

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（案）  
 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	<p>欧州における卵巣癌に関する効能・効果（Summary of Product Characteristics）：</p> <p>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.</p> <p>米国における卵巣癌に関する効能・効果（USPI）：</p> <p>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.</p> <p>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</p>
	用法・用量	<p>欧州における卵巣癌に関する用法・用量（Summary of Product Characteristics）：</p> <p>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.</p> <p>米国における卵巣癌に関する用法・用量（USPI）：</p> <p>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 <math>\geq 1,500 \times 10^6/L</math> and a platelet count <math>\geq 100,000 \times 10^6/L</math> prior to each cycle.</p>

		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	<b>1. 適応症及び用法</b> <b>1.1 卵巣癌</b> 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>  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 x10<sup>6</sup>/L以上であること。</p> <p><u>用量調整</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。</p> <p><b>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</b></p> <table border="1" data-bbox="491 1641 1401 1816"> <thead> <tr> <th colspan="2">顆粒球数 (x 10<sup>6</sup>/L)</th> <th>血小板数 (x 10<sup>6</sup>/L)</th> <th>規定投与量に対する 用量の割合 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥1,500</td> <td>かつ</td> <td>≥100,000</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>1,000-1,499</td> <td>及び/又は</td> <td>75,000-99,999</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>≤1,000</td> <td>及び/又は</td> <td>≤75,000</td> <td>休薬</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</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	休薬

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 脾臓癌

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。

ジェムザール療法的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 x10<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 x10<sup>6</sup>/L及び100,000 x10<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><i>膀胱癌</i> <i>併用療法</i></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、次回のサイクルの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 (%)
<u><math>\geq 1,500</math></u>	及び	<u><math>\geq 100,000</math></u>	<u>100</u>
<u>1000-1,500</u>	又は	<u>75,000-100,000</u>	<u>50</u>
<u>&lt;1000</u>	又は	<u>&lt; 75,000</u>	<u>スキップ*</u>

\*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、次回のサイクルの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

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。

##### 1) 本剤単独投与

###### B9E-EW-E007 試験

進行上皮性卵巣癌患者を対象として、ゲムシタビン（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  $800\text{mg}/\text{m}^2$  を週1回3週連続投与し、4週目を休薬した。継続試験においては、化学療法未治療患者35例に本剤  $1,250\text{mg}/\text{m}^2$  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

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-JHAJ 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、800mg/m<sup>2</sup>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2,000mg/m<sup>2</sup>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2,689mg/m<sup>2</sup>であった。本試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。有害事象により試験を中止したのは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1,000mg/m<sup>2</sup>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(TiPD: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。試験期間中の死亡は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)が試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。本試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1,000mg/m<sup>2</sup>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。本試験中に死亡例は認められなかった。4例が、試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試験を中止し、その内訳は血

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 週休薬し、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%)で必要であった。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 ヶ月で 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 ヶ月、生存期間中央値は 9 ヶ月、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 ヶ国 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 ヶ月であった。

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 ヶ月であった。

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ビ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)

江藤智磨, 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 カ月、生存期間中央値は 11.2 カ月であった。

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 カ月、生存期間中央値は 13 カ月であった。

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 カ月であった。

<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 カ月、単独群 5.8 カ月であった。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ビ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ビシンを併用し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ビシン、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ヵ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、期間をおいて繰り返し用いられた。

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ビシン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、論文化されたものではなく、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JHJQ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ビ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 ヶ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 ヶ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 ヶ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 ヶ月の症例) 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、標準的治療法 (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、卵巣癌患者が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の蓄積があるが、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 1,000mg/m<sup>2</sup> 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巢癌患者 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 800mg/m<sup>2</sup> 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、卵巢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、日本人の再発卵巢癌に対する本剤 1,000mg/m<sup>2</sup> 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

#### < 卵巢癌について >

卵巢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巢癌の状態で見られ、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。卵巢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、日本における卵巢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。

卵巢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/進行卵巢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巢癌について >

NCCN ガイドラインでは白金製剤抵抗性の再発卵巢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ビシン等と並び紹介されている。また、日本の卵巢がん治療ガイドラインでも同様に、再発卵巢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ビ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/進行卵巢癌患者には、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巢癌に対する結論 >

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巢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ビシンとの第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カ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、JHQJ 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ビシン（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ビ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（Int 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当と考える。

## （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】

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 【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当と考える。

- 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、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」

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.