

審査報告 (2)

平成 18 年 7 月 13 日

I. 申請品目

[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

II. 審査内容

機構は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1. 本剤の有効性について

機構は、過去に実施された他の抗悪性腫瘍薬の膵癌に対する海外第Ⅲ相試験の文献報告等の成績では、奏効割合（奏効率）での評価と全生存期間には、一定した関連が見られていないことから、膵癌に対する薬剤の臨床評価において奏効率の明確な臨床的意義は不明であり、膵癌に対する本剤の有効性について奏効率の評価のみでは確定的な判断は困難であると考え。しかしながら、本剤の国内前期及び後期第Ⅱ相試験では、過去に実施された他の抗悪性腫瘍薬の膵癌に対する海外第Ⅲ相試験の文献報告等の奏効率と比べて 2 試験ともに高い結果が得られたことから、本剤は生存期間延長への期待が持てる薬剤であると機構は判断した。

また、①膵癌領域の治療薬として確立した抗悪性腫瘍薬が現時点で塩酸ゲムシタピンのみであること、②医療現場では塩酸ゲムシタピンの有効性は臨床的に十分満足できるものではないこと、③国内での本剤の使用実績は豊富であり、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こと、④今後、膵癌に対し本剤を用いた際の生存期間の検討を行う臨床試験が実施される予定であること、から今般の承認申請時に提出された奏効率を主要評価項目とした二つの臨床試験成績をもって承認することは可能と機構は判断した。

専門委員より上記の機構の判断は支持された。

専門協議の中で、本剤の臨床開発は平成 3 年 2 月 4 日薬新薬第 9 号「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（機構注：当該ガイドラインは平成 17 年 11 月 1 日薬食審査発第 1101001 号において改訂）から大きな逸脱はないが、国際的に化学療法未治療の膵癌に対する薬剤の有効性評価は第Ⅲ相試験でなされており、提出された試験成績で承認する場合には、検証的な第Ⅲ相試験の実施は不可欠であるとの意見や、①膵癌患者は 70 歳代が多いこと、②膵癌患者は PS 不良例が多いこと、③上腸間膜動脈神経叢への浸潤又は郭清により頻回の下痢となる患者は国内第Ⅱ相試験では除外されていること、から今回の臨床試験の対象は、医療現場に多く認められる膵癌患者集団とは異なる集団が選択されている可能性があり、安全性及び有効性に関するデータについては、試験に組み入れられた患者の基準と併せて、医療現場に情報提供する必要があるとの指摘、並びに、国内前期Ⅱ相試験と後期第Ⅱ相試験とで、奏効率に差が見られた原因について明確な説明はできないものの、モルヒネ投与量が奏効率に影響する

とした申請者の考察については、モルヒネ投与量を変動させる要因は極めて多様なため、適当ではないとの指摘があった。

機構は、国内第Ⅱ相試験の選択基準及び除外基準について、製造販売後に適切に医療現場に情報提供するよう申請者に指示した。

申請者は、以下のように回答した。

後期第Ⅱ相試験の選択基準及び除外基準は総合製品情報概要、製品情報概要（膵癌）、インタビューフォーム、研究報告書等の伝達媒体で医師等に情報提供する予定である。なお、膵癌の後期第Ⅱ相試験の選択基準はKPS 80～100%に設定したが、当該試験では全身状態が良好な症例（PS 0に該当するKPS 90～100%）が大部分を占めていることから、胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌に関する製造販売後の適正使用基準はKPS 50～100%（PS 2～0）と設定しているに対して、膵癌ではこれを当初 80～100%とする予定であったが、90～100%（PS 0）に変更し、より一層の膵癌における安全性確保に努めていく予定である。

2. 本剤の効能・効果について

国内第Ⅱ相試験は化学療法未治療の遠隔転移を有する患者が対象とされ、現時点では局所進行膵癌及び化学療法既治療例に対する本剤の有用性は未検討であるが、膵癌領域での薬剤の選択肢が極めて限られていることを考慮し、本剤の効能・効果を提出された臨床試験で対象となった遠隔転移巣を有する初回化学療法例に限定せず、「膵癌」とすることが妥当であると機構は判断した。

専門委員より、この機構の判断を支持するという意見、提出された資料では化学療法未治療例に対して本剤の延命効果は検証されておらず、塩酸ゲムシタビンに対する有用性は検証されていないこと、塩酸ゲムシタビン治療後の二次治療における本剤の評価は行われていないことから、本剤の適切な投与対象を特定することは困難であるが、効能・効果を「膵癌」と設定する場合には塩酸ゲムシタビンの適応となる患者に対して本剤が第一選択薬として安易に使用されないよう添付文書で注意喚起する必要があるとの意見が示された。

機構は、塩酸ゲムシタビンに対する本剤の臨床的位置付けは現時点では不明であるが、本剤の安易な使用への注意喚起については、既に添付文書の警告欄では、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例に本剤の使用を限定した注意喚起がなされており、また臨床成績の項では本剤の膵癌を対象とした第Ⅲ相試験成績は記載されており、本剤の延命に関する検討が行われていないことは明示されていると考え、新たに注意喚起する必要は現時点では特にないと判断した。

3. 新たに実施する臨床試験の計画について

塩酸ゲムシタビン単独に対する塩酸ゲムシタビンと本剤併用投与時の全生存期間の優越性を検証する第Ⅲ相試験を日本及び[]で実施するという申請者の試験実施計画骨子については、以下のような検討を行った。

(1) 局所進行例の取扱いについて

当該試験の対象は、「測定可能病変として転移巣を認める症例」と設定され、「局所進行症例」については、対象外とされている。現時点での局所進行例に対する治療は、化学療法単独によ

る治療のエビデンスが乏しく、放射線化学療法が推奨されていると機構は理解しているが、①高齢者や必要な放射線照射野が広い場合等、放射線化学療法の実施が困難と判断された症例に対しては、塩酸ゲムシタピンが治療選択肢の一つとされている医療現場の状況があること、②これまでに実施された膵癌を対象とした海外第Ⅲ相試験の対象患者には、遠隔転移を有する例のみではなく、局所進行例も含まれていることから、新たに実施する本剤の第Ⅲ相試験においては局所進行例も含めて検討することが適切であると機構は判断した。

専門委員より、機構の判断は支持され、①局所進行例に対する放射線化学療法の有用性については世界的なコンセンサスが得られているとは言い難く、局所進行例に対して化学療法を行う施設は、国内外ともに少なくないと推定されること、②局所進行例を含めることにより症例の組み入れがより順調となり、試験期間の短縮が期待できること、から局所進行例を第Ⅲ相試験に組み入れて検討することが適切であるとの意見が示された。

また、試験実施上の留意点として、局所進行例では腸閉塞により経口摂取不能となる場合が想定されることから、局所進行例を除外して実施した国内第Ⅱ相試験よりも塩酸ゲムシタピンと本剤併用群で脱落が多くなる可能性を考慮して、組入れ症例数について検討する必要があるとの意見が示された。

(2) 試験の実施地域について

仮説の検証に必要な症例数を国内のみで短期間に集積し評価することが困難と申請者は説明しており、これに対し、機構は日本以外の国・地域を含めて実施することに特に問題はないと判断した。

専門委員より、①膵癌発生の危険因子や膵癌の病態が、国又は地域によって異なるとした報告は認められないことから、国内と■■■■で一つの試験を実施することに特段の問題はないとの意見や、②国内開発の薬剤を第Ⅲ相試験により早期に評価することは今後の大きな課題であり、今回のアジア地域を含めた臨床試験実施は試金石として大いに注目されるとの意見が出され、機構の判断は支持された。

また、試験実施上での留意点として、局所進行例を含めて国内と■■■■で一つの試験を実施する場合には、割付時には日本/■■■■、局所進行/遠隔転移、その他膵癌における重要な予後因子を考慮すべきであり、局所進行例と遠隔転移例で治療効果が異なるかどうかの検討に加えて、治療効果について地域差が認められるかどうかについても検討できるように試験デザインと解析方法を考慮する必要があるとの意見が示された。

(3) 副次評価項目について

副次評価項目として QOL に関する評価が含まれていないことについて、機構は本試験において生存期間延長の検証が主目的として検討されるため、QOL 評価を必須とする必要はないと判断した。

専門委員より、この機構の判断を支持するという意見、治療法の選択にあたっては全生存期間以外の QOL 等の情報も重要であることから、QOL 調査等に協力が得られる患者からは患者自身による治療の評価を最小限の評価でも実施する意義はあるとの意見が示された。

その他、専門委員より、現在の試験実施計画骨子では、「膵癌のうち、腺癌又は腺扁平上皮癌

であることが確認されているもの」が対象とされているが、国内後期第Ⅱ相試験では「膵管癌」が対象で、実際に検討された患者は腺癌、管状腺癌、乳頭腺癌・管状腺癌であったことから、「腺癌または腺扁平上皮癌」に該当する具体的な病理組織分類名について、申請者の見解を明確にしておく必要があるとの指摘、本剤と塩酸ゲムシタピンとの併用投与については安全性に関する情報に留意し、患者の安全性確保に努める必要があるとの指摘がなされた。

以上を踏まえ、機構は申請者に対し、新たに実施する臨床試験には局所進行例を含めるよう指示し、また、以下の点について説明するよう求めた。

- ・第Ⅲ相試験の実施予定の海外医療機関における膵癌に対する治療体系（膵癌の診断時期、手術、放射線療法、化学療法、支持療法、初回化学療法施行後の後治療、患者背景等）と国内の医療環境との相違の有無、並びに違いがある場合の本剤の有効性評価に及ぼす影響について
- ・日本/████、遠隔転移例/局所進行例等の割付因子と、解析方法の概略について
- ・塩酸ゲムシタピンと本剤の併用群において、腸閉塞等により経口摂取不能となった局所進行例の取扱いについて
- ・第Ⅲ相試験の開始時期及び国内及び海外の予定症例数について
- ・「膵癌のうち、腺癌又は腺扁平上皮癌であることが確認されているもの」の具体的な病理組織分類名について

申請者は、以下のように回答した。

局所進行例の取扱いについて：

第Ⅲ相試験の試験実施計画書は██年██月頃に国内と████の研究者を集めて開催する Steering Committee において最終的に検討する予定であるが、局所進行例の取扱いについては、研究者の意見を参考として、これを対象に含める方向で前向きに決定したい。

国内と████の医療環境について：

████における膵癌の人口 10 万人あたりの死亡率は、2005 年に男性 5.7 人、女性 4.6 人、国内における 2003 年の膵癌の人口 10 万人あたり死亡率は、男性 12.3 人、女性 7.4 人であり、国内において膵癌による死亡率が高いものの男女比はほぼ同じと考えられた。本剤の第Ⅲ相試験の████における候補施設である████████████████████における膵癌の治療ガイドラインでは、膵癌診断時の転移巣の有無、黄疸や胆管炎の有無により手術適応の可否が判断され、転移巣のない PS が良好な局所進行例においては化学療法、放射線療法あるいは臨床試験を行うとされている。また、転移巣があり、胆道閉塞のない PS が良好な患者では化学療法、臨床試験あるいは緩和療法を行うとされている。████における本剤の導出先企業より、膵癌に対する化学療法として以前はフルオロウラシルが最も一般的であったが、近年は塩酸ゲムシタピン単剤が用いられているとの情報を得ている。二次治療として標準的なものはなく、通常フルオロウラシル又はオキサリプラチンを含む併用療法が実施されるが、その実施割合は 50%未満との情報も得ている。████における支持療法は、悪心及び嘔吐に対してセロトニン受容体拮抗剤又はコルチコステロイド、ドパミン受容体拮抗剤が、下痢に対しては塩酸ロペラミドや kaopectin が主に用いられ、G-CSF 製剤としてフィルグラスチム（遺伝子組換え）、レノ

グラスチム（遺伝子組換え）が使用可能である。また、■■■■で実施された最近の臨床試験 2 試験の選択基準及び除外基準を調査した結果、注射剤の臨床試験であることから、本剤の臨床試験における PS の基準とは異なっていたが、それ以外の選択基準、除外基準並びに国内における塩酸ゲムシタピンの選択基準、除外基準とは大きな違いはないと考えられた。以上から、■■■■の医療機関における膵癌の治療体系と国内の医療環境との差は、第Ⅲ相試験の実施にあたって薬効評価に影響するほどではないと判断している。

割付因子と解析計画について：

試験デザインは塩酸ゲムシタピン単独投与群を対照としたランダム化比較対照試験であり、地域（日本/■■■■）及び遠隔転移/局所進行の別の二因子を割付調整因子とし、施設内の群間症例数のバランスをとる最小化法により割付を実施する。解析方法は Full Analysis Set を解析対象集団とし、主要評価項目である全生存期間について、地域（日本/■■■■）及び遠隔転移/局所進行の別を層別因子とした層別ログランク検定により有意水準片側 ■■■■%にて評価することを主解析とした。

経口摂取不能患者の取り扱いについて：

第Ⅲ相試験では局所進行例の腸閉塞のように経過中に有害事象により本剤の経口摂取が不能になる場合が想定される。そのような場合には、試験責任医師又は試験分担医師によって試験実施計画書の試験治療の中止基準に該当すると判断されれば試験は中止となる。その後の当該症例の治療については、試験実施計画書では制限を設けない予定であり、試験責任医師又は試験分担医師の判断で適切な後治療がなされる。当該症例が Full Analysis Set に該当する症例（適格例で塩酸ゲムシタピン又は本剤が少なくとも 1 回投与された症例）の場合には、主要評価項目である全生存期間の解析対象となり、試験実施計画書に従って追跡期間終了まで生存について調査を行う。

第Ⅲ相試験の開始時期等について：

第Ⅲ相試験は■■年■■月からの開始を目指し、■■年■■月及び■■月には■■■■における本剤の導出先と会議を行い、今後の進め方について決定する予定である。国内及び■■■■の症例数は、■■■■における承認要件及び参加施設数を考慮して、それぞれ 300 例及び 100 例（計 400 例）を予定している。

対象患者の病理組織分類について：

第Ⅲ相試験は膵癌患者のうち腺癌又は腺扁平上皮癌であることが確認されている症例、すなわち膵癌取り扱い規約（第 5 版）（金原出版、2004 年）における病理組織分類名では [1] 上皮性腫瘍 A. 外分泌腫瘍 5. 浸潤性膵管癌 a) 乳頭腺癌、b) 管状腺癌（高分化型、中分化型、低分化型）、c) 腺扁平上皮癌を対象とする。なお、漿液性嚢胞腺癌及び粘液性嚢胞腺癌、浸潤性粘液性嚢胞腺癌の組織型の膵癌は少なく、生物学的経過が十分に明らかにされていないことから、第Ⅲ相試験の対象として適切ではないと判断し、対象には含めていない。

機構は、第Ⅲ相試験には局所進行例を含める方向で申請者が検討を進めているものと理解し、

回答を了承した。

試験計画に関しては、第Ⅲ相試験は本剤の膀胱癌の効能追加以後に実施されることから、国内では塩酸ゲムシタビン単独投与群の後治療として本剤が用いられる可能性がある一方、■■■では本剤は未承認であることから、塩酸ゲムシタビン単独投与群の後治療に用いられる薬剤が国内と■■■で異なる可能性が高いと機構は考える。しかしながら、本剤の膀胱癌に対する二次治療での有効性は現時点では不明であること、また実施地域が割付調整因子に設定され、解析においても実施地域を層別因子とした層別ログランク検定が行われることから、薬効評価における国内と■■■の後治療の違いの影響を調整した下で薬効を評価できるものと機構は考え、申請者の回答を了承した。また、稀な病理組織系を対象に含めることにより比較試験の結果・解釈が困難になるリスクもあることから、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌及び浸潤性粘液性嚢胞腺癌を今回の第Ⅲ相試験の対象に含めないとする申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、本承認事項一部変更申請については下記の効能・効果及び用法・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、膀胱癌

[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
1.5 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。

[指示事項]

膀胱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。

IV. 審査報告 (1) の追記

審査報告 (1) の作成時点で確認中であった GCP 実施調査結果とそれに対する機構の判断は以下のとおりである。

GCP 調査が実施され、治験実施計画書からの逸脱、症例報告書と原資料の不整合、治験の管理（モニタリングの実施）及び、実施体制に関する事項に係る問題点等が散見されたが、GCP 評価の結果、「適合」とされ、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機構は判断した。

V. 審査報告 (1) の改訂

	改訂前	改訂後
p9,17行目	国内6施設	国内7施設
p11,8行目	Performance Status (PS)	Karnofsky Performance Status (KPS)
p12表 発現率が他の癌腫より15%以上高かった有害事象	(追加)	嘔吐 膀胱癌 42.4% (25例)、他の癌腫 16.6% (108例) 色素沈着障害 膀胱癌 40.7% (24例)、他の癌腫 23.6% (154例) *
	ヘモグロビン減少 膀胱癌 71.2% (42例)、他の癌腫 59.2% (385例)	(削除) *
	便秘 膀胱癌 27.1% (19例)、他の癌腫 3.5% (23例)	便秘 膀胱癌 27.1% (16例)、他の癌腫 3.5% (23例)
	血中コリンエステラーゼ減少 膀胱癌 16.9% (10例)、他の癌腫 0.6% (3例)	血中コリンエステラーゼ減少 膀胱癌 16.9% (10例)、他の癌腫 0.6% (4例)
p13表 Grade 3以上の発現率が5%以上高かった有害事象	悪心 膀胱癌 13.6% (8例)、他の癌腫 0.2% (8例)	悪心 膀胱癌 13.6% (8例)、他の癌腫 0.2% (1例)
p14,17行目	PS 4 (KPS 20%未満)	PS 4 (KPS 30%未満)
p22,3行目	リンパ球数増加	リンパ球数減少
P23表 治験薬との因果関係「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」と判定された有害事象	有害事象 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	有害事象 アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加
	有害事象 アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	有害事象 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

*申請者から提出された回答の記載不備による改訂

なお、本改訂後も、審査報告 (1) に記載した機構の判断について変更はない