

衛研発第 2513 号
平成 15 年 4 月 1 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] ユーゼル錠 25mg*、ロイコボリン錠 25mg**

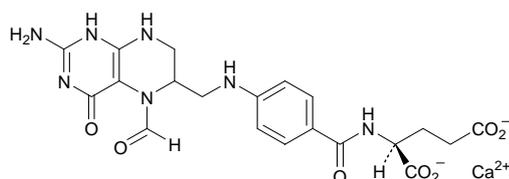
[一般名] ホリナートカルシウム

[申請者] 大鵬薬品工業株式会社*、日本ワイスレダリー株式会社**

[申請年月日] 平成 13 年 10 月 25 日*、平成 13 年 10 月 24 日**

[申請区分] 1 - (4),(6)新効能、新用量医薬品

[化学構造式]



分子式：C₂₀H₂₁CaN₇O₇

分子量：511.50

[化学名]

英名：Monocalcium *N*-{4-[(2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxopteridin-6-yl)methylamino]benzoyl}-L-glutamate

日本名：モノカルシウム *N*-{4-[(2-アミノ-5-ホルミル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキソプテリジン-6-イル)メチルアミノ]ベンゾイル}-L-グルタメート

[特記事項] 特になし

[審査担当部] 審査第一部

[販売名] ユーエフティ、ユーエフティE顆粒

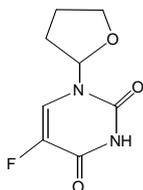
[一般名] テガフルル・ウラシル

[申請者] 大鵬薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 10 月 25 日

[申請区分] 1 - (6)新用量医薬品

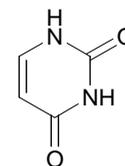
[化学構造式]



テガフルル

分子式：C₈H₉FN₂O₃

分子量：200.17



ウラシル

C₄H₄N₂O₂

112.09

[化学名]

英名：5-Fluoro-1-[(RS)-tetrahydrofuran-2-yl]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
2,4(1*H*,3*H*)-pyrimidinedione

日本名：5-フルオロ-1-[(RS)-テトラヒドロフラン-2-イル]ピリミジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン
2,4(1*H*,3*H*)-ピリミジンジオン

[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 4 月 1 日作成

[販売名] ユーゼル錠 25mg*、ロイコボリン錠 25mg**
[一般名] ホリナートカルシウム
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社*、日本ワイスレダリー株式会社**
[申請年月日] 平成 13 年 10 月 25 日*、平成 13 年 10 月 24 日**
[審査結果]

結腸・直腸癌に対するホリナート・テガフル・ウラシル療法の効能・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> ホリナート・テガフル・ウラシル療法
結腸・直腸癌に対するテガフル・ウラシルの抗腫瘍効果の増強
- <用法・用量> ホリナート・テガフル・ウラシル療法：
通常、成人にはホリナートとして 75mg を、1 日 3 回に分けて(約 8 時間ごとに)、テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。
テガフル・ウラシル配合剤の投与量は、通常、1 日量として、テガフル 300 ~ 600mg 相当量(300mg/m²を基準)を 1 日 3 回に分けて(約 8 時間ごとに)、食事の前後 1 時間を避けて経口投与する。
以上を 28 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。
- <承認条件> 結腸・直腸癌に対するホリナート・テガフル・ウラシル療法の有効性及び安全性の更なる明確化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。

[販売名] ユーエフティ、ユーエフティ E 顆粒
[一般名] テガフル・ウラシル
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 10 月 25 日
[審査結果]

結腸・直腸癌に対するホリナート・テガフル・ウラシル療法の効能・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> テガフル・ウラシル通常療法

次の疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解:

頭頸部癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、
前立腺癌、子宮頸癌

ホリナート・テガフル・ウラシル療法

結腸・直腸癌

<用法・用量> テガフル・ウラシル通常療法

通常、1日量として、テガフル 300～600mg 相当量を1日2～3回に分割経口投与する。子宮頸癌については通常、1日量として、テガフル 600mg 相当量を1日2～3回に分割経口投与する。他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合は上記に準じて投与する。

ホリナート・テガフル・ウラシル療法

結腸・直腸癌に対して通常、1日量として、テガフル 300～600mg 相当量 (300mg/m²を基準)を1日3回に分けて(約8時間ごとに)、食事の前後1時間を避けて経口投与する。

ホリナートの投与量は通常、成人にはホリナートとして75mgを、1日3回に分けて(約8時間ごとに)、テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。

以上を28日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

<承認条件> 結腸・直腸癌に対するホリナート・テガフル・ウラシル療法の有効性及び安全性の更なる明確化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(1)

平成 15 年 1 月 21 日作成

1. 品目の概要

- [販売名] ユーエルブイ錠 25mg*、ロイコボリン錠 25mg**
- [一般名] ホリナートカルシウム
- [申請者] 大鵬薬品工業株式会社*、日本ワイスレダリー株式会社**
- [申請年月日] 平成 13 年 10 月 25 日*、平成 13 年 10 月 24 日**
- [剤形・含量] 錠剤・1錠中ホリナートカルシウム 27mg を含有
- [申請時の効能・効果] ホリナート・テガフル・ウラシル療法
結腸・直腸癌に対するテガフル・ウラシルの抗腫瘍効果の増強
- [申請時の用法・用量] ホリナート・テガフル・ウラシル療法：
通常、成人にはホリナートとして 75mg を、1 日 3 回に分けて(約 8 時間ごとに)、
テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。
テガフル・ウラシル配合剤の投与量は、通常、1 日量として、テガフル 300
~ 600mg 相当量(300mg/m²を基準)を 1 日 3 回に分けて(約 8 時間ごとに)、
食事の前後 1 時間を避けて経口投与する。
以上を 28 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 クールとして
投与を繰り返す。
- [特記事項] なし

- [販売名] ユーエフティ、ユーエフティ E 顆粒
- [一般名] テガフル・ウラシル
- [申請者] 大鵬薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 10 月 25 日
- [剤形・含量] (ユーエフティ)カプセル剤・1カプセル中テガフル 100mg、ウラシル 224mg を
含有
(ユーエフティ E 顆粒)顆粒剤・1g 中テガフル(腸溶)200mg、ウラシル 448mg を
含有
- [申請時の効能・効果] 頭頸部癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肺癌、
乳癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌の自覚的・他覚的症状の寛解
- [申請時の用法・用量] (下線部:今回追加)
通常、1 日量として、テガフル 300 ~ 600mg 相当量を 1 日 2 ~ 3 回に分割経
口投与する。子宮頸癌については通常、1 日量として、テガフル 600mg 相
当量を 1 日 2 ~ 3 回に分割経口投与する。他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合
は上記に準じて投与する。
ホリナート・テガフル・ウラシル療法の場合：
結腸・直腸癌に対して通常、1 日量として、テガフル 300 ~ 600mg 相当量
(300mg/m²を基準)を 1 日 3 回に分けて(約 8 時間ごとに)、食事の前後 1 時
間を避けて経口投与する。

ホリナートの投与量は通常、成人にはホリナートとして75mgを、1日3回に分けて(約8時間ごとに)、テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。

以上を28日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

[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

本申請は、結腸・直腸癌に対するホリナート・テガフル・ウラシル療法(以下UFT/LV療法)の導入を目的として、ホリナートカルシウム(以下LV)について25mg錠を新効能・効果及び新用法・用量として申請し、テガフル・ウラシル(以下UFT)について用法・用量を追加する承認事項一部変更承認申請である。

LVは、葉酸誘導体であり、筋肉注射用製剤(販売名:筋注用ロイコボリン)が1962年に「葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減」の効能・効果で承認されている。その後、1984年にメトトレキサート・ロイコボリン救援療法、1991年にメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法に対する用法・用量が追加されている。LVのうち、生物活性を示す立体異性体の1体(一般名:レボホリナートカルシウム、以下LV)を成分とする静脈注射用製剤(販売名:アイソボリン注25mg)が、1999年に「胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」の効能・効果で承認されている。経口剤については、LV5mg錠(販売名:ロイコボリン錠5mg)が、1991年に「葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減」の効能・効果で承認されている。

UFTは、5-フルオロウラシル(以下5-FU)のプロドラッグであり、主に肝臓のp450により代謝されるテガフル(以下、FT)に、5-FUの分解酵素であるdihydropyrimidine dehydrogenaseの阻害剤であるウラシルを1:4のモル比で配合した抗悪性腫瘍剤である。1983年に「胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌の自覚的・多覚的症狀の寛解」を効能・効果としてカプセル剤が承認された。1986年に「頭頸部癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌」の効能・効果が追加され、1992年に顆粒剤が剤型追加されている。

海外において、結腸・直腸癌に対するUFT/LV療法と5-FUとLVの併用療法(5-FU及びLVいずれも静脈内投与、以下5-FU/LV療法)を比較する大規模比較臨床試験が実施され、米国及びEU等で承認申請がなされた。その結果、米国では、

申請が取り下げられている。

EUでは、相互認証制度によりドイツを除くEU14か国とノルウェー及びアイスランドの16か国で2000年10月16日に承認され、その後2002年1月22日にドイツでも承認された。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

「ユーエルブイ錠25mg」及び「ロイコボリン錠25mg」は、UFTとの併用療法において、ホリナートとしての1回の投与量が25mgであることから、1回1錠の服用を目的として、本効能・効果に専用の製剤として開発がなされたものである。「ユーエフティ」及び「ユーエフティE顆粒」については、今回新たに提出された資料はない。

製剤は 混合し にて製造した素錠であり、包装に関しては、無包装の錠剤は温湿度条件下において品質の低下が認められたことから(八項参照)、PTP 包装品をアルミニウム製袋に入れることとされている。また、無包装の錠剤において光照射側の錠剤表面に着色傾向が認められたことから、アルミニウム袋から取り出された後の光に対する安定性を確保するために、遮光剤を配合した透明の無延伸ポリプロピレンフィルムを用いた PTP 包装とされている。

規格及び試験方法として、性状、確認試験(液体クロマトグラフ法(HPLC 法)、紫外可視吸収スペクトル)、類縁物質、含量均一性試験、溶出試験及び定量法(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、類縁物質に関して、類縁物質 G については、「含量が少なく安定性試験において増加が認められないことから個別に設定せず、その他の類縁物質(合計)に加えることとした」という実測値をふまえた規格設定をしているが、類縁物質 H 及び F については製造元の原薬の規格に基づいて設定している等、規格設定のロジックが明確でないこと、また、類縁物質 A 及び D

については、規格設定されている類縁物質よりも含量が多いにもかかわらず、規格設定されておらず、類縁物質 B 及び C についても、保存中に量の増加が認められているにもかかわらず、規格設定されていないことから、個々の類縁物質の規格設定の必要性を再度検討するよう求めた。申請者は、類縁物質の規格全体を見直し、その設定根拠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。

また、含量の規格の設定根拠を「製造時のばらつき」という不明瞭な理由をもちいて説明していることから、規格値の妥当性について実測値等を踏まえ再度検討するよう求めたところ、規格値が改められ、審査センターはこれを了承した。

八. 安定性に関する資料

製剤について、長期保存試験(25 /60%RH/暗所/PTP 包装 + アルミニウム製袋/12 カ月)、加速試験(40 /75%RH/暗所/PTP 包装 + アルミニウム製袋/6 カ月)及び苛酷試験(温度:50 /暗所/褐色ガラス瓶(閉栓)/3 カ月、温湿度:40 /75%RH/暗所/褐色ガラス瓶(開栓)/6 カ月、光:25 /60%RH/1,000Lux(D65 ランプ)/ガラスシャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバー)あるいは PTP 包装/121 万 Lux)が実施された。苛酷試験の結果、光に対して変色、温度に対して類縁物質の増加、温湿度に対して類縁物質及び水分の増加並びに硬度の低下を認めしたが、PTP 包装 + アルミニウム製袋の包装形態における長期保存試験の結果、すべての試験項目について変化は認められなかった。また、加速試験の結果、類縁物質の増加が認められたものの、規格値の範囲内であり、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。以上より、申請者は製剤の有効期間を暫定的に遮光、気密容器で 1 年間とし、審査センターはこれを了承した。なお、長期保存試験は継続中である。

審査センターは、申請書の製造方法欄に「包装されたもの又は素錠を輸入し」と記載されていたが、製剤設計の項には「無包装の錠剤は温湿度条件下において若干の品質の劣化が認められた…」及び「無包装の錠剤は光照射条件下において…着色傾向が認められた…」と記載されていたことから、輸入過程での包装形態を示すとともに、安定性をどのように担保しているか説明するよう求めた。これに対し、申請者は、「包装されたもの」とは 包装 を指し、

の に詰めて輸入する予定であり、この包装形態では %RH 下
において 万 Lux まで安定であることを確認している 「素錠」の場合には
に充填した錠剤を に詰めて輸入する予定であり、この形態は
用や 用のサンプルとしての輸入実績があり、受入時及び試験開始時に錠剤
の品質試験を行い、品質に問題のないことを確認している どちらの包装形態であっても輸送
テストを行い品質を確認する予定であると回答したことから、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

今回提出された新たな資料としては、マウスおよびラットを用いた LV、I-LV の単回経口投与毒性試験およびラットを用いた I-LV と UFT の併用単回経口毒性試験、併用反復投与経口毒性試験がある。

単回経口投与毒性試験でマウスおよびラットとも概略の致死量は LV で 5000mg/kg、I-LV で 2500mg/kg 以上と判定されている。なお単回静脈内投与のそれはマウス、ラットで LV は 500 ~ 860mg/kg、I-LV は 500 ~ 720mg/kg、イヌで 500mg/kg 以上であった(レボホリナートカルシウム「レダリー」及びアイソボリン注 25mg(以下、I-LV 注)承認申請資料)。

併用単回投与毒性試験では UFT 単独群および I-LV 併用群で死亡動物が認められたが、一般状態に併用による差異を認めず、I-LV の用量(10 ~ 300mg/kg)間にも相関は認められていない。

併用反復投与試験の投与期間は UFT で骨髄抑制が予想される2週間と精巢での毒性発現が予測される6週間投与で行われ、UFT 濃度は臨床用量の3倍、I-LV 濃度は臨床用量の 20 ~ 200 倍を投与している。2週間投与の雌雄および6週間投与の雌では併用によると思われる毒性増強作用は認められず、UFT 単独投与と同様な所見であった。しかし、6週投与の雄では併用投与により血液学的検査値、血液生化学的検査値、胸腺重量の低値が UFT 単独群と比べ強く毒性発現している。UFT81mg/kg/日と I-LV300mg/kg/日併用投与で行ったトキシコキネティクス試験(非 GLP)で血漿中濃度を比較すると、初回投与後では併用投与による影響は見られないが、14 回(2 週間)投与後では併用により FT, 5-FU, ウラシルの Cmax が UFT 単独投与と比べ 121%, 155%, 128%に増加した。また、I-LV 単独群と比較すると併用群で 5-CH₃-THF 濃度が Cmax で 142%、Tmax で 200%、AUC₀₋₈ で 162%増加した。

今般の申請では、UFT/LV 療法として LV の経口錠が用いられているが、UFT 併用の毒性を検討した試験については、I-LV が用いられている点に関して、審査センターは LV を用いた併用試験を実施することが望ましいと考えているが、今回実施されたマウスおよびラットを用いた LV、I-LV の単回経口投与毒性試験及びマウス、ラット及びイヌを用いた LV、I-LV の単回静脈内投与毒性試験並びにラット及びイヌを用いた LV、I-LV の反復静脈内投与毒性試験(I-LV 注承認申請資料)の結果から、LV と I-LV の間で毒性の発現に大きな差が見られないことから、今回の提出された試験で評価は可能であり、あらためて UFT と LV の併用試験を実施する必要はないと判断した。

審査センターは併用投与で毒性発現が増強し TK 試験の結果が一致していることより、併用投与時のヒトに対する毒性発現の可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は I-LV 単独群と比較して併用群では 5-CH₃-THF の濃度が増加し、体重、摂餌量、血小板数およびリンパ器官に対する毒性発現の増強を認めた。しかし、I-LV は 5-FU の分解酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼには作用せず、分解酵素の阻害による血漿中 5-FU 濃

度の上昇は考えられない、さらに /LV の生体内代謝経路に 5-FU が直接関与する可能性もないと推察している。ラットの薬物動態試験(添付資料へ-1)での併用試験で血中濃度の上昇は認めていない。また、/LV の併用によって UFT の毒性が増強したことに関し、/LV の濃度に依存しなかった理由は吸収飽和(へ項総括)が考えられ、UFT の毒性増強は一義的な血漿中薬物濃度の上昇によって発現したものではなく、薬効機序と同様に三者複合体(/LV の還元型葉酸、5-FU の活性代謝物フルオロデオキシウリジナーリン酸およびチミジル酸シンターゼ)形成とその安定化増大によって発現された可能性が高い。しかし、5-FU およびウラシルの主要排泄経路は肝臓、/LV のそれは腎臓であるが、併用投与により排泄遅延が生じた結果、血漿中濃度が上昇した可能性は否定できない。臨床試験 014 試験での(添付資料ト-4)併用投与を行った 28 日間反復投与でも血漿中濃度の増加は認めていない。ラットでの併用試験の用量は臨床用量の UFT で3倍、/LV で 400 倍に相当するが、ヒトの同用量での 15 日目の FT, 5-FU, 5-CH₃-THF の AUC は 56, 0.27, 3.70 μg·h/mL でラット 14 日目のそれは 191, 2.32, 2.75 μg·h/mL で 5-CH₃-THF 血漿中濃度はラットとヒトで近似していた。以上の結果より併用投与において UFT による毒性発現を増強する可能性は低いと考えられる。

審査センターは併用投与で /LV の増量によっても毒性が増強しないことは確認できたが、UFT および /LV 併用投与で単独投与に比べ毒性が増強する可能性は否定できず、他の UFT 療法と同様十分に患者の状態を観察し、異常が認められた場合は投与を中止し適切な処置を取ることを添付文書に記載させることで了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本試験において、培養細胞を用いた試験の LV 及び 5-メチルテトラヒドロ葉酸(5-MTHF)の濃度は、生物活性を有する /体の濃度で記載されている。また、UFT の濃度は FT 含量、LV 濃度はホリナート含量として示されている。UFT と LV を併用した場合の一般薬理試験は実施されていない。

1. 提出された資料の概略(効力を裏付ける試験)

(1) *in vivo* における抗腫瘍効果

UFT の抗腫瘍効果を増強する LV の用量を調べるため、UFT(20mg/kg/日、経口投与)の抗腫瘍効果に対する LV(2.5、5、10、20、40 及び 80mg/kg/日、経口投与)の併用効果及び毒性が、それぞれ腫瘍増殖抑制率(IR、%)及び体重変化率(BWC、%)を指標として、ヒト結腸癌株 KM20C の腫瘍フラグメントをヌードマウス皮下に移植した系を用い検討された。腫瘍フラグメントを皮下移植後 10 日後に腫瘍体積が 220~240mm³ の個体に両薬剤が 1 日 1 回 9 日間連続投与され、評価は投与開始 10 日目に行われた。その結果、IR は UFT 単剤では 53.9%であり、LV 2.5mg/kg/日併用で 61.0%、同 5mg/kg/日で 67.4%、同 10mg/kg/日以上では 68.0%~70.9%であったことから、LV の増強作用は 5mg/kg/日でほぼ飽和したと申請者は考察している。なお、腫瘍体積は UFT 単剤投与に比べ 5mg/kg/日の LV の併用で有意に減少し(p=0.01)、BWC については、いずれの群も有意差がみられなかったとされている。なお、本試験の UFT の投与量は併用試験に関する報告(癌と化学療法 18:1645-1650, 1991、Anticancer Res 17:157-164, 1997)から 20mg/kg/日とし、LV の投与量はヒトの臨床試験で用いた 75mg/body/日(ヒトの体表面積を 1.5m² とした場合、50mg/m²/日)をマウスの投与量に換算した用量 16.7mg/kg/日(1mg/kg=3mg/m²)に近似した 20mg/kg/日を元にし、公比 2 として 2.5 から 80mg/kg と設定したと申請者は説明している。

ヒト結腸癌細胞株(KM20C、KM12C及びCo-3)の腫瘍フラグメントをヌードマウス皮下に移植した系を用いて、これらの結腸癌細胞株に対するUFT(20mg/kg/日、経口投与)の抗腫瘍効果におけるLV(20mg/kg/日、経口投与)の併用効果及び毒性が、IR及びBWCを指標として、上記試験と同様に検討された。その結果、UFT単独投与群及び併用群ではいずれも有意な腫瘍増殖抑制効果を示し、単剤投与時のIRはそれぞれの結腸癌細胞株で53.9、49.7及び29.1%、併用時のIRはそれぞれ69.8、67.0及び43.6%であり、単剤投与時に比べ併用時の抗腫瘍効果が増強されたが、BWCには有意な差は認められなかったとされている。以上から、本剤は検討した3種類の結腸癌細胞株において、LVの併用により有意にUFTの抗腫瘍効果が増強されたと申請者は考察している。

申請者は、効力を裏付ける試験においてUFTの抗腫瘍効果の増強作用を示したLVの投与量の妥当性について、KM20Cをヌードマウスの皮下移植した系による試験においては、LV2.5mg/kg/日の併用からUFTの腫瘍増殖抑制効果が増強され、5mg/kg/日の併用でその併用効果は既に飽和していると考えられ、この濃度を体表面積あたりに換算すると7.5~15mg/m²であり、臨床用量(25mg/body=1.5~2m²)とほぼ同程度であると考察している。

(2) *in vitro*における抗腫瘍効果の検討

LV及び5-MTHFによる5-FUの腫瘍細胞増殖抑制作用を検討するため、5-FU(0.4µM)、LV(24nM)、5-MTHF(4nM)、5-FU(0.4µM)+LV(1.5、3、6、12及び24nM)及び5-FU(0.4µM)+5-MTHF(0.25、0.5、1、2及び4µM)をCOLO205細胞(500個/ウエル、播種翌日)に加え、培養6日目の細胞の生細胞数が比色法(テトラゾリウム塩を使用)により比較された。その結果、5-FU単独群及び併用群はいずれも有意な細胞増殖抑制作用を示し、5-FUと併用した場合にLVは6nM以上で、5-MTHFは1µM以上でFU単剤より有意に細胞増殖抑制効果を示したとされている。なお、LVは6nMで、5-MTHFは2nMで効果がプラトーになった。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、UFTとの併用におけるLVの作用機序について、作用機序の項を新たに設け、文献を引用し説明することを求めた。

申請者は、5-FUの主な抗腫瘍効果の作用機序はチミジン合成酵素(TS)の阻害に起因するDNA合成阻害及び5-FUの代謝物がRNAに取り込まれることによるRNA機能障害と考えられており、前者は5-FUの活性代謝物である5-fluoro-2'-deoxyuridine monophosphate(FdUMP)がTS及び5, 10-methylene tetrahydrofolate (5,10-methylene THF)と三者複合体を形成し、TS阻害に起因するチミジル酸の枯渇の結果、DNA合成を抑制するが、LVによる5-FUの抗腫瘍効果増強作用は、LV投与によりLVの代謝物である5,10-methylene THFの濃度が上昇することにより三者複合体形成率が高くなり、TS阻害を増強することによる(J Biol Chem 263:14402-14409,1988)と説明し、さらに、その機序の詳細を文献を引用して説明した。審査センターは以上の回答を了承した。また、提出された資料からUFTの腫瘍増殖抑制作用のLVによる増強作用は示唆されていると考える。

審査センターは、5-FU/LV併用とUFT/LV併用の場合の有効性の比較が示されていないことについて、説明を求めた。申請者は、今般の承認申請資料には含めなかったが、5-FU/LV併用とUFT/LV併用を比較した試験を 年より2つ実施しているとして、以下のように説明した。

マウス結腸癌細胞株 colon26 をヌードマウス皮下に移植した系を用い、1日3回5-FU又はUFT14mg/kgを単独使用あるいはLV100mg/kgと併用した結果(いずれも経口投与)、両薬剤

とも単剤群に比較して併用群に有意な抗腫瘍効果の増強がみられ(癌と化学療法 18:1645-1650, 1991)、また、ヒト大腸癌 KM20 を用いた同様の検討においても、5-FU(24.0 又は 20.0mg/kg)又は UFT(16.7 又は 20.0mg/kg)を単独使用又は /LV(50mg/kg)と併用した結果(いずれも1日1回、経口投与)、UFT の抗腫瘍効果は 5-FU と同様に /LV で増強された(Anticancer Res 17:157-164, 1997)。実際には、上記2試験を実施後、海外において実施された大規模試験の結果から 5-FU/LV 療法に対して UFT/LV 療法の有効性が非劣性であることが明らかになったため、承認申請資料中には今般実施した臨床試験実施後に実施した UFT/LV 併用試験(年 月より実施)成績のみを提出した。

審査センターは、効力を裏付ける試験の検討により、申請する医薬品が薬理学的にどのような位置付けにあるのかを明確にする必要があり、既承認の同種・同効薬又は薬理学的に類似の薬物との比較(作用のプロフィール、効力比)等に留意することが試験の実施と資料のまとめに際し必要とされていること、また、薬効を裏付ける試験において UFT は 20mg/kg の固定用量でのみ検討されていることを踏まえると、これらの試験成績が薬効を裏付ける試験の用量設定を補足するものとも考えられることから、提示された比較試験成績を承認申請資料に含めることを申請者に求めた。申請者は、当該比較試験成績を参考資料(参ホ-1 及び 2)として、承認申請資料に含めると回答した。

審査センターは、UFT と LV は併用薬ではあるが、作用機序に示されているように LV 投与により LV の代謝物である 5,10-methylene THF の濃度が上昇することにより三者複合体(FdUMP と TS 及び 5,10-methylene THF)の形成率が高くなり TS 阻害を増強するため、作用の増強と共に毒性も高くなる可能性が考えられることから、併用時の一般薬理試験が必要であると考え。しかし、*in vivo* 試験において UFT と LV 併用時における体重への影響のみが検討され、併用時の一般薬理試験が実施されていないため、その妥当性について、申請者に説明を求めた。申請者は、UFT 承認申請時及び /LV 注承認申請時の資料をもとに、以下のように説明した。UFT の一般薬理作用として、291.6(FTとして 90.0)mg/kg 以上の経口投与で尿量の増加、尿 pH の上昇、尿蛋白量の増加及び尿中電解質(Na⁺、K⁺、Cl⁺)の排泄増加、874.8(270.0)mg/kg 以上の経口投与で鎮静作用、正常体温低下、消化管輸送能抑制及び血中グルコースの増加、1749.6(540.0)mg/kg の経口投与でチオペンタール麻酔時間延長が観察され、32.4(10.0)mg/kg 以上の静脈内投与で呼吸抑制、血圧低下、心拍数の増加及び動脈血流量の増加がいずれも軽度であるが認められている。LV については、/LV 100mg/kg を静脈内投与しても中枢神経系、平滑筋、自律神経系、肝・腎機能及び呼吸循環器系に対して何ら影響は認められていない。また、今般実施したマウスを用いた単回投与毒性試験においては、併用による毒性増強は認められていない(二項参照)。さらに、ラットを用いた薬物動態においても、UFT 及び /LV 併用投与は各々の単独投与に比較して、血漿中の FT、ウラシル、5-FU 及び /LV の濃度に明らかな差異は認められなかった(へ項参照)。以上から、LV 併用により UFT の一般薬理作用が増強される可能性は極めて低いと考えられたことから、併用時の一般薬理試験は実施しなかった。

審査センターは、ラットを用いた単回経口投与毒性試験においては UFT が単独で 1393.2mg/kg 投与されており、単独投与時に死亡が見られるほどの高用量であり、/LV(10、30、100 及び 300mg/kg)の併用時における毒性増強の有無を観察するために適切な系とは言い難いと考え。一方、ラットを用いた 2 週間又は 6 週間反復経口投与試験においては、UFT は 81mg/kg(臨床投与量の 3 倍程度)が投与され(単剤での死亡例なし)、/LV(30、100 及び

300mg/kg、300mg/kg 単剤では毒性はほとんどみられない。)との併用により、UFT 単剤投与で観察される細胞増殖抑制に関連した毒性、骨髄、リンパ器官等の毒性変化が増強されることが明らかになっている(*I*-LV 100mg/kg 併用で 1 例死亡)。これらの変化は軽度とされているが、6 週間投与では併用群の体重減少が単剤群に比較して大きく、併用投与が長期に及べば UFT 単剤投与と比較して併用投与では毒性が増強する可能性は否定できない(二項参照)。以上のことから、一般薬理試験において、適切な用法・用量を設定の上で併用時の作用について検討すべきであったと考える。しかし、他の UFT 療法と同様十分に患者の状態を観察し、異常が認められた場合は投与を中止し適切な処置を取ることを添付文書に記載させることとしたことから(二項参照)、今般はこれ以上の成績を要求する必要はないと判断した。

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) 動物における薬物動態

雄ラットに ^3H 標識した *I*-LV10 mg/kg を単独又は UFT25 mg/kg と併用で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、1 日目投与後の単独及び併用投与における血漿中放射能濃度の C_{max} はそれぞれ 0.23 及び 0.22 $\mu\text{g eq./mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-8\text{hr}}$ はそれぞれ 1.30 及び 1.47 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であり、14 日目投与後の単独及び併用投与において、血漿中放射能濃度の C_{max} はそれぞれ 0.24 及び 0.25 $\mu\text{g eq./mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-8\text{hr}}$ はそれぞれ 1.50 及び 1.62 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、1 日目投与後の単独及び併用投与において、血漿中 FT 濃度の C_{max} はそれぞれ 17.486 及び 18.588 $\mu\text{g/mL}$ 、血漿中 5-FU 濃度の C_{max} はそれぞれ 0.345 及び 0.406 $\mu\text{g/mL}$ 、血漿中ウラシル濃度の C_{max} はそれぞれ 13.116 及び 13.317 $\mu\text{g/mL}$ であり、血漿中 FT 濃度の $\text{AUC}_{0-8\text{hr}}$ はそれぞれ 104.78 及び 105.85 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、血漿中 5-FU 濃度の $\text{AUC}_{0-8\text{hr}}$ はそれぞれ 0.83 及び 0.84 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、血漿中ウラシル濃度の $\text{AUC}_{0-8\text{hr}}$ はそれぞれ 22.35 及び 22.07 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。一方、14 日目投与後の単独及び併用投与において、血漿中 FT 濃度の C_{max} はそれぞれ 17.392 及び 20.196 $\mu\text{g/mL}$ 、血漿中 5-FU 濃度の C_{max} はそれぞれ 0.251 及び 0.248 $\mu\text{g/mL}$ 、血漿中ウラシル濃度の C_{max} はそれぞれ 9.558 及び 10.040 $\mu\text{g/mL}$ であり、血漿中 FT 濃度の $\text{AUC}_{0-8\text{hr}}$ はそれぞれ 110.41 及び 121.02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、血漿中 5-FU 濃度の $\text{AUC}_{0-8\text{hr}}$ はそれぞれ 0.76 及び 0.67 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、血漿中ウラシル濃度の $\text{AUC}_{0-8\text{hr}}$ はそれぞれ 18.64 及び 16.74 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。以上の結果より、申請者は、単独及び併用投与において *I*-LV 及び UFT の蓄積性は認められず、*I*-LV 及び UFT は、それぞれの体内動態に相互に影響を及ぼさないものと考察している。

(2) ヒトにおける薬物動態

米国にて進行再発結腸・直腸癌患者 18 名を 3 群に分け、各 6 名の患者に UFT 100 mg、200 mg、400 mg を LV25mg(固定)と同時に経口単回投与した試験(014 試験;添付資料ト-4)において、投与後の FT、ウラシル及び 5-FU の血漿中濃度は UFT のいずれの投与量においても、最高血中濃度到達時間(T_{max})は約 1 時間であった。FT の UFT 100 mg、200 mg 及び 400 mg 投与時の C_{max} はそれぞれ 3178、6586 及び 12795 ng/mL 、 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ はそれぞれ 17762、39035 及び 107716 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、半減期($t_{1/2}$)は 5.9 ~ 8.4 時間であった。ウラシルの UFT 100 mg、200 mg 及び 400 mg 投与時の C_{max} はそれぞれ 704、3754 及び 8754 ng/mL 、 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ はそれぞれ 496、2640 及び 11875 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、 $t_{1/2}$ は 0.4 ~ 0.5 時間であった。また、5-FU の UFT 100 mg、200 mg 及び 400 mg 投与時の C_{max} はそれぞれ 41、

215 及び 373 ng/mL、 AUC_{0-24hr} はそれぞれ 32、172 及び 690 ng·h/mL であった。5-FU の $t_{1/2}$ は算出されていないが、見かけ上ウラシルの消失推移と同様であり、申請者はウラシルが 5-FU のジヒドロピリミジン脱水素酵素 (DPD) による代謝を競合的に阻害することを示唆する結果と考察している。一方、LV は経口投与後 2 時間で C_{max} (402 ng/mL) に達し、 AUC_{0-24hr} は 4029 ng·h/mL であり、 $t_{1/2}$ は 10.3 時間であった。代謝物 5-MTHF は LV の投与後 2.5 時間で C_{max} (345 ng/mL) に達し、 AUC_{0-24hr} は 1741 ng·h/mL であった。UFT の用量比に対して、FT の C_{max} は UFT の 100 ~ 400mg の範囲で用量に対して線形であったが、FT の AUC_{0-24hr} 、ウラシル及び 5-FU の C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は UFT の用量の増加率以上の上昇が見られた。さらに、本試験においては、UFT 300mg/m²/日及び LV 75mg/日を 1 日 3 回に分割し、連日投与したときの 8、15 及び 28 日目の薬物動態パラメータについて検討されている。FT、ウラシル及び 5-FU の血漿中濃度推移は 8、15 及び 28 日目でほぼ同様の推移を示したことから、8 日目で定常状態に達し、28 日間投与で蓄積は生じないものと申請者は考えている。一方、LV や 5-MTHF においても C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-8hr} は 8、15 及び 28 日目でほぼ同じ値であったが、 C_{max} は単回投与時と比較して反復投与時で高い値を示し、28 日目の LV 及び 5-MTHF の C_{max} は、それぞれ 684 及び 634 ng/mL であった。また、28 日目において、LV 及び 5-MTHF の血漿中濃度推移のトラフである 8 時間値は比較的高かった (LV:399ng/mL、5-MTHF:312 ng/mL)。UFT/LV 連日投与後の 8、15 及び 28 日目の測定結果に関して、5-FU とウラシルの患者間での変動係数は、FT、LV 及び 5-MTHF の患者間の変動係数に比べ高かった。また、FT、LV 及び 5-MTHF の変動係数は患者内と患者間ではほぼ同様であったが、5-FU とウラシルでは患者内の変動係数に比べ患者間の変動係数が高い値を示した。このことより、申請者は、FT や LV の吸収や代謝には個体間の変動はあまりみられないが、ウラシルの吸収や代謝では個体差が大きいものと考えており、血漿中 5-FU の変動が大きいことはウラシルの変動の影響によるものと考察している。

米国にて進行再発結腸・直腸癌患者 19 名に UFT 200 mg 単独、LV 30mg 単独並びに UFT 200 mg 及び LV 30mg 併用投与の切り替えの順番を変えて 6 群で実施したクロスオーバー反復投与試験 (021 試験; 添付資料ト-5) において、UFT と LV の薬物相互作用が検討されている。UFT の体内動態に及ぼす LV の影響に関して、FT の C_{max} 及び AUC_{0-8hr} には影響は認められなかったが、ウラシルの C_{max} 及び AUC_{0-8hr} の幾何平均値は、併用により単独投与群よりもそれぞれ 19.9%、25.5%低下し、5-FU の C_{max} 及び AUC_{0-8hr} の幾何平均値についても、併用により単独投与群よりもそれぞれ 35.5%、21.7%低下した。しかしこれらの差は統計学的に有意な差ではなかった。一方、LV の体内動態に及ぼす UFT の影響に関して、LV の C_{max} 及び AUC_{0-8hr} の幾何平均値は、単独群に比べて併用群でそれぞれ 14.5%及び 11.0%高く、5-MTHF の AUC_{0-8hr} の幾何平均値は単独群に比べて併用群で 18.5%低かったが、これらの差に統計学的な有意差はなかった。また、5-MTHF の C_{max} については併用による影響は認められなかった。

米国及びカナダにて進行癌患者 25 名に UFT 200 mg 及び LV 30 mg をクロスオーバーで絶食後 (10 時間) 又は高脂肪食摂食後 (5 分) に経口投与し、体内動態に対する食事の影響について検討した試験 (026 試験; 添付資料ト-6) において、FT は、 T_{max} が絶食群が 1 時間に対し摂食群が 3 時間と長く、 C_{max} の幾何平均値は絶食群に比較し摂食群で 33.3%低下したが、 AUC_{0-t} の幾何平均値には影響が認められなかった。ウラシルに関しては、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値は、絶食群に比較し摂食群でそれぞれ 71.7%及び 61.3%低下した。5-FU に関して

も、Cmax 及び AUC_{0-t}の幾何平均値は、絶食群に比較し摂食群でそれぞれ 65.6%及び 32.1%低下した。一方、LV に関しては、Cmax 及び AUC_{0-t}の幾何平均値は、絶食群に比較し摂食群でそれぞれ 52.9%及び 111%増加し、5-MTHF についても、Cmax 及び AUC_{0-t}の幾何平均値は、絶食群に比較し摂食群でそれぞれ 19.8%及び 91.1%増加した。

日米の進行再発結腸・直腸癌患者を対象に、日本側 44 名、米国側 43 名で UFT300mg/m²/日と LV75mg/日を併用した試験(ブリッジング試験;添付資料ト-3)において、初回投与後の薬物動態の民族差について検討されている。日本人での血漿中 FT 濃度は、投与後 0.3~2.0 時間に Tmax に達した後、6.5 時間の t_{1/2} で血漿中から消失し、Cmax は 9158.7ng/mL、AUC_{0-8hr} は 41063.2ng·h/mL であった。米国人での血漿中 FT 濃度は、投与後 0.3~5.0 時間に Tmax に達した後、5.4 時間の t_{1/2} で血漿中から消失し、Cmax は 5470.7ng/mL、AUC_{0-8hr} は 23857.8ng·h/mL であった。日本人における血漿中 FT 濃度の Cmax 及び AUC_{0-8hr} は米国人のそれよりそれぞれ 1.67 倍及び 1.72 倍高かった。日本人での血漿中ウラシル濃度は、投与後 0.3~2.0 時間に Tmax に達した後、0.2 時間の t_{1/2} で血漿中から消失し、Cmax は 6867.2ng/mL、AUC_{0-8hr} は 5989.5ng·h/mL であった。米国人での血漿中ウラシル濃度は、投与後 0.3~5.0 時間に Tmax に達した後、0.2 時間の t_{1/2} で血漿中から消失し、Cmax は 3409.2ng/mL、AUC_{0-8hr} は 3610.6ng·h/mL であった。日本人の血漿中ウラシル濃度の Cmax 及び AUC_{0-8hr} は米国人のそれよりそれぞれ 2.01 倍及び 1.66 倍高かった。日本人での血漿中 5-FU 濃度は、投与後 0.3~2.0 時間に Tmax に達した後、0.3 時間の t_{1/2} で血漿中から消失し、Cmax は 245.0ng/mL、AUC_{0-8hr} は 223.1ng·h/mL であった。米国人での血漿中 5-FU 濃度は、投与後 0.3~5.0 時間に Tmax に達した後、0.6 時間の t_{1/2} で血漿中から消失し、Cmax は 152.2ng/mL、AUC_{0-8hr} は 164.0ng·h/mL であった。日本人の血漿中 5-FU 濃度の Cmax 及び AUC_{0-8hr} は米国人のそれよりそれぞれ 1.61 倍及び 1.36 倍高かった。日本人での血漿中 LV 濃度は、投与後 1.5~3.0 時間に Tmax に達した後、7.0 時間の t_{1/2} で血漿中から消失し、Cmax は 473.6ng/mL、AUC_{0-8hr} は 2659.8ng·h/mL であった。米国人の血漿中 LV 濃度は、投与後 0.5~5.0 時間に Tmax に達した後、7.7 時間の t_{1/2} で血漿中から消失し、Cmax は 436.3ng/mL、AUC_{0-8hr} は 2241.2ng·h/mL であった。日本人の血漿中 LV 濃度の Cmax 及び AUC_{0-8hr} は米国人のそれよりそれぞれ 1.09 倍及び 1.19 倍高かった。日本人での血漿中 5-MTHF 濃度は、投与後 0.3~5.0 時間に Tmax に達した後、3.1 時間の t_{1/2} で血漿中から消失し、Cmax は 468.0ng/mL、AUC_{0-8hr} は 2046.7ng·h/mL であった。米国人での血漿中 5-MTHF 濃度は、投与後 0.7~9.0 時間に Tmax に達した後、3.9 時間の t_{1/2} で血漿中から消失し、Cmax は 337.8ng/mL、AUC_{0-8hr} は 1498.5ng·h/mL であった。日本人の血漿中 5-MTHF 濃度の Cmax 及び AUC_{0-8hr} は米国人のそれよりそれぞれ 1.39 倍及び 1.37 倍高かった。申請者は、投与後の血漿中 LV 濃度には民族差が認められなかったが、血漿中 FT、ウラシル、5-FU 及び 5-MTHF 濃度については民族差が認められ、いずれの血漿中濃度も日本人において高かったと判断している。ただし、臨床上的有効性及び安全性にはその薬物動態の差が影響していないと結論されている。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、全体的な安全性については民族差がないとされているものの、個々の有害事象プロフィールの民族差が薬物動態の民族差と関連していないかどうか検討を求めた。申請者は、全有害事象、一般的全身障害、心/血管障害、消化管障害、造血性/リンパ障害、代謝/栄養障害、筋/骨格系障害、神経系障害、呼吸器系障害、皮膚/付属器障害、特殊感覚障害、

尿生殖器障害、倦怠感、食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、口内炎、血色素減少、白血球減少・好中球減少、GOT・GPT 上昇、ALP 上昇、総タンパク低下、BUN 上昇及び総ビリルビン値上昇の各項目について、有害事象の有無別、Grade 別にまず日米間の平均値を比較し、日米双方で有害事象の有無で各パラメータの高低に傾向の差が見られるか否か及びグレードが悪化するに伴い薬物動態の各パラメータの動きに違いがあるか否かを考察した上で、日米双方での Grade と薬物動態との相関について、Spearman の順位相関係数を計算した。その結果、以下のように結論した。

日米間の Grade 別の比較に加えて、日米それぞれの器官分類別での有害事象の Grade と各薬物動態パラメータとの相関を見るため、Spearman の順位相関係数の計算を試みた。高い相関係数を示すパラメータは認められなかったが、その中で最も大きな正の相関係数を示したものは、日本側では造血性/リンパ障害での 5-FU の AUC であったがその値は 0.3373 という低いものであった。米国側では神経系障害での Uracil の Cmax であった(相関係数 $R=0.39336$)。また、個々の有害事象でみると、日本側では好中球減少と 5-FU の Cmax の相関係数が比較的に高かった(相関係数 $R=0.3373$, 米国側は 0.03994)。ブリッジング試験における民族差の全般的傾向は、薬物動態では LV を除く各パラメータが日本側で高いことであり、安全性評価結果では下痢の発現頻度が米国側で高いことであった。今回、Grade1 及び 2 も含めた有害事象と各薬物動態パラメータの関連を細部に渡り日米間で比較検討した。その結果、日米間の安全性評価結果の民族差と薬物動態の民族差との関連が明かな特有なパラメータを見いだすことはできなかった。また、日米間では薬物動態パラメータと有害事象との相関を細部にわたり検討すると、個々に相違は見られたが、全般的に正確な特徴を論ずることは困難であった。今回の解析対象となった用量 (UFT300mg/m²/日、LV75mg/日) 範囲内では、日米間において薬物動態の民族差に基づき、明らかに民族特有な有害事象発現を示す可能性は少ないものと考えられた。しかし、5-FU の AUC や Cmax が低い場合であっても、高い Grade の有害事象の発現例が見られることもあり、市販後の情報収集が必要であると考えられた。

審査センターは、腎障害患者及び肝障害患者における本剤の薬物動態への影響と安全性について説明を求めた。申請者はブリッジング試験に関して、詳細な検討を行った上で以下のように回答した。

投与前の sGOT あるいは sGPT が Grade1 以上の症例を肝障害患者として、肝障害のない患者との比較を行った。GOT・GPT 上昇と肝障害の程度がどの程度相関するかは不明であるが、肝障害があった場合の 5-FU の AUC が肝障害がなかった場合に比べて低い値を示し、ウラシルでもやや低く、FT、LV、5-MTHF はほぼ同じであった。機序としては明確なことは不明であるが、今回のブリッジング試験の結果では、試験登録の適格性を満たす程度の障害 (GOT 及び GPT が 100U/L 以下) であれば、有害事象の発現に影響を及ぼす程度の差は見られないと考えられた。UFT に関し薬物-疾病間の相互作用に関する臨床での明確な資料はないが、FT 及びウラシルが肝排泄型の化合物であることにより腎機能障害時の服用で体内動態が大きく影響を受ける可能性は低いと考えられる。肝機能障害患者における薬物動態への影響について、須田らは各種の肝障害を伴う癌患者に FT を 800mg 静注し、5-FU 濃度を測定した結果、対照群に比し、軽度肝障害群は軽度に、高度肝障害群や閉塞性黄疸を有する群では高度に 5-FU 濃度の低下を報告している (癌と化学療法 5: 1279-1285, 1978)。この結果は今回のブリッジング試験における肝障害患者で 5-FU 濃度

が低下するという結果と矛盾しないものと考えられた。LV に関し薬物-疾病間の相互作用に関する明確な資料はない。代謝され生成する 5-MTHF は腎排泄型の化合物である。したがって、腎機能障害時での服用で *I*-LV や *d*-LV, 5-MTHF の腎クリアランスの低下に伴う AUC の増大や消失半減期の延長が推測され、副作用が強く現れる可能性が考えられた。また、経口投与された *I*-LV は腸管及び肝において代謝されるが、肝障害時での服用で *I*-LV の葉酸代謝に關与する酵素がどのように変動するか不明なため *I*-LV の肝障害患者での薬物動態は推測できなかった。以上、肝障害あるいは腎障害を有する患者に関する情報は十分ではなく、副作用の増強が危惧され安全性に十分配慮する必要があることから、「使用上の注意」では慎重投与の項に、肝障害又はその既往歴のある患者及び腎障害のある患者を明記して、注意を喚起することとした。また、肝障害患者及び腎障害患者における安全性を確保するために、市販後調査の中で、更に、安全性情報の収集に努める考えである。

審査センターは、ヒトにおいて、LV と半量の *I*-LV 投与で 5-MTHF の薬物動態パラメータが同等であることを示す具体的な根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

仏の Zittoun らの報告 (European Journal Clinical Pharmacology 44, 569-573, 1993) によると、LV 及びその半分量の *I*-LV をヒトに経口投与したときの薬物動態を比較する目的で、健康人被験者 8 名に 25 mg の LV 又は 12.5 mg の *I*-LV をクロスオーバーで単回経口投与した後の血清中総還元型葉酸、5-MTHF 及び *I*-LV を、微生物学的定量法により測定した結果、LV 及び *I*-LV 投与群において、5-MTHF の AUC は総還元型葉酸の約 93% を示し、血清中総還元型葉酸、5-MTHF 及び *I*-LV 濃度の薬物動態パラメータは、投与群間でほぼ同様の値を示している。

審査センターはこれらの回答を了承した。

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

(1) 生存期間をエンドポイントとした臨床第 Ⅲ 相試験 (011 試験: 添付資料ト-1、試験番号 CA146-011/T92-1177、公表論文は J Clin Oncol 20:3605-3616, 2002)

進行再発結腸・直腸癌患者を対象に UFT/LV 療法と 5-FU/LV 療法の生存期間を比較しその非劣性を検証することを主要評価項目とした無作為化比較試験が、米国、カナダ、欧州及びイスラエルの 85 施設で実施された。本試験への登録期間は 1995 年 6 月～1997 年 8 月、死亡例 640 例時点の生存期間に関する解析のデータカットオフは 年 月、FDA との協議を踏まえ ODAC (Oncologic Drugs Advisory Committee, 1999 年 9 月 16 日) に提出された死亡例 700 例時点の生存期間に関する解析のデータカットオフは 年 月、追加安全性データのデータカットオフは 年 月であった。なお、少なくとも 400 例が集積され、かつ少なくとも 12 週間の追跡がなされた 年 月の時点で事前に計画した中間観察を行い症例数の再見積を実施し、年 月に無作為化された 500 例で事前に計画した中間解析を実施している。

患者の選択基準は、組織学的に確認された進行再発結腸・直腸癌で転移病巣に対する初回治療例とされ、補助療法は登録の少なくとも 6 ヶ月前までに終了していること、手術は登録の 4 週間までに終了しておりその侵襲から回復していることとされた。

本試験における用法・用量は、UFT/LV 群では UFT 300mg/m²/日、LV 75mg/日 (米国) 又は 90mg/日 (米国以外) を 28 日間連日経口投与 (1 日 3 分割投与、8 時間毎) し、7 日間休薬することとされた。一方、5-FU/LV 群では 5-FU 425mg/m²/日及び LV 20mg/m²/日を 5 日間連日急速静注し、23 日間休薬することとされた。それぞれを 1クールとし、UFT/LV 群は 5 週が 1クール、

5-FU/LV 群は 4 週が 1 クールとされ、これを繰り返すこととされた。

本試験には 816 例が登録され、UFT/LV 群には 409 例、5-FU/LV 群には 407 例が無作為割り付けされた。なお、無作為化にあたっては、Performance Status、前補助療法の有無、病巣計測可能(測定可能 or 評価可能)及び実施施設を層別化因子としている。患者背景については、原発部位は、UFT/LV 群で結腸 75%(307/409 例)、直腸 18%(73/409 例)、結腸・直腸 7%(29/409 例)、5-FU/LV 群の原発部位は、結腸 74%(300/407 例)、直腸 20%(82/407 例)、結腸・直腸 6%(25/407 例)であり、前補助化学療法は、UFT/LV 群で「無」82%(337/409 例)、「有」18%(72/409 例)、5-FU/LV 群で「無」85%(344/407 例)、「有」15%(63/407 例)であった。

有効性解析は登録された 816 例全例を対象に実施された。これらのうち、UFT/LV 群 4 例及び 5-FU/LV 群 10 例の計 14 例では、患者の服薬拒否、病勢悪化等の理由により試験薬が投与されなかった。また、選択基準及び除外基準違反は UFT/LV 群 4 例、5-FU/LV 群 1 例に認められている。なお、5-FU/LV 群に登録されて UFT/LV の投与を受けた症例が 1 例見られたが、有効性の評価は割付に従い実施した(この 1 例は安全性に関する検討に当たっては UFT/LV 群に含めて評価が行われている)。

投与サイクル中央値は UFT/LV 群で 3.5 サイクル(範囲 1~24 サイクル)、5-FU/LV 群で 4.0 サイクル(同 1~16 サイクル)、治療期間中央値は UFT/LV 群で 16.6 週(範囲 0.7~120.0 週)、5-FU/LV 群で 16.7 週(同 0.7~69.4 週)であった。各治療群における Tegafur 或いは 5-FU の用量強度(dose intensity)中央値は UFT/LV 群で 1555mg/m²/週、5-FU/LV 群で 452 mg/m²/週であった。相対用量強度(relative dose intensity: 実際の投与量 / 予定投与量)中央値は UFT/LV 群 92.6%、5-FU/LV 群 85.1%であり、UFT/LV 群における服薬コンプライアンスは、90%以上服薬した症例が 90%(345/406 例)、80%以上 90%未満の症例は 10%(40/406 例)であり、80%未満の症例は 1 例のみであった。

生存期間中央値は UFT/LV 群で 12.4 ヶ月(95%信頼区間 11.1~13.6 ヶ月)、5-FU/LV 群で 13.4 ヶ月(同 11.6~15.4 ヶ月)であり両群間に差を認めなかった(死亡数 640 例時点(データカットオフ 年 月): $p=0.391$ 、割付調整因子で層別化した層別 log rank 検定)。また、追跡データ(死亡数 700 例時点(データカットオフ 年 月))でも、生存期間の中央値は UFT/LV 群 12.4 ヶ月(95%信頼区間 11.2~13.6)、5-FU/LV 群 13.4 ヶ月(95%信頼区間 11.6~15.4)で両群間に差を認めなかった($p=0.630$ 、層別 log rank 検定)。本試験では、割付調整因子で層別化した Cox の比例ハザード回帰モデルから得られるハザード比(5-FU/LV 群: UFT/LV 群)の信頼区間の下限値が 0.8 を上回ることが非劣性検証のための条件であると定められていた。死亡数 640 例時点でのハザード比は 0.933(95.6%信頼区間 0.794~1.097)であったが、追跡データでのハザード比は 0.964(同、0.826~1.125)であり、申請者は UFT/LV 群の 5-FU/LV 群に対する非劣性が検証されたとしている。なお、病勢進行までの期間(Time to Progression, TTP)の中央値は、UFT/LV 群で 3.5 ヶ月(95%信頼区間 3.0~4.4)、5-FU/LV 群で 3.8 ヶ月(同、3.6~5.0)であり、群間に統計学的に有意な差が見られている($p=0.011$ 、割付調整因子で層別化した層別 log rank 検定)。

本試験では Functional Living Index-Cancer 質問票(J Clin Epidemiol 49: 21-29, 1996)を用いた Quality of Life(QOL)の評価も実施された。調査は 6 サイクルにわたって行われ質問票の回収完遂率は 64%~77%であった。身体面、精神面、症状面、社会面、悪心の 5 つのスケール、及び総スコアにおいて、投与前からの全治療期間の変化には両群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

安全性解析は試験薬が投与された 802 例 (UFT/LV 群 406 例、5-FU/LV 群 396 例) を対象として実施された (5-FU/LV 群に登録されたにもかかわらず UFT/LV が投与された 1 例 (症例番号) は UFT/LV 群に含めて解析されている)。安全性は National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC: Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute: Guidelines for Reporting of Adverse Drug Reactions. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1988) に基づき評価され、有害事象発現率は UFT/LV 群で 98% (397/406 例)、5-FU/LV 群で 99% (393/396 例) であった。これらのうち、Grade3 以上の有害事象は UFT/LV 群で 53% (215/406 例)、5-FU/LV 群で 54% (211/396 例) に認められた。なお、安全性については、 年 月 日時点までのデータに基づき評価が行われている。

血液毒性としては、白血球減少 (UFT/LV 群 15%、5-FU/LV 群 66%)、好中球減少 (UFT/LV 群 13%、5-FU/LV 群 77%)、血小板減少 (UFT/LV 群 21%、5-FU/LV 群 31%)、貧血 (UFT/LV 群 83%、5-FU/LV 群 87%) の発現頻度が UFT/LV 群と比較して 5-FU/LV 群で高く、貧血を除き群間で有意差が見られた (Fisher の直接確率法)。これらのうち、Grade3 以上の白血球減少 (UFT/LV 群 1%未満、5-FU/LV 群 19%)、好中球減少 (UFT/LV 群 1%、5-FU/LV 群 56%)、発熱性好中球減少 (UFT/LV 群 0%、5-FU/LV 群 13%)、血小板減少 (UFT/LV 群 0%、5-FU/LV 群 2%)、貧血 (UFT/LV 群 3%、5-FU/LV 群 7%) も 5-FU/LV 群で統計学的に有意に高い頻度で認められた。

非血液毒性としては、下痢 (UFT/LV 群 67%、5-FU/LV 群 76%)、口内炎・粘膜炎 (UFT/LV 群 24%、5-FU/LV 群 75%)、悪心・嘔吐 (UFT/LV 群 68%、5-FU/LV 群 75%)、感染症 (UFT/LV 群 23%、5-FU/LV 群 31%)、手足症候群 (UFT/LV 群 1%、5-FU/LV 群 5%) の発現頻度が UFT/LV 群に比し 5-FU/LV 群で統計学的に有意に高く、これらのうち、Grade3 以上の口内炎・粘膜炎 (UFT/LV 群 1%、5-FU/LV 群 19%)、感染症 (UFT/LV 群 2%、5-FU/LV 群 7%) も 5-FU/LV 群で統計学的に有意に高い頻度で認められた。一方、総ビリルビン値上昇は UFT/LV 群で統計学的に有意に発現頻度が高く (UFT/LV 群 39%、5-FU/LV 群 22%)、このうち Grade3 以上の上昇についても UFT/LV 群で統計学的に有意に高い頻度で認められた (UFT/LV 群 15%、5-FU/LV 群 8%)。両群間の発現頻度に統計学的に有意な差を認めないその他の有害事象として、ALP 上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、BUN 上昇、クレアチニン上昇等が認められた。

有害事象による中止例は UFT/LV 群で 5% (22/406 例)、5-FU/LV 群で 7% (30/396 例) であり、下痢、悪心・嘔吐、口内炎・粘膜炎、骨髄抑制が主たる中止理由であった。最終投与後 30 日以内の死亡は UFT/LV 群で 11% (43/406 例)、5-FU/LV 群で 6% (23/396 例) であり、主たる死因は病勢進行であった。

(2) 病勢進行までの期間 (TTP) をエンドポイントとした臨床第 Ⅲ 相試験 (012 試験: 添付資料ト-2、試験番号 CA146-012、公表論文は J Clin Oncol 20:3617-3627, 2002)

進行再発結腸・直腸癌患者を対象に UFT/LV 療法と 5-FU/LV 療法の TTP を比較することを主要評価項目とした無作為化比較試験が、欧州、カナダ、オーストラリア等の 47 施設で実施された。本試験への登録期間は 1996 年 5 月～1997 年 7 月、米国への申請のためのデータカットオフは 年 月、011 試験と同様に ODAC へ提出された解析のデータカットオフは 年 月、追加安全性データのデータカットオフは 年 月であった。

患者の選択基準は、組織学的に確認された進行再発結腸・直腸癌で転移病巣に対する初回

治療例とされ、補助療法は登録の少なくとも 6 ヶ月前までに終了していることとされた。UFT/LV 群では UFT 300mg/m²/日及び LV90mg/日を 28 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。5-FU/LV 群では 5-FU 425mg/m²/日及び LV 20mg/m²/日を 5 日間連日急速静注し、30 日間休薬する。これを 1 クールとして 5 週毎に繰り返すこととされた。

本試験には 380 例が登録され、UFT/LV 及び 5-FU/LV の各群にはそれぞれ 190 例が無作為に割り付けられた。なお、無作為化にあたっては、PS、前補助化学療法の有無、及び実施施設を層別化因子としている。患者背景については、原発部位は、UFT/LV 群で結腸 59%(112/190 例)、直腸 39%(74/190 例)、結腸・直腸 2%(4/190 例)であったが、5-FU/LV 群の原発部位は、結腸 64%(122/190 例)、直腸 33%(63/190 例)、結腸・直腸 3%(5/190 例)であった。前補助化学療法は、UFT/LV 群で「無」85%(162/190 例)、「有」15%(28/190 例)、5-FU/LV 群で「無」84%(159/190 例)、「有」16%(31/190 例)であった。

有効性解析は登録された 380 例全例を対象に実施された。このうち、UFT/LV 群 3 例及び 5-FU/LV 群 4 例の計 7 例では、病勢悪化、患者の服薬拒否等の理由により試験薬が投与されなかった。なお、選択基準及び除外基準違反は UFT/LV 群 9 例、5-FU/LV 群 10 例に認められている。

投与サイクル中央値は UFT/LV 群で 3.0 サイクル(範囲 1~10 サイクル)、5-FU/LV 群で 3.0 サイクル(同 1~13 サイクル)であり、治療期間中央値は UFT/LV 群で 17.2 週(範囲 1.3~51.1 週)、5-FU/LV 群で 15.1 週(同 0.3~67.1 週)であった。各治療群における Tegafur 或いは 5-FU の用量強度中央値は UFT/LV 群で 1542mg/m²/週、5-FU/LV 群で 418 mg/m²/週であった。相対用量強度中央値は UFT/LV 群で 91.8%、5-FU/LV 群で 98.4%であり、011 試験とは逆に 5-FU/LV 群で高い値が示されていた。なお、服薬コンプライアンスは調査されていない。

TTP 中央値は UFT/LV 群で 3.4 ヶ月(95%信頼区間 2.6~3.8 ヶ月)、5-FU/LV 群で 3.3 ヶ月(同 2.5~3.7 ヶ月)であり両群間で差を認めず($p=0.591$ 、PS と前補助化学療法の有無で層別化した層別 log rank 検定)、UFT/LV の 5-FU/LV に対する優越性は検証されなかった。

本試験では European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) の QLQ-C30 (J Natl Cancer Inst 85: 365-376, 1993 及び Eur J Cancer 31A: 2260-2263, 1995) を用いた患者の QOL 評価も実施された。調査は 6 サイクルにわたって行われ質問票の回収完遂率は 75%~93%であった。各スケールの投与開始前からの差の中央値を群間で比較したところ、精神活動性、認知する活動性、下痢及び食欲不振の各尺度において統計学的に有意な差が認められ、5-FU/LV 群の方が良好な QOL を示した。なお、これら 4 つの尺度のうち、認知する活動性及び食欲不振については、投与開始前のスコアが UFT/LV 群で有意に良好であったことから、投与開始前値を共変量とした混合効果モデルにより解析したところ、下痢をのぞくすべての項目で両群間の変動には統計学的な差は認められなかったとされている。

安全性解析は試験薬が投与された 373 例 (UFT/LV 群 188 例、5-FU/LV 群 185 例) を対象として実施された。有害事象は NCI-CTC に基づき評価され、その発現率は UFT/LV 群で 95% (178/188 例)、5-FU/LV 群で 98% (182/185 例) であった。これらのうち、Grade3 以上の有害事象は UFT/LV 群で 50% (94/188 例)、5-FU/LV 群で 58% (107/185 例) に認められた。なお、安全性については、年月日時点までのデータに基づき評価が行われている。

血液毒性としては、白血球減少 (UFT/LV 群 13%、5-FU/LV 群 57%)、好中球減少 (UFT/LV 群 12%、5-FU/LV 群 67%)、血小板減少 (UFT/LV 群 18%、5-FU/LV 群 28%)、貧血 (UFT/LV 群 78%、5-FU/LV 群 89%) の発現頻度が UFT/LV 群と比較して 5-FU/LV 群で高く群間で有意

差が見られた(Fisher の直接確率法)。これらのうち、Grade3 以上の白血球減少(UFT/LV 群 2%、5-FU/LV 群 13%)、好中球減少(UFT/LV 群 3%、5-FU/LV 群 31%)、発熱性好中球減少(UFT/LV 群 1%未満、5-FU/LV 群 8%)、も5-FU/LV 群で統計学的に有意に高い頻度で認められた。なお、Grade3 以上の血小板減少はUFT/LV 群 1%、5-FU/LV 群 2%、Grade3 以上の貧血はUFT/LV 群 5%、5-FU/LV 群 4%であり、群間で有意差は認められなかった。

非血液毒性としては、下痢(UFT/LV 群 55%、5-FU/LV 群 60%)、口内炎・粘膜炎(UFT/LV 群 18%、5-FU/LV 群 55%)、悪心・嘔吐(UFT/LV 群 56%、5-FU/LV 群 59%)、感染症(UFT/LV 群 20%、5-FU/LV 群 29%)、手足症候群(UFT/LV 群 0%、5-FU/LV 群 2%)、ALP 上昇(UFT/LV 群 63%、5-FU/LV 群 68%)、AST(GOT) 上昇(UFT/LV 群 35%、5-FU/LV 群 41%)、ALT(GPT) 上昇(UFT/LV 群 31%、5-FU/LV 群 33%)、総ビリルビン上昇(UFT/LV 群 30%、5-FU/LV 群 24%)等であり、口内炎・粘膜炎、感染症については群間で有意差が認められた。これらのうち、Grade3 以上の有害事象は下痢(UFT/LV 群 18%、5-FU/LV 群 11%)、口内炎・粘膜炎(UFT/LV 群 2%、5-FU/LV 群 16%)、悪心・嘔吐(UFT/LV 群 9%、5-FU/LV 群 9%)、感染症(UFT/LV 群 4%、5-FU/LV 群 8%)、ALP 上昇(UFT/LV 群 5%、5-FU/LV 群 8%)、AST (GOT) 上昇(UFT/LV 群 1%、5-FU/LV 群 1%)、ALT(GPT) 上昇(UFT/LV 群 1%、5-FU/LV 群 2%)、総ビリルビン上昇(UFT/LV 群 16%、5-FU/LV 群 11%)であり、口内炎・粘膜炎は群間で有意差が見られた。

有害事象による中止例はUFT/LV 群で 13%(25/188 例)、5-FU/LV 群で 5%(9/185 例)であり、下痢、口内炎・粘膜炎、悪心・嘔吐、骨髄抑制が主たる中止理由であった。最終投与後 30 日以内の死亡はUFT/LV 群で 10%(19/188 例)、5-FU/LV 群で 9%(17/185 例)であり、主たる死因は病勢進行であった。

(3)ブリッジング試験(添付資料ト-3、試験番号 T98-1274、公表論文なし)

進行再発結腸・直腸癌患者に対する UFT/LV 療法の有効性、安全性及び薬物動態(へ項を参照)を、国内及び米国の患者集団において比較検討する非盲検試験が、日本 3 施設、米国 5 施設で実施された。治験実施期間は 年 月～ 年 月であった。

患者の選択基準は、組織学的或いは細胞学的に腺癌と確認された進行再発結腸・直腸癌で、転移病巣に対する初回治療例とされ、補助化学療法は登録の少なくとも 6 ヶ月前までに終了していることとされた。用法・用量はUFT 300mg/m²/日及びLV 75mg/日を 28 日間連日経口投与(1 日 3 分割投与、8 時間毎)後 7 日間休薬し、これを 1 サイクルとして 2 サイクル以上繰り返すこととされた。

本試験には国内で 44 例、米国で 45 例が登録され、評価部位に放射線治療歴を有する米国の 1 例が不適格とされたため有効性解析は各々 44 例で実施された。患者の体表面積は国内外で異なるため(中央値:国内 1.57m²、米国 1.92 m²)、初回 UFT 投与量中央値は国内で 500mg/日(範囲 400～600mg/日)、米国で 600mg/日(同 500～800mg/日)であった。なお、投与期間中央値は国内で 112 日(範囲 28～448 日)、米国で 112 日(同 3～355 日)、服薬コンプライアンスは国内で 95.8%、米国で 95.3%であった。

抗腫瘍効果は WHO の判定基準に従い評価され、奏効率は国内で 36.4%(16/44 例、90%信頼区間 24.3%～49.9%)、米国で 34.1%(15/44 例、同 22.3%～47.5%)であった。

安全性解析は試験薬が投与された 89 例(国内 44 例、米国 45 例)を対象として実施された。有害事象は NCI-CTC version 2.0 (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>)に基づき評価

され、その発現率は日米とも 100%であった。主な有害事象は総ビリルビン値上昇(国内 59.1%、米国 46.7%)、血色素減少(国内 45.5%、米国 91.1%)、下痢(国内 45.5%、米国 82.2%)、口内炎(国内 38.6%、米国 17.8%)、AST(GOT)上昇(国内 38.6%、米国 53.3%)、ALT(GPT)上昇(国内 38.6%、米国 38.6%)、食欲不振(国内 36.4%、米国 22.2%)、悪心(国内 36.4%、米国 66.7%)、倦怠感(国内 34.1%、米国 73.3%)、好中球減少(国内 34.1%、米国 22.2%)、血清ナトリウム低下(国内 34.1%、米国 6.7%)、リンパ球減少(国内 31.8%、米国 84.4%)、ALP 上昇(国内 29.5%、米国 55.6%)、白血球減少(国内 27.3%、米国 33.3%)、嘔吐(国内 20.5%、米国 35.6%)、便秘(国内 18.2%、米国 37.8%)、色素沈着(国内 18.2%、米国 11.1%)、味覚異常(国内 15.9%、米国 20.0%)、発疹(国内 15.9%、米国 33.3%)、腹痛(国内 13.6%、米国 53.3%)、頭痛(国内 13.6%、米国 26.7%)、発熱(国内 11.4%、米国 15.6%)、不眠(国内 11.4%、米国 20.0%)、疼痛(国内 6.8%、米国 26.7%)、鼓腸(国内 2.3%、米国 26.7%)、末梢浮腫(国内 2.3%、米国 24.4%)、体重増加(国内 2.3%、米国 22.2%)、乾皮症(国内 2.3%、米国 20.0%)、めまい(国内 0%、米国 33.3%)、関節痛(国内 0%、米国 24.4%)であった。

Grade3 以上の有害事象は下痢(国内 9.1%、米国 24.4%)、口内炎(国内 4.5%、米国 0%)、リンパ球減少(国内 4.5%、米国 0%)、総ビリルビン値上昇(国内 4.5%、米国 4.4%)、血清ナトリウム低下(国内 4.5%、米国 0%)、血色素減少(国内 2.3%、米国 2.2%)、AST(GOT)上昇(国内 2.3%、米国 4.4%)、ALT(GPT)上昇(国内 2.3%、米国 0%)、腹痛(国内 0%、米国 11.1%)、悪心(嘔気)(国内 0%、米国 4.4%)、嘔吐(国内 0%、米国 4.4%)、倦怠感(国内 0%、米国 4.4%)、脱水(国内 0%、米国 11.1%)、体重増加(国内 0%、米国 4.4%)、背部痛(国内 0%、米国 4.4%)等であった。重篤な有害事象は国内 3 例、米国 12 例で報告された。いずれの症例も入院加療が必要であったことより重篤と判断されている。

有害事象による治療の中止、中断、或いは減量を要した症例は国内で 45.5%(20/44 例)、米国で 60.0%(27/45 例)であり、下痢、口内炎、悪心・嘔吐、及び肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、総ビリルビン上昇)が主たる理由であった。本剤の投与期間中、或いは最終投与後 30 日以内の死亡は国内で 2 例(症例番号 及び 、いずれも病勢の進行にて死亡)、米国で 2 例(症例番号 及び 、死因は呼吸不全及び塞栓、病勢の進行)であった。

(4) 用量反応性と定常状態に関する臨床薬理試験(014 試験:添付資料ト-4、試験番号 CA146-014、公表論文なし)

再発あるいは(前治療に)無効の結腸・直腸癌患者を対象に、UFT/LV 療法の有効性、安全性、薬物動態の検討を目的とした臨床薬理試験が米国の 1 施設で実施された。試験実施期間は 年 月～ 月であった。

本試験では、まず、3 用量(UFT100mg/ LV 25mg 群、UFT200mg/ LV 25mg 群、UFT400mg/ LV 25mg 群)が各 6 例に単回投与され、6 日間の休薬の後、全例に UFT300mg/m²/日及び LV75mg/日の連日 28 日経口投与、7 日間休薬(35 日毎に繰り返す)が行われ、8 日目(0～8 時間)、15 日目(0～8 時間)、最終日(28 日目、0～48 時間)の薬物動態が検討された。

有効性解析は 18 例全例を対象に実施され、抗腫瘍効果は WHO の判定基準により判定された。28%(5/18 例)が SD(Stable Disease)であったものの、奏効例はなかった。

安全性解析は 18 例全例を対象に実施され、安全性は NCI-CTC version2.0 に基づき評価さ

れた。有害事象発現率は94%(17/18例)であった。Grade 3以上の有害事象は33%(6/18例)で、内容は脊髄圧迫、貧血、無力症、腹痛、下痢、悪心及び嘔吐(以上、Grade 3)、低血糖、原疾患悪化及び肺塞栓(以上、Grade 4)であった。本剤の投与期間中に死亡は見られなかったが、投与終了後30日以内の死亡は3例で認められ、死因は2例が原疾患の悪化(症例番号及び)、1例は疼痛治療のための椎弓切除術後の心停止(症例番号)とされた。

薬物動態の詳細はへ項参照。

(5)薬物相互作用に関する臨床薬理試験(021 試験:添付資料ト- 5、試験番号 CA146-021、公表論文なし)

一次化学療法に無効あるいは再発した結腸・直腸癌患者を対象に、有効性、安全性、UFT、LVのそれぞれの生物学的利用率に及び相互作用の検討を目的とした臨床薬理試験が米国の1施設で実施された。治験期間は 年 月～ 年 月であった。

本試験では、まず、3用量(UFT200mg群、LV30mg群、UFT200mg+LV30mg群)3期のクロスオーバーにより単回投与の薬物動態が検討され、1日間の休薬の後、UFT300mg/m²/日及びLV90mg/日の連日28日経口投与、7日間休薬(35日毎に繰り返す)が行われた。21例が登録され、臨床状態悪化のため2例が未投薬で除外され、1例が薬物動態検討後に脱落した。

有効性解析は18例を対象に実施され、抗腫瘍効果はWHOの判定基準により判定された。11%(2/18例;ただし、2例は抗腫瘍効果の判定不明)がSDであったものの、奏効例はなかった。

安全性解析は19例全例を対象に実施され、安全性はNCI-CTC version2.0に基づき評価された。有害事象発現率は、100%(19/19例)であった。Grade3以上の有害事象は47%(9/19例)で、内容は無力症、腹痛、下痢、胸水、脊椎と骨盤への転移、ビリルビン上昇(以上、Grade3)、悪心、腸穿孔、関節痛、下痢、膵炎及びビリルビン上昇(以上、Grade4)であった。

投与期間中1例が原疾患に起因する腸穿孔(症例番号)のため死亡した。投与終了後30日以内の死亡例はなかった。

薬物動態の詳細はへ項参照。

(6)食事の影響に関する臨床薬理試験(026 試験:添付資料ト- 6、試験番号 CA146-026、公表論文なし)

癌患者を対象に、UFT、LVの経口生物学的利用度への食事の影響及びUFT/LV経口投与の安全性を検討する臨床薬理試験が米国2施設、カナダ1施設で実施された。治験期間は 年 月～ 年 月であった。

本試験では、まず、2群(一晩の絶食後にUFT200mg+LV30mg投与、高脂肪食摂取5分後UFT200mg+LV30mg投与)2期のクロスオーバーにより薬物動態が検討され、3日間の休薬の後、UFT300mg/m²/日及びLV90mg/日の連日28日経口投与、7日間休薬(35日毎に繰り返す)が行われた。目標症例数は22例であったが、3例において薬物動態が評価できなかったため、登録症例は25例となった。

安全性解析は25例全例を対象に実施され、安全性はNCI-CTC version2.0に基づき評価された。有害事象発現率は96%(24/25例)であった。Grade以上の有害事象は52%(13/25例)で、内容は腸閉塞、脊髄圧迫、消化管出血、発疹、咳の増悪、胆嚢炎、浮腫、四肢疼痛、臀部痛、無力症、腹痛、頭痛、背部痛、疼痛及び下痢(以上、Grade 3)、グレード4の内容はうっ血

性心不全(以上、Grade 4)であった。重篤な副作用は無力症(以上、Grade 3)の1例であった。

投与期間中の死亡例は1例(症例番号)、投与終了後30日以内の死亡例は6例(症例番号)で死因はすべて原疾患の悪化とされた。なお、投与31日以降に7例の死亡が報告されているが、いずれも病態の悪化によるとされている。

薬物動態の詳細はへ項参照。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは以下の事項を中心に審査した。

臨床上の位置づけについて

1) 結腸・直腸癌の治療の現状について

米国国立がん研究所(National Cancer Institute)PDQ Treatment Health Professionals (<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/colon/HealthProfessional#3>)によるガイドラインや国際的な教科書及び総説(Cancer Principles&Practice of Oncology 6th Edition; DeVita・Hellman・Rosenberg, Cancer Medicine 5th Edition; Holland・Frei, N Engl J Med 330:1136-1142, 1994)では、5-FU/LV療法の進行再発結腸・直腸癌に対する有効性が記載されている。

国内では、1983年にUFTが「結腸・直腸癌の自覚的・他覚的症状の寛解」を効能・効果として承認されている。その後、結腸・直腸癌に対して1999年6月、LVと5-FUを併用した、5-FU/LV療法が承認されている。国内の一般的教科書(臨床腫瘍学第2版:p1092-1133, 癌と化学療法社, 東京, 1999)でも、奏効率又は生存期間をエンドポイントとした5-FU単独静注療法と5-FU/LV療法の比較試験(J Clin Oncol 5:1559-1565, 1987; J Clin Oncol 7:1407-1418, 1989; J Clin Oncol 7:1437-1446, 1989; J Clin Oncol 7:1419-1926, 1989; J Clin Oncol 8:491-501, 1990; J Clin Oncol 6:469-475, 1988)が引用され、進行再発結腸・直腸癌に対する5-FU/LV療法の有用性に関して言及されている。

2) UFTに対するLV併用の意義について

審査センターはLVをUFTと併用する意義について、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

非臨床では、マウスおよび培養細胞を用いた基礎試験で、LVはUFT又は5-FUの抗腫瘍効果を増強することが確認されている(癌と化学療法 18:1645-1650, 1991)。

臨床では、胃癌症例や結腸・直腸癌症例の術前投与において、UFT単独療法よりUFT/LV療法で腫瘍組織内の5-FU代謝にかかわるチミジン合成酵素(TS)阻害率が有意に高かったことが報告されている(防医大誌 18:339-340, 1993; 癌と化学療法 22:245-251, 1995)。また、UFT単独療法の奏効率は承認申請時21.5%(14/65例)であったが、今回のブリッジング試験では、国内36.4%(16/44例)、米国34.1%(15/44例)であり、抗腫瘍効果の増強が示唆されている。

なお、5-FU/LV療法においてLV併用の臨床的有用性が示されているのは、5-FUのポーラス投与方法においてであり、持続点滴静注法においてはその有用性は検証されていない。5-FU持続点滴静注法に5~15mg/m²/日のLVを連日併用した場合、口内炎などの副作用発現のために5-FU単独に比較して5-FUの投与可能な用量が著しく低下することが報告されており(Cancer 3:233-237, 1989; Proc Am Clin Oncol 8:115, 1989; Proc Am Clin Oncol 12:201,

1993; Cancer Invest 11:247-251)、現時点で持続点滴静注法における LV 併用の有用性に関しては結論がでていない。国内における 5-FU//LV 療法の用法・用量は現在のところ、LV 250mg/m² 点滴静脈内注射(2 時間) + 5-FU 600mg/m² 静脈内注射(3 分以内で緩徐)の週1 回投与(6 週間継続、2 週間休薬の 8 週間で1サイクルとする)となっている。しかし、UFT/LV 療法は UFT を 8 時間毎に投与することから、その投与毎に血中 5-FU のピークとトラフを持つ濃度推移を示し、持続点滴静注法とは異なる血中パターンを有するものと考えられる。

審査センターは、本邦における UFT の承認時期が 1983 年であり、当時と現在では結腸・直腸癌の治療法・臨床試験を実施する環境に差がある可能性が考えられることから、UFT 承認申請時のデータと今般提出された UFT/LV 療法のデータとを比較し LV 併用の効果について議論す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回答した。

UFT 承認申請時以降、本邦において進行再発結腸・直腸癌に対する UFT 単独療法の第 相試験の報告がなく、ブリッジング試験を計画する上でヒストリカルコントロールとしては、UFT の承認申請時データのみが利用可能であった。参考データとして、海外で実施された進行再発結腸・直腸癌に対する UFT 単独の第 相試験では奏効率 16.7%(6/36 例)と報告されている(Br J Cancer 62:1023-1025, 1990)。また、The Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project による進行再発結腸・直腸癌に対するメタアナリシスによれば、5-FU 注射剤単独療法の奏効率は 11%(64/578 例)であったと報告されている(J Clin Oncol 10: 896-903, 1992)。したがって、これらの参考データより UFT 単独療法の奏効率が 20%を大きく超える可能性は低いものと考えた。

審査センターは、UFT 単独療法と UFT/LV 療法を直接比較した臨床試験成績がないため LV 併用の効果について明確な結論を下すことは困難であると考え。しかしながら、薬物動態パラメータ及び非臨床における検討から LV の併用効果が示唆されていること、5-FU 単独療法に比較して 5-FU/LV 療法による有効性(奏効率及び生存期間)の向上が認められていることから、本来であればこのような不確実な方針ではなく直接比較の結果を踏まえた開発が望ましいと考えるものの、UFT においても LV による併用効果を推察し、5-FU/LV との比較試験を実施したことについては結果として許容しうると判断した(なお、この判断は本療法の臨床的位置づけに関して申請者の主張を許容するとの判断ではない)。

3) UFT/LV 療法の臨床上の有用性について

審査センターは、UFT/LV 療法の臨床上の位置づけについて、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

欧米においても本邦においても、進行再発結腸・直腸癌の一般的な治療法である 5-FU/LV (国内では 5-FU//LV)と同等の延命効果を UFT/LV 療法は持つと考えられること。

UFT/LV 療法は LV により、UFT 単独療法に比べ、抗腫瘍効果の増強を示すものと考えられること。

経口投与で使用されるため、外来で長期にわたる治療に適し、患者の利便性に優れた治療法であること。

骨髄抑制が少なく、安全性からも十分忍容可能な治療法であること。

以上から、UFT/LV 療法は、結腸・直腸癌に対する一次治療の標準療法として選択され、また、UFT 単独療法に替わる治療法として普及していくものと考えられる。

審査センターは、011 試験の結果から UFT/LV は 5-FU/LV と同程度の効果を持つ可能性があると考えられるものの、012 試験の主要評価項目である TTP における 5-FU/LV 療法に対する優越性を示し得なかったことから、UFT/LV 療法の効果は事前に期待されたほどの有効性を示し得なかったものと判断している。さらに、011 試験の結果に関して米国と欧州との間で有効性の解釈に乖離がみられること等を踏まえ、有効性の観点からは、UFT/LV が 5-FU/LV を凌駕するものではなく、また、積極的に 5-FU/LV 療法に代替しうるとのエビデンスは十分に得られているとは判断し得ないと考える。しかしながら、5-FU 単剤による治療あるいは BSC (Best Supportive Care) と比較した場合の UFT/LV 療法の有効性については否定し得ず、また現在選択可能な治療法の中で選択肢の一つとしてのメリットがあることも認めうることから、臨床現場においては、安全性の観点からの UFT/LV 療法によるメリットと、有効性の観点からの 5-FU/LV 療法との差を十分に理解した上で UFT/LV 療法が選択されるべきであると考えている。そのため、申請者の主張する一次治療の標準療法として選択されるとの主張は不適切であり、現在までに得られたエビデンスからは 5-FU/LV 療法の施行可能な患者において漫然と UFT/LV が選択されることは不適切であると判断せざるを得ないと考えている。この点については専門協議においてさらに議論を行いたいと考える。

UFT/LV 療法の術後補助療法への適用について

審査センターは、術後補助療法における使用について申請者の見解を尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

現在、米国において、臨床試験() 試験) が実施中であり、 年に最終解析が行われる予定になっている。一方、国内において、臨床試験() 試験) が実施中であり、

年に最終解析が行われる予定になっている。そのため、現時点で、UFT/LV 療法の術後補助療法に対する臨床的有用性が明らかになっていないことから、添付文書中に「本療法による手術後の補助療法については有効性、安全性は確立していない」という文言をつけ、安易な使用に対して注意喚起する記載が必要であると考えている。

審査センターは、この回答を了承した。

LV の至適用量について

審査センターは、本邦において既承認の 5-FU/LV 療法において LV が使用されていること、5-FU/LV 療法に用いる LV の用量については低用量と高用量の検討がなされていることから、LV と LV の臨床的位置づけの異同、低用量と高用量の優劣、用法・用量設定の妥当性について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

LV と LV の臨床的位置づけの異同

海外における結腸・直腸癌患者を対象とした比較臨床試験で、LV 又は LV の静注剤と 5-FU を併用した治療法では有効性及び安全性に有意な差がなく、LV と LV が効果的にほぼ同様とされていること(J Clin Oncol 15:908-914, 1997)ことから、LV と LV は、1体の量が同じであれば、有効性・安全性において同等と判断した。

低用量と高用量の優劣

低用量と高用量の優劣に関しては、以下のような知見がある。

・5-FU 単独、低用量 LV(20mg/m²)・5-FU/LV 療法、高用量 LV(200mg/m²)・5-FU/LV 療法の

3群比較試験において、LV併用療法は5-FU単独療法より、奏効率、生存期間で優れていたが、ロイコボリンの高用量と低用量の間に差はみられなかった(Cancer 63:1026-1036, 1989)。

・MTX/5-FU療法、低用量LV(20mg/m²)・5-FU/LV療法、高用量LV(200mg/m²)・5-FU/LV療法の3群比較試験において、LV併用療法はMTX/5-FU療法より、奏効率で優れていたが、LVの高用量と低用量の間に差はみられなかった(J Clin Oncol 9:1967-1972, 1991)。

・5-FU単独療法、低用量LV(25mg/m²)・5-FU/LV療法、高用量LV(500mg/m²)・5-FU/LV療法の3群比較試験において、高用量LV(500mg/m²)・5-FU/LV療法は5-FU単独療法及び低用量LV(25mg/m²)・5-FU/LV療法より、奏効率で優れていた(J Clin Oncol 7:1419-1926, 1989)。

・国内のI-LVの前期第Ⅲ相試験において、5日間連日投与の低用量I-LV(10mg/m²)・5-FU/I-LV療法と高用量I-LV(100mg/m²)・5-FU/I-LV療法では、高用量のほうが高い奏効率を示していた。

以上より、国内外の報告を比較しても低用量と高用量の優劣に一致した見解がない。ただし、いずれの報告も経口投与による比較ではない。

LVの用法・用量設定の妥当性

現在のところ、LVとI-LVの相違により有効性に差が認められないこと、LVは低用量と高用量とも5-FUの効果を増強することから、LVを併用することの有用性はあるものの、用法・用量が至適なものであると断定できないのが現状である。

しかしながら、欧米の第Ⅲ相試験の実施計画において、LVの吸収飽和性を示した公表論文(Cancer Res 44:3114-3119, 1984)(参考資料ト-21として追加提出)において、「LV25mg以上の経口投与における吸収飽和」に基づきLV25mgが推奨されていることから、LV25mgの用法・用量の設定根拠を充足すると考えた。

審査センターは、現時点でLVとI-LVとの間に相違があるとの報告はなく、5-FUの増強効果に大きな差はみられないと考えている。また、LVの高用量と低用量の比較に関しては現時点では一致した見解がなく、UFT投与下でLVの用量設定がなされていないために、至適用量は必ずしも明らかではないが、LVの吸収飽和性を考慮すれば、LV25mgにより比較試験を実施したことは、結果として許容しうると考えているが、さらに専門協議での議論を踏まえて判断したいと考えている。

提出された試験の解釈について

1)011試験の解釈について

審査センターは、011試験において5-FU/LV療法とUFT/LV療法との同等性(非劣性)が検証されたと判断しうるか否かに関して、米国と欧州との間で判断が異なっていることから、各規制当局の判断に対する申請者の見解並びに申請者自身による本試験の解釈について説明するよう求めた。

申請者はまず、対照群の妥当性について、非劣性のマージン設定の妥当性について、事前に定めた仮説の評価について、以下のように説明した。

対照群の妥当性について

メタアナリシスにおいて、5-FU/LV療法の生存期間は、BSC(5~6ヶ月)及び5-FU単独治療(約10ヶ月)より長いことが示されており、対照群としては、脆弱な治療法でなく明らかな延命効果

を有する強固な対照群であったと考えられる。

非劣性のマージン設定の妥当性について

011 試験の同等性(非劣性)検証の基準は、FDA との協議(End of Phase II meeting; 年 月～ 年 月)に基づき、UFT/LV 療法に対する 5-FU/LV 療法のハザード比の 95%信頼区間の下限値が 0.80 を下回らないこととし、治験実施計画書および統計解析計画書の双方で事前に定義されたものである。この閾値の設定根拠については、 に対する の説明として「この同等性判定閾値 0.80(=0.20)は、active control design に対して Fleming (Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 3(Suppl 2): S82-S87, 1990)によって示唆されたものであり、この時点における生物学的同等性試験や抗がん剤の非劣性試験と共通の考え方でもあった」とされている。なお、ハザード比の下限として設定した 0.80 は、群間の死亡率差に換算すると最悪のケースの場合で、8.2%(1 年時点)～3.2%(4 年時点)となり(生存時間に指数分布を仮定し、5-FU/LV 群の 1 年生存率を 0.5 として算出)、死亡数に換算するとそれぞれ 400 例中 32 例(1 年時点)～13 例(4 年時点)の差までを非劣性の許容限界として設定したことになる。(審査センター注:実際に観察された死亡数の群間差は 2 例(UFT/LV 群 349/409 例、5-FU/LV 群 351/407 例であった。)

事前に定めた仮説の評価について

011 試験の結果は、640 例死亡時のハザード比の 95%信頼区間の下限値では 0.794 であったが、FDA の同意のもとで行われたその後の更新データ(700 例死亡時)では下限値が 0.826 となり、プロトコルで規定した同等性の基準を満たす結論が中間解析実施による ペナルティを考慮した上で成立している。さらに、Simon 法(Biometrics 55: 484-487, 1999)等による追加解析結果からも、本療法は 5-FU/LV 療法の持つ延命効果を 50%以上保持していることを示したものと考える。

さらに申請者は、同等性基準に対する米国・欧州規制当局の見解の概略とそれに対する申請者の見解について以下のように回答した。

FDA は、011 試験結果からは同等性(非劣性)を結論できないとの疑義を提示している。その理由として、011 試験はプラセボを有していないため、この試験のみでは、UFT/LV 療法に対する非劣性のマージン の妥当性を立証することが理論的に不可能であること、すなわち、BSC や 5-FU 治療と 5-FU/LV との関係よりも大きな を設定している可能性が否定できないことが挙げられる。FDA の懸念は(1)UFT/LV の延命効果が BSC や 5-FU 単剤のそれを上回ることを立証できるか、(2)合理的に設定された同等性(非劣性)マージンの下で同等(非劣性)であると判定可能であるか、の 2 点に要約できる。FDA は、011 試験の 95%信頼区間の下限が事前に定めた同等性(非劣性)の基準 0.8 に近いこと、5-FU に対する 5-FU/LV の延命効果は 0～4.3 ヶ月程度であると考えられ、011 試験の 5-FU/LV の生存期間中央値 13.4 ヶ月の 20%減少分が 2.7 ヶ月となることから、UFT/LV は 5-FU/LV の延命効果のほとんどを失う可能性があるとの見解を示した。

以上の FDA の見解を踏まえた ODAC(1999 年 9 月 16 日)における議論の結果、ODAC の委員からは UFT/LV 群と 5-FU/LV 群の生存曲線は同様であると考えるのが妥当であること、BSC の生存期間中央値は 5～6 ヶ月であり、UFT/LV 療法が「プラセボ」より劣ることはあり得ないと考えることとの見解が提示されている。

しかしながら、最終的に FDA は、

一方、欧州においては、当初ドイツにおいて

最

終的にはドイツも含め承認を得ている。

申請者としては、

ODAC 専門委員、EU 及びドイ

ツでの評価と同様に、本療法は 5-FU/LV 療法と同等の効果を持つことが検証されたものと判断した。

審査センターは、FDA の主張に対する反論として、通常用いられることのない

そのものの可否を議論することは論点として適当ではないと考えており、5-FU/LV 療法により得られる延命効果を一定以上保持しているか否かという観点で FDA の見解が提示されていることを踏まえ、これに対する申請者の見解を示すよう求めた。さらに Simon 法によって UFT/LV 療法の有効性に関して十分な根拠を示したと考える理由を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

確かに、FDA の主張する原理自体については合理的であることは認めるものの、この適用が不合理だと考える点は、011 試験データを得る前にこの合理的な方法論が提案されなかったため、それに見合った症例数設計が試験計画段階で行えなかった点、及び頻度論的な観点から同等性(非劣性)の判定を行うのであれば事前に定めた判定基準に基づく必要があるが、FDA は事後的に頻度論的な立論を行っており、この経緯が明らかでない点である。このような研究デザイン設定時には考慮しなかった仮説を事後的に再評価するのであれば、Bayes 流の推論である Simon 法による評価がより好ましい評価方法であると考え。もちろんこの点については、頻度論

に基づく推論と Bayes 流の推論との間の統計学的な推論に関する論争に帰着することから、申請者はかかる統計的論議の決着をはかることを試みるよりも、5-FU/LV 療法の延命効果について、臨床医学的見地を重視した評価に立ち返るべきであると考え。

審査センターは、UFT/LV 療法と 5-FU/LV 療法との同等性(非劣性)が予め定めた基準において満たされている点については申請者の主張を許容しようとするが、一方で、その基準が十分でない可能性も否定できず、011 試験結果をもって、UFT/LV 療法が 5-FU/LV 療法に置き換え得るとの判断を下すことは困難であると考え。この点については、専門協議でさらに議論を行いたいと考えている。

2)012 試験の解釈について

審査センターは、UFT/LV 療法の 5-FU/LV 療法に対する TTP における優越性を検証する試験において、その主要な仮説が検証し得なかったことを踏まえ、012 試験結果について申請者がいかなる解釈をしているのか、説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

012 試験での UFT/LV 療法の延命効果は、011 試験で示された生存期間の 5-FU/LV 療法との同等性(非劣性)を支持するものであり、5-FU/LV 療法に劣るということではなかった。さらに、本療法は 5-FU/LV 療法に優る安全性が示された。したがって、5-FU/LV に対して TTP の優越性が検証されなかったことが、本療法の有用性の評価に影響を与えるものとは考えない。ベルギーを含む EU 各国が本療法を承認したことは同様の結論に至ったものと考え。なお、米国の ODAC では、012 試験の本療法の延命効果については 011 試験と同様の結果であり、本療法の効果についての一貫性を裏付けるという意見が述べられている。

審査センターは、UFT/LV 療法の臨床的有用性を TTP の観点から検証することに失敗していることは否定できず、さらに 011 試験においても UFT/LV 療法は 5-FU/LV 療法に TTP で劣っており、群間で有意差が見られていることから、結果として 012 試験から UFT/LV 療法と 5-FU/LV 療法の生存期間が同程度であることが認められたとしても、UFT/LV 療法は事前に想定したほどの効果を示さなかったと判断することが妥当であると考えている。この点については専門協議でさらに議論を行いたいと考えている。

3)011 試験と 012 試験の 5-FU/LV 群と UFT/LV 群の治療強度の違いについて

011 試験のプロトコールにおいて、UFT/LV 群は UFT300mg/m²/日及び LV75mg 又は 90mg/日を 1 日 3 回(8 時間おきに)28 日間連日経口投与・7 日間休薬が 1 サイクル(35 日間)とされていたが、5-FU/LV 群は 5-FU425mg/m² 及び LV20mg/日を 5 日間連日急速静注・23 日間休薬が 1 サイクル(28 日間)とされており、1 サイクルの期間が両群間で異なっていた。一方、012 試験では、UFT/LV 群は UFT300mg/m²/日及び LV90mg/日を 1 日 3 回(8 時間おきに)28 日間連日経口投与・7 日間休薬が 1 サイクル(35 日間)、5-FU/LV 群は 5-FU425mg/m² 及び LV20mg/日を 5 日間連日急速静注・30 日間休薬が 1 サイクル(35 日間)とされていたことから、1 サイクルの期間が両群間で同一であった。

この両試験の違いについて、では、用量強度の違いが 5-FU/LV 群の生存期間(011 試験:13.4 ヶ月、012 試験 10.3 ヶ月)に影響を及ぼしている可能性が否定できないとし、012 試験のレジメンは 011 試験のレジメンと比較して臨床的有用性が確立していないため、同等

性(非劣性)を評価するには適していないとしている。

しかし、申請者は、5-FU の用量強度は 011 試験で 452mg/m²/週、012 試験で 418 mg/m²/週であり、約 8%の違いであったとし、さらに、近年実施された Mayo レジメン(5-FU425mg/m²及びLV20mg/日を5日間連日急速静注・23日間休薬が1サイクル(28日間))を用いた4試験(J Clin Oncol 12:14-20, 1994; J Clin Oncol 15:808-815, 1997; Ann Oncol 9:727-731, 1998; J Clin Oncol 19:2282-2292, 2001)の生存期間の中央値は9.3～13.3ヶ月であったことから、同一レジメンでもそれぞれの生存期間にばらつきがあり、012 試験の生存期間の中央値は10.4ヶ月で、9.3～13.3ヶ月の範囲にあったとしている。

審査センターは、011 試験と012 試験のプロトコールは同一でなく5-FU/LV 群の治療強度が異なっており、両試験を併合して議論することは不適切であると考えている。また、011 試験がUFT/LV療法と5-FU/LV療法の生存期間の同等性(非劣性)を検証する試験として計画されていたのに対し、012 試験についてはUFT/LV療法の5-FU/LV療法に対するTTPにおける優越性の検証を目的とした計画であったことから、あくまでもUFT/LV療法の臨床的有用性を評価する上で補足的位置づけとすることが妥当であると判断している。なお、012 試験の5-FUの用量強度は011 試験よりも低いにもかかわらず、本療法の5-FU/LV療法に対するTTPにおける優越性を検証し得なかったこと、さらに011 試験では本療法は5-FU/LV療法に対してTTPにおいて劣っていることについて問題であると考えており、この点は本療法の有効性が想定されるほど高くなかったことを示唆する結果であると考えている。そのため、臨床的位置づけの観点から、UFT/LV療法は5-FU/LV療法と置き換えが可能であるとの判断を下すことは困難であると考えている。しかしながら、011 試験では主要評価項目とされた生存期間において予め定められた基準は満たしていることから、011 試験及び012 試験の結果は、UFT/LV療法の有効性を否定するものではないと判断している。(011 試験及び012 試験を踏まえた本剤の臨床的有用性の評価については、「3)UFT/LV療法の臨床上的有用性について」の項参照)

安全性について

1)提出された資料における安全性について

UFT/LV療法の安全性はブリッジング試験で検討されている。主な有害事象は総ビリルビン値上昇、血色素減少、下痢、口内炎、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、食欲不振、悪心、倦怠感、好中球減少、血清ナトリウム低下、リンパ球減少、ALP上昇、白血球減少、嘔吐、便秘、色素沈着、味覚異常、発疹、腹痛、頭痛、発熱、不眠、疼痛、鼓腸、末梢浮腫、体重増加、乾皮症、めまい、関節痛などであった。Grade3以上の有害事象は下痢、口内炎、リンパ球減少、総ビリルビン値上昇、血清ナトリウム低下、血色素減少、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、腹痛、悪心(嘔気)、嘔吐、倦怠感、脱水、体重増加、背部痛などであった。

審査センターは、国内及び米国で若干の頻度の相違はあるものの、これらの安全性プロファイルは忍容性があるものと考えている。また、国内におけるUFT単剤の安全性プロファイル(添付文書:2002年10月改訂(第6版))と比較しても大きく逸脱するものではないと判断している。一方、米国ではUFT単剤が承認されていないため安全性のデータはほとんどないものの、UFT単剤の第Ⅲ相試験(Proc Am Soc Clin Oncol 15:474-, 1996; Anti-Cancer Drugs 7:728-733, 1996; Clin Cancer Res 2:1461-1467, 1996; Proc Am Soc Clin Oncol 14:482-, 1995; Proc Am Soc Clin Oncol 13:164-, 1994)の安全性プロファイルと比較してもほぼ同様であると判断している。

2) 5-FU/LV 療法と UFT/LV 療法の安全性の違いについて

5-FU/LV 療法と UFT/LV 療法の安全性は 011 試験及び 012 試験で比較されている。これらの 2 試験において、有害事象を血液毒性と非血液毒性に分けて示した。

血液毒性

白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血の発現頻度が UFT/LV 群と比較して 5-FU/LV 群で高かった。Grade3 以上の有害事象は、白血球減少、好中球減少、血小板減少の発現頻度が UFT/LV 群と比較して 5-FU/LV 群で統計学的に有意に高かった。また、発熱性好中球減少の発現頻度についても、UFT/LV 群と比較して 5-FU/LV 群で統計学的に有意に高かった。

非血液毒性

口内炎・粘膜炎、悪心・嘔吐、感染症の発現頻度が UFT/LV 群と比較して 5-FU/LV 群で統計学的に有意に高かった。また、手足症候群及び下痢の発現頻度も UFT/LV 群と比較して 5-FU/LV 群で高かった。一方、総ビリルビン値上昇は UFT/LV 群で発現頻度が高かった。Grade3 以上の有害事象は、口内炎・粘膜炎の発現頻度が UFT/LV 群と比較して 5-FU/LV 群で統計学的に有意に高く、感染症も高頻度であった。一方、総ビリルビン値上昇は UFT/LV 群で発現頻度が高かった。

なお、両群間の発現頻度に差を認めないその他の有害事象として、ALP 上昇、AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、BUN 上昇、クレアチニン上昇等が認められた。

審査センターは、血液毒性、口内炎・粘膜炎、悪心・嘔吐、感染症、手足症候群及び下痢は 5-FU/LV 群で頻度が高く、総ビリルビン値上昇は UFT/LV 群で頻度が高かったことから、安全性の頻度及びプロファイルに多少の相違があるものの、UFT/LV 群が 5-FU/LV 群に比してより忍容性の高いプロファイルを有していると考えている。なお、本療法と国内における 5-FU/LV 療法の安全性プロファイル(添付文書による安全情報及び使用成績調査(第 5 回安全性定期報告: 累積安全性解析対象症例 1296 例))と比較しても、血液毒性が少なく、忍容性の高いプロファイルを有していると考えている。

申請データパッケージについて

審査センターは、今回提出された臨床データパッケージに関して、ブリッジング試験(添付資料ト-3)では、有効性について、米国人及び日本人の奏効率が類似していること、

安全性について、本薬により認められた有害事象のプロファイル(発現頻度及び内容)が米国人と日本人で類似し、臨床上問題ないことが示唆されたこと、薬物動態について、日本人における血漿中 FT 濃度の Cmax 及び AUC_{0-8hr}は、米国人のそれより 1.67 倍及び 1.72 倍高く、また、日本人における血漿中 5-FU 濃度の Cmax 及び AUC_{0-8hr}は、米国人のそれより 1.61 倍及び 1.36 倍高く、同程度とは考えられないものの、前述の有効性、安全性の結果から、これらの差が本療法の有効性・安全性に影響を与えるものとは考えにくいことから、海外データの受け入れは可能と考えた。

(参考)海外における審査の経緯について

審査センターは、海外における本療法の審査の経緯について、申請者に説明を求め、以下の情報を得た。

米国における審査の経緯とその内容

年 月 ~ 年 月: FDA と第 相試験終了後の協議()を
行い、011 試験の同等性(非劣性)検証の基準はハザード比の 95%信頼区間の下限値が
0.8 を下回らないこととされた。

年 月: 申請。

年 月: ODAC 開催。主要な論点は下記の通りであった。

ハザード比の下限値が 0.8 以上と認められるか

効果判定の対照は、5-FU 単独が適切か、5-FU/LV とすべきか

UFT/LV の延命効果を認めてよいか。

FDA は 011 試験のプロトコールで規定した同等性(非劣性)の基準では不十分として、
UFT/LV の延命効果に対する疑念があるとの以下の見解を示した。

011 試験の 95%信頼区間の下限値はおよそ 0.8 と考えられる

同等性(非劣性)の評価には対照群の効果がどの程度であるかを明らかにする必要があ
る。5-FU 単独の効果は不明であるが、5-FU に対し 5-FU/LV は 0 ~ 4.3 ヶ月の延命効果を
持つと考えられる

011 試験の 5-FU/LV の生存期間中央値は 13.4 ヶ月であり、その 20%減少が 2.7 ヶ月と
なることから(ハザード比の信頼区間の下限値が 0.8 以上とする同等性(非劣性)の基準で
は)UFT/LV は 5-FU/LV の延命効果の殆どを失う可能性がある

この見解に対する ODAC の委員の反論の概略は以下の通りであった。

両群の生存曲線から同程度と考えるのが妥当である

Best supportive care の臨床試験の生存期間中央値は 5 ~ 6 ヶ月であり、UFT/LV 療法
がプラセボよりも劣ることはあり得ないと考えられる

年 月

年 月

年 月

年 月

年 月

年 月: 申請取り下げ。

EU における審査の経緯とその内容

年 月: スペインへ申請。

2000 年 3 月: スペインにおいて承認取得。

年 月: 相互認証プロセス開始。

年 月: ドイツにおいて申請取り下げ(詳細は以下、参照)。

2000年10月:相互認証促進グループ会議にて承認の決定。

ドイツにおける審査の経緯とその内容

年 月:ドイツの申請取り下げ。

年 月:Simon 法による追加解析データなどを用いて再申請。

年 月:ドイツ当局は、

Assessment Report をスペイン当局に提出。

年 月:ドイツ当局は(SmPC)の一部改訂を条件にして承認する旨をスペイン当局に通知。

2002年1月:ドイツにおいて承認取得。

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、一部に不適合(一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱など)があったが、審査センターとしては、その報告に関して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

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検討を行った結果、申請の用法・用量、効能・効果を変更することなく、本療法を承認することは可能と判断した。

審査報告(2)

平成 15 年 4 月 1 日作成

1. 申請品目

[販売名]	ユーゼル錠 25mg*、ロイコボリン錠 25mg**
[一般名]	ホリナートカルシウム
[申請者]	大鵬薬品工業株式会社*、日本ワイスレダリー株式会社**
[申請年月日]	平成 13 年 10 月 25 日*、平成 13 年 10 月 24 日**
[販売名]	ユーエフティ、ユーエフティ E 顆粒
[一般名]	テガフル・ウラシル
[申請者]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 10 月 25 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。これらを踏まえた審査結果を報告する。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1) 本療法の臨床的位置づけについて

提出された試験結果から、有効性の観点からは UFT/LV 療法は 5-FU/LV 療法に置き換えることは困難なものの、安全性の観点からのメリットを勘案し、UFT/LV 療法は 5-FU/LV が施行できない患者において有用性が認められるとする審査センターの判断に対して、専門委員からは、審査センターの判断を妥当とする意見が出された一方で、有効性について UFT/LV 療法は 5-FU/LV 療法と同程度の効果が期待でき、また、安全性について重篤な血液毒性、消化管障害が 5-FU/LV 療法に比して UFT/LV 療法では少ないことから、UFT/LV 療法は 5-FU/LV 療法に代替可能であるとする意見、審査センターの考え方とは異なり実際の医療現場では本療法の投与経路が経口であることの利便性等から 5-FU/LV 療法に代替される可能性が高いとする意見が出された。また、代替可能であるとしても、UFT/LV 療法が 5-FU/LV 療法に有効性が上回るものではなかった点について添付文書等により情報提供をすべきとの意見も出された。審査センターは、専門協議の議論を踏まえ、UFT/LV 療法と 5-FU/LV 療法の選択にあたっては、これまでに示された有効性、安全性の結果を十分に踏まえた上で判断することが必要と考え、申請者に対して試験成績の情報提供の方策について説明を求めた。

申請者は、添付文書の臨床試験成績の項に、011 試験及び 012 試験について、生存期間、病勢進行までの期間について Kaplan-Meier プロットを含む試験結果を示すこととし、改訂案を提示した。

また、専門委員より、本邦では結腸・直腸癌に対して UFT 単剤療法が承認されている点について海外との相違がある点が指摘された。この点を踏まえ、審査センターは本療法が承認された場合に、UFT 単剤の臨床的位置づけをどのように考え、また、どのような方策で明確化するのか、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように説明した。

進行再発結腸・直腸癌に対する UFT 単剤療法の主たる臨床成績としては、承認申請時の腫瘍縮小効果 21.5%(14/65 例)があるのみで、延命効果は検証されていない。一方、UFT/LV 療法は腫瘍縮小効果のみならず、延命効果も検証されている。しかし、国内での使用経験がブリッジ

ング試験における44例のみであることから、本邦で市販後臨床試験を実施し、有効性、安全性を検討することとした。当該市販後臨床試験において、日本人での有効性及び安全性がより明確にされた段階で、UFT単独療法を見直し、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意等で結腸・直腸癌についてはUFT/LV療法を推奨する旨を情報提供することを考えている。なお、市販後臨床試験の進捗状況は安全性定期報告で定期的に報告する。

一方、術後補助療法については、UFT単独療法は、東海大腸癌術後補助化学療法研究会(TAC-CR)の臨床成績(手術単独群を対照)で、5年無再発生存率が有意に改善していること(Langenbeck's Arch Surg 386:575-581, 2002)、日本人を対象とした臨床研究によるメタアナリシスによっても有用性が確認されていること(Prog Proc Am Soc Clin Oncol 20:147a, 2001(abstr 583)、日本大腸肛門病学会雑誌 55(9):339, 2002(abstr))から、現時点でエビデンスを持つ数少ない治療法のひとつと考えられる。また、その再現性を確認するために、

において、 を対照として、臨床試験が実施されており、 年に最終解析がなされる予定である。一方、UFT/LV療法についてはエビデンスがなく、現在米国において が進行中であるが、最終解析は 年以降となる予定である。現在UFT単独療法、UFT/LV療法ともに大規模比較臨床試験が進行中であり、今後さらにエビデンスが蓄積されていくものと考えられ、これら試験終了時にその結果を評価し、添付文書に反映させ、情報提供を行う考えである。

審査センターは術後補助療法に関して、UFT単独療法における有用性の根拠は現時点で必ずしも十分とは判断できないこと、UFT/LV療法についてはその有用性を示すエビデンスがないことを踏まえ、今後、最新の科学的知見の蓄積に基づいた添付文書等への情報の記載が適宜なされることが必要であると考えており、申請者の見解は許容できるものと判断した。

2) LVの用法・用量の妥当性について

「LVの吸収飽和性を考慮すれば、LV25mgを用いて比較試験を実施したことは、結果として許容しうる」と審査センターが判断したことに関し、特段の議論の必要はないとされた。

3) 安全性について

安全性に関して、これまでのUFTの使用状況からUFT/LV療法について用法・用量に定められた休薬期間をおかず長期間連続使用されるなどの不適正使用が懸念されること、また、本療法の投与経路が経口であることから、外来治療等に用いられた場合に、副作用発現時の対処が静脈投与による化学療法に比べ遅れ、不十分となるおそれがあるとの指摘が専門委員から出された。

審査センターは、申請者が、他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤(S-1、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル)の文献との比較を行うと、本療法において肝毒性が比較的多く発現する傾向が見られていること、ただし重症度の低いものが多く休薬期間を設定することで回復可能であるとの主張を提示していることも鑑み、専門委員から指摘された事項に関し、安全性対策について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

副作用の早期発見及び迅速な対応を可能とするために、添付文書(案)に検査実施時期を明記し、特に投与開始時には頻回に検査を実施するよう要請することとした。具体的には添付文書(案)の警告欄及び重要な基本的注意に「定期的(少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上)に臨床検査(肝機能検査、血液

検査等)を行う」の記載を掲載することとした。

また、添付文書以外にも、投与方法を明記した「適正使用情報提供冊子」、「製品情報概要」、「使用上の注意の解説」、「インタビューフォーム」等を作成し、これらを医療関係者に提供することにより、注意喚起を促す。

また、患者用説明冊子として、内服方法、副作用の具体的症状、副作用発現時の対処法等を記載した「服用の手引き」及び「服薬記録」を作成し、本剤の投与開始時には必ず患者に渡してもらうように医師に依頼することとした。

審査センターは、申請者の説明する市販後安全対策の方針については了承したが、適正使用情報提供冊子や患者用説明冊子等の内容の充実について引き続き指導中である。

4)市販後臨床試験について

審査センターは、本申請では2つの第 相試験成績が提出されているが、いずれも海外の試験結果であり、今回のようにブリッジング試験を用いた承認申請の場合には、国内症例での有効性及び安全性の検討が少ないことが懸念されることから、「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、厚生省薬務局医薬品課長通知（解説は日本公定書協会編：新薬臨床評価ガイドライン2001、薬事日報社））で求められている市販後の第 相試験を本邦においても実施することについて申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

市販後臨床試験として、本邦における本療法の有効性及び安全性を更に明確化することを目的とし、本療法と国内承認用法・用量での5-FU/LV療法との比較臨床試験を実施する予定である。

審査センターは申請者の市販後臨床試験実施の回答を了承したが、症例数の設定等を含む具体的な計画については、詳細な検討が必要と考えている。

5)テガフル・ウラシルの効能・効果及び用法・用量に関する記載整備について

審査センターは、テガフル・ウラシルの効能・効果及び用法・用量の文言について、以下のとおり整備することを申請者に指示した。

効能・効果

テガフル・ウラシル通常療法

次の疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解：

頭頸部癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮癌

ホリナート・テガフル・ウラシル療法

結腸・直腸癌

用法・用量

テガフル・ウラシル通常療法

通常、1日量として、テガフル 300～600mg 相当量を1日2～3回に分割経口投与する。子宮頸癌については通常、1日量として、テガフル 600mg 相当量を1日2～3回に分割経口投与する。他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合は上記に準じて投与する。

ホリナート・テガフル・ウラシル療法 結腸・直腸癌に対して通常、1日量として、テガフル 300～600mg 相当量 (300mg/m²を基準)を1日3回に分けて(約8時間ごとに)、食事の前後

1 時間を避けて経口投与する。

ホリナートの投与量は通常、成人にはホリナートとして 75mg を、1 日 3 回に分けて(約 8 時間ごとに)、テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。

以上を28日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

6)その他

販売名「ユーエルブイ錠」については、1錠中にユーエフティ及びロイコボリンが含有されているような誤解を生みかねない名称であることから、適切に変更する必要性について指摘したところ、申請者は「ユーゼル錠」に変更することとした。

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、テガフル・ウラシルについては申請の効能・効果及び用法・用量を以下のように変更し、また、テガフル・ウラシル及びロイコボリンに下記の効能・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、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であると判断した。

また、本申請は新効能・効果及び新用法・用量医薬品であることから、再審査期間は 4 年とすることが妥当であると判断する。

効能・効果

テガフル・ウラシル通常療法

次の疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解:

頭頸部癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌

ホリナート・テガフル・ウラシル療法

結腸・直腸癌

用法・用量

テガフル・ウラシル通常療法

通常、1 日量として、テガフル 300 ~ 600mg 相当量を 1 日 2 ~ 3 回に分割経口投与する。子宮頸癌については通常、1 日量として、テガフル 600mg 相当量を 1 日 2 ~ 3 回に分割経口投与する。他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合は上記に準じて投与する。

ホリナート・テガフル・ウラシル療法

結腸・直腸癌に対して通常、1 日量として、テガフル 300 ~ 600mg 相当量(300mg/m²を基準)を 1 日 3 回に分けて(約 8 時間ごとに)、食事の前後 1 時間を避けて経口投与する。ホリナートの投与量は通常、成人にはホリナートとして 75mg を、1 日 3 回に分けて(約 8 時間ごとに)、テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。

以上を 28 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

術後補助療法におけるホリナート・テガフル・ウラシル療法の有効性及び安全性は確立していない。

4. 承認条件

結腸・直腸癌に対するホリナート・テガフル・ウラシル療法の有効性及び安全性の更なる明確化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。

5. 審査報告(1)の訂正

「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」の項の記載に関して、以下のとおり訂正を行う。

9 ページ 上から 26 行目を以下のように訂正する。

「14 回(2 週間)投与後では併用により FT, 5-FU, ウラシルの Cmax が UFT 単独投与と比べ 122%, 155%, 128%に増加した。また、LV 単独群と比較すると併用群で 5-CH₃-THF 濃度が Cmax で 142%、Tmax で 200%、AUC₀₋₈ で 154%増加した。」

「ホ. 薬理作用に関する資料」の項の記載に関して、以下のとおり訂正を行う。

1) 11 ページ 上から 16 行目を以下のように訂正する。

「LV及び5-MTHFによる5-FUの腫瘍細胞増殖抑制作用を検討するため、5-FU(0.4 μM)、LV(24nM)、5-MTHF(4 μM)、5-FU(0.4 μM)+LV(1.5、3、6、12及び24nM)及び5-FU(0.4 μM)+5-MTHF(0.25、0.5、1、2及び4 μM)をCOLO205細胞(500個/ウエル、播種翌日)に加え、培養6日目の細胞の生細胞数が比色法(テトラゾリム塩を使用)により比較された。その結果、5-FU単独群及び併用群はいずれも有意な細胞増殖抑制作用を示し、5-FUと併用した場合にLVは6nM以上で、5-MTHFは1 μM以上でFU単剤より有意に細胞増殖抑制効果を示したとされている。なお、LVは6nMで、5-MTHFは2 μMで効果がプラトーになった。」

2) 12 ページ 下から 10 行目を以下のように訂正する。

「また、今般実施したラットを用いた単回投与と毒性試験においては、併用による毒性増強は認められていない(二項参照)。」

「ト. 臨床試験の試験成績に関する資料」の項の記載に関して、以下のとおり訂正を行う。

1) 18 ページ 上から 20 行目を以下のように訂正する。

「UFT/LV群における服薬コンプライアンスは、90%以上服薬した症例が90%(365/406例)、」

2) 19 ページ 上から 13 行目を以下のように訂正する。

「これらのうち、Grade3以上の白血球減少(UFT/LV群1%未満、5-FU/LV群19%)、好中球減少(UFT/LV群1%、5-FU/LV群56%)、発熱性好中球減少(UFT/LV群0%、5-FU/LV群13%)、血小板減少(UFT/LV群0%、5-FU/LV群2%)も5-FU/LV群で統計学的に有意に高い頻度で認められた。」

3) 21 ページ 上から 2 行目を以下のように訂正する。

「発熱性好中球減少(UFT/LV群1%、5-FU/LV群8%)も、5-FU/LV群で統計学的に有意に高い頻度で認められた。」

4) 21 ページ 上から 35 行目を以下のように訂正する。

「なお、投与期間中央値は国内で109日(範囲11~448日)、米国で112日(同3~355日)、服薬コンプライアンスは国内で95.9%、米国で95.3%であった。」

5) 22 ページ 上から 8 行目を以下のように訂正する。

「味覚異常(国内18.2%、米国20.0%)」

6) 22 ページ 上から 24 行目を以下のように訂正する。

「本剤の投与期間中、或いは最終投与後30日以内の死亡は、米国で2例(症例番号

及び、死因は呼吸不全及び塞栓、病勢の進行)であった。」

7)23 ページ 上から 21 行目を以下のように訂正する。

「Grade3 以上の有害事象は 47%(9/19 例)で、内容は無力症、腹痛、下痢、胸水、悪心、脊椎と骨盤への転移、ビリルビン上昇(以上、Grade3)、腸穿孔、関節痛、下痢、膵炎及びビリルビン上昇(以上、Grade4)であった。」

8)26 ページ 上から 20 行目を以下のように訂正する。

「現在、米国において、臨床試験(試験)が実施中であり、 年に最終解析が行われる予定になっている。このため、現時点で、UFT/LV 療法の術後補助療法に対する臨床的有用性が明らかになっていないことから、添付文書中に「本療法による手術後の補助療法については有効性、安全性は確立していない」という文言をつけ、安易な使用に対して注意喚起する記載が必要であるとする。」

9)28 ページ 上から 17 行目を以下のように訂正する。

「011 試験の結果は、640 例死亡時のハザード比の 95.6%信頼区間の下限値では 0.794 であったが、」

平成 14 年 5 月 19 日
医薬局審査管理課

審査報告書(2)

[販売名] ユーゼル錠 25mg*、ロイコボリン錠 25mg**
[一般名] ホリナートカルシウム
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社*、日本ワイスレダリー株式会社**
[申請年月日] 平成 13 年 10 月 25 日*、平成 13 年 10 月 24 日**

[審査結果] 規格及び試験方法のうち確認試験から HPLC 法を削除し、有効期間を「3 年間」に改めた上で承認して差し支えない。

(参考)

「ユーゼル錠 25mg」及び「ロイコボリン錠 25mg」の確認試験として HPLC 法により有効成分を確認する試験が設定されていたが、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、定量法に HPLC 法が採用されており、重複する内容の試験を設定する必要はないとの指摘がなされたことから、この試験は設定されないこととなった。

「ユーゼル錠 25mg」及び「ロイコボリン錠 25mg」について、継続中であった長期保存試験(25/60%RH/暗所/PTP 包装 + アルミニウム製袋)の 36 カ月保存時の結果が提出され、すべての試験項目について試験開始時と比べほとんど変化が認められなかったことから、製剤の有効期間は遮光、気密容器で 3 年間とされ、審査センターはこれを了承した。