

審査報告書

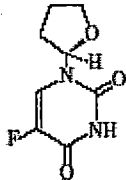
平成19年7月10日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ティーエスワン カプセル 20¹⁾、同 25²⁾
- [一般名] テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム 配合剤
- [申請者] 大鵬薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成18年2月6日
- [剤型・含量] 経口剤・1カプセル中にテガフル量として20mg¹⁾、25mg²⁾、ギメラシル5.8mg¹⁾、7.25mg²⁾及びオテラシルカリウム19.6mg¹⁾、24.5mg²⁾を含有する。
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品

[化学構造]

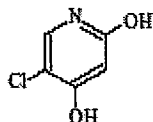


及び鏡像異性体

分子式：C₈H₉FN₂O₃

分子量：200.17

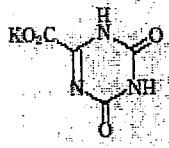
化学名：5-フルオロ-1-[(R,S)-テトラヒドロフラン-2-イル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン



分子式：C₅H₄ClNO₂

分子量：145.54

化学名：5-クロロ-2,4-ジヒドロキシピリジン



分子式：C₄H₂KN₃O₄

分子量：195.17

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

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 19 年 7 月 10 日作成

[販売名] ティーエスワン カプセル 20、同 25
[一般名] テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム 配合剤
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 2 月 6 日

審査結果

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

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

[効能・効果] (下線部追加)

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌

[用法・用量]

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

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

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

審査報告 (1)

平成 19 年 6 月 21 日作成

I. 品目の概要

- [販売名] ティーエスワン カプセル 20¹⁾、同 25²⁾
[一般名] テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム 配合剤
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 2 月 6 日
[剤型・含量] カプセル剤・1 カプセル中にテガフル量として 20mg¹⁾、25mg²⁾、ギメラシル 5.8mg¹⁾、7.25mg²⁾ 及びオテラシルカリウム 19.6mg¹⁾、24.5mg²⁾ を含有する。

[申請時の効能・効果] (下線部追加)

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、胆道癌

[申請時の用法・用量] (今回変更なし)

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

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

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

[特記事項] なし

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤はフルオロウラシル (5-FU) のプロドラッグであるテガフル (FT) に、5-FU の分解酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase を阻害するギメラシルと、5-FU のリン酸化酵素である orotate phosphoribosyltransferase を阻害するオテラシルカリウムをテガフル:ギメラシル:オテラシルカリウム=1:0.4:1 のモル比で含有する配合剤であり、5-FU 分解酵素を阻害することによる腫瘍縮小効果の増強と 5-FU リン酸化酵素を阻害することによる消化器系毒性の軽減を目的として開発された。

本剤は、胃癌を効能・効果として 1999 年 1 月に承認され、その後、頭頸部癌 (2001 年 4 月)、結腸・直腸癌 (2003 年 12 月)、非小細胞肺癌 (2004 年 12 月)、手術不能又は再発乳癌 (2005 年 11 月)、膵癌 (2006 年 8 月) の効能・効果が追加承認されている。

今般、胆道癌患者を対象とした二つの国内臨床成績を基に、胆道癌の適応追加についての一部変更承認申請がなされた。

本剤は韓国で「進行性及び転移性又は再発性胃癌、進行性又は再発性頭頸部癌、手術不可能な転移性又は再発性結腸・直腸癌治療の1次療法剤」として承認されているが、韓国以外の海外において本剤が承認されている国・地域はない。

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

2. 品質に関する資料

新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床試験に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の承認申請において、効力を裏付ける試験成績として新たに実施された二試験の成績が提出された。なお、毒性及び薬物動態に関して、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

ヒト胆道癌由来 BD-01 又は BD-02 細胞株より作成された腫瘍片 (約 2mm 角) をヌードラットに皮下移植し、各々移植 7 日後又は 19 日後に腫瘍体積が 100~400mm³ になった動物を選択し、その翌日 (day 1) より本剤 15mg/kg、若しくはテガフル及びウラシルを 1:4 の割合で配合したテガフル・ウラシル配合剤 30mg/kg を各々 1 日 1 回、14 日間連日経口投与、又は塩酸ドキシソルピシン (DXR) 5mg (力価) /kg を day 1 に静脈内投与し、day 15 に腫瘍体積が測定された (1 群 8 匹)。本剤及びテガフル・ウラシル配合剤の懸濁に用いたヒドロキシプロピルメチルセルロースを経口投与したコントロール群、本剤群、テガフル・ウラシル配合剤群及び塩酸ドキシソルピシン群における腫瘍体積比 (投与開始前日の腫瘍体積に対する day 15 の腫瘍体積) の平均値±標準偏差及びコントロール群に対する腫瘍増殖抑制率 [1 - (薬剤投与群の相対腫瘍体積比の平均値) ÷ (コントロール群の相対腫瘍体積比の平均値)] × 100) は以下のとおりであった。

細胞 薬剤	BD-01		BD-02	
	腫瘍体積比	腫瘍増殖抑制率 (%)	腫瘍体積比	腫瘍増殖抑制率 (%)
コントロール	30.82±12.78	—	4.85±1.22	—
本剤	2.82±1.42	90.8	2.17±0.35	55.1
テガフル・ウラシル配合剤	5.84±3.05	81.1	3.16±0.54	34.8
DXR	4.88±1.71	84.2	2.81±0.34	42.0

申請者は、二つの移植モデルにおいて、本剤群の腫瘍体積比はテガフル・ウラシル配合剤群及び塩酸ドキシソルピシン群に対して有意に高く、本剤の胆道癌細胞に対する増殖抑制作用はテガフル・ウラシル配合剤及び DXR を上回ることが期待されると説明している。

<機構における審査の概略>

今回の薬理試験で用いられた本剤の用法・用量は、既承認の癌腫の承認申請において提出された薬理試験において設定された用法・用量と同様であった。機構は、薬剤の効力を比較・考察するにあたっては、1 用量のみの検討結果から十分な情報は得られていないと考えるが、

提出された薬理試験成績より本剤の胆道癌細胞に対する増殖抑制効果は期待できるものと考えられる。

機構は、提出された薬理試験において検討された細胞株以外のヒト胆道癌由来株に対する本剤の腫瘍増殖抑制効果について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

ヒト胆道癌由来細胞株を用いた非臨床試験成績を文献検索した結果、本剤を用いた検討結果は見出されなかったが、テガフルの活性代謝物である 5-FU については 11 報 (①Cancer Res 2005 65: 546-52、②Virchows Arch 2004 444: 269-77、③Jpn J Cancer Res 2001 92: 1127-32、④Gene Ther 2000 7: 1019-26、⑤Int J Oncol 1999 14: 253-7、⑥J Hepatobiliary Pancreat Surg 1998 5: 261-8、⑦Oncol Rep 1998 5: 463-7、⑧Anticancer Res 1997 17: 961-8、⑨J Med Chem 1996 39: 5005-11、⑩J Surg Oncol 1992 51: 274-80、⑪Hum Cell 1988 1: 101-5) が報告されている。in vitro 試験系 (論文番号: ①~③、⑤~⑧) においては、胆道癌細胞の 5-FU に対する感受性は正常線維芽細胞、胃癌細胞、大腸癌細胞及び膵癌細胞に比べて同程度かやや低いという報告 (論文番号①、②、③、⑧)、他の抗悪性腫瘍薬 (DXR、マイトマイシン C (MMC)、シスプラチン (CDDP)) と 5-FU の感受性には大きな差は見られないという報告 (論文番号⑥、⑦) であった。また、in vivo 試験系において、ヌードマウスに皮下移植したヒト胆嚢癌又は胆管癌株に対する 5-FU の増殖抑制効果が検討され (論文番号: ①、④、⑨~⑪)、胆管癌由来の 1 株 (Hucc-T1 株) に対して増殖抑制効果が殆ど認められなかったとの報告 (論文番号⑨) 以外では、株による感受性の違いはあるものの概ね増殖抑制効果が示唆されている。

以上、in vitro 試験系で胆道癌細胞株が 5-FU に対して感受性を示し、in vivo 試験系においても 5-FU の腫瘍増殖抑制作用が示唆されると考えられ、5-FU のプロドラッグであるテガフルを含む本剤は BD-01 又は BD-02 株以外のヒト胆道癌由来株に対しても、細胞増殖抑制効果を示す可能性があると考えられる。

機構は、公表論文からの申請者の考察は概ね受け入れられると考えるが、in vivo において 5-FU の増殖抑制効果が殆ど認められなかった Hucc-T1 株の増殖を本剤が抑制する可能性は不明であると考えられる。

4. 臨床試験の試験成績に関する資料

4.1 臨床薬物動態に関する資料

<提出された資料の概略>

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

胆道癌患者を対象とした前期第Ⅱ相試験に組み入れられた 19 例のうち PK の検討について同意が得られた 8 例を対象に、第 1 コースの初回投与後 12 時間までの血漿中 FT、5-FU、ギメラシル (CDHP) 及びオテラシルカリウム (Oxo) 濃度が検討された。本剤の投与量は、体表面積が 1.25m² 以上 1.5m² 未満では 50mg/回、1.5m² 以上では 60mg/回とされた。投与後の薬物濃度推移から算出した PK パラメーターを以下に示す。

薬剤名	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} * (ng·h/mL)	T _{1/2} * (h)	Vd/F* (L/body)	CL/F* (L/h/body)
FT	3.6±1.1	1722±400	24643±7915	8.2±2.0	27.8±6.8	2.4±0.7
5-FU	4.0±0.0	146.9±62.1	799.8±285.3	1.9±0.3	該当なし	該当なし
CDHP	3.3±1.0	245.3±64.9	1472.6±381.6	3.2±0.7	53.3±15.5	11.7±3.2
Oxo	3.3±1.0	55.3±48.4	230.6±140.2	2.8±0.6	1070.0±617.6	262.4±146.7

平均値±標準偏差、n=8 (*: n=7)

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

<機構における審査の概略>

機構は、癌腫間での PK の違いについて検討した。その結果、PK データが得られている癌腫毎の症例数が少なく、かつ個体間変動が大きいこともあり、提出された試験成績からは、本剤の PK が癌腫によって異なるか否かについて、十分に評価することは困難であるものの、本剤の PK が胆道癌患者と他の癌腫とで明らかに異なる傾向はないと判断した。

後期第Ⅱ相試験で早期死亡した症例（症例番号 * 001 ）では、血漿中 5-FU 及び CDHP 濃度の本剤投与 27 時間後の値は他の症例より高値であったとされていることから、機構は、本剤投与後に血漿中 5-FU 及び CDHP 濃度が急激に上昇するリスク因子及び注意喚起の必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

既承認用法・用量にて実施された本剤の臨床試験において、血漿中薬物濃度が異常な高値を示した症例は認められなかった。製造販売後に、副作用発現のために担当医師の要請により血中濃度が測定された 6 例（腎透析患者の結果は除く）のうち、本剤投与終了 4 日後においても血漿中に 5-FU が残存（10.4ng/mL）していた 1 例（副作用は血小板数減少）が認められたが、当該症例に特異的な患者背景は認められず、その原因は不明であった。血漿中 5-FU 濃度が高値を示すリスク因子としては、①相互作用（ソリブジン、フッ化ピリミジン系薬剤）、②5-FU 分解酵素の低下（dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 欠損）、③腎機能障害（CDHP の排泄阻害）が挙げられるが、いずれも添付文書に記載し、注意喚起を行っている。なお、後期第Ⅱ相試験の死亡例（症例番号 * 001 ）では、投与中止翌日のクレアチニン値が 1.7mg/dL、BUN が 106mg/dL、尿量減少（Grade 3）が認められ、腎機能低下状態であったため、腎機能障害が主な理由となり、血漿中 5-FU 濃度が高値を示したと推測している。

現行添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に、十分な患者観察及び頻回の臨床検査の実施について記載しているが、承認時には再度医療機関に説明し適正使用に努める。

また、申請者は、腎機能又は肝機能障害を有する患者における本剤の PK の検討状況等について、以下のように説明している。

腎機能障害患者における本剤の PK を検討した国内臨床試験成績は得られていないが、初回承認時に提出した進行固形癌患者（胃癌、大腸癌、乳癌及び頭頸部癌患者）12 例、今回の胆道癌患者 8 例及び膵癌患者 8 例について患者背景別に PK データを解析した。その結果、

5-FU の AUC₀₋₈ と Ccr 推定値（投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から Cockcroft-Gault 式を用いて算出）に有意な相関が認められ（ $r=-0.458$, $p<0.05$ ）、本剤の PK の変動要因の一つとして腎機能障害の程度が示唆された旨を添付文書の薬物動態の項に記載し、腎機能障害患者に対する注意喚起を行う。腎機能正常患者（Ccr 推定値 80mL/min 以上）と軽度腎機能障害患者（同 51~80mL/min）における本剤の AUC₀₋₈ を下表に示す。なお、海外第 I 相試験（解析終了予定 20 年 月）において、腎機能障害を有する固形癌患者（Ccr 推定値 30mL/min 未満、30~50mL/min、51~80mL/min、80mL/min 超）を対象として本剤の PK を検討中であり、当該試験成績に基づく添付文書の改訂は 20 年に予定している。

	AUC (ng·h/mL)			
	FT	5-FU	CDHP	Oxo
腎機能正常患者 (17 例)	10060±1842	541.2±174.8	977.9±327.9	155.8±97.5
軽度腎機能障害患者 (11 例)	11320±2716	812.4±244.9	1278.1±306.6	458.3±239.7

平均値±標準偏差

肝機能障害患者における本剤の PK は、肝細胞癌患者を対象とした国内臨床試験及び固形癌患者を対象とした海外臨床試験において検討中であり、当該試験成績が得られた時点で注意喚起の必要性を検討する。

なお、又は を対象とした臨床試験に登録された患者を対象に、核酸代謝関連酵素（、、、）とその mRNA の発現量と本剤の臨床効果（腫瘍縮小効果及び生存期間）との関連性等を検討する予定である。

機構は、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者を対象として実施中の臨床試験及び本剤の有効性及び安全性に関するゲノム薬理学的検討において、当該患者集団における本剤の PK や適正使用に関する新たな知見が得られた場合には、医療現場に対して適切な情報提供が必要であると考ええる。

4.2 臨床的有効性及び安全性に関する試験成績

<提出された資料の概略>

今回の承認申請における評価資料として、二つの国内臨床試験成績が提出された。

1) 前期第 II 相試験（試験番号：10020210、試験期間：20 年 月~20 年 月）

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

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

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を 40mg、50mg、60mg、75mg/回とする。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準

量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は40mg/回とする。)にて本剤投与最低2コース以上、4コースまでの奏効割合(奏効率)及び安全性を検討する目的で、国内1施設で実施された非盲検非対照試験である。

本試験には19例が登録され、全例に本剤が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

主要評価項目である日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」に従って判定された奏効割合は21.1%(95%信頼区間:[7.5%, 41.9%])であり、奏効症例の内訳はCR 0例、PR 4例であった。

治験期間中の死亡が1例認められ、死因は原病悪化とされている。なお、本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「4.3. 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載する。

2) 後期第Ⅱ相試験(試験番号:10020270、試験期間:20■■年■■月〜■■■■)

本試験は、化学療法未治療の進行胆道癌患者を対象とし、既承認の用法・用量にて本剤投与4コースまでの奏効割合及び安全性を検討する目的で、国内7施設で実施された非盲検非対照試験である。

本試験には41例が登録され、投与前にγ-グルタミルトランスフェラーゼがGrade 4となった1例を除く40例に本剤が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

主要評価項目である日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」に従って判定された奏効割合は35.0%(95%信頼区間:[20.6%, 51.7%])であり、奏効症例の内訳は40例中CR 0例、PR 14例であった。

治験期間中の死亡が2例認められ、死因は原病悪化、白血球数減少による敗血症ショック・DIC各1例とされている。白血球数減少による敗血症ショック・DICにより死亡した症例では、本剤との因果関係は否定されなかった。なお、本試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「4.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載する。

<機構における審査の概略>

1) 胆道癌治療における化学療法の位置付けについて

申請者は、胆道癌に対する治療の現状について以下のように説明している。

胆嚢癌、胆管癌及び乳頭部癌に対する治療は、それぞれ進行度分類別に、外科的治療法、非手術的治療法(放射線療法、化学療法等)が選択されている。胆嚢癌、胆管癌及び乳頭部癌の切除例における5年生存率はそれぞれ42、26及び51%、非切除例における5年生存率はそれぞれ2、1及び8%と報告されており(J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002 9: 569-75)、最も予後不良な癌腫の一つである。また、胆道癌は進行癌の状態で見られることが多い。胆道癌に対する放射線療法、化学療法等の非外科的治療法は確立されていない。

国内で胆道癌の適応を有する薬剤はテガフル・ウラシル配合剤、DXR、シタラビン(Ara-C)、塩酸ゲムシタピン(GEM)の4剤であり、進行胆道癌(術後再発又は切除不能)を対象とした単剤療法の臨床試験成績として、CDDP、テガフル・ウラシル配合剤及びGEMの第Ⅱ相試験が報告されている。併用療法については、CDDP/5-FU、CDDP/塩酸エピルビシン(EPI)/5-FU、テガフル・ウラシル配合剤/DXR、GEM/本剤及びCDDP/本剤が報告されている。

海外では、米国国立がんセンター(National Cancer Institute: NCI)のPhysician Data Query(PDQ)やNational Comprehensive Cancer Network(NCCN)ガイドラインにおいて、切除不

能及び遠隔転移を有する胆管癌での 5-FU 又は GEM を用いる化学療法が治療の選択肢として挙げられているものの、標準治療とはいえないと記載されている。

機構は、上記の申請者の説明は妥当と考える。機構は、現在、国内外ともに治癒切除不能な胆道癌に対する化学療法の臨床的位置付けは確立されておらず、また、化学療法の標準的なレジメンについても現在検討段階であり、胆道癌に対する放射線化学療法や術後補助療法も同様であると認識している。機構は、化学療法の標準的なレジメンが確立されていないものの、国際的なガイドライン及び教科書（Cancer Principles & Practice of Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 1009-35, 2005）を参考として、医療現場においては 5-FU や GEM 等の単独投与又は併用投与が使用されているものと理解している。

2) 本剤の有効性及び安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本剤の胆道癌に対する一定の有効性は期待できると判断した。また、胆道癌患者では既承認の癌腫より有害事象の発現割合が高いものの、本剤の安全性プロファイルに特段の違いはないものと判断した。

(1) 有効性について

今回提出された二つの臨床試験での本剤の胆道癌に対する奏効割合は、21.1% (4/19 例) 及び 35.0% (14/40 例) であった。また、原発巣別の奏効割合は、二試験の合計で胆嚢癌 33.3% (12/36 例)、胆管癌 23.5% (4/17 例)、乳頭部癌 33.3% (2/6 例) であった。機構は、二つの第Ⅱ相試験における奏効症例の CT 画像を確認した。

また、機構は前期及び後期第Ⅱ相試験での初発例（胆道癌と初めて診断された時点で、根治目的の手術適応でない、局所進行性又は遠隔転移を有する症例）及び術後再発例（胆道癌と初めて診断された時点で根治目的の手術が行われたが、手術後に胆道癌が再発した症例）における奏効割合について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

前期及び後期第Ⅱ相試験で本剤が投与された 59 例における初発例及び術後再発例の奏効割合は、胆嚢癌ではそれぞれ 25.0% (7/28 例) 及び 62.5% (5/8 例)、胆管癌ではそれぞれ 25.0% (1/4 例) 及び 23.1% (3/13 例)、乳頭部癌ではそれぞれ 33.3% (1/3 例) 及び 33.3% (1/3 例) であった。以上より、本剤は胆道癌における原発巣又は病期別の有効性に問題となる差異はないと考えられる。

機構は、回答を了承した。

次に、機構は、胆道癌における奏効割合と全生存期間の関係について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

胆道癌を対象とした臨床試験報告において、奏効と全生存期間との関係について言及しているものはなかった。また、奏効割合と全生存期間との関係について国内外の 37 の臨床試験成績を検討したが、各試験の症例数が少なく、また対象、実施時期、後治療の実施状況等も各試験で異なるため、明確に結論付けることは困難であるが、奏効割合と全生存期間との関係は試験毎に様々であり、一定の傾向はなかった。

機構は、回答を了承した。

機構は、胆道癌における奏効と延命との明確な関係は明らかではなく、また今回提出された国内臨床試験はいずれも、非対照デザインで実施されており、生存期間のデータは参考情報に留まると考えられ、本剤の胆道癌での生存期間に関する評価を現時点で十分に行