

再審査報告書

平成 26 年 4 月 7 日
医薬品医療機器総合機構

| | |
|--------------|--|
| 販売名 | アイソボリン点滴静注用 25mg ^{*1} |
| 有効成分名 | レボホリナートカルシウム |
| 申請者名 | ファイザー株式会社 ^{*2} |
| 承認の 効能・効果 | <ol style="list-style-type: none"> レボホリナート・フルオロウラシル療法 胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強 |
| 承認の 用法・用量 | <ol style="list-style-type: none"> レボホリナート・フルオロウラシル療法 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始 1 時間後にフルオロウラシルとして 1 回 600mg/m²（体表面積）を 3 分以内で緩徐に静脈内注射する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休薬する。これを 1クールとする。 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 <ol style="list-style-type: none"> 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 100mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 600mg/m²（体表面積）を 22 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 日間連続して行い、2 週間ごとに繰り返す。 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 2600mg/m²（体表面積）を 24 時間かけて持続静脈内注射する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休薬する。これを 1クールとする。 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400～3000mg/m²（体表面積）を 46 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 週間ごとに繰り返す。 治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400mg/m²（体表面積）を 46 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 週間ごとに繰り返す。 |
| 承認年月日 | <ol style="list-style-type: none"> 平成 11 年 6 月 16 日：胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル療法についての効能・効果及び用法・用量での承認 平成 17 年 2 月 14 日：結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法についての効能・効果及び用法・用量の追加 平成 25 年 12 月 20 日：治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法についての効能・効果及び用法・用量の追加 |
| 再審査期間 | <ol style="list-style-type: none"> 6年 3. なし |

| | |
|-----|---|
| 備 考 | <p>*1：医療事故防止に係る対応として、販売名を「アイソボリン注 25mg」から「アイソボリン点滴静注用 25mg」に変更する代替新規承認申請を平成 年 月 日に行い、平成 20 年 3 月 13 日に承認された。なお、同日、平成 18 年 3 月 10 日に承認された「アイソボリン注 100mg」の販売名は「アイソボリン点滴静注用 100mg」として承認された。</p> <p>*2：平成 22 年 6 月 1 日に、ワイズ株式会社からファイザー製薬株式会社に承継された。なお、同日付で、ファイザー株式会社に社名を変更した。</p> |
|-----|---|

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査等全般について

アイソボリン点滴静注用 25mg（以下、「本剤」）の製造販売後調査として、胃癌及び結腸・直腸癌患者を対象に使用成績調査 1 件が実施された。また、承認時の指示事項*に対する対応として製造販売後臨床試験 2 件が実施された。なお、特定使用成績調査は実施されていない。

*：指示事項 1) 手術不能進行・再発胃癌に対する化学療法における市販後臨床試験を実施すること。
指示事項 2) 結腸癌術後補助化学療法における市販後臨床試験を実施すること。

2. 使用成績調査

胃癌及び結腸・直腸癌患者を対象に、本剤とフルオロウラシル（以下、「5-FU」）を併用するレボホリナート・フルオロウラシル療法（以下、「5-FU/I-LV 療法」）の使用実態下での安全性及び有効性の把握を目的とした使用成績調査（以下、「本調査」）が平成 11 年 10 月から平成 14 年 9 月までに 575 施設で実施された。本調査の目標症例数は 3,000 例、観察期間は 16 週間と設定された。

2-1. 安全性

調査票が収集された 3,892 例のうち、656 例（登録票の医師記載日が投与開始日より後の症例等の登録違反 553 例、契約期間外 76 例、5-FU/I-LV 療法としての投与が確認できない 57 例、登録後の本剤未投与 33 例、安全性評価未記載 32 例及び重複 2 例（除外理由の重複あり））を除外した、3,236 例が安全性評価対象症例とされた。

本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は、1,624 例 3,473 件に認められた。主な副作用（発現率 4%以上）は、骨髄抑制 21.7%（701/3,236 例）、下痢 18.9%（610/3,236 例）、悪心 10.2%（330/3,236 例）、食欲不振 5.8%（188/3,236 例）及び嘔吐 4.4%（142/3,236 例）であった。なお、安全性評価対象から除外された症例 656 例のうち、5-FU/I-LV 療法の施行例における副作用発現率は 43.4%（258/595 例）であり、安全性評価対象症例の副作用発現率 50.2%（1,624/3,236 例）と同程度であった。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、疾患（胃癌又は結腸・直腸癌）、原発巣の有無、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、前治療の有無、投与開始時 Performance Status、併用薬又は併用療法の有無、1 日平均投与量、投与期間、胃癌の投与開始時臨床病期及び組織型、結腸・直腸癌の投与開始時臨床病期及び組織型が検討された（有意水準：両側 5%、検定方法： χ^2 検定）。その結果、女性 ($p<0.001$)、アレルギー歴あり ($p<0.001$)、既往歴あり ($p<0.001$)、合併症あり ($p<0.01$)、放射線治療歴あり ($p<0.01$)、化学療法治療歴あり ($p<0.001$)、併用薬あり ($p<0.001$) に該当する部分集団において、副作用発現率に統計学的な有意差が認められた。また、1 回平均投与量については、本剤及び 5-FU それぞれの投与量別の副作用発現率に有意差が認められた ($p<0.001$)。

申請者は、本調査の結果を基に 5-FU/I-LV 療法の安全性について、以下のように説明している。

本調査で得られた副作用発現率は、承認申請時の臨床試験（国内第 II 相試験の併合解析）における副作用発現率 88.4%（297/336 例）と比較して高くなる傾向は認められず、また、副作用の種類は類似していた。また、患者背景因子及び 5-FU/I-LV 療法の投与状況別の副作用発現率に統計学的な有意差が認められた因子について他の要因との関連等の検討を行ったものの、当該検討結果から、5-FU/I-LV 療法の安全性に重大な影響を及ぼす新たな因子は特定さ

れなかった。なお、前治療として化学療法が施行された患者への投与、及び腎障害、肝障害等を合併している患者への投与については添付文書の警告又は慎重投与の項で注意喚起している。

以上より、5-FU//LV 療法の安全性について、本調査結果に基づく新たな対応は不要と考える。

2-2. 重点調査項目

本調査の重点調査項目として骨髄抑制及び下痢が設定された。骨髄抑制関連事象（器官別大分類「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」のうち、骨髄抑制に関連すると考えられる事象）の副作用は 773 例 950 件に認められ、副作用発現率は 23.9%（773/3,236 例）であり、転帰は軽快 357 例、回復 318 例、未回復 46 例、悪化 14 例、死亡 13 例、不明・未記載 25 例であった。このうち、重篤な副作用は 8.7%（280/3,236 例）で認められた。下痢は 18.9%（610/3,236 例）に認められ、転帰は回復 360 例、軽快 224 例、未回復 11 例、悪化 3 例、死亡 3 例、不明・未記載 9 例であった。このうち、重篤な下痢は 4.5%（145/3,236 例）で認められた。骨髄抑制関連事象及び下痢を共に発現した症例は 257 例で、うち重篤な症例は 146 例であった。共に発現した症例 257 例の転帰は、回復 69 例、軽快 130 例、未回復 28 例、悪化 3 例、死亡 7 例、不明・未記載 20 例であった。副作用の発現時期は、投与後 5 週目までに発現した症例が多かった。なお、骨髄抑制及び下痢に関しては、添付文書の警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意及び重大な副作用の項で注意喚起されている。

2-3. 有効性

安全性評価対象症例 3,236 例から、合計 2,529 例を除外した 707 例が有効性評価対象症例とされた。なお、除外例の内訳は、評価病変がない等の理由から効果判定未実施 1,467 例、1 クールを満たさない投与回数 6 回未満 753 例、用法外使用 653 例、効果判定未記載及び評価不能 354 例、観察期間内の評価未記載 140 例、判定期間が 4 週間未満等の理由から判定基準外とされた 252 例、投与目的疾患複数 21 例、適応外使用 17 例（除外理由の重複あり）であった。有効性の評価は、胃癌取り扱い規約（平成 11 年 6 月第 13 版）、大腸癌取り扱い規約（平成 10 年 11 月第 6 版）及び固形がん化学療法直接効果判定基準（昭和 61 年）に基づき、Complete Response（以下、「CR」）、Partial Response（以下、「PR」）、Minor Response（以下、「MR」）、No Change（以下、「NC」）、Progressive Disease（以下、「PD」）の 5 段階で行い、CR 及び PR が奏効とされた。胃癌患者における奏効率は 12.7%（15/118 例）、結腸・直腸癌患者における奏効率は 17.8%（105/589 例）であった。

申請者は、本調査結果を基に 5-FU//LV 療法の有効性について、以下のように説明している。

本調査で得られた奏効率は、承認申請時の臨床試験成績（胃癌 29.8%（50/168 例）、結腸・直腸癌 30.2%（54/179 例））と比較して低かった。当該差異は、承認申請時の臨床試験では組入れ基準を基に対象患者が選択され、臨床試験と本調査で患者背景が異なることに起因すると考えられることから、本調査において本剤の有効性を否定する情報は得られていないと考える。

2-4. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、高齢者（65 歳以上）、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者における安全性が検討された。なお、小児（15 歳未満）及び妊産婦は、本調査で登録されなかった。

高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（65 歳未満）における副作用発現率は、それぞれ 49.3%（723/1,467 例）及び 51.0%（901/1,768 例）であり、このうち重篤な副作用の発現率は、それぞれ 15.3%（225/1,467 例）及び 12.2%（216/1,768 例）であった。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例及び非合併例でそれぞれ 62.7%（47/75 例）及び 50.0%（1,571/3,142 例）であり、このうち重篤な副作用の発現率は、それぞれ 26.7%（20/75 例）及び 13.4%（420/3,142 例）であった。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、合併例及び非合併例でそれぞれ 55.5%（101/182 例）及び 50.0%（1,517/3,035 例）であり、このうち重篤な副作用の発現率は、それ

それ 19.2% (35/182 例) 及び 13.3% (405/3,035 例) であった。なお、高齢者への投与、腎障害、肝障害を合併している患者への投与については添付文書の慎重投与の項において注意喚起している。

以上より、特別な背景を有する患者に対する新たな対応は不要である、と申請者は説明している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、本調査に係る申請者の説明を了承した。

3. 製造販売後臨床試験

3-1. 胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（ISO-5FU10 試験＜平成 14 年 5 月～平成 20 年 8 月＞）

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（以下、「S-1」）単独投与に対する 5-FU//LV 療法の有効性（治療開始日から腫瘍死までの期間）の非劣性を検証すること等を目的として、化学療法未施行の胃癌患者（目標症例数：各群 100 例）を対象に、非盲検無作為化比較試験が国内 58 施設で実施された。

用法・用量は、5-FU//LV 療法、S-1 とともに承認用法・用量のとおりとされた。

3-1-1. 安全性

ISO-5FU10 試験に組み入れられた 191 例のうち、合計 9 例（未投与例 4 例及び GCP・GPMSP 不遵守例 5 例）を除外した 182 例（5-FU//LV 療法群：90 例、S-1 群：92 例）が安全性評価対象とされた。ISO-5FU10 試験において、5-FU//LV 療法群及び S-1 群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（ISO-5FU10 試験）

| | 例数 (%) | | | |
|--------------------|-------------------|-----------|------------|-----------|
| | 5-FU//LV 療法群：90 例 | | S-1 群：92 例 | |
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 有害事象 | 90 (100) | 90 (100) | 91 (98.9) | 91 (98.9) |
| Grade 3 又は 4 の有害事象 | 46 (51.1) | 39 (43.3) | 45 (48.9) | 31 (33.7) |
| Grade 5 の有害事象 | 3 (3.3) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 1 (1.1) |
| 重篤な有害事象（死亡を除く） | 21 (23.3) | 16 (17.8) | 26 (28.3) | 11 (12.0) |
| 有害事象による投与中止例 | 13 (14.4) | 10 (11.1) | 16 (17.4) | 11 (12.0) |
| 有害事象による減量例 | 44 (48.9) | 43 (47.8) | 12 (13.0) | 11 (12.0) |
| 有害事象による休薬・投与延期例 | 58 (64.4) | 54 (60.0) | 38 (41.3) | 29 (31.5) |
| 有害事象による対症療法を要した例 | 81 (90.0) | 70 (77.8) | 78 (84.8) | 65 (70.7) |

いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象のうち、5-FU//LV 療法群と比較して S-1 群で発現率が 20%以上高かった事象はなかったが、S-1 群と比較して 5-FU//LV 療法群で発現率が 20%以上高かった事象は、白血球数減少（5-FU//LV 療法群 70.0% (63/90 例)、S-1 群 43.5% (40/92 例)、以下同順）、好中球数減少（63.3% (57/90 例)、38.0% (35/92 例)）、下痢（57.8% (52/90 例)、33.7% (31/92 例)）及び体重減少（56.7% (51/90 例)、35.9% (33/92 例)）であった。

また、いずれかの群で 20%以上に認められた副作用は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の副作用（ISO-5FU10 試験）

| 器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.11.0) | 例数 (%) | | | |
|------------------------------------|-------------------|------------|------------|------------|
| | 5-FU//LV 療法群：90 例 | | S-1 群：92 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 胃腸障害 | 76 (84.4) | 8 (8.9) | 65 (70.7) | 4 (4.3) |
| 下痢 | 49 (54.4) | 5 (5.6) | 28 (30.4) | 2 (2.2) |
| 悪心 | 34 (37.8) | 0 | 24 (26.1) | 0 |
| 口内炎 | 19 (21.1) | 1 (1.1) | 19 (20.7) | 0 |
| 嘔吐 | 31 (34.4) | 1 (1.1) | 20 (21.7) | 1 (1.1) |
| 全身障害および投与局所様態 | 56 (62.2) | 4 (4.4) | 44 (47.8) | 4 (4.3) |
| 倦怠感 | 30 (33.3) | 1 (1.1) | 15 (16.3) | 1 (1.1) |

| 器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.11.0) | 例数 (%) | | | |
|------------------------------------|---------------------|------------|--------------|------------|
| | 5-FU//LV 療法群 : 90 例 | | S-1 群 : 92 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 発熱 | 35 (38.9) | 0 | 30 (32.6) | 1 (1.1) |
| 臨床検査 | 87 (96.7) | 35 (38.9) | 86 (93.5) | 22 (23.9) |
| ALT 増加 | 21 (23.3) | 2 (2.2) | 26 (28.3) | 5 (5.4) |
| AST 増加 | 27 (30.0) | 2 (2.2) | 26 (28.3) | 4 (4.3) |
| 血中ビリルビン増加 | 25 (27.8) | 4 (4.4) | 28 (30.4) | 7 (7.6) |
| 血中カリウム減少 | 18 (20.0) | 1 (1.1) | 9 (9.8) | 0 |
| 血中ナトリウム減少 | 23 (25.6) | 2 (2.2) | 12 (13.0) | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 36 (40.0) | 6 (6.7) | 42 (45.7) | 10 (10.9) |
| 好中球数減少 | 56 (62.2) | 21 (23.3) | 35 (38.0) | 4 (4.3) |
| 赤血球数減少 | 20 (22.2) | 1 (1.1) | 18 (19.6) | 0 |
| 体重減少 | 39 (43.3) | 1 (1.1) | 22 (23.9) | 0 |
| 白血球数減少 | 63 (70.0) | 9 (10.0) | 40 (43.5) | 4 (4.3) |
| 血中 ALP 増加 | 20 (22.2) | 1 (1.1) | 19 (20.7) | 1 (1.1) |
| 代謝および栄養障害 | 60 (66.7) | 9 (10.0) | 50 (54.3) | 3 (3.3) |
| 食欲不振 | 58 (64.4) | 7 (7.8) | 46 (50.0) | 3 (3.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 47 (52.2) | 0 | 53 (57.6) | 1 (1.1) |
| 発疹 | 11 (12.2) | 0 | 21 (22.8) | 1 (1.1) |
| 色素沈着障害 | 35 (38.9) | 0 | 38 (41.3) | 0 |

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP : アルカリホスファターゼ

投与期間中の死亡例はいずれの群においても認められなかった。追跡期間中に死亡に至った重篤な有害事象は、5-FU//LV 療法群で 3 例 7 件、S-1 群で 1 例 1 件に認められ、このうち、5-FU//LV 療法群の 1 例 3 件（好中球減少症、敗血症、白血球数減少）は 5-FU//LV 療法との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象（死亡を除く）は、5-FU//LV 療法群で 21 例 41 件、S-1 群で 26 例 40 件に認められ、このうち、5-FU//LV 療法群の 16 例 27 件は 5-FU//LV 療法との因果関係が否定されなかった。なお、5-FU//LV 療法群において 2 例以上に認められた重篤な副作用は、下痢（5 例）、嘔吐（4 例）、食欲不振（3 例）、発熱、好中球数減少及び白血球数減少（各 2 例）であった。

5-FU//LV 療法群と S-1 群の比較において、全体、Grade 別、転帰別、処置別の有害事象及び副作用発現率に大きな差は認められなかったことから、5-FU//LV 療法の安全性は許容可能であると考え、と申請者は説明している。

3-1-2. 有効性

ISO-5FU10 試験に組み入れられた 191 例のうち、「胃癌ではない」、「病変なし」、「初回治療ではない」に該当した合計 14 例を除外した 177 例（5-FU//LV 療法群 : 89 例、S-1 群 : 88 例）が有効性評価対象とされた。

ISO-5FU10 試験の主要評価項目とされた治療開始から腫瘍死までの期間を解析した結果、事前に設定した検証仮説（S-1 群に対する 5-FU//LV 療法群のハザード比の両側 95%信頼区間（以下、「CI」）の上側限界が 1.3 を超えない）を満たし、非劣性が示された（下表）。

| 治療開始から病勢進行による死亡までの期間の解析結果 | | |
|---------------------------|---------------------|-----------------|
| | 5-FU//LV 療法群 : 89 例 | S-1 群 : 88 例 |
| 腫瘍死数 (%) | 70 (77.8) | 77 (83.7) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 11.6 [8.5, 13.7] | 8.8 [7.1, 10.5] |
| ハザード比*1 [95%CI] | 0.83 [0.59, 1.17] | |
| p 値 (両側) *2 | 0.279 | |

*1 : 層別因子（原発巣の有無、Performance Status 及び腫瘍進展型）により調整した層別比例ハザードモデル、*2 : 層別 log-rank 検定（原発巣の有無、Performance Status 及び腫瘍進展型により層別）

3-2. 結腸癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（ISO-5FU11 試験＜平成 14 年 10 月～平成 18 年 2 月＞）

テガフル・ウラシル（以下、「UFT」）単独投与に対する 5-FU/l-LV 療法の有効性（無再発生存期間）の優越性を検証すること等を目的として、Dukes 分類 C の結腸癌根治度 A の患者（目標症例数：各群 325 例）を対象に非盲検無作為化比較試験が国内 64 施設で実施された。

5-FU/l-LV 療法の用法・用量は、5-FU の用量が 500mg/m² と設定された以外は承認用法・用量のとおりとされた。また、UFT の用法・用量は、テガフル 400mg/m² を 1 日 2 回経口投与後、2 日間休薬することとされた。

なお、UFT 及びホリナートカルシウム（以下、「dl-LV」）の併用療法で 5-FU/l-LV 療法と同様の有効性が期待されることが報告されて以降（J Clin Oncol 2006; 24: 2059-64）、結腸癌術後患者に対する経口抗悪性腫瘍剤の使用が増加したことに伴い、ISO-5FU11 試験への症例登録が計画時から大幅に遅延したことから、平成 17 年 2 月に ISO-5FU11 試験への新規の患者登録は終了し、また平成 18 年 2 月に試験は中止された。

ISO-5FU11 試験に組み入れられた 219 例のうち、合計 15 例（未投与例 10 例、及び GCP 又は GPMSP 不遵守例 5 例）を除外した 204 例（5-FU/l-LV 療法群：103 例、UFT 群：101 例）が安全性評価対象とされた。ISO-5FU11 試験において、5-FU/l-LV 療法群及び UFT 群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（ISO-5FU11 試験）

| | 例数 (%) | | | |
|--------------------|---------------------|------------|-------------|-----------|
| | 5-FU/l-LV 療法群：103 例 | | UFT 群：101 例 | |
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 有害事象 | 102 (99.0) | 102 (99.0) | 101 (100) | 99 (98.0) |
| Grade 3 又は 4 の有害事象 | 18 (17.5) | 13 (12.6) | 30 (29.7) | 23 (22.8) |
| Grade 5 の有害事象 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 (1.0) |
| 重篤な有害事象（死亡を除く） | 6 (5.8) | 3 (2.9) | 9 (8.9) | 2 (2.0) |
| 有害事象による投与中止例 | 7 (6.8) | 7 (6.8) | 21 (20.8) | 19 (18.8) |
| 有害事象による減量例 | 24 (23.3) | 22 (21.4) | 37 (36.6) | 36 (35.6) |
| 有害事象による休薬・投与延期例 | 43 (41.7) | 36 (35.0) | 59 (58.4) | 54 (53.5) |
| 有害事象による対症療法を要した例 | 79 (76.7) | 67 (65.0) | 71 (70.3) | 52 (51.5) |

いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象のうち、発現率が UFT 群と比較して 5-FU/l-LV 療法群で 1.5 倍以上高かった事象は、悪心（5-FU/l-LV 療法群 65.0%（67/103 例）、UFT 群 41.6%（42/101 例）、以下同順）、色素沈着障害（56.3%（58/103 例）、19.8%（20/101 例））、嘔吐（53.4%（55/103 例）、35.6%（36/101 例））、倦怠感（28.2%（29/103 例）、6.9%（7/101 例））、脱毛症（16.5%（17/103 例）、6.9%（7/101 例））及び頭痛（14.6%（15/103 例）、5.9%（6/101 例））であった。一方、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象のうち、発現率が 5-FU/l-LV 療法群と比較して UFT 群で 1.5 倍以上高かった事象は、血中ビリルビン増加（27.2%（28/103 例）、61.4%（62/101 例））、血中カリウム減少（7.8%（8/103 例）、12.9%（13/101 例））、血中カルシウム減少（1.9%（2/103 例）、12.9%（13/101 例））及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3.9%（4/103 例）、11.9%（12/101 例））であった。

また、いずれかの群で 10%以上に認められた副作用は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用（ISO-5FU11 試験）

| 器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.10.0) | 例数 (%) | | | |
|------------------------------------|---------------------|------------|-------------|------------|
| | 5-FU/l-LV 療法群：103 例 | | UFT 群：101 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 胃腸障害 | 80 (77.7) | 4 (3.9) | 65 (64.4) | 3 (3.0) |
| 下痢 | 35 (34.0) | 4 (3.9) | 32 (31.7) | 2 (2.0) |
| 悪心 | 66 (64.1) | 0 | 37 (36.6) | 2 (2.0) |
| 口内炎 | 29 (28.2) | 0 | 18 (17.8) | 0 |
| 嘔吐 | 54 (52.4) | 0 | 32 (31.7) | 2 (2.0) |
| 全身障害および投与局所様態 | 40 (38.8) | 0 | 15 (14.9) | 0 |
| 倦怠感 | 29 (28.2) | 0 | 5 (5.0) | 0 |
| 臨床検査 | 89 (86.4) | 8 (7.8) | 93 (92.1) | 20 (19.8) |
| ALT 増加 | 29 (28.2) | 1 (1.0) | 35 (34.7) | 3 (3.0) |
| AST 増加 | 33 (32.0) | 0 | 41 (40.6) | 2 (2.0) |

| 器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.10.0) | 例数 (%) | | | |
|------------------------------------|--------------------|------------|-------------|------------|
| | 5-FU//LV 療法群：103 例 | | UFT 群：101 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 血中ビリルビン増加 | 26 (25.2) | 3 (2.9) | 60 (59.4) | 10 (9.9) |
| ヘモグロビン減少 | 15 (14.6) | 0 | 10 (9.9) | 0 |
| 好中球数減少 | 49 (47.6) | 4 (3.9) | 50 (49.5) | 4 (4.0) |
| 白血球数減少 | 39 (37.9) | 1 (1.0) | 47 (46.5) | 0 |
| 血中 ALP 増加 | 15 (14.6) | 0 | 22 (21.8) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 50 (48.5) | 0 | 37 (36.6) | 1 (1.0) |
| 食欲不振 | 45 (43.7) | 0 | 34 (33.7) | 0 |
| 神経系障害 | 27 (26.2) | 0 | 17 (16.8) | 1 (1.0) |
| 頭痛 | 12 (11.7) | 0 | 4 (4.0) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 64 (2.1) | 1 (1.0) | 34 (33.7) | 0 |
| 脱毛症 | 17 (16.5) | 0 | 6 (5.9) | 0 |
| 発疹 | 15 (14.6) | 0 | 10 (9.9) | 0 |
| 色素沈着障害 | 58 (56.3) | 1 (1.0) | 20 (19.8) | 0 |

投与期間中の死亡例は、5-FU//LV 療法群では認められず、UFT 群で 1 例 2 件（死因は脳梗塞と判定）に認められた。重篤な有害事象（死亡を除く）は、5-FU//LV 療法群で 6 例 10 件、UFT 群で 9 例 16 件に認められ、このうち、5-FU//LV 療法群の 3 例 4 件（腹痛、発熱、帯状疱疹、好中球数減少）は 5-FU//LV 療法との因果関係が否定されなかった。

5-FU//LV 療法群と UFT 群の比較において、全体、Grade 別、転帰別、処置別の有害事象及び副作用発現率に大きな差は認められなかったことから、5-FU の用量を 500mg/m² に設定した 5-FU//LV 療法の安全性は許容可能であると考ええる。なお、ISO-5FU11 試験は途中で新規の患者登録が中止されたため、5-FU//LV 療法群と UFT 群の有効性を比較考察することは困難であった、と申請者は説明している。

また、申請者は、承認時の指示事項として、2 つの製造販売後試験を実施する旨とともに指示された「指示事項 3）手術不能又は進行・再発結腸癌に関する海外の比較試験の文献の調査を行い、その成績を取りまとめること。」への対応について、以下のように説明している。

平成 11 年 6 月から平成 17 年 6 月までの期間で、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に 5-FU//LV 療法が実施された海外比較臨床試験について文献調査した結果、該当する文献は抽出されなかった。この理由としては、5-FU//LV 療法から、5-FU//LV の持続静注併用療法に他の抗悪性腫瘍剤を併用する療法等の開発へ移行したためと考えられた。

機構は、ISO-5FU10 試験及び ISO-5FU11 試験結果に基づく新たな注意喚起の実施等の対応は不要と判断した。また、以上の申請者の説明を以って、承認時に指示事項とされた 2 つの製造販売後臨床試験の実施、及び結腸癌に対する本剤の比較試験成績にかかる文献調査の実施については、対応されているものと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は 836 例 1,430 件であり、その内訳は使用成績調査 543 例 865 件、製造販売後臨床試験 17 例 38 件、自発報告 276 例 527 件であった。重篤な副作用は 754 例 1,350 件であり、このうち、使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）副作用は 102 例 164 件、使用上の注意から予測できる（以下、「既知」）副作用は 719 例 1,186 件であった。また、死亡に至った副作用は 90 例 197 件であり、このうち、未知の副作用は 53 例 97 件、既知の副作用は 65 例 100 件であった。

再審査期間終了以降から平成 25 年 10 月 31 日までに機構に報告された重篤な副作用は 269 例 461 件であり、このうち、未知の副作用は 74 例 100 件、既知の副作用は 220 例 361 件であった。また、死亡に至った副作用は 33 例 65 件であり、このうち、未知の副作用は 29 例 47 件、既知の副作用は 9 例 18 件であった。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 25 年 10 月 31 日までに報告された未知の重篤な副作用のうち、5 件以上集積された事象は、播種性血管内凝固 16 件、敗血症 9 件、腸閉塞 8 件、食欲減退及び間質性肺疾患各 7 件、アシドーシス、高血糖、呼吸不全、嘔吐及び多臓器不全各 5 件であった。このうち、重大な副作用の項等において注意喚起されているものの致命的転帰の記載がないため予測不能と判断した、死亡に至った未知の副作用は、播種性血管内凝固 16 件、敗血症 9 件、間質性肺疾患 7 件であった。なお、死亡に至った既知の副作用のうち、主な事象は骨髄抑制又は下痢であった。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 25 年 10 月 31 日までに感染症報告は報告されていない。

申請者は、以上の副作用報告について、以下のように説明している。

播種性血管内凝固については、骨髄抑制及び下痢により二次的に発現した症状であると考えられ、添付文書の重大な副作用の項において注意喚起している。敗血症については、骨髄抑制による免疫低下から感染が誘発されたものと考えられ、骨髄抑制、下痢及び感染症により致命的な転帰をたどることがある旨については、添付文書の警告、禁忌及び重要な基本的注意の項において既に注意喚起済みである。間質性肺疾患については、添付文書の重大な副作用の項において注意喚起している。

上記の 3 事象以外である、腸閉塞、アシドーシス、呼吸不全、多臓器不全等についても、骨髄抑制及び下痢の悪化、原疾患や併用する他の抗悪性腫瘍剤等の本剤以外の要因による可能性が考えられることから、現時点で新たな対応は不要であると考えられる。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用報告に基づき、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告はなかった。また、再審査期間終了以降から平成 25 年 10 月 31 日までに、相互作用に関する報告が副作用症例報告として 1 件あったが、添付文書の併用注意の項にて既に注意喚起されている本剤とワルファリンカリウムとの相互作用に関する報告であった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、1991 年 3 月 9 日にイタリアで承認されて以降、平成 25 年 10 月 31 日時点において海外 19 カ国で承認されている。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 25 年 10 月 31 日までに、国内において、安全性及び有効性に関する重大な措置はなかった。

また、再審査期間中に報告された外国措置報告として、①本剤の製造施設における高圧蒸気滅菌機の機密性について問題があるとの EU 規制当局の査察結果に関する報告、②5-FU 及び dl-LV を一つの投与ポンプで同時投与した際のポート詰まりに関する報告があった。①については国内で流通していないロットであり、また②については用法・用量としてポートの使用が規定されておらず国内でポート詰まりに関する報告は集積されていないことから、特段の対応は不要である、と申請者は説明している。なお、再審査期間終了以降から平成 25 年 10 月 31 日までに報告された外国措置報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に安全性に関する研究報告は 7 件報告された。また、再審査期間終了以降から平成 25 年 10 月 31 日までに安全性に関する研究報告は 153 件報告された。これら 160 件の研究報告のうち、155 件は海外文献、5 件は国内文献に基づく報告であり、臨床試験における本剤又は dl-LV との因果関係が否定できない死亡、二次発がんの報告が主な報告内容であった。報告された主

な死因は感染症及び骨髄抑制によるものであり、本剤又は *dl*-LV の関与を完全に除外することはできないものの、①当該事象により致命的な転帰をたどるリスクについては添付文書において既に注意喚起済みであること、②集積している報告において発生傾向に大きく変化を示したという報告はなかったこと、及び③発現状況等の詳細な情報が不明であり、原疾患や併用する他の抗悪性腫瘍剤による影響も考えられることから、現時点で新たな対応は不要である、と申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告に基づき、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ－1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上