

審査報告書

平成18年7月13日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

[販売名] ティーエスワン カプセル20、同25

[一般名] テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム 配合剤

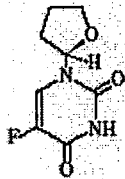
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成17年2月14日

[剤型・含量] 経口剤・
ティーエスワン カプセル 20 は 1 カプセル中にテガフル量として 20mg
及びギメラシル 5.8mg、オテラシルカリウム 19.6mg を含有する。
ティーエスワン カプセル 25 は 1 カプセル中にテガフル量として 25mg
及びギメラシル 7.25mg、オテラシルカリウム 24.5mg を含有する。

[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
医療用医薬品 (6) 新用量医薬品

[化学構造]

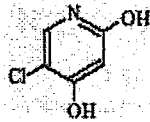


及び鏡像異性体

分子式：C₈H₉FN₂O₃

分子量：200.17

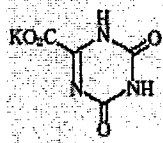
化学名：5-フルオロ-1-[(*R,S*)-テトラヒドロフラン-2-イル]ピリミジン-2,4(1*H*, 3*H*)-ジオン



分子式 : $C_5H_4ClNO_2$

分子量 : 145.54

化学名 : 5-クロロ-2,4-ジヒドロキシピリジン



分子式 : $C_4H_2KN_3O_4$

分子量 : 195.17

化学名 : 1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-1,3,5-トリアジン-6-カルボン酸 一カリウム

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成18年7月13日作成

[販売名] ティーエスワン カプセル20、同25
[一般名] テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム 配合剤
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成17年2月14日

審査結果

膵癌の効能・効果に対して、提出された資料から有効性及び安全性は認められると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (下線部追加)

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌

[用法・用量] ^{注)}

通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合せて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

体表面積	初回基準量(テガフル相当量)
1.25m ² 未満	40mg/回
1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	50mg/回
1.5m ² 以上	60mg/回

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を40mg、50mg、60mg、75mg/回とする。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常(血液検査、肝・腎機能検査)及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は40mg/回とする。

^{注)}平成17年11月14日に手術不能又は再発乳癌の効能追加が承認された際に、用法・用量から「ただし、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常(血液検査、肝・腎機能検査)及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がない場合には休薬を短縮できるが、その場合でも少なくとも7日間休薬する。」が削除することも併せて承認され、平成17年2月14日の承認申請時と現行の用法・用量は異なっている。

[指示事項]

膵癌に対する本剤の有効性及び安全性、並びに臨床的位置付けを更に明確にするため、今後実施する全生存期間を主要評価項目とした第Ⅲ相比較試験の結果を公表し、情報提供すること。

審査報告 (1)

平成 18 年 6 月 12 日作成

I. 品目の概要

[販売名] ティーエスワン カプセル 20、同 25

[一般名] テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム 配合剤

[申請者] 大鵬薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 2 月 14 日

[剤型・含量] カプセル剤・

ティーエスワン カプセル 20 は 1 カプセル中にテガフル量として 20mg 及びギメラシル 5.8mg、オテラシルカリウム 19.6mg を含有する。

ティーエスワン カプセル 25 は 1 カプセル中にテガフル量として 25mg 及びギメラシル 7.25mg、オテラシルカリウム 24.5mg を含有する。

[申請時の効能・効果] (下線部今回申請時追加)

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、膵癌

[申請時の用法・用量] (今回変更なし)

通常、成人には初回投与量 (1 回量) を体表面積に合わせて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、28 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。ただし、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常 (血液検査、肝・腎機能検査) 及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がない場合には休薬を短縮できるが、その場合でも少なくとも 7 日間休薬する。

体表面積	初回基準量 (テガフル相当量)
1.25m ² 未満	40mg/回
1.25m ² 以上 ~ 1.5m ² 未満	50mg/回
1.5 m ² 以上	60mg/回

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を 40mg、50mg、60mg、75mg/回とする。増量は上記同様、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は 40mg/回とする。

[特記事項] なし

II. 提出された資料の概略及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 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

本剤はフルオロウラシル (5-FU) のプロドラッグであるテガフルに、5-FU の分解酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase を阻害するギメラシルと、5-FU のリン酸化酵素である

る orotate phosphoribosyltransferase を阻害するオテラシルカリウムをテガフルル:ギメラシル:オテラシルカリウム=1:0.4:1 のモル比で含有する配合剤であり、5-FU 分解酵素を阻害することによる腫瘍縮小効果の増強と 5-FU リン酸化酵素を阻害することによる消化器系毒性の軽減を目的として開発された。

本剤は、胃癌を効能・効果として 1999 年 1 月に承認され、その後、頭頸部癌 (2001 年 4 月)、結腸・直腸癌 (2003 年 12 月)、非小細胞肺癌 (2004 年 12 月)、手術不能又は再発乳癌 (2005 年 11 月) の効能・効果が追加承認されている。なお、本剤の用法・用量は「手術不能又は再発乳癌」の効能追加時に、既承認の用法・用量の休薬期間の短縮に関する記載内容について、安全性の観点等より下記に変更、承認されている。

[用法・用量]

通常、成人には初回投与量 (1 回量) を体表面積に合わせて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、28 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

体 表 面 積	初回基準量 (テガフルル相当量)
1.25m ² 未満	40mg/回
1.25m ² 以上 ~ 1.5m ² 未満	50mg/回
1.5 m ² 以上	60mg/回

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を 40mg、50mg、60mg、75mg/回とする。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常 (血液検査、肝・腎機能検査) 及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は 40mg/回とする。

今般、膀胱癌を対象とした二つの国内臨床成績を基に、膀胱癌の適応追加についての一部変更承認申請がなされた。なお、今回の変更承認申請時点の「用法・用量」は、手術不能又は再発乳癌の効能追加承認前に申請があったため以前の記載内容と同一である。

本剤は韓国で「進行性及び転移性又は再発性胃癌、進行性又は再発性頭頸部癌、手術不可能な転移性又は再発性結腸・直腸癌治療の一次療法剤」として承認されているが、韓国以外の海外において本剤が承認されている国・地域はない。

なお、以下の記載においては、本剤及びテガフルル・ウラシル配合剤の投与量は、いずれもテガフルル相当量を示す。

2. 品質に関する資料

新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床試験に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の承認申請においては、効力を裏付ける試験成績として、初回承認時に提出された一試験及び効能追加にあたり新たに実施された一試験の成績が提出された。

なお、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性及び吸収、分布、代謝、排泄に関して、新たな資料は提出されていない。

3.1 薬理作用に関する資料

過去の承認申請時に提出された資料（膀胱癌細胞株の成績のみ抜粋）

ヒト膀胱癌由来BxPC細胞より作成された腫瘍片（約2mm角）をヌードラットの皮下に移植し、腫瘍体積が約180mm³になった時点より、本剤15mg/kgあるいはテガフル・ウラシル配合剤30mg/kgを1日1回、14日間連日経口投与し、投与終了翌日に腫瘍体積が測定された。薬剤未投与のコントロール群、本剤群及びテガフル・ウラシル配合剤群の腫瘍体積比（投与前日の腫瘍体積に対する投与終了翌日の腫瘍体積）の平均値はそれぞれ3.8、1.1及び2.4、またコントロール群に対する本剤群及びテガフル・ウラシル配合剤群の腫瘍増殖抑制率（ $[1 - (\text{薬剤投与群の相対腫瘍体積比の平均値}) \div (\text{対照群の相対腫瘍体積比の平均値})] \times 100$ ）は71及び37%であった。

今回の承認申請において新たに提出された資料

ヒト膀胱癌由来H48細胞より作成された腫瘍片（約2mm角）をヌードラットの背部皮下に移植し、腫瘍体積が約235mm³になった時点の翌日（Day 1）より本剤11.3mg/kg、15mg/kg及び20mg/kgを1日1回、14日間連日経口投与、又は塩酸ゲムシタビン25mg/kgをDay 1及び8に静脈内投与し、Day 15に腫瘍体積が測定された。薬剤未投与のコントロール群、本剤11.3mg/kg群、15mg/kg群、20mg/kg群及びゲムシタビン群の腫瘍体積比（投与開始前日の腫瘍体積に対するDay 15の腫瘍体積）の平均値は、それぞれ5.10、1.93、1.81、1.49及び1.69、またコントロール群に対する本剤11.3mg/kg、15mg/kg、20mg/kg及びゲムシタビンの腫瘍増殖抑制率はそれぞれ62.1、64.5、70.9及び66.9%であった。

<機構における審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された二つの薬理試験成績より本剤は膀胱癌細胞に対して増殖抑制が期待されるという申請者の説明は妥当であると判断した。機構は、今回新たに実施した効力を裏付ける試験成績より、「本剤は塩酸ゲムシタビンと同等の有効性を期待できる」と申請者は説明していることから、本剤と塩酸ゲムシタビンの薬効を異なる投与スケジュールで比較可能と判断した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

塩酸ゲムシタビンは臨床の投与スケジュールに準拠したスケジュールを採用し、用量は毒性が忍容範囲内かつ最高用量の最大耐薬用量を用いた。本剤と塩酸ゲムシタビンの投与スケジュールと用量の設定根拠は異なるものの、ヒト膀胱癌由来細胞に対する増殖抑制効果は評価可能であると判断され、腫瘍増殖抑制効果の比較も可能であると考えられる。

機構は、効力を裏付ける試験で設定された各被験薬の投与スケジュールは薬効比較の点で適切なスケジュールが選択されているか不明であること、また塩酸ゲムシタビンについては用量

反応についても検討が行われていないことから、両剤の増殖抑制作用が同等か否かは提出された薬理成績からは不明であると考え。

4. 臨床試験の試験成績に関する資料

4.1 臨床薬物動態に関する資料

<提出された資料の概略>

膀胱癌患者における本剤の薬物動態は前期第Ⅱ相試験において検討され、本剤の初回承認時に提出された進行固形癌患者における薬物動態との比較、考察がなされている。

膀胱癌患者を対象とした前期第Ⅱ相試験に組み入れられた 19 例のうち薬物動態の検討について同意が得られた 8 例を対象に、第 1 コースの初回投与後 1、2、4、6、8、10 及び 12 時間における血漿中テガフル (FT)、5-FU、ギメラシル (CDHP) 及びオテラシルカリウム (Oxo) 濃度が検討された。本剤の投与量は、体表面積が 1.25m² 以上 1.5m² 未満では 50mg、1.5m² 以上では 60mg とされた。投与後の薬物濃度推移から算出した薬物動態 (PK) パラメーターを以下に示す (平均値±標準偏差)。

薬剤名	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)
FT	2.9±1.2	1705±383	13369±3712	13369±3712	23846±9848
5-FU	4.0±1.1	125.7±46.8	662.3±253.8	662.3±253.8	680.5±252.1
CDHP	3.0±1.1	217.3±100.6	1069.5±342.9	1069.5±342.9	1139.3±335.7
Oxo	2.4±1.1	48.7±51.1	240.5±267.3	243.4±264.9	253.3±277.6
薬剤名	T _{1/2} (h)	V _d /F (L/body)	CL/F (L/h/body)		
FT	8.9±2.4	31.4±6.2	2.6±0.9		
5-FU	1.9±0.3	該当なし	該当なし		
CDHP	2.9±0.4	63.6±22.6	14.9±3.9		
Oxo	2.4±0.8	2833.9±5092.2	618.1±812.2		

申請者は、本剤の初回承認時に提出した進行固形癌患者 12 例 (胃癌 5 例、乳癌 3 例、結腸・直腸癌 4 例) (Clin Cancer Res 5: 2000-2005, 1999) と膀胱癌患者で得られた PK パラメーターを比較した結果、各薬剤の PK パラメーターの個体間のばらつきの大きさを考慮すると、既存データと大きな差がないと考えられ、本剤の薬物動態は、進行膀胱癌患者と進行固形癌患者 (胃癌、乳癌及び結腸・直腸癌患者) とで、大きな差異はないと考察している。

<機構における審査の概略>

機構は、後述する膀胱癌患者を対象とする臨床試験での有害事象の発現頻度は既承認の癌腫と比較して高い傾向があり、癌腫間での薬物動態の違いについて検討した。その結果、薬物動態データが得られている癌腫毎の症例数が少ないこと、及び個体間変動の大きいこともあり、提出された薬物動態成績からは、本剤の薬物動態が癌腫の違いによって異なるか否かについて、

十分に評価することは困難であるものの、本剤の薬物動態が膵癌患者と他の癌腫とで明らかに異なる傾向はないと判断した。今後、本剤の薬物動態に関する新たな知見（個体間の変動要因等）が得られた場合には、医療現場に対して適切な情報提供が必要であると考えます。

4.2 臨床的有効性及び安全性に関する試験成績

<提出された資料の概略>

今回の承認申請における評価資料として、二つの国内臨床試験成績が提出された。

- ・前期第Ⅱ相臨床試験（試験番号：10020200、試験期間：2000年6月～2002年4月、公表論文：Oncology 68: 171-178, 2005）

本試験は、化学療法未治療の進行膵癌患者を対象として、本剤投与4コースまでの奏効割合（奏効率）及び安全性を検討する目的で、国内1施設で実施された、非盲検非対照試験である。日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」に従って判定された奏効率は21.1%（19例中PR4例、CR0例）であった。なお、当該試験で認められた有害事象は「Ⅲ. 臨床試験における有害事象等」の項参照。

- ・後期臨床第Ⅱ相試験（試験番号：10020240、試験期間：20●●年●●月～20●●年●●月、公表論文：なし）

本試験は、化学療法未治療の進行膵癌患者を対象とし、本剤投与4コースまでの奏効率及び安全性を検討する目的で、国内6施設で実施された非盲検非対照試験である。日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」に従って判定された奏効率は37.5%（40例中PR15例、CR0例）であった。なお、当該試験で認められた有害事象は「Ⅲ. 臨床試験における有害事象等」の項参照。

<機構における審査の概略>

1) 有効性について

機構は、以下に示す検討を行った結果、提出された臨床試験成績より本剤の膵癌における一定の有効性は期待されると判断した。

①奏効率の臨床的意義について

機構は、膵癌に対する治療の有効性を評価する上で、今回の二つの第Ⅱ相試験において主要評価項目として設定された奏効率の臨床的意義について申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下の内容を回答した。

抗悪性腫瘍薬の第Ⅱ相試験における目的は抗腫瘍効果（機構注：「抗腫瘍効果」は申請者が引用文献を基に回答中で用いた用語である。）の評価にあり、主要評価項目は奏効率とされている（臨床腫瘍学 第2版 日本臨床腫瘍学会研究会編、癌と化学療法社、690-724, 1999年）。また、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成3年2月4日薬新薬第9号）では、第Ⅱ相試験では抗腫瘍効果を中心とした有効性について評価するとされており、第Ⅲ相試験へ進むべきか否かを評価する指標として臨床的意義があると考え（機構注：当該ガイドラインは平成17年11月1日に改訂されている）。

一方、膵癌を含む悪性腫瘍に対する化学療法の臨床評価において、真のエンドポイントは生存期間である。膵癌に対する標準的化学療法である塩酸ゲムシタビンを対照として、他の抗悪性腫瘍薬単独又は塩酸ゲムシタビンとの併用を比較する第Ⅲ相試験が複数海外で実施されてきたが、塩酸ゲムシタビン単独投与を上回る奏効率が得られた治療においても、生存期間の延長は得られなかった。本剤の国内第Ⅱ相試験は、奏効率を主要評価項目として実施された非盲検非対照試験であり、現時点で、奏効率と生存期間の関連性及び塩酸ゲムシタビンと比較した本剤の有用性の評価は明確でない。しかし、①本剤はDPD阻害剤であるギメラシルを配合しており、DPD活性が高いことが報告されている膵癌（Cancer Invest 18: 516-520, 2000）においては、生存期間の延長に関して既存のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬と異なる結果が得られる可能性があると考えられること、②良好な奏効率（前期第Ⅱ相試験 21.1%、後期第Ⅱ相試験 37.5%）が得られたことから、本剤投与による生存期間の延長の可能性が期待できる。製造販売後には、生存期間を主要評価項目として、本剤と塩酸ゲムシタビンとを比較するランダム化比較試験を実施する。

機構は、過去に実施された膵癌に対する第Ⅲ相試験の文献報告等の成績では、カペシタビンに関する臨床試験成績より、奏効率と生存期間との間に相関が認められているが（Eur J Cancer Suppl (Meeting Abst)3; PS11, 2005）、他の試験成績では一定した相関が認められていない結果が示されていることから、奏効率の明確な臨床的意義は不明であり、膵癌に対する一次治療での有効性の有無の評価に関して、奏効率の成績のみでは、確定的な判断は困難であると考ええる。

本剤の膵癌に対する有効性については、現時点で生存期間の延長に関する評価は得られていないものの、本剤は、前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験の二つの第Ⅱ相試験で、それぞれ過去に実施された膵癌に対する第Ⅲ相試験の文献報告（J Clin Oncol 23:3509-3516, 2005, J Clin Oncol 22:3776-3783, 2004 等）の奏効率と比べて高い奏効率が得られていることから、膵癌に対して生存期間の延長の可能性を期待し得る薬剤であると判断した。加えて、①膵癌領域の治療薬として有効性が確立している抗悪性腫瘍薬は現時点で塩酸ゲムシタビンのみであること、②医療現場では塩酸ゲムシタビンの治療効果は臨床的に満足されている状況ではないこと、③本剤は既に国内で胃癌等の既承認の癌腫で使用実績が豊富にあり、また、本申請で提出された国内臨床試験においても特段安全性上の新たな問題が認められていないと考えること（「2）安全性について」の項参照）、④今後、本剤を用いて生存期間についての検討を行う比較臨床試験が実施される予定であること（「7）新たに実施する臨床試験の計画について」の項参照）、から今回の承認申請で提出された臨床試験成績をもって承認することは可能と判断した。この機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

②前期第Ⅱ相試験と後期第Ⅱ相試験における有効性の差異について

機構は、前期第Ⅱ相試験と後期第Ⅱ相試験では、奏効率及び生存期間中央値（Median Survival Time: MST）はそれぞれ、21.1%（4/19例）及び37.5%（15/40例）、169日及び269日と差が認められた理由について申請者に考察を求めた。

申請者は、以下の内容を回答した。

二つの臨床試験での奏効率の差異については、前期と後期第Ⅱ相試験の計59例を対象とし、