

衛研発第2140号
平成15年1月31日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

[販売名] ゼローダ錠 300

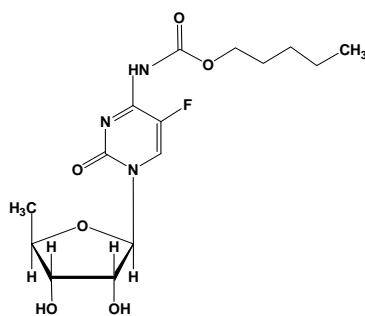
[一般名] カペシタビン

[申請者名] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 1 月 16 日

[申請区分] 1 - (1)新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



分子式 : $C_{15}H_{22}FN_3O_6$

分子量 : 359.35

[化学名]

英名 : (+)-pentyl 1-(5-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate

日本名 : (+)-1-(5-デオキシ- β -D-リボフラノシル)-5-フルオロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-4-ピリミジンカルバミン酸ペンチルエステル

[特記事項] 特になし

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 15 年 1 月 31 日作成

[販 売 名] ゼローダ錠 300

[一 般 名] カペシタビン

[申 請 者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 1 月 16 日

[審査結果]

手術不能又は再発乳癌の効能・効果に対して提出された資料から有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の条件を付した上で下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当と判断した。

<効能・効果> 手術不能又は再発乳癌

効能・効果に関する使用上の注意

1. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。
3. 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

<用法・用量>

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、21 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。

体表面積	1 回用量
1.31m ² 未満	900mg
1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	1,200mg
1.64m ² 以上	1,500mg

<承認条件>

本薬のドキシフルリジンに対する臨床的位置付けを含め、本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした適切な市販後臨床試験を国内で実施すること。

審査報告(1)

平成 14 年 8 月 23 日作成

1. 品目の概要

- [販売名] ゼローダ錠 300
[一般名] カペシタビン
[申請者] 日本ロシュ株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 1 月 16 日
[剤形・含量] 錠剤・1錠中カペシタビン 300mg を含有
[申請時の効能・効果] 乳癌
[申請時の用法・用量]

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、21 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、症状などに応じて適宜増減する。

体表面積	1 回用量
1.31m ² 未満	900mg
1.31m ² 以上 1.64m ² 未満	1,200mg
1.64m ² 以上	1,500mg

[特記事項] なし

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

カペシタビンは、日本ロシュ社で創製された 5-fluorouracil(5-FU)誘導体であり、経口剤として申請された。

経口 5-FU 系抗癌剤は腸管や肝臓で初回通過効果を受ける為、静注の用量に比べ高用量の投与が必要であることから、腸管毒性や肝毒性を惹起する恐れがあることに加え、全身への 5-FU 暴露量が高くなり、消化器症状や骨髄毒性等を伴うことが指摘されている。また、5-FU 誘導体であるドキシフルリジン(5'-DFUR:フルツロン、日本ロシュ(株)、乳癌等を効能・効果として昭和 62 年 6 月 30 日承認)は、腫瘍組織に多く存在するチミジンホスホリラーゼ(TP)により 5-FU に変換され、腫瘍選択的な作用を示すことが期待されるが、高用量経口投与は腸管局所濃度を高め、腸管にも存在する TP により 5-FU が産生され、ヒトにおける用量制限因子である腸管障害が発生すると考えられている。

カペシタビンは、未変化体として消化管から吸収され、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより 5'-deoxy-5-fluorocytidine(5'-DFCR)に代謝された後、主に肝臓及び腫瘍組織で活性の高いシチジンデアミナーゼで 5'-DFUR に変換される。更に、腫瘍組織で活性の高い TP により 5'-DFUR から 5-FU へと腫瘍部位で選択的に変換されることにより、副作用の軽減と抗腫瘍効果の増強を意図して開発された。

本邦における本剤の臨床開発は、第 I 相臨床試験を固形癌患者を対象に実施し、前期第 II

相試験を乳癌、胃癌、結腸・直腸癌患者を対象に実施した。また、今回申請効能である乳癌以外の、
については、試験を実施中である。

本剤は、乳癌の適応に関して、2002年3月現在で海外20ヶ国で承認されている。米国、欧州等における効能効果は、「単剤によるパクリタキセル(欧州連合、カナダはタキサン類)及びアントラサイクリン耐性、あるいはパクリタキセルに耐性でアントラサイクリンの適応ではない局所進行又は転移性乳癌の治療」、及び、「ドセタキセルとの併用によるアントラサイクリン不応の局所進行又は転移性乳癌の治療」とされている。また、海外における用法・用量はすべての国で日本とは異なり「1250mg/m²/回 1日2回 2週間投与1週間休薬」である。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

原薬であるカペシタビンは、5'-DFCRの4位のアミノ基にペンチルオキシカルボニル基を導入した5-FU誘導体であり、その化学構造は元素分析、紫外可視吸収スペクトル(UV)、赤外吸収スペクトル(IR)、核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR、¹³C-NMR)、質量スペクトル及びX線結晶構造解析により支持されている。本薬は白色の結晶性の粉末で、メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)またはベンジルアルコールに溶けやすく、水にはやや溶にくい。本薬の解離定数は8.8であり、1-オクタノールと各種pH緩衝液を用いた試験では、弱酸性から中性では非解離型であるため有機層に分配されやすく、塩基性においては解離型となっているため有機層への分配が減少し、pH9.5では水層及び有機層に同程度分配された。なお、本薬は強酸性下では不安定であり、分解によりR-2が生成する。また、本薬は相対湿度93%以下で吸湿性を示さず、各種溶媒から得た結晶に多形は認められていない。

原薬の規格及び試験方法としては、性状(色・形状、溶解性、融点)、確認試験(UV、IR)、旋光度、純度試験(重金属、類縁物質、残留溶媒)、水分、強熱残分及び含量(定量法(高速液体クロマトグラフ(HPLC)法))が設定されている。

製剤は、原薬の苦味を遮蔽する目的でコーティング剤としたものである。製剤の規格及び試験方法として、性状(色・形状)、確認試験(UV、IR)、純度試験(類縁物質)、水分、含量均一性試験、溶出試験及び含量(定量法(HPLC法))が設定されている。

医薬品医療機器審査センター(以下 審査センター)は、各試験について室内再現精度の評価がなされていないことから、これを示すよう求めた。申請者は、原薬の類縁物質、残留溶媒及び定量法並びに製剤の類縁物質における主な変動要因の影響について検討を行い、室内再現精度が良好であることを示した。また、製剤の定量法における室内再現精度は、偏った変動要因の組み合わせで実施されたものであったため、試験者、装置、カラムの変動要因を6通りに組み合わせ再度評価を行い、良好な室内再現精度を有することを確認したと回答したことから、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、国内臨床試験用製剤において、製剤に用いた原薬ではほとんど検出されていない類縁物質 R-1 及び R-2 が認められていることについて説明するよう求めた。これに対し、申請者は、R-1 及び R-2 は分解生成物であり、または の影響で経時的に増加するが、原薬は吸湿性がないためこれらはほとんど生成されず、製剤では製剤化の際に水を用いて練合し乾燥過程を経ているため、R-1 及び R-2 が生成しやすいと考えると回答し、審査センターはこれを了承した。また、原薬の類縁物質に関して、分解生成物の生成過程、各類縁物質の同定方法、各類縁物質の規格値の設定

根拠について説明を求めたところ、いずれについても適切な説明がなされたことから、審査センターはこれを了承した。これらの他、原薬に関しては、残留溶媒の試験方法におけるシステム再現性の設定値が適切に改められ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、製剤の溶出試験について、設定された溶出時間でどのロットも 100%近い溶出率を示すにもかかわらず、規格値として低い値が設定されていることから、生物学的同等性を保証する上で問題はないか説明を求めた。これに対し、申請者は、試験結果(実測値)、安定性試験結果及び生物学的同等性の観点から、規格値を改めた。その際、本剤は扁平な平面部分を多く有する楕円形フィルムコート錠で、測定中に溶出試験容器の底面に錠剤が付着することがあり、その場合には、錠剤の付着面からの溶出がおさえられ、錠剤の崩壊が進む前までは溶出率にばらつきが生じやすいことから、溶出時間をバラツキの小さい長時間(45 分間)に変更し、溶出率の規格値を高い値(85%以上)に改めたと説明した。また、本規格値は生物学的同等性の確保及び経変品の識別が可能であると回答し、審査センターはこれを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

原薬については、長期保存試験(25°C/60%RH/蓋つきのファイバードラム容器中に入れた 2 枚重ねのポリエチレン袋(乾燥剤有)/36 カ月)、加速試験(40°C/75%RH/蓋つきのファイバードラム容器中に入れた 2 枚重ねのポリエチレン袋(乾燥剤有)/6 カ月)及び苛酷試験(温度:50°Cあるいは 60°C/無色ガラス瓶(気密)/2 カ月、湿度:50°Cあるいは 60°C/75%RH/無色ガラス瓶(開放)/2 カ月、光:白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯/固体状態(シャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う))あるいは液体状態(20mL 無色アンプル)いずれも対照はアルミ箔で覆った試料/120 万 lux・hr 及び 200W・h/m² 以上曝光)が実施された。長期保存試験においては、すべての試験項目についてほとんど変化は認められず、加速試験においても、加水分解物である *R-1* 及び *R-2* のわずかな増加傾向が認められたが、いずれも規格の範囲内であり、他の試験項目についてはほとんど変化は認められなかった。苛酷試験(温度)において、50°Cでは分解物のわずかな増加が認められ、60°Cでは特異なにおい、 の低下及び分解物のわずかな増加傾向が認められた。加湿条件下では、50°C/75%RH で特異なにおい、 の低下、分解物の増加及び含量の低下が認められ、60°C/75%RH では性状は黄褐色の液状となる著しい変化が認められた。曝光条件下では、固体状態においては変化が認められなかったが、液体状態(1%水溶液)では本薬の残存率は約 %となり、光に対して不安定であった。以上の結果から、原薬は、二重にしたポリエチレン袋に入れ、蓋つきのファイバードラム容器中(乾燥剤有)に保存するとき、室温で 3 年間は安定であるとされた。

製剤については、長期保存試験(25°C/60%RH/最終製品(PTP + アルミ袋、乾燥剤入り)/36 カ月)、加速試験(40°C/75%RH/最終製品/6 カ月)及び苛酷試験(温度:50°Cあるいは 60°C/無包装/3 カ月、湿度:50°Cあるいは 60°C/75%RH/無包装あるいは最終製品(50°Cのみ)/3 カ月、光:白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯/無包装/120 万 lux・hr 及び 200W・h/m² 以上曝光)が実施された。長期保存試験及び加速試験において、分解物である *R-1* のわずかな増加傾向が認められたが、規格の範囲内であり、他の試験項目についてはほとんど変化は認められなかった。苛酷試験(温度)において、50°Cでは *R-1* のわずかな増加及び含量のわずかな低下が認められ、60°Cでは *R-1* 及び *R-2* の増加、含量の低下並びに溶出のわずかな遅延が認められた。加湿条件下では、無包装状態で錠剤の剤皮が破れ、内核部分が液状化する著しい変化が認められたが、包装した場合には、 *R-1* の増加は認められたものの、その他の試験

項目についてほとんど変化は認められなかった。曝光条件下では、すべての試験項目に変化は認められず、光に対して安定であった。以上の結果から、製剤は、PTP 包装し、乾燥剤とともにアルミ袋に入れて保存するとき、室温で 3 年間は安定であるとされ、審査センターはこれらを了承した。

審査センターは、苛酷試験において を測定しているが、長期保存試験及び加速試験において実施していない理由を説明するよう求めた。それに対し、申請者は、一般に の変化はわずかな分解等では認めにくいと考えられ、極端な条件下における品質の変化を評価する苛酷試験ではより多くの情報を得るために を測定項目としたと回答した。さらに、長期保存試験及び加速試験では を測定しなかったが、設定した他の試験項目で品質の変化を十分評価できると考えると回答し、審査センターはこれを了承した。

また、製剤の安定性試験において、 $R-3$ + $R-4$ を規格及び試験方法に設定していない理由を説明するよう求めた。これに対し、申請者は、原薬の規格及び試験方法として

$R-3$ 及び $R-4$ を規格設定しており、この原薬を用いて製造した製剤では $R-3$ 及び $R-4$ は常に検出されるが、安定性試験では経時的に変化しなかったため、設定する必要がないと考えたと回答し、審査センターはこれを了承した。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

カペシタビンは代謝酵素により活性化され、抗腫瘍効果を示すが、カペシタビン代謝に関する酵素の活性及び組織分布には種差が認められており、一連の毒性試験はヒトと類似した代謝酵素の分布及び活性を有するサルを中心に、またげっ歯類では主にマウスを用いて検討が行われている。

単回投与毒性は経口投与においてマウス(1000, 2000mg/kg, 雌雄)、ラット(1000, 2000mg/kg, 雌雄)及びサル(漸増投与、500, 1000, 2000mg/kg, 雄)で検討されており、マウス及びラットでは 1000mg/kg 以上で自発運動の減少が認められたが、死亡動物は認められず、概略の致死量はマウス、ラット共に 2000mg/kg 以上と判断されている。サルでは 500mg/kg 以上で嘔吐、軟便・下痢が認められたが、2000mg/kg 投与においても死亡動物は認められていない。

反復投与試験はマウス、ラット及びサルの 4 週間経口投与試験(投与量はマウスで 198, 395, 791mg/kg/日、ラットで 179.5, 359, 538.5mg/kg/日、サルで 35.9, 179.5, 359mg/kg/日)、マウス及びサルの 13 週間経口投与試験(投与量は、マウスで 198, 395, 791/593mg/kg/日、サルで 54, 108, 215/162mg/kg/日)、ラット及びサルの 26 週間経口投与試験(投与量は、ラットで 179.5, 359, 538.5mg/kg/日、サルで 18, 54, 144mg/kg/日)及びサルの 52 週間経口投与試験(投与量は 36, 72, 108mg/kg/日)が実施されている。本薬の反復投与において認められた所見はいずれもフッ化ピリミジン系薬剤に共通して認められるものであり、主として消化管、造血・リンパ系臓器に影響が認められている。消化管毒性としては、嘔吐、軟便/下痢、腸管陰窩細胞核腫大・変性、腸管粘膜上皮変性・核腫大、胃の腺腔拡張等が、造血器系に対する毒性としては、貧血、白血球数減少、骨髄における有核細胞数減少・変性、脾臓における髓外造血亢進等が、また、リンパ系臓器に対する毒性としては、胸腺・脾臓・リンパ節・扁桃腺の萎縮が認められている。本薬反復投与時の瀕死屠殺例及び死亡例では重度の骨髄抑制及び消化管における退行性変化が認められたが、生存例でみられた所見の多くは可逆性の変化であり、休薬によりほとんどが回復又は回復傾向を示している。

マウスにおける反復投与では、無毒性量は 4 及び 13 週間投与試験でいずれも 198mg/kg/日

と判断されている。サルにおける反復投与では、無毒性量は 4 週間投与試験で 35.9mg/kg/日、13 週間及び 26 週間投与試験で 54mg/kg/日、52 週間投与試験では 72mg/kg/日と判断されている。ラットではマウス及びサルに比べ、観察された変化は軽度であり、無毒性量は 4 週間投与試験で 359mg/kg/日、26 週間投与試験では 179.5mg/kg/日と判断されている。

生殖発生毒性試験はマウス及びサルを用いて検討されており、フツ化ピリミジン系薬剤で既に報告されている胚致死作用、催奇形性作用等胎児に対する影響が認められ、雌親動物における生殖能の低下、雄親動物における精子細胞減少等が観察されている。マウスの受胎能及び着床までの胚発生に関する試験(190, 380, 760mg/kg/日)では、760mg/kg/日で雌親動物に性周期の異常とそれに基づく交尾・受胎能の低下がみられたが、休薬後、回復が認められている。雄親動物では精子数減少、精子の変性等が認められ授胎率が軽度低下した。無毒性量は親動物の一般毒性に対して雄 380mg/kg/日、雌 190mg/kg/日、雌雄親動物の生殖能及び胎児に対して 190mg/kg/日と判断されている。マウスの胚・胎児発生に関する試験(開腹群高用量試験:198, 395, 791mg/kg/日、開腹群低用量試験:25, 50, 100mg/kg/日、自然分娩群:50, 100, 200mg/kg/日)では、198mg/kg/日以上で胎児の奇形及び死亡数が増加し、出生児では 100mg/kg/日以上で離乳後の外形異常(ドーム状頭部)が散見され、200mg/kg/日では出生児数の減少、4 日生存率の低下が認められている。無毒性量は開腹群で母動物の一般毒性、生殖能及び胎児に対していずれも 50mg/kg/日、自然分娩群で母動物の一般毒性及び生殖能に対して 100mg/kg/日、出生児に対して 50mg/kg/日と判断されている。サルの胚・胎児発生に関する試験(22.5, 45, 90mg/kg/日)では、90mg/kg/日で流産が認められている。無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能に対して 90mg/kg/日、胎児に対して 45mg/kg/日と判断されている。マウスの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(100, 200, 400mg/kg/日)では、母動物に対する毒性及び出生児の発育分化には影響は認められていない。無毒性量は母動物の一般毒性、生殖毒性及び出生児に対していずれも 400mg/kg/日と判断されている。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ほ乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験が実施されており、染色体異常試験において代謝活性化系非存在下で細胞毒性を有する濃度(250 µg/mL 以上)で長時間処理した際に陽性結果が示されている。

本薬のがん原性試験は、本薬の代謝活性化に必要な代謝酵素の分布及び活性の関係上、適切な動物種として考えられたマウスを用いて実施されている。マウス 24 カ月混餌経口投与試験(30, 60, 90mg/kg/日)の結果、がん原性を示唆する所見は認められていない。

抗原性試験は、モルモット ASA 試験及びマウスラット PCA 試験について検討されており、両試験で特異的抗体の測定も実施されている。その結果、本薬をモルモット血清アルブミンと投与した場合に IgG 抗体の軽度の上昇が生じ、弱い免疫原性が認められたが、発現動物数は少なく、抗体価の上昇もごく軽度であった。また、カペシタビン単独投与によるアナフィラキシー反応の誘発はなく、臨床使用条件下における重篤なアレルギー反応の発現はないものと判断されている。

本薬の代謝物である n-ペンチルアルコールの毒性を確認するために、ラット 2 週間静脈内投与試験(88mg/kg/日)が実施されている。一過性のよろめき歩行、注射部位での局所刺激性、貧血、肝機能低下等が認められたが、いずれも軽度で、肝臓及び腎臓には病理組織学的変化は観察されず、重篤な毒性はないものと判断されている。

本薬に含まれると予想される 8 種類の不純物(R-1 、 R-2 、 R-3 、

R-4、*R-5*、*R-6*、*R-7*、*R-8*)を総不純物量として最高 0.07%含有する本薬を用いて、マウス 4 週間経口投与試験、遺伝毒性試験(細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験)が実施されている。また、合成中間体(*R-9*、*R-10*)及び光学異性体(*R-11*、*R-12*)を低濃度(各不純物の設定値 0.3 又は 0.5%)又は高濃度(各不純物の設定値 1.0 又は 1.5%)で含有する本薬を用いて、マウス 4 週間経口投与試験が実施されている。これらの試験において、不純物の添加による毒性の増強及び新規毒性の発現は認められていない。

類薬であり、本薬の代謝物の一つである 5'-DFUR とのサルを用いた 4 週間経口投与比較毒性試験が実施されている。いずれの投与においてもフツ化ピリミジン系薬剤に特徴的な変化が観察されたが、本薬は 5'-DFUR に比べ、等モル換算で約 4 倍毒性が低いことが推察されている。

審査センターは、薬物動態学的パラメータから見た場合、本薬の安全域がほとんどないものと考えられるため、臨床投与時の安全性について申請者に見解を求めた。申請者より、本薬は生体内で段階的に活性化される 5-FU のプロドラッグであり、活性体への変換に携わる酵素群の活性及び組織分布には種差がある。本薬はヒトにおける酵素分布を基に、よりヒトに適した薬剤設計が行われており、実験動物で得られた結果を上回る重篤な毒性発現が高頻度で起こることは少ないと推察される。しかし、臨床使用にあたっては、定期的に臨床検査を行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うことが必要と考えており、添付文書で注意喚起を行っているとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承し、申請資料中に「ヒトにおける安全性評価」という項を設け、記載を行わせた。

審査センターは、5'-DFUR を 5-FU に変換する酵素であるピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ(PyNPase)の活性が、造血幹細胞や腸管陰窩細胞と腫瘍細胞の間でどの程度差があるかという点が本薬の毒性判断の基準となると考え、申請者にデータの提示と見解を求めた。申請者より、酵素活性測定には比較的多量のサンプルを要することから、細胞種別における酵素活性の評価は実施していない。しかしながら、ヒトにおける組織内 5-FU レベル、PyNPase の発現量または組織内分布、5'-DFUR に対する感受性などより、造血幹細胞及び消化管上皮の PyNPase レベルは腫瘍組織より低いことが示唆されたとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承した。

審査センターは、サルの反復投与毒性試験において脾毒性を示唆する所見(腺房細胞萎縮、腺房細胞脱顆粒)が認められていることから、この原因及び臨床投与時の安全性について申請者に説明を求めた。申請者より、これらの脾臓所見は 5-FU の作用による顆粒合成の阻害結果であると推察される。また、本薬の脾臓への分布は少ないと考えられていること、腺房細胞の変化の多くは死亡を誘発する様な高用量で認められていること、ヒトの脾臓において本薬の代謝酵素であるカルボキシエステラーゼ及びシチジンデアミナーゼの活性が低いこと(評価資料ホ-1-1)等のデータより、臨床において脾臓に対する重篤な影響が生じる可能性は低いものとするとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承した。

審査センターは、サルの胚・胎児発生に関する試験で、用量依存的に前肢長の短縮が認められているにも関わらず、背景値の範囲内の変化ということで問題視されていない点について、申請者に再度考察を求めた。申請者より、本試験の最高用量の 90mg/kg/日はサルにおいて胚致死作用の臨界用量であり、胎児体重においても統計学的な有意差は認められなかったものの、低値が認められている。今回認められた前肢長の短縮は、発育遅延に伴う二次的なものとするとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承した。

以上、審査センターでは本薬は安全域が狭いため、臨床使用にあたっては、定期的に臨床検査を行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うことが必要であり、十分な注意が必要であると考えた。その他、毒性に関する資料について特段大きな問題は見いだせなかった。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* における抗腫瘍効果

本薬及び代謝物(5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU)存在下でヒト癌細胞株(5×10^3 細胞/ウェル)を3~7日間培養し、細胞増殖抑制活性が検討された。IC₅₀ 値(μM)で比較すると(IC₅₀ 値が200 μM 未満のみ記載)、乳癌細胞株 ZR-75-1では5'-DFUR 及び 5-FU についてそれぞれ0.36 及び 0.25、乳癌細胞株 MCF-7 では5'-DFUR 及び 5-FU についてそれぞれ91 及び 13、結腸癌細胞株 COLO205、HCT116 及び DLD-1 では5-FU に対してそれぞれ3.1、3.7 及び 7.6、5'-DFUR に対してそれぞれ127、39 及び 190、胃癌細胞株 MKN-45 では5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU に対してそれぞれ174、38 及び 3.3、胃癌細胞株 MKN-28 では5'-DFUR 及び 5-FU に対してそれぞれ65 及び 2.9、子宮頸癌株 HT-3 ではそれぞれ84 及び 21、子宮頸癌株 SIHA では5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU に対してそれぞれ92、67 及び 7.5、膀胱癌細胞株 T-24 では5'-DFUR 及び 5-FU に対してそれぞれ90 及び 4.3、膀胱癌細胞株 Scaber では本薬5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU に対してそれぞれ97、9.3、3.7 及び 0.72 であった(公表論文は Eur J Cancer 34(8): 1274-1281, 1998)。

また、培養 Scaber 及び ZR-75-1 株について、代謝物5'-DFCR 及び 5'-DFUR にそれぞれシチジンデアミナーゼ阻害剤のテトラヒドロウリジン(THU) 及びチミジンホスホリラーゼ(TP) 阻害剤の6-アミノ-5-クロロウラシルを添加し細胞増殖抑制作用を検討した結果、それぞれ代謝物の細胞増殖抑制作用は減弱することが示された。

以上から、腫瘍細胞内で5'-DFCR がシチジンデアミナーゼにより5'-DFUR に変換し、更にTP により5-FU に変換することを示唆しており、本薬及びその中間代謝物には細胞増殖抑制作用がなく、5-FU に変換されて作用を発揮すると申請者は考察している。

2) *in vivo* における抗腫瘍効果

ヌードマウスにヒト由来癌細胞株[計24種、乳癌株5種(ZR-75-1、MCF-7、MAXF401、MX-1 及び MDA-MB-231)、結腸癌株7種(CXF280、HCT116、LoVo、COLO205、HT-29、DLD-1 及び WiDr)、胃癌株3種(GXF97、MKN45 及び MKN28)、子宮頸癌株4種(Yumoto、ME-180、SIHA 及び HT-3)、膀胱癌株2種(Scaber 及び T-24)、卵巣癌株2種(Nakajima 及び SK-OV-3)、前立腺癌1種(PC-3)]を移植し、本薬、5'-DFUR、5-FU 及び UFT(テガフルル・ウラシル)をそれぞれ長期連日投与時の最大耐量(それぞれ1.5、0.75、0.15 及び 0.1mmol/kg/日)を連日又は週5日間経口投与(2~4週間)し、最終投与終了後に腫瘍サイズを測定することにより、腫瘍抑制効果(抗腫瘍効果)が検討された。その結果、本薬では乳癌4株(ZR-75-1、MCF-7、MAXF401 及び MX-1)、結腸癌4株(CXF280、HCT116、LoVo 及び COLO205)、胃癌株3種(GXF97、MKN45 及び MKN28)、子宮頸癌株4種(Yumoto、ME-180、SIHA 及び HT-3)、膀胱癌1株(Scaber)、卵巣癌1株(Nakajima) 及び前立腺癌1株(PC-3)の計18株、5'-DFUR ではそれらから胃癌1株(MKN28)、子宮頸癌1株(HT-3)及び

前立腺癌 1 株(PC-3)の計 3 株を除いた計 15 株、5-FU では結腸癌 1 株(CXF280)、UFT では乳癌1株(ZR-75-1)、結腸癌2株(CXF280 及び LoVo)、胃癌1株(GXF97)及び膀胱癌1株(Scaber)の計5株について、50%以上の増殖抑制作用が観察された。また、90%以上の増殖抑制を示した細胞株は、本薬では ZR-75-1、CXF280、HCT116、GXF97、MKN45、Yumoto 及び Scaber の計 7 株、5'-DFUR では Yumoto のみであったが、5-FU 及び UFT では 90%以上の増殖抑制は認められなかった(公表論文は、Cancer Res 58:685-690, 1998)。

また、フッ化ピリミジン系抗癌剤に感受性がある結腸癌株 CXF280 及び HCT116 を移植したヌードマウスについて、治療係数 [(試験マウスの死亡率が 33%以上に達する用量(mmol/kg/日)) / (50%以上の増殖抑制を示す最少用量(mmol/kg/日))]を算出して比較したところ、治療係数はそれぞれの結腸癌株について、本薬は >40 (3.0/<0.075) 及び 5.1 (2.25/0.44)、5'-DFUR は >20 (1.5/<0.075) 及び 1.5 (1.0/0.67) であったが、5-FU は CXF280 では 2.0 (0.3/0.15) であったが HCT116 では算出できなかった (0.225/高用量でも 50%未満の増殖抑制効果)。UFT は HCT116 についてのみ検討されているが治療係数は算出できなかった (0.15/高用量でも 50%未満の増殖抑制効果)。乳癌株 MAXF401 及び MX-1 における治療係数が同様に算定され、本薬でそれぞれ 2.0 (3.0/1.5) 及び 3.4 (2.25/0.67)、5'-DFUR は 2.0 (1.5/0.75) 及び 2.3 (1.0/0.44) であり、5-FU ではいずれの乳癌株に対しても高用量投与においても 50%未満の増殖抑制作用であったことから治療係数は算定できなかった(公表論文は Biol Pharm Bull 21(7): 713-717, 1998)。

3) 作用機序の検討

本薬は、経口投与後、腫瘍細胞内で選択的に 5-FU を生成するようデザイン・合成されたプロドラッグであり、経口投与後、腸管から未変化体として吸収され、肝臓にほぼ局在するカルボキシルエステラーゼにより 5'-DFCR に変換され、肝臓や腫瘍細胞で活性が高く骨髄未成熟細胞では活性が低いシチジンデアミナーゼにより 5'-DFUR(ドキシフルリジン)に変換され、更に腫瘍細胞に高発現するピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ(PyNPase) [注:5'-DFUR から 5-FU への変換に関与する酵素;ヒトやサルにおいては主に TP が、ラット及びマウスではウリジンホスホリラーゼ(UrdPase)が主である]により 5-FU に変換されるようにデザインされたこととされ、プロドラッグであることより、腸管障害や骨髄毒性の軽減及び腫瘍選択性が高いことが期待されている。

①ヒトにおけるカルボキシルエステラーゼ、シチジンデアミナーゼ及び TP 活性の組織分布(公表論文は Eur J Cancer 34(8): 1274-1281, 1998)

各組織のカルボキシルエステラーゼ活性の分布は、手術により摘出されたヒト癌組織及びその隣接正常組織検体の抽出液(700×g、20分遠心後の上清)に本薬(2.5mM)を添加し 37°Cで 60分間インキュベーション後(ただし、シチジンデアミナーゼ阻害剤 THU を 0.4mM 存在下で実施)、生じた 5'-DFCR 量を HPLC で測定し(内部標準は 5-クロロウラシル)、カルボキシルエステラーゼ活性(nmol/mg protein/min、以下単位を省略)を指標として検討された。カルボキシルエステラーゼ活性は主に肝臓(1.030±0.291)及び肝臓由来の肝細胞癌(0.660±0.461)に存在し、正常細胞では肝臓の約 1/7.5 の活性が小腸(0.138±0.107)において検出されたがその他では約 1/11 以下であり、癌細胞では子宮頸癌で約 1/6.9(0.096±0.204)が検出されたがその他では約 1/12 以下であった。

各組織のシチジンデアミナーゼ活性の分布は、手術により摘出されたヒト癌組織及びその隣接正常組織検体の抽出液(105,000×g、90分遠心後の上清)に 5'-DFCR(2mM)を添加し 37°Cで 60分間インキュベーション後、生じた 5'-DFUR 及び 5-FU の量を HPLC で測定し(内部標準は

5-クロロウラシル)、シチジンデアミナーゼ活性 (nmol/mg protein/min、以下単位を省略)を指標として検討された。正常細胞では肝臓(2.06±1.13)、脾臓(1.38±1.26)及び小腸(1.15±1.15)で活性が高かったが、その他は肝臓の活性の約 1/2.8 以下であった。一方癌細胞ではほとんどがそれぞれに対応する正常細胞に比べて活性が高く、特に高値を示したのは食道癌(3.33±2.79、但し正常細胞の成績はない)、結腸癌(1.92±1.28、正常細胞では 0.73±0.49)、子宮頸癌(1.72±0.216、正常細胞では 0.43±0.29)等であり、正常細胞と比べて活性に差がなかったものは前立腺癌組織(0.24±0.11、正常細胞では 0.28±0.19)、腎臓癌組織(0.79±1.22、正常細胞では 0.6±0.35)等であった。乳癌組織における活性(0.17±0.11)についても正常細胞(0.05±0.05)より高かった。

各組織の TP 活性の分布については、手術により摘出されたヒト癌組織及びその隣接正常組織検体の抽出液(105,000×g、90 分遠心後の上清)に 5'-DFUR(10mM)を添加し 37℃で 60 分間インキュベーション後、生じた 5-FU の量を HPLC で測定し(内部標準は 5-クロロウラシル)、TP 活性(nmol/mg protein/min、以下単位を省略)を指標として検討された。正常細胞については肝臓(12.6±6.9)を除いて活性の平均は 10 以下であったが、癌組織では平均は 7 以上であり、また、それぞれ対応する正常細胞に比べ 2~15 倍程度の活性を示したが、肝臓癌(14.9±6.9)のみ正常組織(12.6±6.9)と差はなかった。特に活性の高かったのは、子宮頸癌(45.8±39.6、正常組織では 3.0±3.3)、肺癌(32.5±17.0、正常組織では 5.5±3.9)、乳癌(20.7±14.8、正常組織では 2.7±6.0)、腎臓癌(19.4±20.2、正常組織では 3.6±3.5)等であった。

②本薬の抗腫瘍作用の機序及び耐性の機序

本薬は腫瘍組織中において 5-FU に変換され、5-FU は FdUMP に変換しチミジル酸合成酵素(TS)を不活性化するとされていることについて、ヒト結腸癌株 HCT116 を移植したヌードマウスに本薬(1mmol/kg=359mg/kg=1561mg/m²)を単回経口投与し、腫瘍組織中の 5-FU、FdUMP 及び TS 量を測定して検討された。その結果、5-FU 及び FdUMP の C_{max} はいずれも投与後 1 時間後(5-FU の t_{1/2} は 1.5mmol/kg 投与では 4.5 時間)、遊離 TS(FdUMP 非結合型 TS)レベルは投与 1 時間後に最低値を示し 24 時間後においても 50%以上の低下が観察された。以上から、本薬も 5-FU と同様に FdUMP へ変換し TS を不活性化し、抗腫瘍効果は腫瘍組織内の 5-FU 及び FdUMP 濃度低下後も継続することが示唆されたと申請者は考察している。

本薬の耐性機構は、本薬に感受性のヒト HCT116 結腸癌と不応性・耐性のヒト WiDr 結腸癌を移植したヌードマウスを用い、本薬(最大耐量、1.5mmol/kg 経口投与)単回投与後の腫瘍組織中の代謝物 5'-DFUR と 5-FU を測定して検討された。WiDr 腫瘍組織では、5-FU 及び 5'-DFUR の AUC_t 値(µg·hr/mL 血漿又は µg·hr/g 組織)は HCT116 腫瘍組織に比べそれぞれ 1/4.8 倍(8.16/39.4)及び 4.9 倍(171/34.7)であり、WiDr 腫瘍組織における 5'-DFUR の AUC_t は 5-FU の AUC_t の 21 倍(171/8.16)、HCT116 腫瘍組織で 0.88 倍(34.7/39.4)であった(公表論文は *Biochem Pharmacol* 55: 1091-1097, 1998)。また、本薬及び 5'-DFUR(それぞれ、最大耐量である 1.5mmol/kg/日及び 0.75mmol/kg/日)を単回投与した場合の腫瘍組織中 5'-DFUR の AUC_t は血漿中 5'-DFUR の AUC_t に比べ、HCT116 ではそれぞれ 1.2 倍(34.7/27.9)及び 0.30 倍(8.30/28.1)、WiDr ではそれぞれ 3.8 倍(171/44.5)及び 2.4 倍(67.9/28.4)であった。

本薬に感受性のあるヒト結腸癌 HCT116、CXF280、COLO205 株及び本薬に不応性・耐性モデルである WiDr 株を移植したヌードマウスに、本薬(経口投与)、5'-DFUR(経口投与)及び 5-FU(腹腔内投与)を等毒性用量(HCT116 細胞を移植したヌードマウスへの反復投与時の最

大耐量、それぞれ 1.5、0.75 及び 0.15mmol/kg/日)を連日投与し、抗腫瘍効果が比較された。HCT116、CXF280、COLO205 及び WiDr 株に対する本薬投与による 3 週間後(COLO205 のみ 4 週間後)の腫瘍増殖抑制効果は、それぞれ 86、102、77%及び 46%、5'-DFUR 投与ではそれぞれ 66、93、67 及び 36%、5-FU 投与ではそれぞれ 16、84、39 及び 34%であった。また、それぞれの癌細胞株における腫瘍組織中 5-FU の AUCt(単回投与時)は血漿中 5-FU の AUCt に比べ、本薬投与でそれぞれ 127 倍(39.4/0.31)、209 倍(37.6/0.18)、114 倍(27.3/0.24)及び 37.1 倍(8.16/0.22)、5'-DFUR 投与でそれぞれ 20.9 倍(9.19/0.44)、34 倍(10.2/0.30)、21.8 倍(7.62/0.35)及び 10.7 倍(2.90/0.27)、5-FU 投与ではそれぞれ 1.8 倍(1.11/0.61)、2.7 倍(1.70/0.62)、1.9 倍(1.68/0.88)及び 2.2 倍(1.48/0.66)であった。なお、HCT116 株のみ筋肉組織の濃度が測定され、腫瘍組織中 5-FU の AUCt は筋肉中 5-FU の AUCt に比べ、本薬、5'-DFUR 及び 5-FU 投与の場合にそれぞれ 21.6 倍(39.4/1.82)、5.6 倍(9.19/1.63)及び 0.4 倍(1.11/3.05)であった(公表論文は *Biochem Pharmacol* 55: 1091-1097, 1998)。

本薬は腫瘍細胞において、固形腫瘍に高レベルに存在する TP により中間代謝物 5'-DFUR から 5-FU に代謝され、5-FU はジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)によりジヒドロフルオロウラシル(FUH2)に異化代謝される。ヒト腫瘍株を移植したヌードマウス(24 腫瘍株、(1)2参照)の本薬の *in vivo* 感受性と腫瘍組織の TP 活性及び DPD 活性の関係を検討したところ、本薬の感受性は腫瘍組織の TP 活性に相関する傾向及び DPD 活性に逆相関する傾向が示されたが、本薬は TP 活性が低い腫瘍においても DPD 活性が低い場合は有効であり、TP 活性が高い腫瘍において DPD 活性が非常に高い場合は抗腫瘍効果が明確ではなく、TP/DPD 活性比が本薬の抗腫瘍効果に最も相関($p=0.0012$ Mann-Whitney の U 検定)及び依存したとされている。5'-DFUR についても同様に TP/DPD 活性比との相関($p=0.0001$)がみられたが、UFT については有効性と腫瘍中のこれらの酵素活性との間に相関性はみられなかった($p>0.05$)。(公表論文は *Cancer Res* 58: 685-690, 1998)

以上から、本薬及び 5'-DFUR は正常組織ではなく腫瘍組織で生成される 5-FU を介して抗腫瘍効果を示すこと、及び、耐性機序の1つは腫瘍組織における低い TP 活性及び高い DPD 活性であると申請者は考察している。

4) 本薬の併用治療効果

ヒト腫瘍株を移植したヌードマウスにおいて、本薬(0.75~2.1mmol/kg、5~7回/週、経口投与)又は 5-FU(0.075~0.21mmol/kg、5~7回/週、腹腔内投与)をベースにした多剤併用治療効果について、最終投与終了後に腫瘍サイズを測定し算出された腫瘍抑制効果(抗腫瘍効果)を指標に検討された(投与期間は 2~6 週間)。

ヒト乳癌株 MX-1、MAXF401、ZR-75-1、H-62 及び H-71 を移植したヌードマウスに対する本薬単剤での抗腫瘍効果は、それぞれ 61、77、101、61 及び 78%、CPA(シクロホスファミド)/MTX(メトトレキサート)(CPA は 10 又は 40mg/kg で1回/週、腹腔内投与、MTX は 2.5 又は 10mg/kg で 1 回/週、腹腔内又は静脈内投与)を併用した場合はそれぞれ 102、89、112、92、86%であり、いずれに対しても抗腫瘍効果の増強が認められた(CPA/MTX のみでは、ZR-75-1 に対してのみ 59%、その他は 36~48%)。一方、5-FU 単剤では同ヌードマウスに対する抗腫瘍効果はそれぞれ 11、52、35、24 及び 31%、CPA/MTX を併用した場合はそれぞれ 70、64、65、50 及び 29%であり、H-71 及び ZR-75-1 には併用効果がほとんど認められず、その他については抗腫瘍効果の増強が多少認められた。

MX-1 及び MAXF401 を移植したヌードマウスを用いて、本薬又は 5-FU に CPA/DXR (ドキシロルピシン) (CPA は 10 又は 40mg/kg で 1 回/週、腹腔内投与、DXR は 1 又は 4mg/kg 1 回/週、腹腔内投与、CPA/DXR のみの癌細胞株に対する抗腫瘍効果はそれぞれ 67 及び 45%) を併用した場合の効果が検討され、本薬との併用での癌細胞株に対する抗腫瘍効果はそれぞれ 105 及び 89%、5-FU との併用ではそれぞれ 105 及び 66% と抗腫瘍効果の増強が認められた。

パクリタキセル (100mg/kg で 1 回/週、静脈内投与) と本薬 (1.0mmol/kg で 5 回/週、経口投与) 又は 5-FU (0.1mmol/kg で 5 回/週、腹腔内投与) の併用効果は、MX-1、MAXF401 (以上 2 細胞株はタキソール高感受性でエストロゲンレセプター (ER) -)、ZR-75-1 及び DU4475 を移植したヌードマウスを用いて検討され、パクリタキセル単剤の場合の抗腫瘍効果はそれぞれ 109、118、93 及び 48% であったが、本薬を併用した場合にはそれぞれ 108、119、125 及び 75% (本薬単剤の抗腫瘍効果はそれぞれ 51、84、105 及び 61%)、5-FU を併用した場合は 109、118、94 及び 29% (5-FU 単剤の抗腫瘍効果はそれぞれ 14、36、1 及び -1%) であり、本薬による抗腫瘍効果の増強は ZR-75-1 及び DU4475 (いずれも ER+) にのみ認められたが、5-FU の場合はいずれに対しても認められなかった。

ドセタキセル (3.75mg/kg 又は 7.5mg/kg で 1 回/週で、静脈内投与) と本薬 (1.05mmol/kg で 5 回/週、経口投与) 又は 5-FU (0.105mmol/kg を 5 回/週、腹腔内投与) の併用効果は、MX-1 及び ZR-75-1 を移植したヌードマウスを用いて検討され、ドセタキセル単剤の場合の抗腫瘍効果はそれぞれ 36 (3.75mg/kg) 及び 65% (7.5mg/kg) であったが、本薬を併用した場合にはそれぞれ 107 及び 111% と抗腫瘍効果を増強した (本薬単剤の場合の抗腫瘍効果は 38 及び 72%)。5-FU の併用効果は MX-1 を移植したヌードマウスのみで検討され、5-FU 単剤では -12% 及び併用では 34% であり、併用による増強作用は認められなかった (公表論文は MX-1 のみ; Clin Cancer Res 4: 1013-1019, 1998)。

また、TP 活性を高めることが腫瘍細胞での 5'-DFUR 感受性、ひいては本薬の感受性を高めると考えられることから、抗癌剤 (パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、ドキシロルピシン、マイトマイシン C、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、シクロホスファミド及びメトトレキサート) を本薬に不応性・耐性のヒト結腸癌株 WiDr を移植したヌードマウスに投与し、8 日後の腫瘍組織の TP レベルを測定し、TP 誘導剤の検索を行った。その結果、TP 活性を低下させる薬剤はなかったが、パクリタキセル、ドセタキセル、マイトマイシン C が 6.1~8 倍、シクロホスファミドが 2.8 倍腫瘍細胞の TP を誘導した。ヒト乳癌 MX-1 を移植したヌードマウスにおいて、本薬とパクリタキセル、ドセタキセル又はシクロホスファミドを併用すると相加効果を上回る有効性を示し、5'-DFUR とこれらの併用でも同様の効果がみられたが、5-FU や UFT とこれらの薬剤の併用は単に相加効果を示すのみであったことから、併用治療効果の少なくとも一部はこれらの薬剤による TP 誘導によると考えられ、また、TP 誘導に先んじて TP 誘導能のある TNF α が誘導されることから TP 誘導は TNF α やその他の TP 誘導因子を介した間接的な作用と申請者は考察している (公表論文は Clin Cancer Res 4: 1013-1019, 1998、Int J Cancer 83: 127-134, 1999)。

抗癌剤以外の TP 誘導作用を有する治療について WiDr を移植したヌードマウスを用いて検討した結果、癌組織を含む下半身に X 線照射 (2.5 又は 5Gy) を行うと照射 6~9 日後に腫瘍組織 TP が数倍から 13 倍上昇したことから、同ヌードマウスにおいて本薬と X 線照射の併用治療を行ったところ、単剤では効果がないが併用で相加又は相乗的効果がみられ、5-FU と放射線照射の併用では相加又は相乗的効果はみられなかった。X 線照射においても TP 誘導に先んじて TP 誘導能のある TNF α が誘導されることから、TP 誘導は TNF α その他の TP 誘導を介した間接的

な作用と申請者は考察している(公表論文は Clin Cancer Res 5: 2948-2953, 1999)。

5) 投与方法

本薬の TS 不活性の程度と抗腫瘍効果の関係については、ヒト結腸癌株 HCT116 を移植したヌードマウスに本薬を 1 日 1 回投与(0.1、0.3 及び 1.0mmol/kg=359mg/kg=1561mg/m²)又は 1 日 2 回分割投与(0.05mmol/kg×2、0.15mmol/kg×2 及び 0.5mmol/kg×2)を 10 日間行い、投与終了 1 日後(11 日目)に腫瘍サイズを測定(腫瘍増殖抑制活性を算出)し、対照群を含む全てのマウスに本薬(1.0mmol/kg)を投与し、12 日目に TS 活性[FdUMP 非結合型(遊離)及び組織 TS 量(総量)]を測定した。その結果、腫瘍増殖抑制活性はいずれの投与方法でも用量依存的にみられ、対照群との有意差(p<0.01)は 0.3 及び 1.0mmol/kg/日投与でみられ、1 日 1 回投与ではそれぞれ 44.1 及び 83.7%、1 日 2 回投与ではそれぞれ 51.3 及び 76.5%であった。また、投与 1 日(24 時間)後の TS 活性については 1.0mmol/kg/日投与において有意差がみられ、遊離及び総 TS 量は 1 日 1 回投与ではそれぞれ 13.0±4.1 及び 26.8+10.2pmol/g 組織(いずれも p<0.01)、1 日 2 回投与ではそれぞれ 15.3±4.9(p<0.05)及び 31.2±8.6 pmol/g 組織(p<0.01)、対照群で 35.6±5.3 及び 78.0±12.1 pmol/g 組織であった。

さらに、同ヌードマウスに本薬[総投与量は 2355mg/kg (10239mg/m²)、4714mg/kg (20494mg/m²) 及び 9424mg/kg (40973mg/m²)]を連日、5 日間/週(5 日連日投与 2 日間休薬)又は 2 週間/3 週(2 週間連日投与 1 週間休薬)のスケジュールで 12 週間投与し、抗腫瘍効果(腫瘍増殖抑制効果)が比較検討された。いずれの投与スケジュールにおいても本薬の抗腫瘍効果は投与量に依存し、投与スケジュールによる違いは観察されなかった。

以上から、1 日 1 回と 2 回投与の結果から、TS 不活性化蓄積の程度及び腫瘍増殖抑制率は総投与量に依存し、また、長期投与においても腫瘍増殖抑制率は総投与量に依存し、投与スケジュールの違いはその臨床効果に大きな影響を与えることが少ないと申請者は予測している。

(2) 一般薬理作用

一般薬理試験として、本薬単回投与時の一般症状及び行動に及ぼす影響についてはマウス及びラットを用い、中枢神経系に及ぼす影響についてはマウス(筋弛緩作用のみがマウス及びラット)を用い(以上はいずれも 100、300 及び 1000mg/kg 経口投与)、自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響(摘出回腸収縮能のみ検討)についてはモルモットの回腸を用い(10⁻⁶、10⁻⁵ 及び 10⁻⁴M)、呼吸・循環器系に及ぼす影響については麻酔イヌ(静脈内投与)、麻酔サル(持続静脈内投与)及び覚醒ラット(経口投与)を用い(10、30 及び 100mg/kg、ラットのみ 100、300 及び 1000mg/kg)、消化器系に及ぼす影響(胃排出能及び胃腸管輸送能)についてはマウスを用い(100、300 及び 1000mg/kg 経口投与)、水及び電解質に及ぼす影響(尿量及び尿中電解質)については生理食塩負荷ラットを用い(100、300 及び 1000mg/kg 経口投与)検討された。マウスにおいて、1000mg/kg 経口投与で投与後 30 分まで自発運動の減少が認められた。麻酔イヌへ本薬投与後 30 分まで観察したところ、100mg/kg(静脈内投与)において大動脈収縮期血圧、P-Q 間隔、呼吸数及び左心室内圧の増加、大腿動脈血流量及び大動脈拡張期血圧の減少がみられたがいずれも軽度な変化であったとされている。麻酔サルにおいても同様に観察したところ、100mg/kg(持続静脈内投与)で投与直後から血圧低下、心拍数減少、血流量増加、P-R 間隔延長が認められ、QRS 時間の延長及び S 波電位の上昇、R 波のノッチが投与直後に認められたが、これらの変化はいずれも軽度で一過性(投与 30 分後に消失)であったとされている。覚醒ラットにおいて本薬投与後 24 時間までの収縮期血圧及び心拍数が観察され、1000mg/kg(経口投与)

で投与後 6 時間目に軽度の心拍数減少が観察されたとされている。生理食塩負荷ラットにおいて 1000mg/kg(経口投与)で K⁺排泄の増加、Na⁺/K⁺比の減少が一過性に認められたとされている。その他特記すべき事項はない。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、本薬と 5'-DFUR の相違について申請者に尋ねたところ、申請者は、本薬と 5'-DFUR は代謝経路の一部が異なること、抗腫瘍効果の作用機序は同様であること、本薬の方が 5-FU が腫瘍選択的に生成されること、単剤での治療用量域(治療係数による評価)が本薬の方が広いこと、単剤での抗腫瘍スペクトルが本薬の方が広いこと、TP を誘導する抗癌剤や放射線の併用効果は両薬剤とも 5-FU や UFT と比べ同程度に優れると回答した。

審査センターは、以下に述べるように単剤での抗腫瘍スペクトルが本薬の方が広いこと及び単剤での治療用量域が広いことは提示された資料からは明確ではないこと、更に安全性についても両薬剤で大きな差はないと考えられることから、5'-DFUR に比べ本薬が優れているとは判断できないと考える。

1)審査センターは、申請効能・効果である乳癌について、本薬と 5-FU、本薬と 5'-DFUR の抗腫瘍効果、治療係数等を比較した結果、本薬は 5-FU に比べ抗腫瘍効果及び治療係数が高いと考えられるが、5'-DFUR と本薬を比較した場合は、以下①及び②に示すように大きな差はないと考える。

①乳癌株(5 種、ZR-75-1、MCF-7、MAXF401、MX-1 及び MDA-MB-231)を移植したヌードマウス可移植性ヒト腫瘍モデルに対する腫瘍増殖抑制率は、本薬はそれぞれ 105、77、71、73 及び 28%、5'-DFUR はそれぞれ 87、72、69、64 及び 13%、5-FU は 12、9、36、4 及び 11%であり、本薬と 5'-DFUR には大きな差はない。

②乳癌株 MAXF401 及び MX-1 を移植したヌードマウスを用いて算定された治療係数は、本薬でそれぞれ 2.0(3.0/1.5)及び 3.4(2.25/0.67)、5'-DFUR では 2.0(1.5/0.75)及び 2.3(1.0/0.44)であったことから、本薬及び 5'-DFUR は同程度の治療領域を持つと考えられる。一方、5-FU ではいずれの乳癌株に対しても高用量でも 50%未満の増殖抑制作用であったため治療係数が算出できなかった。

2)申請者は、本剤の代謝に関与する酵素活性の組織分布の検討((1)(3)①)において、腸管でのカルボキシルエステラーゼ活性が低いため、経口投与された本薬は腸管吸収時に 5-FU への代謝が起こりがたく腸管障害を示す頻度は少ないと考えられ、また、抗癌剤に感受性が高い骨髄未成熟細胞ではシチジンデアミナーゼ活性が低いこと(J Clin Invest 53: 922-931, 1974)から、その酵素基質及び産物である 5'-DFUR 及び 5'-DFUR を経て生産される 5-FU 量は少ないことが予想され、本薬は 5-FU 及び 5'-DFUR に比べ骨髄毒性が軽減されると考察している。本考察を裏付ける非臨床試験成績としては本薬の毒性を検討するのに最も適したサルを用いた 4 週間経口投与試験のみであり、本薬では 5'-DFUR に対し等モル換算で約 2~4 倍毒性が低いことが示されている。一方、ヒト乳癌株(ZR-75-1、MCF-7、MAXF401 及び MX-1)を移植したヌードマウスにおいて、本薬と 5'-DFUR がほとんど同程度の抗腫瘍効果を示した投与量はそれぞれ 1.5~2.1mmol/kg/日及び 0.67~1.05mmol/kg/日であることから、同程度の効力を示す用量においておそらく毒性に大きな差は見られないと考えられる。また、HCT116 株を移植したヌードマウスに本薬及び 5'-DFUR(それぞれ、最大耐量である 1.5mmol/kg 及び 0.75mmol/kg)を単回投与した場合の血漿中 5'-DFUR の AUC_tは、それ

それ 27.9 及び 28.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ と同程度であり、シチジンデアミナーゼの活性が低いことにより骨髄毒性が低いとする根拠がうすい。さらに、臨床試験において、本薬と 5'-DFUR との有効性及び安全性が直接比較されていないことから(ト項参照)、本薬の期待された利点は臨床上においても十分に示されていないと考える。

更に審査センターでは以下の検討を行った。

ヒト癌及び正常組織中でもっとも活性が高い肝臓での TP 活性の局在について免疫組織化学的に検討した成績が参考資料として提出され、TP は癌組織中の癌細胞及び間質細胞に存在し、正常な肝臓では肝実質ではなく Kupffer 細胞に多く存在したとされている。正常な肝臓において TP により変換された 5-FU が副作用を示す可能性が考えられたが、重篤な肝障害が観察されていない理由として、肝実質細胞では TP 発現レベルが低く、5-FU に耐性が報告されている Kupffer 細胞 (J Surg Oncol 60:180-184, 1995) に TP 発現レベルが高いためと申請者は考察している。審査センターは、本薬と 5'-DFUR の肝毒性についての比較検討を申請者に照会中である。

本薬の耐性の機序((1)3)②)について、審査センターは、TP/DPD 活性比が本薬の抗腫瘍効果に最も相関($p=0.0012$)及び依存したとされているが、活性比が約 3 以下の 12 株については本薬で抗腫瘍効果を示さない全ての腫瘍株(6 株、抗腫瘍効果: -11~46%)及び抗腫瘍効果が 61~78%の腫瘍株 6 株が含まれ、5'-DFUR については活性比が約 3 以下には抗腫瘍効果を示さない全ての腫瘍株(9 株、抗腫瘍効果: 4~42%)及び抗腫瘍効果が 53~62%の 3 株が含まれることから、耐性機序の1つは低い TP 活性及び高い DPD 活性であることは示唆されるが、そのみでは説明できないと考える。

審査センターは、投与方法の検討(ホ項(1)5))において、総投与量 2355mg/kg においては投与最終日において対照群の死亡は 3/6 例であったが全投与スケジュールとも全例が生存したことから、投与スケジュールの違いは抗腫瘍効果に大きな影響を与えないとすることは妥当と考える。しかしながら、4714 及び 9424mg/kg においては、連日投与でそれぞれ 2/6 例及び 0/6 例、5 日間/週ではそれぞれ 4/6 例及び 3/6 例、2 週間/3 週ではそれぞれ 4/6 及び 1/6 例が死亡している(いずれも対照群の死亡は 3/6 例)。つまり、抗腫瘍効果は投与スケジュールにより同程度であっても毒性発現が異なる可能性があることが示されていると考えられることから、審査センターはこの試験から単純に「長期投与においても腫瘍増殖抑制率は総投与量に依存し、投与スケジュールの違いはその臨床効果に大きな影響を与えることは少ない」と予測することは適切ではないと考える。

審査センターは、本薬の循環器系に及ぼす影響についてその発現機序及び臨床用量での発現の可能性について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように説明した。イヌ及びサルで見られた変化は、一過性で緩和な変化であり、本薬を反復経口投与した覚醒サルでは心電図異常がみられないことから、観察された変化はペントバルビタール麻酔下で比較的高用量(100mg/kg)を静脈内に bolus 投与したことに起因する変化である可能性が考えられる。しかし、5-FU の代謝物(FHPA、FAC)が心毒性を示すこと(Br J Cancer 77(1): 79-86,1998)、代謝物の前駆体である FBAL は心臓等に蓄積・保持されること (Drug Metab Dispos 20:113-119,1992)が報告されており、FBAL をラット分離肝灌流標本に適用すると灌流に FAC が検出され (Br J Cancer 77(1): 79-86,1998)、癌患者への 5-FU 高濃度持続静脈内投与で循環器系障害が発現し、尿中に FAC が検出されたとの報告がある(J Clin Oncol 10(11):

1795-1801,1992)。本薬投与では血漿中に FBAL の存在が確認されていること、また、尿中に排泄される(へ項参照)ことをふまえ、循環器系に対してまったく作用を及ぼさないとはいいがたいことから、本薬の使用上の注意の副作用の項において、循環器系障害が報告されていることを記載し、注意喚起した。審査センターは以上の説明を妥当と判断したが、さらに、本薬と 5'-DFUR の循環器系に及ぼす影響についての比較検討を申請者に照会中である。

審査センターは、一般薬理試験において、本薬の代謝酵素であるシチジンデアミナーゼ活性が低いラットを用いていることの妥当性について、申請者に照会中である。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 吸収

ヒト結腸癌由来 HCT116 細胞株を移植した雄ヌードマウスに本薬 539 mg/kg を単回経口投与した時、血漿中の未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU 濃度は 0.5 時間以内に C_{max} (それぞれ 164、80.3、21.3 及び 0.204 μ g/mL) に達した後、半減期はそれぞれ 0.82、2.91、4.46 及び 1.03 時間で減衰した。マウス血漿では未変化体及び 5'-DFCR が主要な化合物であり、5'-DFUR の AUC を 1 としたときの未変化体、5'-DFCR 及び 5-FU の AUC モル比はそれぞれ、2.45、3.96 及び 0.021 であった。

雌雄マウスに本薬 198、395 及び 791/593 (36 日目まで 791、その後 593 に減量) mg/kg/日を 13 週間反復経口投与した時、投与後の血漿中 AUC は 5'-DFCR が最も高く、次いで 5'-DFUR、未変化体の順であり、これら未変化体及び代謝物の AUC は雌雄でほぼ同様であった。投与期間中において、未変化体及び代謝物の AUC は経時的に減少した。この AUC の減少に関し、申請者は投与 12 週目のマウスと同じ週齢 (17 週齢) のマウスを用いて別途実施した単回経口投与試験 (593mg/kg) の結果と 12 週目の高投与量群の結果はほぼ同様な値を示したことより、本薬の反復投与によるものではなくマウスの加齢に伴う影響であると考察している。

雄ラットに 14 C 標識した本薬 150 mg/kg を単回経口投与した時、血中放射能濃度は投与後 0.5 時間で C_{max} (125 μ g eq./mL) に達し、投与後 24 時間ではその 0.4% の濃度まで減少した。未変化体は投与後 0.25 時間で C_{max} (46 μ g/mL) に達し速やかに減少したが、5'-DFCR は C_{max} (66 μ g/mL) に達した後、投与後 7 時間まで血中放射能と同様に減少した。一方 5'-DFUR の C_{max} は 1 μ g/mL と低く、申請者は 5'-DFCR から 5'-DFUR への代謝酵素であるシチジンデアミナーゼの活性がラットにおいて低いことを反映した結果であると考えている。

雄サルに本薬 27、54 及び 108 mg/kg を単回経口投与した時、血漿中の未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU 濃度は投与後 2 時間以内に C_{max} (108mg/kg 投与群ではそれぞれ、44、5、23 及び 1 μ g/mL) に達し、その後半減期 1 時間以内で消失した。血漿中 5,6-ジヒドロ-5-フルオロウラシル (5-FUH₂; 5FU の代謝物) 及び α -フルオロ- β -アラニン (FBAL; 5FU の代謝物) は本薬投与後 2~3 時間で C_{max} (108mg/kg 投与群ではそれぞれ、2 及び 7 μ g/mL) に達した後 5-FUH₂ は他の代謝物と同様に半減期 1 時間以内で、FBAL は半減期 7 時間で血漿中より消失した。未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、5-FUH₂ 及び FBAL の 108mg/kg 投与群での AUC はそれぞれ、66、8、51、3、6 及び 39 μ g \cdot h/mL であった。また、モル換算した場合、いずれの投与量においても 5-FU の AUC は 5'-DFUR の約 1/10 とほぼ一定であり、申請者は血漿中 5'-DFUR の AUC からおよそその 5-FU の曝露量を推測できるものと考えている。

雌雄サルに本薬 54、108 及び 215/162 (32 日目まで 215、その後 162) mg/kg/日で 13 週間

並びに 36、72 及び 108 mg/kg/日で 52 週間反復経口投与した時、未変化体、5'-DFCR 及び 5'-DFUR の血漿中 AUC について、投与期間中での蓄積性には明らかな傾向は認められなかった。またこれら血漿中 AUC の雌雄差についても明らかな傾向は認められなかった。

(2) 分布

雌雄マウスに ^{14}C 標識した本薬 198 mg/kg を単回経口投与した時、投与後 0.5 時間では消化管、肝臓、腎臓に高い放射能濃度が雌雄ともに認められたが、脳中濃度は血液中濃度の 1/10 以下であった。投与後 2 及び 6 時間では、血液を含む多くの組織中放射能濃度は、投与後 0.5 時間の 40~70% 及び 4~15% にそれぞれ低下した。また、これらの時点における体内残存放射能量は投与量のそれぞれ 32% 及び 6% であり、尿中排泄率はそれぞれ 66% 及び 86% に達していた。投与後 24 時間では、肝臓、腎臓、胃、大腸、褐色脂肪等に放射能濃度が認められたが、体内に残存した放射能は投与量の 0.3% であった。

雄サルに ^{14}C 標識した本薬 54 mg/kg を単回経口投与した時、投与後 1 時間では肝臓、腎臓及び膀胱に高い放射能濃度が認められたが、大脳、小脳の濃度は血漿中濃度の 1/10 以下であった。ほとんどの組織において、投与後 1 時間に最高放射能濃度を示した後、経時的に低下し、投与後 24 時間では、血漿中放射能は 1 時間値の約 1/80、肝臓、腎臓は 1/100 以下であった。また、投与後 24 時間では他の組織中放射能濃度は血漿中とほぼ同様であった。

雌雄マウスに ^{14}C 標識した本薬 198 mg/kg を単回経口投与した時の全身オートラジオグラフィが検討されている。投与後 0.5 時間が最も放射能が高く、消化管内容物、尿、肝臓及び腎臓において高い放射能が確認された。これら以外の組織、臓器の放射能は血液と同等かそれ以下であり、骨、眼球、脳及び脊髄においては低かった。その後放射能は経時的に低下し、消化管、肝臓及び腎臓等にやや強い放射能が認められたものの、投与後 6 時間ではほとんどの組織で放射能は認められなくなった。投与後 24 時間では、放射能は雄の膀胱を除き認められなかったことから、雌雄とも投与後 24 時間までに本薬は体内よりほとんどすべて消失することが示唆されたとしている。

妊娠 16 日目のマウスに ^{14}C 標識した本薬 198 mg/kg を単回経口投与した時、放射能濃度は、胎児、羊水及び脳は投与後 2 時間に、他の組織は投与後 0.5 時間に最高濃度を示した。投与後 0.5 時間では腎臓、肝臓に血漿中濃度の 2 倍以上の放射能濃度が認められたが、胎盤、胎児を含むその他の組織は母動物血漿中とほぼ同程度又はそれ以下の濃度であった。この時点における胎児 1 匹あたりの放射能の分布率は投与量の 0.37% であった。投与後 2 時間では血漿及び多くの組織中放射能濃度は、投与後 0.5 時間の約 30~50% に低下したが、腎臓及び肝臓においては投与後 0.5 時間とほぼ同等な濃度であり、それぞれ母動物血漿中濃度の 7 倍及び 5.5 倍であった。また、胎児及び胎盤には母体血漿中濃度よりやや高い (1.2~1.3 倍) 濃度が認められた。この時点における胎児 1 匹あたりの放射能の分布率は投与量の 0.46% であった。投与後 24 時間では、ほとんどの組織で最高血中濃度の 3% 以下あるいは検出限界以下まで低下した。以上より、本薬の胎児への移行が確認された。

マウス、ラット、サル及びヒト血漿に ^{14}C 標識した本薬、 ^{14}C 標識した 5'-DFCR 及び ^3H 標識した 5'-DFUR をそれぞれ 0.2~200、0.5~500 及び 0.2~200 $\mu\text{g/mL}$ になるよう個別に添加し、限外ろ過法により蛋白結合率が測定されている。本薬はマウス、ラット、サル及びヒトの血漿蛋白とそれぞれ 50~53、52~56、61~73 及び 53~55% の結合率を示したが、5'-DFCR の結合率はマウス、ラット、サル及びヒトの血漿でそれぞれ 16~21、9~10、12~21 及び 9~10% と低値であった。一方、5'-DFUR はマウス血漿蛋白にはほとんど結合せず、サル及びヒトの血漿での結

合率はそれぞれ 11～22 及び 36～63%であった。なお、5-FU のヒト血漿蛋白結合率は 0.3～10 µg/mL の濃度範囲で 14.2～16.5%と報告されており(公表論文は薬物動態 9:661-674, 1994)、また、FBAL は血漿中蛋白とはほとんど結合しないとされている(公表論文は Cancer Res. 46:2105-2112, 1986)。以上より、申請者は、本薬の未変化体及び主要な代謝物の血漿蛋白への結合率は高くても 70%前後であり、蛋白結合に起因する薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えている。

マウス、ラット、サル及びヒト血液に ¹⁴C 標識した本薬及び ¹⁴C 標識した 5'-DFCR をそれぞれ 0.2～200 及び 0.5～500 µg/mL になるよう個別に添加し、遠心法により血球への移行性が検討されている。本薬はマウス、ラット、サル及びヒトでそれぞれ 43～52、54～57、32～36 及び 27～33%の血球分配率を示した。5'-DFCR の血球分配率はマウス、ラット、サル及びヒトでそれぞれ 38～43、38～39、37～42 及び 35～37%であった。

雌雄マウスに ¹⁴C 標識した本薬 198 mg/kg を単回経口投与した時、雌雄ともに放射能の血球分配率は濃度に依存せず 30～39%でほぼ一定であった。

ヒト結腸癌 HCT116 及び WiDr 移植ヌードマウスに本薬 1.5 mmol/kg (539 mg/kg、最大耐量)または 5'-DFUR 0.75 mmol/kg (185 mg/kg、最大耐量)を単回経口投与した時、本薬投与後及び 5'-DFUR 投与後ともに、腫瘍中 5-FU の AUC は血漿中より 10 倍以上高かったが、本薬投与時の方が 37～127 倍と高値であった。また、本薬投与時の血漿中 5-FU の AUC は 5'-DFUR 投与時の 0.7～0.8 倍とやや低かったが、腫瘍中 5-FU の AUC は本薬投与時の方が 5'-DFUR 投与時の 2.8～4.3 倍と高かった。一方、本薬投与時の血漿中 5'-DFUR の AUC は 5'-DFUR 投与時とほぼ同様であったが、腫瘍中 5'-DFUR の AUC は本薬投与時の方が 2.5～4.2 倍と高かった。

(3)代謝

本薬はカルボキシルエステラーゼにより 5'-DFCR に代謝され、さらにシチジンデアミナーゼにより 5'-DFUR へ変換された後、ピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ(PyNPase)により 5-FU へ変換されることを意図して合成された(ホ項参照)。

ヒト、マウス、ラット及びサルの種々の臓器におけるカルボキシルエステラーゼ、シチジンデアミナーゼ及び PyNPase の酵素活性について検討されている。なお PyNPase としてヒトでは主にチミジンホスホリラーゼ(TP)が、げっ歯類では主にウリジンホスホリラーゼ(UrdPase)が 5'-DFUR から 5-FU への変換を担っているとしている。ヒトにおいては、カルボキシルエステラーゼはほぼ肝臓に局在し、シチジンデアミナーゼ及び PyNPase はともに肝臓、脾臓で比較的高い活性が認められた。マウスでは、カルボキシルエステラーゼは主に肝臓と小腸に分布し、シチジンデアミナーゼ及び PyNPase はそれぞれ腎臓及び小腸で特異的に活性が高かった。ラットにおいては、カルボキシルエステラーゼの分布はマウスにおける分布とほぼ同様であり、PyNPase は小腸だけでなく肺でも活性が高かった。しかし、シチジンデアミナーゼ活性がどの臓器においても低いことから、ラットでは 5'-DFCR から 5'-DFUR へほとんど変換されないことが示唆されたとしている。サルにおいては、ヒトに比較し、組織分布や全体的にカルボキシルエステラーゼ活性がやや低く、シチジンデアミナーゼ活性がやや高めである等、活性の程度に違いはみられるものの、3種全ての酵素が体内に存在していた。また、検討した動物種の中で最もヒトと類似したパターンを示したことから、申請者はサルにはモデル動物としての適性があると考えている。

雄マウスに ¹⁴C 標識した本薬 198 mg/kg を単回経口投与した時、投与後 0.5 時間では血中放射能の約 98%、投与後 2 時間では放射能の約 70%が未変化体、5'-DFCR 及び 5'-DFUR であ

り、そのうち 5'-DFCR 由来の放射能は、投与後 0.5 時間では血中放射能の約 59%、投与後 2 時間では放射能の約 50%であった。また、組織中放射能に関して、投与後 0.5 時間で小腸では未変化体(組織中放射能の約 41%)、腎臓においては 5'-DFUR(組織中放射能の約 51%)が主要な化合物であり、小腸においても腎臓においても未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU を合わせて組織中放射能の約 77%を占めていた。腎臓で 5'-DFURが高いのは、マウスのシチジンデアミナーゼ活性がほぼ腎臓に局在しているためと申請者は考察している。一方、肝臓においては投与後 0.5 時間においても未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU の組織中放射能に対する割合の合計が約 36%であることから、肝臓においてはさらに代謝が進んでいると申請者は考えている。

雄サルに ^{14}C 標識した本薬 54 mg/kg を単回経口投与した時、投与後 1 時間のサル血漿中では 5'-DFUR 及び未変化体で組織中放射能の約 40%を占めたが、FBAL を含むと考えられる極性の高い分画が放射能の約 20%存在した。また、5-FU は 5'-DFUR の 1/10 程度の濃度であった。投与後 1 時間のサル肝臓及び腎臓においては FBAL を含むと考えられる極性の高い代謝物の割合が大きかった。また、小腸及び骨髄では 5-FUH₂ の割合がそれぞれ約 25%及び約 41%であった。

雄マウスに本薬 198 mg/kg を単回経口投与した時、投与後 24 時間までに、未変化体及び代謝物として投与量の 92.5%が尿中に排泄された。5'-DFCR 及び 5'-DFUR の投与量に対する割合は合わせて 61%を占め、未変化体の排泄率は投与量の 12%であった。また、投与量の 2 割を 5-FU 及びその代謝物で占めた。

雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 150mg/kg を単回経口投与した時、投与後 24 時間までに尿中に排泄された未変化体及び 5'-DFCR の投与量に対する割合はそれぞれ 4%及び 71%であり、5'-DFUR の尿中排泄率は 投与量の 2%であった。

ヒト肝臓ミクロソーム画分を用いて本薬(0.05 mM~10 mM)及び 5'-DFUR (0.05 mM~5 mM)によるチトクローム P450 活性(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4)への影響が検討されている。5'-DFUR は 5 mM においても各酵素活性をほとんど阻害しなかったが、本薬は 10 mM 以上の濃度において活性を 50%以上阻害する場合も認められた。この濃度は臨床上で推定される血漿中非結合型濃度(約 0.015 mM)よりも十分に高いものであるとされている。また別に、本薬、5'-DFCR、5-FU 及び FBAL 各 0.1 mM における影響を検討したが、各酵素活性の阻害は認められていない。これらの結果より、申請者は、臨床においては本薬が P450 分子種で代謝される薬物との直接的な薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えている。

ヒト UGT1A1 の cDNA をヒト Bリンパ芽球化細胞に導入して得られた細胞のミクロソーム画分を用い、4-トリフルオロメチルウンベリフェロン(4-TFMU)を基質として、本薬(1~500 μM)、5'-DFCR(1~500 μM)、5'-DFUR(5~1000 μM)、5-FU(0.1~100 μM)及び FBAL(5~1000 μM)による UGT1A1 活性への影響が検討されている。その結果、本薬の 500 μM で 12%程度の抑制が認められた以外、各代謝物では各濃度範囲において UGT1A1 の阻害は認められなかった。これより申請者は、臨床で認められた高ビリルビン血症には UGT1A1 の直接的な阻害は関与していないと考えている。

(4) 排泄

雌雄マウスに ^{14}C 標識した本薬 198 mg/kg を単回経口投与した時、雄マウスでは投与後 7 時間までに、尿、糞中に投与量のそれぞれ 83%、1.6%が、また 24 時間までに 94%、3.2%がそれぞ

れ排泄された。雌においてもほぼ同様であり、投与後 24 時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与量の 100%及び 3%が排泄された。

雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 150 mg/kg を単回経口投与した時、投与後 7 時間までに、尿、糞中に投与量の 87%、1.2%が、また 24 時間までに 91%、2.8%がそれぞれ排泄された。

雄サルに ^{14}C 標識した本薬 54 mg/kg を単回経口投与した時、投与後 8 時間までに、尿中に投与量の 63%が、また投与後 24 時間までに尿及び糞中に投与量の 71%及び 0.8%がそれぞれ排泄された。投与後 168 時間までには尿及び糞中から投与量の 80%及び 2%がそれぞれ回収された。

分娩後 9 日あるいは 10 日目の哺育中マウスに ^{14}C 標識した本薬 198 mg/kg を単回経口投与した時、血漿中放射能は投与後約 0.5 時間で C_{\max} (107.7 $\mu\text{g eq./mL}$)に達した後、二相性の消失を示した。一方、乳汁中放射能は投与後 0.5 時間で C_{\max} (37.6 $\mu\text{g eq./mL}$)に達し、投与後 2 時間まで減少した後、4 時間でやや上昇し、再び緩やかに半減期約 15 時間で減少した。乳汁中濃度は投与後 2 時間まで血漿中濃度の 20~40%程度であり、投与後 4 時間以降は血漿中濃度の 2~5 倍の濃度を示したが、投与後 24 時間及び 48 時間においてはその濃度は C_{\max} のそれぞれ約 10%及び 5%まで低下した。

(5) ヒトにおける薬物動態

日本人固形癌患者 16 例に本薬 251、502、829 及び 1255 mg/m²を1日 2 回、連日 6 週間以上経口投与した第 I 相試験 (JO14865 試験; 評価資料へ-2-1; 公表論文はなし)において、試験開始日及び投与 15 日目は 1 日 1 回投与とし、薬物動態解析が行われている。初回投与時、未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU の血漿中濃度は本薬投与後約 3 時間までに C_{\max} に達し、その後 1.76 時間以内の半減期で消失した。FBAL はやや遅れて C_{\max} に到達し、その後緩徐に減少した。829 mg/m² 投与群における未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の C_{\max} はそれぞれ、1.28、3.03、2.86、0.16 及び 2.72 $\mu\text{g/mL}$ 、測定時点までの AUC (AUC_t)はそれぞれ、2.22、6.40、5.33、0.27 及び 5.98 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、5-FU の AUC_t は 5'-DFUR の約 1/20 であった。用量 251-1255 mg/m² の範囲で未変化体及び各代謝物の C_{\max} 及び AUC_t について回帰分析が行われており、直線性が示されている。連日投与 15 日目において、未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU の血漿中濃度は本薬投与後約 2 時間までに C_{\max} に達し、その後 1.34 時間以内の半減期で消失した。FBAL はやや遅れて C_{\max} に到達し、その後緩徐に減少した。829 mg/m² 投与群における未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の C_{\max} はそれぞれ、1.44、2.92、4.12、0.29 及び 3.61 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_t はそれぞれ、2.66、6.47、7.79、0.55 及び 11.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、5-FU の AUC_t は初回投与時の約 2 倍に増加した。また、同試験において、初回投与後 12 時間までの未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH₂、FUPA 及び FBAL を合わせた総尿中排泄率は、投与量の 60~70%に相当し、未変化体及び各代謝物の尿中排泄率は投与量によらずほぼ一定の値を示した。829 mg/m² 投与群における未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH₂、FUPA 及び FBAL の投与量に対する 12 時間までの尿中排泄率はそれぞれ、2.92、7.58、10.54、0.80、0.21、4.13 及び 43.5%であった。

日本人乳癌患者 3 例に本薬 829mg/m²を食後に 1 日 2 回 3 週間経口投与、1 週間休薬を 1 コースとし間欠投与した前期第 II 相試験 (JO15151 試験; 評価資料へ-2-2; 公表論文はなし)において、試験開始日及び投与 49 日目は 1 日 1 回投与とし、薬物動態解析が行われている。初回投与後の未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU の血漿中濃度は、投与後 0.7~1.0 時間

で C_{max} に到達し、半減期 0.37~0.63 時間で減少した。未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の C_{max} はそれぞれ、3.11、4.46、5.01、0.20 及び 3.83 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC_t はそれぞれ、3.57、7.28、6.96、0.28 及び 14.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、FBAL の AUC_t は第 I 相試験の結果より上回ったが、これは最終採血時点が第 I 相試験では投与後 5 時間、前期第 II 相試験では投与後 8 時間と、採血時点に相違があるためとされている。49 日目においては、1 例のみの結果ではあるが、未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の C_{max} はそれぞれ、0.69、4.11、4.07、0.23 及び 2.93 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC_t はそれぞれ、1.23、7.90、6.87、0.39 及び 11.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。また、初回投与後 24 時間までの未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH₂、FUPA 及び FBAL を合わせた総尿中排泄率は、投与量の 87.3% に相当し、個々の投与量に対する尿中排泄率はそれぞれ、3.05、9.37、12.01、0.51、0.41、2.98 及び 59.0% であった。49 日目においては、1 例のみの結果ではあるが、24 時間までの未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH₂、FUPA 及び FBAL を合わせた総尿中排泄率は、投与量の 89.2% に相当し、個々の投与量に対する尿中排泄率はそれぞれ、2.76、13.3、15.9、0.65、0.59、2.91 及び 63.4% であった。

欧米人の進行あるいは転移性の固形癌患者 33 例に、本薬 55、113、251、502、666、829 及び 1042 mg/m^2 を食後に 1 日 2 回連日 3~6 週間経口投与した試験 (SO14693 試験; 評価資料へ-2-3; 公表論文は J Clin Oncol 16:1795-1802, 1998) において、251、502、666 及び 829 mg/m^2 投与群について薬物動態解析が行われている。未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU の血漿中濃度推移は、投与後 0.68~1.67 時間で C_{max} に到達し、半減期 1.3 時間以内で消失した。FBAL はやや遅れて C_{max} に到達し、その後緩徐に減少した。検討した投与量で、5'-DFUR と 5-FU の C_{max} 及び AUC_t は投与量に比例して増加した。日本の臨床用量である 829 mg/m^2 投与群における投与初日における未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の C_{max} はそれぞれ、3.46、2.75、8.36、0.257 及び 3.84 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC_t はそれぞれ、3.76、4.74、12.5、0.363 及び 15.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、5-FU の AUC_t は 5'-DFUR と比較すると約 1/30 であった。日本人の初回投与後の結果と比較したところ、5'-DFUR の AUC は海外の方がやや高めであった。また、投与 15 日目において、829 mg/m^2 投与群における未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の C_{max} はそれぞれ、4.42、3.69、9.15、0.390 及び 4.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC_t はそれぞれ、3.64、6.14、13.5、0.558 及び 17.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、5-FU の AUC_t は初回投与時の約 1.5 倍に増加した。

欧米人の進行あるいは転移性の固形癌患者 34 例に、本薬 251、502、829、1255、1500 及び 1757 mg/m^2 を食後に 1 日 2 回 2 週間経口投与した試験 (SO14794 試験; 評価資料へ-2-4; 公表論文は J Clin Oncol 16, 2977-2985, 1998) において、投与初日と 14 日目において薬物動態解析が行われている。未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU の血漿中濃度推移は、投与後 2 時間以内に C_{max} に到達し、半減期 1.67 時間以内で消失した。FBAL はやや遅れて C_{max} に到達し、その後緩徐に減少した。5'-DFUR 及び 5-FU の C_{max} 及び AUC_t は投与量に比例して増加した。日本の臨床用量である 829 mg/m^2 投与群における投与初日における未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の C_{max} はそれぞれ、5.06、4.05、6.22、0.345 及び 4.97 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC_t はそれぞれ、4.61、6.80、10.6、0.589 及び 26.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、5-FU の AUC_t は 5'-DFUR と比較すると約 1/18 であった。また、投与 14 日目において、829 mg/m^2 投与群における未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の C_{max} はそれぞれ、3.65、2.86、7.02、0.378 及び 5.87 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC_t はそれぞれ、4.46、5.75、12.2、0.678 及び 34.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、5-FU の AUC_t は初回投与時の約 1.2 倍に増加した。

欧米人固形癌患者 6 例に ^{14}C 標識した本薬 2000 mg(比放射活性 925 Bq/mg)を食後、水溶液として単回経口投与した試験(WP15353 試験;評価資料へ-2-5;公表論文は Invest New Drugs 17:49-56,1999)において、血漿中総放射能は投与後 0.25~1.5 時間で C_{\max} に到達し、血漿中に認められた代謝物は 5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH₂ 及び FBAL であった。この時、血漿中の総放射能と未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH₂ 及び FBAL における放射能の合計はほぼ同様であった。また、投与された放射能の 71~95%は投与後 12 時間以内に尿中に排泄されたが、120~144 時間後においても投与量の 0.15%の排泄が認められ、7 日目までの尿中累積排泄率は投与量の 96%(86~104%)であった。

一方、糞中排泄率は 2.6%(0.7~7%)であった。

進行又は転移性の欧米人直腸・結腸癌患者 11 例において、本薬 666 mg/m²を食後 1 日 2 回の連日経口投与あるいは 1255 mg/m²を食後 1 日 2 回の間欠経口投与し、投与 1 日目及び 8 日目に絶食下あるいは食後 30 分に本薬を投与し、2 期クロスオーバー試験法により血漿中薬物濃度推移に及ぼす食事の影響が検討されている(SO14797 試験;評価資料へ-2-6;公表論文は Clin Cancer Res 4:941-948,1998)。未変化体の絶食時の t_{\max} は食後投与時と比較し約 1/2 に短縮し、代謝物においても明らかな短縮が認められた。1255 mg/m²投与量に換算した未変化体、5'-DFUR 及び 5-FU の C_{\max} は、絶食時において食後投与時に比べそれぞれ、2.47 倍、1.53 倍及び 1.58 倍に増加したが、1255 mg/m²投与量に換算した AUC ではそれぞれ、1.51 倍、1.15 倍及び 1.13 倍であり、臨床上問題となる影響はないものと申請者は考えている。

欧米人固形癌患者 12 例において、3 期クロスオーバー法により、本薬 1250 mg/m²のみを食後単回経口投与した群、本薬を食後に投与後直ちに制酸剤 20 mL(水酸化アルミニウム 880mg 及び水酸化マグネシウム 780mg を含有する懸濁剤)を投与した群及び本薬を食後に投与 2 時間後に制酸剤 20 mL を投与した群について比較し、制酸剤との薬物間相互作用が検討されている(WP15354 試験;評価資料へ-2-7;公表論文は Cancer Chemother Pharmacol 43:309-315,1999)。その結果、本薬の投与後、血漿中濃度は制酸剤の併用により未変化体及び 5'-DFCR の C_{\max} 及び AUC が増加する傾向が認められるものの、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の薬物動態には影響は認められなかった。また、制酸剤の食後投与と食後 2 時間経過後投与においても差は認められなかった。さらに、本薬単独投与、制酸剤の同時投与及び本薬投与 2 時間後の制酸剤投与で、それぞれ投与量の 73.2%、80.5%、72.8%が尿中に排泄され、そのうち主要代謝物は FBAL であり、それぞれ投与量の 51.3%、56.1%、51.0%に相当する量が排泄されていた。これより制酸剤の併用は、本薬及び代謝物の尿中排泄率にも影響を与えないことが示された。

欧米人の進行又は転移性固形癌患者 13 例の肝機能について、ビリルビン、AST、ALT、アルカリホスファターゼを WHO 基準に基づいてスコア化し、肝機能正常群(肝機能スコア 0~2)と軽度及び中等度(肝機能スコア 5~9)の 2 群に分類し、無作為化 2 期クロスオーバー試験法により、本薬 1255 mg/m²を食後単回経口投与し、肝障害による薬物動態パラメータへの影響が検討されている(BK14822 試験;評価資料へ-2-8;公表論文は Clin Cancer Res 5:1696-1702,1999)。その結果、 t_{\max} 及び $t_{1/2}$ は、正常な肝機能を有する患者、軽度及び中等度肝機能障害を有する患者で明らかな差は認められなかった。肝機能障害群において、未変化体の C_{\max} 及び AUC はそれぞれ 49.5%及び 48.2%増加したが、5'-DFCR の C_{\max} 及び AUC はそれぞれ 29.8%及び 35.2 %減少した。また、5'-DFUR の C_{\max} 及び AUC はそれぞれ 33.4%及び 19.5%の増加、5-FU の C_{\max} 及び AUC はそれぞれ 28.3%及び 15.1%の増加であった。一方、正常な肝機能患

者及び肝機能障害を有する患者の尿中排泄率は、それぞれ投与量の 70.7%及び 77.2%であり、そのうち尿中主要代謝物である FBAL は、それぞれ投与量の 51.8%及び 56.7%に相当した。また、同試験において、肝障害を伴う固形癌患者における本剤の吸収と 5'-DFUR への変換の程度を評価するために 5'-DFUR 750 mg/m²を 90 分間単回静脈内点滴投与し、本薬を経口投与した結果と比較している。5'-DFUR の単回静脈内点滴投与後の AUC は正常な肝機能患者及び肝機能障害を有する患者間で明らかな差は認められなかったが、正常な肝機能患者及び肝機能障害を有する患者の 5'-DFUR の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 42%及び 62%であった。5'-DFUR の単回静脈内点滴投与後の尿中排泄率は、FBAL と 5'-DFUR が主要代謝物であり、正常な肝機能患者及び肝機能障害を有する患者においてそれぞれ合計で 75.9%及び 77.4%であった。上記の結果より、申請者は、軽度から中等度の肝機能障害を有する症例では、本剤は注意して投与されるべきであるが、本剤の薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められず、特に減量等の投与量調整は必要ないと判断している。なお、重度の肝機能障害を有する症例での薬物動態の影響は検討されていない。

欧米人固形癌患者 27 例の腎機能を CLcr によって、正常 (CLcr>80 mL/min)、腎機能障害軽度 (CLcr: 51-80 mL/min)、中等度 (CLcr: 30-50 mL/min) 及び高度 (CLcr<30 mL/min) に分類し、本薬 1255 mg/m²を 1 日 2 回、2 週間経口投与、1 週間休薬を 1 コースとした間欠投与を行い、腎障害による未変化体及び各代謝物の薬物動態パラメータへの影響が検討されている (WP15811 試験; 評価資料へ-2-10; 公表論文は Cancer Chemother Pharmacol 49:225-234,2002)。未変化体及び各代謝物の AUC について、CLcr が 50%減少した場合の AUC の変化率で評価すると、CLcr の低下は未変化体及び 5-FU の AUC には影響は認められなかったが、5'-DFUR の AUC では、1 日目には影響を与えなかったが 14 日目では 36%減少し、5'-DFUR の AUC は 1 日目及び 14 日目でそれぞれ 35 及び 23%増加した。また、FBAL の AUC は 1 日目及び 14 日目で CLcr が 50%低下すると 2 倍以上に上昇した。

進行又は転移性の欧米人固形癌患者 19 例に、パクリタキセルを 135 又は 175 mg/m²を 3 週間間隔で 3 時間静脈内点滴投与し、パクリタキセル投与 3 日目から本薬 502、666 及び 829 mg/m²を食後に 1 日 2 回連続 6 週間経口投与した試験 (SO14694 試験; 評価資料へ-2-11; 公表論文は J Clin Oncol 17:1915-1925,1999) において本薬とパクリタキセルの薬物間相互作用が検討されている。本薬の薬物動態に対するパクリタキセルの影響は、15 日目(本薬の単独投与)と 22 日目(パクリタキセルとの併用)の血漿中薬物濃度推移を、また、パクリタキセルの薬物動態に対する本薬の影響は、第 1 日目(パクリタキセル単独投与)と 22 日目(本薬との併用)の血漿中薬物濃度推移を用いて検討されている。その結果、本薬の薬物動態に対するパクリタキセルの影響に関しては、明らかな傾向は認められず、5'-DFUR の AUC の本薬単独投与時とパクリタキセル併用時の比は 1.05 であった。一方、パクリタキセルの薬物動態に対する本薬の影響に関しても、明らかな影響は認められなかった。

また、参考資料ではあるが、欧米人固形癌患者 33 例に、ドセタキセル 75~100 mg/m²を 3 週間間隔で 1 時間静脈内点滴投与し (3 週間で 1 サイクル)、第 1 サイクルでは投与 1 日目から本薬 825~1250 mg/m²を 1 日 2 回食後に 2 週間投与し、1 週間休薬、第 2 サイクルはドセタキセル投与後 3 日目から 14 日目まで本薬を投与した試験結果 (SO15304 試験; 公表論文は Br J Cancer 83:22-29,2000) が報告されている。本薬の薬物動態に対するドセタキセルの影響は、第 1 サイクルの 1 日目(ドセタキセルとの併用)と 14 日目(単独投与)の血漿中薬物濃度推移を、また、ドセタキセルの薬物動態に対する本薬の影響は、第 1 サイクルの第 1~3 日目(本薬との併用)と

第 2 サイクルの第 1-3 日目(ドセタキセル単独投与)の血漿中薬物濃度推移を用いて検討されている。その結果、本薬の薬物動態に対するドセタキセルの影響に関しては、単独投与時とドセタキセル併用時で未変化体及び代謝物の薬物動態はほぼ同じであったが、5-FU 濃度は単独投与の方が高い傾向が認められたとしている。これに関し、申請者は、ドセタキセル併用による影響ではなく、2週間連続投与による 5-FU 濃度の増加であると考えている。また、ドセタキセルの薬物動態に対する本薬の影響に関しては、単独投与時と本薬併用時で薬物動態パラメータに有意な差は認められなかったとされている。

進行又は転移性の欧米人固形癌患者 31 例に、本薬 502 mg/m²を食後 1 日 2 回 2 週間経口投与、1週間休薬を1コースとする間欠投与あるいは 502、829、1000 及び 1255 mg/m²を食後に 1 日 2 回連続 6 週間経口投与し、ロイコボリン 30 mg を 2 日目から 1 日 2 回本薬と同時に経口投与した試験(SO14798 試験;評価資料へ-2-12;公表論文は Clin Cancer Res 4:2755-2761,1998)において、本薬とロイコボリンの薬物間相互作用が検討されている。本薬の薬物動態に対するロイコボリンの影響は、投与 1 日目(単独投与)と 7 日目(ロイコボリンとの併用)の血漿中薬物濃度推移を用いて検討されている。829 mg/m²投与群及び 1000 mg/m²投与群において、本薬及び各代謝物の薬物動態パラメータ値はロイコボリン併用時においてもほぼ同じであり、5'-DFUR の AUC は、本薬単独投与時とロイコボリン併用時との比は 1.01 であった。

ワルファリンと 5-FU を併用すると、ワルファリンの抗凝固作用が増強することが臨床的に知られていることから、欧米人固形癌患者 4 例に、ワルファリンナトリウム 20mg を経口投与した際の薬物動態及び薬力学的パラメータについて、本薬 1255 mg/m²を食後 1 日 2 回 2 週間経口投与、1週間休薬を1コースとした間欠投与を 3 コース行う前後(本薬投与開始 1 週間前及び本薬 3 コースの 12 日目)で比較した試験(BP15966 試験;評価資料へ-2-13;公表論文はなし)において、本薬とワルファリンナトリウムの薬物間相互作用が検討されている。また、本薬の薬物動態に対するワルファリンナトリウムの影響は、本剤投与開始から 13 日目(単独投与)と本薬 3 コースの 12 日目(ワルファリンナトリウムとの併用)の血漿中濃度推移を用いて検討されている。その結果、ワルファリンナトリウムの薬物動態に対する本薬の影響に関しては、光学異性体の S 体の AUC は、単独投与時と比較して、本薬投与により 57%増加し、C_{max}には変化がないものの t_{1/2}が 51%延長した。これより、光学異性体の S 体は CYP2C9 で代謝されることから、本薬あるいはいずれかの代謝物が CYP2C9 をダウンレギュレーションしている可能性が示唆されるとしている(公表論文は Clin Pharmacokinetics 40:85-104,2001)。なお、光学異性体の R 体には本薬投与の影響は認められなかった。また、投与前値で補正した 144 時間までのプロトンベン時間(INR)の AUC は本薬の併用により 2.8 倍増加した。INR の最大実測値(E_{max})及び投与前値で補正した E_{max}も単独投与時と比較し、本薬投与後の方がそれぞれ 1.9 倍及び 2.9 倍延長した。一方、本薬の薬物動態に対するワルファリンナトリウムの影響に関しては、単独投与時と併用時において明らかな相違は認められなかった。

日本人乳癌患者 20 例及び欧米人乳癌患者 24 例に本薬 825 mg/m²を 1 日 2 回 2 週間経口投与し、投与 14 日目(朝食の 2 時間前投与)において本剤の薬物動態の民族差の有無について検討されている(BP15831 試験;評価資料へ-2-13;公表論文はなし)。その結果、血漿中の未変化体、5'-DFUR、5'-DFUR 及び 5-FU 濃度推移の AUC には明らかな人種差は認められなかったが、FBAL の AUC は欧米人において 47%日本人の値を上回った。これに関して、申請者は、欧米人の CL_{cr} の値が日本人に比べ 16%低いことが一因ではないかと考えている。

本邦での申請製剤は国内後期第 II 相試験において使用された 300mg 錠(国内製造)である

が、海外承認製剤は 150mg 錠及び 500mg 錠である。国内第 I 相試験及び前期第 II 相試験においては海外製剤を用いていることから、国内 300mg 錠と海外承認製剤(150mg 錠及び 500mg 錠)との生物学的同等性試験が実施されている。国内 300mg 錠と海外 500mg 錠については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」における処方変更水準に該当し、300mg 錠 個と 500mg 錠 個において溶出試験により両製剤間の同等性が検討され、生物学的に同等であることが確認された。また、国内 300mg 錠と海外 150mg 錠についても、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」における処方変更水準に該当し、150mg 錠 個及び 500mg 錠 個()と 300mg 錠 個()の比較並びに 300mg 錠 個()と 150mg 錠 個及び 500mg 錠 個()の比較において溶出試験により両製剤間の同等性が検討され、生物学的に同等であることが確認された。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、本薬、5'-DFUR、テガフル・ウラシル配合剤及び 5-FU 製剤を薬物動態の観点から比較し、本薬の特徴について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬及び 5'-DFUR は、正常組織よりも腫瘍で活性の高い酵素を利用して、5-FU の血中濃度の上昇を抑えながら腫瘍選択的に活性代謝物である 5-FU を生成するように設計された薬剤であるのに対し、テガフル・ウラシル配合剤は 5-FU の分解を抑制することにより、5-FU 血中濃度の上昇と半減期の延長を実現させた薬剤であり、創薬コンセプトが異なる。本薬、5'-DFUR 及び 5-FU での比較については、欧米人結腸・直腸癌患者において、承認用量の 5-FU 及び 5'-DFUR を経口投与した場合と本薬の臨床推奨用量を経口投与した場合の腫瘍組織中 5-FU 濃度の相違について報告がなされており、生理学的モデルに基づいて本薬、5'-DFUR 及び 5-FU 投与後の 5-FU の腫瘍組織 AUC/血中 AUC 比を計算すると、本薬で 5-FU の約 500 倍、5'-DFUR は 5-FU の約 20 倍であることが示唆されている(Pharm Res 18:1190-1202, 2001)。乳癌でも 5-FU の腫瘍細胞への取り込みに関して、同様な傾向が認められるものと推察される。

審査センターは、動物とヒトにおける薬物動態の相違について、各代謝酵素の分布及び酵素量、それらの相違による各生成物産生への影響について、また他の酵素の関与についても言及し説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

ヒト及び動物における薬物動態の違いは、ほとんどが本薬から 5-FU までの代謝を担うカルボキシシルエステラーゼ、シチジンデアミナーゼ及び PyNPase の種差に影響されている。ラットにおいては、未変化体から 5'-DFUR へは速やかに代謝されるものの、シチジンデアミナーゼが各組織において著しく低いために、5'-DFUR から 5'-DFUR への変換が抑制されており、血中、尿中ともに 5'-DFUR のみが非常に多く存在している。マウスについては、組織においてシチジンデアミナーゼ活性が認められるため、ラットとは異なり、5'-DFUR 及び 5-FU に代謝される。しかし、マウスにおいてはこの酵素が腎臓に局在しているため、血中及び尿中ともに未変化体及び 5'-DFUR の割合がヒトやサルに比べ高く、5'-DFUR から 5'-DFUR への変換の効率はヒトやサルに比べ劣るものと考えられる。また、ヒトに比べ FUPA や FBAL の尿中排泄割合が低いことから、PyNPase 活性の違いも関与しているものと考えられる。サルについては、ヒトと比較して、カルボキシシルエステラーゼ活性がやや低く、シチジンデアミナーゼ活性がやや高めであることから血中における未変化体及び 5'-DFUR の割合がヒトに比べやや多いものと考えられる。しかし、これらの違いはあ

るにせよ、カルボキシルエステラーゼ、シチジンデアミナーゼ及び PyNPase の組織分布、血中濃度推移及び尿中排泄を考慮すると、検討した動物種の中ではサルの薬物動態が最もヒトに類似していた。

審査センターは、腎機能低下に伴い 5'-DFUR 及び FBAL の増加が認められていることを踏まえ、本薬の腎排泄の機序について考察を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の腎排泄の機序は、ヒト及び動物いずれにおいても検討されていないが、ヒトで腎機能を糸球体濾過の指標である CLcr で分類し、本薬及び代謝物の AUC と CLcr の関係を検討すると、5'-DFUR の AUC は投与 1 日目及び 15 日目で CLcr の 50% の低下に伴い、それぞれ 35% 及び 23% 増加した。また、FBAL の AUC は投与 1 日目及び 15 日目で CLcr が 50% 低下すると、それぞれ 114% 及び 109% 増加した。すなわち、CLcr との関連が認められたことより、腎排泄の機序としては糸球体濾過過程の関与が示唆される。

審査センターは、食事の影響に関して、絶食時の未変化体及び 5'-DFUR の C_{max} 及び AUC 値は高い傾向にあることを踏まえ、本薬の吸収メカニズムについて説明し、本薬の吸収に及ぼす食事の影響について考察するよう求めた。また、本薬の腸管等での吸収部位及び吸収率についても考察を求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

本薬の解離定数 pKa が 8.8 であるため、仮に胃内で溶解したとしても、胃液中ではほとんど解離型として存在していることから、胃ではほとんど吸収されないと考えられる。絶食時及び食後投与で比較した場合、未変化体の C_{max} はそれぞれ 8.16 及び 3.09 µg/mL、AUC はそれぞれ 9.07 及び 6.17 µg·h/mL、5'-DFUR の C_{max} はそれぞれ 10.5 及び 6.65 µg/mL、AUC はそれぞれ 16.9 及び 14.5 µg·h/mL であり、食後投与では t_{max} が遅延する傾向が認められたことより、食物により胃内容排出速度が低下するために主な吸収部位である小腸への移行に遅延が起り、吸収に影響が生じたと考えられる。また、本薬の t_{max} は食後でも 2 時間以内と速やかであることより、吸収部位は小腸上部と考えられ、投与量に対する尿中排泄率が 70~90% であることから、吸収率は 70~90% と考えられる。

審査センターは以上の回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1. 提出された資料の概略

今回の申請に当たり、国内で実施された 5 試験及び海外 2 試験の成績が評価資料として提出された。

1-1. 国内で実施された臨床試験

(1) 固形癌患者を対象とした単独連日経口投与試験(評価資料へ-2-1、試験番号 J014865、公表論文はなし)

本試験は、本剤連日投与時の安全性、忍容性及び薬物動態(へ項参照)を検討する目的で、化学療法による前治療歴を有する固形癌患者を対象として、 年 月 ~ 年 月 まで実施された。

本剤の投与量は 502 mg/m²/日、1004 mg/m²/日、1657 mg/m²/日、2510 mg/m²/日(朝・夕食後の 2 分割投与)へと漸次増量され、各用量群に少なくとも 3 例を登録することとされた。また投与期間は「6 週間以上連日投与」とされた。安全性の評価は、主として National Cancer Institute of Canada-Common Toxicity Criteria (NCIC-CTC) の副作用記載様式(1991 年 5 月改訂版、National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment, 1991、公表論文は

なし)に基づき、一部については固形がん化学療法効果増強の判定基準における副作用記載様式(日本癌治療学会編、日本癌治療学会雑誌 21: 929, 1986)に従ってなされた。

本試験では、用量制限毒性(DLT:6週間の本剤投与期間における Grade3 あるいは 4 の副作用)が 3 例中 1 例に認められた場合、同一用量レベルに 3 例を追加登録、また DLT が 3 例中 2 例以上に認められた場合は 1 段階下の用量レベルに 3 例を追加し、6 例中 2 例以上に DLT が発現する投与量が最大耐量(MTD)、6 例中 4 例以上に 2 週間以上の休薬を必要とする Grade2 以上の副作用が発現する投与量が最大許容量(MAD)とされた。

固形癌患者 16 例(乳癌 7 例、結腸・直腸癌 7 例、及び胃癌 2 例)が本試験に登録され、初回投与量レベル(502 mg/m²/日)において急性腎不全の発現を 1 例に認めたが、本剤が直接急性腎不全を引き起こすとは考えにくいと判断され、1004 mg/m²/日、1657 mg/m²/日に移行した。2510 mg/m²/日の投与量レベルでは Grade3 の皮膚亀裂が 1 例(投与開始 22 日目)に認められた。試験計画では、同レベルにさらに 3 例の症例追加予定であったが、米国で実施された試験(評価資料へ-2-2、試験番号 S014693、公表論文は J Clin Oncol 16: 1795-1802, 1998)で 1657 mg/m²/日が MTD とされていたことを考慮し、2510 mg/m²/日を MTD と判断し、安全性を確認するために 1 段階下の投与量レベル(1657 mg/m²/日)に 3 例が追加された。この 3 例には DLT 発現を認めず、再度 2510 mg/m²/日に増量されたが、最初の症例に Grade4 の出血性胃潰瘍を認め(投与開始 32 日目)、試験を終了した。

2510 mg/m²/日の投与量レベルでは、6 週間以上の観察期間で確認された副作用も含めると、DLT は 4 例中全例に認められ、同投与量が MTD、1 段階下の 1657 mg/m²/日が第 II 相試験での推奨用量とされた。

本剤の投与日数中央値(範囲)は 502 mg/m²/日、1004 mg/m²/日、1657 mg/m²/日及び 2510 mg/m²/日の各レベルで、それぞれ 23 日(21~68 日)、89 日(32~123 日)、49 日(32~106 日)、69 日(32~119 日)であった。また、本剤の投与日数が 6 週間に満たなかった症例は 5 例で、投与量別では 502 mg/m²/日 2 例(急性腎不全(投与開始 22 日目)及び病勢進行(投与開始 23 日目)各 1 例)、1004 mg/m²/日 1 例(病勢進行(投与開始 32 日目))、1657 mg/m²/日 1 例(病勢進行(投与開始 32 日目))、2510 mg/m²/日 1 例(出血性胃潰瘍(投与開始 32 日目))であった。

有害事象は 16 例全例に 268 件報告され、このうち 84 件(31.3%)で本剤との因果関係が否定できないと判定された。発現率の高い副作用は、色素沈着 7 例(43.8%)、ヘモグロビン減少及び赤血球減少各 5 例(31.3%)、総ビリルビン上昇及び白血球減少各 4 例(25.0%)、皮膚落屑、ヘマトクリット減少及びクレアチニン上昇各 3 例(18.8%)等であった。1657 mg/m²/日では 6 例中 1 例に総ビリルビン上昇が、2510 mg/m²/日では 4 例中全例 7 件に皮膚亀裂、ヘマトクリット減少、赤血球減少、好塩基球増加、総ビリルビン上昇、直接ビリルビン上昇及び出血性胃潰瘍が認められた。

重篤な有害事象(①致命的または生命にかかわるもの、②永続的な身体障害、③入院または入院期間の延長を必要とするもの、④先天的異常、及び⑤死亡等)は 5 例で報告され、その内訳は急性腎不全(症例番号 、7□歳女性、502 mg/m²/日投与群、投与開始 22 日目)、左腓骨骨折(症例番号 、6□歳女性、1657 mg/m²/日投与群、投与開始 58 日目)、腹痛(症例番号 、6□歳女性、1657 mg/m²/日投与群、投与開始 22 日目)、出血性胃潰瘍(症例番号 、7□歳男性、2510 mg/m²/日投与群、投与開始 32 日目)、及び試験期間中の死亡(症例番号 、6□歳男性、1004 mg/m²/日投与群(投与開始 104 日目、投与終了 15 日目に死

亡))であった。死亡例における死因は病勢進行であり、本剤と因果関係は否定されたが、急性腎不全及び出血性胃潰瘍では本剤と因果関係を否定されなかった。

DLTの一つである皮膚毒性の初発時期が1657 mg/m²/日では本剤投与開始後4週目以降であったこと、米国の第I相試験(評価資料へ-2-2、試験番号S014693)では1週間の休薬期間を設定することにより本剤の安全性が向上すること、4週を1コースとした治療期間の設定が国内の事情に即していること等を踏まえて、申請者は「3週間投与 1週間休薬」を第II相試験への推奨用量として設定した。

(2) 進行・再発乳癌患者を対象とした前期第II相臨床試験(評価資料ト-1、試験番号 J015151、公表論文はなし)及び進行・再発乳癌患者を対象とした長期投与試験(評価資料ト-2、試験番号 J01515742、公表論文はなし)

本試験は、前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者を対象に本剤の有効性、安全性及び薬物動態(へ項参照)を検討することを目的として、 年 月～ 年 月まで実施され、その後、この試験において抗腫瘍効果が認められ、有効な代替療法がなく、投与の継続を希望している患者を対象に長期投与試験として 年 月～ 年 月まで実施された。

本試験では、本剤1657 mg/m²/日の3週間投与1週間休薬(朝・夕食後の2分割投与)を1コースとして、2コース以上を投与することとされた。有効性の評価は進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準(乳癌取り扱い規約第11版:日本乳癌学会編)に基づいて行われ、安全性の評価はNCIC-CTCの副作用記載様式(1991年5月改訂版)に従い評価された。なお、単独で用いられたホルモン療法もしくは終了後6ヶ月以上経過している術後補助化学療法は1レジメンとされなかった。

本試験の目標症例数は35例であったが、フレミングの二段階法に従い23例が登録された時点で中間評価が実施され、その結果、早期中止規定が適用された。患者背景は、年齢中央値57歳(31～70歳)、PS中央値0(0～2)であった。前化学療法もしくはホルモン療法施行例は、それぞれ19例、17例であり、前化学療法の内訳は、術後補助療法のみ11例、再発後治療のみ3例、術後補助療法と再発後治療の両者が5例であった。

有効性解析は、前治療終了後の規定の休薬期間を経ずに本剤の投与が開始された1例が不適格例とされたため、22例で行われた。Complete response (CR)は1例、Partial response (PR)は9例に認められ、奏効率は45.5%(95%信頼区間24.4～67.8%)であり、95%信頼区間の下限は、試験計画時に設定した閾値奏効率10%を上回ることが確認された。術後補助療法のみの場合を除き、前化学療法で用いられた薬剤別に本剤の奏効率を比較すると、アントラサイクリン系薬剤では治療歴「有り」0%(0/2例)、「なし」58.3%(7/12例)、5-フルオロウラシル(5-FU)系薬剤では治療歴「有り」25%(1/4例)、「なし」57.1%(4/7例)、シクロフォスファミド(CPA)では治療歴「有り」0%(0/3例)、「なし」53.8%(7/13例)であった。

奏効例における全奏効期間中央値は218日(90～480日)であり、投与開始より病勢進行或いは死亡が確認されるまでの期間(time to PD)の中央値は196日(Kaplan-Meier法による)、その95%信頼区間は126日～458日であった。

安全性解析は23例全例を対象として行われた。本剤の投与コース数は2～17コースで、その中央値は5コースであり、服薬のコンプライアンス(予定服薬量と実際の服薬量の比)は平均97.1%(95%信頼区間82.4～100%)であった。また、有害事象による投与中止例は5例であり、その内訳は手足症候群1例(治療開始77日目に中止)、両手・両足の色素沈着及び紅斑1例(治

療開始 71 日目に中止)、総ビリルビン上昇 1 例(治療開始 83 日目に中止)、赤血球数減少、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少 1 例(治療開始 92 日目に中止)、発熱及びリンパ管炎 1 例(治療開始 135 日目に中止)であった。

有害事象は 23 例中 21 例(91.3%) 244 件に認められ、このうち副作用とされたものは 19 例(82.6%) 202 件であった。発現頻度が 10%以上の有害事象は、赤血球減少 11 例(47.8%)、総ビリルビン上昇 10 例(43.5%)、悪心 9 例(39.1%)、LDH 上昇 8 例(34.8%)、皮膚色素沈着、下痢及び白血球減少各 7 例(30.4%)、皮膚落屑、GOT(AST) 上昇及び発熱各 6 例(26.1%)、口内炎、食欲不振、ALP 上昇、ヘモグロビン減少及びリンパ球減少各 5 例(21.7%)、GPT (ALT) 上昇、直接ビリルビン上昇、ヘマトクリット減少、好中球減少及び尿沈査異常各 4 例(17.4%)、尿酸上昇、尿素窒素上昇及び体重減少各 3 例(13.0%)であった。本試験では、手掌もしくは足底部に限局して発現した皮膚症状を個々の症状として記載していたが、これらの内、手足症候群に分類可能なものは 10 例(43.5%)であった。

Grade3 以上の有害事象は、総ビリルビン上昇 5 例(21.7%)、リンパ球減少 4 例(17.4%)、直接ビリルビン上昇 3 例(13.0%)、食欲不振及び赤血球減少各 2 例(8.7%)、皮膚落屑、口囲皮膚炎、紅斑、皮膚疾患、下痢、口内炎、口唇炎、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少各 1 例(4.3%)であった。

重篤な有害事象は、Grade3 の下痢、手掌・足蹠の疼痛性皮膚紅斑及び口内炎が認められた 1 例(症例番号)で報告された(治験薬との因果関係は「否定できない」とされている)。試験期間中の死亡例は認められなかった。

前期第Ⅱ相試験において、長期 NC(症例番号)、PR(症例番号)、及び CR(症例番号)と判定された 3 例が長期投与試験に移行した。試験移行後 2 例では、Grade3 の皮膚発赤・落屑(症例番号)及び Grade2 の上肢手掌発赤・下肢足底発赤(症例番号)が発現し、前期第Ⅱ相試験から通算した 12 コース目で本剤の投与が中止された。症例 では試験実施計画書に規定された 2 年間の投与期間を満了したため、23 コースで投与を終了した。

(3) 前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験(評価資料ト-3、試験番号 J015154、公表論文はなし)

本試験は、前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、 年 月～ 年 月まで実施された。

前期第Ⅱ相試験(評価資料ト-1、試験番号 J015151)と同様、本剤 1657 mg/m²/日の 3 週間投与1週間休薬を1コースとし、2 コース以上が投与された。有効性の評価は進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準(乳癌取り扱い規約改訂第 12 版)に基づいて行われ、安全性は NCIC-CTC の副作用記載様式(1991 年 5 月改訂版)に従い評価された。本試験では、内分泌療法もしくは終了後 6 ヶ月以上経過している術後補助化学療法は 1 レジメンとされなかった。また、前治療にタキサン系薬剤(ドセタキセル(DTX)及びパクリタキセル(PTX))が投与された症例は本試験から除外された。

本試験には 50 例が登録され、年齢中央値は 52.5 歳(35～75 歳)、PS 中央値は 0(0～1)であった。前化学療法もしくは内分泌療法施行例は、それぞれ 48 例、39 例であった。前化学療法の内訳は、術後補助療法のみ 25 例、再発後治療のみ 9 例、術後補助療法及び再発後治療の両者 14 例であった。

有効性解析は、前化学療法が 2 レジメン以上で不適格とされた 3 例が除外されたため、47 例で行われた。CR は 3 例、PR は 10 例に認められ、奏効率は 27.7% (95%信頼区間 14.9～40.4%)であった(なお、申請者は、「患者の希望」により脱落した 1 例(有効性評価不能)を有効性解析対象集団から除外しており、奏効率を 28.3% (13/46、95%信頼区間 16.0～43.5%)としている)。術後補助療法のみの場合を除き、前化学療法で用いられた薬剤別に本剤の奏効率を比較すると、アントラサイクリン系薬剤では治療歴「有り」14.3% (1/7 例)、「なし」31.0% (9/29 例)、5-FU 系薬剤では治療歴「有り」11.1% (1/9 例)、「なし」27.8% (5/18 例)、CPA では治療歴「有り」25% (1/4 例)、「なし」28.9% (11/38 例)であった。

奏効例における全奏効期間中央値は 161 日 (84～498 日)であり、Time to PD の中央値 (Kaplan-Meier 法による)は 155 日、その 95%信頼区間は 87 日～196 日であった。生存期間中央値は 584 日であったが、調査時点(年 月)で 38 例が生存中であった。

安全性の評価は 50 例全例を対象として行われた。本剤の投与コース数中央値は 5 コース (1～18 コース)、服薬率は 90～100%が 47 例、70～89%が 3 例であった。有害事象のため、本剤が休薬もしくは減量された症例は 9 例、中止された症例は 3 例であった。中止理由は Grade3 の手足症候群 2 例(治療開始 127 及び 198 日目に中止、ともに本剤との因果関係「あり」)及び Grade2 の両下腿痙直 1 例(投与開始 8 日目に中止、本剤との因果関係「多分あり」)であった。

有害事象は 50 例全例に 666 件認められ、このうち副作用とされたものは 50 例 (100%) 539 件であった。発現頻度が 10%以上の有害事象は手足症候群 33 例 (66.0%)、赤血球減少 27 例 (54.0%)、リンパ球減少 26 例 (52.0%)、白血球減少 25 例 (50.0%)、顆粒球減少 19 例 (38.0%)、GOT (AST) 上昇及び総ビリルビン上昇各 18 例 (36.0%)、悪心及び GPT (ALT) 上昇 14 例 (28.0%)、ALP 上昇 13 例 (26.0%)、下痢及び口内炎各 11 例 (22.0%)、血糖上昇 10 例 (20.0%)、食欲不振、LDH 上昇、体重減少及び発熱各 9 例 (18.0%)、プロトロンビン時間延長、尿蛋白陽性及び尿沈査異常各 8 例 (16.0%)、咳嗽及び単球増多各 6 例 (12.0%)、かぜ症候群及びヘモグロビン減少各 5 例 (10.0%)であった。

Grade3 以上の有害事象は、リンパ球減少 12 例 (24%)、手足症候群 9 例 (18.0%)、総ビリルビン上昇 6 例 (12.0%)、直接ビリルビン上昇 2 例 (4%)等であった。

重篤な有害事象は 5 例に 14 件報告された。その内、Grade2 の下痢及び食欲不振を来した 1 例(症例番号)、及び Grade3 の倦怠感を来した 1 例(症例番号)では本剤との因果関係を否定されなかった。試験期間中の死亡は 1 例(症例番号)、投与開始 63 日目、投与終了より 14 日目に死亡)で報告されたが、その死因は病勢の進行とされた。

(4) ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者を対象とした第 II 相臨床試験 (評価資料ト-4、試験番号 J015155、公表論文はなし)

本試験は、ドセタキセル (DTX) 無効の進行・再発乳癌患者を対象に本剤の有効性、安全性及び薬物動態(へ項参照)を検討することを目的として、 年 月～ 年 月まで実施された。

本剤の用量・用法、有効性及び安全性の評価基準は、前述の国内第 II 相試験 (評価資料ト-1、試験番号 J015151 及び評価資料ト-3、試験番号 J015154)と同様であったが、前化学療法については、2 レジメンまでであること、その内の 1 レジメンには DTX を含むレジメンが 2 コース以上施行されていることとされた。また、内分泌療法及び投与終了後 6 ヶ月以上経過した術後補助化学療法は 1 レジメンとして取り扱われないこととされた。DTX を含むレジメンに対して抗腫瘍効果

が認められなかった、或いは一時的に腫瘍縮小を認めたが治療中に病変の増大を来した症例が対象となった。パクリタキセル(PTX)の治療歴がある症例は本試験から除外された。

前化学療法の効果は、耐性(R1:術後補助化学療法中に再発、R2:術後補助化学終了後6ヶ月以内に再発、R3:腫瘍縮小を認めたが治療中に病勢が進行、R4:腫瘍の縮小なく病勢が進行)及び不応(F1:術後補助化学療法終了後7~12ヶ月以内に再発、F2:腫瘍縮小を認めたが治療終了後12ヶ月以内に病勢が進行、F3:の間 stable disease)に分類された(Eur J Cancer 31A: S1-S10, 1995)。

本試験には60例が登録され、症例の年齢中央値は52.5歳(30~74歳)、PS中央値は0(0~2)であった。前化学療法の内訳は、再発後治療のみ19例、術後補助療法及び再発後治療41例であった。DTXの前治療効果は、耐性29例(R3:18例、R4:11例)、不応29例(F2:4例、F3:25例)及びDTX非無効2例であった(なお、この2例は有効性解析対象から除外されている)。また、アントラサイクリン系薬剤が前治療に用いられた症例は46例であり、そのうち耐性例は19例(R2:4例、R3:7例、R4:8例)、不応例は18例(F1:2例、F2:6例、F3:10例)であった。

有効性の評価は55例を対象として行われた。本剤が投与された60例のうちDTX非無効の2例、症例選択或いは除外基準抵触の3例(前治療からの休薬期間不足、ヘモグロビン基準値違反及び有症状性脳転移各1例)は不適格例として有効性解析対象から除外された。奏効例は11例(CR1例、PR10例)であり、奏効率は20.0%(95%信頼区間10.4~33.0%)であった。本剤のDTX耐性もしくは不応例における奏効率は、それぞれ21.4%(6/28例)、18.5%(5/27例)、また、DTX無効で且つアントラサイクリン系薬剤耐性例、不応例に対する奏効率は16.7%(3/18例)、12.5%(2/16例)であった。奏効例における全奏効期間中央値は221日(範囲85~510日)、Time to PDの中央値は84日(Kaplan-Meier法による)、その95%信頼区間は51~133日であった。また、生存期間は打ち切り日までの中央値は452日であった(年月の調査時点における集計)。

安全性解析は60例全例を対象として行われた。本剤の投与コース数中央値は4コース(1~18コース)であった。服薬率は90%~100%が56例(93.3%)、70%~89%が3例(5.0%)、69%が1例(1.7%)であった。有害事象による投与中止例は9例であり、中止理由は手足症候群3例、下痢や食欲不振等の消化器症状3例、肝機能異常2例、胸水の増加及び上大静脈症候群が各1例とされた(胸水の増加が見られた1例以外の8例においては本剤との因果関係は否定されていない)。

有害事象は60例全例に846件認められ、その内因果関係を否定されなかったものは58例(96.7%)713件であった。発現頻度が10%以上の有害事象は手足症候群36例(60.0%)、LDH上昇31例(51.7%)、GOT(AST)上昇30例(50.0%)、リンパ球減少29例(48.3%)、ALP上昇27例(45.0%)、赤血球減少26例(43.3%)、食欲不振24例(40.0%)、悪心及び血糖上昇22例(36.7%)、総ビリルビン上昇及びヘモグロビン減少20例(33.3%)、白血球減少19例(31.7%)、GPT(ALT)上昇18例(30.0%)、顆粒球減少17例(28.3%)、下痢16例(26.7%)、嘔吐14例(23.3%)、倦怠感13例(21.7%)、血清アルブミン低下12例(21.7%)、尿沈査異常及び発熱各11例(18.3%)、口内炎、体重減少、血清Ca低下、血清Na低下及びヘマトクリット値減少各10例(16.7%)、頭痛、嘔気、便秘及び尿蛋白陽性8例(13.3%)、腰痛及び血小板減少各7例(11.7%)、咳嗽及び単球増多各6例(10.0%)であった。

Grade3以上の有害事象は、リンパ球減少18例(30.0%)、手足症候群8例(13.3%)、総ビリ

ルビン上昇 7 例(11.7%)、GOT(AST) 上昇及び LDH 上昇各 5 例(8.3%)、直接ビリルビン上昇、血糖上昇、浮腫及びヘモグロビン減少各 3 例(5.0%)等であった。

重篤な有害事象は 11 例に 14 件報告された。その内、Grade1 のめまいを来した 1 例(症例番号)、Grade2 の背部骨痛を来した 1 例(症例番号)、Grade4 の上大静脈症候群を来した 1 例(症例番号)、Grade2 の食欲不振及び嘔気を来した 1 例(症例番号)、及び Grade4 の総ビリルビン上昇を来した 1 例(症例番号)では本剤との因果関係を否定されなかった。また、試験期間中の死亡は 1 例(症例番号)、投与開始 49 日目、投与終了より 1 日目に死亡)で報告された。その死因は病勢進行である可能性が高いが、画像診断等で上大静脈症候群の原因を特定できていないため、本剤との因果関係は「ほとんどない」とされている。

1-2. 海外で実施された臨床試験

(1) 固形癌患者を対象とした単独連日経口投与試験(評価資料へ-2-2、試験番号 S014693、公表論文は J Clin Oncol 16: 1795-1802, 1998)

本試験は、米国において、本剤連日投与時の安全性、忍容性及び薬物動態(へ項参照)を検討する目的で、固形癌患者を対象として 年 月～ 年 月まで実施された。

本試験では、投与量を 110 mg/m²/日、225 mg/m²/日、502 mg/m²/日、1004 mg/m²/日、1657 mg/m²/日、2510 mg/m²/日(試験の途中で 2083 mg/m²/日へ変更された)(朝・夕食後の 2 分割投与)へと漸次増量し、110～1004 mg/m²/日の用量群には少なくとも 3 例を、1657 mg/m²/日以上の用量群には少なくとも 6 例を登録することとされた。投与期間は「6 週間以上の連日投与」とされた。安全性の評価は、NCIC-CTC の副作用記載様式(1991 年 5 月改訂版)に基づきなされ、6 例中 2 例以上に DLT(6 週間の本剤投与期間における Grade3 以上の副作用)が発現する投与量が最大耐量(MTD)、6 例中 4 例以上に 2 週間以上の休薬を必要とする Grade2 以上の副作用が発現する投与量が最大許容量(MAD)とされた。

本試験においては、1657 mg/m²/日までの 5 段階の用量レベルで、それぞれ 3 例、6 例、3 例、3 例、12 例が投与された。1657 mg/m²/日では最初の 6 例中 2 例に Grade3 の下痢が認められたが、6 週間の投与期間の終了時付近(投与開始 36 日及び 40 日目)での発現であったことより、さらに 6 例が追加された。また、これと並行して次段階への増量を行うこととしたが、予定の 2510 mg/m²/日では増量幅が大きいため、安全性の面を考慮して、2083 mg/m²/日の用量に変更された。2083 mg/m²/日で 1 例目の治療を開始し 4 日経過した時点で、前コホート(1657 mg/m²/日)の初めに登録された 6 例の内から 3 例目の Grade3 の下痢が発現した。本症例における下痢が Grade3 とされた時期は 6 週間経過後(47 日目)であったが、この症例は、副作用のため 41 日目から休薬しており、当該事象は 6 週間以内の事象と判断された。報告された有害事象のうち 51% (131/255 件)が 1657 mg/m²/日投与群の 12 例において報告されており、グレード 3/4 の副作用が 6 例(下痢 3 件、悪心、腹痛、めまい、便秘及び脱水が各 1 件)で発現したため、この用量が本用法における MTD とされた。また、2083 mg/m²/日で治療開始された症例では、1331 mg/m²/日に減量された上で治療が継続された。1331 mg/m²/日の用量レベルには、さらに 5 例が追加され、計 6 例で安全性が評価されたが、この投与量レベルでは DLT の発現を認めず、1331mg/m²/日が連日投与の推奨用量とされた。

本剤の投与日数中央値(範囲)は 110 mg/m²/日、225 mg/m²/日、502 mg/m²/日、1004 mg/m²/日、1331mg/m²/日、1657 mg/m²/日の各レベルで、それぞれ 42 日(33～49 日)、44 日(18～84 日)、43 日(26～59 日)、43 日(41～56 日)、43 日(42～96 日)、40.5 日(19～126 日)

であった。有害事象のため本剤の投与が中止された症例は 3 例で、その内訳は Grade3 の呼吸困難、静脈血栓症及び心不全心房細動 1 例(1331 mg/m²/日投与群、それぞれ投与開始 94、98、105 日目に発現)、Grade2 の舌浮腫及び Grade1 の胸膜痛各 1 例(1657 mg/m²/日投与群、それぞれ投与開始 111 日目、35 日目に発現)であった。

有害事象は本剤が投与された 33 例全例に 255 件報告され、このうち 115 件(45.1%)で本剤との因果関係が否定されなかった。発現率の高い副作用は下痢 10 例(30.3%)、手足症候群 9 例(27.3%)、悪心及び疲労各 8 例(24.2%)、口内炎、めまい及び嘔吐各 5 例(15.2%)、食欲不振 4 例(12.1%)等であった。

試験期間中の死亡は、1657 mg/m²/日投与群で 2 例に認められ、死因は病勢の進行(症例番号、投与開始 37 日目)及び敗血症(症例番号、投与開始 53 日目、投与終了 18 日目に死亡)であった。なお、本剤と死亡との因果関係は否定されている。

(2) 固形癌患者を対象とした単独間欠経口投与試験(評価資料へ-2-3、試験番号 S014794、公表論文は J Clin Oncol 16: 2977-2985, 1998)

本試験は、欧州において、本剤間欠投与時の安全性、忍容性及び薬物動態(へ項参照)を検討する目的で、固形癌患者を対象として 年 月～ 年 月まで実施された。

本試験では、1 コースを 2 週間投薬 1 週間休薬(朝・夕食後の 2 分割投与)とし、投与量は 502 mg/m²/日、1004 mg/m²/日、1657 mg/m²/日、2510 mg/m²/日、3514 mg/m²/日へ漸次増量することとされた。投与期間は前述の投与を 2 コース以上とされた。502～1004 mg/m²/日の用量群には少なくとも 3 例が、1657 mg/m²/日以上用量群には少なくとも 6 例を登録することとされ、安全性の評価、MTD 或いは MAD の決定には、米国第 I 相試験(評価資料へ-2-3、試験番号 S014693、公表論文は J Clin Oncol 16: 1795-1802, 1998)と同様の基準が用いられた。

本試験では、5 段階の用量レベルに、それぞれ 3 例、3 例、6 例、6 例、6 例が割り付けられた。2510 mg/m²/日投与群では 6 例中 1 例(Grade4 の敗血症を伴った好中球減少及び血小板減少、Grade3 の粘膜炎)に、3514 mg/m²/日投与群では 6 例中 3 例に DLT(Grade3 の悪心、嘔吐及び手足症候群 1 例、Grade3 の口内炎、下痢及び腹痛 1 例、Grade3 の好中球減少 1 例)の発現を認めた。2510 mg/m²/日投与群では、2 コース以後も問題となる副作用は発現しなかったが、2510 mg/m²/日と 3514 mg/m²/日では投与量の差が大きいため、中間用量である 3000 mg/m²/日の用量が追加検討された。本用量群には 6 例が登録され、Grade3 の白血球減少 1 例、Grade4 の下痢及び低血圧 1 例が認められた。後者では Dihydropyrimidine dehydrogenase 欠損症が疑われたため、本投与量群には更に 1 例が追加された。しかし、その後、本症例の 5-FU 血中動態は他の患者と同様であることが判明し、3000 mg/m²/日投与量群では、6 例中 2 例に DLT が発現したと判断され、本投与量が MTD と決定された。2510 mg/m²/日投与群には、更に 3 例が追加され計 9 例での検討で、その安全性に問題ないことが確認され、2510mg/m²/日が 2 週投薬 1 週休薬の間欠投与における推奨用量とされた。

本剤の投与日数中央値(範囲)は 502 mg/m²/日、1004 mg/m²/日、1657 mg/m²/日、2510mg/m²/日、3000 mg/m²/日、3514 mg/m²/日の各レベルで、それぞれ 28 日(14～85 日)、84 日(14～84 日)、64.5 日(14～127 日)、43 日(14～135 日)、120 日(35～146 日)、70 日(21～389 日:うち、1 例は 2 サイクル終了後 2510mg に減量し 1 年以上継続投与された)であった。有害事象のため本剤の投与が中止された症例は 3 例で、その内訳は Grade3 の手足症候群 1 例(1657 mg/m²/日投与群、投与開始 86 日目に発現)、Grade1 の下痢、Grade2 の嘔吐及び

Grade3の腹痛1例(2510 mg/m²/日投与群、それぞれ投与開始4、21、37日目に発現)、及びGrade3の下痢1例(3514 mg/m²/日投与群、投与開始71日目に発現)であった(いずれも本剤との因果関係は「多分あり」とされている)。

有害事象は本剤が投与された34例全例に349件報告され、このうち243件(69.6%)で本剤との因果関係が否定できないと判断された。発現率の高い副作用は悪心21例(61.8%)、疲労及び嘔吐17例(50.0%)、下痢16例(47.1%)、手足症候群14例(41.2%)、食欲不振11例(32.4%)、口内炎6例(17.6%)等であった。

試験期間中の死亡は、1657 mg/m²/日投与群1例(症例番号 (投与開始45日目、投与終了8日目に死亡))、2510 mg/m²/日投与群1例(症例番号 (投与開始89日目、投与終了27日目に死亡))、3000 mg/m²/日投与群1例(症例番号 (投与開始45日目、投与終了10日目に死亡))の計3例で報告され、死因はいずれも病勢の進行であった。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターでは、主として以下の検討を行った。

(1) 本剤とドキシフルリジン(5'-DFUR)の比較について

審査センターは、本剤は5'-DFURの誘導体であると考えている。「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(薬新薬第9号、平成3年2月4日通知)によれば、「治験薬が既承認の抗悪性腫瘍薬の誘導体の場合は、特に後期第Ⅱ相比較試験でその既承認薬より優れていることを明らかにしなければならない。このような場合の比較試験は、症例の選択条件、プライマリーエンドポイント(主要評価項目)が抗腫瘍効果であること、対照群の規定等を除けば、その他の点は第Ⅲ相比較試験に準じて行う(略)。その結果において、治験薬群が対照薬群より優れた効果ないしは特長を示さなければならない」とされており、審査センターは、本剤と5'-DFURについて比較説明するよう求めた。申請者よりは以下の回答があった。

5'-DFUR承認時の第Ⅱ相試験(公表論文は癌と化学療法 12: 244-2051, 1985)では、600～1800 mg/日の投与量が検討され、乳癌における奏効率は35.9%(37/103例:完全例ベースの集計、なお適格例は118例、登録例は151例)であった。5'-DFURとテガフルの比較試験(公表論文は癌と化学療法 12: 2052-2060, 1985)において5'-DFUR群の奏効率は28.0%(14/50例:完全例ベースの集計、なお適格例は59例、登録例は68例)、剤型追加時の試験(公表論文は癌と化学療法 19: 1041-1048, 1992)では27.5%(11/40例:完全例ベースの集計、なお適格例は44例、登録例は44例)であった。また、国外の試験(試験番号、最終報告書番号)では20.8%(5/24例)の成績が示されている。一方、本剤については、前期第Ⅱ相試験(評価資料ト-1、試験番号J015151)で45.5%(10/22例)、後期第Ⅱ相試験(評価資料ト-3、試験番号J015154)で27.6%(13/47例)、及びDTX無効例を対象とした後期第Ⅱ相試験(評価資料ト-4、試験番号J015155)で20.0%(11/55例)の奏効率が示されており、本剤と5'-DFURの奏効率に明確な差を認めていない。本剤の副作用発現率は5'-DFURに比較し、概して高率であったが、抗悪性腫瘍剤の安全性を評価する上で重要なGrade3～4の副作用発現頻度を比較した場合、5'-DFURでは下痢の発現頻度が高く(0～19.1%、本剤では1.6%)、本剤では手足症候群(11.8%、5'-DFURでは0～0.1%)及び総ビリルビン上昇(10.7%、5'-DFURでは0%)の発現頻度が高かった。Grade3～4の血液毒性の発現率はいずれの薬剤でも極めて低率であった。

申請者による本剤と 5'-DFUR の比較考察は、試験間の症例選択基準或いは登録患者背景の相違を考慮せず、5'-DFUR の治験実施時期と本剤の治験実施時期それぞれにおける医療水準の差(支持療法の進歩)を考慮しないなど、不適切なものであると審査センターは考えている。更に、5'-DFUR 承認時の臨床試験等の質は、例えば第Ⅱ相試験では登録例 692 例(うち乳癌 151 例)のうち不適格例が 165 例(うち乳癌 30 例)であるなど、現在のものと比べて著しく劣るものであり、比較対象データとして好ましいものではないと考えている。

しかしながら、本剤は後期第Ⅱ相試験(評価資料ト-4、試験番号 J015155)においてドセタキセル(DTX)無効の転移性乳癌(進行・再発乳癌)例を対象として、奏効率は 20%(11/55 例)、Time to PD 推定値は 84 日、及び生存期間中央値は 452 日の成績を示しており、転移性乳癌に対する3次化学療法において現時点で標準的な治療レジメンは存在せず3次化学療法における他剤の治療成績(N Engl J Med 339: 974, 1988)を考慮すると、今回の本剤の治療成績は評価に値すると審査センターは判断した。この試験成績を踏まえ本剤の乳癌に関する今般の申請については、腫瘍縮小効果をエンドポイントとした 5'-DFUR との比較試験を承認前の第Ⅱ相試験の段階で求める必要はないと判断した。

ただし、市販後において本剤と 5'-DFUR の比較を目的とした十分なサンプルサイズを持つ臨床試験を実施し、現在、臨床現場で用いられている 5'-DFUR に対し本剤が優越する点を明らかにし、乳癌治療における本剤と 5'-DFUR の位置付けを明確化することが必要と考えている。

(2) 効能・効果について

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」によれば、対象患者の選択基準として「標準的的化学療法がある疾患、例えば白血病、悪性リンパ腫、肺小細胞癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、乳癌などでは、原則として背景因子がそろっている既治療例で治験を行う」とされており、更に後期第Ⅱ相試験の「対象症例の選定と症例数の設定」の項には「悪性リンパ腫、白血病、乳癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌などでは一定の効果が期待できる第一選択となる標準的な併用療法や、さらに場合により第二選択の併用療法も存在するので、初回治療例を対象として治験を行うのは困難な場合が多い。したがって、この場合は適当な時期の再発例、又は不応例を対象として治験を行う」と記載されている。このガイドラインに基づけば、乳癌は国際的に評価された学術雑誌への掲載論文或いは国内成書等を参考にすれば、現時点では、転移性乳癌においてアントラサイクリン系及びタキサン系薬剤が 1 次或いは 2 次治療に使われる薬剤として中心的役割を占めており、一定の治療効果が期待できる第一選択となる標準的な併用療法が存在する疾患であると判断される。

今回の申請では、転移性乳癌に対して 1~2 次治療として実施された 2 試験(評価資料ト-1(試験番号 J015151)及び評価資料ト-3(試験番号 J015154))、及び DTX 無効例を対象に 2~3 次治療として実施された 1 試験(評価資料ト-4(試験番号 J015155))の試験成績を基に、本剤の効能・効果を「乳癌」として申請された。審査センターは、提出された臨床試験成績から判断すれば、本剤の効能・効果は「アントラサイクリン系及びタキサン系抗癌剤に耐性となった転移性乳癌」とするのが適当とも考えるが、申請者の見解を述べるよう求めた。申請者よりは以下の回答があった。

本剤の臨床試験成績では、アントラサイクリン系及びタキサン系薬剤の耐性例にとどまらず、転移性乳癌に対する有効性も示されていることから、効能・効果を少なくとも「進行・再発乳癌」とすることは妥当と考える。一方、臨床的に乳癌は、根治手術が可能な症例も、微少転移が存在する

という前提で、大半の症例で術後補助療法が施行され、また、術後補助療法の(無再発)生存への寄与が証明されている数少ない癌腫の一つである(Principles and Practice of Oncology, 6th edition, 2001)。また、一般的な術後補助療法は転移性乳癌での有効性が認められた薬剤を併用で用いることが多い。本剤は作用機序から一般的な術後補助療法で使用される注射薬の5-FU系薬剤と同等以上の効果が期待されている薬剤であり、かつ経口で長期投与に適していることより、将来的には術後補助療法における最適な治療法確立にも貢献できる薬剤と考えている。従って、術後補助療法に関しては、承認後に国内及び国外で適切な市販後臨床試験を行い、有効性、安全性データを提示する予定であるが、早期乳癌(手術可能)と進行乳癌の医学的な連続性を考慮すると、申請者としては効能・効果は「乳癌」が適当と考える。なお、術後化学療法への使用に関しては、添付文書の「使用上の注意」中の「重要な基本的注意」の項に「本剤による手術後の補助療法については有効性、安全性が確立していない」旨を明記することとし、適正使用ガイド或いは使用上の注意解説書にも同様の内容を加えることにより、術後補助療法についての十分な注意喚起に努めたい。現在のところ海外において、術前・術後補助療法に関して申請者主導或いは申請者と Cooperative study group の共同研究による6つの大規模比較試験(1試験(CALGB49907試験)のみの情報が以下において公開されている

http://www.cancer.gov/clinical_trials/view_clinicaltrials.aspx?version=health+professional&args=1;b16d814e-8d31-4fd1-968c-359ed829def2)が進行中もしくは計画中である。一方、国内においては 対照とした比較試験の実施を計画中であり、

乳癌を対象とした 規模の比較試験を考えている。これらの試験において本剤の術後補助療法における有用性を検証した上で、添付文書の改訂を行いたいと考えている。

審査センターは、昨今においては科学的根拠に基づいた医療(いわゆる Evidence Based Medicine)が国内においても広く普及しつつあり、効能・効果に示される薬剤の適応範囲についても、その臨床的位置付けと科学的な臨床データを踏まえた判断が、今後はより重要になるものと考えている。本剤に関して現時点で検証されている事実は、国内のアントラサイクリン系及びタキサン系薬剤耐性の転移性乳癌患者に対する臨床的有用性が示されたということのみである。乳癌に対する術後補助化学療法における本剤の有効性は、現時点で検証されておらず、また、術後補助化学療法で想定される長期投与においては、後述する手足症候群等の副作用の問題が懸念される。よって、術後補助療法における本剤の臨床的有用性は、適切な臨床試験の結果を評価した上で、改めて効能・効果を追加することが適切と考えている。

また、乳癌治療における本剤単剤治療の位置付けについて、申請者は「欧米の医学会でも本剤単剤の位置付けとして、海外での適応症のタキサン無効(3次治療)に加えて、1次治療、2次治療としての妥当性も認知されている」としているが、本剤単剤療法の転移性乳癌に対する1次治療或いは2次治療としての位置付けを検証するための十分なサンプルサイズ或いは適切なスタディ・デザインを持った試験はこれまで実施されておらず、また転移性乳癌に対してのキードラッグであるアントラサイクリン系抗癌剤、タキサン系抗癌剤との比較試験も実施されていないことを踏まえると、審査センターは、申請者の主張はその根拠が不明確であると考えている。さらに、海外における本剤の乳癌に対する効能・効果は、米国では「併用療法:本剤の DTX との併用は前治療のアントラサイクリンを含む化学療法に不応の転移性乳癌患者に適応を持つ。単独療法:本剤単独療法はPTX及びアントラサイクリンを含む化学療法に耐性である転移性乳癌患者、あるいはPTX 耐性であり、かつアントラサイクリン療法の適応ではない(略)患者に適応を持つ。なお、「耐

性」とは、効果の有無に関わらず、薬剤投与中に病勢の進行が確認された、もしくはアントラサイクリンを含む術後補助療法終了後6ヶ月以内に再発が確認された状態を指す」とされており、欧州では、「本剤の DTX との併用は、細胞毒性作用をもつ化学療法(前治療としてアントラサイクリンを含む)に無効の局所進行または転移性乳癌患者に適応を持つ。また本剤は、タキサン類及びアントラサイクリンを含む化学療法に無効、またはアントラサイクリン療法の適応でない、局所進行または転移性乳癌患者に単独療法の適応を持つ」とされており、単剤における1次及び2次治療は効能・効果として認められていないことを踏まえ、本邦においても本剤単剤を1次及び2次治療に用いることは不適切であると判断している。

以上の点から、審査センターでは本剤の効能・効果を「手術不能又は再発乳癌」とし、効能・効果に関する使用上の注意において「①本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない、②単独投与を行う場合は、タキサン類及びアントラサイクリン系抗癌剤を含む化学療法に無効である患者に限る」とすることが適当と考える。

(3)用法・用量について

本剤の開発は、国内外それぞれの第 I 相臨床試験の成績に基づき、国内では 1657 mg/m²/日の 3 週間投与 1 週間休薬が、国外では 2510 mg/m²/日の 2 週間投与 1 週間休薬が第 II 相試験以後の用法・用量とされている。審査センターは、本剤の開発が国内外で別々に進められた経緯について申請者に説明を求めた。申請者より以下の回答があった。

本剤の投与スケジュールと抗腫瘍効果との関連を検討する目的で、ヒト結腸癌 HCT116 担癌マウスに本剤 3 用量を連日、5 日間投与 2 日間休薬、及び 2 週間投与 1 週間休薬の異なったスケジュールで 12 週間投与した。この試験では各投与スケジュールの 3 用量とも総投与量を同一にした。結果はいずれのスケジュールとも本剤の腫瘍増殖抑制効果は総投与量に依存し、投与スケジュールによる違いは観察されなかった。また、本剤は代謝拮抗剤であり、一般的には時間依存型作用薬剤と考えられている。同用量を投与する場合、1 回大量投与よりも少量分割投与法等により、有効濃度を長時間持続させることが効果的な薬物療法のために重要である。非臨床試験においては、4 週サイクルの投与スケジュールは検討されていないものの、本剤長期投与時の抗腫瘍効果は総投与量に依存し、投与スケジュールの違いはその臨床効果に大きな影響を与えることが少ないと予想された。

国内の前期第 II 相臨床試験の推奨用法・用量については 年 月 日に開催されたプロトコル検討会で決定された。当時、海外においては米国及び欧州における第 I 相試験が終了し、両試験成績に基づく推奨用法・用量が既に決定していた。米国で実施された 6 週間連日投与試験(評価資料へ-2-2、試験番号 S014693、公表論文は J Clin Oncol 16: 1795, 1998)における最大耐量(MTD)は 1657 mg/m²/日であり、用量制限毒性(DLT)は下痢、悪心、腹痛、目眩、便秘及び脱水であった。これより連日投与における推奨用量は 1 段階低用量の 1331 mg/m²/日と考えられた。一方、欧州で実施された間欠投与試験(評価資料へ-2-3、試験番号 S014794、公表論文 J Clin Oncol 16: 2977, 1998)における MTD は 3000 mg/m²/日であり、DLT は下痢、血圧低下及び白血球減少であった。従って間欠投与における推奨用量は 2510 mg/m²/日と考えられた。

国内の 4 週サイクルのレジメンを決定するに当たり、国内第 I 相試験の DLT である皮膚症状の 1657 mg/m²/日投与群における初発時期を検討したところ、4 週目以降の発現であった。更に欧州第 I 相試験を参考に、1 週間の休薬期間を設定することが安全性の向上に有効であると判断

された。国内においては外来通院での使用が想定されていたことから、2週間毎の通院で管理可能な用法として、2の倍数である3週間投与1週間休薬を第Ⅱ相試験以降の推奨レジメンと考えた。

一方、国外においては2つの異なる用法・用量について、年月より本剤の至適投与方法を検討する目的で、進行もしくは再発結腸・直腸癌未治療例を対象とした無作為化第Ⅱ相試験(公表論文 J Clin Oncol 18: 1337, 2000)が実施された。本試験では 1331 mg/m²/日連日投与、2510 mg/m²/日間欠投与(2週間投与1週間休薬)、及び 1657 mg/m²/日にロイコボリン 60 mg/m²/日を併用した間欠投与(2週間投与1週間休薬)の3レジメンが検討され、奏効率はそれぞれ 21%(8/39例)、24%(8/35例)、23%(8/35例)、治療開始より病勢進行或いは死亡が確認されるまでの期間(time to PD)中央値(範囲)は 127日(84~212日)、230日(121~274日)、165日(87~174日)であった。忍容性はいずれのレジメンでも差を認めず、2510 mg/m²/日間欠投与での time to PD が他のレジメンに比較して長期であったことより、本用法・用量が本剤の至適投与方法と判断された。

審査センターは本剤の開発経緯から、申請時点で本邦と海外の用法用量が異なる結果となったことはやむを得ないが、2つの用法・用量は dose-intensity の面から差があり、今後本剤の多剤併用療法の検討にあたって、本邦でも適切なデザインの治験を実施後、承認事項一部変更承認申請を行い、海外と同様の用法用量が使えるようにしておくことが必要ではないかと考えている。

また、審査センターは市販後臨床試験の計画案について申請者に尋ねた。申請者より以下の回答がなされた。

市販後第Ⅲ相試験の1試験としては、国外で実施された第Ⅲ相試験(公表論文 J Clin Oncol 20: 2812, 2002)の成績を利用したい。本試験は、アントラサイクリン系薬剤の治療歴を有する転移性乳癌を対象として、本剤及び DTX の併用療法(本剤 2500 mg/m²/日、day 1~14 及び DTX 75mg/m²、day 1)と DTX 単剤療法(100 mg/m²、day 1)を3週毎に投与する比較試験として実施された。

一方、国内では本剤承認後、ガイドラインで求められているところの市販後第Ⅲ相試験は、において実施し、その際
も含めた 試験とすることを考えている。本臨床試験により
位置付けの明確化が可能になると考えており、試験結果により 有効性・安全性プロファイルを比較検討し
判断したい。本臨床試験はアントラサイクリン系薬剤無効の転移性乳癌を対象に、主要評価項目を として実施予定であり、
合計症例数は 例を予定している。 予備試験(試験番号 、治験届出日 年月日、開始予定日 年月日)では、
で用いられていることを考慮に入れ、
にする必要がある。 とは異なることから治験として実施する予定である。

審査センターは、国外で実施された第Ⅲ相試験(公表論文は J Clin Oncol 20: 2812, 2002)の用法・用量が今回申請の用法・用量と異なることから、国内における本剤の用法・用量に係わる承認事項一部変更承認申請及びその承認がなされない限り、当該第Ⅲ相試験をガイドラインで求められる市販後第Ⅲ相試験の1試験とすることはできず、国内の用法・用量による2つの市販

後第Ⅲ相臨床試験の実施が必要であると判断している。

(4)安全性について

①本剤の有害事象について

現時点で入手可能な国内第Ⅱ相試験 7 試験における乳癌 133 例(評価資料ト-1(試験番号 J015151)、評価資料ト-2(試験番号 J015742)、評価資料ト-3(試験番号 J015154)、及び評価資料ト-4(試験番号 J015155))、胃癌 32 例(参考資料ト-7(試験番号 J015152))、及び直腸・結腸癌 22 例(参考資料ト-8(試験番号 J015153)及び参考資料ト-9(試験番号 J015751))を対象に検討が行われた。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は 187 例中 174 例(93.0%) 1814 件認められ、患者毎の最高グレードは Grade1 32 例(17.1%)、Grade2 65 例(34.8%)、Grade3 66 例(35.3%)、Grade4 11 例(5.9%)であった。

副作用の内訳は手足症候群 97 例(51.9%)、赤血球減少 71 例(38.0%)、白血球減少 63 例(33.7%)、リンパ球減少 61 例(32.6%)、総ビリルビン上昇 54 例(28.9%)、悪心 53 例(28.3%)、GOT(AST)上昇 52 例(27.8%)、食欲不振 51 例(27.3%)、下痢及び ALP 上昇各 39 例(20.9%)、GPT(ALT)上昇 37 例(19.8%)、血糖値上昇 31 例(16.5%)、口内炎 28 例(15.0%)、尿沈査異常 22 例(11.8%)、嘔吐及び発熱各 21 例(11.2%)、全身倦怠感 20 例(10.7%)等であった。これらの内 Grade3 以上の副作用は、リンパ球減少 34 例(18.2%)、手足症候群 22 例(11.8%)、総ビリルビン上昇 20 例(10.7%)、直接ビリルビン上昇 7 例(3.7%)、GOT(AST)上昇及び血糖値上昇各 5 例(2.7%)、食欲不振、下痢、赤血球減少、ヘモグロビン減少各 3 例(1.6%)、GPT(ALT)上昇、ヘマトクリット減少及び LDH 上昇各 2 例(1.1%)等であった。

副作用発現のため本剤の休薬もしくは減量を必要とした症例は 41 例(21.9%)に認められた。28 例が休薬を要し、うち 25 例が手足症候群によるものであった。休薬を要した症例の初回休薬までのコース数、1 回の休薬期間、投与終了までの休薬回数中央値は、それぞれ 2 コース(1~6 コース)、14 日(0.5~48.5 日)、2 回(1~12 回)であった。一方、14 例が減量を要し、うち 9 例が手足症候群によるものであった。減量までのコース数中央値は 4 コース(1~7 コース)であった。手足症候群を来した 97 例中、減量を要した症例のその発現までの日数中央値は 43 日(4~284 日)、コース数中央値は 2 コース(1~10 コース)であった。なお、胃癌の前期第Ⅱ相試験(参考資料ト-7(試験番号 J015152))では 1 例(症例番号、7□歳女性、投与開始 81 日目、投与終了 5 日目に死亡、因果関係は否定されている)の死亡が報告されている。

②手足症候群について

本剤投与により認められる有害事象のうち、手足口症候群の頻度が高く(51.7%(うち grade 3 は 11.8% :97/187 例)、且つ、本剤の休薬・減量の主な要因であった。手足口症候群は、手掌や指先に疼痛を伴う紅斑である(N Engl J Med 297:337, 1977)。今回の本剤による治療対象は転移性乳癌患者である。治療対象である乳癌患者の大半を占める主婦にとって、本剤投与に伴う手足口症候群の発現により、家事の制限等を受け、本剤の治療により quality of life(QOL)低下が引き起こされることを審査センターは懸念した。このため、本剤投与により QOL が損なわれる可能性について、申請者の見解を審査センターは尋ねた。

申請者は、「主婦にとって手足口症候群の発現により家事に制限を受けるのは不利益である。しかしながら、入院治療を必要とする放射線療法や併用化学療法等を行った場合でも、日常生活に制限を受けることを考慮すると、手足口症候群により家事に制限を受けることの方が、QOL

低下の程度が著しいとは言えないと考えられる」と回答した。

転移性乳癌に対する化学療法の目的は症状緩和であることを考慮すると、本剤投与に伴って認められる手足口症候群は転移性乳癌患者にとって QOL を低下させる注目すべき有害事象であると審査センターは考えている。しかし、今回示された本剤の有効性と安全性を比較考察すると(リスク・ベネフィットの判断)、手足口症候群をはじめとする有害事象に対して適切な配慮がなされるのであれば、手術不能または再発乳癌患者において効能・効果に関する使用上の注意等に基づく適正投与がなされれば、ベネフィットはリスクを上回ると審査センターは判断した。

さらに、本剤の海外臨床試験では角膜潰瘍等の重篤な眼症状が報告されている(14/875 例(1.6%))。角膜潰瘍は手足口症候群に関連した一連の粘膜障害であると懸念するため、審査センターは、該当事項について、添付文書の重大な副作用への記載ならびに注意喚起の必要性について、現在申請者に問い合わせ中である。

外来治療等も含め治療を安全に遂行するために、どのような具体的な対策が考えられるか、再度申請者に尋ねた。申請者よりは以下の回答があった。

本剤が既に市販されている海外では、患者用服薬指導資料として、服薬を中止して担当医に速やかに連絡すべき症状等を記載した印刷物を配布しており、国内でも同様の対策を考えている。副作用発現時の本剤の処置(休薬・減量等の基準)については、患者背景が患者毎に異なり、一律の基準を設けることは困難である。従って、担当医が本剤の処置を決定する際の参考となるように使用上の注意解説書、製品情報概要書、インタビューフォーム、適正使用ガイド等を作成する予定である。

手足口症候群に対する予防措置等の現状について、審査センターは、現在申請者に問い合わせ中である。

③ その他の有害事象について

更に、審査センターは、総ビリルビン上昇及びリンパ球減少について検討した。

総ビリルビン上昇が発現するまでの日数中央値は 56.5 日(8~364 日)、コース数中央値は 2.5 コース(1~11 コース)であった。肝転移の有無で検討した場合、非肝転移症例における発現率は 31.0%(39/126 例)、肝転移症例におけるそれは 24.6%(15/61 例)であり、肝転移と総ビリルビン上昇との間に関連性は認められなかった。総発現件数の 7.3%(6/82 件)において本剤の休薬・減量を必要とし、投与が中止されたのは 2 件であった。総発現件数の 84.1%(69/82 件)で症状の消失もしくは軽快が確認されたが、軽快、消失までの日数中央値は、それぞれ 42 日(7~203 日)、98 日(56~311 日)であった。また、リンパ球減少が発現するまでの日数中央値は 57 日(7~441 日)、コース数中央値は 2.5 コース(1~15 コース)であった。本剤の休薬・減量を必要としたのは総発現件数の 1.1%(1/92 件)であった。

申請者は、総ビリルビン上昇の発症機序について「本剤もしくはその代謝物がビリルビンのグルクロン酸抱合に必須である UDP-glucronyl transferase 1A1 を阻害する可能性などについて検討してきたが、現在のところ、その発症機序は不明である。しかしながら、肝機能障害は 5-FU 静注によって用量依存的に発現することが知られていること、及び、本剤は経口投与後肝臓で代謝されることから、本剤に起因することを否定できない」との見解を述べている。また、リンパ球減少については「Grade2 以上のリンパ球減少は 58.4%(101/173 例)の症例において、本剤投与開始前より既に認められており、担癌状態による影響が考えられる」としている。

審査センターは、高ビリルビン血症については「使用上の重要な基本的注意」の項に記載し、

使用に際し注意を喚起するとともに、肝機能障害患者を対象とした市販後特別調査の実施が必要であると考えている。

(5) 有効性に関する原資料の確認について

審査センターは、申請者に後期第Ⅱ相試験 2 試験(評価資料ト-3(試験番号 J015154)及び評価資料ト-4(試験番号 J015155))について、その有効性を判断する根拠となった画像所見等の提出を求め、独自に検討を行った。その結果、症例 〇〇〇〇では、評価病変とされた右肺上葉の単発性転移巣について、審査センターが計測した値と申請者が提出した計測値が異なっていたため、同病変の治療効果について再検討を求めた。申請者は、効果判定委員に再確認を依頼したところ、同病変は 25%以上の縮小を認めるとは言えず、判定を MR より NC に変更すると回答された。しかしながら、この変更に伴い後期第Ⅱ相試験(評価資料ト-3(試験番号 J015154))の奏効率を訂正する必要はなく、本剤の承認の可否に影響を与えるものではないと判断している。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、治験総括報告書の誤記、治験実施体制の不備、治験実施計画書の不遵守、及び有害事象の集計に関する不適切な対応等が指摘された。これに対し申請者よりは社内体制の整備及び治験総括報告書の訂正等も含めた具体的な回答がなされ、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により GCP 実地調査が行われた結果、臨床試験ト-3 及びト-4 において、治験の依頼・管理に係わる問題点及び治験実施計画書よりの逸脱等が指摘された。これに対し申請者よりはモニタリング体制の改善等について具体的な回答がなされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような審査を行った結果、本剤を承認するためには、申請された効能・効果を以下のように変更し、効能・効果に関する使用上の注意及び承認条件を付すことが必要であると考えており、専門協議での議論を踏まえ判断したい。

「効能・効果」 手術不能又は再発乳癌

<効能・効果に関する使用上の注意>

- 1) 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 単剤投与を行う場合には、タキサン系及びアントラサイクリン系抗癌剤を含む化学療法に無効である患者に限る。

「承認条件」 本剤のドキシフルリジンに対する臨床的位置付けを更に明確化することを目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。

審査報告(2)

平成 15 年 1 月 31 日

1. 申請品目

[販 売 名]	ゼローダ錠 300
[一 般 名]	カペシタビン
[申 請 者]	中外製薬株式会社(平成 14 年 10 月 1 日に社名変更)
[申請年月日]	平成 13 年 1 月 16 日

2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。専門協議 I における議論から、本剤とドキシフルリジンの位置付け、効能・効果、本邦における用法・用量が主要問題点として提起された。この主要問題点に関して、申請者、専門委員及び審査センターの三者で面接審査会を実施した後、専門協議 II が開催された。これらを踏まえた審査結果を報告する。

薬理作用に関する資料

審査センターは、本薬と 5'-DFUR の肝毒性の比較検討を申請者に求めた。申請者は、本剤及び 5'-DFUR についてのマウス、ラット、サル等での非臨床毒性試験の結果を提示した上で、いずれの薬剤についても肝臓の病理的变化は観察されず、肝臓に対する明らかな影響は認められなかったことから、本薬の肝臓毒性が 5'-DFUR に比べ増強されていることはないと推察すると回答した。審査センターは以上の回答を了承した。

審査センターは、さらに本薬と 5'-DFUR の循環器系に及ぼす影響についての比較検討を申請者に求めた。申請者は以下のように説明した。

一般薬理試験において、本薬は麻酔イヌ及び麻酔サルに静脈内投与した場合は高用量(100mg/kg)では血圧、心拍数、血流量及び心電図に一過性の軽度の変化が認められ、覚醒ラットに 1000mg/kg を経口投与した場合にも一過性の心拍数の減少が認められたが、覚醒サルに 52 週間反復経口投与(最高用量 108mg/kg)した毒性試験においては心電図異常は認められなかった。一方、5'-DFUR を麻酔及び無麻酔イヌに静脈内投与した場合、循環器系にほとんど影響を及ぼさず、心毒性所見は認められなかった。また、5-FU の 60mg/kg をモルモットへの静脈内投与した場合は高エネルギーリン酸化合物の著明な低下と虚血性心電図変化を示すこと (Jpn J Pharmacol 34: 357-379, 1984) 及び 5-FU 及びその代謝物が心毒性や循環器系へ影響を及ぼすこと (内皮細胞障害作用や血栓形成作用を含む。) 等が報告されている (Br J Cancer 77: 79-86, 1998、drugs 57: 475-484, 1999、Toxicol Appl Pharmacol 85:423-436, 1986、Fundament Appl Toxicol 30: 213-219, 1996、Ann Oncol 7: 731-737, 1996、Scanning 23: 1-8, 2001)。本薬は投与後速やかに 5'-DFUR を経て 5'-DFUR に転換され腫瘍組織中で 5-FU に変換されて抗腫瘍効果を発現することから、5-FU や 5-FU 代謝物による作用は 5'-DFUR と同程度と考える。ただし、非臨床試験において、一過性で軽度ではあるが本薬でのみ循環器系に対する影響が認められたことから、本薬の循環器系への影響を完全に排除することは困難と思われるが、臨床において本剤の副作用発現頻度や事象の種類は他の 5-FU 系薬剤と同様との報告もあり (Ann Oncol 13:484-485, 2002)、本薬と 5'-DFUR の循環器系に対する毒性は特に異なるとは考えられな

い。

審査センターは、非臨床試験成績から本薬の循環器系への影響は 5'-DFUR に比べて高い可能性が否定できないことから、「本薬と 5'-DFUR の循環器系に対する毒性は特に異なるとは考えられない。」との考察は妥当ではないと考える。また、引用された本剤の副作用発現頻度に関する論文は本剤と 5-FU/LV の心毒性関連の副作用を比較したものであり、5'-DFUR との比較はなされていないことから、当該論文に基づき「本薬と 5'-DFUR の循環器系に対する毒性は特に異なるとは考えられない」との結論を下すことは適切ではないと考える。なお、当該論文(Ann Oncol 13:484-485, 2002)によれば、単剤療法において本剤と 5-FU/LV の心毒性は同程度であり、フッ化ピリミジン系薬剤の投与にあたっては心毒性の発現に十分注意する必要があるとされている。本邦においても 5-FU の心毒性については添付文書に注意喚起されており、本剤に関しても市販後に注意していく必要があると考えるが、循環器系副作用の発現の可能性については添付文書（案）において既に注意喚起されている。

審査センターは、一般薬理試験において、本薬の代謝酵素であるシチジンデアミナーゼ活性が低いラットを用いていることの妥当性について、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように説明した。本薬の代謝に関する 3 種類の酵素の活性や臓器分布には種差が認められ、ラットでは一般の試験で測定した各臓器におけるシチジンデアミナーゼ活性が極端に低いため、5'-DFUR から 5'-DFUR へはほとんど変換されない。一方、マウスにおいてはいずれの酵素も存在し、本薬は 5-FU まで代謝される。サルはヒトとこれらの酵素分布や活性に多少違いはあるが最もヒトに近い分布を示した。このため、一般薬理試験においては、マウス、ラット、イヌ、モルモット及びサルを用い、ラットのみの成績から結論を導いてはいない。ただし、水及び電解質代謝に及ぼす影響については、生理食塩液負荷ラットのみで検討しているが、マウス、サルを用いた本薬 4、13、26 (サルのみ)及び 52(サルのみ)週間反復経口投与毒性試験において尿検査に異常が見られないこと(二項参照)並びに 5'-DFUR の生理食塩液負荷ラットに対する影響の検討結果、5'-DFUR の麻酔イヌにおける腎クリアランスに対する影響を検討した試験(応用薬理 29:803-831, 1985)から本薬の水及び電解質代謝に及ぼす影響を推定することは可能と考える。

審査センターは、シチジンデアミナーゼ活性の低いラットを用いて検討した結果からは、ヒトに投与された場合の本薬の影響を十分に推測することは困難であり、また、一般薬理試験と毒性試験の目的及び方法(用量及び投与期間)が異なることから、マウス及びサルを用いた本薬の毒性試験の成績をもって本薬の水及び電解質代謝に及ぼす影響を推測することは不適切であり、ラット以外の適切な動物種も用いて検討するべきであったと考える。しかし、回答中に言及されている 5'-DFUR の生理食塩液負荷ラットに対する影響の検討結果、5'-DFUR の麻酔イヌにおける腎クリアランスに対する影響を検討した試験(応用薬理 29:803-831, 1985)によれば 5'-DFUR(250 及び 500mg/kg 経口投与)は生理食塩液負荷ラットにおいて尿量、尿中 Na⁺及び Cl⁻排泄量に影響を及ぼさず、K⁺排泄亢進傾向と有意な Na⁺/K⁺比の低下が高用量(500mg/kg)でのみ観察されること、また、静脈内投与(3、10 及び 30mg/kg)において麻酔イヌの腎クリアランスへの作用は認められなかったとされ、特段の問題は見られていないことを勘案し、今般は本薬の水及び電解質代謝に及ぼす影響について追加の試験を要求する必要はないと判断した。

臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 本剤とドキシフルリジンの位置付けについて

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(薬新薬第9号、平成3年2月4日通知)によれば、「治験薬が既承認の抗悪性腫瘍薬の誘導体の場合は、特に後期第Ⅱ相比較試験でその既承認薬より優れていることを明らかにしなければならない。」とされているが、本薬はドキシフルリジンの誘導体であるにもかかわらず、比較試験を実施せずに申請がなされている。この点に関して、審査センターは、ドセタキセル(DTX)無効の進行・再発乳癌患者を対象とした後期第Ⅱ相試験(評価資料ト-4、試験番号 J015155)の成績から、3次治療における本剤のメリットは示されていると判断し、今般の申請については、腫瘍縮小効果をエンドポイントとした5'-DFURとの比較試験を承認前の第Ⅱ相試験の段階で求める必要はないが、市販後において本剤と5'-DFURの比較を目的とした十分なサンプルサイズを持つ臨床試験を実施し、乳癌治療における本剤と5'-DFURの位置付けを明確化することが必要と判断した。この判断に対して、専門委員より、有効性に関して5'-DFURと本剤の比較試験成績がないこと、安全性に関しても本剤では手足症候群など5'-DFURではみられない副作用が報告されていることから、提出された資料からは本剤の5'-DFURに対する優越性は示されていないと考えられ、乳癌治療における本剤の位置付けを明確にしておく必要があるとの意見が出された。

審査センターでは、本剤の5'-DFURに対する優越性に関しては、非臨床試験をもってしても明らかではなく、比較試験を実施することではじめて科学的に判断できるものであることから、本剤の5'-DFURに対する位置づけはこの比較試験の結果をもとに判断されるべきものであると考える。そのため、本剤の承認に際しては、承認条件として「本薬のドキシフルリジンに対する臨床的位置付けを含め、本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした適切な市販後臨床試験を国内で実施すること」を付することが必要と判断した。ただし、承認条件の前段を満たす方策としては、本来比較臨床試験を行うべきではあるが、当該領域における治療法の進展や治療体系の変化に伴い、場合によっては対照群への割り付けが患者の不利益になるような事態も生じ得るため、比較試験以外の適切な方策も選ぶものと考えている。

なお、申請者からは以下の見解が提出されている。

本剤と5'-DFURについてそれぞれの臨床試験成績をベースにした安全性のプロファイルを比較した場合、本剤において重篤な消化器系の副作用の発現は軽減されたものの、手足症候群という5-FUの持続点滴静注時に多く見られる副作用が報告されているという特徴が認められた。したがって、両剤はそれぞれ異なった安全性プロファイルを有するものとするのが妥当と考える。このため、安全性の面についていずれかの薬剤の有用性を示すことは困難である。一方、有効性に関しては、本剤が5'-DFURより優れた薬効を有することは非臨床試験成績より予測可能であると判断しているが、これらの有効性の差を臨床試験において証明するには、多数の症例数と時間を必要とする。また、5'-DFURとの比較臨床試験の実施面を鑑みた場合、本剤はすでに海外での臨床試験によって有用性が報告されているのに対し、5'-DFURに関してはこれに匹敵するような試験成績が無いことから、臨床試験登録時に被験者の同意取得に影響を与え、必要な症例数を確保することが困難となるのが容易に予想される。本剤の5'-DFURに対する優越性を改めて臨床試験により証明するには、多大な社会的資源・時間が必要となり、当該試験の履行が日本の乳癌治療において利益になるとは考えがたく、両剤の乳癌治療薬としての臨床的位置付けを明確にした上で、併存させることは困難と判断した。即ち、本剤と5'-DFURの比較試験の実施は困難との結論に至り、本剤の承認後に、本剤に関する市販直後調査及び使用成績調査の実施、医療実態に即した使用方法と安全性情報の全国医療機関への普及、並びに5'-DFURによる治療

継続中の乳癌患者への製造・販売会社としての同剤供給義務等を鑑みて、当局と協議の上、適切な時期にフルツロンの乳癌効能の削除についての一部変更承認申請を行う所存である。

(2)本剤の効能・効果について

審査センターは、本剤の効能・効果を「手術不能又は再発乳癌」とし、効能・効果に関する使用上の注意を「1. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない、2. 単剤投与を行う場合には、タキサン系及びアントラサイクリン系抗癌剤を含む化学療法に無効である患者に限る」として情報提供をすることが適切と考えた。これに対し、本剤はタキサン等との併用療法で用いられる機会も多くなることが予想されるとの意見が専門委員より出された。本剤の併用療法に関しては、海外でドセタキセル併用に関する第Ⅲ相臨床試験が実施され、ドセタキセル単剤群に比べ併用群は生存率が上回る成績を示しており、欧米各国での効能・効果に「ドセタキセルとの併用によるアントラサイクリン不応の局所進行又は転移性の乳癌」が含まれていることを踏まえ、効能・効果に関する使用上の注意に「3. 併用療法に関して、初回治療における有効性及び安全性は確立していない」を追加することが適切と考え、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本剤の早期乳癌に対する有効性は実証されていないことから、効能・効果は「手術不能又は再発乳癌」とすることが適していると考え、効能・効果に関する使用上の注意に関しては、国内で実施されたドセタキセル無効例及び前化学療法1レジメンまでの進行・再発乳癌に対する後期第Ⅱ相試験及び同様の患者を対象にした海外の臨床試験が実施されており、これらの結果から、「①本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない、②初回治療における有効性及び安全性は確立していない。」とすることが適切であると考え。

本回答について、専門協議Ⅱで協議が行われた。単剤治療の取り扱いに関して、審査センターの提示した効能・効果に関する使用上の注意案の表現では承認後の併用療法の取り扱いに混乱を招くことが懸念されること、及び国内外における2次治療の臨床試験結果も踏まえ、効能・効果は「手術不能又は再発乳癌」とし、効能・効果に関する使用上の注意として、「1. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。2. 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。3. 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。」とすることが適当とされた。

(3)本剤の用法・用量について

本剤の開発は、国内外それぞれの第Ⅰ相臨床試験の成績に基づき、国内では1657 mg/m²/日の3週間投与1週間休薬が、国外では2510 mg/m²/日の2週間投与1週間休薬が第Ⅱ相試験以後の用法・用量とされている。2つの用法・用量はdose-intensityの面から差があり、今後本剤の多剤併用療法の検討にあたって、本邦でも適切なデザインの治験を実施後、承認事項一部変更承認申請を行い、海外と同様の用法・用量が使えるようにしておくことが必要と考えた審査センターの判断は専門委員から支持された。この点について、申請者に今後の開発計画を尋ねた。申請者は以下のとおり回答した。

乳癌の 対象患者に対して、2510 mg/m²/日の2週間投与1週間休薬に関する臨床試験を目標症例 例として実施し、この結果と併せて

安全性評価の資料として提出し、乳癌における用法・用量の一部変更承認申請を行う予定である。

審査センターはこれを了承した。

(4) 有害事象について

手足症候群の予防方法及び発現時の対処方針について

審査センターは手足症候群の予防措置等の現状について、申請者に回答を求めた。

申請者は、手足症候群の予防方法は、本剤が市販されている欧米においても、現在のところ明らかになっておらず、その発現が認められた場合には、減量・休薬などの措置を速やかに実施することが肝要であり、本剤の承認後には、外部の医学専門家からなる安全性部会（仮称）を設置し、市販後調査等で収集した情報をもとに本副作用を含む本剤の副作用全般に対する予防方法及び対処方法の検討を依頼し、将来に渡る適正使用に努める。また、患者への情報提供に関しては、欧米と同様の患者用服薬指導資料を作成し、医療関係者を通じて、患者又はその家族へ配布し、手掌及び足趾に発赤、ピリピリ感、しびれ等の症状がでた場合は手足症候群の前兆症状の可能性のあることを認知させ、担当医に速やかに連絡するよう注意喚起すると回答し、審査センターはこれを了承した。

眼粘膜に関連した有害事象について

海外試験では、有害事象として角膜潰瘍等の眼症状が認められており、本事象は手足症候群と関連する皮膚粘膜症候群の一部であるとも考えられる。この指摘に対して、申請者は以下のように回答した。

海外試験において、眼粘膜に関する副作用と皮膚障害を併発した症例は「結膜炎」を来した 2 例であり、いずれも非重篤と判断されている。また、皮膚障害を伴うことなく眼粘膜に関する副作用を発現した症例は 5 例であり、その内訳は、角膜潰瘍を含む角膜異常が 4 例、網膜剥離が 1 例であった。これらの症例には、乾性角結膜炎、白内障除去術の既往のある症例も含まれている。サル、マウス及びラットを用いた非臨床試験では眼症状は認められておらず、本剤の眼球への移行率は低いことが示されている。しかしながら、「結膜炎」単独での報告は集積されており、米国及び欧州の添付文書には、使用上の注意「副作用」の項に「流涙増加」、「結膜炎」及び「眼刺激」が記載されている。以上のことから、国内の添付文書においても「副作用」の項に、「流涙増加」、「結膜炎」及び「眼刺激」を記載し注意を喚起する。角膜障害については、現時点では本剤との因果関係を示唆する明確な情報がないことより、市販後も引き続き関連情報の収集に努め、添付文書への記載を含めた適正使用の確保に努める。

審査センターは、この回答を了承した。

3. 総合評価

審査センターは、以上の議論を踏まえ、提出された申請内容について、申請の効能・効果を以下のように変更し、さらに下記の効能・効果に関連する使用上の注意及び承認条件を付した上で、本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが適当であると判断する。

また、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間を 6 年とすることが適当であり、原体及び製剤とも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果] 手術不能又は再発乳癌

< 効能・効果に関する使用上の注意 >

1. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。
3. 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

4. 承認条件

本薬のドキシフルリジンに対する臨床的位置付けを含め、本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした適切な市販後臨床試験を国内で実施すること。

5. 審査報告(1)の訂正

「イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」の項の記載に関して、以下のとおり訂正等を行う。

海外での承認状況に関する記載(審査報告書 5 ページ、上から 3 行目)を以下のように訂正する。

本剤は、乳癌の適応に関して、2002 年 8 月現在で、単剤投与では海外 65 ヶ国で、また併用療法では海外 20 ヶ国で承認されている。

「ホ. 薬理作用に関する資料」の項の記載に関して、以下のとおり訂正等を行う。

審査センターにおける審査内容に関する記載(審査報告書 17 ページ)では、「死亡」と記載されているが、「生存」の誤記である。

「ト. 臨床試験の試験成績に関する資料」の項に関して、以下のとおり訂正等を行う。

- 1) 進行・再発乳癌患者を対象とした前期第Ⅱ相臨床試験(評価資料ト-1、試験番号 J015151)の記載(審査報告書 30 ページ、下から 12 行目)を以下のように訂正する。

「術後補助療法のみの場合を除き、前化学療法で用いられた薬剤別に本剤の奏効率を比較すると、アントラサイクリン系薬剤では 0%(0/2 例)、5-フルオロウラシル(5-FU)系薬剤では 25%(1/4 例)、シクロフォスファミド(CPA)では 0%(0/3 例)であった。」

- 2) 進行・再発乳癌患者を対象とした前期第Ⅱ相臨床試験(評価資料ト-1、試験番号 J015151)の記載(審査報告書 31 ページ、上から 10 行目)を以下のように訂正する。

尿酸上昇、尿素窒素上昇、倦怠感及び体重減少各 3 例(13.0%)であった。

- 3) 進行・再発乳癌患者を対象とした前期第Ⅱ相臨床試験(評価資料ト-1、試験番号 J015151)の記載(審査報告書 31 ページ、上から 14 行目)を以下のように訂正する。

皮膚落屑、口囲皮膚炎、紅斑、皮膚疾患、下痢、口内炎、口唇炎、ヘモグロビン減少、リンパ管炎、発熱、浮腫、LDH 上昇及びヘマトクリット減少各 1 例(4.3%)であった。

- 4) 前治療 1 レジメンまでの進行・再発乳癌患者を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験(評価資料ト-3、試験番号 J015154)の記載(審査報告書 32 ページ、上から 5 行目)を以下のように訂正する。

「術後補助療法のみの場合を除き、前化学療法で用いられた薬剤別に本剤の奏効率を比較すると、アントラサイクリン系薬剤では 14.3%(1/7 例)、5-FU 系薬剤では 11.1%(1/9 例)、CPA では 25%(1/4 例)であった。」

- 5) 前治療 1 レジメンまでの進行・再発乳癌患者を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験(評価資料ト-3、試験番号 J015154)の記載(審査報告書 32 ページ、上から 13 行目)を以下のように訂正する。

有害事象のため、本剤が休薬もしくは減量された症例は 10 例、中止された症例は 3 例であった。

- 6) 前治療 1 レジメンまでの進行・再発乳癌患者を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験(評価資料ト-3、試験番号 J015154)の記載(審査報告書 32 ページ、下から 19 行目)を以下のように訂正する。

かぜ症候群、直接ビリルビン上昇及びヘモグロビン減少各 5 例(10.0%)であった。

- 7) ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(評価資料ト-4、試験番号 J015155、公表論文はなし)の記載(審査報告書 33 ページ、下から 5 行目)を以下のように訂正する。

血清アルブミン低下 12 例(20.0%)、尿沈査異常、発熱及び血清 Na 低下各 11 例(18.3%)、口内炎、体重減少及び血清 Ca 低下及びヘマトクリット値減少各 10 例(16.7%)、頭痛、嘔気、便秘及び尿蛋白陽性 8 例(13.3%)、かぜ症候群、腰痛及び血小板減少各 7 例(11.7%)並びに咳嗽及び単球増多各 6 例(10.0%)であった。

- 8) 「審査センターにおける審査内容、(4)安全性について、②手足症候群について」の項(審査報告書 41～42 ページ)では、「手足口症候群」と記載されているが、「手足症候群」の誤記である。

平成 14 年 5 月 29 日

医薬局審査管理課

審査報告書(2)

[販売名] ゼローダ錠 300
[一般名] カペシタビン
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 1 月 16 日

[審査結果]

審査報告(1)について下記の訂正を行う。なお、訂正に伴う審査結果の変更はない。

・p31 上から4行目「有害事象は 23 例中 21 例(91.3%)244 件に認められ、」を「有害事象は 23 例中 21 例(91.3%)246 件に認められ、」と訂正する。

・p32 上から 17 行目「有害事象は 50 例全例に 666 件認められ、このうち副作用とされたものは 50 例(100%)539 件であった。」を「有害事象は 50 例全例に 671 件認められ、このうち副作用とされたものは 50 例(100%)544 件であった。」と訂正する。

・p33 下から 11 行目「有害事象は 60 例全例に 846 件認められ、」を「有害事象は 60 例全例に 879 件認められ、」と訂正する。

・p41 上から 9 行目「本剤との因果関係が否定できない有害事象は 187 例中 174 例(93.0%)1814 件認められ、患者毎の最高グレードは Grade1 32 例(17.1%)、Grade2 65 例(34.8%)、Grade3 66 例(35.3%)、Grade4 11 例(5.9%)であった。」を「本剤との因果関係が否定できない有害事象は 187 例中 174 例(93.0%)1844 件認められ、患者毎の最高グレードは Grade1 31 例(16.6%)、Grade2 66 例(35.3%)、Grade3 66 例(35.3%)、Grade4 11 例(5.9%)であった。」と訂正する。

・p41 上から 16 行目「副作用の内訳は手足症候群 97 例(51.9%)、赤血球減少 71 例(38.0%)、白血球減少 63 例(33.7%)、リンパ球減少 61 例(32.6%)、総ビリルビン上昇 54 例(28.9%)、悪心 53 例(28.3%)、GOT(AST)上昇 52 例(27.8%)、食欲不振 51 例(27.3%)、下痢及び ALP 上昇各 39 例(20.9%)、GPT(ALT)上昇 37 例(19.8%)、血糖値上昇 31 例(16.5%)、口内炎 28 例(15.0%)、尿沈査異常 22 例(11.8%)、嘔吐及び発熱各 21 例(11.2%)、全身倦怠感 20 例(10.7%)等であった。」を「手足症候群 97 例(51.9%)、赤血球減少 72 例(38.5%)、白血球減少 63 例(33.7%)、リンパ球減少 61 例(32.6%)、総ビリルビン上昇 54 例(28.9%)、悪心 53 例(28.3%)、GOT(AST)上昇 54 例(28.9%)、食欲不振 51 例(27.3%)、下痢 39 例(20.9%)、GPT(ALT)上昇及び ALP 上昇各 37 例(19.8%)、血糖値上昇 31 例(16.6%)、口内炎 28 例(15.0%)、尿沈査異常 23 例(12.3%)、嘔吐及び発熱各 21 例(11.2%)、全身倦怠感 22 例(11.8%)等であった。」と訂正する。

・p41 上から 25 行目「副作用発現のため本剤の休薬もしくは減量を必要とした症例は 41 例(21.9%)に認められた。28 例が休薬を要し、うち 25 例が手足症候群によるものであった。」を「副作用発現のため本剤の休薬もしくは減量を必要とした症例は 41 例(21.9%)に認められた。28 例

が休薬を要し、うち 26 例が手足症候群によるものであった。」と訂正する。

・p42 下から 14 行目「総発現件数の 7.3%(6/82 件)において本剤の休薬・減量を必要とし、投与が中止されたのは 2 件であった。総発現件数の 84.1%(69/82 件)で症状の消失もしくは軽快が確認されたが、軽快、消失までの日数中央値は、それぞれ 42 日(7~203 日)、98 日(56~311 日)であった。また、リンパ球減少が発現するまでの日数中央値は 57 日(7~441 日)、コース数中央値は 2.5 コース(1~15 コース)であった。本剤の休薬・減量を必要としたのは総発現件数の 1.1%(1/92 件)であった。」を「総発現件数の 7.1%(6/84 件)において本剤の休薬・減量を必要とし、投与が中止されたのは 2 件であった。総発現件数の 84.5%(71/84 件)で症状の消失もしくは軽快が確認されたが、軽快、消失までの日数中央値は、それぞれ 42 日(7~204 日)、99 日(57~312 日)であった。また、リンパ球減少が発現するまでの日数中央値は 56.5 日(7~441 日)、コース数中央値は 2 コース(1~14 コース)であった。本剤の休薬・減量を必要としたのは総発現件数の 1.1%(1/92 件)であった。」と訂正する。