

審査報告書

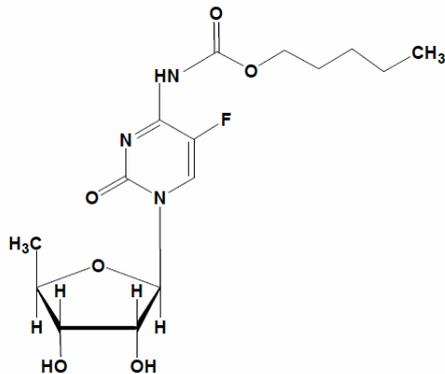
平成19年11月13日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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] ゼローダ錠300
[一 般 名] カペシタピン
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成18年3月31日
[剤型・含量] 錠剤・1錠中カペシタピン300mg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]



分子式：C₁₅H₂₂FN₃O₆

分子量：359.35

化学名：(+)-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] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成19年11月13日作成

[販売名] ゼローダ錠300
[一般名] カペシタピン
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成18年3月31日

審査結果

手術不能又は再発乳癌、結腸癌における術後補助化学療法の効能・効果に対して、提出された資料から有効性及び安全性が認められると判断した。

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](下線部追加部分)

- 手術不能又は再発乳癌
- 結腸癌における術後補助化学療法

[用法・用量](下線部追加部分)

手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用し、結腸癌における術後補助化学療法にはB法を使用する。

A法：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

B法：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、14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、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.33m ² 未満	1,500mg
1.33m ² 以上 1.57m ² 未満	1,800mg
1.57m ² 以上 1.81m ² 未満	2,100mg
1.81m ² 以上	2,400mg

審査報告(1)

平成 19 年 11 月 1 日作成

・品目の概要

[販売名] ゼローダ錠 300
[一般名] カペシタピン
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 3 月 31 日
[剤型・含量] 錠剤・1錠中カペシタピン 300mg を含有する

[申請時の効能・効果](下線部追加部分)

— 手術不能又は再発乳癌
— 結腸癌における術後補助化学療法

[申請時の用法・用量](下線部追加部分)

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、14 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、患者の状態により、適宜休薬・減量を行う。

体表面積	1 回用量
<u>1.33m² 未満</u>	<u>1,500mg</u>
<u>1.33m² 以上 1.57m² 未満</u>	<u>1,800mg</u>
<u>1.57m² 以上 1.81m² 未満</u>	<u>2,100mg</u>
<u>1.81m² 以上</u>	<u>2,400mg</u>

[特記事項] なし

・提出された資料の概略及び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

1.1 本薬の概要

カペシタピン(以下、本薬)は日本ロシュ株式会社(現 中外製薬株式会社)で創製されたフルオロウラシル(5-FU)誘導体である。本薬は未変化体として消化管より吸収された後に、5'-deoxy-5-fluorocytidine(5'-DFCR)を経てドキシフルリジン(5'-DFUR)に代謝され、更にチミジンホスホリラーゼにより 5-FU へと変換されて腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

本薬は、日本ロシュ株式会社により 1994 年 11 月から国内第 相試験が開始され、「1657mg/m²/日、3 週間投与後 1 週間休薬」の投与スケジュールで乳癌患者及び結腸・直腸癌を対象とした第 相試験が各々 1996 年 8 月から実施された。乳癌患者を対象とした国内臨床試験成績等を踏まえ、日本ロシュ株式会社より 2001 年 1 月に本薬の承認申請がなされ、2003 年 4 月に「手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として、下記の用法・用量にて国内承認された。

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

一方、海外においては、F. Hoffmann-La Roche Ltd.により国内と異なる「2,500mg/m²/日、2週間投与後1週間休薬」の投与スケジュールで本薬の臨床開発が進められた。2007年9月時点において、乳癌及び結腸癌術後補助化学療法の各適応は、「2,500mg/m²/日、2週間投与後1週間休薬」の投与スケジュールにて、米国、EUを含む88及び69カ国で各々承認されている。

「2,500mg/m²/日、2週間投与後1週間休薬」の投与スケジュールについての国内臨床開発として、申請者は2003年1月より進行又は再発結腸・直腸癌患者を対象とした国内第 相試験 (JO15951 試験) を、また2003年9月よりタキサン系抗悪性腫瘍剤無効の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国内第 相試験 (JO16526 試験) を各々実施した。今回、「2,500mg/m²/日、2週間投与後1週間休薬」の投与スケジュールで実施された国内外の臨床試験成績を基に、「結腸癌における術後補助化学療法」の効能追加及び「手術不能又は再発乳癌」の用法・用法の一部変更承認申請が併せて行われた。

2. 品質に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

今回の一部変更承認申請において、薬理試験以外の新たな資料は提出されていない。

3.1 薬理試験に関する資料

< 提出された資料の概略 >

本薬の乳癌及び結腸癌に対する薬理試験として、「手術不能又は再発乳癌」の承認申請時に提出された *in vivo* における腫瘍増殖抑制効果に関する2報告書及び今回新たに実施された1試験の報告書が評価資料として提出された。

1) 効力を裏付ける試験

(1) 「手術不能又は再発乳癌」の承認申請時提出資料 (Cancer Res 58: 685-690, 1998、Biol Pharm Bull 21: 713-717, 1998)

ヌードマウスにヒト乳癌細胞株5種 (ZR-75-1、MCF-7、MAXF401、MX-1 及び MDA-MB-231)、ヒト結腸癌細胞株7種 (CXF280、HCT116、LoVo、COLO205、HT-29、DLD-1 及び WiDr) を皮下移植し、本薬 1.5mmol/kg/日、5'-DFUR 0.75mmol/kg/日、5-FU 0.15mmol/kg/日及びテガフル・ウラシル配合剤 0.1mmol/kg/日 (テガフル相当量) 経口投与の腫瘍増殖抑制効果が検討された。その結果、本薬及び5'-DFUR では乳癌4株、結腸癌4株、5-FU では結腸癌1株、テガフル・ウラシル配合剤では乳癌1株、結腸癌2株で各々50%以上の増殖抑制作用が観察された。また、ヒト乳癌細胞株2株 (MAXF401、MX-1) 及び結腸癌細胞株 (CXF280、HCT116) を移植したヌードマウスにおいては、本薬と5'-DFUR の治療係数 [(試験マウスの死亡率が33%以上に達する用量 (mmol/kg/日)) ÷ (50%の増殖抑制率を示す最少用量 (mmol/kg/日))] は、MAXF401 では2.7及び2.5、MX-1 では3.4及び2.6、CXF280 では93.8及び21.1、HCT116 では6.4及び2.3とされている。

(2) 新たに提出された薬理試験

ヒト結腸癌由来細胞株 HCT116 をヌードマウス (1群8匹) に皮下移植し、移植11日後より三つの投与スケジュールで本薬を12週間 (休薬期間を含む) 経口投与し、本薬の腫瘍

増殖抑制効果が検討された。

連日投与群では、溶媒又は本薬 0.29、0.44、0.67、1.0mmol/kg/日が連日投与された。2 週間投与 1 週間休薬群では、本薬 0.44、0.67、1.0、1.5mmol/kg/日を 2 週間連続経口投与後 1 週間休薬とされ、また 3 週間投与 1 週間休薬群では本薬 0.44、0.67、1.0、1.5mmol/kg/日を 3 週間連続経口投与後 1 週間休薬とされた。なお、休薬期間中は溶媒が投与された。

投与開始 12 週間後の最終観察における各群の生存数、腫瘍体積、腫瘍増殖抑制率、生存期間等は以下のとおりであった。

投与スケジュール	1 回投与量 (mmol/kg)	総投与量 (mmol/kg)	生存数(匹)	平均腫瘍体積 (mm ³)	平均腫瘍増殖抑制(%)	生存期間中央値(日)
連日投与	溶媒	溶媒	8/8	8249	-	>84
	0.29	24.4	8/8	3289	62	>84
	0.44	37.0	7/8	3062	65	>84
	0.67	56.3	3/8	(2305)	-	72
	1.0	84.0	3/8	(1477)	-	69.5
2 週間投与 1 週間休薬	0.44	24.6	7/8	3271	68	>84
	0.67	37.5	7/8	2178	77	>84
	1.0	56.0	6/8	(1669)	-	>84
	1.5	84.0	2/8	(369)	-	43.5
3 週間投与 1 週間休薬	0.44	27.7	7/8	3832	56	>84
	0.67	42.2	6/8	(1862)	-	>84
	1.0	63.0	3/8	(1217)	-	70
	1.5	94.5	4/8	(764)	-	>83

生存動物数が 6/8 匹以下の群は生存動物の平均腫瘍体積を括弧内に記載した。なお、これらの群では平均腫瘍増殖抑制率は算出されていない。

申請者は、当該試験成績について以下のように考察している。

投与開始後 12 週終了時の腫瘍増殖抑制効果を、各投与スケジュールにおける最大耐量(死亡動物が 2/8 匹未満又は平均体重の減少が 20%未満の投与量〔連日投与 0.44mmol/kg、2 週投与 1 週休薬 0.44mmol/kg、3 週投与 1 週休薬 0.44mmol/kg〕)で比較した結果、投与スケジュールの違いは観察されなかった。しかし、投与開始後 12 週終了時における生存期間は、連日投与 0.67mmol/kg (総投与量 56.3mmol/kg) では媒体群に対して有意に短かったが、2 週投与 1 週休薬 1.0mmol/kg (総投与量 56.0mmol/kg) では有意差は認められなかったことより、毒性の指標である生存期間に関しては休薬期間のある 2 週投与 1 週休薬群が連日投与群より優れていると考えられる。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された薬理試験成績より、既承認の乳癌と同様、結腸癌についても本薬の腫瘍増殖抑制効果は期待されると考えるが、既承認の 3 週間投与 1 週間休薬と今回申請された 2 週間投与 1 週間休薬との投与スケジュールの薬力学と毒性の違いについては、今回の薬理試験成績からは明確ではないと考える。

機構は、生存期間に関しては休薬期間のある 2 週投与 1 週休薬群が連日投与群より優れていると申請者が考察しているにもかかわらず、3 週間投与 1 週間休薬と 2 週間投与 1 週間休薬との関係は言及されていなかったことから、この点についても考察するよう求め、申請者は以下の内容を回答した。

1mmol/kg/日を投与した 3 週間投与 1 週間休薬群 (総投与量 63.0mmol/kg) と 2 週間投与 1 週間休薬群 (総投与量 56.0mmol/kg) では、死亡動物の割合では忍容性に違いがある可能性が示唆されているものの、総投与量が異なっているため、いずれの投与スケジュールが忍容性に優れているのか判断することは困難である。一方、投与開始 12 週終了時における最大耐量 (0.44mmol/kg/日) での 3 週間投与 1 週間休薬群 (総投与量 27.7mmol/kg) と 2 週間投

与 1 週間休薬群（総投与量 24.6mmol/kg）の腫瘍体積推移はほぼ同様であり、最終観察日の腫瘍増殖抑制率にも差は認められなかったことから、有効性について両投与スケジュールはほぼ同様であると考える。

機構は、提出された薬理試験成績からは、3 週間投与 1 週間休薬と 2 週間投与 1 週間休薬の投与スケジュールの薬力学や毒性について優劣や同等性を精緻に評価することは困難であると考える。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

4.2 臨床薬理に関する資料

< 提出された資料の概略 >

本申請用法・用量における本薬投与後の未変化体及び代謝物の薬物動態（PK）は癌患者を対象に検討され、海外試験成績との比較・考察がなされている。

1) 国内後期第 相試験（試験番号 JO15951、Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 410-417、実施期間 2003 年 1 月～2004 年 6 月、評価資料）

進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象（目標症例数 60 例）に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 11 施設にて実施された。

用法・用量は、2,500mg/m²/日（被験者の体表面積に応じて 3,000mg/日、3,600mg/日、4,200mg/日、4,800mg/日のいずれかを選択）を 1 日 2 回に分割して 2 週間経口投与後 1 週間休薬を 1 コースとして、原則として 2 コース以上投与を繰り返すとされた。

本試験では 60 例の登録例全例に本薬が投与され、このうち PK 解析対象 20 例では、投与開始日（朝のみの投与）及び 14 日目に未変化体及び代謝物の血漿中濃度が測定された。

初回投与時及び投与開始 14 日目の未変化体と主代謝物(5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FBAL)の PK パラメータを下表に示す。未変化体、5'-DFCR、5'-DFUR 及び 5-FU は本薬投与後約 3 時間までに C_{max} に達した後、0.478～0.855 時間の t_{1/2} で消失した。FBAL はこれらよりやや遅れて C_{max} に達した後、緩徐に減少した。

申請者は、本薬の消化管からの吸収は速やかであることが示唆され、また、血漿中に高濃度の 5'-DFUR が検出されたことから、未変化体から 5'-DFUR に速やかに変換されることが確認されたと説明している。

化合物	パラメータ	初回投与		投与開始 14 日目	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
未変化体	C _{max} (µg/mL)	20	4.80 ± 1.75	19	4.19 ± 2.55
	t _{max} (h)	20	1.68 ± 0.99	19	1.99 ± 1.40
	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	20	6.91 ± 2.40	19	6.14 ± 1.92
	AUC (µg·h/mL)	18	7.06 ± 2.46	15	6.73 ± 1.71
	t _{1/2} (h)	18	0.545 ± 0.245	15	0.478 ± 0.152
	CL/F (L/h)	18	308 ± 103	15	299 ± 61.9
5'-DFCR	C _{max} (µg/mL)	20	5.95 ± 2.50	19	5.20 ± 1.90
	t _{max} (h)	20	2.00 ± 1.07	19	2.53 ± 1.27
	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	20	15.1 ± 4.31	19	14.1 ± 4.58
	AUC (µg·h/mL)	20	15.2 ± 4.32	19	14.1 ± 4.60
	t _{1/2} (h)	20	0.810 ± 0.112	19	0.855 ± 0.199
	CL/F (L/h)	20	94.1 ± 26.2	19	103 ± 32.6
5'-DFUR	C _{max} (µg/mL)	20	6.02 ± 2.49	19	6.59 ± 2.83
	t _{max} (h)	20	2.25 ± 1.16	19	2.69 ± 1.21
	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	20	12.8 ± 3.74	19	13.0 ± 3.31
	AUC (µg·h/mL)	19	13.1 ± 3.69	17	13.2 ± 3.40

化合物	パラメータ	初回投与		投与開始 14 日目	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
5'-DFUR	t _{1/2} (h)	19	0.711 ± 0.140	17	0.689 ± 0.199
	CL/F (L/h)	19	111 ± 36.3	17	107 ± 32.2
5-FU	C _{max} (µg/mL)	20	0.217 ± 0.121	19	0.376 ± 0.211
	t _{max} (h)	20	2.30 ± 1.25	19	2.74 ± 1.20
	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	20	0.453 ± 0.175	19	0.714 ± 0.228
	AUC (µg·h/mL)	19	0.455 ± 0.180	17	0.719 ± 0.235
	t _{1/2} (h)	19	0.732 ± 0.291	17	0.755 ± 0.258
	CL/F (L/h)	19	1780 ± 657	17	1080 ± 418
FBAL	C _{max} (µg/mL)	20	4.50 ± 1.01	19	4.84 ± 1.20
	t _{max} (h)	20	3.35 ± 1.06	19	3.85 ± 1.31
	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	20	21.6 ± 6.03	19	24.5 ± 6.50
	AUC (µg·h/mL)	20	24.5 ± 7.40	16	27.0 ± 7.84
	t _{1/2} (h)	20	2.56 ± 0.690	16	2.72 ± 0.506
	CL/F (L/h)	20	26.2 ± 8.89	16	23.2 ± 7.29

一部の被験者において、消失相における消失速度定数が算出できなかったため、AUC、t_{1/2}及びCL/Fが算出された症例数は薬物動態解析対象集団（初回投与日 20 例、投与開始 14 日目 19 例）の症例数と異なっている。

投与開始 14 日目の未変化体及び代謝物の AUC 及び C_{max} を初回投与時の値で除した累積係数 (R_{obs}) は、5-FU を除き 0.920 ~ 1.15 の範囲であり、本薬 1,250mg/m² を食後に 1 日 2 回経口投与する用法・用量では蓄積性がないと申請者は考察している。一方、5-FU に関しては、AUC 及び C_{max} の R_{obs} (平均値) はそれぞれ 1.71 及び 1.88 であり、国内及び海外第 相試験（それぞれ 1.59 ~ 1.99 及び 1.46 ~ 2.44）と同様であったと申請者は説明している。

また、初回投与後（11 又は 24 時間）及び投与開始 14 日目（11 時間）の尿中には、投与量の 69 ~ 80%相当量（未変化体、5'-DFUR、5'-DFUR、5-FU、FUPA、FBAL の総計）が排泄された。未変化体の尿中排泄率は約 3%と低く、未変化体として吸収された本薬は効率よく 5'-DFUR 以降の代謝物へ変換されると申請者は考察している。

臨床効果と PK の関連について、初回投与及び投与 14 日目の AUC 及び C_{max} と腫瘍縮小効果との関連は認められず、Grade 3 及び 4 の副作用及び有害事象又は Grade 1 以上の手足症候群の発現についても、PK との関連は示唆されなかったと申請者は説明している。

2) 海外第 相試験（試験番号 SO14695、J Clin Oncol 2001; 19: 2282-2292、実施期間 1996 年 10 月 ~ 1998 年 9 月、評価資料）

海外第 相試験（試験番号 SO14796、J Clin Oncol 2001; 19: 4097-4106、実施期間 1996 年 10 月 ~ 1998 年 8 月、評価資料）

進行・転移性結腸・直腸癌を対象（目標症例数 604 例）に、本薬及び 5-FU/LV（Mayo レジメン）の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検ランダム化並行群間比較試験が、米国、カナダ、メキシコ及びブラジルの 61 施設（SO14695 試験）及び英国、フランス等の 11 カ国 59 施設（SO14796 試験）において各々実施された。

両試験ともに本薬の用法・用量は、2,500mg/m²/日を 1 日 2 回に分割して 2 週間経口投与後 1 週間休薬を 1 コースとし、10 コースまで投与を繰り返すとされた。

SO14695 試験及び SO14796 試験には各々 605 及び 602 例が登録され、全例がランダム化された。治験薬が投与された 593 例（SO14695 試験）及び 596 例（SO14796 試験）のうち薬物動態の検討は本薬群 481 例で行われ、投与 22 及び 64 日目の各 3 時点（計 6 時点）の血漿中代謝物（5'-DFUR、5-FU、FBAL）濃度を基にした母集団薬物動態（PPK）解析が実施され、PPK 解析結果を用いて本薬 1,250mg/m² 単回投与時の各被験者の 5'-DFUR、5-FU 及び

FBAL の AUC 及び C_{max} が算出された。

PPK 解析では、共変量として性別、民族（白人・黒人・その他）、年齢、体重、体表面積、クレアチニンクリアランス（ CL_{Cr} ）、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ（ALP）、AST、ALT、血清アルブミン、試験間差、肝転移の有無、KPS の影響が検討された。その結果、共変量と PK パラメータの間に以下の関係が認められた。

- ・ 投与前 ALP 値が 2 倍高いと、5-FU の CL が 11%低下し、5-FU の AUC は 12%増加し、また投与前 ALP 値が 5 倍高いと、5-FU の CL が 24%低下し、5-FU の AUC は 31%増加する。
- ・ 投与前 CL_{Cr} 値が 50%低いと、FBAL の CL が 35%低下し、FBAL の AUC が 53%増加する。
- ・ 投与前 CL_{Cr} 値が 50%低いと、FBAL の分布容積が 24%減少し、 C_{max} が 41%上昇する。
- ・ 体表面積が 1.3 倍高いと、FBAL の分布容積が 24%増加し、FBAL の C_{max} が 19%低下する。

また、海外第 相試験（SO14693 及び SO14794 試験）において、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の AUC 及び C_{max} と投与量制限毒性（Dose Limiting Toxicity: DLT）の発現が関連する可能性が示唆されていたことから、海外第 相試験においても当該代謝物の AUC 及び C_{max} と、安全性（Grade 3 及び 4 の副作用、Grade 3 の手足症候群、Grade 3 及び 4 の下痢とビリルビン上昇）及び有効性（奏効及び生存期間）との関係がロジスティック回帰分析及び Cox 回帰分析により検討されたが、各代謝物の AUC 及び C_{max} と安全性及び有効性には「臨床的に有意な関連性」は認められなかったと申請者は説明している。

3) 申請者による考察

国内第 相試験（JO15951 試験）と海外臨床試験の PK を比較し、民族差について以下の考察がなされている。

海外第 相試験（SO14794、SO14798、SO15304 及び WP15811 試験）との PK 比較

国内第 相試験（JO15951 試験）の未変化体と主代謝物（5'-DFUR、5'-DFUR、5-FU、FBAL）の AUC 及び C_{max} は、海外第 相試験の本薬 1,255 又は 1,250mg/m² 投与群と比較された。

各試験での AUC の平均値 ± 標準偏差及び平均値の比（JO15951 試験の平均値 ÷ 海外試験の平均値）とその 90%信頼区間（90%CI）を下表に示す。有害事象の発現と関連が最も高いと考えられていた 5'-DFUR の AUC について、投与開始 14 日目の平均値の比は各試験で 0.534 ~ 0.777 の範囲であった。また、5-FU の AUC と C_{max} の平均値の比は試験毎に大きく異なるため（AUC : 0.264 ~ 1.09、 C_{max} : 0.240 ~ 0.863）、当該 PK パラメータに民族差があるか否かは判断できなかったと申請者は説明している。

また、投与量に対する AUC 及び C_{max} の回帰直線及び個々の値に対する 90%信頼区間をプロットした結果、JO15951 試験の未変化体及び代謝物の AUC 及び C_{max} の大部分は海外第 相試験の 90%CI 内に分布し、明らかな民族差は認められなかったと申請者は考察している。

化合物	試験番号	初回投与		投与開始 14 日目	
		例数	平均値 ± 標準偏差 (比)	例数	平均値 ± 標準偏差 (比)
未変化体	JO15951	18	7.06 ± 2.46 (-)	15	6.73 ± 1.71 (-)
	SO14794	6	6.38 ± 2.65 (1.11)	4	7.75 ± 2.50 (0.869)
	SO14798	5	8.32 ± 5.03 (0.848)	4	11.4 ± 4.18 (0.592)
	SO15304	4	7.01 ± 4.21 (1.01)	4	6.39 ± 0.808 (1.05)
	WP15811	6	6.24 ± 2.06 (1.13)	6	6.68 ± 1.66 (1.01)
	比*[90%CI]		1.06[0.859, 1.30]		0.882[0.740, 1.05]
5'-DFUR	JO15951	20	15.2 ± 4.32 (-)	19	14.1 ± 4.60 (-)
	SO14794	7	7.40 ± 5.68 (2.05)	7	7.24 ± 5.08 (1.95)

化合物	試験番号	初回投与		投与開始 14 日目	
		例数	平均値 ± 標準偏差 (比)	例数	平均値 ± 標準偏差 (比)
5'-DFCR	SO14798	6	11.4 ± 5.27 (1.28)	3	12.2 ± 3.71 (1.16)
	SO15304	4	11.9 ± 5.27 (1.28)	4	9.78 ± 1.07 (1.45)
	WP15811	6	11.6 ± 4.12 (1.31)	6	11.7 ± 3.37 (1.21)
	比*[90%CI]	1.73[1.26, 2.38]		1.60[1.19, 2.16]	
5'-DFUR	JO15951	19	13.1 ± 3.69 (-)	17	13.2 ± 3.40 (-)
	SO14794	8	17.0 ± 6.00 (0.772)	6	24.6 ± 12.7 (0.534)
	SO14798	6	13.3 ± 1.33 (0.987)	4	18.5 ± 4.06 (0.711)
	SO15304	4	16.1 ± 3.64 (0.813)	4	16.9 ± 2.41 (0.777)
	WP15811	6	13.7 ± 2.62 (0.959)	6	19.3 ± 4.26 (0.683)
	比*[90%CI]	0.860[0.749, 0.988]		0.667[0.559, 0.796]	
5-FU	JO15951	19	0.455 ± 0.18 (-)	17	0.719 ± 0.235 (-)
	SO14794	8	1.73 ± 1.54 (0.264)	6	2.03 ± 1.74 (0.355)
	SO14798	6	0.664 ± 0.216 (0.685)	4	1.13 ± 0.284 (0.638)
	SO15304	4	0.418 ± 0.127 (1.09)	4	0.799 ± 0.276 (0.899)
	WP15811	6	0.866 ± 0.452 (0.526)	6	1.60 ± 0.562 (0.451)
	比*[90%CI]	0.533[0.403, 0.705]		0.537[0.420, 0.687]	
FBAL	JO15951	20	24.4 ± 7.40 (-)	16	27.0 ± 7.84 (-)
	SO14794	8	29.1 ± 8.81 (0.841)	7	36.3 ± 9.84 (0.744)
	SO14798	6	26.7 ± 8.38 (0.915)	4	27.4 ± 10.8 (0.987)
	SO15304	4	20.8 ± 2.20 (1.18)	3	20.4 ± 0.674 (1.33)
	WP15811	6	39.6 ± 14.6 (0.618)	6	49.4 ± 27.2 (0.574)
	比*[90%CI]	0.836[0.707, 0.987]		0.796[0.641, 0.989]	

比* : JO15951 試験 ÷ 海外第 相試験 (SO14794、SO14798、SO15304、WP15811)

括弧内 : JO15951 試験と各海外第 相試験の各平均値の比 (JO15951 試験 ÷ 各海外試験)

海外第 相試験 (SO14695 及び SO14796 試験) との PK 比較

結腸・直腸癌患者を対象とした海外第 相試験 (SO14695 及び SO14796 試験) の PPK 解析により算出した本薬 1,250mg/m² 単回投与時の患者毎の 5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の AUC と、日本人結腸・直腸癌患者に本薬 1,250mg/m² を食後 1 日 2 回 2 週間経口投与した国内第 相試験 (JO15951 試験) から得た PK 結果が比較された。その結果、JO15951 試験での AUC 及び C_{max} の大部分は海外第 相試験成績の分布の範囲内にあり、初回投与時の 5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の PK に明らかな民族差は認められなかったと申請者は説明している。

乳癌患者 (BP15831 試験) との PK 比較

申請者は、用量、癌腫及び食事の時期が異なった試験間の比較可能性について、初回承認申請時に提出した PK 成績では、本薬及び代謝物の用量比例性が認められていること、癌腫間で差がないこと、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の AUC は食事の影響を受けないことが示されているため、用量補正により 5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の AUC は比較可能であると考えた。当該推定に基づき、国内第 相試験 (JO15951 試験) と白人乳癌患者 24 例に本薬 825mg/m² を空腹時に 1 日 2 回 2 週間経口投与した試験 (BP15831 試験) の初回投与時及び投与開始 14 日目の 5'-DFUR、5-FU 及び FBAL の AUC を投与量で調整し、PK に及ぼす民族的要因の影響が検討された。その結果、両試験の AUC を投与量で除した値は同様であり (下表)、民族差の明らかな影響は認められなかった。

	化合物	AUC/投与量 (ng·h/mL/mg/m ²)			
		JO15951		BP15831	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
初回投与時	5'-DFUR	18	4.28 ± 1.60	24	3.36 ± 1.39
	5-FU	18	0.150 ± 0.0675	24	0.125 ± 0.0643
	FBAL	19	8.07 ± 3.33	24	9.50 ± 3.89

	化合物	AUC/投与量 (ng·h/mL/mg/m ²)			
		JO15951		BP15831	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
投与開始 14 日目	5'-DFUR	16	4.40 ± 1.34	22	4.17 ± 1.62
	5-FU	16	0.247 ± 0.0850	22	0.229 ± 0.113
	FBAL	16	9.30 ± 3.35	22	11.0 ± 4.69

<機構における審査の概要>

1) PK の差異を踏まえた安全性に関する民族差の考察

申請用法・用量で実施された国内臨床試験では、海外臨床試験と比べて手足症候群、色素沈着、食欲不振、口内炎、ビリルビン上昇の発現頻度が高く、手足症候群の発現時期が早い（「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」の項参照）。また、外国人患者に比して日本人患者では 5'-DFUR の AUC は高く、5'-DFUR 及び 5-FU の AUC は低い傾向が示されている（「3）申請者による考察 海外第 相試験（SO14794、SO14798、SO15304 及び WP15811 試験）との比較」の項参照）。

機構は、国内外の臨床試験で安全性に違いが認められた原因について、PK プロファイルの差異（代謝物の PK と有害事象の関係、5'-DFUR から 5'-DFUR への変換酵素であるシチジンデアミナーゼに関する民族差等）を踏まえて考察するよう求め、申請者は、以下のように回答した。

PK と有害事象に関する検討

PK と有害事象に関して、申請時に添付した資料における検討結果に加えて、新たに JO15951 試験における未変化体及び代謝物（5'-DFUR、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL）、SO14695 及び SO14796 試験における代謝物（5'-DFUR、5-FU 及び FBAL）の PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）を、有害事象（手足症候群、色素沈着障害、食欲不振、口内炎、ビリルビン上昇）の発現群（Grade 1 以上又は 3 以上）と非発現群とに分けて比較検討し、また PK パラメータと手足症候群の発現時期との関係について、散布図を用いて検討した。

JO15951 試験について、各有害事象の発現群と非発現群との間で有意差（Wilcoxon 順位和検定、P<0.05）が認められた PK パラメータは 12 項目であった。また、SO14695 及び SO14796 試験について、同様に各有害事象の発現群と非発現群との間で有意差が認められた PK パラメータは 10 項目であった。

有意差が認められた各項目については、（ ）発現群と非発現群との有意差が初回投与日と投与 14 日目で再現性が認められなかったこと、（ ）発現群の PK パラメータの値が非発現群の範囲と重なっており、臨床的に意味のある差ではないと考えたこと、（ ）発現群の PK パラメータの平均値が非発現群よりも低値を示し、PK パラメータが当該有害事象の発現には影響していないと考えられたこと、（ ）JO15951 試験の解析結果で有意差が認められた項目のうち、症例のより多い SO14695 及び SO14796 試験では有意差は認められなかったことから、検討した有害事象の発現の有無を明確に示唆する PK パラメータは認められなかった。また、未変化体及び代謝物の PK パラメータと手足症候群の発現時期との関係を検討したが、発現時期と明確な関係を示す PK パラメータも認められなかった。

したがって、国内外の臨床試験で認められた安全性の差異は PK から説明できるものではないと考えられた。

シチジンデアミナーゼ（CDA）

現在までに、CDA の一塩基多型（SNPs）が、コード領域で 3 種類、プロモーター領域で 6 種類報告されている（Pharmacogenetics 2003;13: 29-38、Hum Genet 2006; 119: 276-283、Exp Hematol 1998; 26: 421-425）。

日本人の白血病患者、リンパ腫患者及び健康成人の検体を用いた検討では、コード領域の

3種類のSNPsのうち、G208A(アミノ酸としてはA70T)変異体ではCDA活性が野生型の32~40%に低下しており、当該SNPの発現頻度は4.3%であることが報告されている(Pharmacogenetics 2003; 13: 29-38)。また、Hum Genet 2006; 119: 276-283では、上記のSNPは白人では認められなかったとされている。

また、コード領域中の別のSNPであるA79Cに関しては、CDA活性が低下するとの報告(Exp Hematol 1998; 26: 421-425)と、活性には影響しないとの報告(Pharmacogenetics 2003; 13: 29-38)があり、共通した結論は得られていない。

白人検体を用いたプロモーター領域のSNPsの検討では、個々のSNPでは活性の変化を完全には説明できないが、ハプロタイプでの活性の差が報告されている(Hum Genet 2006; 119: 276-283)。なお、当該論文では民族差については言及されていない。

以上より、現時点でCDA遺伝子のSNPsの存在は確認されているが、活性に影響する変異に関しては相反する報告もあり、その原因として実験方法等の違いも指摘されている(Hum Genet 2006; 119: 276-283)。また、同一試験系で民族差の有無について検討された報告はない。

日本人においてCDA活性の低い変異体(G208A)を有する割合は4.3%であり、この点のみでは有害事象の発現の国内外での差異を完全には説明できない。また、CDA遺伝子のSNPsと活性の変動に関しては不確定な部分もあること、SNPsの民族差については未だ情報が不足していることから、現段階では、国内外でのCDAのSNPsの差異がPKプロファイルの差異に関与しているとは結論付けられない。

JO15951試験と海外第 相試験(SO14794、SO14798、SO15304、WP15811試験)とのPKの比較において、JO15951試験における5'-DFCRの平均AUCは初回投与日及び投与14日目でそれぞれ15.2及び14.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、複数の海外第 相試験成績よりも高値を示したが、海外第 相試験における5'-DFCRの平均AUCの試験間差は、初回投与日と投与14日目でそれぞれ最大4.5(範囲7.40~11.9)及び4.96(範囲7.24~12.2) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった(「3)申請者による考察 海外第 相試験(SO14794、SO14798、SO15304及びWP15811試験)との比較」の項参照)。これらの差を考慮すると、JO15951試験における5'-DFCRのAUCが複数の海外第 相試験を統合した値よりも高かった理由として、民族差よりも試験間差の可能性が考えられる。この試験間差の可能性については、同一試験計画で日本人患者及び白人乳癌患者を対象としたBP15831試験において、5'-DFCRのAUCに民族差は認められていないこと(「初回承認時申請資料」参照)により支持されると考える。

機構は、上記の申請者の回答について以下のように考える。

検討した有害事象(手足症候群を含む)の発現の有無を明確に示唆するPKパラメータについては、提示された検討結果からは明確にはされていないと考える。なお、PKの民族差に関する申請者の考察については、各海外臨床試験結果は比較的少数例の検討であることから、試験間差が認められることは理解できるものの、複数の海外試験を統合した成績を用いた比較結果について、民族差よりも試験間差の影響が考えられると結論する根拠は乏しいと考える。

また、CDAの遺伝子変異、活性の変化及び民族差の有無については、現在検討中の状況と考えられ、また、代謝物のPKデータからも、CDAが代謝物に由来する有害事象の発現等に影響する可能性は否定できないと考える。本薬の代謝に関与するCDA等の代謝酵素の遺伝子変異に関して今後得られる知見を踏まえ、当該代謝酵素の遺伝子変異と本薬の安全性について更なる検討の要否を判断すべきと考える。

また、機構は、申請用法・用量で未変化体及び代謝物のPKを検討した国内外の乳癌患者を対象とした臨床試験成績を基に、PKパラメータと有効性及び安全性との関連について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

日本人乳癌患者を対象に申請用法・用量における未変化体及び代謝物の PK は検討していないが、欧米人進行・転移性乳癌患者 61 例（PK 解析対象は 54 例）を対象とした海外第相試験（SO14799 試験）において、申請用法・用量における未変化体及び代謝物の PK が検討されている（下表）。

化合物	パラメータ	平均値	CV%	最大値	中央値	最小値
5'-DFUR	AUC (µg·h/mL)	19.86	18	33.25	19.49	13.84
	C _{max} (µg/mL)	10.54	30	19.83	10.07	5.53
5-FU	AUC (µg·h/mL)	0.672	23	1.165	0.632	0.439
	C _{max} (µg/mL)	0.372	47	0.978	0.330	0.089
FBAL	AUC (µg·h/mL)	30.35	27	59.90	28.86	15.84
	C _{max} (µg/mL)	6.09	22	10.13	6.10	3.08

また、当該試験では各代謝物の PK パラメータと有効性及び安全性との関連が検討されたが、少数の検討結果であり、PK と安全性及び有効性との関連性を明確に見出すにはより多くの症例による検討が必要である。

機構は、申請用法・用量で乳癌患者に本薬を投与した際の試験成績においても、進行・再発結腸・直腸癌患者と同様、PK パラメータと有効性及び安全性との関連については明確ではないと考える。

2) PK に関する今後の検討事項

国内第 相試験 (JO15951 試験) と海外第 相試験 (SO14794、SO14798、SO15304、WP15811 試験) の比較の結果、有害事象の発現と関連すると考えられる 5'-DFUR 又は活性本体 5-FU の AUC 及び C_{max} における民族差の有無は判断できないと申請者は考察している（「3）申請者による考察 海外第 相試験（SO14794、SO14798、SO15304 及び WP15811 試験）との比較」の項参照）。

機構は、5'-DFUR 及び 5-FU の PK に及ぼす民族的要因の影響を更に評価するための今後の計画を示すよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

JO15951 試験成績と海外第 相試験成績との比較からは、5'-DFUR 及び 5-FU の AUC 及び C_{max} における民族差の有無は判断できなかったが、JO15951 試験と海外第 相試験（SO14695 及び SO14796 試験）又は PK 試験（BP15831 試験）と比較した結果、5'-DFUR 及び 5-FU の AUC 及び C_{max} の分布範囲、並びに AUC 及び C_{max} を投与量で調整した値は国内外の試験間で類似した（「3）申請者による考察」の項参照）。これらの比較結果も含めて総合的に考察した結果、本薬の PK に民族差が及ぼす影響は少ないと判断した。したがって、現時点では、今後、5'-DFUR 及び 5-FU の民族差の有無について評価する必要はないと考えている。

機構は、現時点では、未変化体及び代謝物の PK に明らかな民族差は認められていないものの、前記した CDA の民族差の有無、PK に関する民族差が有効性に影響を及ぼす可能性、PK と安全性との関係等については必ずしも明確ではないことから、公表論文等からの今後の知見を踏まえて、未変化体及び代謝物の PK に関する更なる検討を考慮していくべきと考える。

3) 薬物動態学的相互作用

機構は、結腸癌の術後補助化学療法について、臨床試験で本薬との併用が検討されている抗悪性腫瘍剤との薬物動態学的相互作用を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬とオキサリプラチン又はベパシズマブ（遺伝子組換え）との併用を検討中であるが、当該試験では PK は検討していない。なお、転移性乳癌患者を対象とした海外第 相試験

(XXXXXXXXXX試験)において、ペバシズマブ併用時における本薬の PK が検討された結果、未変化体、5'-DFUR 及び 5-FU の AUC 比 (本薬/ペバシズマブ併用群 ÷ 本薬単独群) はそれぞれ 0.65 (95%CI[0.39, 1.07])、0.74 (95%CI[0.50, 1.08]) 及び 0.80 (95%CI[0.53, 1.21]) であり、ペバシズマブ (遺伝子組換え) との薬物動態学的相互作用は判断できなかった。

今後、オキサリプラチン及びペバシズマブ (遺伝子組換え) との薬物動態学的相互作用については、進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした国内外の臨床試験(XXXXXXXXXX試験、XXXXXXXXXX試験)において評価する予定である。

機構は、本薬との併用が想定される他の薬剤 (抗悪性腫瘍剤を含む) については、薬物動態学的相互作用を明確にしていく必要があると考える。XXXXXXXXXX試験及びXXXXXXXXXX試験を含め、本薬との薬物動態学的相互作用に関する試験成績については、成績が得られ次第、速やかに情報提供し、適正使用を図る必要があると考える。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

< 提出された臨床試験結果の概略 >

有効性及び安全性に関する資料として、結腸癌における術後補助化学療法の効能・効果については国内第 相試験 2 試験及び海外第 相試験 3 試験の計 5 試験、手術不能又は再発乳癌については国内第 相試験 2 試験及び海外第 相試験 2 試験の計 4 試験が各々評価資料として提出された。また、参考資料として、国内 11 試験、海外 6 試験の成績が提出された。

結腸癌における術後補助化学療法：

実施地域	試験名	相	資料区分	対象患者	用法・用量の概略	例数
国内	JO15156		評価	進行・再発結腸・直腸癌	1,657mg/m ² /日 3週投与1週休薬	59
	JO15951		評価	進行・転移性結腸・直腸癌	2,500mg/m ² /日 2週投与1週休薬	60
	JO14865		参考	固形癌	502、1,004、1,657、2,510mg/m ² /日、連日投与	16
	JO15153		参考	進行・再発結腸・直腸癌	1,657mg/m ² /日 3週投与1週休薬	22
	JO15950		参考	JO15156の継続投与	1,657mg/m ² /日 3週投与1週休薬	4
	JO15751		参考	JO15153の継続投与	1,657mg/m ² /日 3週投与1週休薬	2
	JO17219		参考	JO15951の継続投与	2,500mg/m ² /日 2週投与1週休薬	14
海外	SO14695		評価	進行・転移性結腸・直腸癌	2,500mg/m ² /日 2週投与1週休薬	302
					5-FU/LV Mayo レジメン	303
	SO14796		評価	進行・転移性結腸・直腸癌	2,500mg/m ² /日 2週投与1週休薬	301
					5-FU/LV Mayo レジメン	301
	M66001		評価	Dukes C 結腸癌術後	2,500mg/m ² /日 2週投与1週休薬	1004
					5-FU/LV Mayo レジメン	983
SO14693		参考	固形癌	110、225、502、1,004、1,331、1,657、2,083mg/m ² /日 連日投与	33	
SO14794		参考	固形癌	502、1,004、1,657、2,510、3,000、3,514mg/m ² /日 2週投与1週休薬	34	

実施地域	試験名	相	資料区分	対象患者	用法・用量の概略	例数
海外	SO14797		参考	進行・転移性結腸・直腸癌	1,331mg/m ² /日連日	39
					2,510mg/m ² /日 2週投与1週休薬	35
					1,657mg/m ² /日 + LV 60mg/日 2週投与1週休薬	35

手術不能又は再発乳癌：

実施地域	試験名	相	資料区分	対象患者	用法・用量の概略	例数
国内	JO15155		評価	ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者	1,657mg/m ² /日 3週投与1週休薬	60
	JO16526		評価	タキサン系薬剤無効の乳癌患者	2,500mg/m ² /日 2週投与1週休薬	35
	JO16525		参考	アントラサイクリン系薬剤既治療の進行・再発乳癌患者	1,650 又は 1,900mg/m ² /日 2週投与1週休薬 ドセタキセル 50、60 及び 70mg/m ² 3週毎	24
	JO15151		参考	進行・再発乳癌患者	1,657mg/m ² /日 3週投与1週休薬	23
	JO15742		参考	JO15151 の継続投与	1,657mg/m ² /日 3週投与1週休薬	3
	JO15154		参考	進行・再発乳癌患者	1,657mg/m ² /日 3週投与1週休薬	50
	JO15949		参考	JO15154、JO15155 の継続投与	1,657mg/m ² /日 3週投与1週休薬	11
	JO17905		参考	JO16526 の継続投与	2,500mg/m ² /日 2週投与1週休薬	5
海外	SO14697		評価	パクリタキセル無効の進行・転移性乳癌患者	2,510mg/m ² /日 2週投与1週休薬	163
	NO15542		評価	パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・転移性乳癌患者	2,510mg/m ² /日 2週投与1週休薬	75
	SO14799		参考	55歳以上の前化学療法なしの進行・転移性乳癌	2,510mg/m ² /日 2週投与1週休薬	62
					CPA600mg/m ² 、MTX 40mg/m ² 、5-FU 600mg/m ² 、3週毎	33
	SO15179		参考	アントラサイクリン系薬剤治療後の進行・転移性乳癌	1,331mg/m ² /日連日	2
					2,510mg/m ² /日間欠 パクリタキセル 175mg/m ² 3週毎	22 20
	SO14999		参考	アントラサイクリン系薬剤を含む治療に耐性、若しくは治療後再発等の進行・転移性乳癌	2,510mg/m ² /日 2週投与1週休薬 ドセタキセル 75mg/m ² 、3週毎	255
ドセタキセル 100mg/m ² 3週毎					256	

提出された臨床試験成績の概略を以下に示す。なお、死亡以外の主な有害事象は「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

1) 結腸癌

(1) 国内第 相試験 (試験番号 JO15156、Anticancer Drugs 2004; 15: 137-143、実施期間 1999 年 4 月～2001 年 5 月、評価資料)

化学療法未施行又は術後補助化学療法のみ施行され、終了後 6 カ月以上経過した進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象 (目標症例数 60 例) に、本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が、国内 21 施設で実施された。

用法・用量は、1,657mg/m²/日 (被験者の体表面積に応じて、1,800mg/日、2,400mg/日、3,000mg/日のいずれかを選択) を 1 日 2 回に分割して 3 週間経口投与後 1 週間休薬を 1 コースとし、原則として 2 コース以上投与を繰り返すとされた。

本試験には 60 例が登録され、本薬が投与された 59 例が安全性解析対象、また本薬が投与された症例のうち選択基準違反の 3 例を除く 56 例が有効性解析対象とされた。

有効性について、奏効 (大腸癌取扱い規約 <改訂第 5 版>、委員会判定) は 15/56 例 (CR 0 例、PR 15 例) に認められ、主要評価項目である奏効割合は 26.8% (95%CI[15.8, 40.3%]) であった。

安全性について、試験期間中に 3 例の死亡が認められ、死因は原病悪化 2 例及び急性心不全 1 例であった。なお、急性心不全と本薬の因果関係は「ほとんどなし」と判断されている。

(2) 国内後期第 相試験 (試験番号 JO15951、Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 410-417、実施期間 2003 年 1 月～2004 年 6 月、評価資料)

化学療法未施行又は術前又は術後補助化学療法のみ施行され終了後 6 カ月以上経過した進行・転移性の結腸・直腸癌患者を対象 (目標症例数 60 例) に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的とした非盲検非対照試験が、国内 11 施設にて実施された。

用法・用量は、2,500mg/m²/日 (被験者の体表面積に応じて 3,000mg/日、3,600mg/日、4,200mg/日、4,800mg/日のいずれかの投与量を選択) を 1 日 2 回に分割して 2 週間経口投与後 1 週間休薬を 1 コースとし、原則として 2 コース以上、最大 10 コースまで投与を繰り返すとされた。

本試験に登録された 60 例全例に本薬が投与され、全例が有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、奏効 (RECIST 基準、委員会評価) は 21/60 例 (CR 0 例、PR 21 例) に認められ、主要評価項目である奏効割合は 35.0% (95%CI[23.1, 48.4%]) であった。

安全性について、試験期間中に死亡例は認められなかった。

(3) 国内第 相試験 (試験番号 JO14865、1994 年 11 月～1996 年 3 月、Int J Clin Oncol 2005;10:51-57、参考資料 <初回承認申請時提出>)

(4) 国内第 相試験 (試験番号 JO15153、1996 年 8 月～1999 年 1 月、Jpn J Clin Oncol 2004; 34: 195-201、参考資料 <初回承認申請時提出>)

(5) 国内第 相試験 (試験番号 JO15950、2001 年 4 月～2001 年 11 月、公表論文なし、参考資料)

JO15156 試験に登録された 4 例の継続投与試験。本試験において死亡は認められていない。

(6) 国内第 相試験 (試験番号 JO15751、1998 年 10 月～2000 年 8 月、公表論文なし、参考資料 <初回承認申請時提出>)

JO15153 試験に登録された 2 例の継続投与試験。本試験において死亡は認められていない。

(7) 国内第 相試験 (試験番号 JO17219、2003 年 9 月～2005 年 3 月、公表論文なし、参考資料)

JO15951 に登録された 14 例の継続投与試験。本試験において死亡は認められていない。

(8) 海外第 相試験 (試験番号 SO14695、J Clin Oncol 2001; 19: 2282-2292、実施期間 1996 年 10 月～1998 年 9 月、評価資料)

化学療法未施行若しくは術前又は術後補助化学療法終了後 6 カ月以上経過しており、評価される病変に放射線療法が施行されていない進行・転移性の結腸・直腸癌を対象 (目標症例数 604 例) に、本薬及び 5-FU/LV (Mayo レジメン) の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検ランダム化並行群間比較試験が、米国、カナダ、メキシコ及びブラジルの 61 施設で実施された。

本薬群の用法・用量は、本薬 2,500mg/m²/日を 1 日 2 回に分割して 2 週間経口投与後 1 週間休薬を 1 コースとし、10 コースまで投与を繰り返すとされた。また、5-FU/LV 群は、ホリナートカルシウム 20mg/m² (ホリナート相当量) を急速静脈内投与後、5-FU 425mg/m² を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与し、その後 23 日間休薬を 1 コースとし (Mayo レジメン)、これを 8 コースまで繰り返すとされた。なお、継続投与可能な症例には治験薬を継続投与することとされた。

本試験に登録された 605 例全例がランダム化され (本薬群 302 例、5-FU/LV 群 303 例)、このうち PD 又は死亡以外での 6 週間未満の投与となった症例等を除く 535 例 (本薬群 269 例、5-FU/LV 群 266 例) が有効性解析対象、また治験薬が投与された 593 例が安全性解析対象 (本薬群 299 例、5-FU/LV 群 294 例) とされた。

有効性について、主要評価項目である IRC 判定による奏効割合は、本薬群及び 5-FU/LV 群において、それぞれ 28.3% (95%CI [23.0, 34.0%]) [76/269 例 <CR 1 例、PR 75 例>] 及び 12.8% (95%CI [9.0, 17.4%]) [34/266 例 <CR 1 例、PR 33 例>] であった。奏効割合の差は 15.5% (95%CI [8.6, 22.0%]) であり、95%CI の下限値は事前に設定した非劣性マージン (-10%) を上回った。

安全性について、試験期間中の死亡は本薬群 29 例、5-FU/LV 群 18 例に認められ、このうち本薬群の 3 例 (肺炎、死因不明、消化管出血各 1 例)、5-FU/LV 群の 2 例 (敗血症、上気道感染各 1 例) が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。なお、本臨床試験 (データのカットオフまで) では、計 326 例 (本薬群 169/299 例 <56.5%>、5-FU/LV 群 157/294 例 <53.4%>) が死亡し、主な死因は両群ともに疾患の進行 (本薬群 149/299 例 <49.8%>、5-FU/LV 群 137/294 例 <46.6%>) であった。

(9) 海外第 相試験 (試験番号 SO14796、J Clin Oncol 2001;19:4097-4106、実施期間 1996 年 10 月～1998 年 8 月、評価資料)

英国、フランス等の 11 カ国 59 施設において SO14695 試験と同一の治験実施計画に基づく試験が実施された。

本試験に登録された 602 例全例がランダム化され (本薬群 301 例、5-FU/LV 群 301 例)、このうち未投与例や 6 週間未満の投与例、ベースライン時の病変情報の不備等の症例を除く 546 例 (本薬群 265 例、5-FU/LV 群 299 例) が有効性解析対象とされた。また、治験薬が投与された 596 例 (本薬群 297 例及び 5-FU/LV 群 299 例) が安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である IRC 判定による奏効割合は、本薬群及び 5-FU/LV 群において、それぞれ 21.1% (95%CI [16.4, 26.6%]) [56/265 例 <CR 1 例、PR 55 例>] 及び 16.1% (95%CI [12.0, 21.0%]) [44/273 例 <CR 2 例、PR 42 例>] であった。奏効割合の差は 5.0% (95%CI [-1.8, 11.4%]) であり、95%CI の下限値は事前に設定した非劣性マージン (-10%) を上回った。

安全性について、試験期間中の死亡は本薬群 21 例及び 5-FU/LV 群 14 例に認められ、このうち本薬群 3 例 (肺塞栓症、消化管壊死、心筋梗塞各 1 例) 及び 5-FU/LV 群 4 例 (心不全、尿細管壊死、高浸透圧状態、腸炎各 1 例) が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本臨床試験 (データのカットオフまで) では、計 322 例 (本薬群 161/297 例 <54.2%>、5-FU/LV 群 161/299 例 <53.8%>) が死亡し、主な死因は両群ともに疾患の進行 (本薬群 143/297 例 <48.1%>、5-FU/LV 群 146/299 例 <48.8%>) であった。

(10) 海外第 相試験 (試験番号 M66001、Ann Oncol 2003; 14: 1735-1743、N Engl J Med 2005; 352: 2696-2704、実施期間 1998 年 11 月 ~ 2004 年 4 月カットオフ)

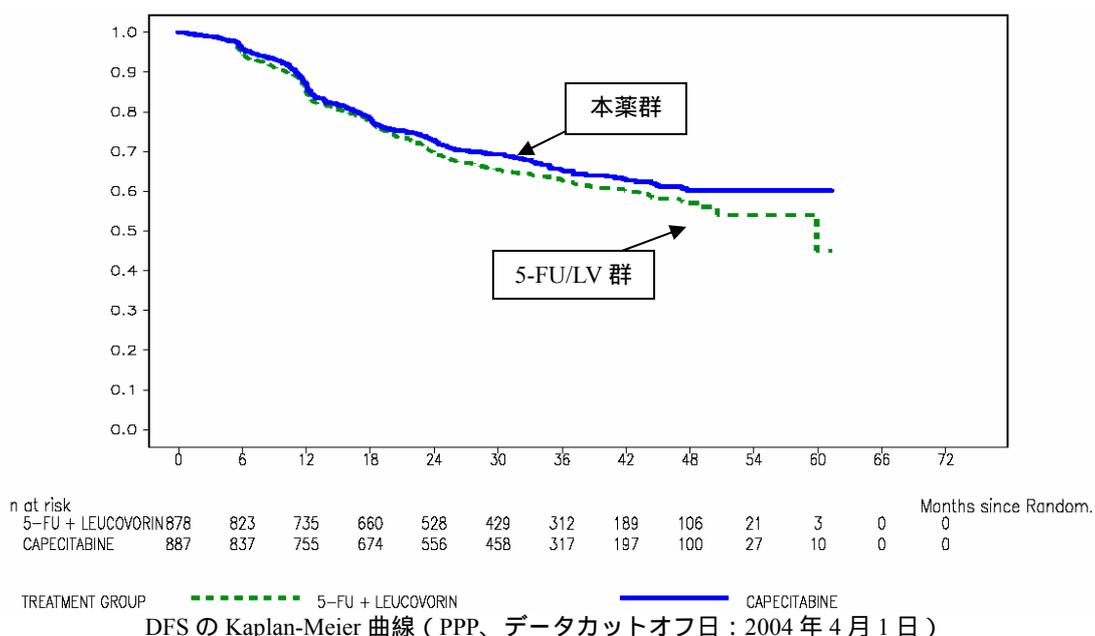
少なくとも 1 個のリンパ節転移を有する Dukes C 結腸癌の術後患者を対象 (目標症例数 1956 例) として、術後補助療法として本薬と 5-FU/LV の有効性及び安全性を検讨することを目的とした非盲検ランダム化並行群間比較試験が、米国、欧州等 25 カ国の 164 施設にて実施された。

本薬群の用法・用量は、本薬 2,500mg/m²/日を 1 日 2 回に分割して 2 週間経口投与後 1 週間休薬を 1 コースとし、これを 8 コースまで投与を繰り返すとされた。5-FU/LV 群は、ホリナートカルシウム 20mg/m² (ホリナート相当量) を急速静脈内投与後、5-FU 425mg/m² を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与し、その後 23 日間休薬を 1 コースとし (Mayo レジメン)、これを 6 コースまで投与を繰り返すとされた。

主要評価項目は無病生存期間 (Disease Free Survival: DFS) と設定され、ハザード比 (比例ハザードモデル) の両側 95%CI の上限が 1.25 以下で同等とし、当該条件が達成された場合、非劣性マージンを 1.20 と設定する段階的な仮説検定 (hierarchical test) が計画された。また、Per protocol population (PPP) において DFS イベントが 632 イベント観察された時点で有効性解析を行うこととされた。

本試験には 1987 例 (本薬群 1004 例、5-FU/LV 群 983 例) が登録され、ランダム化され、All randomized population (ARP) とされた。治験薬が 1 回以上投与され、かつ重大な選択・除外基準に抵触しなかった集団を Extended per protocol population (EPPP) (本薬群 959 例、5-FU/LV 群 946 例)、また少なくとも投与開始 12 週間において結腸癌の再発、新病変の出現、死亡による中止がなく、かつ重大な選択・除外基準に抵触しなかった集団 (PPP) が有効性解析対象とされた。安全性情報のない症例を除く 1969 例 (本薬群 995 例、5-FU/LV 群 974 例) が安全性解析対象とされた。

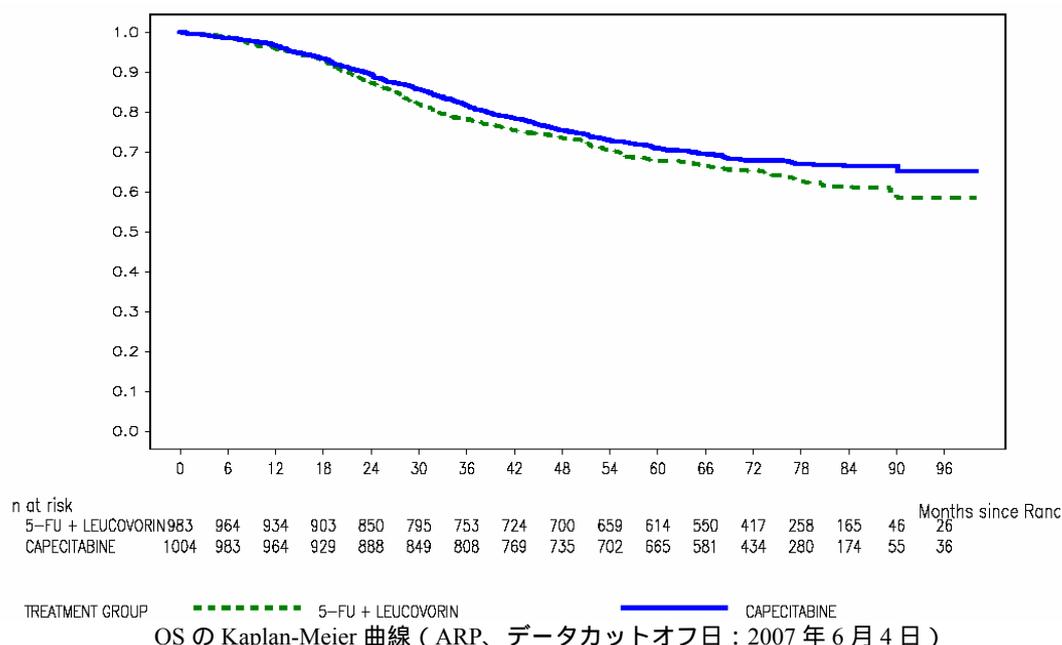
有効性について、主要評価項目である DFS のハザード比 (データカットオフ日 2004 年 4 月 1 日、フォローアップ期間の中央値 3.8 年) は、0.89 (95%CI[0.76, 1.04]) で、ハザード比の 95%CI の上限は非劣性マージンとして事前に設定された 1.2 以下であった。また、ARP 及び EPPP における DFS のハザード比は各々 0.87 (95%CI[0.75, 1.00]) 及び 0.87 (95%CI[0.75, 1.01]) であった。



また、承認申請後に本試験に登録された全ての患者のフォローアップ期間が 5 年を超える

と予測される時点(データカットオフ日:2007年6月4日、フォローアップ期間の中央値:6.9年)における5年間の生存に関する情報(5年生存報告)が提出された。DFSのハザード比は、ARPで0.88(95%CI[0.77, 1.01])、PPPで0.92(95%CI[0.80, 1.06])及びEPPPで0.90(95%CI[0.78, 1.03])であった。ARPにおける5年無病生存率は、本薬群60.8%、5-FU/LV群56.7%であった。

また、本報告における全生存期間のハザード比は、ARP、PPP及びEPPPでそれぞれ0.86(95%CI[0.74, 1.01])、0.93(95%CI[0.79, 1.09])及び0.89(95%CI[0.76, 1.04])であった。ARPにおける5年生存率は、本薬群71.4%、5-FU/LV群68.4%であった。ARPにおけるOSのKaplan-Meier曲線を以下に示す。



安全性について、2004年4月1日データカットオフまでの期間において、試験期間中又は投与終了28日以内の死亡は18例(本薬群8/995例<0.8%>、5-FU/LV群10/974例<1.0%>)であった。このうち、本薬群3例(誤嚥性肺炎、敗血性ショック、多臓器不全各1例)及び5-FU/LV群4例(気管支肺炎、呼吸停止、消化管出血、下痢各1例)は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

本試験(治療終了後28日以降からデータの cutoffまで:2004年4月1日)において認められた死亡は計419例(本薬群198/995例<20%>、5-FU/LV群221/974例<23%>)であり、主な死因は両群ともに疾患の進行(本薬群169/995例、5-FU/LV群192/974例)であった。

- (11)海外第 相試験(試験番号 SO14693、J Clin Oncol 1998; 16: 1795-1802、実施期間 1994年7月~1996年1月、参考資料 <初回承認申請時提出>)
- (12)海外第 相試験(試験番号 SO14794、J Clin Oncol 1998; 16: 2977-2985、実施期間 1994年7月~1996年1月、参考資料)
- (13)海外第 相試験(試験番号 SO14797、J Clin Oncol 2000; 18: 1337-1345、実施期間 1995年12月~1997年4月、参考資料)

2) 乳癌

(1) 国内第 相試験 (試験番号 JO15155、公表論文なし、実施期間 1999 年 1 月～2000 年 8 月、評価資料)

ドセタキセル水和物無効の進行・再発乳癌患者を対象 (目標症例数 60 例) として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、国内 19 施設にて実施された。

用法・用量は、 $1,657\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ (患者の体表面積に応じて $1,800\text{mg}/\text{日}$ 、 $2,400\text{mg}/\text{日}$ 、 $3,000\text{mg}/\text{日}$ のいずれかの投与量を選択) を 1 日 2 回に分割して 3 週間経口投与後 1 週間休薬を 1 コースとし、原則として 2 コース以上投与を繰り返すとされた。

本試験に登録された 60 例全例に本薬が投与され、全例が安全性解析対象とされ、また本薬が投与された症例のうち不適格例を除く 55 例が有効性解析対象とされた。

有効性について、奏効 (乳癌取扱い規約 (改訂第 12 版) に従う) は 11/55 例 (CR 1 例、PR 10 例) に認められ、主要評価項目である奏効割合は、20.0% (95%CI [10.4, 33.0%]) であった。

安全性について、試験期間中に死亡した症例は上大静脈症候群及び右上腕部浮腫が認められた 1 例であり、上大静脈症候群は本薬との因果関係は「ほとんどなし」と判断された。

(2) 国内第 相試験 (試験番号 JO16526、公表論文なし、実施期間 2003 年 9 月～2005 年 3 月、評価資料)

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の治療歴を有し、かつタキサン系抗悪性腫瘍剤無効の乳癌患者を対象 (目標症例数 35 例) として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 7 施設にて実施された。

用法・用量は、 $2,500\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を 1 日 2 回に分割して 2 週間経口投与後 1 週間休薬を 1 コースとし、2 コース以上、6 コースまで投与を繰り返すとされた。なお、6 コース終了時点で SD 以上の効果が継続している場合は継続投与も可とされた。

本試験に登録された 35 例全例に本薬が投与され、全例が安全性解析対象とされた。早期脱落・中止例を除く 32 例が有効性解析対象とされた。

有効性について、奏効 (RECIST 規準、委員会評価) は 7/32 例 (CR 0 例、PR 7 例) に認められ、主要評価項目である奏効割合 (RECIST 規準、委員会評価) は 21.9% (95%CI [9.3, 40.0%]) であった。

安全性について、試験期間中の死亡例は認められなかった。

(3) 国内第 相試験 (試験番号 JO16525、2002 年 10 月～2006 年 10 月、公表論文なし、参考資料)

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する進行・再発乳癌患者 (目標症例数 18～24 例) を対象に、本薬とドセタキセル水和物併用投与における最大耐量の検討を目的とした用量漸増第 相併用試験。

用法・用量は、本薬 $1,650$ 又は $1,900\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を 1 日 2 回に分割して 2 週間経口投与後 1 週間休薬を 1 コースとし、ドセタキセル水和物 50、60 又は $70\text{mg}/\text{m}^2$ (ドセタキセル相当量) は 3 週毎点滴静注された。

本試験において死亡は認められていない。

(4) 国内第 相試験 (試験番号 JO15151、1996 年 8 月～1998 年 3 月、Brest Cancer 2006;13:49-57、参考資料 <初回承認申請時提出>)

(5) 国内第 相試験 (試験番号 JO15742、1998 年 4 月～2000 年 7 月、公表論文なし、参考資料 <初回承認申請時提出>)

JO15151 試験に登録された 3 例の継続投与試験。本試験において死亡は認められていない。

(6) 国内第 相試験 (試験番号 JO15154、1998 年 12 月～2000 年 9 月、公表論文なし、参考資料 <初回承認申請時提出>)

前化学療法 1 レジメンの治療歴を有する進行・再発乳癌患者を対象 (目標症例数 50 例) とした後期第 相試験。

用法・用量は、本薬 1,657mg/m²/日を 1 日 2 回に分割して 3 週間経口投与後 1 週間休薬を 1 コースとし、原則として 2 コース以上投与を繰り返すとされた。

(7) 国内第 相試験 (試験番号 JO15949、公表論文なし、実施期間 2000 年 3 月～2003 年 9 月、参考資料)

JO15154 及び JO15155 に登録された 11 例の継続投与試験。本試験において死亡は認められていない。

(8) 国内第 相試験 (試験番号 JO17905、公表論文なし、実施期間 2005 年 1 月～2005 年 12 月、参考資料)

JO16526 に登録された 5 例の継続投与試験。本試験において死亡は認められていない。

(9) 海外第 相試験 (試験番号 SO14697、J Clin Oncol 1999; 17: 485-493、実施期間 1996 年 2 月～1997 年 6 月、評価資料)

パクリタキセル無効の進行・転移性乳癌患者を対象 (目標症例数 150 例) として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国及びカナダの 25 施設で実施された。

用法・用量は、2,510mg/m²/日を 1 日 2 回に分割して 2 週間経口投与後 1 週間休薬を 1 コースとし、6 週間以上投与を繰り返すとされた。

本試験には 163 例が登録され、このうち本薬が投与された 162 例が安全性解析対象とされた。また、本薬が投与された症例のうち計測可能病変を有する 135 例が有効性解析対象とされた。

有効性について、奏効 (WHO 基準) は 27/135 例 (CR 3 例、PR 24 例) に認められ、主要評価項目である奏効割合は 20.0% (95%CI[13.6, 27.8%]) であった。

安全性について、試験期間中の死亡は 22/162 例 (13.5%) に認められた。死因は原病の悪化 16 例、心肺停止 2 例、癌腫症、心タンポナーデ、脳出血、脳障害各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

(10) 海外第 相試験 (試験番号 NO15542、Cancer 2001; 92: 1759-1768、試験期間 1997 年 5 月～1999 年 3 月、評価資料)

パクリタキセル又はドセタキセル水和物無効の進行・転移性乳癌患者を対象 (目標症例数 60 例) として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国及びフランスの 5 施設にて実施された。

用法・用量は、2,510mg/m²/日を 1 日 2 回に分割して 2 週間経口投与後 1 週間休薬を 1 コースとし、6 週間以上投与を繰り返すこととされた。

本試験には 75 例が登録され、本薬が投与された 74 例が安全性解析対象とされ、このうち計測可能病変を有する 69 例が有効性解析対象とされた。

有効性について、奏効 (WHO 基準) は 17/69 例に認められ、主要評価項目である奏効割合は 24.6% (95%CI[15.1, 36.5%]) であった。

安全性について、試験期間中の死亡は 3 例であり、いずれも原病悪化によるものであった。

(11) 海外第 相試験 (試験番号 SO14799、Ann Oncol 2001; 12: 1247-1254、試験期間 1996 年 3 月～1997 年 11 月、参考資料)

(12) 海外第 相試験 (試験番号 SO15179、Br J Cancer 2002; 86: 1367-1372、試験期間 1996 年 5 月～1997 年 3 月、参考資料)

(13)海外第 相試験(試験番号 SO14999、J Clin Oncol 2002; 20: 2812-2823、試験期間 1998年3月~2000年8月、参考資料)

<機構における審査の概略(結腸癌の術後補助化学療法)>

1) 本薬の審査の方針について

機構は、今回の承認申請において、本薬の結腸癌術後補助化学療法としての有効性を示す試験成績は海外第 相試験(M66001 試験)であり、日本人患者での術後補助化学療法に関する臨床試験成績は提出されていないものの、以下に示す検討の結果、M66001 試験の結果を、国内において利用することは可能であると判断した。

また、日本人患者を対象に、結腸癌の術後補助化学療法の検討を行った臨床試験が実施されていないことから、進行又は再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国内の第 相試験(JO15156、JO15951 試験)を基に日本人結腸癌術後患者での本薬単独投与の安全性を考察するとともに、同様の対象集団で実施された海外の第 相試験(SO14695、SO14796 試験)と国内の第 相試験(JO15156、JO15951 試験)との安全性の差異について検討を行う方針とした。

(1) M66001 試験の利用可能性について

承認申請時において、申請者は、JO15951 試験、SO14695 試験、SO14796 試験の結果から、「進行・転移性の大腸癌に対する本薬の奏効の結果が、国内外で類似していると判断できること」を主な根拠として、海外の M66001 試験の結果を用いて国内での結腸癌術後補助化学療法の有効性を判断することは可能と説明している。

機構は、進行・転移性の結腸・直腸癌での臨床試験成績を用いて、結腸癌の術後補助化学療法の有効性を考察することは極めて困難であり、結腸癌の診断と治療に関する医療環境(手術適応となる患者の選択方法、術式、手術成績等)や結腸・直腸癌の病期分類等の国内外での差異について考察した上で、術後補助化学療法に関する海外臨床試験結果を、国内において利用可能と判断できるか否かについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005 年版(大腸癌研究会編、金原出版)、大腸癌取扱い規約 第 7 版(大腸癌研究会編、金原出版)、米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の治療ガイドライン(以下、NCCN ガイドライン) 2006 年 ver. 2、米国 National Cancer Institute の Physician Data Query (以下、NCI-PDQ)、Guideline for Colon and Rectal Cancer Surgery 等を引用し、以下の内容を回答した。

臨床病期分類について：

臨床病期分類の診断は、日本では大腸癌取扱い規約と Dukes 分類が用いられ、欧米では、AJCC/UICC の TNM 分類と Dukes 分類が用いられている。M66001 試験の対象である Dukes 分類 C は「遠隔転移がなく所属リンパ節転移がある症例」であり、大腸癌取扱い規約における Stage 及び AJCC/UICC の TNM 分類における Stage と同一の対象である。

Stage の結腸癌患者での手術について：

Stage 結腸癌患者は、日本及び欧米のいずれにおいても手術対象となり、腸管切除とリンパ節郭清が実施される。

Stage 結腸癌に対する術式は、腸管切除とリンパ節郭清の範囲に違いがある。大腸癌治療ガイドラインでは、腸管切除は腫瘍縁から 10cm 以上まで、リンパ節郭清は主幹動脈根部まですることが推奨されている。一方、米国 NCI ガイドラインでは腸管切除は腫瘍縁から 5cm 以上まで、リンパ節郭清は origin of primary feeding vessel までとすることが推奨されている。しかし、術式の差異は僅かであり、その差が治療成績に及ぼす影響は少ないと考える。なお、直腸癌患者については、日本では切除に加えて側方骨盤リンパ節郭清を行うが、欧米では切除と放射線照射の組合せが行われるという違いがあり、国内外で治療法に差異がある

と考える。

術後補助化学療法の対象患者について：

大腸癌治療ガイドライン、NCCN ガイドライン 2006 年 ver. 2 及び NCI-PDQ とともに、Stage 結腸癌を対象にすることが推奨されている。

Stage 結腸癌の術後補助化学療法レジメンについて：

国内外の診療ガイドラインに示されている結腸癌術後補助化学療法のレジメンは下表のとおりである。

大腸癌治療ガイドラインにおいて「5-FU/LV 療法が標準的治療として確立している」と記載されているが、具体的なレジメンの記載はない。NCCN ガイドライン 2006 年 ver. 2 では 5-FU/LV、カペシタビン、5-FU/LV+オキサリプラチンが推奨されており、5-FU/LV では 3 つのレジメン (RPMI、Mayo、Machover) が記載されている。PDQ では、Stage 結腸癌患者においては 6 カ月間の 5-FU/LV 療法が選択肢であるとされ、Mayo レジメンと RPMI レジメンが列記されている。

5-FU/LV 療法のうち、RPMI レジメンと Mayo レジメンの 5 年 DFS 率と全生存期間 (Overall Survival: OS) について、長期 (10 年) のフォローアップ試験を含め有効性に差がないことが示されている (J Clin Oncol 2005; 23: 8671-8678)。また、Machover レジメンは、経過観察群と比べて Machover レジメンの有用性 (生存率) が示されている (Lancet 1995; 345: 939-944)。

ガイドライン	レジメン	投与期間・コース数
大腸癌治療ガイドライン	5-FU/LV (具体的なレジメン記載なし)	6 カ月
NCCN ガイドライン 2006 年 ver. 2	5-FU/LV (RPMI レジメン : bolus) LV 500mg/m ² day 1、5-FU bolus 500mg/m ² day 1 以上を週毎に 6 週間投与、これを 8 週間毎に繰り返す	8 カ月 (4 コース)
	5-FU/LV (Mayo レジメン : bolus) LV 20mg/m ² day 1~5、5-FU bolus 425mg/m ² day 1~5 以上を 4~5 週間毎に繰り返す	6~7.5 カ月 (6 コース)
	5-FU/LV (Machover レジメン : bolus) LV 400mg/m ² day 1~5、5-FU bolus 370~400mg/m ² day 1~5 以上を 4 週間毎に繰り返す	6 カ月 (6 コース)
	カペシタビン 2500mg/m ² 分 2、day 1~14 以上を 3 週間毎に繰り返す	6 カ月 (8 コース)
	5-FU/LV + オキサリプラチン (FOLFOX4 レジメン) オキサリプラチン 85mg/m ² day 1、LV 200mg/m ² day 1~2 5-FU 400mg/m ² bolus →5-FU 600 mg/m ² 22h.infusion day 1~2 以上を 2 週間毎に繰り返す	記載なし
	5-FU/LV + オキサリプラチン (mFOLFOX6 レジメン) オキサリプラチン 85mg/m ² day 1、LV 400mg/m ² day 1 5-FU 400mg/m ² bolus day 1 →5-FU 2400 mg/m ² 46~48h infusion 以上を 2 週間毎に繰り返す	記載なし

Stage 結腸癌の予後について：

Stage 結腸癌の予後について、国内の Stage 結腸癌の 5 年生存率は 69.2% (Int J Clin Oncol 2001; 6: 171-176)、欧米では 59.5% (J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1420-1425) であり、国内外で差異がない。(機構注：申請者が引用した国内の 5 年生存率は、大腸癌研究会の 1974~1993 年の調査結果であり、これより最新の成績は、Stage a では 76.1%、Stage b では 62.1% (大腸癌研究会・大腸癌登録、1991~1994 年) であった)。

以上の回答を受け、機構は以下のように判断した。

機構は、結腸癌患者における術後補助化学療法の対象患者 (TNM 分類の Stage) 及び結腸癌の臨床病期については、国内で使用されている大腸癌取扱い規約 第 7 版において、国際的に用いられている TNM 分類においても、遠隔転移がなく所属リンパ節転移があ

る症例は「Stage 」とされ、国内外で同様と考えられる。また、 Stage 結腸癌に対する手術については、切除・リンパ節郭清の範囲に差異があるものの、腸管切除とリンパ節郭清を行う点は同様であり、術後補助化学療法で使用されるレジメンについては、代表的なレジメン（5FU/LV 療法）は類似していると考えられる。なお、予後成績について（上記）は、解析対象の選択方法や、解析方法の国内外の差異が不明であり、直接数値の比較は適切ではなく、当該比較による結腸癌の診断・治療に関する医療環境の国内外差を考察することは困難と判断した。

以上のことから、機構は、結腸癌の診断と治療に関する医療環境は、国内外で完全に同一とまでは言えないが、本薬の治療効果について明確に影響するものはないと判断し、術後補助化学療法に関する海外臨床試験結果（M66001 試験）を、国内において利用可能と判断できると考える。

2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、Stage の結腸癌術後患者に対する、本薬の術後補助化学療法としての有効性は示されたものと判断した。なお、今回の承認申請では治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした試験成績も提出されているが、当該患者集団は申請効能・効果に含まれていないため、進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした試験は安全性のみ評価した。

(1) 有効性の評価項目について

M66001 試験においては、主要評価項目は DFS と設定され、OS 等は副次評価項目とされた。

機構は、結腸癌術後患者を対象とした 18 件の臨床試験のプール解析（20,898 例）の結果から、結腸癌術後補助化学療法における臨床試験の評価項目について、DFS は、「marginally significant DFS improvements may not translate into significant OS benefits」と注意されているものの、2 年ないし 3 年の観察期間を経た DFS の結果で、5 年 OS の良好な予測ができ、適切な評価項目であるとされている（J Clin Oncol 2005; 23: 8664-8670、J Clin Oncol 2007; 25: 4569-4574）ことから、本疾患領域での臨床試験計画段階においては、DFS を主要評価項目とすることは妥当であると判断した。但し、術後補助化学療法の真の評価項目は OS であると考えことから、長期観察における OS についての成績を確認することは重要であると考えられる。

なお、対照とされた Mayo レジメンは、Stage 結腸癌の術後補助化学療法として、国内外において標準的に用いられているレジメンの一つと考えられることから（機構注：国内ではレボホリナートカルシウム製剤が使用されている。）、機構は当該試験の対照群の設定は概ね妥当と判断した（「M66001 試験の利用可能性について」の項参照）。

(2) 有効性の評価結果について

機構は、M66001 試験の結果、主要評価項目である DFS のハザード比は、0.89(95%CI[0.76, 1.04]、PPP) で、ハザード比の 95%CI の上限は非劣性マージンとして事前に設定された 1.2 以下であることから本薬は 5-FU/LV に対して非劣性であり、また、ARP 及び EPPP における成績も同様であることから、本薬の有効性は示されていると判断した（下表：データカットオフ 2004 年 4 月 1 日、フォローアップ期間の中央値 3.8 年）。

また、副次評価項目である RFS 及び OS における以下の成績については、下表の結果であることを機構は確認した。

解析対象集団	本薬群	5-FU/LV 群	ハザード比 [95%CI]
推定 3 年 DFS 率 (%)			
ARP	64.2	60.6	0.87 [0.75, 1.00]
PPP*	65.3	62.9	0.89 [0.76, 1.04]

解析対象集団	本薬群	5-FU/LV 群	ハザード比 [95%CI]
EPPP**	65.3	62.1	0.87 [0.75, 1.01]
推定 3 年 RFS 率 (%)			
ARP	65.5	61.9	0.86 [0.74, 0.99]
PPP*	66.8	63.7	0.87 [0.74, 1.02]
EPPP**	66.7	63.2	0.85 [0.73, 0.99]
推定 3 年生存率 (%)			
ARP	81.3	77.6	0.84 [0.69, 1.01]
PPP*	82.6	80.3	0.90 [0.73, 1.10]
EPPP**	82.5	79.3	0.86 [0.71, 1.05]

*実施計画書に規定された最低限の薬剤治療（少なくとも 12 週以上）を受け、かつ実施計画書から逸脱のない症例

**少なくとも 1 コース以上の治療を受け、かつ実施計画書から逸脱のない症例

また、機構は、M66001 試験の最新の成績について説明を求めたところ、申請者は米国での承認時の Roche 社に対する FDA の指示により実施した、本薬投与を開始した最後の患者の 5 年間の追跡調査が終了する 2007 年 6 月をデータカットオフ日とした有効性解析を実施した成績の速報（概略）を説明した（「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 < 提出された臨床試験結果の概略 >」の項参照）

機構は、5 年間のフォローアップ解析の速報成績概要を確認した結果、申請時に提出されたデータに基づく結論を支持する結果であった。

3) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与により、手足症候群、消化管障害（下痢、悪心、嘔吐、口内炎）、食欲不振、肝機能異常（ビリルビン上昇）が高頻度で認められており、特に進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内外の臨床試験を比較した場合、特に下痢以外の有害事象の発現頻度が日本人で高い可能性が示唆されることから、本薬の使用にあたってはこれらの事象に十分に注意する必要があると考える。

(1) 国内外の安全性について

結腸癌術後患者を対象として本薬の術後補助化学療法について、国内臨床試験は実施されていない。

機構は、国内既承認用量より 1 日投与量が増加することから、結腸癌の術後補助化学療法として使用した場合の安全性（忍容性）について考察する必要があると考え、進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内外の臨床試験の比較及び、海外 M66001 試験成績と比較を行い、安全性上の差異が生じる可能性について説明を求めた。なお、国内既承認用法・用量と、今般の申請用法・用量との安全性の比較については、< 機構における審査の概略（手術不能又は再発乳癌） > の項で記載する。

申請者は以下の内容を説明した。

進行・転移性結腸・直腸癌患者での安全性の国内外差（国内 JO15951 試験と海外 2 試験（SO14695、SO14796）との比較）について

国内 JO15951 試験での副作用は、海外 SO14695 及び SO14796 試験と比較して、手足症候群、色素沈着障害、食欲不振、口内炎、GOT 上昇、ビリルビン上昇の発現頻度が高く、下痢の発現頻度が低かった。Grade 3 以上の副作用については、食欲不振、GOT 上昇、ビリルビン上昇の発現頻度が高く、下痢の発現頻度が低かった。

全 Grade の発現率 % (Grade 3/4 の発現率 %)				
	国内 JO15951 試験	海外 SO14695 試験	海外 SO14796 試験	海外併合成績
	60 例	299 例	297 例	596 例

手足症候群	73.3 (13.3)	58.5 (18.1)	48.1 (16.2)	53.4 (17.1)
色素沈着障害	38.3 (-)	1.0 (-)	2.4 (-)	1.7 (-)
下痢	35.0 (1.7)	49.5 (15.4)	45.8 (10.8)	47.7 (13.1)
悪心	35.0 (0)	40.5 (3.3)	35.0 (1.7)	37.8 (2.5)
嘔吐	15.0 (0)	30.8 (3.7)	15.8 (2.0)	23.3 (2.9)
食欲不振	33.3 (5.0)	22.1 (1.0)	12.5 (0.7)	17.3 (0.8)
口内炎	35.0 (0)	27.1 (3.0)	12.5 (0.7)	24.2 (2.2)
GOT 上昇	71.7 (10.0)	36.8 (0.7)	43.8 (1.0)	40.3 (0.8)
ビリルビン上昇	66.7 (33.3)	41.1 (17.4)	54.5 (28.3)	47.8 (22.8)
リンパ球減少*	55.0 (8.3)	92.3 (39.1)	92.9 (34.7)	92.6 (36.9)

*リンパ球減少は、評価基準が異なる。

進行・転移性結腸・直腸癌患者と結腸癌術後補助化学療法患者の安全性について：

進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象とした海外試験（SO14695 及び SO14796 試験を併合）と結腸癌術後患者を対象とした海外試験（M66001 試験）の安全性を比較した結果（下表）、本薬群と 5-FU/LV 群のいずれにおいても、重篤な有害事象、最終投与から 28 日以内の死亡の発現頻度は結腸癌術後患者を対象とした M66001 試験の方が低かった。

本薬の安全性プロファイルは、結腸癌術後患者と進行・転移性結腸・直腸癌患者において同様であり、国内で結腸癌術後補助化学療法を実施した場合に、海外と比較しても特に忍容性が問題となることはないと考える。

	結腸癌術後補助化学療法		進行・転移性結腸・直腸癌	
	本薬群 995 例	5-FU/LV 群 974 例	本薬群 596 例	5-FU/LV 群 593 例
年齢（中央値；歳）	62	63	64	63
性別（男/女比）	0.54 / 0.46	0.54 / 0.46	0.59 / 0.41	0.61 / 0.39
治療期間（中央値；日）	164	145	139	140
全有害事象（%）	91	91	96	94
Grade 3/4 の有害事象（%）	41	39	55	48
Grade 3/4 の副作用（%）	36	35	40	35
Grade 4 の有害事象（%）	4	5	9	9
Grade 4 の副作用（%）	2	4	3	5
重篤な有害事象（%）	18	19	35	37
重篤な副作用（%）	11	12	14	21
休薬・減量（%）	57	52	57	47
減量（%）	42	44	34	42
有害事象による投与中止（%）	11	7	13	11
最終投与から 28 日以内の死亡（%）	0.8	1.0	8.4	5.4
関連する 28 日以内の死亡（%）	0.3	0.4	1.0	1.0

機構は、海外での進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象とした海外試験（SO14695 及び SO14796 試験を併合）と結腸癌術後患者を対象とした海外試験（M66001 試験）における有害事象の発現頻度及び安全性プロファイルの違いはないと考えられる一方で、国内外の進行・転移性結腸・直腸癌での考察結果からは、国内外での本薬の安全性プロファイルは類似するものの、有害事象の項目や Grade 及び発現頻度に差異が認められることから、当該差異については十分な情報提供・注意喚起が必要と考える。また、当該差異については、薬物動態からは現時点で説明できないことも情報提供する必要があると考える。

(2) M66001 試験における本薬群と対照群との安全性の比較について

M66001 試験における本薬群及び 5-FU/LV 群の有害事象発現頻度は、それぞれ 91% (910/995 例) 及び 91% (885/974 例)、発現件数はそれぞれ 5252 件及び 5792 件であった。また、因果関係が否定できない有害事象の発現率はそれぞれ 87% 及び 89%、発現件数は 4279

件及び 4830 件であり、このうち Grade 3/4 の事象はそれぞれ 36%及び 35%、発現件数はそれぞれ 530 件及び 556 件であった。また、各群の発現頻度の高い有害事象は、下表のとおりである。

	本薬群 (995 例)		5-FU/LV 群 (974 例)	
	有害事象発現例数	副作用発現例数	有害事象発現例数	副作用発現例数
手足症候群	595 (60%)	594 (60%)	85 (9%)	85 (9%)
下痢	467 (47%)	458 (46%)	632 (65%)	620 (64%)
悪心	334 (34%)	326 (33%)	460 (47%)	455 (47%)
口内炎	222 (22%)	221 (22%)	589 (60%)	588 (60%)
疲労	156 (16%)	147 (15%)	151 (16%)	144 (15%)
嘔吐	151 (15%)	142 (14%)	204 (21%)	194 (20%)
腹痛	141 (14%)	104 (10%)	158 (16%)	127 (13%)
嗜眠	99 (10%)	97 (10%)	92 (9%)	89 (9%)
無力症	96 (10%)	89 (9%)	95 (10%)	88 (9%)
食欲不振	91 (9%)	87 (9%)	104 (11%)	102 (10%)
便秘	86 (9%)	63 (6%)	105 (11%)	69 (7%)
脱毛	63 (6%)	62 (6%)	218 (22%)	216 (22%)

いずれの投与群においても、主な有害事象は胃腸障害の症状であった。本薬群における下痢、悪心、口内炎、嘔吐及び脱毛の副作用発現率は 5-FU/LV 群に比べて低く、手足症候群は本薬群で高頻度に発現した。

また、各群での重篤な有害事象 (Grade 3/4) の発現頻度は、下表のとおりである。Grade 3/4 の因果関係の否定できない主な有害事象は、本薬群では手足症候群、下痢、5-FU/LV 群では口内炎、下痢であった。また、本試験では投与開始 10 日以内に発現した Grade 3/4 の事象 (胃腸障害、感染症、好中球数減少 / 顆粒球数減少及び血小板数減少) は、本薬群 16 例 (2%) 及び 5-FU/LV 群 110 例 (11%) であり、21 日以内に発現した Grade 3/4 の事象は各々 54 例 (5%) 及び 166 例 (17%) であった。

	本薬群 (995 例)		5-FU/LV 群 (974 例)	
	Grade 3/4 発現例数	Grade 4 発現例数	Grade 3/4 発現例数	Grade 4 発現例数
少なくとも 1 件以上発現した例数	354 (36%)	24 (2%)	337 (35%)	35 (4%)
総副作用発現件数	530	32	556	44
下痢	114 (11%)	15 (2%)	129 (13%)	11 (1%)
口内炎	18 (2%)	2 (<1%)	140 (14%)	5 (<1%)
悪心	17 (2%)	0	16 (2%)	0
嘔吐	16 (2%)	0	14 (1%)	1 (<1%)
腹痛	18 (2%)	0	13 (1%)	0
腸炎	-	1 (<1%)	-	0
小腸炎	-	1 (<1%)	-	0
吐血	-	1 (<1%)	-	0
イレウス	-	0	-	1 (<1%)
食道炎	-	0	-	1 (<1%)
腹膜炎	-	1 (<1%)	-	0
上部消化管出血	-	0	-	1 (<1%)
手足症候群	169 (17%)	0	5 (<1%)	0
紅斑	10 (1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	0
発熱性好中球減少症	3 (<1%)	1 (<1%)	20 (2%)	6 (<1%)
好中球減少症	6 (<1%)	2 (<1%)	47 (5%)	4 (1%)
白血球減少症	-	2 (<1%)	-	1 (<1%)
顆粒球減少症	-	0	-	1 (<1%)
好中球減少性敗血症	-	0	-	3 (<1%)

	本薬群 (995 例)		5-FU/LV 群 (974 例)	
	Grade 3/4 発現例数	Grade 4 発現例数	Grade 3/4 発現例数	Grade 4 発現例数
胃腸炎	-	0	-	1 (<1%)
敗血症性ショック	-	1 (<1%)	-	0
肺塞栓症	-	0	-	2 (<1%)
呼吸停止	-	0	-	1 (<1%)
呼吸不全	-	1 (<1%)	-	0
脱水	-	1 (<1%)	-	0
高血糖	-	0	-	1 (<1%)
低カリウム血症	-	0	-	1 (<1%)
深部静脈血栓症	-	1 (<1%)	-	1 (<1%)
四肢静脈血栓症	-	1 (<1%)	-	0
心停止	-	0	-	1 (<1%)
多形性心室頻拍	-	0	-	1 (<1%)
腎不全	-	1 (<1%)	-	0
無力症	8 (<1%)	0	10 (1%)	0
疲労	6 (<1%)	0	11 (1%)	0
高ビリルビン血症	11 (1%)	0	1 (<1%)	0

- : 本薬群及び 5-FU/LV 群のいずれにおいても Grade 3/4 の発現率が 1%未満である事象

機構は、M66001 試験の結果から、本薬群と 5FU/LV 群の全有害事象や重篤な有害事象の発現率に大きな差異はないものの、安全性プロファイル(頻度の高い有害事象及び、重篤な有害事象の項目)は明らかに異なると考える。したがって、治療方法の選択においては、患者背景(臨床情報)等を踏まえてリスクについて熟慮した上での使用の判断をする必要があると考える。

4) 臨床的位置付けについて

国内外の臨床腫瘍医が参照するガイドラインである NCCN ガイドライン 2006 年 ver. 2 では、本薬は Stage 結腸癌術後補助化学療法の標準治療レジメンの一つとしてあげられている。Stage 結腸癌については、NCCN ガイドライン 2006 年 ver. 2 では、「再発高リスクの Stage 結腸癌(脈管浸襲陽性、リンパ節検索が 12 個未満、低・未分化型、T4、腸穿孔、腸閉塞、非断端陰性)」は適応対象とされているが、同じく国内外の臨床腫瘍医が参照する NCI-PDQ では当該患者は臨床試験での検討対象とされ、本薬の適応対象とはされていない。

国内の大腸癌治療ガイドラインでは 5-FU/LV 療法のみが記載されており、術後補助化学療法の対象としては、Stage 結腸癌、及び「再発高リスクの Stage 結腸癌」があげられているが、再発高リスクについての定義はされていない。

国内の教科書である日本臨床腫瘍学会編の新臨床腫瘍学(日本臨床腫瘍学会編、南江堂)では、Stage 結腸癌に対する術後補助化学療法として海外 M66001 試験の成績が示され、欧米における標準治療レジメンの一つとして記載されている。

したがって、機構は、今後、本薬は、国内においても Stage 結腸癌の術後補助化学療法で 5-FU/LV 療法と同様の治療法として使用される位置付けになるものと考ええる。

5) 効能・効果について

今般の申請効能・効果は、「結腸癌における術後補助化学療法」である。

機構は、M66001 試験の結果からは、本薬の結腸癌術後患者における有効性は Dukes C 分類、即ち Stage の結腸癌患者において示されたと判断しており、本薬の効能・効果に関連する使用上の注意においては、当該対象患者を明確に記載する必要があると考える。

6) 用法・用量について

今回の申請用法・用量は「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、14 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、患者の状態により、適宜休薬・減量を行う。」であり、海外第 Ⅲ 相試験から当該設定とすることは可能であると考えられる。しかし、申請用法・用量は国内 JO15951 試験で用いられた体表面積に応じた 4 段階の調整法が設定されている。一方、米国及び EU で承認された用法・用量は、海外 SO14695 試験、SO14796 試験及び M66001 試験の規定と同様の 9 段階の調整法が設定されている。

また、海外では、150mg 錠と 500mg 錠が市販されているが、国内では 300mg 錠のみが製造販売される予定であり、体表面積あたりの投与量 (2,500mg/m²/日) は国内と海外で同一であるものの、実際の投与量は国内外で異なることもある。

機構は、150mg 錠と 500mg 錠を使用した場合と 300mg 錠のみを使用した場合には、体表面積あたりの投与量は同一でも実際の投与量は異なることから、この投与量変化が有効性及び安全性に与える影響について説明を求め、申請者は以下の内容を説明した。

国内製造販売製剤の含量について：

本薬の初回申請時に、基準投与量 1,657mg/m²/日において 300mg 錠のみで用量設定することの妥当性について、基準投与量と実投与量の隔たりによる分類を行い、その分類と Grade 別副作用との比較検討が行われた。副作用発現率と基準投与量からの隔たりに明確な関係が示唆されなかったことから、申請者は 300mg 錠のみで用量設定することが妥当との考察を国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター(当時)に提出した。これらの検討を踏まえて、国内においては基準投与量 1,657mg/m²/日を 300mg 錠のみで設定した用法・用量が承認された経緯がある。

体表面積に基づく基準投与量と実投与量の隔たりについて：

基準投与量が同じでも、300mg 錠を使用した国内試験では、500mg 錠と 150mg 錠を使用した海外試験より実投与量との隔たりが大きくなる傾向が認められた。しかしながら、初回投与量における隔たりは、極端に体表面積が大きい症例と小さい症例を除けば、JO15156 試験では - 16.4 ~ 10.6%、JO15951 試験、現行添付文書案では - 9.1% ~ 8.3%、SO14695 試験、SO14796 試験では - 4.6% ~ 5.6%、M66001 試験では - 4.6% ~ 5.3% の範囲に設定されている。基準投与量が 2,500mg/m²/日である、JO15951 試験、現行添付文書案、SO14695 試験、SO14796 試験、M66001 試験の試験間で大きな差はないと考える。

有効性について：

初回基準投与量が低くなるほど、体表面積に基づく実投与量と基準投与量の差は大きくなり、また、300mg 錠のみを使用した場合の方が 150mg 錠と 500mg 錠を用いた場合に比べて、体表面積と実投与量と基準投与量の差が大きくなる傾向にある。

国内外の臨床試験 (JO15951 試験、SO14695 試験及び SO14796 試験) について基準投与量からの実投与量の隔たりに 4 つのサブグループ (5%以上、5 ~ 0%、0 ~ - 5%、- 5%未満) に分類し、奏効割合との関連を検討した (下表)。その結果、製剤の有効成分含有量の違いで、基準投与量からのずれは生じるものの、奏効割合は投与量の増減に一定の傾向は示さず、実投与量と基準投与量の差が有効性に影響を与えているとは考えられない。なお、JO15951 試験のみが 300mg 錠で行われている。

2500mg/m ² /day からのずれの範囲	奏効割合 % (例数)		
	国内 JO15951 試験	海外 SO14695 試験	海外 SO14796 試験
5%以上	28.6% (4/14 例)	20% (2/10 例)	10% (1/10 例)
5 ~ 0%	46.2% (6/13 例)	27.5% (42/153 例)	28.3% (43/152 例)

2500mg/m ² /day からのずれの範囲	奏効割合 % (例数)		
	国内 JO15951 試験	海外 SO14695 試験	海外 SO14796 試験
0 ~ - 5%	31.8% (7/22 例)	24.8% (30/121 例)	25.4% (31/122 例)
- 5%未満	36.4% (4/11 例)	0% (0/14 例)	38.5% (5/13 例)
欠損	-	25% (1/4 例)	0% (0/4 例)

安全性について：

JO15951 試験、SO14695 試験、SO14796 試験において、基準投与量からの実投与量の隔たりで4つのサブグループ(5%以上、0~5%、0~-5%、-5%未満)に分類し、基準投与量からの隔たりと有害事象の発現頻度との関連について検討した。その結果、基準投与量2500mg/m²/日において、300mg錠のみで用量設定した場合に生じる基準投与量からの隔たりが主な有害事象の発現率に影響していることは示唆されなかった(下表)。

	国内 JO15951 試験				海外 SO14695 試験				海外 SO14796 試験			
	- 5%未満	- 5~0%	0~5%	5%以上	- 5%未満	- 5~0%	0~5%	5%以上	- 5%未満	- 5~0%	0~5%	5%以上
	11 例 発現 例数(%)	22 例 発現 例数(%)	13 例 発現 例数(%)	14 例 発現 例数(%)	14 例 発現 例数(%)	121 例 発現 例数(%)	153 例 発現 例数(%)	10 例 発現 例数(%)	13 例 発現 例数(%)	122 例 発現 例数(%)	152 例 発現 例数(%)	10 例 発現 例数(%)
全 Grade	9(81.8)	21(95.5)	13(100)	14(100)	14(100)	119(98.3)	150(98.0)	10(100)	12(92.3)	116(95.1)	143(94.1)	9(90.0)
手足症候群	7(63.6)	18(81.8)	10(76.9)	9(64.3)	6(42.9)	68(56.2)	94(61.4)	7(70.0)	7(53.8)	57(46.7)	74(48.7)	6(60.0)
色素沈着障害	4(36.4)	8(36.4)	6(46.2)	5(35.7)	0	1(0.8)	2(1.3)	0	0	3(2.5)	3(2.0)	1(10.0)
下痢	5(45.5)	10(45.5)	6(46.2)	5(35.7)	6(42.9)	64(52.9)	91(59.5)	5(50.0)	6(46.2)	60(49.2)	77(50.7)	6(60.0)
悪心	4(36.4)	6(27.3)	5(38.5)	6(42.9)	9(64.3)	57(47.1)	71(46.4)	5(50.0)	3(23.1)	48(39.3)	57(37.5)	4(40.0)
嘔吐	1(9.1)	5(22.7)	3(23.1)	4(28.6)	5(35.7)	42(34.7)	52(34.0)	8(80.0)	4(30.8)	19(15.6)	30(19.7)	2(20.0)
食欲不振	5(45.5)	8(36.4)	4(30.8)	4(28.6)	2(14.3)	17(14.0)	26(17.0)	2(20.0)	1(7.7)	6(4.9)	7(4.6)	1(10.0)
口内炎	5(45.5)	6(27.3)	6(46.2)	4(28.6)	3(21.4)	35(28.9)	41(26.8)	3(30.0)	1(7.7)	23(18.9)	37(24.3)	4(40.0)

また、休薬や減量時の投与量設定の違いが有害事象の発現にどのように影響するかを検討するため、症例毎の体表面積と投与期間を考慮し、休薬や減量がなかった場合の累積の基準投与量(体表面積を考慮した基準累積投与量)に対する実際の累積投与量の比を算出し、それを3つのサブグループ(0.7未満、0.7~0.9及び0.9以上)に分類して、主要な有害事象及びGrade3以上の主要な有害事象の発現頻度を比較検討した。その結果、休薬・減量時の投与量設定の違いが有害事象の発現率に影響していることは示唆されなかった(下表)。

	国内 JO15951 試験			海外 SO14695 試験			海外 SO14796 試験		
	0.7 未満	0.7~0.9	0.9 以上	0.7 未満	0.7~0.9	0.9 以上	0.7 未満	0.7~0.9	0.9 以上
	16 例 発現 例数(%)	33 例 発現 例数(%)	11 例 発現 例数(%)	111 例 発現 例数(%)	107 例 発現 例数(%)	80 例 発現 例数(%)	56 例 発現 例数(%)	111 例 発現 例数(%)	130 例 発現 例数(%)
全 Grade	14(87.5)	32(97.0)	11(100)	110(99.1)	106(99.1)	77(96.3)	53(94.6)	110(99.1)	117(90.0)
手足症候群	10(62.5)	29(87.9)	5(45.5)	72(64.9)	69(64.5)	34(42.5)	24(42.9)	67(60.4)	53(40.8)
色素沈着障害	4(25.0)	16(48.5)	3(27.3)	1(0.9)	2(1.9)	0	1(1.8)	2(1.8)	4(3.1)
下痢	6(37.5)	11(33.3)	4(36.4)	55(49.5)	53(42.5)	34(42.5)	26(46.4)	46(41.4)	40(30.8)
悪心	6(37.5)	11(33.3)	4(36.4)	55(49.5)	53(42.5)	34(42.5)	26(46.4)	46(41.4)	40(30.8)
食欲不振	7(43.8)	10(30.3)	4(36.4)	19(17.1)	17(15.9)	11(13.8)	3(5.4)	6(5.4)	6(4.6)
口内炎	6(37.5)	13(39.4)	2(18.2)	42(37.8)	24(22.4)	16(20.0)	15(26.8)	26(23.4)	24(18.5)

相対用量強度について：

国内外の臨床試験(JO15951 試験、SO14695 試験、SO14796 試験)について3週毎の予定内服量と実際量の割合(相対用量強度)を比較し、用量調節の点から300mg錠以外の含量剤の必要性について考察した。

いずれの試験においても、投与期間が長くなるにつれて休薬例や減量例の割合が高くなるため、相対用量強度は低下し、JO15951 試験、SO14695 試験、SO14796 試験の順に、18週時点で0.82、0.76、0.81、24週時点で0.68、0.68、0.76、及び30週時点で0.62、0.64、0.74であった。300mg錠のみで投与量調節を行った国内JO15951試験と150mg錠と500mg錠で

投与量調節を行った海外 SO14695 試験及び SO14796 試験では、相対用量強度の推移に大きな違いは認められなかった。なお、今後も 300mg 錠以外の含量製剤を国内で製造販売する予定はない。

機構は、本薬の 1 回投与量を各患者の体表面積に応じて、海外では 150mg 又は 500mg 単位で調節する一方で、国内では 300mg 単位で調節する違いがあるが、本薬の PK 変動が大きいことから、当該調節方法の違いが、有効性・安全性に大きな影響を与えたとの明確な根拠はないと考える。したがって、機構は、300mg 錠のみで用法・用量を設定することも可能であると判断した。

しかしながら、機構は、今般の承認申請においては既承認の 300mg 錠についてのみ申請されているが、結腸癌術後補助化学療法について検討された海外 M66001 試験で使用された製剤含量（150mg 錠・500mg 錠）が異なるため、2,500mg/m²/日投与においても実際の初回投与量設定（下表）や減量時の用量設定は国内外で異なる設定とされている点については以下のように考える。

国内承認申請用量		海外承認用量	
体表面積	1 回用量	体表面積	1 回用量
1.33m ² 未満	1,500mg	1.25m ² 未満	1,500mg
		1.25m ² 以上 1.37m ² 以下	1,650mg
1.33m ² 以上 1.57m ² 未満	1,800mg	1.38m ² 以上 1.51m ² 以下	1,800mg
		1.52m ² 以上 1.65m ² 以下	2,000mg
1.57m ² 以上 1.81m ² 未満	2,100mg	1.66m ² 以上 1.77m ² 以下	2,150mg
		1.78m ² 以上 1.91m ² 以下	2,300mg
		1.92m ² 以上 20.5m ² 以下	2,500mg
1.81m ² 以上	2,400mg	2.06m ² 以上 2.17m ² 以下	2,650mg
		2.18 m ² 以上	2,800mg
		2.06m ² 以上 2.17m ² 以下	2,650mg
		2.18 m ² 以上	2,800mg

初回承認申請時には国内製造の 300mg 錠と海外製造の 150mg 錠及び 500mg 錠との生物学的同等性は溶出試験により確認されているとする申請者の説明を踏まえると（平成 15 年 1 月 31 日衛研発第 2140 号 審査報告書 カペシタピン、ゼローダ錠 http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g030408/45004500_21500AMY00080_Q100_1.pdf 参照）機構は海外と同一の 2 週間投与後 1 週間休薬のスケジュールにて申請された体表面積に基づく用量設定表の内容が国内外で敢えて異なる設定とすることの合理性は乏しいと考える。また、国内で製造販売されている経口フッ化ピリミジン製剤の中には複数含量のものも存在している状況を考慮すると、申請者は今後 300mg 錠以外の含量製剤を開発する予定はないとしているが、国内医療現場での必要性について十分な調査を適切に行い、300mg 錠以外の含量製剤の国内申請の必要性を早急に判断し、迅速に対応を行う必要があると考える。

7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後には、特定施設における本薬投与例すべてを対象とした特定使用成績調査を実施する予定であると説明している。

機構は、申請者の想定している「特定施設における全例調査」の概略について説明を求め、申請者は以下の内容を説明した。

本薬の結腸癌術後補助化学療法としての国内使用経験はないため、承認後早期に国内症例における安全性に関する情報収集を実施する必要があると考えている。

本調査では国内主要医療機関において、一定期間の登録期間中に申請効能・効果で本薬の

投与開始を予定する全症例を対象として症例登録を行い、安全性情報を集積する予定である。現時点で調査実施候補として想定している施設は、大腸癌研究会参加施設や癌拠点病院等の約 550 施設である。また、調査実施候補施設以外の医療機関で、本薬が投与されるケースを把握した場合には、当該施設に対しても調査への協力依頼を行い、製造販売後調査に関する契約締結が可能な施設については、契約締結以降に投与開始予定の全症例について、情報収集を行う予定である。

本調査は、国内使用実態下における副作用発現状況を把握することを目的とし、特に手足症候群に注目して調査予定症例数を算出した。本調査での手足症候群の発現率の期待値を 70%と仮定し、この発現率の両側 95%CI の上限を + 3%と設定した場合の必要症例数は、890 例となる (Pearson-Clopper 法による正確な信頼区間)。本調査が使用実態下における観察研究であることを考慮し、10%程度の脱落例を想定し、目標症例数を 1,000 例とした。

また、1,000 例の集積により、0.3%の発現率の副作用を、95%以上の確率で 1 例以上把握可能であると考えられ、未知の副作用の把握という観点からもこれまでの使用経験の少なさを補完することが可能と考える。

機構は、本薬の結腸癌術後補助化学療法に関する日本人患者での検討がないことから、製造販売後において結腸癌術後患者での本薬の長期投与の安全性に関する情報収集は必要であると考える。しかし、本薬は手術不能又は再発乳癌を効能・効果として国内で既承認であり、長期投与等の国内使用実績は比較的収集されているため、申請者の説明する特定施設における全例を調査対象とする必要性は乏しいと考える。目標症例数について、注目する副作用の発現率を基に設定することにとどまらず、結腸癌での術後補助化学療法については、減量を要した症例の割合と減量理由や申請用量での長期投与に注目し、目標の投与コース数である 8 コースの投与を完遂できない症例の割合と中止理由について検討できる症例数を算定する等、M66001 試験成績との比較考察を行い、更なる注意喚起や国内での問題点の把握・洗い出しが可能な調査計画を検討することが望ましいと考える。

<機構における審査の概略（手術不能又は再発乳癌）>

1) 本薬の有効性について

今般の申請用法・用量が検討された各試験での奏効割合を下表に示す。

	国内 JO16526 試験	海外 SO14697 試験	海外 NO15542 試験
登録症例	35	163	75
奏効率解析対象	32	135	69
奏効例 (CR+PR)	7	27	17
奏効割合 (%)	21.9 (95%CI[9.3, 40%])	20 (95%CI[13.6, 27.8%])	24.6 (95%CI[15.1, 36.5%])
効果判定基準	RECIST	WHO	WHO
前治療歴	アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤既治療、かつタキサン系抗悪性腫瘍剤無効	パクリタキセル又はドセタキセル水和物無効	パクリタキセル無効

国内の初回承認時に提出された臨床試験 (JO15155 試験) では、ドセタキセル水和物無効の進行又は再発乳癌患者を対象として実施され、奏効割合 (乳癌取扱い規約 (改訂第 12 版) に従う) は、20.0% (11/55 例、95%CI[10.4, 33.0%]) であった。また、当該試験におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤既治療例 43 例での奏効割合は 16.3% (7/43 例) であった。

機構は、本申請用法・用量により、治療歴を有する手術不能又は転移性乳癌に対し、本薬は少なくとも一定の奏効割合を示すことは、国内及び海外の臨床試験結果から確認されたと考える。機構は、本薬での申請用法・用量での有効性は、奏効割合に関する情報に留まるものの、既承認用法・用量及び海外での治療成績に比して特段劣る結果ではないと考えられる。

ことから、本薬の有効性は示されていると判断した。なお、判断に際しては、本薬は「抗悪性腫瘍剤の臨床評価方法に関するガイドラインの改訂について」(平成17年11月1日薬食審査発第1101001号)の施行(平成18年4月1日)前に承認申請がなされており、「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)に基づき申請された品目であるため、当該ガイドラインに準じた解釈を行った。

2)安全性について

(1) 既承認用法・用量との安全性の比較について

機構は、乳癌患者を対象として今般の申請用法・用量での検討が行われた国内JO16526試験と初回承認申請時に提出された国内JO15155試験成績、及び、対象疾患は異なるものの、進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象としたJO15156試験(1,657mg/m²/日、3週間投与・1週間休薬)とJO15951試験(2,500mg/m²/日、2週間投与・1週間休薬)での比較結果から、既承認の用法・用量と比して注意が必要と考えられる事項について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

進行・再発乳癌を対象とした2試験を比較した結果、手足症候群、下痢、悪心、嘔吐、疲労、食欲不振、口内炎、脱水の頻度はJO16526試験で上昇していたが、Grade3以上の有害事象の発現頻度は同様であった。

また、臨床検査値異常に関しては、投与前のGradeと最も悪化したGradeの差(シフトテーブル)を指標とし、JO15155試験に比べてJO16526試験でシフトテーブルが悪化方向に3以上である症例率が増加する事象としてヘモグロビン、白血球数、好中球数、血小板数、クレアチニン及び低ナトリウム血症であった。

JO15155試験とJO16526試験の主な有害事象の比較

有害事象名	JO15155試験		JO16526試験	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
手足症候群	36/60例 (60.0%)	8/60例 (13.3%)	29/35例 (82.9%)	5/35例 (14.3%)
下痢	16/60例 (26.7%)	1/60例 (1.7%)	14/35例 (40.0%)	1/35例 (2.9%)
悪心	22/60例 (36.7%)	0/60例 (0%)	21/35例 (60.0%)	1/35例 (2.9%)
嘔吐	14/60例 (23.3%)	0/60例 (0%)	13/35例 (37.1%)	1/35例 (2.9%)
疲労(倦怠感)	13/60例 (21.7%)	0/60例 (0%)	10/35例 (28.6%)	1/35例 (2.9%)
食欲不振	24/60例 (40.0%)	1/60例 (1.7%)	19/35例 (54.3%)	1/35例 (2.9%)
口内炎	10/60例 (16.7%)	0/60例 (0%)	16/35例 (45.7%)	0/35例 (0%)
脱水	0/60例 (0%)	0/60例 (0%)	1/35例 (2.9%)	1/35例 (2.9%)

JO15155試験とJO16526試験の主な臨床検査値変動の比較

有害事象名	JO15155試験		JO16526試験	
	1 Grade 以上	3 Grade 以上	1 Grade 以上	3 Grade 以上
ヘモグロビン減少	21/60例 (35.0%)	0/60例 (0%)	15/35例 (42.9%)	1/35例 (2.9%)
白血球数減少	21/60例 (35.0%)	0/60例 (0%)	18/35例 (51.4%)	2/35例 (5.7%)
好中球数減少*	20/60例 (33.3%)	0/60例 (0%)	16/35例 (45.7%)	2/35例 (5.7%)
血小板数減少	10/60例 (16.7%)	0/60例 (0%)	7/35例 (20.0%)	3/35例 (8.6%)
クレアチニン上昇	2/60例 (3.3%)	0/60例 (0%)	1/35例 (2.9%)	1/35例 (2.9%)
低ナトリウム血症	17/60例 (28.3%)	0/60例 (0%)	7/35例 (20.0%)	1/35例 (2.9%)

*JO15155試験は顆粒球数減少の頻度

進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした2試験を比較したところ、手足症候群、色素沈着障害、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、口内炎の頻度は、JO15951試験で上昇しており、Grade3以上の有害事象の発現頻度は、手足症候群及び食欲不振の発現頻度がJO15951試験で高かった。

また、臨床検査値異常に関しては、投与前のGradeと最も悪化したGradeの差(シフトテーブル)を指標とし、JO15156試験に比べてJO15951試験でシフトテーブルが悪化方向に3以上

である症例率が増加する事象として、AST、好中球数、カリウムがあった。

JO15156試験とJO15951試験の主な有害事象の比較

有害事象名	JO15156試験		JO15951試験	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
手足症候群	37/59例 (62.7%)	4/59例 (6.8%)	44/60例 (73.3%)	8/60例 (13.3%)
色素沈着障害*	4/59例 (6.8%)	0/59例 (0%)	23/60例 (38.3%)	0/60例 (0%)
下痢	14/59例 (23.7%)	0/59例 (0%)	26/60例 (43.3%)	1/60例 (1.7%)
悪心	8/59例 (13.6%)	0/59例 (0%)	21/60例 (35.0%)	0/60例 (0%)
嘔吐	7/59例 (11.9%)	0/59例 (0%)	13/60例 (21.7%)	0/60例 (0%)
食欲不振	20/59例 (33.9%)	1/59例 (1.7%)	21/60例 (35.0%)	4/60例 (6.7%)
口内炎	4/59例 (6.8%)	0/59例 (0%)	21/60例 (35.0%)	0/60例 (0%)

*JO15156試験は色素沈着の頻度

JO15156試験とJO15951試験の主な臨床検査値変動の比較

有害事象名	JO15156		JO15951	
	1 Grade 以上	3 Grade 以上	1 Grade 以上	3 Grade 以上
AST (GOT) 上昇	23/59例 (39.0%)	1/59例 (1.7%)	34/60例 (56.7%)	3/60例 (5.0%)
好中球数減少*	13/59例 (22.0%)	0/59例 (0%)	27/60例 (45.0%)	3/60例 (5.0%)
低カリウム血症	13/59例 (22.0%)	0/59例 (0%)	5/60例 (8.3%)	1/60例 (1.7%)

*JO15156試験は顆粒球数減少の頻度

以上から、今般の申請用法・用量を使用する際に、発現率の上昇に関して注意喚起が必要な事象は、手足症候群、色素沈着障害*、下痢、悪心、嘔吐、疲労、食欲不振、口内炎、脱水及び臨床検査値としてAST (GOT)*、ヘモグロビン、白血球数、好中球数、血小板数、ナトリウム、カリウム*、クレアチニンと考えている (*：進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした検討による。)。特に手足症候群は、用法・用量変更に伴うGrade 3の発現率上昇が予想され、患者のQOL低下をもたらす得る副作用であるため、本薬を投与する上で最も注意すべき症状であると考えている。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 国内外での安全性の差異について

機構は、乳癌患者に対する国内外の臨床試験の比較を行い、安全性上の差異が生じる可能性に関して説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

全有害事象、Grade 4の有害事象、休薬・減量に至った有害事象、中止に至った有害事象の発現頻度については、各試験で同程度であると考えられたが、Grade 3の事象の発現頻度については、国内 JO16526 試験と比較して海外 SO14697 試験及び NO15542 試験で発現頻度が高かった。手足症候群、口内炎、食欲不振及び鼻咽頭炎については、国内 JO16526 試験の方が海外 SO14697 試験及び NO15542 試験より頻度は高く、下痢については海外 SO14697 試験及び NO15542 試験の方が国内 JO16526 試験より頻度は高かった。なお、手足症候群については、Grade 2～3の頻度は国内外で変わりなかった (機構注：手足症候群に Grade 4のカテゴリーはない。)。食欲不振については、国内 JO16526 試験での頻度は高いが、海外 SO14697 試験及び NO15542 試験では、食欲減退でも集計されている症例も多く、それぞれを比較すると頻度に差はなかった。これらの差異について、その明確な原因は判明していない。

	国内 JO16526 試験	海外 SO14697 試験	海外 NO15542 試験
解析対象症例数	35 例	162 例	74 例
有害事象現症例数 (件数)	35 例 (292 件)	160 例 (1670 件)	73 例 (662 件)
Grade 3 の有害事象発現率 (症例数)	34.3% (12 例)	56.8% (92 例)	58.1% (43 例)
Grade 4 の有害事象発現率 (症例数)	5.7% (2 例)	11.1% (18 例)	6.8% (5 例)

	国内 JO16526 試験	海外 SO14697 試験	海外 NO15542 試験
有害事象による減量・休薬を要した症例の割合（症例数）	68.6%（24 例）	54.9%（89 例）	74.3%（55 例）
有害事象による投与中止を要した症例の割合（症例数）	11.4%（4 例）	8%（13 例）	10.8%（8 例）
頻度の高い有害事象（20%以上）			
手足症候群	82.9%	56.8%	62.2%
悪心	60.0%	57.4%	62.2%
食欲不振	54.3%	11.1%	14.9%
口内炎	45.7%	9.3%	33.8%
下痢 NOS	40.0%	57.4%	59.5%
嘔吐 NOS	37.1%	45.1%	40.5%
鼻咽頭炎	31.4%	4.9%	0%
倦怠感	28.6%	2.5%	2.7%

	国内 JO16526 試験 4 Grade のシフト	国内 JO16526 試験 3 Grade 以上のシフト	海外 SO14697 試験 3 Grade 以上のシフト	海外 NO15542 試験 3 Grade 以上のシフト
白血球数減少	5.7%	-	2.5%	6.8%
好中球数減少	5.7%	-	2.5%	8.1%
リンパ球数減少	-	-	3.7%	6.8%
ヘモグロビン減少	2.9%	-	1.2%	2.7%
血小板数減少	-	8.6%	3.1%	5.4%
総ビリルビン上昇	-	5.7%	8.6%	1.4%
ALT 上昇	-	-	0.6%	-
クレアチニン上昇	2.9%	-	-	-
ナトリウム減少	-	2.9%	0.6%	-
カリウム低下	-	2.9%	-	-
カルシウム上昇	-	-	0.6%	-
カルシウム減少	-	-	1.9%	2.7%

機構は、手足症候群、消化管障害等の有害事象は国内が海外よりも高い発現頻度となっており、進行・転移性結腸・直腸癌患者での安全性の国内外での差（「国内 JO15951 試験と海外 2 試験（SO14695、SO14796）との比較」についての項で記載した、進行・転移性結腸・直腸癌での国内外での安全性の検討結果）と同様であり、本薬の使用にあたってはこれらに十分に注意する必要があると考える。なお、手術不能又は再発乳癌では、Grade 3 以上のビリルビン上昇が国内で低い結果であったが、進行・転移性結腸・直腸癌では、Grade 3 以上のビリルビン上昇は国内で高い発現率の結果であった。疾患によりこのような差が生じた理由は明かではなく、手術不能又は再発乳癌患者においても、当該事象は潜在的に高く発現する可能性があるものとして慎重に使用することが必要と考える。

3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本申請のうち、手術不能又は再発乳癌にかかるものは用法・用量の一部変更であることから、当該領域での本薬の臨床的位置付けが変わるものではないと判断し、特段の記載は行わない。

4) 用法・用量について

(1) 既承認の用法・用量について

機構は、本申請においては、既承認の用法・用量を削除し、新用法・用量のみに変更する設定が申請されていたことから、当該用法・用量の変更に伴う国内医療現場で想定される問題とその対応について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

既承認用法・用量の削除によって期待されるメリットとして以下の点がある。

- ・ 複数の用法・用量の存在による誤用を防止すること。
- ・ 進行・再発乳癌に対する本薬単独投与について、海外で実施された臨床試験及び使用経験から得られたエビデンスに基づいた用法・用量を国内でも使用することが可能となること。
- ・ 他剤との併用療法や術後補助化学療法についても将来的に海外でのエビデンスを活用することが期待できること。

また、既承認用法・用量の削除によって国内医療現場で想定される問題とその対応策として以下の点がある。

- ・ 既承認の用法・用量で治療効果があり治療を継続している症例の場合、途中からの用法・用量変更は患者にとって不利益に繋がる懸念があること。
- ・ 既承認の用法・用量より1日あたりの投与量が増加するために、副作用の懸念から副作用発現前から減量し、期待される効果が十分に発揮されない恐れがあること。
- ・ 添付文書、製品情報概要、使用上の注意の解説書、インタビューフォームの他に、適正使用ガイド（仮称）、手足症候群アトラス（仮称）、ポケット版減量・休薬規定（仮称）等の情報提供用資材を活用し、適切な休薬・減量が実践されるように、医療関係者への周知を徹底するものであること。

機構は、既承認用量の削除に関する申請者の回答は、医療現場を熟慮せず、かつ具体的な検討がなされていないと判断せざるを得ない回答であり、合理的な理由とは判断できない。既承認の用法・用量と新用法・用量の有効性及び安全性については比較臨床試験等が実施されておらず、二つの用法・用量の位置付けは明確にはされていないこと、及び既承認の用法・用量を削除する合理的理由が示されていない状況においては、既承認事項を削除することは適切ではないと考える。

誤用防止については、申請者による医療現場への関連する情報提供及び臨床腫瘍医等の専門医による本薬の使用等による適切な対応を行う必要はあると考える。

（2）今回申請の用法・用量について

機構は、治療歴を有する手術不能又は再発乳癌に対し、少なくとも一定の奏効割合を示した国内及び海外の臨床試験結果から本薬の有用性は確認されたと判断し、当該臨床試験で検討された用法・用量の設定に基づき、国内での用法・用量を設定することは妥当であると判断した。しかし、申請用法・用量における、実際の内服量や減量時の用量設定が国内外で異なることについては、結腸癌術後補助化学療法における用法・用量についての項で記載した問題点が、乳癌患者における用法・用量についても存在すると考える。

以上の機構の判断等に関しては、専門協議において議論をしたい。

（3）他の抗悪性腫瘍剤との併用について

欧米での手術不能又は再発乳癌患者に関する本薬の使用は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が無効の場合には本薬（今般の申請用法・用量）とドセタキセル水和物を併用することが効能・効果に記載されているが、国内では、海外と同用法・用量での本薬及びドセタキセル水和物の併用を検討した臨床試験はなく、当該レジメンの安全性は未確認であることについて、情報提供する必要があると機構は考える。

なお、国内での承認前の2002年10月より開始された本薬とドセタキセル水和物の第 相併用試験では、20 年 月 日開催の効果安全性評価委員会にて、本薬とドセタキセル水和物の併用時の推奨用量は、「本薬 1,650mg/m²/日（2週間投与・1週間休薬）とし、ドセタキセルの用量は60又は70mg/m²が望ましい。」と結論されており、海外承認内容及び、海外承認内容の根拠となった海外 SO14999 試験（本申請においては参考資料として提出され

ている。)での用法・用量とは異なるものとなっている。

5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の使用実態下における副作用の発現状況と未知の副作用等安全性情報を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を確認することを目的として、使用成績調査を実施すると説明し、3年間で1,000例を調査し、各症例での観察期間は本薬投与開始から6カ月以上とする旨を説明した。

機構は、1日投与量の増加に伴う安全性の情報収集は意義があると考えるが、本薬は既承認薬剤であり、国内ではこれまでの多くの使用経験が蓄積されていることから、漫然と副作用の発現状況を把握することを目的とした調査は適切ではないと考える。製造販売後に調査すべき内容については専門協議で議論したい。

4.4 臨床試験において認められた有害事象

安全性評価のために提出された資料における国内及び海外臨床試験のうち、死亡については「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」の項に記載したが、評価資料として提出された臨床試験における死亡以外の主な有害事象は以下の通りであった。

1) 結腸癌

(1) 国内第 相試験 (試験番号 JO15156、評価資料)

安全性解析対象例 59 例全例に 1,180 件の有害事象が発現し、うち Grade 3/4 の有害事象は 42/59 例 131 件に認められた。そのうち副作用は 58/59 例 (98.3%) に 943 件認められた。発現頻度の高い有害事象 (10%以上) は、リンパ球減少 40/59 例 (67.8%)、手足症候群 37/59 例 (62.7%)、LDH 上昇 34/59 例 (57.6%)、赤血球数減少 33/59 例 (55.9%)、ビリルビン値上昇 31/59 例 (52.5%)、血糖上昇 26/59 例 (44.1%)、AIP 上昇 24/59 例 (40.7%)、GOT 上昇 22/59 例 (37.3%)、ヘモグロビン減少及び白血球増多 (症) 各 21/59 例 (35.6%)、食欲不振 20/59 例 (33.9%)、発熱 19/59 例 (32.2%)、直接ビリルビン上昇 18/59 例 (30.5%)、GPT 上昇 17/59 例 (28.8%)、体重増加及び尿蛋白陽性各 15/59 例 (25.4%)、下痢 14/59 例 (23.7%)、精神障害、単球増多 (症)、白血球減少 (症) 及びプロトロンビン時間延長各 13/59 例 (22.0%)、ヘマトクリット値減少、便秘、血清アルブミン低下及び血圧上昇各 12/59 例 (20.3%)、血清総蛋白減少及び不眠 (症) 各 11/59 例 (18.6%)、BUN 上昇、血中ナトリウム低下及び顆粒球減少 (症) 各 10/59 例 (16.9%)、疼痛及び全身倦怠 (感) 各 9/59 例 (15.3%)、悪心及び血小板減少 (症) 各 8/59 例 (13.6%)、尿糖、嘔吐、腹痛及び血小板増加各 7/59 例 (11.9%)、体重減少、腰痛、血清カリウム低下、血清カルシウム低下及び咳嗽各 6/59 例 (10.2%) であった。このうち Grade 3 以上であった主な有害事象は、ビリルビン値上昇 21/59 例 (35.6%)、リンパ球減少 18/59 例 (30.5%)、直接ビリルビン上昇 15/59 例 (25.4%)、LDH 上昇 9/59 例 (15.3%)、手足症候群 4/59 例 (6.8%)、体重増加、疼痛及び尿糖 3/59 例 (5.1%) であった。

発現頻度の高い副作用 (5%以上) は、リンパ球減少 38/59 例 (64.4%)、手足症候群 37/59 例 (62.7%)、赤血球数減少 28/59 例 (47.5%)、ビリルビン値上昇 26/59 例 (44.1%)、LDH 上昇 25/59 例 (42.4%)、ヘモグロビン減少 19/59 例 (32.2%)、AIP 上昇、血糖上昇及び食欲不振各 17/59 例 (28.8%)、白血球増多 (症) 16/59 例 (27.1%)、直接ビリルビン上昇及び尿蛋白陽性各 14/59 例 (23.7%)、下痢、GOT 上昇、白血球減少 (症)、プロトロンビン時間延長及び発熱各 13/59 例 (22.0%)、GPT 上昇、ヘマトクリット値減少及び単球増多 (症) 各 12/59 例 (20.3%)、顆粒球減少 (症) 10/59 例 (16.9%)、血清アルブミン低下 9/59 例 (15.3%)、BUN 上昇、精神障害、血中ナトリウム低下及び全身倦怠 (感) 各 8/59 例 (13.6%)、悪心、便秘、血圧上昇及び血小板減少 (症) 各 7/59 例 (11.9%)、体重増加、不眠 (症)、血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清総蛋白減少及び血小板増加各 6/59 例 (10.2%)、尿糖、そう痒感、嘔気、嘔吐、体重減少、咳嗽及び尿沈査異常各 5/59 例 (8.5%)、背 (部)

痛、皮膚色素沈着、腰痛、味覚障害、口内炎及び BUN 低下各 4/59 例 (6.8%)、血中クレアチニン上昇、頭痛、めまい、むかつき及び腹痛各 3/59 例 (5.1%) であった。

重篤な有害事象は 14 例に 26 件認められ、総ビリルビン上昇 4 件、直接ビリルビン上昇 3 件、イレウス 2 件等であった。このうち 7 例 9 件 (総ビリルビン上昇 2 件、直接ビリルビン値上昇、急性腎不全、脳梗塞、虚血性大腸炎、急性心不全、食欲不振及び肺炎各 1 件) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

有害事象により 3 例 (5.1%) が本薬の投与を中止し、その内訳は黄疸 (閉塞性) 1 例、BUN 上昇、クレアチニン上昇及び急性腎不全 1 例及び手足症候群 1 例であった。BUN 上昇、クレアチニン上昇及び急性腎不全の 1 例及び手足症候群の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 国内第 相試験 (試験番号 JO15951、評価資料)

安全性解析対象例において 57/60 例 (95.0%) 458 件の有害事象が発現し、うち Grade 3/4 の有害事象発現例は 30/60 例 (50.0%) 50 件であった。そのうち副作用は 55/60 例 (91.7%) 348 件認められた。

発現頻度の高い有害事象 (10%以上) は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (以下、手足症候群) 44 例 (73.3%)、下痢 NOS 26 例 (43.3%)、色素沈着障害 NOS 23 例 (38.3%)、食欲不振、悪心及び口内炎各 21 例 (35.0%)、発熱 14 例 (23.3%)、嘔吐 NOS 13 例 (21.7%)、体重減少 11 例 (18.3%)、高ビリルビン血症及び高血圧 NOS 10 例 (16.7%)、背部痛 9 例 (15.0%)、疲労及び体重増加各 8 例 (13.3%)、好中球減少症、便秘、鼻咽頭炎、倦怠感、上腹部痛及び発疹各 7 例 (11.7%)、腹痛 NOS、咳嗽、口唇炎及び頭痛各 6 例 (10.0%) であった。このうち Grade 3 以上であった主な有害事象は、手足症候群 8 例 (13.3%)、食欲不振及び高ビリルビン血症 4 例 (6.7%)、好中球減少症 3 例 (5.0%) であった。

副作用 (5%以上) は、手足症候群 44 例 (73.3%)、色素沈着障害 NOS 23 例 (38.3%)、下痢 NOS、悪心及び口内炎各 21 例 (35.0%)、食欲不振 20 例 (33.3%)、体重減少 10 例 (16.7%)、高ビリルビン血症及び嘔吐 NOS 各 9 例 (15.0%)、発熱及び高血圧 NOS 各 8 例 (13.3%)、好中球減少症、疲労及び発疹各 7 例 (11.7%)、倦怠感及び口唇炎各 6 例 (10.0%)、腹痛 NOS、頭痛及び味覚異常各 5 例 (8.3%)、背部痛、鼻咽頭炎、上腹部痛及び白血球減少症 NOS 各 4 例 (6.7%)、肝機能異常 NOS、便秘、胃部不快感、爪の障害 NOS、関節痛及び頻脈 NOS 各 3 例 (5.0%) であった。

重篤な有害事象は 11 例に 15 件発現し、このうち 5 例 8 件 (感染 NOS、尿路感染 NOS、呼吸困難、肺塞栓症、イレウス、深部静脈血栓症、顔面麻痺及び食欲不振各 1 件) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

有害事象により本薬の投与を中止した症例は 5 例 (8%) であり、イレウス、手足症候群、C 型肝炎、肝機能障害 NOS 及び水腎症各 1 例であった。このうち Grade 3 の手足症候群の 1 例及び Grade 4 のイレウスを発現した 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第 相試験 (試験番号 SO14695、評価資料)

安全性解析対象例 (Safety 集団) において、有害事象は本薬群 294/299 例 (98%) 3,003 件、5-FU/LV 群 290/294 例 (99%) 3,081 件発現した。副作用は本薬群 279/299 例 (93%) 1,771 件、5-FU/LV 群 285/290 例 (97%) 2,039 件に認められた。本薬群で 10%以上に認められた有害事象及び本薬群で 5%以上に認められた副作用は下表の通りである。

本薬群に 10%以上の発現頻度で認められた有害事象

有害事象名	本薬群 (299 例)		5-FU/LV 群 (294 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
手足症候群	176 例 (58.9%)	54 例 (18.1%)	16 例 (5.4%)	2 例 (0.7%)
下痢	166 例 (55.5%)	50 例 (16.7%)	201 例 (68.4%)	42 例 (14.3%)
悪心	143 例 (47.8%)	16 例 (5.4%)	182 例 (61.9%)	15 例 (5.1%)

有害事象名	本薬群 (299 例)		5-FU/LV 群 (294 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
疲労	120 例 (40.1%)	10 例 (3.3%)	130 例 (44.2%)	10 例 (3.4%)
嘔吐 NOS	107 例 (35.8%)	14 例 (4.7%)	106 例 (36.1%)	16 例 (5.4%)
腹痛 NOS	88 例 (29.4%)	25 例 (8.4%)	77 例 (26.2%)	14 例 (4.8%)
口内炎	83 例 (27.8%)	9 例 (3.0%)	203 例 (69.0%)	47 例 (16.0%)
発熱	60 例 (20.1%)	3 例 (1.0%)	77 例 (26.2%)	5 例 (1.7%)
食欲減退	47 例 (15.7%)	5 例 (1.7%)	45 例 (15.3%)	4 例 (1.4%)
食欲不振	45 例 (15.1%)	1 例 (0.3%)	61 例 (20.7%)	3 例 (1.0%)
便秘	45 例 (15.1%)	3 例 (1.0%)	53 例 (18.0%)	5 例 (1.7%)
皮膚炎 NOS	43 例 (14.4%)	1 例 (0.3%)	50 例 (17.0%)	0 例 (0%)
下肢浮腫	43 例 (14.4%)	3 例 (1.0%)	28 例 (9.5%)	3 例 (1.0%)
呼吸困難	40 例 (13.4%)	5 例 (1.7%)	32 例 (10.9%)	3 例 (1.0%)
上腹部痛	39 例 (13.0%)	6 例 (2.0%)	28 例 (9.5%)	6 例 (2.0%)
脱力	38 例 (12.7%)	7 例 (2.3%)	48 例 (16.3%)	8 例 (2.7%)
頭痛 NOS	36 例 (12.0%)	5 例 (1.7%)	30 例 (10.2%)	0 例 (0%)
浮動性めまい(回転性眩暈を除く)	35 例 (11.7%)	1 例 (0.3%)	34 例 (11.6%)	0 例 (0%)
脱水	33 例 (11.0%)	10 例 (3.3%)	38 例 (12.9%)	15 例 (5.1%)
背部痛	33 例 (11.0%)	5 例 (1.7%)	38 例 (12.9%)	1 例 (0.3%)
関節痛	32 例 (10.7%)	6 例 (2.0%)	22 例 (7.5%)	3 例 (1.0%)
流涙増加	32 例 (10.7%)	0 例 (0%)	20 例 (6.8%)	0 例 (0%)

本薬群に 5%以上の発現頻度で認められた副作用

有害事象名	本薬群 (299 例)		5-FU/LV 群 (294 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
手足症候群	175 例 (58.5%)	54 例 (18.1%)	16 例 (5.4%)	2 例 (0.7%)
下痢	148 例 (49.5%)	46 例 (15.4%)	199 例 (67.7%)	41 例 (13.9%)
悪心	121 例 (40.5%)	10 例 (3.3%)	171 例 (58.2%)	12 例 (4.1%)
疲労	96 例 (32.1%)	6 例 (2.0%)	113 例 (38.4%)	8 例 (2.7%)
嘔吐 NOS	92 例 (30.8%)	11 例 (3.7%)	95 例 (32.3%)	14 例 (4.8%)
口内炎	81 例 (27.1%)	9 例 (3.0%)	202 例 (68.7%)	47 例 (16.0%)
腹痛 NOS	43 例 (14.4%)	12 例 (4.0%)	44 例 (15.0%)	6 例 (2.0%)
皮膚炎 NOS	38 例 (12.7%)	1 例 (0.3%)	46 例 (15.6%)	0 例 (0%)
食欲不振	35 例 (11.7%)	1 例 (0.3%)	53 例 (18.0%)	3 例 (1.0%)
発熱	32 例 (10.7%)	1 例 (0.3%)	46 例 (15.6%)	4 例 (1.4%)
食欲減退	32 例 (10.7%)	2 例 (0.7%)	33 例 (11.2%)	4 例 (1.4%)
脱力	26 例 (8.7%)	3 例 (1.0%)	38 例 (12.9%)	5 例 (1.7%)
流涙増加	25 例 (8.4%)	0 例 (0%)	13 例 (4.4%)	0 例 (0%)
皮膚乾燥	24 例 (8.0%)	1 例 (0.3%)	17 例 (5.8%)	1 例 (0.3%)
脱毛症	23 例 (7.7%)	0 例 (0%)	76 例 (25.9%)	0 例 (0%)
消化不良	23 例 (7.7%)	0 例 (0%)	20 例 (6.8%)	0 例 (0%)
味覚障害	21 例 (7.0%)	1 例 (0.3%)	37 例 (12.6%)	2 例 (0.7%)
便秘	21 例 (7.0%)	2 例 (0.7%)	24 例 (8.2%)	1 例 (0.3%)
浮動性めまい(回転性眩暈を除く)	20 例 (6.7%)	0 例 (0%)	21 例 (7.1%)	0 例 (0%)
脱水	19 例 (6.4%)	7 例 (2.3%)	29 例 (9.9%)	11 例 (3.7%)
鼓腸	19 例 (6.4%)	0 例 (0%)	18 例 (6.1%)	0 例 (0%)
上腹部痛	18 例 (6.0%)	3 例 (1.0%)	10 例 (3.4%)	3 例 (1.0%)
紅斑性皮疹	17 例 (5.7%)	0 例 (0%)	13 例 (4.4%)	1 例 (0.3%)
頭痛 NOS	17 例 (5.7%)	2 例 (0.7%)	11 例 (3.7%)	0 例 (0%)

有害事象名	本薬群 (299 例)		5-FU/LV 群 (294 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下肢浮腫	16 例 (5.4%)	0 例 (0%)	9 例 (3.1%)	0 例 (0%)
軟便	16 例 (5.4%)	0 例 (0%)	8 例 (2.7%)	0 例 (0%)
口内乾燥	15 例 (5.0%)	0 例 (0%)	14 例 (4.8%)	0 例 (0%)

また、臨床検査値の Grade が投与前と比べ 1 Grade 以上及び 3 Grade 以上の変動（悪化）した項目は下表の通りであった。

臨床検査項目	本薬群 (299 例)		5-FU/LV 群 (294 例)	
	1 Grade 以上	3 Grade 以上	1 Grade 以上	3 Grade 以上
リンパ球減少	183 例 (61.2%)	15 例 (5.0%)	182 例 (61.9%)	17 例 (5.8%)
血糖上昇	183 例 (61.2%)	5 例 (1.7%)	130 例 (44.2%)	0 例 (0%)
総ビリルビン上昇	115 例 (38.5%)	41 例 (13.7%)	46 例 (15.6%)	11 例 (3.7%)
ヘモグロビン減少	99 例 (33.1%)	1 例 (0.3%)	129 例 (43.9%)	3 例 (1.0%)
ナトリウム低下	89 例 (29.8%)	2 例 (0.7%)	77 例 (26.2%)	0 例 (0%)
カリウム低下	82 例 (27.4%)	1 例 (0.3%)	49 例 (16.7%)	1 例 (0.3%)
Al-p 上昇	70 例 (23.4%)	0 例 (0%)	55 例 (18.7%)	1 例 (0.3%)
カルシウム低下	68 例 (22.7%)	3 例 (1.0%)	55 例 (18.7%)	0 例 (0%)
AST (GOT) 上昇	61 例 (20.4%)	1 例 (0.3%)	51 例 (17.3%)	0 例 (0%)
血小板減少	43 例 (14.4%)	2 例 (0.7%)	74 例 (25.1%)	1 例 (0.3%)
好中球減少	38 例 (12.7%)	5 例 (1.7%)	122 例 (41.5%)	55 例 (18.7%)
白血球減少	38 例 (12.7%)	1 例 (0.3%)	146 例 (49.7%)	38 例 (12.9%)
血清クレアチニン上昇	34 例 (11.4%)	1 例 (0.3%)	19 例 (6.5%)	0 例 (0%)
ALT (GPT) 上昇	32 例 (10.7%)	1 例 (0.3%)	45 例 (15.3%)	0 例 (0%)
血糖低下	12 例 (4.0%)	2 例 (0.7%)	10 例 (3.4%)	1 例 (0.3%)
顆粒球減少	8 例 (2.7%)	1 例 (0.3%)	24 例 (8.2%)	10 例 (3.4%)
カルシウム上昇	8 例 (2.7%)	0 例 (0%)	6 例 (2.0%)	0 例 (0%)

重篤な有害事象は本薬群に 110/299 例 (36.8%)、5-FU/LV 群に 119/294 例 (40.5%) それぞれ認められた。このうち重篤な副作用は、本薬群 44/299 例 (14.7%)、5-FU/LV 群 69/294 例 (23.5%) であり、主な内訳は本薬群では下痢 24 例 (8.0%)、脱水 12 例 (4.0%)、嘔吐 11 例 (3.7%)、悪心 10 例 (3.3%)、5-FU/LV 群では、下痢 23 例 (7.8%)、口内炎 18 例 (6.1%)、脱水 17 例 (5.8%)、発熱性好中球減少症 14 例 (4.8%)、好中球減少 12 例 (4.1%)、嘔吐 11 例 (3.7%) 等であった。

有害事象により治験薬の投与を中止した症例は本薬群 40/299 例 (13.4%)、5-FU/LV 群 32/294 例 (10.9%) であった。このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 27/299 例 (9.0%)、5-FU/LV 群で 19/294 例 (6.5%) に認められ、主な内訳は、本薬群で下痢 10 例 (3.3%)、嘔吐 5 例 (1.7%)、手足症候群 5 例 (1.7%)、口内炎 4 例 (1.3%)、悪心 3 例 (1.0%) 等、5-FU/LV 投与群で口内炎 8 例 (2.7%)、下痢 4 例 (1.4%)、脱水 3 例 (1.0%) 等であった。

(4) 海外第 相試験 (試験番号 SO14796、評価資料)

安全性解析対象例 (Safety 集団) において、有害事象は本薬群 280/297 例 (94%) 1,916 件、5-FU/LV 群 269/299 例 (90%) 1,809 件発現し、このうち副作用は本薬群 279/299 例 (93%) 1,771 件、5-FU/LV 群 285/290 例 (97%) 2,039 件それぞれ認められ、うち Grade 3/4 の有害事象は本薬群 109/297 例 (37%) 156 件及び 5-FU/LV 群 82/299 例 (27%) 144 件であった。いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び 5%以上に認められた副作用は下表の通りである。

本薬群に 10%以上の発現頻度で認められた有害事象

有害事象名	本薬群 (297 例)		5-FU/LV 群 (299 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
手足症候群	144 例 (48.5%)	48 例 (16.2%)	21 例 (7.0%)	1 例 (0.3%)
下痢	149 例 (50.2%)	32 例 (10.8%)	152 例 (50.8%)	31 例 (10.4%)
悪心	112 例 (37.7%)	8 例 (2.7%)	118 例 (39.5%)	2 例 (0.7%)
口内炎	65 例 (21.9%)	4 例 (1.3%)	163 例 (54.5%)	40 例 (13.4%)
腹痛 NOS	61 例 (20.5%)	14 例 (4.7%)	50 例 (16.7%)	6 例 (2.0%)
嘔吐 NOS	55 例 (18.5%)	9 例 (3.0%)	74 例 (24.7%)	6 例 (2.0%)
発熱	44 例 (14.8%)	3 例 (1.0%)	46 例 (15.4%)	5 例 (1.7%)
便秘	38 例 (12.8%)	4 例 (1.3%)	49 例 (16.4%)	0 例 (0%)
疲労	35 例 (11.8%)	2 例 (0.7%)	40 例 (13.4%)	1 例 (0.3%)
上腹部痛	33 例 (11.1%)	4 例 (1.3%)	28 例 (9.4%)	4 例 (1.3%)
食欲不振	31 例 (10.4%)	5 例 (1.7%)	36 例 (12.0%)	3 例 (1.0%)

本薬群に 5%以上の発現頻度で認められた副作用

有害事象名	本薬群 (297 例)		5-FU/LV 群 (299 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
手足症候群	143 例 (48.1%)	48 例 (16.2%)	21 例 (7.0%)	1 例 (0.3%)
下痢	136 例 (45.8%)	32 例 (10.8%)	146 例 (48.8%)	31 例 (10.4%)
悪心	104 例 (35.0%)	5 例 (1.7%)	110 例 (36.8%)	2 例 (0.7%)
口内炎	63 例 (21.2%)	4 例 (1.3%)	163 例 (54.5%)	40 例 (13.4%)
嘔吐 NOS	47 例 (15.8%)	6 例 (2.0%)	66 例 (22.1%)	5 例 (1.7%)
疲労	31 例 (10.4%)	1 例 (0.3%)	34 例 (11.4%)	1 例 (0.3%)
食欲不振	27 例 (9.1%)	2 例 (0.7%)	26 例 (8.7%)	1 例 (0.3%)
腹痛 NOS	25 例 (8.4%)	4 例 (1.3%)	25 例 (8.4%)	2 例 (0.7%)
無力症	20 例 (6.7%)	2 例 (0.7%)	25 例 (8.4%)	1 例 (0.3%)
皮膚乾燥	20 例 (6.7%)	0 例 (0%)	13 例 (4.3%)	1 例 (0.3%)
便秘	19 例 (6.4%)	0 例 (0%)	23 例 (7.7%)	0 例 (0%)
皮膚炎 NOS	19 例 (6.4%)	0 例 (0%)	20 例 (6.7%)	0 例 (0%)
上腹部痛	18 例 (6.1%)	3 例 (1.0%)	13 例 (4.3%)	0 例 (0%)
発熱	17 例 (5.7%)	0 例 (0%)	23 例 (7.7%)	3 例 (1.0%)
嗜眠	16 例 (5.4%)	0 例 (0%)	25 例 (8.4%)	3 例 (1.0%)

また、臨床検査値の Grade が投与前と比べ 1 Grade 以上及び 3 Grade 以上の変動（悪化）した項目は下表の通りであった。

臨床検査項目の Grade の変動

臨床検査項目	本薬群 (297 例)		5-FU/LV 群 (299 例)	
	1 Grade 以上	3 Grade 以上	1 Grade 以上	3 Grade 以上
リンパ球減少	167 例 (56.2%)	12 例 (4.0%)	149 例 (49.8%)	12 例 (4.0%)
総ビリルビン上昇	154 例 (51.9%)	76 例 (25.6%)	43 例 (14.4%)	18 例 (6.0%)
ヘモグロビン減少	130 例 (43.8%)	1 例 (0.3%)	113 例 (37.8%)	0 例 (0%)
血糖上昇	118 例 (39.7%)	3 例 (1.0%)	92 例 (30.8%)	2 例 (0.7%)
AST (GOT) 上昇	86 例 (29.0%)	1 例 (0.3%)	67 例 (22.4%)	1 例 (0.3%)
ナトリウム低下	81 例 (27.3%)	2 例 (0.7%)	63 例 (21.1%)	2 例 (0.7%)
Al-p 上昇	75 例 (25.3%)	0 例 (0%)	81 例 (27.1%)	1 例 (0.3%)
カリウム低下	72 例 (24.2%)	4 例 (1.3%)	44 例 (14.7%)	1 例 (0.3%)
ALT (GPT) 上昇	67 例 (22.6%)	1 例 (0.3%)	58 例 (19.4%)	3 例 (1.0%)
血小板減少	66 例 (22.2%)	3 例 (1.0%)	65 例 (21.7%)	1 例 (0.3%)
白血球減少	54 例 (18.2%)	7 例 (2.4%)	109 例 (36.5%)	29 例 (9.7%)
血清クレアチニン上昇	52 例 (17.5%)	3 例 (1.0%)	30 例 (10.0%)	0 例 (0%)

臨床検査項目	本薬群 (297 例)		5-FU/LV 群 (299 例)	
	1 Grade 以上	3 Grade 以上	1 Grade 以上	3 Grade 以上
好中球減少	38 例 (12.8%)	6 例 (2.0%)	129 例 (43.1%)	59 例 (19.7%)
カルシウム低下	38 例 (12.8%)	0 例 (0%)	34 例 (11.4%)	1 例 (0.3%)
カルシウム上昇	17 例 (5.7%)	4 例 (1.3%)	20 例 (6.7%)	1 例 (0.3%)
血糖低下	14 例 (4.7%)	0 例 (0%)	11 例 (3.7%)	0 例 (0%)
顆粒球減少	3 例 (1.0%)	0 例 (0%)	3 例 (1.0%)	0 例 (0%)

重篤な有害事象は本薬群 97/297 例 (32.7%)、5-FU/LV 群 100/299 例 (33.4%) に認められた。このうち重篤な副作用は、本薬群 37/297 例 (12.5%)、5-FU/LV 群 53/299 例 (17.7%) であり、主なものは本薬群では下痢 20 例 (6.7%)、脱水 5 例 (1.7%)、5-FU/LV 群では下痢 21 例 (7.0%)、口内炎 15 例 (5.0%)、好中球減少 9 例 (3.0%)、敗血症 7 例 (2.3%)、嘔吐 5 例 (1.7%) 等であった。

有害事象により治験薬の投与を中止した症例は本薬群 38/297 例 (12.8%)、5-FU/LV 群 31/299 例 (10.4%) であった。このうち副作用は本薬群 30/297 例 (10.1%)、5-FU/LV 群 21/299 例 (7.0%) であり、主な内訳は、本薬群で下痢 6 例 (2.0%)、手足症候群 5 例 (1.7%)、悪心 3 例 (1.0%) 等、5-FU/LV 群で下痢 6 例 (2.0%)、口内炎 5 例 (1.7%) 等であった。

(5) 海外第 相試験 (試験番号 M66001、評価資料、2004 年 4 月カットオフ)

安全性解析対象例 (Safety 集団) において、本薬群及び 5-FU/LV 群における有害事象はそれぞれ 910/995 例 (91%) 5,252 件及び 885/974 例 (91%) 5,792 件認められた。副作用は 868/995 例 (87%) 4,279 件及び 862/974 例 (89%) 4,830 件認められ、このうち Grade 3/4 の副作用はそれぞれ 354/995 例 (36%) 530 件及び 337/974 例 (35%) 556 件であった。いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び 5%以上に認められた副作用は下表の通りである。

本薬群に 10%以上の発現頻度で認められた有害事象

有害事象名	本薬群 (995 例)		5-FU/LV 群 (974 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
手足症候群	595 例 (59.8%)	169 例 (17.0%)	85 例 (8.7%)	5 例 (0.5%)
下痢	467 例 (46.9%)	115 例 (11.6%)	632 例 (64.9%)	132 例 (13.6%)
悪心	334 例 (33.6%)	18 例 (1.8%)	460 例 (47.2%)	16 例 (1.6%)
口内炎	222 例 (22.3%)	18 例 (1.8%)	589 例 (60.5%)	140 例 (14.4%)
疲労	156 例 (15.7%)	6 例 (0.6%)	151 例 (15.5%)	12 例 (1.2%)
嘔吐	151 例 (15.2%)	16 例 (1.6%)	204 例 (20.9%)	15 例 (1.5%)
腹痛	141 例 (14.2%)	27 例 (2.7%)	158 例 (16.2%)	16 例 (1.6%)

本薬群に 5%以上の発現頻度で認められた副作用

有害事象名	本薬群 (995 例)		5-FU/LV 群 (974 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
手足症候群	594 例 (59.7%)	169 例 (17.0%)	85 例 (8.7%)	5 例 (0.5%)
下痢	458 例 (46.0%)	114 例 (11.5%)	620 例 (63.7%)	129 例 (13.2%)
悪心	326 例 (32.8%)	17 例 (1.7%)	455 例 (46.7%)	16 例 (1.6%)
口内炎	221 例 (22.2%)	18 例 (1.8%)	588 例 (60.4%)	140 例 (14.3%)
疲労	147 例 (14.8%)	6 例 (0.6%)	144 例 (14.8%)	11 例 (1.1%)
嘔吐	142 例 (14.3%)	16 例 (1.6%)	194 例 (19.9%)	14 例 (1.4%)
腹痛	104 例 (10.5%)	18 例 (1.8%)	127 例 (13.0%)	13 例 (1.3%)
嗜眠	97 例 (9.7%)	6 例 (0.6%)	89 例 (9.1%)	7 例 (0.7%)
無力症	89 例 (8.9%)	8 例 (0.8%)	88 例 (9.0%)	10 例 (1.0%)
食欲不振	87 例 (8.7%)	7 例 (0.7%)	102 例 (10.5%)	4 例 (0.4%)
発疹	64 例 (6.4%)	0 例 (0%)	75 例 (7.7%)	0 例 (0%)
上腹部痛	64 例 (6.4%)	2 例 (0.2%)	51 例 (5.2%)	1 例 (0.1%)

有害事象名	本薬群 (995 例)		5-FU/LV 群 (974 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
便秘	63 例 (6.3%)	0 例 (0%)	69 例 (7.1%)	4 例 (0.4%)
脱毛症	62 例 (6.2%)	0 例 (0%)	216 例 (22.2%)	6 例 (0.6%)
味覚異常	57 例 (5.7%)	0 例 (0%)	88 例 (9.0%)	0 例 (0%)
紅斑	57 例 (5.7%)	9 例 (0.9%)	48 例 (4.9%)	4 例 (0.4%)
浮動性めまい	53 例 (5.3%)	4 例 (0.4%)	39 例 (4.0%)	0 例 (0%)
消化不良	51 例 (5.1%)	1 例 (0.1%)	41 例 (4.2%)	0 例 (0%)

また、臨床検査値の Grade が投与前と比べ 1 Grade 以上及び 3 Grade 以上の変動（悪化）した項目は下表の通りであった。

臨床検査項目の Grade の変動

臨床検査項目	本薬群 (995 例)		5-FU/LV 群 (974 例)	
	1 Grade 以上	3 Grade 以上	1 Grade 以上	3 Grade 以上
リンパ球減少	510 例 (51.3%)	21 例 (2.1%)	448 例 (46.0%)	20 例 (2.1%)
総ビリルビン上昇	500 例 (50.3%)	185 例 (18.6%)	179 例 (18.4%)	55 例 (5.6%)
好中球減少/顆粒球減少	308 例 (31.0%)	21 例 (2.1%)	606 例 (62.2%)	247 例 (25.4%)
好中球減少	301 例 (30.3%)	19 例 (1.9%)	590 例 (60.6%)	246 例 (25.3%)
AST (GOT) 上昇	286 例 (28.7%)	7 例 (0.7%)	269 例 (27.6%)	2 例 (0.2%)
ヘモグロビン減少	277 例 (27.8%)	1 例 (0.1%)	244 例 (25.1%)	4 例 (0.4%)
ALT (GPT) 上昇	271 例 (27.2%)	13 例 (1.3%)	288 例 (29.6%)	6 例 (0.6%)
Al-p 上昇	259 例 (26.0%)	1 例 (0.1%)	201 例 (20.6%)	1 例 (0.1%)
白血球減少	217 例 (21.8%)	11 例 (1.1%)	398 例 (40.9%)	47 例 (4.8%)
カリウム低下	198 例 (19.9%)	2 例 (0.2%)	146 例 (15.0%)	3 例 (0.3%)
ナトリウム低下	174 例 (17.5%)	4 例 (0.4%)	172 例 (17.7%)	3 例 (0.3%)
血小板減少	172 例 (17.3%)	5 例 (0.5%)	146 例 (15.0%)	2 例 (0.2%)
血清クレアチニン上昇	137 例 (13.8%)	0 例 (0%)	112 例 (11.5%)	4 例 (0.4%)
カルシウム低下	131 例 (13.2%)	8 例 (0.8%)	92 例 (9.4%)	5 例 (0.5%)
カルシウム上昇	52 例 (5.2%)	4 例 (0.4%)	48 例 (4.9%)	1 例 (0.1%)
顆粒球減少	20 例 (2.0%)	3 例 (0.3%)	42 例 (4.3%)	6 例 (0.6%)

重篤な有害事象は本薬群で 181/995 例 (18%) 274 件、5-FU/LV 群で 182/974 例 (19%) 270 件に認められ、そのうち重篤な副作用は本薬群で 106/974 例 (11%) 及び 5-FU/LV 群で 115/974 例 (12%) に認められた。主な重篤な副作用として、本薬群では下痢 57 例 (6%)、5-FU/LV 群では下痢 32 例 (3%)、口内炎 25 例 (3%)、発熱性好中球減少症 17 例 (2%) 等がみられた。重篤な手足症候群は本薬群で 4 例発現し、すべて入院を要した。

有害事象により投与中止に至った症例は本薬群で 112/995 例 (11%)、5-FU/LV 群で 73/974 例 (7%) であった。そのうち副作用は本薬群で 94/995 例 (9%) 及び 5-FU/LV 群で 62/974 例 (6%) であり、主な内訳は本薬群では下痢 29 例 (3%)、手足症候群 32 例 (3%)、5-FU/LV 群では下痢 28 例 (3%)、口内炎 16 例 (2%) 等であった。

2) 乳癌

(1) 国内第 相試験 (試験番号 JO15155、評価資料)

有害事象は治験薬の投与を受けた 60 例全例に 879 件認められた。副作用は 58/60 例 (96.7%) 713 件認められ、このうち Grade 3/4 の副作用は 33 例にみられた。発現頻度の高い有害事象 (10%以上) は、手足症候群 36 例 (60.0%)、GOT 上昇及び LDH 上昇各 31 例 (51.7%)、リンパ球減少 29 例 (48.3%)、AIP 上昇及び赤血球減少各 26 例 (43.3%)、食欲不振 24 例 (40.0%)、血糖上昇及び悪心各 22 例 (36.7%)、ビリルビン値上昇及びヘモグロビン減少各 20 例 (33.3%)、GPT 上昇及び白血球減少 (症) 各 19 例 (31.7%)、顆粒球減少 (症) 18 例 (30.0%)、下痢 16 例 (26.7%)、嘔吐 14 例 (23.3%)、ヘマトクリッ

ト値減少及び倦怠(感)各 13 例(21.7%)、血清アルブミン低下及び尿沈渣異常各 12 例(20.0%)、発熱及び血中ナトリウム低下各 11 例(18.3%)、口内炎、体重減少及び血清カルシウム低下各 10 例(16.7%)、尿蛋白陽性 9 例(15.0%)、頭痛、嘔気、便秘及びかぜ症候群各 8 例(13.3%)、腰痛、単球増多(症)及び血小板減少(症)各 7 例(11.7%)、咳嗽 6 例(10.0%)であった。このうち、主な Grade 3 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%)、ビリルビン値上昇 7 例(11.7%)、GOT 上昇及び LDH 上昇 5 例(8.3%)、血糖上昇、ヘモグロビン減少、直接ビリルビン上昇及び浮腫各 3 例(5.0%)であった。

発現頻度の高い副作用(5%以上)は、手足症候群 36 例(60.0%)、GOT 上昇 29 例(48.3%)、リンパ球減少及び LDH 上昇 26 例(43.3%)、赤血球減少 25 例(41.7%)、食欲不振 24 例(40.0%)、悪心 22 例(36.7%)、ビリルビン値上昇、AIP 上昇、顆粒球減少(症)及び白血球減少(症)各 18 例(30.0%)、GPT 上昇、血糖上昇及びヘモグロビン減少各 17 例(28.3%)、下痢 16 例(26.7%)、嘔吐及び倦怠(感)各 12 例(20.0%)、血中ナトリウム低下及びヘマトクリット値減少各 11 例(18.3%)、口内炎 10 例(16.7%)、尿沈渣異常及び発熱各 9 例(15.0%)、血清アルブミン低下及び尿蛋白陽性各 8 例(13.3%)、体重減少及び血清カルシウム低下各 7 例(11.7%)、頭痛、単球増多(症)及び血小板減少(症)各 6 例(10.0%)、嘔気及びウロビリノーゲン陽性各 5 例(8.3%)、脱毛、味覚異常、便秘、血清総蛋白減少及びプロトロンビン時間延長各 4 例(6.7%)、直接ビリルビン上昇、色素沈着、皮膚乾燥、腰痛、めまい、ふらつき(感)、血清カリウム上昇、体重増加、血清カリウム低下、尿糖、咽頭痛、かぜ症候群及び白血球増多(症)各 3 例(5.0%)であった。

有害事象により本薬の投与中止を必要とした症例は 9 例であり、内訳は手足症候群 3 例、下痢や食欲不振等の消化器症状が 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 例であった。このうち、胸水の増加を除く 8 例は副作用と判定された。

重篤な有害事象は 11 例に報告され、このうち 5 例(目眩、骨痛(背部)、上大静脈症候群、食欲不振及び嘔気、総ビリルビン値上昇各 1 例)は本薬との因果関係が否定できないとされた。

(2) 国内第 相試験(試験番号 JO16526、評価資料)

有害事象は 35 例全例(100.0%) 292 件発現した。また、Grade 3/4 の有害事象は 12 例(34.3%)に 33 件発現した。主な有害事象(発現頻度 10%以上)は、手掌・足底発赤知覚不全症候群(以下、手足症候群) 29 例(82.9%)、悪心 21 例(60.0%)、食欲不振 19 例(54.3%)、口内炎 16 例(45.7%)、下痢 NOS 14 例(40.0%)、嘔吐 NOS 13 例(37.1%)、鼻咽頭炎が 11 例(31.4%)、倦怠感 10 例(28.6%)、咳嗽及び体重減少各 6 例(17.1%)、呼吸困難、便秘、発熱及び味覚異常各 5 例(14.3%)、腹痛 NOS、色素沈着障害 NOS、疲労、咽喉頭疼痛及び関節痛各 4 例(11.4%)であった。発現頻度が 5%以上の Grade 3/4 の有害事象は、手足症候群が 5 例(14.3%)、血小板減少症が 3 例(8.6%)、好中球減少症、貧血、高ビリルビン血症が各 2 例(5.7%)であった。副作用は 35 例全例(100%)に 257 件発現した。最も発現頻度が高かった副作用は手足症候群 29 例(82.9%)であり、次いで、悪心 19 例(54.3%)、食欲不振 18 例(51.4%)、口内炎 16 例(45.7%)、下痢 NOS 14 例(40.0%)、嘔吐 NOS 11 例(31.4%)、倦怠感 10 例(28.6%)、鼻咽頭炎 7 例(20.0%)、便秘、咳嗽、味覚異常及び体重減少各 5 例(14.3%)、腹痛 NOS、色素沈着障害 NOS、発熱、疲労及び関節痛各 4 例(11.4%)、血小板減少症、好中球減少症、高ビリルビン血症、白血球減少症 NOS、上腹部痛、爪の障害 NOS、咽喉頭疼痛及び頭痛各 3 例(8.6%)、貧血 NOS、消化器不調、発疹、胸痛、感覚減退、傾眠、浮動性めまい、背部痛及び流涙増加各 2 例(5.7%)であった。Grade 3/4 の副作用は 10 例(28.6%) 29 件発現した。このうち、最も発現頻度が高かった副作用は手足症候群 5 例(14.3%)であり、次いで、血小板減少症 3 例(8.6%)、好中球減少症、貧血、高ビリルビン血症各 2 例(5.7%)であった。

重篤な有害事象は 4 例に 13 件発現し、このうち、下痢、脱水、血小板減少症、発熱性好

中球減少症、ヘモグロビン減少症、白血球減少症、好中球減少症及びリンパ球減少症を認められた1例（登録番号28）と、食欲不振及びクレアチニン上昇を認めた1例（登録番号30）の計2例が、本薬との因果関係が否定できないと判定された。

有害事象により本薬の投与を中止した症例は8例であり、白血球減少症 NOS 2例等であった。

（3）海外第 相試験（試験番号 SO14697、評価資料）

有害事象は160/162例（98.8%）に1,686件が認められた。副作用は150/162例（92.6%）1,056件認められ、そのうち Grade 3/4 の副作用は68/162例（42.0%）であった。主な有害事象（発現率10%以上）は、下痢 NOS 及び悪心各93例（57.4%）、手足症候群91例（56.2%）、嘔吐 NOS 73例（45.1%）、疲労70例（43.2%）、便秘36例（22.2%）、呼吸困難35例（21.6%）、皮膚炎 NOS 30例（18.5%）、背部痛及び発熱各29例（17.9%）、腹痛 NOS 26例（16.0%）、頭痛 NOS 25例（15.4%）、四肢痛、関節痛及び食欲減退各22例（13.6%）、咳嗽21例（13.0%）、脱力及び紅斑性皮疹各20例（12.3%）、不眠症19例（11.7%）、疼痛 NOS、食欲不振、上気道感染 NOS、消化不良及び錯感覚各18例（11.1%）、骨痛及び浮動性めまい（回転性眩暈を除く）各17例（10.5%）であった。このうち Grade 3 以上の主な有害事象は、下痢 NOS 23例（14.2%）、疲労17例（10.5%）、手足症候群16例（9.9%）、呼吸困難10例（6.2%）、悪心及び嘔吐 NOS 各9例（5.6%）であった。

発現頻度が5%以上の副作用は、手足症候群91例（56.2%）、下痢 NOS 88例（54.3%）、悪心84例（51.9%）、嘔吐 NOS 60例（37.0%）、疲労59例（36.4%）、便秘及び皮膚炎 NOS 各25例（15.4%）、腹痛 NOS 24例（14.8%）、発熱及び食欲減退各18例（11.1%）、紅斑性皮疹17例（10.5%）、錯感覚16例（9.9%）、粘膜の炎症、口内炎、食欲不振及び頭痛 NOS 各15例（9.3%）、皮膚乾燥14例（8.6%）、消化不良及び浮動性めまい（回転性眩暈を除く）各13例（8.0%）、不眠症12例（7.4%）、脱水及び流涙増加各11例（6.8%）、脱力、四肢痛及び筋痛各10例（6.2%）、上腹部痛、背部痛及び下肢浮腫各9例（5.6%）であった。

重篤な有害事象の発現率は54/162例（33.3%）93件認められた。このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは18/162例（11.1%）28件であり、下痢9例、脱水5例、口内炎3例、腹痛2例及び発熱2例等であった。

有害事象による投与中止は13/162例（8%）であり、投与中止の原因となった主な有害事象は下痢、腹痛各3例等であり、11/13例が本薬との因果関係が否定できない有害事象によるものであった。

（4）海外第 相試験（試験番号 NO15542、評価資料）

有害事象は73/74例（98.6%）662件認められた。副作用は66/74例（89.2%）に326件報告され、そのうち Grade 3/4 の副作用は36/74例（48.6%）に認められた。主な有害事象は、手足症候群及び悪心各46例（62.2%）、下痢44例（59.5%）、嘔吐 NOS 30例（40.5%）、口内炎25例（33.8%）、疲労24例（32.4%）、脱力20例（27.0%）、脱水及び発熱各14例（18.9%）、咳嗽13例（17.6%）、呼吸困難、背部痛、腹痛 NOS、食欲不振及び便秘各11例（14.9%）、頭痛 NOS 10例（13.5%）、下肢浮腫9例（12.2%）、四肢痛、上気道感染 NOS 及び錯乱各8例（10.8%）であった。このうち、Grade 3 以上の主な有害事象は、手足症候群16例（21.6%）、下痢14例（18.9%）、悪心及び口内炎9例（12.2%）、疲労7例（9.5%）、脱水6例（8.1%）、嘔吐 NOS 及び脱力5例（6.8%）、呼吸困難、背部痛及び筋痛4例（5.4%）であった。

発現頻度の高い副作用（5%以上）は、手足症候群46例（62.2%）、下痢43例（58.1%）、悪心41例（55.4%）、嘔吐 NOS 27例（36.5%）、口内炎25例（33.8%）、疲労17例（23.0%）、脱水11例（14.9%）、食欲不振10例（13.5%）、筋痛、腹痛 NOS 及び脱力各6例（8.1%）、便秘5例（6.8%）、皮膚炎 NOS 及び錯感覚4例（5.4%）であった。

重篤な有害事象は29/74例（39.2%）89件が報告された。このうち治験薬との因果関係が

否定されなかったのは 16/74 例 (21.6%) 47 件であり、内訳は下痢 11 例 (14.9%)、嘔吐 8 例 (10.8%)、脱水 6 例 (8.1%)、口内炎 5 例 (6.8%)、悪心 5 例 (6.8%)、血小板減少 2 例 (2.7%) 等であった。

有害事象による投与中止は 8/74 例 (10.8%) であり、下痢、口内炎、悪心各 2 例等であり、このうち本薬との因果関係が否定できない有害事象は 7/74 例 (9.5%) であった。

・資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に大きな問題は認められなかったことから、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機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守、治験実施計画書からの逸脱、原資料と症例報告書の不整合等 (以上、治験実施医療機関)、治験実施医療機関への副作用情報等の報告の遅延、モニタリング手順書の不遵守による原資料と症例報告書の不整合の未確認等 (以上、治験依頼者) が認められたものの、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請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。

・総合評価

以上の検討から、機構は結腸癌術後補助化学療法及び手術不能又は再発乳癌に対して本薬の申請用法・用量での有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 結腸癌術後補助化学療法及び手術不能又は再発乳癌に対する本薬の有効性及び結腸癌術後補助化学療法での臨床的位置付けの判断について
- ・ 結腸癌術後補助化学療法及び手術不能又は再発乳癌における本薬の安全性について
- ・ 結腸癌術後補助化学療法の効能・効果の設定について
- ・ 結腸癌術後補助化学療法及び手術不能又は再発乳癌の用法・用量の設定について
- ・ 結腸癌術後補助化学療法及び手術不能又は再発乳癌の製造販売後の各検討事項について

審査報告(2)

平成 19 年 11 月 13 日

・申請品目

[販売名] ゼロータ錠 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 18 年 3 月 31 日

・審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は、審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

(1) 結腸癌術後補助化学療法について

Dukes C 結腸癌(Stage)の術後患者を対象とした海外第 相試験(M66001 試験)では、主要評価項目として無病生存期間(Disease Free Survival: DFS)が設定され、対照のフルオロウラシル(5-FU)/ホリナートカルシウム(LV)群に対する本薬群の非劣性が検証されていることから、機構は、結腸癌術後補助化学療法における本薬の有効性は示されているものと判断した(審査報告(1)「4.3.2) 有効性について」の項参照)。

また、機構は、結腸癌の診断と治療に関する医療環境は、国内と海外で完全に同一ではないが、本薬の治療効果について明確に影響するものはないと判断し(審査報告(1)「M66001 試験の利用可能性について」の項参照)、海外で実施された M66001 試験の結果を国内においても利用可能と考えた。

専門協議において、M66001 試験の結果から本薬の有効性は示されているとした機構の判断は支持された。しかし、M66001 試験の結果を国内においても利用可能とした機構の判断については、機構の判断を支持する意見も得られた一方で、以下のような意見も出された。

- ・ Dukes C (Stage)の結腸癌に対する手術では、リンパ節郭清の範囲は国内の方が海外より広いため、一般的には国内の手術成績は海外よりもよい可能性があると考えられており、Stage 結腸癌術後補助化学療法として本薬を用いた場合の有効性が国内外で異なる可能性が否定できない。
- ・ 国内での結腸癌術後補助化学療法としての検討が行われていないため、国内と海外の類似性を議論することが出来ない。
- ・ 本薬の結腸癌術後補助化学療法に関する臨床試験成績は海外で実施された試験であることを情報提供し、注意喚起する必要がある。

機構は、海外のガイドライン(J Natl Cancer Inst 2001; 93: 583-396)においては、以下の内容が記載されていることを確認し、専門協議における議論内容も踏まえると、国内と海外では、リンパ節郭清の範囲及びリンパ節郭清の臨床的位置付けに違いがある可能性があるとして理解した。

- ・ 広範なリンパ節郭清の有用性を示すエビデンスはない。
- ・ Dukes C 結腸癌においては広範なリンパ節郭清の有用性が存在する可能性があるが、その根拠は後ろ向き研究である。

しかしながら、機構は、国内と海外の術式のいずれが結腸癌治療に有用であるかについて

現時点では確認されておらず、また現時点までに得られている情報から国内外での術式違いが本薬の有効性評価に及ぼす影響を推察することは困難と考える。

以上より、機構は、本薬の結腸癌術後補助化学療法における有効性は海外で実施された M66001 試験において検証されているものの、当該臨床成績の国内での利用を妨げる特段の問題はないと判断し、事実として国内においては結腸癌術後患者での検討がなされていない旨を添付文書において情報提供する必要があると判断した（審査報告（2）「3）効能・効果について」の項参照）。

（2）手術不能又は再発乳癌について

国内及び海外で実施された第 Ⅲ 相試験の結果から、化学療法の治療歴を有する手術不能又は再発乳癌に対し、本薬の申請用法・用量において少なくとも一定の奏効割合が示されることが確認された。

機構は、申請用法・用量での本薬の有効性は国内及び海外臨床試験ともに奏効割合に関する情報に留まるが、国内の既承認用法・用量や海外での試験成績に比して特段劣る結果ではないと考えられることから、これらの試験成績より申請用法・用量での本薬の有効性は期待されるものと判断し、この機構の判断は専門委員より支持された。

2) 安全性について

本薬の国内既承認用法・用量については、既に乳癌患者における使用実績が国内では蓄積されている。

機構は、申請用法・用量において、臨床試験で認められた有害事象は、概ね既知の有害事象の範囲内であり、有害事象の内容について特段の差異は見出されておらず、結腸癌術後患者及び乳癌患者のいずれにおいても許容可能と判断した。

しかし、申請用法・用量は、国内既承認用法・用量と比較して、手足症候群、消化管障害（下痢、悪心、嘔吐、口内炎）、骨髄抑制、肝機能検査値異常が高頻度で認められる傾向にある点については、適応患者の選択を含め慎重な使用が必要であり、有害事象の発現割合についても医療現場に情報提供する必要があると考えた。

この機構の判断は専門委員より支持された。また、専門委員からは、乳癌において本薬の国内既承認用法・用量における安全性情報が国内で蓄積されているが、本申請において適応追加となる結腸癌術後患者の治療を行う診療科領域に対しては、確実な情報提供が行われるべきであるとの意見が出され、機構は当該内容を申請者に指示した。

3) 効能・効果について

今回の承認申請における追加効能は、「結腸癌における術後補助化学療法」である。

機構は、海外 M66001 試験の結果からは、本薬の結腸癌術後補助化学療法における有効性は Dukes C 分類、即ち Stage Ⅱ の結腸癌術後患者において示されたと判断し、臨床試験で有効性が確認された患者集団を明確するために効能・効果に関連する使用上の注意の項にその旨を記載する必要があると判断した。なお、乳癌については、用法・用量のみの変更であり、提出された臨床成績からも効能・効果の変更事項はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員より結腸癌術後補助化学療法に関する効能・効果の使用上の注意での病期分類の記載方法については、国内で汎用されている大腸癌取扱い規約が将来的に変更される可能性があること、当該規約は 2006 年 3 月に改訂（第 7 版）が行われた際に、改訂前（第 6 版）では Stage Ⅱ とされていた一部の患者が Stage Ⅲ に分類が変更されたことから、日常診療において本薬の対象患者を正しく理解する上では、国内外でともに広く使用されている Dukes 分類に基づいて記載することが適切であるとの意見が出された。

機構は、本薬の効能・効果を「手術不能又は再発乳癌、結腸癌における術後補助化学療法」

と設定し、結腸癌術後補助療法に関する効能・効果に関連する使用上の注意の項においては「Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での、本薬の有効性及び安全性は確立していない」旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

4) 用法・用量について

(1) 国内と海外の用量設定の違いについて

機構は、「結腸癌における術後補助化学療法」及び「手術不能又は再発乳癌」のいずれの効能についても、臨床試験において検討された「2,500mg/m²/日、2週間投与後1週間休薬」の投与スケジュールを設定とすることは可能と判断した。

しかし、海外では150mg錠と500mg錠が、国内では300mg錠のみが製造販売されているため、国内申請用法・用量と海外の用法・用量では実際の投与量が下表のように国内と海外で異なる場合がある。

国内承認申請用量		海外承認用量	
体表面積	1回用量	体表面積	1回用量
1.33m ² 未満	1,500mg	1.25m ² 未満	1,500mg
1.33m ² 以上 1.57m ² 未満	1,800mg	1.25m ² 以上 1.37m ² 以下	1,650mg
1.57m ² 以上 1.81m ² 未満	2,100mg	1.38m ² 以上 1.51m ² 以下	1,800mg
1.81m ² 以上	2,400mg	1.52m ² 以上 1.65m ² 以下	2,000mg
		1.66m ² 以上 1.77m ² 以下	2,150mg
		1.78m ² 以上 1.91m ² 以下	2,300mg
		1.92m ² 以上 2.05m ² 以下	2,500mg
		2.06m ² 以上 2.17m ² 以下	2,650mg
		2.18 m ² 以上	2,800mg

申請者は、この点について、国内と海外の錠剤の容れ目の違いによる実際の投与量の差異は、本薬の有効性及び安全性に大きな差異を与えるものではないと考察し、300mg錠以外の含量剤の開発は国内では必要ないとしている（審査報告(1)「4.3.4)用法・用量について」の項参照）。

機構は、申請者の考察は概ね受け入れられるものの、「2,500mg/m²/日、2週間投与後1週間休薬」の用法・用量における、実際の投与量の設定が国内外で異なることの合理性は乏しいと考える。機構は、300mg錠に基づく用量設定の内容で本薬を承認することは可能であると考えるが、海外臨床試験で使用され、また、海外で製造販売されている容れ目の剤剤についても新たに承認申請を行い、早急に海外と同様の用量設定も可能とする必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。ただし、国内で製造販売されている300mg錠以外の含量剤の国内申請の必要性とその時期については、専門委員より以下の意見が出された。

- ・ 海外の臨床試験を主な評価資料としているにもかかわらず、国内外で異なった剤剤・用量設定で使用しても有効性（腫瘍縮小効果）や安全性に大きな影響はないことを根拠として、300mg錠のみに基づく用量設定を適切とする申請者の主張には合理性が認められない。
- ・ 国内よりも多段階の投与量調節が可能であり、かつ海外承認用量とのずれを解消するためには、早急に海外と同様の用量が国内でも使用可能とする必要があり、本一部承認事項変更に併せて300mg錠以外の剤剤も承認申請し、用量設定を変更すべきである。
- ・ 300mg錠を基にした用量設定された場合でも、有効性及び安全性に大きな差異が認められないと解釈できるのであれば、当面は300mg錠のみの供給でも問題はな

い。今後、150mg錠及び500mg錠を新たに追加する場合には、誤用等の様々な医療過誤につながりやすいことが危惧されるため、当該変更に関する情報提供が医療現場に十分行われる必要がある。

機構は、以上を踏まえ、本薬150mg錠及び500mg錠を承認申請し、用法のみならず用量も国内外で統一する必要性について再度説明を求め、申請者は以下のように回答した。

将来的には用量も国内外で同一になるよう150mg及び500mg製剤を国内において承認申請する必要があると考え、申請を行うこととする。なお、承認申請までには品質試験の実施期間等を含めて最短■年■カ月間の期間を要すると申請者は試算している。

機構は、申請者に対して、提示された新含量製剤の開発スケジュールをより短縮できる可能性もあることから、迅速な開発に努めるよう指示し、また150mg錠と500mg錠の承認後に医療過誤等の問題が生じないように医療現場に十分な情報提供を行うよう指示した。

(2) 既承認の用法・用量について

申請時には、既承認の用法・用量を削除し、新用法・用量のみに変更する内容で申請がなされていた。

機構は、既承認の用法・用量と申請用法・用量の有効性及び安全性については比較臨床試験等が実施されておらず、二つの用法・用量の位置付けは明確にはされていないこと、及び既承認の用法・用量を削除する合理的理由が示されていない状況においては、既承認事項を削除することは適切ではないと判断した。また、二つの使用法の間違い等による医療過誤を防止するためには、申請者による医療現場への関連情報の提供に加えて、がん化学療法を専門とする医師による本薬の使用がなされる必要があると判断した。

以上の機構の判断について、専門委員より支持された。

5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、結腸癌術後補助化学療法の患者については、特定施設における全例を調査対象とし、また調査対象施設以外で本薬の術後補助化学療法としての使用が確認された場合には当該施設も調査対象とする製造販売後調査計画、手術不能又は再発乳癌患者を3年間で1,000例調査する計画を各々立案していた。

機構は、国内での本薬の結腸癌術後補助化学療法に関する検討は承認申請時には行われていないが、既承認用法・用量では手術不能又は再発乳癌患者での国内使用実績は存在するため、申請者の計画している調査を行う意義は乏しいと考える。機構は、製造販売後には、結腸癌術後補助化学療法については、減量・休薬した症例の割合と減量・休薬理由、目標投与コース数の8サイクル投与を完遂できない症例の割合と中止理由を調査する等、海外で実施されたM66001試験成績との比較考察が可能となる調査を行い、更なる注意喚起や国内での問題点の把握・洗い出しが可能な調査計画を検討することが必要であり、手術不能又は再発乳癌については通常の安全監視対策を講じていくことで新たな調査を開始する必要はないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。

専門協議において、製造販売後臨床試験の実施は必要ないとの意見が得られたが、専門委員からは以下の意見も出された。

- ・ 国内での結腸癌術後補助化学療法の検討は実施されていないため、国内と海外の術式や医療環境の差異が本薬の有効性に与える影響は不明であり、国内を含む臨床試験の実施が望ましい。
- ・ 結腸癌術後補助化学療法での使用に際して、5-FU/LV療法と本薬の安全性プロファイルは異なるため、治療法の選択の情報となるように安全性プロファイルと患者背景因子の関係について更なる検討が必要である。
- ・ 薬物動態学的相互作用、本薬の代謝酵素の遺伝子変異と安全性、及び薬物動態と有

効性及び安全性の関係について更なる検討の継続が必要である。

機構は、結腸癌術後補助化学療法に関する国内における製造販売後臨床試験の実施の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内において結腸癌術後患者を対象とした以下のランダム化比較試験が実施中又は計画
中である。これらの試験は Roche 社依頼又は研究者主導の試験ではあるが、これらの第
相試験結果から、国内での結腸癌術後補助化学療法における本薬の有用性が明確になると考
えており、申請者自らが Dukes C 結腸癌を対象にした第 相試験を国内で実施する必要はな
いと説明した。

実施地域	試験依頼者 又は実施者	対象	薬剤	目標症例数	状況
国内	■	Stage	本薬単独 8 サイクル テガフル・ギメラシル・オテラシルカリ ウム配合剤単独 4 サイクル	1,000 例予定	計画中
国内	■	Stage	本薬単独 6 カ月 本薬単独 12 カ月	1,000 例予定	計画中
日本を含 む国際共 同	Roche 社	ハイリスク Stage 又は Stage	XELOX+ベバシズマブ(遺伝子組換え) FOLFOX4+ベバシズマブ(遺伝子組換え) FOLFOX4	3,450 例	実施中

XELOX：本薬+オキサリプラチン

FOLFOX4：5-FU/LV+オキサリプラチン

機構は、国内臨床試験における本薬群の DFS、OS の推定値を基に、海外で実施された M66001 試験の結果との類似性を検討することも可能であるという指摘を専門委員からな
されており、M66001 試験と同一の試験デザインでないものの、Roche 社又は研究者主導の
試験での本薬群での情報は、有益な情報となり得る可能性もあると考える。

機構は、製造販売後直ちに本薬の術後補助化学療法に関する新たな国内臨床試験を申請者
自ら実施する必要はないと考えるが、Roche 社が海外で実施中の本薬を含む結腸癌術後補助
化学療法の臨床試験に申請者が国内症例の情報を入手するために積極的に参加し、国内臨床
成績を収集していく方策を検討していく必要があると考える。

また、機構は申請者に対し、専門委員から指摘された安全性プロファイルと患者背景因子
や薬物動態学的検討については、文献調査を含めて今後も情報収集を継続するよう指示し、
申請者は了解した。

6) 申請資料の不備等について

承認申請時に提出された資料について、400 を超える誤記、図表の間違い等があったこと
が審査途中で明確となり、申請後に申請資料の改訂が行われた。

機構は、申請者である中外製薬株式会社が申請した複数の品目で申請資料の膨大な誤記・
変更がこれまでも繰り返し行われたことは、申請資料の品質管理・品質保証が不徹底な体
制にあり、適切ではないと考える。今回の審査に際しては、機構は、申請資料の膨大な改訂
内容の確認等に多大な時間及び労力を費やさざるを得ず、効率的な審査の実施が遂行できな
かった状況であった。今後、申請者は申請資料にかかる品質管理・品質保証の重要性をより
認識し、適切な体制整備を速やかに実現するべきと考える。

なお、機構は、今後の承認申請においては、承認申請前に申請資料にかかる品質管理・品
質保証を十分に行い、申請後に申請資料の不備等の問題が繰り返すことのないよう申請者に
強く再三指導を行い、これに対して申請者は品質管理・品質保証に関する体制整備を行って
いる旨を説明している。

・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、本薬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。なお、再審査期間は平成 23 年 4 月 15 日まで（残余期間）とする。

[効能・効果](下線部追加部分)

- ___ 手術不能又は再発乳癌
- ___ 結腸癌における術後補助化学療法

[用法・用量](下線部追加部分)

手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用し、結腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用する。

A 法：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

B 法：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、14 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、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回用量
<u>1.33m² 未満</u>	<u>1,500mg</u>
<u>1.33m² 以上 1.57m² 未満</u>	<u>1,800mg</u>
<u>1.57m² 以上 1.81m² 未満</u>	<u>2,100mg</u>
<u>1.81m² 以上</u>	<u>2,400mg</u>

[警 告] (下線部変更部分)

1. 本剤を含むがん化学療法は、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、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと（「相互作用」の項参照）。
3. 本剤とワルファリンカリウムとの併用により、血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例も報告されている。これらの副作用は、本剤とワルファリンカリウムの併用開始数日後から本剤投与中止後 1 ヶ月以内の期間に発現しているため、併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと（「相互作用」、【薬物動態】の項参照）。

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加部分)

1. 手術不能又は再発乳癌に対して

- (1) 本剤の術後補助化学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。

2. 結腸癌における術後補助化学療法に対して

- (1) Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での、本剤の有効性及び安全性は確立していない。また、国内での術後補助化学療法に関する検討は行われていない(【臨床成績】の項参照)。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加部分)

B 法について

- (1) B 法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。

休薬・減量の規定

NCI による毒性の Grade 判定 ^{注)}	治療期間中の処置	治療再開時の 投与量
Grade 1	休薬・減量不要	減量不要
Grade 2 初回発現 2 回目発現 3 回目発現 4 回目発現	Grade 0-1 に軽快するまで休薬 Grade 0-1 に軽快するまで休薬 Grade 0-1 に軽快するまで休薬 投与中止	減量不要 減量段階 1 減量段階 2 -
Grade 3 初回発現 2 回目発現 3 回目発現	Grade 0-1 に軽快するまで休薬 Grade 0-1 に軽快するまで休薬 投与中止	減量段階 1 減量段階 2 -
Grade 4 初回発現	投与中止あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade 0-1 に軽快するまで休薬	減量段階 2

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、次の用量を参考にすること。

減量時の投与量

体表面積	1 回用量	
	減量段階 1	減量段階 2
1.13m ² 未満	900mg	600mg
1.13m ² 以上 1.21m ² 未満	1,200mg	
1.21m ² 以上 1.45m ² 未満	1,500mg	900mg
1.45m ² 以上 1.69m ² 未満		1,200mg
1.69m ² 以上 1.77m ² 未満	1,800mg	
1.77m ² 以上		

- (2) 一旦減量した後は増量は行わないこと。

(3) 「結腸癌における術後補助化学療法」に関しては、投与期間が8コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

注) 国内臨床試験においてはNCI-CTC (Ver.2.0)によりGradeを判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。

手足症候群の判定基準

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状
該当する症状のGradeが両基準(臨床領域、機能領域)で一致しない場合は、より適切と判断できるGradeを採用する		

審査報告(1)の改訂

頁	行	改訂前	改訂後
5	表中	平均腫瘍体積(mm ³) 連日投与 0.29mmol/kg 群 3289	平均腫瘍体積(mm ³) 連日投与 0.29mmol/kg 群 3295
	下21	2/8 匹未満又は	2/8 匹未満かつ
6	表中	投与開始 14 日目 未変化体 t _{max} (h) 1.99 ± 1.40	投与開始 14 日目 未変化体 t _{max} (h) 1.90 ± 1.40
8	表中	投与開始 14 日目 未変化体 SO14794 試験 症例数 4	投与開始 14 日目 未変化体 SO14794 試験 症例数 7
9	上段 表中	初回投与 5'-DFCR SO14798 試験 11.4 ± 5.27 (1.28)	初回投与 5'-DFCR SO14798 試験 11.4 ± 4.15 (1.33)
16	下14	不備等の症例を除く 546 例 (本薬群 265 例、5-FU/LV 群 299 例)	不備等の症例を除く 538 例 (本薬群 265 例、5-FU/LV 群 273 例)
24	表脚注	**少なくとも1コース以上の治療を受け、	**治験薬が1回以上投与され、
25	上段 表中	海外 SO14796 試験 口内炎 12.5 (0.7)	海外 SO14796 試験 口内炎 21.2 (1.3)
	下段 表中	結腸癌術後補助化学療法 5-FU/LV 群 Grade 4 の副作用 (%) 4	結腸癌術後補助化学療法 5-FU/LV 群 Grade 4 の副作用 (%) 3
27	表中	本薬群 Grade 4 深部静脈血栓症 1 (<1%)	本薬群 Grade 4 深部静脈血栓症 0
29	下段 表中	左カラムより順 下痢 6(37.5), 11(33.3) 4(36.4) 55(49.5) 53(42.5) 34(42.5) 26(46.4) 46(41.4) 40(30.8) 嘔吐 記載なし	左カラムより順 下痢 6(37.5) 17(51.5) 3(27.3) 67(60.4) 66(61.7) 33(41.3) 30(53.6) 65(58.6) 54(41.5) (追記) 嘔吐 1(6.3) 9(27.3) 3(27.3) 49(44.1) 36(33.6) 22(27.5) 18(32.1) 24(21.6) 13(10.0)
31	表中	海外 SO14697 試験 前治療歴 パクリタキセル又はドセタキセル 水和物無効 海外 NO15542 試験 前治療歴 パクリタキセル無効	海外 SO14697 試験 前治療歴 パクリタキセル無効 海外 NO15542 試験 前治療歴 パクリタキセル又はドセタキセル 水和物無効

頁	行	改訂前	改訂後
34	上段 表中	海外 SO14697 試験 手足症候群 56.8%	海外 SO14697 試験 手足症候群 56.2%
	下段 表中	国内 JO16526 試験 白血球数減少 -、好中球数減少 -、ヘモグロビン減少 -、クレアチニン上昇 -	国内 JO16526 試験 白血球数減少 5.7%、好中球数減少 5.7%、ヘモグロビン減少 2.9%、クレアチニン上昇 2.9%
36	17	59 例全例に 1,180 件	59 例全例に 1,183 件
39	下 5	副作用は本薬群 279/299 例 (93%) 1,771 件、5-FU/LV 群 285/290 例 (97%) 2,039 件	副作用は本薬群 253/297 例 (85%) 1,238 件、5-FU/LV 群 243/299 例 (81%) 1,271 件
44	1	ヘモグロビン減少症	貧血 (ヘモグロビン減少症)
	4	投与を中止した症例は 8 例	投与を中止した症例は 4 例 8 件
45	4	下痢、口内炎、悪心各 2 例等	下痢 3 例、口内炎、悪心、嘔吐、食欲不振各 2 例等

なお、本改訂後の審査報告 (1) に記載した機構の判断に変更はない。