

血中カリウム減少	6	15.0	上部消化管出血	1	2.5
血中カリウム増加	1	2.5	胃腸出血	1	2.5
血中ナトリウム減少	6	15.0	腹腔内出血	1	2.5
血中尿素増加	4	10.0	胆管炎	1	2.5
好酸球数増加	1	2.5	肝膿瘍	1	2.5
好酸球数減少	1	2.5	咽頭炎	1	2.5
ヘマトクリット減少	23	57.5	敗血症性ショック	1	2.5
ヘモグロビン減少	22	55.0	悪心	12	30.0
リンパ球数減少	14	35.0	胃不快感	2	5.0
単球数増加	3	7.5	口内炎	12	30.0
単球数減少	1	2.5	嘔吐	8	20.0
好中球数減少	18	45.0	疲労	19	47.5
血小板数減少	12	30.0	発熱	6	15.0
血小板数増加	1	2.5	浮腫	2	5.0
総蛋白減少	15	37.5	尿量減少	1	2.5
総蛋白増加	1	2.5	体重減少	5	12.5
赤血球数減少	28	70.0	食欲不振	15	37.5
白血球数減少	21	52.5	脱水	2	5.0
白血球数増加	1	2.5	味覚異常	7	17.5
尿中血陽性	3	7.5	頭痛	3	7.5
尿中蛋白陽性	7	17.5	咽喉頭疼痛	1	2.5
尿中ビリルビン増加	1	2.5	関節痛	1	2.5
尿中ウロビリリン陽性	7	17.5	背部痛	2	5.0
血中アルカリホスファターゼ増加	4	10.0	結節性変形性関節炎	1	2.5
尿中ブドウ糖陽性	4	10.0	四肢不快感	1	2.5
播種性血管内凝固	1	2.5	頻尿	1	2.5
眼脂	4	10.0	脱毛症	2	5.0
緑内障	1	2.5	皮膚乾燥	2	5.0
眼瞼浮腫	2	5.0	爪変色	1	2.5
流涙増加	4	10.0	皮膚反応	3	7.5
霧視	2	5.0	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	2.5
眼の異常感	1	2.5	そう痒症	1	2.5
白内障	1	2.5	発疹	12	30.0
結膜炎	3	7.5	皮膚剥脱	8	20.0
眼乾燥	2	5.0	色素沈着障害	22	55.0
便秘	2	5.0			

治験薬との因果関係「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」と判定された有害事象のうち Grade 3 以上の臨床検査値異常は、リンパ球数減少 7 例 (17.5%)、ヘモグロビン減少 3 例 (7.5%)、血中ビリルビン増加、血中ナトリウム減少、好中球数減少、白血球数減少は各 2 例 (5.0%)、血中尿素増加、血中カリウム減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、ヘマトクリット減少、赤血球数減少は各 1 例 (2.5%) であった。Grade 3 以上の所見は、疲労 3 例 (7.5%)、食欲不振 2 例 (5%) 胃腸出血、悪心、嘔吐、腹腔内出血、浮腫、発熱、肝膿瘍、敗血症性ショック、上部消化管出血、脱水、尿量減少、播種性血管内凝固各 1 例 (2.5%) であった。

Ⅲ. 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いて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

IV. 総合評価

機構は、以上のような検討の結果から、本承認申請については、効能・効果を「胆道癌」とした上で承認して差し支えないと考えているが、以下の点を中心に、専門協議で議論し、それを踏まえて最終的に判断したいと考える。

- ・ 本剤の有効性について
- ・ 本剤の効能・効果について
- ・ 製造販売後臨床試験の実施について

審査報告 (2)

平成 19 年 7 月 10 日作成

I. 品目の概要

[販 売 名] ティーエスワン カプセル 20、同 25
[一 般 名] テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム 配合剤
[申 請 者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 2 月 6 日

II. 審査の内容

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

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. 本剤の有効性について

機構は、①本剤は「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）の適用以前に承認申請が行われ、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について（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こと、②直近に承認された塩酸ゲムシタビン（GEM）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、③胆道癌の標準的な治療薬として確立した抗悪性腫瘍薬が現時点ないことを考慮し、本剤の二つの国内第Ⅱ相試験で胆道癌に対して一定の奏効割合（21.1%（4/19 例）及び 35.0%（14/40 例））が認められていることから、本剤の一定の有効性は期待できると判断した。また、申請者は今後、生存期間についての検討を行う臨床試験を実施する予定であることから、機構は、国内で実施された二つの第Ⅱ相試験の結果をもとに、本剤を治療選択肢の一つとして承認することは可能と判断した。

専門協議において、専門委員より、本承認申請においては第Ⅲ相試験成績が提出されていないものの、二つの第Ⅱ相試験結果から本剤の胆道癌に対する有効性は期待できるとの意見が出され、機構の判断は支持された。

2. 本剤の効能・効果について

機構は、効能・効果を「胆道癌」とすることが適切と判断した。また、胆道癌の術後補助化学療法が医療現場で行われる場合もあるが、本剤を術後補助化学療法として用いることについて明確なエビデンスは現時点得られていないため、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、術後補助化学療法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ことが適切であると判断した。専門協議において、この機構の判断は専門委員より支持された。

また、専門委員より、肝内胆管癌が効能・効果の「胆道癌」に含まれないことを明確にする必要があるとの意見が示された。

機構は、国内の医療現場における肝内胆管癌の取扱いについて説明を求め、申請者は、日本肝癌研究会編「原発性肝癌取扱い規約」では肝内胆管癌は原発性肝癌に含まれているが、国内の医療現場では肝内胆管癌を他の胆道癌と同様に解釈して治療がなされている場合も

あると考えると説明した。

機構は、今回提出された二つの第Ⅱ相試験では、肝内胆管癌の患者は登録されておらず、肝内胆管癌患者での本剤の使用に関するエビデンスはないことが明確となる必要があると判断し、添付文書の臨床成績の項には乳頭部癌、胆嚢癌及び肝外胆管癌患者で得られた成績であることを追記するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

また、専門委員から、今回得られた試験成績は化学療法未治療例のみを対象とした結果であり、二次治療以降での奏効割合は不明であることを情報提供すべきではないかと指摘された。

機構は、添付文書の臨床成績の項の中で、当該試験対象は未治療例であることを明確に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

3. 製造販売後臨床試験について

機構は、提出された臨床試験から、本剤の有効性は期待できると判断したが、製造販売後に、全生存期間等の適切なエンドポイントを設定した第Ⅲ相試験を実施する必要があると考える。

申請者は、胆道癌患者を対象とする製造販売後臨床試験を実施する計画であるが、①当該試験の対照群については、特に、2005年5月から英国研究グループが実施中の「切除不能な局所進行若しくは転移巣を有する胆管癌又はその他の胆管癌患者を対象とした GEM/シスプラチン (CDDP) 併用投与と GEM 単独投与との第Ⅲ相比較試験」の結果を踏まえて判断したい、②エンドポイントについては生存期間又は1年生存率等を主要評価項目とし、副次的に Time to Progression 等を評価する予定であり、英国研究グループによる第Ⅲ相試験 (ABC-02 試験) の結果が学会等で公表後に試験実施予定医師等と速やかに検討する予定であると説明している。なお、申請者は、胆道癌領域では QOL についての一定の評価方法が定まっていないとして、実施する第Ⅲ相試験の主要なエンドポイントに QOL を設定する予定はない旨を説明している。

機構は、申請者の計画では承認後直ちに製造販売後臨床試験を実施することが事実上行わないことは問題であると考えたが、適切な対照群を設定した臨床試験を実施することは重要であり、試験の開始時期が遅れることについてはやむを得ないと判断した。

専門協議において、この機構の判断については専門委員より支持された。また、製造販売後臨床試験については以下のような意見も出された。

- 試験の開始時期が遅れることについてはやむを得ないものの、最適な試験開始時期を逸するリスクがあることに留意し、試験準備については現時点で具体化することが必要である。

- ABC-02 試験の結果を待たずとも、対照群の選択肢は限られており、独自に臨床試験計画を検討して試験を実施することも意義がある。例えば試験群として本剤と GEM の併用群を設定する場合には、併用投与時の安全性を検討する目的の臨床試験を実施する必要性が想定できることから、ABC-02 試験結果が得られる前に必要な情報内容について整理し、必要な試験等を実施しておく必要がある。

機構は、胆道癌患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験として現時点で想定し得る試験群と対照群の内容、及び検討すべきエンドポイントをもとに、臨床試験計画の骨子案を示すよう申請者に求めた。また、現時点での英国での第Ⅲ相試験の進捗状況を踏まえ本剤の第Ⅲ相試験

開始までのスケジュール（第Ⅲ相試験開始前に必要な試験等のスケジュールを含む）を具体的に示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

製造販売後臨床試験では、進行又は転移性の胆道癌患者を対象として、下記の試験群と対照群のいずれかを選択し、主要評価項目を全生存期間として本剤を含む試験群の、GEM を含む対照群に対する優越性又は非劣性を検証する。

試験群と対照群は、以下のいずれかが考えられる。

- ・ 本剤/GEM 併用と GEM/CDDP 併用 ()
- ・ 本剤/GEM 併用と GEM 単独 ()
- ・ 本剤単独と GEM 単独 ()
- ・ 本剤単独と GEM/CDDP 併用 ()
- ・ 本剤/CDDP 併用と GEM/CDDP 併用 ()

目標症例数は、試験群及び対照群として本剤単独投与、GEM 単独投与、本剤/GEM 併用投与、GEM/CDDP 併用投与を選択する場合には今回の承認申請で提出した第Ⅱ相試験、ABC-02 試験の結果に加えて、20 年 月 に * ABCD 内で試験コンセプトの検討がなされる進行又は転移性の胆道癌患者を対象とした本剤単独投与と本剤/GEM 併用投与のランダム化第Ⅱ相試験（試験期間は 年程度）から得られる全生存期間中央値を参考として設定する。また、第Ⅲ相試験の試験群として本剤/CDDP 併用を選択する場合には、本剤/CDDP 併用の第Ⅱ相試験を別途実施し、当該試験で得られた全生存期間中央値を参考とする。

製造販売後臨床試験開始までのスケジュールは以下のとおりである。

英国の研究グループが実施している進行又は転移性の胆道癌患者を対象とした GEM 単独投与と GEM/CDDP 併用投与の第Ⅲ相試験（ABC-02 試験）は、2007 年 7 月時点で目標症例数 400 例のうち 39%の症例登録がなされている（<http://pfsearch.ukcrn.org.uk/StudyDetail.aspx?TopicID=1&StudyID=1421>）。今後、登録終了予定日に向けて登録促進の手段が取られると予想し、20 年以内に登録完了し、登録終了の 年後に試験成績が学会発表されると想定した場合、遅くとも 20 年 月頃には製造販売後臨床試験の対照群設定が可能と考えられ、試験開始は 20 年 月を予定する。

なお、仮に*ABCD 試験の結果、本剤に対する GEM の上乗せ効果が認められず、ABC-02 試験で GEM に対する CDDP の上乗せ効果が認められた場合には、第Ⅲ相試験の試験群として本剤単独と本剤/CDDP 併用のいずれかを選択するかを判断する本剤/CDDP 併用の第Ⅱ相試験を実施するため、第Ⅲ相試験の開始は上記の予定より更に 年遅れることになる。

機構は、*ABCDにおける進行又は転移性の胆道癌患者を対象とする本剤単独投与と本剤/GEM 併用投与のランダム化第Ⅱ相試験の実施は現時点においては確定されたものではない旨を申請者は回答しており、本剤の第Ⅲ相試験における試験群の設定については不確定の部分が多いと考える。機構は、本剤の胆道癌を対象とする第Ⅲ相試験の実施においては ABC-02 試験の情報は必要と考えるが、当該試験成績が得られ次第、可能な限り速やかに胆道癌患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験を開始できるように事前に十分な準備・対策を講じておくよう申請者に対して指導した。また、胆道癌を対象とした本剤の第Ⅲ相試験を可能な限り速やかに実施し、かつ当該試験成績を速やかに公表し、情報提供することを指示し、申請者はこれを了承した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

4. その他

専門委員より、本剤の薬物動態に関して他の癌腫との差異についての検討がなされているが、症例数が少なく比較が難しいことに加えて臨床試験に登録された患者が、癌腫毎の患者集団を代表する背景因子を持つ患者かどうか明瞭ではないため、結論を導くには十分ではないとの意見が出され、また、他癌腫での薬物動態や安全性情報を胆道癌患者に外挿できるか明瞭でないことから、現在米国で実施している肝機能障害患者を対象とした第Ⅰ相試験、及び腎機能障害患者を対象とした第Ⅰ相試験の結果や、製造販売後調査で収集した胆道癌患者での安全性情報は医療現場においても極めて重要であり、得られた情報は速やかに医療現場に情報提供することが必要であるとの意見が出された。

機構は、上記指摘を踏まえ、申請者に対して、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成績の、安全性情報及び薬物動態に関する情報、並びに胆道癌患者での使用実態下での安全性に関する製造販売後調査での情報や適正使用に関する新たな知見についても、迅速かつ適切に医療現場に対して情報提供するよう指示を行った。申請者はこれを了承した。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

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（10020210、10020270）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、副作用情報等が速やかに治験責任医師及び実施医療機関の長に提供されていない事例（治験依頼者）が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、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。

Ⅳ. 総合評価

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

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌の場合
術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

V. 審査報告 (1) の改訂

	改訂前	改訂後
p8 表中*	11320±2716 977.9±327.9 1278.1±306.6 155.8±97.5 458.3±239.7	11320±2717 977.8±327.9 1278.0±306.6 155.7±97.5 458.2±239.7
p16 表 (因果関係「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」と判定された有害事象発現割合)	口唇炎	口角びらん
p17 表 (Grade 3 以上の有害事象発現割合)	上室性頻拍	上室性頻脈

*申請者から提出された回答中の記載ミスによる改訂

なお、本改訂後も、審査報告 (1) に記載した機構の判断について変更はない。