

レジメンスケジュール

診療科	消化器外科
適応	膵臓癌
レジメン	膵GEM療法

申請・改訂日	2008年4月
備考	

クール関連

使用した臨床データ
適正使用ガイド

全クール																			
投与順	抗がん剤	薬品名	投与量	投与方法	時間・速度	備考	day1	...	day8	...	day15	day28
①		デキサメタゾン注	6.6mg	メイン	15分		○		○		○								終了
		生理食塩液	50mL				○		○		○								
②	○	ゲムシタビン	1000mg/m ²	メイン	30分		○		○		○								
		生理食塩液	100mL																
③		生理食塩液	50mL	メイン	全開		○		○		○								

投与量	ゲムシタビン
1段階減量	800mg/m ²
2段階減量	600mg/m ²

減量・中止基準

ジェムザール適正使用ガイド(肝臓癌)より

一部承認外に当る成績が含まれた臨床成績ですが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

経緯

国内第1相試験⁹⁾

試験方法

国内第1相試験は、2種の用法(用量(レベル1,レベル2)・投与方法参照)を用いて検討されました。

目的	日本人進行胃癌患者におけるジェムザール1000mg/m ² 週1回投与の適合性を確認する
試験デザイン	第1相、用量対照試験
対象	切除不能の進行胃癌(胃体・胃下部)患者(病期IV)、化学療法初回治療例11例 (解析対象11例)
投与方法	レベル1: 週1回1000mg/m ² を30分かけて点滴静注し、これを3週連続投与後、4週目を休薬とした。 レベル2: 週1回1000mg/m ² を30分かけて点滴静注し、第1コースでは最終7週連続投与後、6週目を休薬とした。第2コース以降は週1回3週連続投与後、4週目を休薬とし、これを1コースとして投与を繰り返した。 ※: レベル1における用量規制毒性の発現率が50%未満の場合、レベル2へ移行した。
評価項目	主要評価項目: 用量規制毒性 副次的評価項目: 抗腫瘍効果、症状緩和効果、等
解析計画	用量規制毒性(DLT)の発現率が50%未満の場合、該当する投与レベルを容許とした。 また、抗腫瘍効果に関して解析した。

9) Okada, S. et al. Japanese Journal of Clinical Oncology, 31(1), 7, 2001. 承認時評価資料
(別添反本試験はイーライリリー社の支援により行われた)

【ジェムザールの試験に対する用法及び用量(投与方法の抜粋)】
通常、成人にはゲムザールとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

選択基準(抜粋)

項目	基準	
一般状態(Performance Status:PS)	Karnofsky Performance Status(KPS)≥50	
血液学的検査	白血球数	4000~12000/μL
	好中球数	≥2000/μL
	血小板数	≥107/μL
	ヘモグロビン量	≥9.5g/dL
肝機能	AST(GOT) ALT(GPT)	正常値上限の2.5倍以下 ^{注1)}
	総ビリルビン	正常値上限の2倍以下 ^{注2)}
腎機能	血清クレアチニン BUN	正常値上限以下

注1) 胆管系疾患又は肝転移のある症例は、正常値上限の3倍以下を適用基準とする。
注2) 胆管系疾患を合併している症例は、総ビリルビンを併用し、血清ビリルビンが正常値上限の3倍以下にならなければならぬことを確認した後に投与を開始する。

減量基準(抜粋)

以下の事象が発見した場合、次コースより800mg/m²に減量可能(同一コース内での減量は不可)

- Grade3の血液学的毒性
- 血清クレアチニンが正常値上限の1.5~2倍
- 総ビリルビン値が正常値上限の4~5倍
- Grade3の悪心嘔吐
- 食欲減退、疲労、脱毛症以外のGrade2の非血液学的毒性

試験成績

用量規制毒性及び抗腫瘍効果(外来への移行)(主要評価項目及び副次的評価項目)

レベル1の投与を行った3例において用量規制毒性の発現を認めなかったため、レベル2へ移行し、レベル1とレベル2を合わせた解析対象11例における奏効率は18.2%であった。
また、本試験では、第1コースの投与で適合性に問題の認められない患者においては、第2コース以降は外来での投与も行っていましたが、第1コースのみで試験を中止又は終了した4例を除く7例全例で入院から外来へ移行することができました。

投与方法	解析対象例数	抗腫瘍効果(症例数)				奏効例数(CR+PR)	奏効率(%)	
		CR	PR	NC	PD			
レベル1	3	3	0	1	0	1	1/3例	
レベル2	8	8	0	1	4	3	1/8例	
合計	11	11	0	2	4	5	2	18.2

CR: Complete Response, PR: Partial Response, NC: No Change, PD: Progressive Disease

症状緩和効果(Clinical Benefit Response: CBR)(副次的評価項目)

疼痛、鎮痛剤の使用量及びKarnofsky Performance Status(KPS)を総合的に評価する症状緩和効果を用いて検討を行った結果、症状緩和効果における評価対象例での有効率は28.6%(2/7例)でした。

副作用

副作用(臨床検査値異常変動を含む)は11例中11例(100.0%)に発生しました。
主な臨床検査値異常変動は、白血球減少90.9%(10/11例)、好中球減少72.7%(8/11例)、ヘモグロビン減少、γ-GTP上昇、Al-P上昇がそれぞれ16.66%(7/11例)、血小板減少、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇がそれぞれ54.5%(6/11例)、CRP上昇、LDH上昇がそれぞれ45.5%(5/11例)等でした。また、主な自覚的副作用は、悪心・嘔吐90.9%(10/11例)、食欲減退72.7%(8/11例)等でした。
副作用による死亡は認められませんでした。投与中止に至った副作用は3例に認められました。

一部承認外に当る成績が含まれた臨床成績ですが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

海外第Ⅲ相試験(海外データ)¹⁴⁾

試験方法

本剤の海外臨床試験は、進行胃癌患者を対象として、5-FUとの第Ⅲ相併用療法比較試験が米国を中心に実施され、主要評価項目としての症状緩和効果(Clinical Benefit Response: CBR)が用いられました。

目的	進行胃癌患者を対象に本剤の有効性を評価する
試験デザイン	第Ⅲ相、併用療法、実薬対照
対象	切除不能の進行胃癌(胃体・胃下部)患者、化学療法初回治療例160例 (解析対象126例(ジェムザール群63例、5-FU群63例))
投与方法	ジェムザール群: 週1回1000mg/m ² を30分かけて点滴静注し、第1コースでは最終7週連続投与後、8週目を休薬とした。第2コース以降は、週1回3週連続投与後、4週目を休薬とし、これを1コースとして投与を繰り返した。 5-FU群: 週1回600mg/m ² 点滴静注を繰り返した。
評価項目	主要評価項目: 症状緩和効果(症状緩和効果の評価方法は総合的な情報観察を参照) 副次的評価項目: 生存期間、等
解析計画	症状緩和効果の両群間の比較はχ ² 検定を実施した。 生存期間はKaplan-Meierの方法により推定し、治療群間の比較はLog-rank検定を実施した。

14) Burris, H. A. et al. Journal of Clinical Oncology, 15(6), 2403, 1997. 承認時評価資料
(別添反本試験はイーライリリー社の支援により行われた)

【ジェムザールの試験に対する用法及び用量(投与方法の抜粋)】
通常、成人にはゲムザールとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

5-FU注射剤の試験に対する用法及び用量(投与方法の抜粋)

1. 単剤で使用する場合

- フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5~15mg/kgを最初の5日間連続1日1回経口内に注射又は点滴静注する。以後5~7.5mg/kgを隔日に1日1回経口内に注射又は点滴静注する。
- フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5~15mg/kgを隔日に1日1回経口内に注射又は点滴静注する。
- フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5mg/kg(10~20日連続1日1回経口内に注射又は点滴静注する。
- フルオロウラシルとして、通常、成人には1日0~20mg/kgを週1回経口内に注射又は点滴静注する。

また、必要に応じて経口内にて、成人には1日5mg/kgを毎日注射する。なお、年齢、症候により適宜減量する。

選択基準(抜粋)

項目	基準	
一般状態(Performance Status:PS)	Karnofsky Performance Status(KPS)≥50	
血液学的検査	白血球数	≥3500/μL
	血小板数	≥107/μL
	ヘモグロビン量	≥9.5g/dL
	肝機能	AST(GOT) ALT(GPT)
腎機能	血清クレアチニン	≤2.0mg/dL

試験成績

症状緩和効果(Clinical Benefit Response: CBR)及び生存期間(主要評価項目及び副次的評価項目)

解析対象126例(ジェムザール群63例、5-FU群63例)中、症状緩和効果の評価(主要評価項目)において「有効」と認められたのは、ジェムザール群23.8%(15/63例)、5-FU群4.8%(3/63例)で、ジェムザール群が5-FU群と比較して有意に高い有効率を示した(p=0.0022, χ²検定)。
また、生存期間(副次的評価項目)の中央値は、ジェムザール群5.7ヵ月、5-FU群4.4ヵ月であり、ジェムザール群で有意に延長することが認められました(p=0.0025, Log-rank検定)。1年生存率はジェムザール群18%、5-FU群2%でした。

	主要評価項目		副次的評価項目		
	症状緩和効果に おける有効率	生存期間 中央値	6ヵ月生存率	9ヵ月生存率	1年生存率
ジェムザール群 (n=63)	23.8% (15/63)	5.7ヵ月	49%	24%	18%
5-FU群 (n=63)	4.8% (3/63)	4.4ヵ月	31%	6%	2%
p値	0.0022 [*]	0.0025 ^{**}	—	—	—

*1: 群間の症状緩和効果(Clinical Benefit Response: CBR)は、疼痛、鎮痛剤の使用量、Karnofsky Performance Status(KPS)及び検査値異常変動を評価する方法による。
*2: χ²検定 *3: Log-rank検定

副作用

副作用(臨床検査値異常変動を含む)はジェムザール群63例中63例(100.0%)、5-FU群63例中63例(100.0%)に発生しました。主なものは白血球減少(ジェムザール群44例、5-FU群59例)、GPT上昇(ジェムザール群44例、5-FU群24例)、GOT上昇(ジェムザール群44例、5-FU群33例)等でした。
主な重篤な有害事象として、シリンゴエリゲネシス(ジェムザール群1例、5-FU群5例)、末梢性浮腫(ジェムザール群25例、5-FU群13例)、全身性浮腫(ジェムザール群1例、5-FU群1例)、浮腫(ジェムザール群4例、5-FU群7例)が認められ、有害事象による死亡はジェムザール群2例(肺塞栓、多発性の静脈炎及び動脈炎)、5-FU群2例(両側肺塞栓、腎臓出血)に認められました。また、投与中止に至った副作用は、ジェムザール群では胃痛・嘔吐、悪心が各2例、心電図異常、呼吸困難、現状不安、皮膚炎、うつ病、腰痛が各1例でした。5-FU群では胃痛、悪心、嘔吐が各1例でした。