱性好中球減少症 (<math>&lt;1,000/mm^3</math> であり体温が<math>38^\circ C</math>又は<math>100.4^\circ F</math>) が発現した場合, 次コースのハイカムチンの投与量は20%減量して, <math>0.6mg/m^2</math> にすべきである. 血小板数が<math>25,000/mm^3</math> 以下の場合も同様に20%減量して<math>0.6mg/m^2</math> にすべきである. もう一つの選択として, 重度の発熱性好中球数減少の発現に際し, 減量せずに次コースの4日目 (ハイカムチン投与終了から24時間後) から G-CSF を投与することができる. G-CSF を投与したにもかかわらず発熱性好中球減少症が発現した場合は, 次コース投与量は更に20%減量して<math>0.45mg/m^2</math> にすべきである.</li> <li>・シスプラチンの投与方法, 水分負荷及び血液毒性発現時の投与量設定については製品添付文書参照.</li> </ul> <p>特殊な患者層における投与量の調節:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎機能障害患者: 軽度の腎障害患者 (クレアチニンクリアランス: <math>40\sim60mL/min</math>) の治療に際し, 特にハイカムチンの投与量を調節する必要はない. 中等度の腎障害患者 (クレアチニンクリアランス: <math>20\sim39mL/min</math>) では, 投与量を<math>0.75mg/m^2</math> に調節することを推奨する. 重度の腎障害を有する患者についてはデータが不十分で, 推奨投与量を示すことはできない.</li> </ul>



	<p>子宮頸癌の治療におけるハイカムチンとシスプラチンの併用は、シスプラチンが血清クレアチニンが 1.5mg/dL より高い場合には投与できないので、血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以下の患者のみ用いられる。子宮頸癌においてシスプラチンが中止された後のハイカムチン単剤療法についての有用性に関する十分なデータはない。</p> <p>高齢者：高齢者では、腎機能の低下による調節を除き、特に投与量を調節する必要はない（「臨床薬理」・「使用上の注意参照」参照）。</p> <p>注）要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	1996年5月28日
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <p>トポテカン単剤の適応症は次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初回又はそれ以降の治療が無効となった転移性卵巣癌</li> <li>・初回治療レジメンでの再治療が不適当と思われる再発小細胞肺癌（5.1 参照）</li> </ul> <p>トポテカン/シスプラチン併用療法の適応症は、放射線治療後でステージ IVB の再発子宮頸癌、シスプラチンの前治療を受けていた患者には、治療開始前に併用療法を適切に評価するための休業期間を設ける。（5.1 参照）</p> <p>注）要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>4.2 用法・用量</p> <p>トポテカンの使用は殺細胞性化学療法の専門のスタッフに限定し、また化学療法の経験のある医師の管理の下に投与すべきである。（6.6 参照）</p> <p>シスプラチンと併用する場合には、シスプラチンの処方情報を参照のこと。</p> <p>トポテカン 1 コース目の治療前には、好中球数が <math>1.5 \times 10^9/L</math> 以上、血小板数が <math>100 \times 10^9/L</math> 以上及びヘモグロビン <math>9g/dL</math> 以上であること。用時溶解及び希釈すること。</p> <p>卵巣癌及び小細胞肺癌</p> <p>初回投与量</p> <p><u>トポテカンの推奨投与量は、<math>1.5mg/m^2</math>（体表面積）/日を5日間連続で各30分以上かけて点滴静注し、これを3週間毎に繰り返す。忍容性が得られれば、病態の悪化が認められるまで治療を継続する（4.8, 5.1 参照）</u></p> <p>2 コース目以降の投与量</p> <p><u>トポテカンは好中球数 <math>&lt; 1 \times 10^9/L</math>、血小板数 <math>&lt; 100 \times 10^9/L</math> 及びヘモグロビン量 <math>&lt; 9g/dL</math>（必要ならば輸血後）のときは、再投与してはならない。好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポテカンを他の薬剤（例えば G-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。</u></p> <p><u>7日間以上重篤な好中球減少症（好中球数 <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math>）、発熱又は感染</u></p>

を伴った重篤な好中球減少症、もしくは好中球減少のために治療を遅らせた患者において、投与量を減量することを選択した場合には、0.25mg/m<sup>2</sup>/日の減量を行い、投与量を 1.25mg/m<sup>2</sup>/日にする（更に必要であれば、引き続き 1.0mg/m<sup>2</sup>まで減量）。

また、血小板数が  $25 \times 10^9/L$  未満の場合には同様に投与量を減量する。臨床試験においては、投与量が  $1 \text{mg/m}^2$  まで減量され、副作用に対応するため更に投与量の減量が必要となった場合には、トポテカンの投与が中止された。

#### 子宮頸癌

##### 初回量

トポテカンの推奨投与量は、 $0.75 \text{mg/m}^2/\text{日}$ を、第1～3日目までは3日間連日で30分以上かけて点滴静注する。シスプラチンは第1日目のトポテカンの投与に続けて $50 \text{mg/m}^2/\text{日}$ を点滴静注する。この治療スケジュールは21日毎に6コース行うか、又は病態が悪化するまで継続する。

##### 2コース目以降の投与量

トポテカンは、好中球数が  $1.5 \times 10^9/L$  未満、血小板数が  $100 \times 10^9/L$  及びヘモグロビン量が  $9 \text{g/dL}$  未満（必要なときは輸血後）であるときは再投与してはならない。

好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポテカンを他の薬剤（例えば G-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。

7日間以上の重症の好中球減少（好中球数  $0.5 \times 10^9/L$  未満）が持続する場合、発熱や感染症の併発がみられる重症好中球減少患者、あるいは好中球減少のために治療を遅らせた患者において投与量を減らすことを選択した場合には、以降のコースのために投与量は20%、即ち  $0.60 \text{mg/m}^2/\text{日}$ の減量を行わなければならない（さらに、必要に応じて、その後  $0.45 \text{mg/m}^2/\text{日}$ まで減量）。

これと同様に、血小板数が  $25 \times 10^9/L$  未満の場合も、投与量を減らすことが推奨される。

#### 腎機能障害患者

##### 単剤療法（卵巣癌及び小細胞肺癌）

クレアチンクリアランスが  $20 \text{mL/min}$  未満の患者については十分なデータはない。限られたデータではあるが中等度の腎障害患者では減量すべきである。クレアチンクリアランスが  $20 \sim 39 \text{mL/min}$  の患者には  $0.75 \text{mg/m}^2/\text{日}$ の5日間投与を推奨する。

##### 併用療法（子宮頸癌）

子宮頸癌のトポテカン/シスプラチン併用療法による臨床試験においては、血清クレアチニンが  $1.5 \text{mg/dL}$  以下の患者を対象とした。トポテカン/シスプラチン併用療法中に血清クレアチニンが  $1.5 \text{mg/dL}$  を超えた場合は、シスプラチンの減量・継続についてシスプラチンの添付文書を参照すること。シスプラチンを中止する場合、子宮頸癌患者に対してトポテカン単剤で治療を継続する根拠となる十分なデータは得られていない。

##### 小児癌（すべての適用）

	<p>小児の臨床データは限られており、このためハイカムチンによる小児癌治療は推奨できない。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または英国における開発の有無)	1996年11月12日
備考	
3) 独国	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 卵巣癌または小細胞肺癌の初回の化学療法後の再発</li> <li>・ 手術または放射線療法が適切でない進行子宮頸癌 (シスプラチンとの併用療法)</li> </ul> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>卵巣癌または小細胞肺癌 1.5mg/m<sup>2</sup>/日, 5日間, 3週間毎に繰り返す</p> <p>進行子宮頸癌 0.75mg/m<sup>2</sup>/日 (シスプラチンと併用), 3日間, 3週間毎に繰り返す</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または独国における開発の有無)	1996年11月12日
備考	
4) 仏国	
効能・効果	<p>単剤治療におけるトポテカンの効能効果は次の疾患治療である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>ファーストライン又はそれ以降の化学療法が不十分な状態の転移卵巣癌</u></li> <li>・ <u>ファーストラインの再導入が適切でない再発小細胞肺癌</u></li> </ul> <p>シスプラチン併用によるトポテカンは、放射線治療後の再発の子宮頸癌又はステージ IV-B の進行癌の患者の治療に用いられる。以前にシスプラチンを投与された患者には併用治療を適切なものとするため十分な休薬期間を取る必要がある (薬動力学の項を参照)。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p><u>トポテカンの使用は細胞毒性を有する化学療法剤投与の専門施設に限定する必要があり、化学療法に経験のある医師の監督下でのみ使用することができる (取扱及び廃棄方法参照)。</u></p> <p><u>シスプラチンと併用するときは、シスプラチンの製品概要を参照すること。</u></p> <p><u>トポテカンの初回治療の投与前、患者の好中球数は<math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math>, 血小板数<math>\geq 100 \times 10^9/L</math> 及びヘモグロビン量<math>\geq 9g/dL</math> (必要ならば輸血後) でなければならない。</u></p> <p><u>トポテカンは投与前に溶解し、希釈して用いること (取扱及び廃棄方法参照)。</u></p> <p>卵巣癌及び小細胞肺癌</p> <p><u>初回用量</u></p> <p>トポテカンの推奨用量は1日体表面積当り1.5mgであり、30分間の点滴静注により5日間連続投与し、各治療コースの初回投与の間は3週</p>

間の間隔とする。もし治療の忍容性があれば、その後疾患が進行するまで治療を継続してよい（副作用及び薬物動力学を参照）。

#### その後の用量

トポテカン是好中球数が $\leq 1 \times 10^9/L$ 、血小板数 $\leq 100 \times 10^9/L$ 及びヘモグロビン量 $\leq 9g/dL$ （必要ならば輸血後）のときは、再投与してはならない。

好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポカテンを他の薬剤（例えばG-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。

7日間以上重篤な好中球減少症（好中球数 $< 0.5 \times 10^9/L$ ）、発熱又は感染を伴った重篤な好中球減少症、もしくは好中球減少のために治療を遅らせた患者において、投与量を減量することを選択した場合には、 $0.25mg/m^2/日$ の減量を行い、投与量を $1.25mg/m^2/日$ にする（更に必要であれば、引き続き $1.0mg/m^2$ まで減量）。

また、血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満の場合には同様に投与量を減量する。臨床試験においては、投与量が $1mg/m^2$ まで減量され、副作用に対応するため更に投与量の減量が必要となった場合には、トポテカンの投与が中止された。

#### 子宮頸癌

##### 初回用量

トポテカンの推奨投与量は、1～3日目は $0.75mg/m^2/日$ を静脈内に30分間で毎日投与する。シスプラチンは1日目のトポテカン投与後に $50mg/m^2/日$ を静脈内に投与する。この治療プロトコールは21日毎に6回又は病気が進行するまで繰り返す。

#### その後の用量

トポテカンは、好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 未満、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 及びヘモグロビン量が $9g/dL$ 未満（必要なときは輸血後）であるときは再投与してはならない。

好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポカテンを他の薬剤（例えばG-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。

7日間以上の重症の好中球減少（好中球数 $0.5 \times 10^9/L$ 未満）が持続する場合、発熱や感染症の併発がみられる重症好中球減少患者、あるいは好中球減少のために治療を遅らせた患者において投与量を減らすことを選択した場合には、以降のコースのために投与量は20%、即ち $0.60mg/m^2/日$ の減量を行わなければならない（さらに、必要に応じて、その後 $0.45mg/m^2/日$ まで減量）。

これと同様に、血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満の場合も、投与量を減らすことが推奨される。

#### 腎機能障害の患者の用量

##### 単剤治療（卵巣癌及び小細胞肺癌）

クレアチンクリアランスが $20mL/分$ 未満の患者において投与量を推奨するには十分なデータがない。限られたデータは中等度の腎障害患者に対して投与量を減量すべきであることを示唆している。クレアチンクリアランスが $20 \sim 39mL/分$ の卵巣癌又は小細胞肺癌の患者に対

	<p>するトポテカン単剤治療の推奨投与量は <math>0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}</math> で 5 日間連続投与である。</p> <p>併用療法（子宮頸癌）  子宮頸癌に対するトポテカンとシスプラチン併用療法を用いた臨床試験において、血中クレアチニンが <math>1.5\text{mg}/\text{dL}</math> 以下の患者でしか治療が開始されていなかった。もしトポテカン/シスプラチン併用治療中に血中クレアチニンが <math>1.5\text{mg}/\text{dL}</math> を超した場合は、用量の減量/治療継続いずれに対してもシスプラチンの製品概要を参照することを推奨する。もし、シスプラチン投与を中止するならば、子宮頸癌患者に対するトポテカン単剤治療継続に関する臨床データは不十分なものしかない。</p> <p>小児癌（すべての適用）  小児の臨床データは限られており、このためハイカムチンによる小児癌治療は推奨できない。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	1996 年 11 月 12 日
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験の一覧（表 4）、及び各試験成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。なお、企業の説明によると、以下の試験は、スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社（現：グラクソ・スミスクライン株式会社）により実施されたとのことである。

以下の成績をもって、既に米国、英国、独国及び仏国等の 80 カ国以上において再発卵巣癌に対する適応で承認されている。なお、以下、本報告書では、ノギテカン及びトポテカンについて、本剤に統一して使用する。

表 4. 海外臨床試験一覧表

試験名 実施地域 実施期間	Phase	対象患者	用量 (mg/m <sup>2</sup> )	被験 者数	主な結果
010試験 アメリカ 1989年3月～1991年10月	第I相	固形癌 単回投与	2.5～35.0	42	MTDは22.5 mg/m <sup>2</sup> , DLFは好中球数減少であった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
005試験 オランダ・デンマーク 1990年10月～1992年1月	第I相	固形癌 5日連日投与	0.5～1.5	48	MTDは1.5 mg/m <sup>2</sup> /日, DLFは可逆的な顆粒球数減少であった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
012試験 アメリカ 1991年11月～1993年10月	第II相	再発卵巣癌	1.5	30	奏効率は、13.3% (4/30例)であった。主な血液毒性は、可逆的な好中球数減少であった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
033試験 アメリカ・ヨーロッパ 1994年3月～1996年10月	第II相	再発卵巣癌	1.5	139	奏効率は、13.7% (19/139例)であった。血液毒性は、可逆的であり蓄積性はなかった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
034試験 ヨーロッパ等 1993年5月～1995年6月	第II相	再発卵巣癌	1.5	111	奏効率は、13.5% (15/111例)であった。主な血液毒性は、好中球数減少であるが、臨床的に問題となる随伴症状は発現は認められなかった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
039試験 アメリカ・カナダ・ヨーロッパ 1994年2月～1996年5月	第III相 (無作為 化比較試 験)	再発卵巣癌	1.5	112 (ノギテカン)	奏効率は、ノギテカン群が20.5% (23/112例)、パクリタキセル群が14.0% (16/114例)であった。血液毒性の発現率は、ノギテカン群の方がパクリタキセル群より高かったが、可逆的で対処可能であった。非血液毒性は比較的軽度であった。
				114 (パクリタキセル)	

MTD : Maximum Tolerated Dose 最大耐用量, DLF : Dose Limiting Factor 用量制限因子

#### <各試験の概略>

##### 試験フェーズ；第I相試験 (010 試験)

固形癌を対象として、MTD 及び DLF を決定することを目的に実施した (非盲検用量探索試験)。用法・用量は、1回30分間点滴静脈内投与を3週間毎に繰り返した。主要評価項目は、MTD 及び DLT とした。試験の結果、MTD は、22.5mg/m<sup>2</sup>であり、DLF は可逆的な好中球数減少であった。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が5例に認められ、その有害事象は、白血球数減少、血小板数減少、発熱性好中球減少及び顆粒球数減少であった。「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及び貧血であった。「死亡 (最終投与後30日以内) に至った有害事象」が1例 (病勢悪化) であった。

##### 試験フェーズ；第I相試験 (005 試験)

固形癌を対象として、MTD, DLF 及び第II相試験の推奨用量を決定することを目的に実施した (非盲検用量探索試験)。用法・用量は、5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、MTD, DLT 及び第II相試験の推奨用量とした。試験の結果、MTD は1.5mg/m<sup>2</sup>/日、DLT は白血球数減少及び顆粒球数減少であり、MTD の1.5 mg/m<sup>2</sup>/日を第II相試験の推奨用量とした。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が3例に認められ、その有害事象は、血小板数減少、白血球数減少、顆粒球数減少、貧血、心嚢滲出液・胸水及び狭心症・低血圧であった。「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は、白血球数減少、顆粒球数減少及び血小板数減少であった。「死亡 (最終投与後30日以内) に至った有害事象」が8例 (7例；病勢悪化, 1例；敗血症) であった。

##### 試験フェーズ；第II相試験 (012 試験)

再発卵巣癌 (白金製剤を含む前化学療法に抵抗性) を対象として、奏効率、奏効期間及び毒性を評価することを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m<sup>2</sup>/日の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、奏効率及び奏効期間とした。

有効性の結果、奏効率は13.3% (4/30例) 及び奏効期間 (中央値) は28週であった。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が1例に認められ、その有害事象は、顆粒球数減少及び血小板数減少であった。「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、貧血、悪心、嘔吐、尿路感染、下痢、体重減少、高血糖症であった。最終投与後30日以内の死亡例はなかった。

#### 試験フェーズ：第II相試験 (033試験)

再発卵巣癌 (パクリタキセルとシスプラチン/カルボプラチンを含む2レジメン以内の前化学療法を受けて再発が認められた患者) を対象として、奏効率、奏効期間及び増悪までの期間を評価することを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m<sup>2</sup>/日の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、奏効率、奏効期間及び増悪までの期間とした。

有効性の結果、奏効率は13.7% (19/139例)、奏効期間 (中央値) は18.1週及び増悪までの期間 (中央値) は12.1週であった。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が8例に認められ、その有害事象は、血小板数減少、好中球数減少、脳血管障害、徐脈、口内炎、腸閉塞、胃潰瘍及び膿瘍であった。「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、好中球数減少、血小板数減少、貧血及び悪心・嘔吐であった。「死亡 (最終投与後30日以内) に至った有害事象」は9例 (全てが病勢悪化) であった。

#### 試験フェーズ：第II相試験 (034試験)

再発卵巣癌 (シスプラチン又はカルボプラチンを含む1レジメンの前化学療法を受けて再発が認められた患者) を対象として、奏効率及び奏効期間の評価を行うことを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m<sup>2</sup>/日の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、奏効率及び奏効期間とした。

有効性の結果、奏効率は13.5% (15/111例) 及び奏効期間 (中央値) は21.7週であった。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が10例に認められ、その有害事象は、血小板数減少、貧血、心停止、無力症、肺塞栓、顆粒球数減少、感染、心筋梗塞、発疹、紅斑、急性腎不全であった。「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及び貧血であった。「死亡 (最終投与後30日以内) に至った有害事象」が8例 (5例; 病勢悪化, 1例; 骨髄無形成, 1例; 心筋梗塞/心停止, 1例; 血栓塞栓症) であった。

#### 試験フェーズ：第III相試験 (039試験)

再発卵巣癌 (シスプラチン又はカルボプラチンを含む1レジメンの前化学療法を受けて再発の認められた患者) を対象として、パクリタキセルに対する本剤の主要評価項目の奏効率、奏効期間及び腫瘍増悪までの期間の優越性検証を行った。用法・用量は、本剤 (1.5mg/m<sup>2</sup>/日5日間連日投与, 3週毎)、パクリタキセル (175mg/m<sup>2</sup>/日の3週毎) であった。

有効性の結果、奏効率は本剤群で20.5% (23/112例, 95%信頼区間 (CI) [13.1, 28.0%]), パクリタキセル群で14.0% (16/114例, 95%CI [7.7, 20.4%]) であった (p=0.196)。奏効期間 (中央値) は本剤群で25.9週 (95%CI [22.1, 32.9週]), パクリタキセル群で21.6週 (95%CI [16.0, 34.0週]) であった (ハザード比: 0.778, p=0.476)。腫瘍増悪までの期間 (中央値) は本剤群で18.9週 (95%CI [12.1-23.6週]), パクリタキセル群で14.7週 (95%CI [11.9-18.3週]) であり、優越性は検証されなかった (ハザード比: 0.764, p=0.0718)。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」は、本剤群13例 (有害事象: 肺塞栓, 発熱性好中球減少, 感染症, 敗血症, 腸閉塞, 食欲不振, 消化管出血, 悪心, 急性腎不全, 呼吸障害, 血小板数減少, 嘔吐), パクリタキセル群8例 (有害事象: 関節性リウマチ, 心房室ブロック, 徐脈, 気管支痙攣, 脳血管障害, 肺塞栓, 疲労, 神経障害, 末梢神経障害, 知覚障害, 蕁麻疹) であった。「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、本剤群では好中球

数減少，白血球数減少，血小板数減少，貧血，パクリタキセル群では好中球数減少，白血球数減少であった。「死亡（最終投与後 30 日以内）に至った有害事象」は，本剤群 11 例（7 例；病勢悪化，2 例；敗血症，1 例；急性呼吸障害症候群，1 例；肺塞栓），パクリタキセル群 3 例（2 例；病勢悪化，1 例；肺塞栓）であった。

## 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1) Meier W, du Bois A, Reuss A, et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):199-205.<sup>1)</sup>

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

再発卵巣癌（白金製剤とパクリタキセル併用の1次化学療法後，12ヵ月以内に再発した患者）を対象として，トレオスルファン（7g/m<sup>2</sup>/日を3週毎）に対する本剤（1.5mg/m<sup>2</sup>/日の5日間投与を3週毎）の主要評価項目の全生存期間（以下、OS）における優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果，OS（中央値）は本剤群で55.0週，トレオスルファン群で41.0週（p=0.0023）であった。

安全性の結果，「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は，本剤群では貧血，血小板減少症，白血球数減少，好中球減少，トレオスルファン群では白血球数減少，好中球数減少であった。なお，死亡に至った有害事象の記載はなかった。

2) Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3176-82.<sup>2)</sup>

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

再発卵巣癌（白金製剤を含む 1 次化学療法後に再発した患者）を対象として，本剤（1.25mg/m<sup>2</sup>/日の 1～5 日目の連日投与を 3 週毎）単独投与に対する本剤併用投与（本剤 1.0mg/m<sup>2</sup>/日の 1～5 日目の連日投与を 3 週毎，経口エトポシド 50mg/日の 6～12 日目投与を 3 週毎（以下，エトポシド併用投与）及び本剤 0.5mg/m<sup>2</sup>/日の 1～5 日間連日投与を 3 週毎，ゲムシタビン 800mg/m<sup>2</sup>/日を 1 日目，600mg/m<sup>2</sup>/日を 8 日目に投与し 3 週毎（以下，ゲムシタビン併用投与））の主要評価項目の OS における優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果，OS（中央値）は，本剤群 17.2 ヶ月，エトポシド併用群 17.8 ヶ月及びゲムシタビン併用群 15.2 ヶ月であり各群間での有意差はなかった。また，無増悪生存期間（以下、PFS）（中央値）は，本剤群 7.0 ヶ月，エトポシド併用群 7.8 ヶ月，ゲムシタビン併用群 6.3 ヶ月であり各群での有意差はなかった。

安全性の結果，「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は，各投与群ともに貧血，血小板減少，白血球数減少，脱毛症及び便秘症であった。なお，死亡に至った有害事象の記載はなかった。

3) Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(15):1036-45.<sup>3)</sup>

試験フェーズ：第Ⅲ相試験



進行卵巣癌を対象として、パクリタキセル／カルボプラチン併用投与（パクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>の1日目／カルボプラチンAUC=5の1日目投与を21日毎6サイクル）（以下、TC群）に対するパクリタキセル／カルボプラチン併用投与＋本剤（パクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>の1日目／カルボプラチンAUC=5の1日目投与を21日毎6サイクル、本剤1.25mg/m<sup>2</sup>の1～5日目投与を21日毎4サイクル）（以下、TC - Top群）の主要評価項目のOSにおける優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果、OS（中央値）は、TC群44.5ヵ月、TC - Top群43.1ヵ月であり、各群での有意差はなかった。

安全性の結果、「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、TC群では、白血球数減少、好中球数減少、脱毛症、TC - Top（1-10コース実施例）群では、貧血、血小板減少、白血球数減少、好中球数減少、脱毛症及び便秘症であった。なお、死亡に至った有害事象の記載はなかった。

4) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, et al. Long-term survival in a phase III, randomized study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15(1):100-3.<sup>4)</sup>

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

1つの白金製剤ベースの治療中若しくは治療後に進行した上皮性卵巣癌を対象として、パクリタキセル（175mg/m<sup>2</sup>の3週毎）に対する本剤（1.5mg/m<sup>2</sup>/日の5日間連日投与を3週毎）の主要評価項目の無増悪期間における優越性検証を行った無作為化クロスオーバー試験である。

有効性の結果、無増悪期間（中央値）は本剤群18.9週、パクリタキセル群14.7週であった。また、OS（中央値）は本剤群63.0週、パクリタキセル群53.0週であった。交替治療を受けた本剤とパクリタキセルの奏効率は、それぞれ13.1%、10.2%であり交叉耐性は殆ど示されなかった。

安全性の結果、血液毒性としてGrade 4の好中球減少が、本剤群79%、パクリタキセル群23%に認められた。主な非血液毒性は、悪心、嘔吐、下痢、便秘であったが、これらの毒性の程度は軽度又は中等度（Grade 1/2）であった。

5) Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312-22.<sup>5)</sup>

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

白金製剤ベースの一次化学療法後の再発上皮性卵巣癌を対象として、本剤（1.5mg/m<sup>2</sup>/日の5日間連日投与を3週毎）に対するリポソーマルドキソルビシン（50mg/m<sup>2</sup>を4週毎）の主要評価項目のPFS及びOSにおける優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果、PFS（中央値）はリポソーマルドキソルビシン群16.1週、本剤群17.0週であった（p=0.095）。また、OS（中央値）はリポソーマルドキソルビシン群60週、本剤群56.7週であった（p=0.341）。

安全性の結果、「発現率10%以上のGrade 3以上の主な有害事象」は、リポソーマルドキソルビシン群では好中球数減少、白血球数減少及び手足症候群、本剤群では好中球数減少、貧血、血小板減少及び白血球数減少であった。「死亡に至った有害事象」は、リポソーマルドキソルビシン群では認められなかったが、本剤群で3例（好中球数減少と敗血症）に認められた。

白金製剤感受性例では、リポソーマルドキソルビシン群及び本剤群のPFSはそれぞれ28.9週及び23.3週（p=0.037）、OSはそれぞれ108週及び71.1週（p=0.008）とリポソーマルドキソルビシン群が優れていた。

6) ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2183-93.<sup>6)</sup>

試験フェーズ：第Ⅲ相試験

白金製剤ベースの一次化学療法後の再発上皮性卵巣癌を対象として、パクリタキセル (175 mg/m<sup>2</sup>/日の3週毎) に対する本剤 (1.5mg/m<sup>2</sup>/日の5日間連日投与を3週毎) の主要評価項目の奏効率、奏効期間及び腫瘍増悪までの期間の優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果、奏効率は本剤群 20.5%、パクリタキセル群 13.2%であり (p=0.138)、奏効期間 (中央値) は本剤群 32.1 週、パクリタキセル群 19.7 週であり (p=0.222)、腫瘍増悪までの期間 (中央値) は本剤群 23.1 週、パクリタキセル群 14.0 週であった (risk ratio=0.578, p=0.002)。また、OS (中央値) は本剤 61.3 週、パクリタキセル 42.6 週であった (risk ratio=1.210, p=0.515)。

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、本剤群では白血球減少、好中球数減少、血小板減少及び貧血、パクリタキセル群では白血球数減少及び好中球数減少であった。「死亡 (最終投与後 30 日以内) に至った有害事象」は、本剤群では 2 例 (敗血症)、パクリタキセル群では認められなかった。

なお、この公表文献は、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」に記載している第Ⅲ相試験 (039 試験) の成績である (注: 039 試験は総括報告書の結果を記載しているため、本文献とは結果が多少異なる。)

7) Kobayashi K, Hino M, Fukuoka M, et al. Phase I studies of nogitecan hydrochloride for Japanese. *Int J Clin Oncol*. 2002;7(3):177-86.<sup>7)</sup>

試験フェーズ: 第Ⅰ相試験

日本人の固形癌を対象として、本剤を単回又は 5 日間連日投与し、MTD、DLF 及び薬物動態の検討を行った (非盲検用量探索試験)。主要評価項目は、MTD、DLF 及び第Ⅱ相試験の推奨用量とした。

試験の結果、単回投与では、DLF は可逆的な白血球減少であり、MTD は 22.5mg/m<sup>2</sup> 以上であった。また、5 日間連日投与では、DLF は可逆的な白血球減少であり、MTD は 1.5mg/m<sup>2</sup>/日と推定された。血漿中本剤濃度は用量依存的に増加し、単回投与後の半減期は 3~5 時間であった。5 日間連続投与において、体内蓄積や排泄遅延は認められなかった。

なお、この公表文献は、「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」に記載している第Ⅰ相試験 026 試験の成績である。

8) 勝俣範之, 青木大輔, 中西透, 再発卵巣癌に対する本剤の後期第Ⅱ相臨床試験. *日本癌治療学会誌* Vol.44 No.2 P564 (2009.09.14)<sup>8)</sup>

試験フェーズ: 後期第Ⅱ相試験

日本人の再発卵巣癌 (白金製剤を含む化学療法による前治療後に再発した患者) を対象に、本剤 1.2mg/m<sup>2</sup>/日の 30 分間点滴静脈内投与を 5 日間連日行い、16~30 日間休薬した (非盲検探索試験)。主要評価項目は、奏効率とした。

有効性の結果、奏効率は、28.2%であった。

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の副作用」は、好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少及び赤血球数減少であった。なお、この公表文献は、「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」に記載している後期第Ⅱ相試験 221 試験の成績である。また、当該日本癌治療学会誌には記載はないが、「死亡 (30 日以内) に至った有害事象」は 1 例 (病勢悪化及び敗血症) に認められた。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Peng L H, Chen X Y, Wu T X, Topotecan for ovarian cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008 :2 (CD005589)<sup>9)</sup>

本レビューでは、6 件の臨床試験 (1,323 例) に基づき卵巣癌治療に対する本剤の有用性、安全性が評価された。本剤とリポソーマルドキソルビシンの PFS (中央値) は、それぞれ 16.1 週、17.0 週であり、同等の有効性が認められた。リポソーマルドキソルビシンと本剤の OS (中央値) は、それぞれ 56.7 週、60 週とほぼ同様であった。本剤の無増悪期間 (中央値) は、

パクリタキセルに比べて優れていた (23.1 週 vs. 14 週,  $p=0.0021$ ). 本剤の血液毒性は, パクリタキセルとリポソーマルドキソルビシンに比べて発現頻度が高かったが, 同程度の有用性が認められた.

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 2009年 p612-614<sup>10)</sup>

薬剤抵抗性再発例 (初回薬物療法に非奏効, あるいは短い無治療期間 (TFI: treatment free interval) <6 ヶ月) の患者に対して, 欧米では, 本剤, リポソーマルドキソルビシン, エトポシド (経口) が多用されている.

2) Vincent T. DeVita, DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition Vol. 2. 2008;P1584-1586<sup>11)</sup>

再発症例の治療

白金製剤抵抗性の症例 (いわゆる Platinum-free interval (PFI) が6 ヶ月より短い例, Platinum-base の化学療法中に進行がみられる例), そして Platinum-base の二次化学療法の実施が困難な例において, 白金製剤抵抗性の症例に対して恐らく交叉耐性のないリポソーマルドキソルビシン, パクリタキセル, ドセタキセル, 本剤, ゲムシタビン, エトポシド (経口) の単剤による治療が行われている.

3) Jonathan S. Berek & Novak's Gynecology, Fourteenth Edition: Lippincott Williams & Wilkins. 2006;p1492-1495, 1499-1500.<sup>12)</sup>

白金製剤感受性, 又は抵抗性卵巣癌に対する治療選択肢である旨が記載されている.

4) Willam JH, Carios AP, Robert CY, et al. Principles and practice of Gynecologic Oncology, Fourth Edition: Lippincott Williams & Wilkins.p965-6.<sup>13)</sup>

再発卵巣癌に対する 2nd line 以降の化学療法において, 本剤 (1.5mg/m<sup>2</sup>/日の5日間連日投与) が一つの選択肢として記載されている.

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

各ガイドライン等では, 以下の薬剤が挙げられている。

1) 卵巣がん治療ガイドライン (2007年) <日本婦人科腫瘍学会編><sup>14)</sup>

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の化学療法

パクリタキセル, イリノテカン, リポソーマルドキソルビシン, 本剤, ドセタキセル, ゲムシタビン, エトポシド (経口), イリノテカン+エトポシド (経口), ゲムシタビン+リポソーマルドキソルビシン

2) NCCN Practice Guidelines in Oncology (v.2 2009). Ovarian Cancer Acceptable Recurrence Therapies.<sup>15)</sup>

利用可能な再発治療

白金製剤抵抗性の場合, 非白金製剤を基本にした薬剤

ドセタキセル, エトポシド (経口), ゲムシタビン, リポソーマルドキソルビシン, パクリタキセル (weekly), ペメトレキセド, 本剤 (何れもカテゴリー2A)

3) NCI-PDQ<sup>R</sup> (2010年) <米国国立がん研究所><sup>16)</sup>

白金製剤不応性または抵抗性患者に治療する薬剤

本剤, リポソーマルドキソルビシン, ドセタキセル, ゲムシタビン, パクリタキセル, ベバシズマブ

4) NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) , 2010<sup>17)</sup>

再発卵巣癌の化学療法

パクリタキセル, リポソーマルドキソルビシン, 本剤

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

企業の説明によると、本剤の卵巣癌に対する開発の経緯は以下のとおりである。

本邦では、1992年より単回投与及び5日間連日投与の第I相試験（026試験）を実施した。単回投与のMTDは $22.5\text{mg}/\text{m}^2$ 以上、DLFは白血球数減少であると判断した。5日間連日投与のMTDは $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、DLFは白血球数減少と判断した。

再発卵巣癌に対する治験は、1993年7月より前期第II相試験（019試験）を $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ （途中で $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に変更）の用量で実施したが、有効例は認められなかった。しかし、20%以上の腫瘍縮小効果が15例中6例に認められたことから、再度、前期第II相試験（233試験）を実施した。233試験は1998年12月より $1.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ （途中で $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に変更）の用量で実施したが、治験実施計画書に規定した「安全性に関する基準（3日以上持続するGrade4の好中球数減少）」に12例中8例（ $1.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ：4/5例、 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ：4/7例）と各投与群で4例が抵触したことから治験を中止した。これは、海外臨床試験の「安全性に関する基準」は、Grade4の好中球数減少の持続期間が「7日あるいは14日以上」であったのに対し、本治験では、Grade4の好中球数減少の持続期間が「3日間以上」と短かったことが、多数の症例で「安全性に関する基準」に抵触した要因と考えた。

しかし、有効例は $1.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ のいずれの用量でも認められ（それぞれ2/5例、2/7例）、他癌腫を含む国内臨床試験で $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ における安全性は許容されると考えられたことから、 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量における後期第II相試験（221試験）を実施した。その結果、本剤の再発卵巣癌に対する有効性（奏効率：28.2%（20/71例））及び安全性が確認できたと判断し、2007年5月に「卵巣癌」の効能及び「 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の5日間連日投与」の用法・用量の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本剤の承認審査の過程で、2008年6月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）より「申請用量である本薬 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の臨床的有用性について、生存期間等を指標とした臨床試験成績を入手する必要があると考えます。」との見解を受け、2008年10月に一旦申請を取り下げ、開発方針を再検討することとした。

その後、2009年1月にPMDAとの医薬品申請前相談を実施した。その結果を踏まえ、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の5日間連日投与で実施された海外第III相比較試験（039試験）の生存期間等の成績を活用することで、海外と同じ用法・用量での承認取得を目指すこととした。そのためには日本人における本剤「 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 」での薬物動態及び安全性の成績が必要であるとの判断に至った。

2009年3月より、日本人の再発卵巣癌患者に海外承認用量である $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を投与した時の薬物動態及び忍容性を検討する臨床薬理試験を開始した。更に、2009年7月より、本剤 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の安全性を確認する第II相試験を開始した。その結果、海外の承認用量 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ で実施した国内の臨床薬理試験（6例）及び第II相試験（19例）においても海外と同様の安全性のプロファイルを示し、忍容性が認められた。また、臨床薬理試験の結果、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆された。

なお、本邦での開発は、2003年2月までグラクソ・スミスクライン株式会社が実施し、2003年2月以降は日本化薬株式会社が実施した。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

要望内容に係る本邦での臨床試験成績の一覧 (表 6-1), 及び各試験成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。

表 6-1. 国内臨床試験一覧表

試験名 実施期間	Phase	対象患者	用量 (mg/m <sup>2</sup> )	被験 者数	主な結果
026試験 1992年1月～1992年10月	第 I 相	固形癌 単回投与	5.0～22.5	21	MTD:22.5 mg/m <sup>2</sup> 以上 DLF:白血球数減少
026試験 1992年1月～1993年4月	第 I 相	固形癌 5日連日投与	0.5～1.5	22	MTD:1.5 mg/m <sup>2</sup> /日 DLF:白血球数減少
019試験 1993年7月～1997年3月	前期 第 II 相	小細胞肺癌	1.2, 1.0	21	未治療例: 33.3% (適格例) 既治療例: 26.7% (適格例)
		非小細胞肺癌	1.2	38	未治療例: 9.1% (適格例) 既治療例: 0% (適格例)
		子宮頸癌	1.2	29	未治療例: 16.7% (適格例) 既治療例: 15.0% (適格例)
		再発卵巣癌	1.2, 1.0	15	奏効率: 0% (適格例)
233試験 1998年12月～2003年3月	前期 第 II 相	再発卵巣癌	1.4, 1.2	14	奏効率 (1.4) : 40.0% (2/5例) 奏効率 (1.2) : 28.6% (2/7例)
221試験 2004年7月～2006年9月	後期 第 II 相	再発卵巣癌	1.2	72	奏効率 (RECIST) : 28.2% (20/71例) 奏効率 (婦人科がん) : 29.6% (21/71例)
101試験 2009年3月～2009年12月	第 I 相 臨床薬 理試験	再発卵巣癌	1.5	6	海外承認用量である1.5mg/m <sup>2</sup> /日を投与 した場合, ノギテカンの体内動態は, 欧米人と日本人で明確な違いのないこ とが示唆され, 忍容性が認められた。
231試験 2009年7月～2010年4月	第 II 相	再発卵巣癌	1.5	19	海外承認用量である1.5mg/m <sup>2</sup> /日の忍容 性が認められた。

<各試験の概略>

試験フェーズ: 第 I 相試験 (026 試験)

固形癌を対象に本剤の単回投与及び 5 日間連日投与による安全性並びに推定される MTD について検討することを目的に実施した。主要評価項目は, MTD, DLF 及び第 II 相試験の推奨用量とした (非盲検用量探索試験)。

安全性の結果, 「発現率 10%以上の Grade 3 以上の副作用」は, 単回投与でヘモグロビン減少, 好中球数減少, 白血球数減少, 血小板数減少及び易疲労感であり, 5 日間連日投与でヘモグロビン減少, 好中球数減少, 白血球数減少, 血小板数減少及び悪心・嘔吐であった。「死亡 (30 日以内) に至った有害事象」は, 単回投与で 2 例 (病勢悪化, 悪液質及び敗血症) であり, 5 日間連日投与では認められなかった。

本試験における 5 日間連続投与の MTD は 1.5mg/m<sup>2</sup>/日, DLF は白血球数減少であった。本邦の第 I 相試験と米国の第 I 相試験<sup>18)</sup> (米国 NCI が実施した試験) の 1.5mg/m<sup>2</sup>/日の骨髄毒性を比較すると, 本邦の方が発現率・重症度とも僅かに高かった。一方, ヨーロッパで実施された第 I 相試験 (005 試験) の 1.5mg/m<sup>2</sup>/日の骨髄毒性は発現率・重症度ともに本邦とほぼ同様であった。

欧米においては 1.5mg/m<sup>2</sup>/日の血液毒性は可逆的で, nadir 値の持続期間が短いこと, 及び感染症等の合併症の発現率が低いことから, 耐容可能と判断され 1.5mg/m<sup>2</sup>/日が推奨用量として採用された。一方本邦においては, 安全性面に考慮した用量が選択され, 海外承認用量

1.5mg/m<sup>2</sup>/日より1段階下の1.2mg/m<sup>2</sup>/日を初回用量とし、次コース以降は1.5mg/m<sup>2</sup>/日への増量を可能とした用法・用量が推奨用法・用量とされた。

#### 試験フェーズ：前期第Ⅱ相試験（019 試験）

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌及び再発卵巣癌を対象として本剤（初回用量 1.0 及び 1.2mg/m<sup>2</sup>/日の5日間連日投与）の腫瘍縮小効果及び安全性の検討を目的として実施した（非盲検探索試験）。用法・用量は、1.2mg/m<sup>2</sup>/日（途中、1.0mg/m<sup>2</sup>/日に変更）の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、腫瘍縮小効果及び安全性であった。

有効性の結果、再発卵巣癌（化学療法施行例）においては、PR以上の奏効例はみられなかったが、適格例14例中6例に腫瘍の縮小（20%以上50%未満の縮小）が認められた（再発卵巣癌以外の腫瘍縮小効果の成績は省略）。

安全性の結果、「発現率10%以上のGrade3以上の副作用」は、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及び食欲不振であった。「死亡（30日以内）に至った有害事象」が5例（3例：病勢悪化、1例：肺炎、1例：急性腎不全）であった。

初回用量1.0及び1.2mg/m<sup>2</sup>/日の5日間連日投与で血液毒性の所見が高頻度にみられたが、無処置あるいはG-CSF投与等の処置により投与開始後3週間前後で回復又は回復傾向が認められたこと、自他覚症状（副作用）は悪心・嘔吐、食欲不振及び脱毛が多くみられたがGrade3以上の症状は少なかったことより、可逆的で耐容可能なものと考えられた。

#### 試験フェーズ：前期第Ⅱ相試験（233 試験）

019試験において、再発卵巣癌ではPR以上の奏効例は得られなかったが、適格例14例中6例に腫瘍の縮小（20%以上50%未満の縮小）が認められた。そこで、海外におけるパクリタキセルとの第Ⅲ相比較試験（039試験）の成績を考慮して、前期第Ⅱ相試験（233試験）を実施することとした。

再発卵巣癌を対象として本剤の腫瘍縮小効果及び推奨用量の検討を行い、更に、副次的に薬物動態を検討することを目的として実施した（非盲検探索試験）。用法・用量は、1.4mg/m<sup>2</sup>/日（途中、1.2mg/m<sup>2</sup>/日に変更）の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、腫瘍縮小効果及び安全性と投与量の関係及び推奨用量の検討であった。

有効性の結果、本剤の腫瘍縮小効果は1.4mg/m<sup>2</sup>/日群で5例中2例がPR（奏効率40%）であり、また1.2mg/m<sup>2</sup>/日群で7例中2例がPR（奏効率28.6%）であった。合計での奏効率は33.3%（4/12例）であった。

安全性の結果、「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は、白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、総ビリルビン上昇、食欲不振、悪心及びP.S.の悪化であった。30日以内の死亡例はなかった。

血液毒性及び自他覚症状の主な副作用発現状況については1.4及び1.2mg/m<sup>2</sup>/日の2用量間に明らかな違いは認められておらず、2用量間の薬物動態パラメータ（CL<sub>p</sub>及びV<sub>ss</sub>）においても明らかな差は認められなかった。

しかし、1.2mg/m<sup>2</sup>/日群で集積された症例において、「安全性に関する基準」（3日以上持続するGrade4の好中球数減少）に抵触したことが確認されたため、本治験を中止した。

#### 試験フェーズ：後期第Ⅱ相試験（221 試験）

233試験は、治験実施計画書に規定した「安全性に関する基準」に抵触したことから治験を中止したが、本剤の奏効率は、1.4mg/m<sup>2</sup>/日で40.0%（2/5例）、1.2mg/m<sup>2</sup>/日で28.6%（2/7例）といずれの用量でも有効性が認められた。そこで、これまでの他癌種を含む国内臨床試験を再解析し、1.2mg/m<sup>2</sup>/日における安全性は許容されると考え、有効性の観点からは、1.0mg/m<sup>2</sup>よりも高用量が望ましいと考え、1.2mg/m<sup>2</sup>を初回投与量に設定して後期第Ⅱ相試験（221試験）を実施することとした。

221試験では、再発卵巣癌を対象として本剤の腫瘍縮小効果、安全性を検討し、更に、薬物動態の検討を目的として実施した（非盲検探索試験）。用法・用量は、1.2mg/m<sup>2</sup>/日の5日間連日

投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、抗腫瘍効果とした。

有効性の結果、奏効率は、28.2% (20/71 例) を示し、期待奏効率 22% (閾値有効率：10%) を上回った。

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及び食欲不振であった。「死亡 (30 日以内) に至った有害事象」は 1 例 (病勢悪化及び敗血症) に認められた。

#### 試験フェーズ：第 I 相試験 (臨床薬理試験：101 試験)

再発卵巣癌 (6 例) を対象として、本剤の薬物動態及び忍容性を検討することを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m<sup>2</sup>/日の 5 日間連日投与を 3 週毎に繰り返した。主要評価項目は、薬物動態と忍容性であった。薬物動態の結果、再発卵巣癌に対し海外承認用量である 1.5mg/m<sup>2</sup>/日を投与した場合、本剤の体内動態は、日本人で欧米人と比べて AUC が低い傾向が示唆されるが、その他のパラメータについて欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆された (表 6-2)。

表 6-2 本剤塩酸塩 1.5mg/m<sup>2</sup> 投与時の国内及び欧米試験における本剤の薬物動態パラメータの比較 (投与 1 日目)

試験名 (被験者数)		パラメーター			
		AUC <sub>inf</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	CL <sub>p</sub> (L/hr)	V <sub>ss</sub> (L)
101試験 <sup>a)</sup> (n=6)	日本人	37.5	27.5	62.8	166
	標準偏差	7.0	7.5	13.0	25
	変動係数(%)	18.7	27.3	20.7	15.1
005試験 <sup>b)</sup> (n=5)	欧米人	53.05	33.13	60.06	164.29
	標準偏差	14.29	12.49	29.70	76.07
	変動係数(%)	26.9	37.7	49.5	46.3

a): 国内臨床薬理試験 (101 試験), b): 海外第 I 相臨床試験 (005 試験)

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少及び発熱性好中球減少症であった。「投与中止に至った有害事象」及び 30 日以内の死亡例は認められなかった。本試験では既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF 製剤及び抗生剤などの対症療法により管理可能であったことから、1.5mg/m<sup>2</sup>/日の 5 日間連日投与は忍容可能と考えられた。

有効性の結果、有効性解析対象 4 例中、PR が 1 例、SD が 3 例であった。

#### 試験フェーズ：第 II 相試験 (231 試験)

再発卵巣癌 (19 例) を対象として本剤の安全性を検討することを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m<sup>2</sup>/日の 5 日間連日投与を 3 週毎に繰り返した。主要評価項目は、安全性であった。本試験は継続中であり、安全性評価の観点から、全症例の 2 サイクル目までの評価が終了した時点でデータカットオフしたデータを以下に示す (1 例は急激な病勢進行により 5 日間連日投与が不可能であったため、安全性解析対象から除かれている。2 サイクル以下の症例は 8/18 例であり、うち 4 例が、また全体で 10 例が継続投与中である。).

安全性の結果、「発現率 20%以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血中アルブミン減少、ALT 増加、総蛋白減少、血中クレアチニン増加、AST 増加、血中ナトリウム減少及び血中カリウム増加であった。「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少及び血小板数減少であった。「投与中止に至った有害事象」が 1 例に認められ、その有害事象は、血小板数減少及び好中球数減少であった。30 日以内の死亡例はなかつ

た。再発卵巣癌に対し海外承認用量である  $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$  を投与した場合、既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF 製剤、血液製剤及び抗生剤などの対症療法により管理可能であったことから、忍容可能と考えられた。

有効性の結果、有効性解析対象 11 例中、SD が 8 例、PD が 3 例であった。

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

1994 年から 1996 年にかけて、進行上皮性卵巣癌を対象に、パクリタキセルを対照治療群とした海外第Ⅲ相比較試験 (039 試験) が実施された。その結果、本剤群の奏効率は 20.5% (23/112 例)、奏効期間の中央値 (最小-最大) は 25.9 週 (6.9-83.6 週)、腫瘍増悪までの期間の中央値は 18.9 週であり、パクリタキセル群の奏効率は 14.0% (16/114 例)、奏効期間の中央値 (最小-最大) は 21.6 週 (9.1-66.7 週)、腫瘍増悪までの期間の中央値は 14.7 週であった。この試験結果より、本剤はパクリタキセルと同程度の有効性が認められた。さらに、本剤とパクリタキセルのクロスオーバー試験を行った結果、本剤はパクリタキセルと同様の成績であり、また、交叉耐性が殆どないことが示唆された<sup>4)</sup>。

この結果を基に 1996 年に米国で「初回又はそれ以降の治療が無効になった転移性卵巣癌」の適応にて承認されている。その後、イギリス、フランス及びドイツ等の 80 カ国以上において再発卵巣癌に対する適応にて承認されている。

1997 年から 1999 年にかけて、本剤を対照治療群としたリポソーマルドキソルビシンとの海外第Ⅲ相比較試験<sup>5)</sup> が、再発卵巣癌患者 474 例に対して実施された。その結果、リポソーマルドキソルビシンと本剤の治療成績は、奏効率: 19.7% (47/239 例) vs 17.0% (40/235 例) ( $p=0.390$ )、PFS (中央値): 16.1 週 vs 17.0 週 ( $p=0.095$ )、生存期間 (中央値): 60.0 週 vs 56.7 週 ( $p=0.341$ ) であり、両薬剤で有意な差は認められなかった。これらの結果から、リポソーマルドキソルビシンは、本邦で白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して承認され、世界 80 カ国以上で再発卵巣癌患者に対する適応で承認されている。

海外承認用量  $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$  での日本人に対する有効性の検討を主要な目的とした臨床試験は実施されていないが、 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$  で実施した国内後期第Ⅱ相試験 (221 試験) では再発卵巣癌患者に対し、28.2% (20/71 例) の奏効率が認められ、日本人卵巣癌患者に対しても、一定の有効性は期待できると考える。なお、再発卵巣癌 (19 例) を対象として本剤  $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$  での安全性を検討することを目的に実施された国内 231 試験では、奏効例は認められていないものの、本試験は、現在継続中であり有効性の評価は確定しておらず、また、本試験が奏効率を評価することを目的として計画された試験ではないことも踏まえると、本結果を以て、本剤の有効性が否定されるものではないと考える。

本剤の卵巣癌における二次治療以降の治療成績としては、上記 2 つの海外第Ⅲ相比較試験の成績及び第Ⅱ相試験<sup>19, 20, 21)</sup> で 13%~16.3% の奏効率が得られており、海外の治療ガイドライン (NCCN<sup>15)</sup>、NCI-PDQ<sup>B16)</sup>、NICE<sup>17)</sup> 等) 及び国際的に標準とされる教科書の記載内容から、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する使用が推奨されると考える。また、海外と同様に本邦でも本剤は「卵巣がん治療ガイドライン 2007 年版」<sup>14)</sup> にて白金製剤抵抗性の再発卵巣がんに対する治療薬として推奨されている薬剤の一つである。

以上のことから、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) では、本剤は、本邦においても海外と同様に白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の治療選択肢の一つであり、その有用性は医学薬学上公知であると判断する。



(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

039 試験における安全性の結果は以下のとおりであった。

自覚症状(副作用)の発現率は、本剤群で96.4% (108/112例)、パクリタキセル群で97.4% (111/114例)であった。最も高頻度に発現した自覚症状は両群とも脱毛症であった。それ以外の非血液毒性として、本剤群で悪心、嘔吐及び疲労、パクリタキセル群では悪心、関節痛及び錯感覚が高頻度に認められた。血液毒性について、本剤群では全ての患者で少なくとも1コースにGrade 1以上の白血球数減少及び貧血(ヘモグロビン減少)が認められた。また、血小板数減少及び好中球数減少が本剤群の殆どの患者でみられ、好中球数減少はGrade 4の発現率が高かった(80.2%, 89/111例)。本剤群でGrade 3以上の白血球数減少は85.5% (94/110例)、好中球数減少は95.5% (106/111例)、血小板数減少は49.5% (55/111例)、ヘモグロビン減少は41.4% (46/111例)に認められた。パクリタキセル群ではGrade 3以上の白血球数減少は19.6% (22/112例)、好中球数減少は51.8% (58/112例)、血小板数減少は4.5% (5/112例)、ヘモグロビン減少は6.3% (7/112例)に認められた。好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少について Nadir の中央値はパクリタキセル群に比較して本剤群で低値を示した。

当該成績では、血液毒性の発現率は高かったが、これらの毒性は可逆的であり蓄積性もなく、管理可能であり重症となる頻度も低かった。また、非血液毒性は比較的軽度であった。

本剤を対照としたリポソーマルドキソルビシンとの海外第Ⅲ相比較試験<sup>5)</sup>では、再発卵巣癌患者474例に対して実施され、本試験での安全性の結果は以下のとおりであった。

血液毒性は本剤群(235例)で90.2%であり、この2/3がGrade 3以上の症状であった。このため、リポソーマルドキソルビシン群と比べ、本剤群では造血成長因子の使用頻度が高かった(G-CSF又はGM-CSF 29.1% vs 4.6%、エリスロポエチン 23.1% vs 6.3%)。輸血、用量調節の頻度も本剤群の方が高かった(輸血 57.8% vs 14.9%、用量調節 78.3% vs 57.3%)。本剤群では多くの患者で血液毒性に関連する副作用が認められ、治験薬との因果関係を否定できない敗血症が9例(3.8%)あり、うち3例が死亡した。リポソーマルドキソルビシン群では、治験薬との因果関係を否定できない敗血症及び発熱性好中球減少はみられなかった。

1.5mg/m<sup>2</sup>/日(海外承認用量)ではGrade 3又は4の血液毒性及び発熱性好中球減少症の発現率が高く、1998年には、本剤による血液毒性に対処し、適切な用量で効果的な治療を行うための臨床ガイドライン<sup>22)</sup>が作成されている。その中で、骨髄機能や腎機能の低下が認められるハイリスク患者には、減量やG-CSF製剤の使用が推奨され、赤血球数や血小板数の少ない患者にはオプションとして輸血を考慮するように示されている。

2004年には、本剤の用量ガイドライン<sup>23)</sup>が公表され、血液毒性が発現しやすい危険因子として「前化学療法による骨髄ダメージ、放射線治療歴、高齢、腎機能障害」を挙げ、それぞれのリスクに応じた用量が記載されている。

一方、国内で再発卵巣癌患者に対し海外承認用量である1.5mg/m<sup>2</sup>/日を投与した臨床薬理試験(101試験)(6例)及び第Ⅱ相試験(231試験)(19例)の結果、Grade 3以上の白血球数減少は83.3% (5/6例)及び72.2% (13/18例)、好中球数減少は100% (6/6例)及び88.9% (16/18例)、血小板数減少は0% (0例)及び44.4% (8/18例)、ヘモグロビン減少は16.7% (1/6例)及び27.8% (5/18例)に認められた。高頻度に発現した非血液毒性は、悪心、疲労、下痢、食欲減退、脱毛であり、何れも軽度であった。既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF製剤、血液製剤及び抗生剤等の対症療法により管理可能であった。また、海外039試験における本剤の投与サイクル数中央値は、全体で5サイクル(範囲:1~17サイクル)、1.5mg/m<sup>2</sup>/日で4サイクル(範囲:1~12サイクル)であるが、101試験では、5/6例が減量することなく4サイクルの治療を完遂しており(1例は4サイクル目のみ1.25mg/m<sup>2</sup>/日に減量)

(注:231試験は現在も継続中のため評価できず)、本剤1.5mg/m<sup>2</sup>/日の日本人卵巣癌患者における忍容性は認められる。

以上の内容より、検討会議では日本人の安全性プロファイルは海外試験で得られた安全性

プロファイルと大きく異ならず、また本邦においても再発卵巢癌患者に対し海外承認用量 1.5mg/m<sup>2</sup>/日で投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆された（「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項参照）ことから、がん化学療法に精通した医師及び医療機関において、現時点の水準での支持療法が適切に行われることで副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬が適切に行われるのであれば、日本人でも海外既承認用量である 1.5mg/m<sup>2</sup>/日の用量による本剤の使用は、管理可能であると判断した。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本剤の再発卵巢癌の適応に対する公知申請の妥当性について以下に示す。

- 1) 再発卵巢癌の適応は、海外では 1.5mg/m<sup>2</sup>/日の用量でパクリタキセルを対照とした第Ⅲ比較試験を実施し、有効性及び安全性が示され、1996年にFDAで承認されている。その後イギリス、フランス及びドイツ等の海外 80カ国以上で承認され市販されている。
- 2) 海外で当該適応症が承認され、欧米治療ガイドライン（NCCN<sup>15)</sup>、NCI-PDQ<sup>16)</sup>、NICE<sup>17)</sup>等）及び国際的に標準とされる教科書においても、白金製剤抵抗性の再発卵巢癌患者への使用が推奨されており、海外では 1.5mg/m<sup>2</sup>/日（海外承認用量）で多くの使用実績がある。また、海外同様に本邦でも「卵巢がん治療ガイドライン 2007年版」<sup>14)</sup>にて白金製剤抵抗性の再発卵巢がんに対する治療薬として推奨されている。
- 3) 国内では2000年に小細胞肺癌の適応が1.0mg/m<sup>2</sup>/日の用量で承認され、再発卵巢癌に対しても用量1.2mg/m<sup>2</sup>/日での前期及び後期第Ⅱ相試験を実施しており、文献報告も含め、1.0～1.2mg/m<sup>2</sup>/日の用量での使用実績がある。しかし、海外承認用量1.5mg/m<sup>2</sup>/日での使用実績が少なかったため、2009～2010年に新たに臨床薬理試験（6例）及び第Ⅱ相臨床試験（19例）を実施した。その結果、日本人再発卵巢癌患者に1.5mg/m<sup>2</sup>/日を投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考えられる。

以上のことから、検討会議は、白金製剤抵抗性の再発卵巢癌に対して本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断することは妥当と考えた。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果については、効能・効果に関連する使用上の注意とともに以下の記載が適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

#### 【効能・効果】

がん化学療法後に増悪した卵巢癌

#### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。

#### 【設定の妥当性について】

本剤は、039試験成績を主な根拠として、1996年に米国で「初回又はそれ以降の治療が無効になった転移性卵巢癌」の適応にて承認され、その後、イギリス、フランス及びドイツ等の 80カ国以上において再発卵巢癌に対する適応にて承認されている。

その後、本剤を対照としたリポソーマルドキソルビシンとの比較試験を含む複数の比較試験により、本剤の有効性が検討されている。海外の教科書である”DeVita, Hellman, and Rosenberg’s Cancer”では、再発例の治療に対し、白金製剤抵抗性の症例（いわゆる Platinum-free interval (PFI) が6ヵ月より短い例、白金製剤ベースの化学療法中に進行がみられる例、そして白金製剤ベースの二次化学療法に耐えるのが困難な例）には、恐らく交叉耐性がないとされるリポソーマルドキソルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル水和物（以下、ドセタキセル）、本剤、エトポシド（経口）等の単剤による治療が行われていると記載されている。加えて”Berek & Novak’s Gynecology”, ”Principles and practice of Gynecologic Oncology”等の教科書にも白金製剤感受性、又は抵抗性卵巣癌に本剤が使用される旨が記載されている。

NCCN Practice Guidelines in Oncology (v.2 2009)には、白金製剤抵抗性の場合に利用可能な再発治療の薬剤として、パクリタキセル、ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタビン塩酸塩（以下、ゲムシタビン）、リポソーマルドキソルビシン等と共に本剤（カテゴリー2A）の記載があり、NCI-PDQ<sup>R</sup>（2010年）でも、白金製剤不応性又は抵抗性患者に使用される薬剤として、リポソーマルドキソルビシン、ドセタキセル、ゲムシタビン、パクリタキセル、ペバシズマブと共に本剤が使用できるとの記載がある。

本邦では、『新臨床腫瘍学』の中で、「欧米ではTC療法（白金製剤/タキサン系薬剤）に抵抗を示す症例に対して本剤、リポソーマルドキソルビシン、エトポシド（経口）が繁用されている。」との記載がある。『卵巣がん治療ガイドライン（2007年）』での、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の化学療法として、パクリタキセル、イリノテカン塩酸塩、リポソーマルドキソルビシン、ドセタキセル、ゲムシタビン、エトポシド（経口）等と共に本剤も記載がある。

本邦では、2009年より海外承認用量1.5mg/m<sup>2</sup>/日での薬物動態及び忍容性の検討を行う目的で、臨床薬理試験及び第Ⅱ相試験が実施されており、その結果、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考えられた。

以上から、国内で海外承認用量1.5mg/m<sup>2</sup>/日で実施した臨床試験で、海外臨床試験と同様の忍容性が認められたこと、また海外の公表文献、国内外の治療ガイドラインや国際的に標準とされる教科書等の記載内容により、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤の有用性は医学薬学上公知と考えられ、本剤はリポソーマルドキソルビシンと同様の位置付けにおいて使用されるものとする。したがって、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は、国内のリポソーマルドキソルビシン（販売名：ドキシル注20mg）と同様の内容を設定することが適切と考える。

## （2）用法・用量について

### 【用法・用量】

ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。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】

- 本剤投与により、重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。

#### <減量の目安>

減量の段階	投与量
初回投与量	1.5mg/m <sup>2</sup>
1段階減量	1.25mg/m <sup>2</sup>
2段階減量	1.0mg/m <sup>2</sup>

- 腎障害（クレアチニンクリアランス 20～39mL/分）のある患者では、ノギテカンの血漿クリアランスの低下及び血中半減期の延長が起こるおそれがあるので、初回投与量は 0.75mg/m<sup>2</sup>/日とする。なお、クレアチニンクリアランスが 20mL/分未満の腎障害患者では十分な成績は得られていない。

【設定の妥当性について】

海外では、本剤はパクリタキセルと比較した第Ⅲ相比較試験（039 試験）の成績を基に、既にアメリカ、イギリス、ドイツ、フランス等の 80 カ国以上で再発卵巣癌に対する適応にて 1.5mg/m<sup>2</sup>の用量にて承認されている。また、海外の公表論文等から、海外では 1.5mg/m<sup>2</sup>/日（海外承認用量）で多数の使用実績がある。

一方、国内で実施した臨床薬理試験及び第Ⅱ相臨床試験の結果、日本人の再発卵巣癌患者に対し 1.5mg/m<sup>2</sup>/日（海外承認用量）で投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、忍容可能と考えられた。検討会議としては、がん化学療法に精通した医師及び医療機関において、現時点の医療水準での支持療法が適切に行われることで副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬が適切に行われるのであれば、同用量での本剤の使用については、管理可能であると考えられる。

したがって、検討会議では用法・用量を海外と同様に「再発卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、1.5mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。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。」の内容を設定することは適切であると判断した。

また、減量の目安や腎障害のある患者に対する開始用量に関する注意喚起については、現行の小細胞肺癌（1.0mg/m<sup>2</sup>）での注意喚起内容、並びに海外の設定内容及びその設定根拠を考慮し、「用法・用量に関連する使用上の注意」に設定する必要があると考える。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

- (1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内で 1.5mg/m<sup>2</sup>/日での使用した経験は少ないが、国内で 1.5mg/m<sup>2</sup>/日の用量で実施した臨床薬理試験及び第Ⅱ相試験の結果、再発卵巣癌に対し 1.5mg/m<sup>2</sup>/日で投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、忍容性が認められた。これらのことから、本邦でも海外と同様に使用が可能であると考えられる。したがって、現時点での国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点はないと考える。

- (2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

- (3) その他、製造販売後における留意点について

国内で 1.5mg/m<sup>2</sup>/日での使用経験は少ないことから、国内外で得られた 1.5mg/m<sup>2</sup>/日使用に係る適正使用情報提供（安全性情報、減量・休薬基準、支持療法に関する情報等）や、本剤の添付文書警告欄に記載されている「本剤の骨髄抑制性が強い為、投与に際しては緊急時に十分な措置のできる設備の整った医療施設及び癌化学療法に十分な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投与する」旨の再度の注意喚起等が必要と考えられた。

## 10. 備考

特になし

## 11. 参考文献一覧

- 1) Meier W, du Bois A, Reuss A, et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):199-205.
- 2) Sehoul J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3176-82.
- 3) Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(15):1036-45.
- 4) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, et al. Long-term survival in a phase III, randomized study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15(1):100-3.
- 5) Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312-22.
- 6) ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2183-93.
- 7) Kobayashi K, Hino M, Fukuoka M, et al. Phase I studies of nogitecan hydrochloride for Japanese. *Int J Clin Oncol.* 2002;7(3):177-86.
- 8) 勝俣範之, 青木大輔, 中西透, 再発卵巣癌に対するノギテカン (トポテカン) の後期第II相臨床試験. *日本癌治療学会誌* Vol.44 No.2 P564 (2009.09.14)
- 9) Peng L H, Chen X Y, Wu T X, Topotecan for ovarian cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008 :2 (CD005589)
- 10) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 2009年 p612-614.
- 11) Vincent T. DeVita. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer Principles & Practice of Oncology* 8th edition Vol. 2. 2008;P1584-1586
- 12) Jonathan S. Berek & Novak's *Gynecology*, Fourteenth Edition: Lippincott Williams & Wilkins. 2006;p1492-1495, 1499-1500.
- 13) Willam JH, Carios AP, Robert CY, et al. *Principles and practice of Gynecologic Oncology*, Fourth Edition: Lippincott Williams & Wilkins.p965-6.
- 14) 第2章 上皮性卵巣腫瘍 VII.再発卵巣癌の治療. In: 日本婦人科腫瘍学会/編. *卵巣がん治療ガイドライン—2007年版—*. 東京: 金原出版; 2007; p. 67-72.
- 15) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Ovarian Cancer (including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer) Version 2.* 2009 [O-V, MS-10].
- 16) cancer.gov [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). Ovarian

Cancer: Treatment [health professional]. Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®); [updated 2009 Apr 16; cited 2010 May 26], Recurrent Ovarian Epithelial Cancer [Web page]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>.

- 17) nice.org.uk [homepage on the Internet]. The National Institute for Clinical Excellence (UK). Ovarian cancer (advanced) - paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan (review); [issued 2005 May; cited 2010 May 26]. Guidance [Web format]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/TA91/Guidance>.
- 18) Rowinsky EK, Grochow LB, Hendricks CB, et al. Phase I and pharmacologic study of topotecan : a novel topoisomerase I inhibitor. *J Clin Oncol.* 1992;10(4):647-56.
- 19) Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, et al. Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 1996;14(5):1552-7.
- 20) Creemers GJ, Bolis G, Gore M, et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *J Clin Oncol.* 1996;14(12):3056-61.
- 21) Bookman MA, Malmström H, Bolis G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol.* 1998;16 (10):3345-52.
- 22) Armstrong D, O'Reilly S. Clinical guidelines for managing topotecan-related hematologic toxicity. *Oncologist.* 1998;3(1):4-10.
- 23) Armstrong DK . Topotecan dosing guidelines in ovarian cancer: reduction and management of hematologic toxicity. *Oncologist.* 2004;9(1):33-42.