

再審査報告書

平成 31 年 4 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ゼローダ錠 300																												
有 効 成 分 名	カペシタビン																												
申 請 者 名	中外製薬株式会社																												
承 認 の 効 能 ・ 効 果 *	<ol style="list-style-type: none"> 1. 手術不能又は再発乳癌 2. 結腸癌における術後補助化学療法 3. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 4. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 																												
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。</p> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1 回用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.31 m² 未満</td> <td>900 mg</td> </tr> <tr> <td>1.31 m² 以上 1.64 m² 未満</td> <td>1,200 mg</td> </tr> <tr> <td>1.64 m² 以上</td> <td>1,500 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1 回用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.33 m² 未満</td> <td>1,500 mg</td> </tr> <tr> <td>1.33 m² 以上 1.57 m² 未満</td> <td>1,800 mg</td> </tr> <tr> <td>1.57 m² 以上 1.81 m² 未満</td> <td>2,100 mg</td> </tr> <tr> <td>1.81 m² 以上</td> <td>2,400 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>C 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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1 回用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.36 m² 未満</td> <td>1,200 mg</td> </tr> <tr> <td>1.36 m² 以上 1.66 m² 未満</td> <td>1,500 mg</td> </tr> <tr> <td>1.66 m² 以上 1.96 m² 未満</td> <td>1,800 mg</td> </tr> <tr> <td>1.96 m² 以上</td> <td>2,100 mg</td> </tr> </tbody> </table>	体表面積	1 回用量	1.31 m ² 未満	900 mg	1.31 m ² 以上 1.64 m ² 未満	1,200 mg	1.64 m ² 以上	1,500 mg	体表面積	1 回用量	1.33 m ² 未満	1,500 mg	1.33 m ² 以上 1.57 m ² 未満	1,800 mg	1.57 m ² 以上 1.81 m ² 未満	2,100 mg	1.81 m ² 以上	2,400 mg	体表面積	1 回用量	1.36 m ² 未満	1,200 mg	1.36 m ² 以上 1.66 m ² 未満	1,500 mg	1.66 m ² 以上 1.96 m ² 未満	1,800 mg	1.96 m ² 以上	2,100 mg
体表面積	1 回用量																												
1.31 m ² 未満	900 mg																												
1.31 m ² 以上 1.64 m ² 未満	1,200 mg																												
1.64 m ² 以上	1,500 mg																												
体表面積	1 回用量																												
1.33 m ² 未満	1,500 mg																												
1.33 m ² 以上 1.57 m ² 未満	1,800 mg																												
1.57 m ² 以上 1.81 m ² 未満	2,100 mg																												
1.81 m ² 以上	2,400 mg																												
体表面積	1 回用量																												
1.36 m ² 未満	1,200 mg																												
1.36 m ² 以上 1.66 m ² 未満	1,500 mg																												
1.66 m ² 以上 1.96 m ² 未満	1,800 mg																												
1.96 m ² 以上	2,100 mg																												
承 認 年 月 日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平成 15 年 4 月 16 日 2. 平成 19 年 12 月 12 日 3. 平成 21 年 9 月 18 日 4. 平成 23 年 2 月 23 日 																												
再 審 査 期 間 **	<ol style="list-style-type: none"> 1. 8 年 2. 1.の残余期間（平成 19 年 12 月 12 日～平成 23 年 4 月 15 日） 3. 1.の残余期間（平成 21 年 9 月 18 日～平成 23 年 4 月 15 日） 4. 1.の残余期間（平成 23 年 2 月 23 日～平成 23 年 4 月 15 日） 																												
承 認 条 件	<p>本薬のドキシフルリジンに対する臨床的位置付けを含め、本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした適切な市販後臨床試験を国内で実施すること。</p>																												

備 考	<p>*再審査申請後、効能・効果 4 は「胃癌」に（平成 27 年 11 月 20 日付け）、効能・効果 2、3 は「結腸・直腸癌」に変更された（平成 28 年 8 月 26 日付け）。</p> <p>**平成 19 年 4 月 1 日付けの厚生労働省医薬食品局長通知「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（薬食発第 0401001 号）により、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。</p> <p>なお、本項は再審査申請時点における効能・効果、用法・用量を記載している。</p>
--------	---

提出された資料から、本品目について、カテゴリ－1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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（別紙参照）。

また、承認条件については、試験計画時の知見を踏まえた製造販売後臨床試験により、本剤の安全性及び有効性に関する検討が実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ゼローダ錠 300（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2、3 に示す特定使用成績調査、表 4 に示す市販後臨床試験及び表 5 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における副作用等発現状況、未知の副作用、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を把握する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	「手術不能又は再発乳癌」に対して本剤を使用した患者
実施期間	平成 15 年 6 月～平成 17 年 12 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤投与開始から 6 カ月間（本剤の投与を中止した場合は、投与終了日より 1 カ月間経過時点まで）
実施施設数	309 施設
収集症例数	1,087 例
安全性解析対象症例数	1,053 例
有効性解析対象症例数	896 例
備考	

表 2 特定使用成績調査 I の概要

結腸癌術後補助化学療法	
目的	使用実態下において、DukesC 結腸癌における術後補助化学療法として本剤を使用する際の以下の把握検討を行う。 ・ 8 コース投与完遂状況 ・ 相対用量強度（本剤予定投与量に対する実投与量の割合：IDI） ・ 手足症候群の発現状況及びその他の副作用の発現状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	DukesC 結腸癌術後補助化学療法として本剤の投与を予定する患者
実施期間	平成 20 年 3 月～平成 22 年 5 月
目標症例数	2,000 例
観察期間	本剤投与開始から 8 コースの投与終了まで（本剤の投与を中止した場合は、中止時点まで）
実施施設数	375 施設
収集症例数	1,913 例
安全性解析対象症例数	1,816 例
有効性解析対象症例数	1,686 例
備考	

表 3 特定使用成績調査 II の概要

XELOX、XELOX+アバスチン	
目的	本剤+エルブラット併用療法（以下、「XELOX 療法」）、並びにこれにアバスチンを併用する本剤+エルブラット+アバスチン（以下、「XELOX+アバスチン療法」）について、以下の情報を収集、確認する。なお、XELOX 療法並びに XELOX+アバスチン療法を総称して、XELOX（+アバスチン）療法とする。 ①主要評価項目 ・ 重点調査項目（手足症候群、末梢神経症状、好中球数減少）

	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用発現状況 ・投与状況 ②副次評価項目 ・有効性
重点調査項目	手足症候群、末梢神経症状、好中球数減少
調査方法	中央登録方式
対象患者	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の患者
実施期間	平成 22 年 1 月～平成 23 年 7 月
目標症例数	296 例
観察期間	療法開始日より 12 カ月間（本剤、エルプラット、アバスチンすべての投与を中止した場合は、中止日より 1 カ月間経過時点まで）
実施施設数	116 施設
収集症例数	373 例
安全性解析対象症例数	366 例
有効性解析対象症例数	345 例
備考	

表 4 市販後臨床試験の概要

進行・再発乳癌に対する長期投与試験（JO15949）からの移行試験	
目的	<ul style="list-style-type: none"> 1) 自他覚症状及び臨床検査値の異常に基づく安全性の検討 2) 抗腫瘍効果（奏効期間）の検討
試験デザイン	中央登録方式による多施設共同オープン試験
対象患者	承認時までの進行・再発乳癌に対する長期投与試験（JO15949）で確認された本剤の効果が本試験登録時にも維持していた患者。
実施期間	平成 15 年 4 月～同年 9 月
用法・用量	1,657 mg/m ² /日を 1 日 2 回、朝・夕食後 30 分以内に経口投与する。3 週間投与 1 週間休薬を 1 コースとし投与を行う。
観察期間	平成 15 年 4 月～同年 9 月
予定症例数	設定なし
評価項目	安全性（自他覚所見、臨床検査値）、抗腫瘍効果（奏効期間）
投与症例数	1 例
安全性解析対象症例数	1 例
有効性解析対象症例数	1 例
備考	

表 5 製造販売後臨床試験の概要

進行・再発乳癌患者を対象とした本剤とドセタキセルの併用投与（A 群）及びドセタキセル、本剤の順次投与（B 群）を比較する無作為化第Ⅲ相製造販売後臨床試験	
目的	アントラサイクリン系薬剤既治療の進行・再発乳癌患者を対象に、ドセタキセル単独投与に対する本剤とドセタキセル併用投与の無増悪生存期間における優越性を検証する。
試験デザイン	中央登録方式による多施設共同並行群間比較オープン試験
対象患者	アントラサイクリン系薬剤既治療の進行・再発乳癌患者
実施期間	平成 20 年 6 月～平成 23 年 10 月
用法・用量	<p>【本剤】</p> <p>A 群：1,650 mg/m²/日を 1 日 2 回にわけて 14 日間（Day1～14）連日経口投与し、その後 7 日間（Day15～21）を休薬した。以上を 1 サイクルとし、中止基準¹⁾に該当するまでの間、3 週間ごとに繰り返した。</p>

¹⁾ 中止基準は以下のとおりとした。

- (1) 病変の増悪又は新病変の発現が認められた場合
ただし、B 群に割り付けられた症例は、ドセタキセル単剤投与による病変の増悪又は新病変の発現が認められた場合、本剤単独投与に切り替える。本剤単独投与による病変の増悪又は新病変の発現が認められた場合は本試験を中止する。
- (2) 3 週間を超える休薬もしくは投与の延期を要する副作用が発現した場合
- (3) 休薬減量基準に基づく試験中止の条件に該当した場合
- (4) 併存疾患の悪化もしくは有害事象により継続投与が困難である場合

	<p>B 群：ドセタキセル単剤治療による病態進行が確認された場合、本剤 2,500 mg/m²/日を 1 日 2 回にわけて 14 日間 (Day1~14) 連日経口投与し、その後 7 日間 (Day15~21) を休薬した。以上を 1 サイクルとし、中止基準に該当するまでの間、3 週間ごとに繰り返した。</p> <p>【ドセタキセル】</p> <p>A 群：Day1 にドセタキセル 60 mg/m² を 1 時間以上かけて点滴静注した。Day1 から Day21 を 1 サイクルとし、中止基準に該当するまでの間、3 週間ごとに繰り返した。</p> <p>B 群：Day1 にドセタキセル 70 mg/m² を 1 時間以上かけて点滴静注した。Day1 から Day21 を 1 サイクルとし、中止基準に該当するまでの間、3 週間ごとに繰り返した。</p>
観察期間	試験中止時の検査が終了した翌日から 4 週間後 (28 日後) まで。ただし、試験中止後に後治療 (化学療法、放射線療法等) が開始された場合は、後治療が開始される前日まで。
予定症例数	160 例 (各群 80 例)
評価項目	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・無増悪生存期間 (PFS) <p>【副次的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性：全生存期間 (OS)、奏効率等 ・安全性：有害事象、臨床検査値異常
投与症例数	163 例 (A 群：82 例、B 群：81 例)
安全性解析対象症例数	162 例 (A 群：82 例、B 群：80 例)
有効性解析対象症例数	156 例 (A 群：79 例、B 群：77 例)
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

本調査における副作用発現割合は 45.4% (478/1,053 例) で、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 94.2% (341/362 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用 (基本語、発現割合 3%以上) を表 6 に示すが、これらの副作用はいずれも既知の副作用であった。

表 6 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数 (発現割合%)
皮膚および皮下組織障害	296 (28.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	276 (26.2)
胃腸障害	132 (12.5)
悪心	52 (4.9)
下痢	47 (4.5)
臨床検査	96 (9.1)
白血球数減少	44 (4.2)
代謝および栄養障害	33 (3.1)
食欲減退	32 (3.0)

MedDRA/J version (13.1)

4.2 特定使用成績調査 I (結腸癌術後補助化学療法)

4.2.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 77.4% (1,406/1,816 例) であった。発現した主な副作用 (基本語、発現割合 5%以上) を表 7 に示すが、これらの副作用はいずれも既知の副作用であった。

本剤で特徴的に認められる手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合は 59.9% (1,088/1,816 例、1,459 件) で、患者背景別に手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況を検討したが、手掌・足底発赤知覚不全症候群を発現する背景として特に留意すべき要因は認められなかった。

表 7 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数 (発現割合%)
皮膚および皮下組織障害	1,126 (62.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1,088 (59.9)
胃腸障害	347 (19.1)
下痢	129 (7.1)
口内炎	117 (6.4)
臨床検査	330 (18.2)
血中ビリルビン増加	108 (5.9)

MedDRA/J version (14.1)

4.2.2 相対用量強度 (IDI)

安全性解析対象症例 1,816 例において、投与開始時の患者の身長、体重より算出した体表面積に基づいた 1 日用量を基準投与量とし、基準投与量が 8 コース投与された際の累積投与量を予定投与量として算出した。この予定投与量に対する実投与量 (累積) の割合を IDI と定義し、患者ごとに算出した。その結果、基準投与量及び累積投与量の算出が可能であった 1,778 例における全コースでの IDI は 0.74 ± 0.28 (平均値 \pm 標準偏差)、中央値は 0.83 であった (8 コースでは、IDI: 0.82 ± 0.20 、中央値: 0.85)。承認時までの臨床試験 (DukesC 結腸癌術後補助化学療法を対象とした海外第 III 相試験) における 8 コースでの IDI は 0.84 ± 0.24 、中央値は 0.93 であり、本調査 (実臨床) においても承認時までと同様に良好な IDI が維持されていると考えられた。

4.3 特定使用成績調査 II (XELOX、XELOX+アバスタチン)

4.3.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 80.1% (293/366 例) であり、承認時までの 94.2% (341/362 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用 (基本語、発現割合 5%以上) を表 8 に示すが、これらの副作用はいずれも既知の副作用であった。

表 8 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数 (発現割合%)
皮膚および皮下組織障害	177 (48.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	173 (47.3)
神経系障害	106 (29.0)
末梢性ニューロパチー	103 (28.1)
胃腸障害	124 (33.9)
下痢	68 (18.6)
悪心	46 (12.6)
口内炎	21 (5.7)

臨床検査	116 (31.7)
好中球数減少	52 (14.2)
白血球数減少	47 (12.8)
血小板数減少	46 (12.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24 (6.6)
代謝および栄養障害	47 (12.8)
食欲減退	42 (11.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	51 (13.9)
倦怠感	33 (9.0)

MedDRA/J version (14.1)

4.3.2 重点調査項目

手掌・足底発赤知覚不全症候群：手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合は 47.3% (173/366 例、191 件) で、承認時までの手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合 62.2% (225/362 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。重篤な副作用は 2 例 (2 件) であったが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

末梢性ニューロパチー：末梢性ニューロパチーの発現割合は 28.1% (103/366 例、120 件) で、承認時までの XELOX (+アバスチン) 併用療法の試験 (JO19380) における末梢性ニューロパチーの発現割合 93.8% (60/64 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。重篤な副作用は 2 例 (2 件) であったが、転帰はいずれも軽快であった。

好中球数減少：好中球数減少 (好中球減少症、顆粒球数減少を含む) の発現割合は 15.6% (57/366 例) で、承認時までの好中球数減少 (好中球減少症、顆粒球数減少を含む) の発現割合 24.0% (87/362 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。重篤な副作用は 2 例 (2 件) であったが、転帰はいずれも回復であった。

以上より、本調査の安全性解析対象症例において、重点調査項目について特段の対応が必要となるような問題は認められなかった。

4.4 市販後臨床試験

市販後臨床試験に移行した症例 (1 例) に重篤な有害事象は認められなかった。発現した有害事象 (医師記載名) は、手足症候群 (色素沈着)、腰痛、咳及び発赤 (左乳房) 各 1 件であり、特段の対応が必要となる問題は認められなかった。

4.5 製造販売後臨床試験

本試験の安全性の概要を表 9 に示す。有害事象及び副作用は両群ともに全例に認められた。また、主な有害事象 (いずれかの群で発現割合 50%以上) を表 10 に示す。本臨床試験で認められた有害事象又は副作用は、本剤又はドセタキセルでこれまでに報告されている安全性の範囲内であり、両薬剤を併用投与することで予測不能な有害事象又は副作用は認められなかった。なお、本試験治療に関連した死亡は認められなかった。

表 9 安全性の概要

	A 群 (82 例)	B 群 (80 例)	
		ドセタキセル単剤療法	本剤単剤療法
有害事象	82 例 (100%)、1,079 件	80 例 (100%)、1,021 件	80 例 (100%)、1,114 件

副作用	82例 (100%)、967件	80例 (100%)、877件	80例 (100%)、948件
死亡	27例 (32.9%)	—	35例 (43.2%)
有害事象による死亡	0	—	0
重篤な有害事象	11例 (13.4%)、13件	13例 (16.3%)、18件	17例 (21.3%)、23件
重篤な副作用	7例 (8.5%)、9件	7例 (8.8%)、10件	7例 (8.8%)、10件
ドセタキセルの投与中止に至った有害事象	43例 (52.4%)、52件	27例 (33.3%)、30件	—
本剤の投与中止に至った有害事象	15例 (18.3%)、20件	—	2例 (6.3%)、2件

表 10 主な有害事象の発現状況

有害事象名	A群 (82例)	B群 (80例)	
		ドセタキセル単剤療法	本剤単剤療法
脱毛症	62例 (75.6%)	55例 (68.8%)	55例 (68.8%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	58例 (70.7%)	19例 (23.8%)	30例 (37.5%)
好中球数減少	51例 (62.2%)	49例 (61.3%)	50例 (62.5%)
味覚異常	48例 (58.5%)	37例 (46.3%)	38例 (47.5%)
口内炎	47例 (57.3%)	32例 (40.0%)	35例 (43.8%)
食欲減退	46例 (56.1%)	43例 (53.8%)	46例 (57.5%)
爪の障害	46例 (56.1%)	36例 (45.0%)	38例 (47.5%)
悪心	43例 (52.4%)	36例 (45.0%)	40例 (50.0%)

MedDRA/J version (14.1)

4.6 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は 786 例 1,376 件であった。感染症症例の報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用症例のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない（未知）重篤な副作用は 260 例 387 件で、未知・非重篤な副作用は 427 例 587 件であった。発現した主な副作用（5 件以上）を表 11 に示す。

これら未知の副作用の症例は、本剤以外の要因として、併用薬、合併症等の影響が考えられる、あるいは詳細情報が不足している症例等であり、本剤との関連性が強く疑われる症例の集積が少ないことから、特段の対応の必要はないと考える。

表 11 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用の種類	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	総数 (件数)
合計 (件数)	387	587	974
感染症および寄生虫症	58	44	102
蜂巣炎	5	2	7
帯状疱疹	6	4	10
肺炎	6	6	12
血液およびリンパ系障害	27	11	38
播種性血管内凝固	18	0	18
溶血性貧血	6	0	6
代謝および栄養障害	18	18	36
高アンモニア血症	7	0	7
神経系障害	29	24	53
会話障害	4	3	7

振戦	0	5	5
眼障害	13	57	70
眼痛	0	10	10
眼瞼浮腫	0	5	5
視力低下	2	3	5
耳および迷路障害	3	8	11
回転性めまい	1	4	5
心臓障害	16	16	32
動悸	0	11	11
血管障害	17	40	57
ほてり	0	6	6
静脈炎	0	23	23
ショック	5	0	5
出血	4	2	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	32	45
胸水	1	13	14
胃腸障害	93	84	177
腹部膨満	1	4	5
十二指腸潰瘍	2	3	5
嚥下障害	6	2	8
胃潰瘍	2	4	6
出血性胃潰瘍	6	2	8
イレウス	8	0	8
口の感覚鈍麻	2	5	7
舌痛	0	8	8
肝胆道系障害	7	8	15
脂肪肝	0	7	7
皮膚および皮下組織障害	19	68	87
水疱	2	12	14
皮膚障害	2	5	7
皮膚びらん	0	7	7
筋骨格筋および結合組織障害	1	28	29
筋痙縮	0	5	5
筋骨格硬直	0	8	8
腎および尿路障害	21	17	38
急性腎不全	14	0	14
生殖系および乳房障害	10	22	32
びらん性龟头炎	2	4	6
一般・全身障害および投与部位の状態	14	30	44
顔面浮腫	2	8	10
歩行障害	2	7	9
臨床検査	8	62	70
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	8	8
血中トリグリセリド増加	1	5	6
C-反応性蛋白増加	0	10	10
総蛋白減少	0	11	11

MedDRA/J version (14.1)

また、再審査期間終了以降、平成 30 年 12 月 31 日までに機構に報告した副作用は 1,553 例 2,886 件で、報告件数の多い事象 (50 件以上、MedDRA/J version (21.1)) は、下痢 186 例 189 件、手掌・足底発赤知覚不全症候群 142 例 147 件、間質性肺炎疾患 89 例 90 件、好中球数減少 88 例 90 件、血小板数減少 79 例 79 件、口内炎 66 例 67 件、食欲減退 63 例 64 件、発熱性好中球減少症 56 例 56 件、播種性血管内凝固 52 例 53 件であった。これらの事象を含め、再審査期間終了以降、定期的に検討しており、新たな安全性の懸念を示す事象は認められず、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす重大な知見はなかったことから、現時点で添付文書の改訂等の新たな安全性確保措置は不要と考える。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

主治医による有効性判定 (「有効」、「無効」の 2 段階評価) における有効率は 54.4% (487/896 例) であり、本剤の一定の効果は認められていると考えられた。

5.2 特定使用成績調査 I (結腸癌術後補助化学療法)

本調査では、完遂率を有効性評価のサロゲートエンドポイントとして、投与 8 コースの完遂率を算出した。有効性解析対象症例 1,686 例における 8 コース完遂率は 73.7% (1,243/1,686 例) であった。中止の理由 (重複あり) は、有害事象による中止 254 例 (15.1%)、再発による中止 60 例 (3.6%)、転院や患者希望等の有害事象/再発以外による中止 132 例 (7.8%) であった。承認時までの試験 (DukesC 結腸癌術後補助化学療法を対象とした海外第 III 相試験) における完遂率は 83% で、本調査と大きな違いはなく、本調査 (実臨床) においても十分な完遂率が確保されたと考えられた。

5.3 特定使用成績調査 II (XELOX、XELOX+アバスタチン)

有効性解析対象症例 345 例において、主治医による Clinical Benefit の評価 (Clinical Benefit が「有」、「無」、「判定不能」の 3 区分) で、「判定不能」の 37 例を除外した際の Clinical Benefit 率は 83.8% (258/308 例) であった。本評価は主治医の主観的判断によるものであり、承認時までの臨床試験と比較することはできないが、参考までに、日本人の進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象とした第 I / II 相試験における XELOX 療法の奏効率は 66.7% (4/6 例) であった。

5.4 市販後臨床試験

市販後臨床試験に移行した症例 (1 例) の全奏効期間は 1,485 日、抗腫瘍効果は完全奏効 (CR) であった。

5.5 製造販売後臨床試験

5.5.1 主要評価項目 (無増悪生存期間 : PFS : Progression Free Survival) ²⁾

²⁾ ランダム割付けが行われた日を起算日として、病態進行 (PD) が確認されるまで又は死亡 (理由を問わない) までの期間とする。

Kaplan-Meier 法を用いて算出した PFS の中央値の結果を表 12 に示す。ドセタキセル単剤投与後に本剤に切り替える順次投与群 (B 群) に比べ、本剤+ドセタキセル併用投与群 (A 群) において PFS を有意に延長した。

表 12 PFS の中央値

評価項目	A 群 (79 例)	B 群 (77 例 : 単剤投与例)	対 B 群ハザード比 (95%信頼区間)	p 値
PFS	10.5 カ月	9.8 カ月	0.62 ^{注1)} (0.40~0.97)	0.0342 (層別 log-rank 検定)
			0.64 ^{注2)} (0.42~0.98)	0.0354 (log-rank 検定)

層別因子: 試験開始 12 カ月以上前に施行されたタキサン系薬剤による術前術後化学療法歴の有無、ホルモン療法治療歴の有無、経口フルオロウラシル治療歴の有無

注1) 層別因子で調整した場合のハザード比

注2) 層別因子で調整しない場合のハザード比

5.5.2 副次的評価項目

全生存期間 (OS : Overall Survival)³⁾ : Kaplan-Meier 法を用いて算出した A 群及び B 群の OS の中央値は、それぞれ 33.8 カ月及び 28.8 カ月で、B 群に対する A 群のハザード比は 0.89 (95%信頼区間 : 0.52~1.53) と推定され、両群間で差があるとはいえなかった。

奏効率⁴⁾ : A 群及び B 群の奏効率は、それぞれ 69.6% (55/79 例) 及び 61.0% (47/77 例) で、A 群の方が高かったが両群間で差があるとはいえなかった (p=0.3132、Fisher の直接検定)。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中において、機構に報告した外国措置報告は 6 件、研究報告は 10 件であった。それらの概要を表 13 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 13 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 外国添付文書改訂の措置報告 (3 件) : 米国添付文書 (USPI) において、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 欠損患者への投与が禁忌の項に追加されたとの情報 (平成 15 年 8 月) 等 ② 臨床試験のプロトコル変更の措置報告 (2 件) : 米国で実施されている医師主導治験における死亡例発現によるプロトコルの変更に関する情報 (平成 15 年 8 月) 等 ③ 英国における医療従事者への指針公表に関する情報 (平成 20 年 2 月)
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 遺伝子変異による副作用増加に関する研究報告 (4 件) : DPD 欠損患者へのフルオロウラシル投与による副作用増加に関する情報 (平成 17 年 11 月) 等 ② 切り替え投与による毒性発現に関する情報 (平成 20 年 8 月) ③ 筋肉減少症患者における毒性増加に関する情報 (平成 21 年 7 月) ④ 白質脳症発現、低カリウム血症発現、血栓塞栓症発現及び治療関連死に関する

3) ランダム割付けが行われた日を起算日として、死亡 (理由を問わない) までの期間とする。

4) 標的病変、非標的病変の経時的推移及び新病変の有無を画像診断により実施し、最良総合評価が完全奏効 (CR) あるいは部分奏効 (PR) と判定された症例の割合とする。

	情報 (各 1 件)
備考	

また、再審査期間終了以降、平成 30 年 12 月 31 日までに機構に報告した措置報告は 25 件、研究報告は 5 件であったが、これらの報告は、本剤の安全性プロファイルに影響がない又は国内においては既に注意喚起済みの内容等のため、現時点でこれらの報告を踏まえた添付文書の改訂等の新たな安全対策措置は不要と考える。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、承認条件（「本薬のドキシフルリジンに対する臨床的位置付けを含め、本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした適切な市販後臨床試験を国内で実施すること。」）については、試験計画時の知見を踏まえた製造販売後臨床試験により、本剤の安全性及び有効性に関する検討が実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上