

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）
 シスプラチン
 胆道癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：シスプラチン	
	販売名：ブリプラチン注 10mg、同 25mg、同 50mg（ブリストル・マイヤーズ株式会社）、ランダ注 10mg、同 25mg、同 50mg（日本化薬株式会社）	
	会社名：ブリストル・マイヤーズ株式会社、日本化薬株式会社	
要望者名	日本胆道学会、日本癌治療学会、日本外科学会、胆嚢友の会、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業（第3次対がん総合戦略研究事業）「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」研究班 日本臨床腫瘍学会 東北大学病院腫瘍内科、東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野 個人	
要望内容	効能・効果	胆道癌
	用法・用量	<日本胆道学会、日本癌治療学会、日本外科学会、胆嚢友の会、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業（第3次対がん総合戦略研究事業）「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」研究班><日本臨床腫瘍学会><東北大学病院腫瘍内科、東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野> 胆道癌の場合 ゲムシタピン塩酸塩との併用において、シスプラチンとして 25mg/m ² （体表面積）を60分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 <個人> シスプラチンとして 25mg/m ² （体表面積）を 60 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。
	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

本疾患は予後不良な死亡率の高い悪性腫瘍であることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患」に該当する。

2. 医療上の有用性

海外第Ⅲ相比較試験 (ABC-02試験、N Engl J Med 2010; 362: 1273-81¹⁾) の結果、ゲムシタビン単独投与に対して、シスプラチン (以下、本薬) とゲムシタビンの併用投与が予後を改善 (全生存期間 (OS) の延長) することが示されていることから「イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」に該当する。

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	<p>PLATINOL (シスプラチン注射剤、USP 準拠) は治療薬として、以下のような事項に適用される。</p> <p>転移性精巣腫瘍 適切な外科手術もしくは放射線療法、又はその両方をすでに受けた転移性精巣腫瘍患者における他の既承認化学療法剤との確立された併用療法として用いる。</p> <p>転移性卵巣腫瘍 適切な外科手術もしくは放射線療法、又はその両方をすでに受けた転移性卵巣腫瘍患者における他の既承認化学療法剤との確立された併用療法として用いる。確立された療法の 1 つは、本剤とシクロホスファミドとの併用である。本剤は単剤療法として、本剤を投与されたことのない患者において標準的化学療法として難治性の転移性卵巣腫瘍の二次治療として適用される。</p> <p>進行膀胱癌</p>

	<p>本剤は、外科手術や放射線療法のような局所療法にはもはや適さない移行上皮膀胱癌患者における単剤療法として適用される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>本剤は緩徐な静脈内注入によって投与する。急速静脈内注射によって本剤を投与してはならない。</p> <p>注意： 針、または本剤と接触する可能性のあるアルミニウム部品を含む静注セットは、本剤の調製もしくは投与に使用してはならない。アルミニウムは本剤と反応し、沈着物の形成と本剤の効力喪失をもたらす。</p> <p>転移性精巣腫瘍 精巣癌の治療において他の既承認化学療法剤と併用する場合の本剤の用法・用量：20mg/m²を静脈内に1日1回、5日間連続投与し、これを1クールとする。</p> <p>転移性卵巣腫瘍 転移性卵巣腫瘍の治療においてシクロホスファミドと併用する場合の本剤の用法・用量：75～100mg/m²を静脈内に4週間毎に1回（1日目に）投与し、これを1クールとする。 本剤と併用する際のシクロホスファミドの用法・用量：600mg/m²を静脈内に4週間毎に1回（1日目に）投与する。 シクロホスファミドの投与方法については、同剤の添付文書を参照すること。 併用療法において、本剤とシクロホスファミドは連続して投与する。 単剤療法としての本剤の用法・用量：100mg/m²を静脈内に4週間毎に1回投与し、これを1クールとする。</p> <p>進行膀胱癌 これまでに受けた放射線療法及び（又は）前化学療法の程度により単剤による、50～70mg/m²を静脈内に、3～4週間毎に1回投与し、これを1クールとする。濃厚な前治療を受けている患者の場合、50mg/m²を初回用量とする1クールを4週間ごとに繰り返すことを推奨する。</p> <p>全患者 本剤の投与に先立ち、投与前輸液として1～2Lの輸液を8～12時間かけて投与する行うことを推奨する。その後、本剤をマンニトール37.5g含有の1/2又は1/3濃度の生理食塩液を含む5%ブドウ糖2Lに希釈し、</p>

	<p>この溶液を 6～8 時間かけて注入する。希釈液を、6 時間以内に使用しない場合は遮光すること。その後、24 時間にわたり、適切な輸液及び尿量確保を維持しなければならない。</p> <p>本剤のクールを重ねる際は、血清クレアチニンが 1.5mg/100mL 未満及び（又は）BUN 値が 25mg/100mL 未満になるまで投与しないこと。クールを重ねる際は循環血液成分が許容できる数値（血小板：$\geq 100,000/\text{mm}^3$、白血球：$\geq 4,000/\text{mm}^3$）になるまで投与しないこと。本剤を継続投与する際は、聴力が正常範囲にあることを聴力検査によって確認してから行うこと。</p> <p>【静注用溶液の調製】</p> <p>調製の際の注意</p> <p>本剤粉末の取扱い、及び本剤の溶液の調製は慎重に行うこと。抗癌剤の適正な取扱い及び処分の手順に従うこと。この件に関するガイドラインがいくつか公表されている。皮膚曝露のリスクを最小限にするため、本剤注射液を入れたバイアル瓶や静注セットを取り扱うときは必ず、不浸透性の手袋を着用する。</p> <p>シスプラチンの偶発的曝露に伴う皮膚反応が生じる可能性がある。手袋の使用を推奨する。本剤の粉末又は溶液が皮膚もしくは粘膜に触れた場合は、直ちに皮膚を石鹼と水で入念に洗い、粘膜を流水で洗う。詳しくは下記の参考文献を参照のこと。</p> <p>調製方法</p> <p>50mg バイアル瓶の内容物を注射用蒸留水（USP 準拠）50mL で溶解する。得られた溶液は 1mL につき、本剤を 1mg 含有する。</p> <p>上記のとおり溶解すると、無色～淡黄色の澄明な溶液が得られる。</p> <p>この溶液は静注専用であり、6～8 時間をかけて静脈内注入によって投与すること（【用法・用量】を参照）。</p> <p>非経口薬剤については、その投与前に容器や薬液内に粒子状物質や変色がないかを可能な限り目視検査すること。</p> <p>薬剤師への注意： 不注意による本剤の過量投与を防ぐよう注意すること。用量が 1 クールあたり $100\text{mg}/\text{m}^2$ を上回る場合は、処方者に問い合わせること。バイアル瓶のアルミニウム開封シールには、以下のメッセージが刻印されている。『用量が 1 クール当たり $100\text{mg}/\text{m}^2$ を超える場合は医師に問い合わせること。』</p>
承認年月（または米国における開発の有	胆道癌の効能・効果については、承認されていない〔開発計画の有無は不明〕（2010 年 11 月 25 日現在）。

無)	
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>本剤は、転移性の非セミノーマ様胚細胞癌、進行及び難治性卵巣癌、進行及び難治性膀胱癌、並びに頭頸部の扁平上皮癌に適応とされる。本剤は、転移性精巣腫瘍の治療において他の抗悪性腫瘍剤との併用により適応とされる。シスプラチン、ビンブラスチン及びブレオマイシンの併用は、極めて有効であると報告されている。</p>
用法・用量	<p>成人及び小児：本剤は静脈内注入により、6～8時間かけて投与する。成人及び小児における本剤の推奨用量は、3～4週間ごとに50～100mg/m²を単回静脈内投与、または3～4週間ごとに15～20mg/m²を1日1回、5日間連続静注投与する。</p> <p>他の化学療法剤と併用する場合は、用量調節が必要である。本剤の通常用量は、3～4週間ごとに20mg/m²、またはそれ以上である。腎機能障害または骨髄抑制を認める患者には用量を減量すること。</p> <p>アルミニウムとの相互作用： 本剤は金属アルミニウムとの相互作用により、黒い白金沈着物を生じることがある。アルミニウムを含有する静注セット、注射針、カテーテル及び注射器は使用しないこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 投与前の輸液：投与前の輸液は本剤の投与中（及び投与後）に利尿を促すため必要である。この輸液は、0.9%食塩液、またはブドウ糖4%を含有する1/5濃度の生理食塩液（0.18%）のどちらか2Lを2時間かけて投与することにより行う。投与前輸液または投与後輸液の終わりの30分間に、側枝点滴よりマンニトール37.5g（すなわち10%マンニトール注射液375mL）を投与する。 2. シスプラチン注入液の調製：1mg/mLのシスプラチン注射液を0.9%食塩液2Lで希釈する。調製液は冷蔵しないこと。 3. 投与：投与前の輸液に続き、シスプラチン注入液を1～2時間かけて投与する。6～8時間かけての、さらに長時間の注入によって胃腸及び腎における毒性を軽減する可能性があるとして報告されている。容器はカバーを被せて遮光すること。使用后、残留内容物を廃棄する。 4. 投与後の輸液：新たに0.9%食塩液、またはブドウ糖4%を含有する食塩液（0.18%）のどちらか2Lを6～12時間かけて投与するため、静脈内輸液を継続する。
承認年月（または英国における開発の有	胆道癌の効能・効果については、承認されていない〔開発計画の有無は不明〕（2010年11月25日現在）。

無)	
備考	
3) 独国	
<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 進行性又は転移性の精巣癌 - 進行性又は転移性の卵巣癌 - 進行性又は転移性の膀胱癌 - 進行性又は転移性の頭頸部の扁平上皮癌 - 進行性又は転移性の非小細胞肺癌 - 進行性又は転移性の小細胞肺癌 <p>シスプラチンは子宮頸癌の治療には放射線治療と併用する。 シスプラチンは単独又は併用療法にて使用する。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>シスプラチン Teva 1mg/ml 注射用濃縮液は使用前に希釈する。本剤の使用前の希釈に関する注意は項目 6.6 を参照のこと。</p> <p>希釈した溶液は静脈内注射液（以下を参照）としてのみ使用する。使用の際には、アルミニウム含有の器具（静脈内注射液セット、注射針、カテーテル、注射器）がシスプラチンと接触しないように注意する必要がある（項目 6.2 を参照）。</p> <p>成人及び小児：</p> <p>シスプラチンの用量は、基礎疾患及び予測される反応のほか、シスプラチンが単独療法または併用療法のいずれで使用されるかによっても左右される。この用量に関する注意は、成人でも小児でも同じである。</p> <p>単独治療の場合には、次の 2 通りの用量が推奨される：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50～120mg/m²（体表面積）を 3～4 週間おきに 1 回投与； - 15～20mg/m²/日×5 日間の投与を 3～4 週間おきに実施。 <p>シスプラチンを併用化学療法として使用する場合は、シスプラチンを減量する。常用量が 20mg/m²以上である場合は 3～4 週間おきに 1 回とする。</p> <p>子宮頸癌の治療では、シスプラチンは放射線療法と併用する。常用量は 40mg/m²/週とし、投与間隔は 6 週間以上とする。</p> <p>以下の治療クールを開始する前に気をつけるべき警告注意及び予防措置については、項目 4.4 を参照のこと。</p> <p>腎機能障害又は骨髄抑制のみられる患者については、適切な用量に減量する。</p>

	<p>調製されたシスプラチン注入液については、取扱い注意（項目 6.6 を参照）に従い、調製後 6～8 時間以内に静注投与する。</p> <p>シスプラチンを使用する 2～12 時間前及び使用后 6 時間以降に、適切な水分負荷を考慮する。シスプラチンの治療中及び治療後に十分な尿量を確保するためには、水分負荷が必要である。</p> <p>このような目的のために、以下の溶液を静注投与する：</p> <p>0.9%塩化ナトリウム液、 0.9%塩化ナトリウム液と 5%ブドウ糖液（1：1）の混合液。</p> <p>シスプラチン治療前の水分負荷： 100～200mL/時間の静脈内注入を 6～12 時間かけて行い、少なくとも合計 1L を注入する。</p> <p>シスプラチン投与後の水分負荷： さらに 2L の静脈内注入を 100～200mL/時間の速度で 6～12 時間かけて行う。</p> <p>水分負荷後の尿排泄量が 100～200mL/時間より少ない場合は、場合によっては、さらに利尿が必要となる。この場合は、37.5g の 10%マンニトール溶液（375mL の 10%マンニトール溶液）の静注投与または利尿薬の投与によって正常な腎機能を維持することが可能である。マンニトールまたは利尿薬の使用は、シスプラチンの用量が 60mg/m²（体表面積）を超える場合に、特に必要となる。</p> <p>シスプラチンの注入後は、十分な尿排泄量を確保するために、24 時間にわたって患者に多量の水分を摂取させる必要がある。</p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	胆道癌の効能・効果については、承認されていない〔開発計画の有無は不明〕（2010 年 11 月 25 日現在）。
備考	
4) 仏国	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 精巣癌 ・ 卵巣癌 ・ 耳鼻咽喉部の癌 ・ 食道癌 ・ 子宮頸癌 ・ 子宮内膜癌

	<ul style="list-style-type: none"> ・膀胱癌 ・類表皮癌 <p>シスプラチンは通常、他の抗悪性腫瘍剤と併用し、多剤併用化学療法として投与されている薬剤である。</p>
用法・用量	<p>シスプラチン単独療法</p> <p>用量は成人、小児ともに共通の 50～120mg/m² (体表面積あたり) であり、静脈内投与に限る。3～6 週間を 1 クールとする。採用される頻度が最も高い方法は以下の 2 通りである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・単回注入 ・5 日間にわたって分割投与 <p>本剤投与前に、5%ブドウ糖溶液を少なくとも 1～2L、8～12 時間かけてあらかじめ輸液しておく。</p> <p>その後輸液のプロトコールを実施する場合でも、本剤投与は 1 回あたり 30 分～2 時間かけて実施すること。</p> <p>本剤投与後 24 時間は、十分な体液量を維持し、十分な利尿を確保すること。</p> <p>シスプラチンの用量が適合しているかどうかを確認するために腎機能、聴覚機能、造血機能及び神経機能を定期的に評価すること (第 4.3 項、第 4.4 項を参照のこと)。</p> <p>治療実施サイクルは、3～6 週間間隔をおくこと。</p> <p>併用療法</p> <p>併用する各製剤の性状とその製剤によって引き起こされる毒性を単独投与した場合及び併用投与した場合のいずれも明らかにし、そのデータに基づいて本剤の用量を調節すること。</p> <p>注：シスプラチンはアルミニウムに強く反応して沈殿物を生成し、本剤の作用が消失する。このため、注射針など、アルミニウムを含有している可能性のある注射用具を使用する場合には特に注意を払う必要がある。</p> <p>投与経路</p> <p>希釈調製した注射剤を静脈内投与すること。</p> <p>血管外漏出が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。</p> <p>取り扱い方法</p> <p>細胞毒性を示す注射剤の調製は必ず、使用する薬剤に関して知識があり、訓練を受けた専門家が実施する必要がある。環境の保護、特に薬</p>

	<p>剤を取り扱う担当者の保護が保証される環境下で実施すること。調製には、調製のために確保された場所が必要となる。その室内は禁煙、飲食禁止とすること。取り扱い担当者は薬剤を取り扱うのに適切な用具を揃えておく必要があり、特に長袖のシャツ、保護マスク、庇なしの帽子、保護メガネ、使い捨ての滅菌済み手袋を用意し、作業台上には保護された空間を確保するほか、廃棄物を収集するための容器及び袋を揃えておく必要がある。吐瀉物の取り扱いには注意を払うこと。妊婦にはあらかじめ注意を促し、細胞毒性物質を取り扱わないようにさせること。容器が割れている場合も同じく、注意を払って取り扱い、汚染廃棄物として処理すること。汚染廃棄物を廃棄する場合には、汚染廃棄物専用のラベル表示がされた硬質の容器に入れて焼却すること。</p> <p>以上の規定は、必要な諸条件を満たし適合性を示す組織作りと併せて、腫瘍学ネットワーク（通達 DGS/DH/98 N°98/188 1998 年 3 月 24 日）の枠組みのなかで検討すること。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	胆道癌の効能・効果については、承認されていない〔開発計画の有無は不明〕（2010 年 11 月 25 日現在）。
備考	

（２） 欧米 4 カ国の公的医療保険制度の適用状況について

1) 米国	
公的医療保険制度における記載内容	<p>〔Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)]²⁾</p> <p>【一般名】 シスプラチン</p> <p>【製剤名】 cisplatin</p> <p>【剤形】 注射剤</p> <p>【効能・効果】 胆道癌</p> <p>【用法・用量】 記載なし</p>
備考	
2) 英国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	
3) 独国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	

4) 仏国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
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はない。

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) ゲムシタビンとの併用投与

【海外における報告】

1) Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study- The UK ABC-01 Study. Br J Cancer 2009; 101: 621-7³⁾

化学療法歴のない切除不能な局所進行又は転移性の胆道癌（肝内若しくは肝外胆管癌、胆嚢癌、又は乳頭部癌）患者を対象として、ゲムシタビン（GEM）単独投与（44例）、及び本薬とGEMの併用投与（42例）の有効性及び安全性を検討する無作為化第Ⅱ相試験（ABC-01試験）が実施された。

用法・用量は、GEM単独群でGEMは1000mg/m²の1、8及び15日目の静脈内投与を4週間（28日）毎に6コースを、本薬とGEM併用群では本薬25mg/m²及びGEM1000mg/m²の1及び8日目の静脈内投与を3週間（21日）毎に8コース実施した。

有効性について、主要評価項目である6ヵ月時点の無増悪生存率（6ヵ月PFS率）は、GEM単独群で45.5%（95%信頼区間（CI）：[30.5, 59.3%]）、本薬とGEM併用群で57.1%（95%CI：[41.0, 70.3%]）であり、奏効率はそれぞれ22.6%（7/31例）及び27.8%（10/36例）であった。

安全性について、10%以上の頻度で発現したGrade 3又は4の有害事象はGEM単独群においてビリルビン上昇（20.5%）、好中球数減少を伴わない感染（15.9%）、並びにトランスアミナーゼ異常及び好中球減少症（各13.6%）であり、本薬とGEM併用群では疲労（28.6%）、好中球数減少を伴わない感染（19.0%）、血小板減少症、トランスアミナーゼ異常及びビリルビン上昇（各11.9%）、並びに好中球減少症（14.3%）であった。有害事象による投与中止はGEM単独群で2例、本薬とGEM併用群の3例に認められた（注：有害事象の詳細は不明）。なお、死亡に至った有害事象に関する情報は記載されていない。

2) Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. N Engl J Med 2010; 362: 1273-81¹⁾

本報告は、前述 1) の第 II 相試験 (ABC-01 試験) を拡大して実施された無作為化第 III 相比較試験 (ABC-02 試験) に関する報告であり、本試験は、ABC-01 試験と同様の対象患者 410 例 (GEM 単独群 206 例、本薬と GEM 併用群 204 例) (ABC-01 試験で検討された 86 例を含む) を対象に実施された。

用法・用量は、ABC-01 試験と同一の用法・用量にて、GEM 単独群は 3 コース、本薬と GEM 併用群は 4 コース実施された。

有効性について、主要評価項目は OS とされ、生存期間の中央値 (MST) は GEM 単独群で 8.1 カ月 (95%CI: [7.1, 8.7 カ月])、本薬と GEM 併用群で 11.7 カ月 (95%CI: [9.5, 14.3 カ月]) であった (ハザード比 0.64 (95%CI: [0.52, 0.80])、 $p < 0.001$)。また、PFS の中央値は、GEM 単独群 5.0 カ月、本薬と GEM 併用群では 8.0 カ月であった。

安全性について、10%以上の頻度で発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は、GEM 単独群で好中球数減少 (16.6%)、肝機能異常 (27.1%)、疲労 (16.6%) 及び好中球数減少を伴わない感染 (11.6%) であり、本薬と GEM 併用群で白血球数減少 (15.7%)、好中球数減少 (25.3%)、肝機能異常 (16.7%)、疲労 (18.7%) 及び好中球数減少を伴う感染 (10.1%) であった。本薬と GEM 併用群で本薬によると思われる腎不全で 1 例が死亡した以外、有害事象による投与中止、死亡に関する情報は記載されていない。

【国内における報告】

3) Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer 2010; 103: 469-74⁴⁾

化学療法歴のない切除不能な局所進行又は転移性の胆道癌 (肝内若しくは肝外胆管癌、胆嚢癌、又は乳頭部癌) 患者 (84 例) を対象に、ABC-02 試験で検討された投与レジメンの日本人患者での有効性及び安全性を検討する無作為化第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、ABC-02 試験と同一の設定とされた。

有効性について、主要評価項目である 1 年生存率は GEM 単独群で 31.0% (95%CI: [17.0, 44.9%])、本薬と GEM 併用群で 39.0% (95%CI: [23.7, 54.4%]) であった。また、GEM 単独群及び本薬と GEM 併用群それぞれにおいて、奏効率は 11.9%及び 19.5%、MST は 7.7 カ月及び 11.2 カ月、PFS の中央値は 3.7 カ月及び 5.8 カ月であった。

安全性について、10%以上の頻度で発現した Grade 3 以上の有害事象は、GEM 単独群で好中球数減少 (38.1%)、 γ -GTP 増加 (35.7%)、白血球数減少 (19.0%)、ヘモグロビン減少、AST 上昇、ALT 上昇及び ALP 上昇 (各 16.7%)、並びに赤血球減少 (14.3%) であり、本薬と GEM 併用群で好中球数減少 (56.1%)、血小板数減少 (39.0%)、ヘモグロビン減少 (36.6%)、赤血球減少 (34.1%)、白血球数減少及び γ -GTP 増加 (各 29.3%)、ALT 上昇 (24.4%)、並びに AST 上昇及び血中ナトリウム減少 (17.1%) であった。有害事象による投与中止は GEM 単独群で 3 例、本薬と GEM 併用群の 7 例に認められた (注: 有害事象の詳細は不明)。有害事象に死

亡は認められなかった。

(2) その他

(1) の項に記載した、本薬と GEM との併用投与以外に、本薬単独投与や他の抗悪性腫瘍剤との併用での臨床試験について報告されているが、主なものとして、第Ⅲ相試験の報告を以下に示す。

1) Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. Br J Cancer 2005; 92: 1650-4⁵⁾

化学療法歴のない進行性胆道癌患者 (54 例) を対象に、5-FU、エトポシド及びピロイコボリン併用投与 (FELV) に対する、本薬とエピルビシン及び 5-FU 持続注入併用投与 (ECF) の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相比較試験が実施された。

用法・用量は、ECF は、5FU 200mg/m² を 24 週間中心静脈内持続注入、エピルビシン 50mg/m² 及び本薬 60mg/m² を 1 日目に静脈内投与、FELV は、5FU 600mg/m²、エトポシド 120mg/m²、及びピロイコボリン 60mg/m² を 1~3 日目に静脈内投与し、何れのレジメンもこれを 3 週間毎に繰り返した。

有効性について、主要評価項目である OS (中央値) は、ECF 群で 9.02 カ月 (95%CI : [6.46, 11.51 カ月])、FELV 群で 12.03 カ月 (95%CI : [9.3, 14.7 カ月]) であった (p=0.2059)。

安全性について、10%以上の頻度で発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は、ECF 群で疲労 (56%)、脱毛症 (40%)、貧血及び好中球減少 (各 25.9%)、悪心・嘔吐及び感染 (各 16%)、並びに下痢及び発熱 (各 12%) であり、FELV 群で脱毛症 (75%)、疲労 (58.3%)、好中球減少 (53.8%)、感染 (41.7%)、下痢 (12.5%)、及び貧血 (11.5%) であった。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1) Chemotherapy: Gemcitabine alone or plus cisplatin for biliary tract cancer? Nat Rev Clin Oncol 2010; 7: 554-5⁶⁾

無作為化第Ⅲ相比較試験の結果、本薬と GEM の併用投与は、GEM 単独投与に比較して、進行性胆道癌患者の病勢コントロール率、PFS 及び OS を、安全性に著変なく有意に改善した。このことから、本薬と GEM の併用投与が、進行性胆道癌患者に対する適当な治療選択肢であると考えられる。

(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: Principles & Practice of Oncology 8th Edition, 2008⁷⁾

化学療法の項において、本薬に関して、以下の内容が記載されている。

- ・ 本薬単独投与では有用な試験成績が得られていない。

- ・ 転移性胆道癌を対象とした化学療法の試験成績として、本薬とエピルビシン及び 5-FU の併用投与、本薬と 5-FU、ドキソルビシン及びインターフェロンの併用投与、本薬とカペシタビンの併用投与、本薬とエピルビシン及びカペシタビンの併用投与、本薬とゲムシタビンの併用投与が一覧表に記載されており、本薬とゲムシタビンの併用投与は、単群試験で 21～35%の奏効率と 9～11 ヶ月の生存期間（中央値）を示している。
- ・ ゲムシタビンとカペシタビン、又はゲムシタビンと本薬の併用投与は状態の良い人の選択肢として考慮される。

2) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版（2009 年、日本臨床腫瘍学会）⁸⁾

胆道系がんの治療法の非切除例に対する薬物療法の項において、「5-FU 系薬剤や gemcitabine (GEM) が key drug として多く用いられており、特に白金系化合物との併用療法が比較的良好な成績を示し期待されてきたが、これまで大規模な比較試験がなく標準治療は確立していないとされてきた。2009 年の ASCO において GEM と cisplatin (CDDP) の併用療法が GEM 単独療法に比べ明らかな延命効果を有することが英国において実施された第Ⅲ相試験で示され、わが国で実施された第Ⅱ相試験でも同様な成績であった。わが国では CDDP が保険未承認だが、本併用療法がグローバルスタンダードと考えられている。」と記載されている。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Hepatobiliary Cancer. V.1.2011⁹⁾

切除不能又は転移性胆道癌の一次治療として、本薬と GEM の併用投与が、標準的治療であるとして推奨されている（引用は ABC-02 試験）。また、当該対象患者に対して、フッ化ピリミジン系又は GEM を含む治療が選択肢の一つとして記載されており、その中で本薬を含む治療レジメンとして、本薬とカペシタビンの併用投与、本薬と 5-FU の併用投与が記載されている。

2) Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010; 21(Suppl 5): v65-9¹⁰⁾

切除不能胆道癌の治療の項において、以下の内容が記載されている。

進行・転移性胆道癌に対するゲムシタビン単独投与と本薬とゲムシタビンの併用投与を比較検討した第Ⅲ相比較試験（ABC-02 試験）の結果、本薬とゲムシタビンの併用群で、明らかな有効性（生存期間延長（ハザード比 0.68、 $p=0.002$ ））を示し、また、臨床的に問題となるような新たな有害事象の発現も見られなかったことから、本薬とゲムシタビンの併用投与は、新しい標準的治療として推奨される。

3) 胆道癌診療ガイドライン（2007 年、医学図書出版株式会社）¹¹⁾

化学療法「CQ-29 有効な化学療法は何か？」の項に、以下のように記載されている。

胆道癌では単剤による化学療法の治療効果に限界がみられるため、これまで多くの多剤併用療法が試みられてきた。単剤に比べ一般に奏効率が高く、生存期間も長い傾向がみられる。5-FU、アントラサイクリン系薬剤、プラチナ系薬剤が組み合わされたレジメンが多いが、いずれも標準治療として確立したものはない。最近では GEM を中心としたレジメンが試みられ、GEM + cisplatin では奏効率 21～48%、生存期間中央値 4.6～11.0 ヶ月と良好な成績が報告されている（レベルⅢ）。現在、英国を中心としたグループで GEM 単独と GEM+CDDP 併用の大規模比較試験が行われ、注目されている。

また、本項の「胆道癌に対する全身化学療法の治療成績（多剤併用）」の一覧表の中に Platinum-based 治療として 5-FU 等との併用レジメンの成績が記載されており、Gemcitabine based 治療として本薬との併用レジメン等の成績が記載されている。

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

国内開発なし

（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

本邦では、「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」の項に記載したとおり、胆道癌患者を対象として、本薬と GEM 併用投与の有効性と安全性を検討した第Ⅱ相試験成績が報告されている。

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

化学療法歴のない切除不能な進行又は転移性胆道癌患者に対する本薬の有効性は、GEM との併用下で 25mg/m² の 1 及び 8 日目の静脈内投与を 3 週間（21 日）毎に繰り返す用法・用量において、国内外の臨床試験で検討されている。各試験の成績の概略は以下のとおりである（詳細は、「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」の項参照）。

- ・ 海外第Ⅱ相試験（ABC-01 試験）では、主要評価項目である 6 ヶ月 PFS 率は、GEM 単独群で 45.5%（95%信頼区間（CI）：[30.5, 59.3%]）、本薬と GEM 併用群で 57.1%（95%CI：[41.0, 70.3%]）であり、奏効率はそれぞれ 22.6%（7/31 例）及び 27.8%（10/36 例）であった（Br J Cancer 2009; 101: 621-7¹⁾）。
- ・ 海外第Ⅲ相試験（ABC-02 試験）では、主要評価項目である生存期間の中央値（MST）は GEM 単独群で 8.1 ヶ月（95%CI：[7.1, 8.7 ヶ月]）、本薬と GEM 併用群で 11.7 ヶ月（95%CI：

[9.5, 14.3 ヲ月]) であった (ハザード比 0.64 (95%CI : [0.52, 0.80]), $p < 0.001$) (N Engl J Med 2010; 362: 1273-81³⁾)。

- ・ 国内第Ⅱ相試験では、主要評価項目である1年生存率はGEM単独群で31.0%(95%CI: [17.0, 44.9%])、本薬とGEM併用群で39.0%(95%CI: [23.7, 54.4%]) であった。また、GEM単独群及び本薬とGEM併用群それぞれにおいて、奏効率は11.9%及び19.5%であった (Br J Cancer 2010; 103: 469-74⁴⁾)。

以上のとおり、胆道癌患者に対する本薬とGEMの併用投与の有効性は国内外ともに示されていると考える。

一方、GEMとの併用以外の本薬を含む投与レジメンの有効性について、5-FU、カペシタビン等との併用での報告がいくつかあるものの、第Ⅱ相試験での検討が殆どであり有効性が検証されたものはなく、また、国内外の教科書、ガイドライン等の記載内容からも、ABC-02試験成績に基づき、切除不能又は転移性の胆道癌患者に対する一次治療の標準的治療として本薬とGEMとの併用投与が推奨されていると考える。

以上より、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) は、切除不能又は転移性の胆道癌患者に対する本薬の有効性は、GEMとの併用下において認知されているものとする。

(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

化学療法歴のない切除不能な進行又は転移性胆道癌患者に対する本薬の安全性は、GEMとの併用下で25mg/m²の1及び8日目の静脈内投与を3週間(21日)毎に繰り返す用法・用量において、国内外の臨床試験で検討されている。各試験において10%以上の頻度で発現したGrade 3又は4の有害事象の発現状況は以下のとおりである(詳細は、「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」の項参照)。

- ・ 海外第Ⅱ相試験(ABC-01試験)では、GEM単独群においてビリルビン上昇(20.5%)、好中球減少を伴わない感染(15.9%)、並びにトランスアミナーゼ異常及び好中球減少症(各13.6%)であり、本薬とGEM併用群では疲労(28.6%)、好中球減少を伴わない感染(19.0%)、血小板減少症、トランスアミナーゼ異常及びビリルビン上昇(各11.9%)、並びに好中球減少症(14.3%)であった (Br J Cancer 2009; 101: 621-7¹⁾)。
- ・ 海外第Ⅲ相試験(ABC-02試験)では、GEM単独群で好中球減少(16.6%)、肝機能異常(27.1%)、疲労(16.6%)及び好中球減少を伴わない感染(11.6%)であり、本薬とGEM併用群で白血球減少(15.7%)、好中球減少(25.3%)、肝機能異常(16.7%)、疲労(18.7%)及び好中球減少を伴う感染(10.1%)であった (N Engl J Med 2010; 362: 1273-81³⁾)。
- ・ 国内第Ⅱ相試験では、GEM単独群で好中球減少(38.1%)、 γ -GTP増加(35.7%)、白血球数減少(19.0%)、ヘモグロビン減少、AST上昇、ALT上昇及びALP上昇(各16.7%)、並

びに赤血球減少（14.3%）であり、本薬と GEM 併用群で好中球減少（56.1%）、血小板数減少（39.0%）、ヘモグロビン減少（36.6%）、赤血球減少（34.1%）、白血球数減少及びγ-GTP 増加（各 29.3%）、ALT 上昇（24.4%）、並びに AST 上昇及び血中ナトリウム減少（17.1%）であった（Br J Cancer 2010; 103: 469-74⁴⁾）。

以上のとおり、日本人胆道癌患者に本薬と GEM 併用投与した場合、外国人患者と比較して種々の骨髄抑制が高い割合で発現する傾向がみられている。しかしながら、本薬と GEM 併用投与において発現する有害事象は骨髄抑制と肝機能異常であり、何れの事象も本薬又は GEM の添付文書において既に注意喚起されている副作用であるため、胆道癌患者でも既承認癌腫と比較して安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

以上より、検討会議は、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、必要に応じて休薬等が適切に実施されるのであれば、日本人の切除不能又は転移性胆道癌患者に対する本薬と GEM の併用投与は、管理可能と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

日本人の切除不能又は転移性の胆道癌患者に対する本薬の有効性は、GEM との併用下において認知されているものと考え（「7. (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」の項参照）。

また、胆道癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験で得られた情報より、胆道癌患者でも既承認癌腫と比較して安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられたことから、がん化学療法に精通した医師により、必要に応じて休薬等が適切に実施され、適切に副作用が管理されるのであれば、日本人の切除不能又は転移性胆道癌患者に対する本薬と GEM の併用投与は、管理可能と考える（「7. (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」の項参照）。

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、検討会議は切除不能又は転移性の胆道癌患者に対する本薬と GEM の併用投与の有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

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妥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】

胆道癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

胆道癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【設定の妥当性について】

海外第Ⅲ相試験（ABC-02 試験）及び国内第Ⅱ相試験の結果、並びに教科書やガイドラインの記載内容から、本薬の投与対象は、ABC-02 試験の対象患者と同様に「切除不能又は転移性胆道癌患者」と考える（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。しかし、当該疾患領域において化学療法の対象となる患者は「切除不能又は転移例」と認識可能であり、効能・効果に「切除不能又は転移例」の内容を設定する必要性は少なく、「胆道癌」と設定することが適当と考える。

また、本薬の術後補助化学療法に関する試験成績は得られていないため、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、胆道癌の効能・効果が承認されている他の抗悪性腫瘍剤（ゲムシタビン及びS-1）と同様に、術後補助化学療法への有効性及び安全性が確立していない旨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、以下の設定とすることが妥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】

ゲムシタビン塩酸塩との併用において、シスプラチンとして $25\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 60 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

【設定の妥当性について】

海外第Ⅲ相試験（ABC-02 試験）及び国内第Ⅱ相試験の結果、並びに教科書やガイドラインの記載内容から（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、胆道癌患者に対する用法・用量として、ABC-02 試験で用いられた用法・用量を設定することが適当と考える。

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

胆道癌患者に対して、ゲムシタビンとの併用において本薬の有効性及び安全性が海外第Ⅲ相試験（ABC-02 試験）により確認された。また、当該試験と同様の用法・用量を用いて行われた国内

第Ⅱ相試験より、日本人患者においても一定の有効性が確認されており、また既承認癌腫と比較して安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられた（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。

したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(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、市販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) Valle J, Wasan H, Palmer H, *et al.* Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-81.
- 2) Centers for Medicare & Medicaid Services (<http://www.cms.gov/>)
- 3) Valle JW, Wasan H, Johnson P, *et al.* Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study- The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer* 2009; 101: 621-7.
- 4) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, *et al.* Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010; 103: 469-74.
- 5) Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, *et al.* Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 1650-4.
- 6) Scheithauer W. Chemotherapy: Gemcitabine alone or plus cisplatin for biliary tract cancer? *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 554-5.
- 7) Bartlett DL, Ramanathan RK, Ben-Josef E. Cancer of the Biliary Tree. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer Principles&Practice of Oncology* 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ; 2008. p.1156-86.
- 8) 日本臨床腫瘍学会編. 31 胆道系がん. 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版. 東京: 南江堂; 2009: p.535-41.

- 9) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Hepatobiliary Cancer. V.1.2011
 - 10) Eckel F, Brunner T, Jelic S. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Suppl. 5): v65-9.
 - 11) 胆道癌診療ガイドライン 第1版 (2007年 医学図書出版株式会社)
- 参考 1) 米国添付文書 (2010年9月)
- 参考 2) 英国添付文書 (2009年7月13日)
- 参考 3) 独国添付文書 (2010年4月)
- 参考 4) 仏国添付文書 (2010年4月6日)