

再審査報告書

令和2年2月5日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	① <u>ティーエスワン配合カプセル T20</u> ② <u>ティーエスワン配合カプセル T25</u>								
有効成分名	テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム								
申請者名	大鵬薬品工業株式会社								
承認の 効能・効果	(1) <u>胃癌</u> (2) <u>結腸・直腸癌</u> (3) <u>頭頸部癌</u> (4) <u>非小細胞肺癌</u> (5) <u>手術不能又は再発乳癌</u> (6) <u>膵癌</u> (7) <u>胆道癌</u>								
承認の 用法・用量	<p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>初回基準量 (テガフル相当量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.25 m²未満</td> <td>40 mg/回</td> </tr> <tr> <td>1.25 m²以上 ~ 1.5 m²未満</td> <td>50 mg/回</td> </tr> <tr> <td>1.5 m²以上</td> <td>60 mg/回</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を40 mg、50 mg、60 mg、75 mg/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、75 mg/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40 mg/回とする。</p>	体表面積	初回基準量 (テガフル相当量)	1.25 m ² 未満	40 mg/回	1.25 m ² 以上 ~ 1.5 m ² 未満	50 mg/回	1.5 m ² 以上	60 mg/回
体表面積	初回基準量 (テガフル相当量)								
1.25 m ² 未満	40 mg/回								
1.25 m ² 以上 ~ 1.5 m ² 未満	50 mg/回								
1.5 m ² 以上	60 mg/回								
承認年月日	(1) <u>平成11年1月25日（胃癌）</u> (2) <u>平成13年4月4日（頭頸部癌）</u> (3) <u>平成15年12月17日（結腸・直腸癌）</u> (4) <u>平成16年12月14日（非小細胞肺癌）</u> (5) <u>平成17年11月14日（手術不能又は再発乳癌）</u> (6) <u>平成18年8月10日（膵癌）</u> (7) <u>平成19年8月23日（胆道癌）</u>								
再審査期間	(1) <u>6年</u> (2) <u>(1)の残余期間（平成13年4月4日～平成17年1月24日）</u> (3) <u>(1)の残余期間（平成15年12月17日～平成17年1月24日）</u> (4) <u>(1)の残余期間（平成16年12月14日～平成17年1月24日）</u> (5) なし (6) なし (7) なし								
承認条件	<p>1. <u>提出された実施計画に基づき、適切な市販後調査（特別調査及び市販後臨床試験）を実施して本剤の血液中濃度変動の要因とその程度に関する情報及び安全性等に関してデータの収集を行い、その結果を速やかに提出すること。</u></p> <p>2. <u>結腸・直腸癌に対する本剤の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を実施すること。</u></p> <p>3. <u>非小細胞肺癌に対する本剤と白金含有抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び、安全性並びに当該併用療法の臨床的位置付けを明確にするため、非小細胞肺癌未治療例に対する標準的抗癌剤併用療法を比較対照群とし</u></p>								

	て、生存期間を主要評価項目とした第III相無作為化比較試験を実施すること。
備 考	<ul style="list-style-type: none"> ・ティーエスワンカプセル 20 及び同カプセル 25 は、「医療用配合剤及びヘパリン製剤（注射剤）の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱いについて」に係る通知（平成 20 年 9 月 22 日付け薬食審査発第 0922002 号、薬食安発第 0922002 号）に基づき、ティーエスワン配合カプセル T20 及び同配合カプセル T25 に変更された（平成 21 年 6 月 12 日）。 ・原薬販売名 [ギメスタット「大鵬」（有効成分名：ギメラシル）] 及び [オタスタットカリウム（有効成分名：オテラシルカリウム）] の再審査申請は、それぞれ平成 22 年 5 月 13 日付け及び平成 22 年 5 月 25 日付けで取り下げられた。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー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、承認時に実施が必要とされた市販後臨床試験等は、厚生労働省令で定める基準に従って収集され、作成されていないものの、これら試験の公表論文等に基づく申請者の説明を考慮し（別紙参照）、承認条件について、更なる特段の対応は必要ないと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ティーエスワン配合カプセル T20 及び同配合カプセル T25 (以下、「本剤」) 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～表 2 示す使用成績調査、表 3～表 5 に示す特別調査、表 6～表 10 に示す市販後臨床試験が実施された。結腸・直腸癌においては、市販後調査は実施していない。

表 1 使用成績調査 I の概要 (胃癌)

胃癌：使用成績調査	
目的	本剤の市販後の使用実態における、未知の副作用（特に重要な副作用について）の検出、副作用の発生状況の把握、安全性、有効性に影響を与えられとされる要因を把握し、追加の調査又は製造販売後臨床試験の必要性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	胃癌症例
実施期間	平成 11 年 2 月～平成 13 年 1 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	28 日間連日経口投与後 14 日間休薬を 1 クールとし、2 クール。
実施施設数	910 施設
収集症例数	3,873 例
安全性解析対象症例数	3,808 例
有効性解析対象症例数	2,973 例
備考	

表 2 使用成績調査 II の概要 (頭頸部癌)

頭頸部癌：使用成績調査	
目的	本剤の市販後の使用実態における、未知の副作用（特に重要な副作用について）の検出、副作用の発生状況の把握、安全性、有効性に影響を与えられとされる要因を把握し、追加の調査又は製造販売後臨床試験の必要性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	頭頸部癌症例
実施期間	平成 13 年 4 月～平成 16 年 3 月
目標症例数	300 例
観察期間	28 日間連日経口投与後 14 日間休薬を 1 クールとし、2 クール。
実施施設数	32 施設
収集症例数	377 例
安全性解析対象症例数	375 例
有効性解析対象症例数	215 例
備考	

表 3 特別調査 I の概要 (胃癌：長期使用に関する調査)

胃癌：長期使用に関する調査	
目的	本剤の市販後の使用実態における、未知の副作用（特に重要な副作用について）の検出、副作用の発生状況の把握、安全性、有効性に影響を与えられとされる要因を把握し、長期使用時の安全性及び有効性に関する問題点の確認を行うとともに、製造販売後臨床試験の必要性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	胃癌症例で本剤の使用成績調査に登録された症例で、本剤を 2 クールを越えて投与を行う予定の症例
実施期間	平成 11 年 2 月～平成 14 年 1 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	投与開始から 6 カ月後及び以降最長 2 年後まで
実施施設数	525 施設

収集症例数	1,667 例
安全性解析対象症例数	1,636 例（使用成績調査を含めた症例数：3,808 例）
有効性解析対象症例数	1,534 例（使用成績調査（中止例含む）を含めた症例数：3,093 例）
備考	

表 4 特別調査Ⅱの概要（胃癌：生存疫学調査）

胃癌：生存疫学調査	
目的	使用成績調査に登録された症例で投与開始1年以内に投与が中止され、使用成績調査あるいは特別調査（長期継続）において投与中止で生存中とされた症例を対象としてその後の転帰を追跡調査し、本剤が生存に与える影響を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	胃癌で本剤の使用成績調査に登録された症例で投与開始1年以内に投与が中止され、使用成績調査あるいは特別踏査（長期継続）において投与中止で生存中とされた症例
実施期間	平成14年2月～平成14年11月
目標症例数	1,500 例
実施施設数	461 施設
収集症例数	1,380 例
安全性解析対象症例数	安全性評価は行わない
有効性解析対象症例数	3,801 例 ^{**}
備考	^{**} ：使用成績調査及び長期特別調査と合算

表 5 特別調査Ⅲの概要（頭頸部癌：術後の安全性）

頭頸部癌：術後の安全性	
目的	使用成績調査症例において術前化学療法として投与された症例を対象に、本剤が手術後の安全性に及ぼす可能性について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	頭頸部癌で本剤の使用成績調査に登録された症例の中で、術前化学療法として投与された症例
実施期間	平成13年10月～平成16年9月
目標症例数	30 例程度
観察期間	使用成績調査票における最終投薬日の6カ月後（手術施行3カ月以内の場合は、その経過後）
実施施設数	9 施設
収集症例数	41 例
安全性解析対象症例数	41 例
有効性解析対象症例数	有効性評価は行わない
備考	

表 6 市販後臨床試験Ⅰの概要（胃癌：CDDP¹⁾ 併用 Phase I / II 試験の検討）

進行胃癌患者を対象とした本剤と CDDP 併用療法の検討（Phase I / II 試験）	
目的	進行胃癌患者に対する本剤と CDDP の併用療法における、CDDP の最大耐用量及び推奨用量を推定し（Step1）、推奨用量における奏効率を推定する（Step2）。
試験デザイン	中央登録方式、非盲検オープン試験、探索的試験、臨床薬理試験
対象患者	進行（切除不能又は再発）胃癌患者
実施期間	平成11年4月～平成13年2月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	Step1：本剤は体表面積に合わせた承認規定の用法用量で一定量とし、1日2回（朝、夕食後）経口投与する。本剤21日間投与後14日間休薬し、CDDP（LEVEL1：60 mg/m ² 、LEVEL2：70 mg/m ² 、LEVEL3：80 mg/m ² ）を本剤投与開始後8日目に投与する（1コース）。病態の明かな進行為認められない限り、2コース以上6コースまで投与する。 Step2：Step1で推定されたCDDPの推奨用量で、本剤と併用する。2コース以上6コースまでとする。
観察期間	1年10カ月
予定症例数	Step1：1 level 3例とし、臨界毒性が1～2例に認められた場合は3例追加する。また、推奨用量においては6例実施する。 Step2：21例（Step1で推奨用量に登録された症例を含む）
評価項目	Step1：最大耐用量 ^{**} 及び推奨用量の推定、安全性

¹⁾ CDDP：シスプラチン

	Step2：推奨用量における奏効率の推定、安全性
投与症例数	25例
安全性解析対象症例数	25例
有効性解析対象症例数	25例
備考	<p>*：Grade4の白血球減少や好中球減少などの事象が発現した投与量を最大耐用量とし、最大耐用量が1コース目に発現した場合、あるいは最初の投薬後の延べ休薬期間が18日以上となった場合を臨界毒性とした。</p> <p>・British Journal of Cancer 89: 2207-2212. 2003</p>

表7 市販後臨床試験Ⅱの概要（胃癌：本剤単独／本剤＋CDDP併用比較試験）

切除不能又は再発胃癌に対する本剤単独療法／本剤＋CDDP併用療法による比較試験	
目的	進行（切除不能／再発）胃癌患者を対象として、本剤単独療法を対照とし、本剤＋CDDP併用療法の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無作為化群間比較試験、非盲検比較試験
対象患者	進行（切除不能／再発）胃癌
実施期間	平成14年3月～平成18年11月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	<p>本剤単独群：本剤は体表面積に合わせた承認規定の用法用量で、朝夕食後の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コースとして4コースまでを観察する。</p> <p>本剤＋CDDP併用群：本剤は体表面積に合わせた承認規定の用法用量で、朝夕食後の1日2回、21日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。CDDPを本剤投与開始から8日目に60mg/m²静注する。5コースまでを観察期間とする。</p>
観察期間	4年8カ月
予定症例数	各治療群150例（計300例）
評価項目	生存期間 ^{*1} 、抗腫瘍効果、奏効率、治療成功期間（TTF） ^{*2} 、安全性
投与症例数	305例
安全性解析対象症例数	298例（本剤群：150例、本剤＋CDDP併用療法群：148例）
有効性解析対象症例数	298例（本剤群：150例、本剤＋CDDP併用療法群：148例）
備考	<p>^{*1}：登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡までを生存期間とする。</p> <p>^{*2}：登録日を起算日とし、試験としての治療観察期間内で計画時に定義した治療の中止決定日のうち、最も早い日までを治療成功期間とする。</p> <p>・Lancet Oncology 9:215-221. 2008</p>

表8 市販後臨床試験Ⅲの概要（胃癌：術後補助化学療法としての安全性の検討）

胃癌：術後補助化学療法としての安全性の検討	
目的	手術的根治度Bの手術を受けた胃癌症例を対象として、本剤を術後10日前後（五分粥を摂取できるようになった時点）～4週目より用法用量にしたがって投与を開始した場合の8コース（48週）投与までの完遂性について探索的に検討する。（胃癌術後補助化学療法比較試験のパイロット試験）
試験デザイン	非盲検オープン試験、探索的試験
対象患者	手術的根治度Bの手術を受けた胃癌症例
実施期間	平成11年11月～平成13年10月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	本剤は体表面積に合わせた承認規定の用法用量で、朝夕食後の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コースとして再発が認められない限り8コースまで投与を繰り返す。
観察期間	1年11カ月
予定症例数	55例
評価項目	8コース（48週）投与完遂性、安全性
投与症例数	41例
安全性解析対象症例数	41例
有効性解析対象症例数	35例
備考	・Gastric Cancer 7:104-109. 2004

表9 市販後臨床試験の概要Ⅳ（胃癌：術後補助化学療法比較試験）

胃癌：術後補助化学療法比較試験	
目的	治療手術を受けたStageⅡ（ただし、T1を除く）、ⅢA又はⅢBの胃癌症例を対象として、手術単独に対する本剤を用いた術後補助化学療法の有用性について検証する。
試験デザイン	中央登録方式 対照群〔手術単独（手術後5年間の経過観察を行う）〕及び試験群（手術＋本剤投与）の非盲検無作為化比較試験

対象患者	組織学的に胃癌であることが確認された症例
実施期間	平成 13 年 10 月～平成 18 年 6 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	対照群：手術単独（経過観察のみ） 試験群：手術及び本剤投与 本剤の投与は手術後 45 日以内より 1 年後まで、体表面積に合わせた承認規定の用法用量で、朝夕食後の 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 コースとして繰り返す。
観察期間	手術後 5 年まで
予定症例数	各治療群 500 例（計 1,000 例）
評価項目	生存期間 ^{*1} 、健存期間 ^{*2} 、術後本剤投与の安全性
投与症例数	1,059 例
安全性解析対象症例数	1,043 例（本剤群：517 例、対照群：526 例）
有効性解析対象症例数	1,059 例（本剤群：529 例、対照群：530 例）
備考	^{*1} ：生存期間は手術から死亡までの期間とする。 ^{*2} ：健存期間は手術から再発確認までの期間とする。ただし、無再発で死亡した症例については、死亡日までの期間とする。 ・New England Journal of Medicine 357. 1810-1820. 2007

表 10 市販後臨床試験 V の概要（頭頸部癌：CDDP 併用 Phase I / II 試験の検討）

頭頸部癌を対象とした本剤と CDDP 併用療法の検討	
目的	頭頸部癌患者に対する本剤と CDDP の併用療法における、CDDP の最大耐用量 [*] 及び推奨用量を推定し（Step1）、推奨用量における奏効率を推定する（Step2）。
試験デザイン	中央登録方式、非盲検オープン試験、探索的試験、臨床薬理試験
対象患者	頭頸部悪性腫瘍であることが組織診又は細胞診にて確認された症例（甲状腺癌を除く）
実施期間	平成 14 年 7 月～平成 16 年 9 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	Step1：本剤は体表面積に合わせた承認規定の用法用量で一定量とし、14 日間投与後 14 日間休薬を行い（1 コース）、CDDP（LEVEL 1：60 mg/m ² 、LEVEL 2：70mg/m ² ）を本剤投与開始から 8 日目に投与する。投与コース上限は 4 コースまでとする。 Step2：Step1 で推定された CDDP の推奨用量で、本剤と併用する。投与コース上限は 6 コースまでとする。
観察期間	2 年 2 カ月
予定症例数	Step1：1 Level 3 例とし、用量制限毒性が 1～2 例に認められた場合は 3 例追加する。推奨投与量においては 6 例実施する。 Step2：28 例
評価項目	Step1：最大耐用量及び推奨用量の推定、安全性 Step2：推奨用量における奏効率の推定、生存期間、安全性
投与症例数	38 例
安全性解析対象症例数	38 例
有効性解析対象症例数	38 例
備考	[*] ：Grade4 の白血球数減少や好中球減少などの事象が発現した投与量、あるいは最初の投薬後の休止及び休薬期間の総日数が 21 日を超えた場合の投与量を最大耐用量とした。 ・Japanese Journal of Clinical Oncology 40: 214-221. 2010

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 I（胃癌）及び使用成績調査 II（頭頸部癌）

胃癌の調査及び頭頸部癌の調査における副作用発現割合及び主な副作用²⁾は表 11 のとおりであった。承認時までの臨床試験（追加の効能取得を含む）における単独投与時の副作用発現割合

²⁾ 胃癌及び頭頸部癌の使用成績調査全体で、7.0%以上みられた副作用事象を表にまとめたもの

87.2% (504/578 例) と同程度であり、副作用の種類も同様であった。また、NCI-CTC 基準³⁾ Grade3 以上の副作用発現割合は胃癌 25.0% (952/3,808 例)、頭頸部癌 21.9% (82/375 例) であり、承認時までの単独投与時 22.5% (130/578 例) と同程度であった。

表 11 使用成績調査 I 及び II における副作用発現状況

項目	全体	胃癌	頭頸部癌
調査症例数	4,183	3,808	375
副作用発現症例数	3,106	2,831	275
副作用発現件数	11,090	10,219	871
副作用発現割合	74.3%	74.3%	73.3%
副作用の種類	副作用発現数 (発現割合%)		
血液およびリンパ系障害	629 (15.0%)	615 (16.2%)	14 (3.7%)
貧血	611 (14.6%)	600 (15.8%)	11 (2.9%)
代謝および栄養障害	1,129 (27.0%)	1,008 (26.5%)	121 (32.3%)
食欲不振	1,125 (26.9%)	1,004 (26.4%)	121 (32.3%)
胃腸障害	1,482 (35.4%)	1,373 (36.1%)	109 (29.1%)
下痢	660 (15.8%)	629 (16.5%)	31 (8.3%)
口内炎	532 (12.7%)	476 (12.5%)	56 (14.9%)
悪心	414 (9.9%)	387 (10.2%)	27 (7.2%)
嘔吐	368 (8.8%)	347 (9.1%)	21 (5.6%)
皮膚および皮下組織障害	853 (20.4%)	803 (21.1%)	50 (13.3%)
色素沈着障害	581 (13.9%)	557 (14.6%)	24 (6.4%)
発疹	354 (8.5%)	321 (8.4%)	33 (8.8%)
全身障害および投与局所様態	791 (18.9%)	711 (17.7%)	80 (21.3%)
倦怠感	742 (17.7%)	666 (17.5%)	76 (20.3%)
臨床検査	2,007 (48.0%)	1,826 (48.0%)	181 (48.3%)
白血球数減少	1,083 (25.9%)	991 (26.0%)	92 (24.5%)
好中球数減少	865 (20.7%)	810 (21.3%)	55 (14.7%)
ヘモグロビン減少	401 (9.6%)	343 (9.0%)	58 (15.5%)
赤血球数減少	358 (8.6%)	310 (8.1%)	48 (12.8%)
血小板数減少	349 (8.3%)	317 (8.3%)	32 (8.5%)
血中ビリルビン増加	313 (7.5%)	267 (7.0%)	46 (12.3%)

MedDRA/J version (7.1)

4.2 特別調査 I (胃癌：長期使用に関する調査)

使用成績調査時 (2 クールまで) と、本調査時 (3 クール以降) の副作用について比較した。本調査時に新規に発現した重篤な副作用の発現状況は表 12 のとおりであった。

副作用が最初に認められた投与クルールの副作用発現割合は、1 クール目 66.5% (2,534/3,808 例)、2 クール目 10.7% (297/2,788 例)、3 クール目 5.9% (96/1,636 例)、4 クール目 3.5% (42/1,204 例) であった。1 クール目の副作用発現割合は全体の 84.2% (2,534/3,010 例) を占め、多くの副作用は 2 クールまでに発現したが、3 クール以降に新規に発現した副作用もあった。また、2 クールまでに発現した副作用の中で、3 クール以降において Grade が悪化した副作用もあったことから、投与期間中は新規の副作用の発現及び Grade の変化に注意する必要があると考えた。本結果は本剤の適正使用情報として、医薬情報担当者 (以下、「MR」) を通して医療機関へ情報提供し、注意喚起を行った。

表 12 特別調査 (胃癌：長期使用に関する調査) における副作用発現状況

副作用名 (3 クール以降に新規に発現した重篤な副作用)	発現件数
良性・悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	—
リンパ腫	1

³⁾ NCI-CTC 基準：National cancer institute-common toxicity criteria

外陰部ペーজেット病	1
血液およびリンパ系障害	—
貧血	3
代謝および栄養障害	—
食欲不振	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—
嚥下性肺炎	1
胃腸障害	—
口内炎	2
吐血	1
肝胆道系障害	—
肝不全	1
皮膚および皮下組織障害	—
発疹	1
全身障害および投与局所様態	—
倦怠感	2
死亡	3
臨床検査	—
白血球数減少	1
好中球数減少	2
血中ビリルビン増加	3
ヘモグロビン減少	2
血中アルカリホスファターゼ増加	1
血小板数減少	2
血中尿素増加	1

MedDRA/J version (7.1)

4.3 特別調査Ⅱ（胃癌：生存疫学調査）

本調査においては、安全性の評価はしていない。

4.4 特別調査Ⅲ（頭頸部癌：術後の安全性）

術後合併症は41例中5例に認められ、その内訳は創感染2例、瘻孔2例、気管部分壊死1例であり、いずれも転帰は回復であった。創感染の2症例は本剤との因果関係が否定されず、未知の副作用として取り扱った。いずれも術後の偶発的併発による可能性が高いと考え、本剤との因果関係は「多分関係なし」と評価した。有害事象の発現により手術が中止になった症例はなかった。

以上の結果より、本剤は頭頸部癌の術前化学療法に対して安全性の観点から問題はないと考えた。

4.5 市販後臨床試験Ⅰ（胃癌：CDDP 併用 Phase I / II 試験の検討）

4.5.1 第1ステップ（全コース終了後）における安全性の結果（12例）

レベル1（CDDP 60 mg/m²）の1コース終了時点においては、6例中1例で白血球数減少（Grade2）及び好中球数減少（Grade3）を認め、次コースまでの延べ休薬期間が18日以上となり臨界毒性と判断された。その他、Grade2以上の副作用は1例に食欲不振が認められたのみであった。

レベル2（CDDP 70 mg/m²）の1コース終了時点においては、6例中1例に好中球数減少（Grade4）、もう1例に白血球数減少、好中球数減少、大腸炎や倦怠感（Grade3）、食欲不振（Grade4）が認められた。この2例が臨界毒性と判断された。

4.5.2 第2ステップ（全コース終了後）における安全性の結果 [19例（第1ステップ6例を含む）]

本剤と第1ステップの結果を踏まえ決定されたCDDPの推奨用量60 mg/m²が投与された症例において、副作用発現割合は94.7%（18/19例）であり、Grade3及び4の副作用はそれぞれ31.6%（6/19例）、10.5%（2/19例）であった。Grade3の副作用としては、ヘモグロビン減少3件、赤血

球数減少、ヘマトクリット減少及び好中球数減少各 2 件、白血球数減少、血中ブドウ糖増加、食欲不振、悪心、嘔吐及び下痢各 1 件認められた。Grade4 の副作用は好中球数減少及び食欲不振各 1 件認められた。

本剤単独投与と比較すると本剤+CDDP (60 mg/m²) 併用療法において副作用の発現頻度と重篤度は増加したが、コース全体での投与完遂率は 95%以上であり、また副作用による中止例は認められなかった。以上の結果より、状況に応じた対処を行うことで治療の継続が可能であり、本剤+CDDP (60 mg/m²) 併用療法は忍容し得るものと考えた。

4.6 市販後臨床試験Ⅱ（胃癌：本剤単独／本剤+CDDP 併用比較試験）（各 150 例）

本剤単独群と本剤+CDDP 併用療法群の副作用発現割合及び Grade1 以上の主な副作用⁴⁾ は、表 13 のとおりであった。両群における Grade3 以上の主な副作用は、白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、悪心及び食欲不振が認められ、いずれも本剤+CDDP 併用療法群において高かった。

また、CDDP による腎機能障害等により、本剤+CDDP 併用療法群では排泄機能が低下する恐れがあるため、腎機能障害とその他の副作用との関係について解析した結果、本剤+CDDP 併用療法群は本剤群に比べて血中クレアニチン増加の発現率が高く、Grade3 以上の副作用のうち、白血球数減少、ヘモグロビン減少、好中球数減少や食欲不振等の発現割合も高かった。腎機能障害に関連する副作用が認められた場合には、骨髄抑制や消化器毒性に十分注意する必要があると考えた。本結果は本剤の安全性情報として、MR を通じて医療機関に情報提供し、注意喚起を行った。

以上の結果より、本剤単独群に比べて本剤+CDDP 併用群の副作用発現割合は高いが、腎機能障害に関連する副作用、骨髄抑制や消化器毒性に十分注意をして治療を行うことで、忍容可能な治療法であると考えた。

表 13 市販後臨床試験Ⅱ（胃癌：本剤単独／本剤+CDDP 併用比較試験）の副作用発現状況^{*}

項目	本剤単独群	本剤+CDDP 併用療法群
症例数	150 例	148 例
副作用発現割合 (%)	92.7 (139/150 例)	97.3 (144/148 例)
副作用名	各副作用発現割合 (%)	各副作用発現割合 (%)
眼障害	25 (16.7)	29 (19.6)
流涙増加	24 (16.0)	26 (17.6)
胃腸障害	83 (55.3)	121 (81.8)
下痢	34 (22.7)	51 (34.5)
悪心	39 (26.0)	99 (66.9)
口内炎	32 (21.3)	43 (29.1)
嘔吐	21 (14.0)	54 (36.5)
全身障害および投与局所様態	50 (33.3)	87 (58.8)
疲労	49 (32.7)	84 (56.8)
代謝および栄養障害	56 (37.3)	108 (73.0)
食欲不振	55 (36.7)	107 (72.3)
神経系障害	33 (22.0)	56 (37.8)
味覚異常	31 (20.7)	47 (31.8)
皮膚および皮下組織障害	80 (53.3)	72 (48.6)
皮膚反応	18 (12.0)	14 (9.5)

⁴⁾ 本剤単独群あるいは本剤+CDDP 併用療法群のどちらかの群で、副作用発現割合が 10%以上の事象について表にまとめたもの（全コース対象）。

色素沈着障害	60 (40.0)	53 (35.8)
剥脱性発疹	28 (18.7)	32 (21.6)
臨床検査	109 (72.7)	134 (90.5)
アミン・アミノトランスフェラーゼ ^a 増加	14 (9.3)	18 (12.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ^a 増加	17 (11.3)	15 (10.1)
血中アルブミン減少	11 (7.3)	21 (14.2)
血中ビリルビン増加	30 (20.0)	36 (24.3)
血中クレアチニン増加	3 (2.0)	32 (21.6)
ヘモグロビン減少	49 (32.7)	100 (67.6)
好中球数減少	63 (42.0)	110 (74.3)
血小板数減少	27 (18.0)	72 (48.6)
白血球数減少	57 (38.0)	104 (70.3)
尿中蛋白陽性	8 (5.3)	21 (14.2)
体重減少	13 (8.7)	30 (20.3)

*SOC：発現例数、PT：発現件数

MedDRA/J version (7.1)

4.7 市販後臨床試験Ⅲ（胃癌：術後補助化学療法としての安全性の検討）（41例）

治験時や使用成績調査時（表 11）と比較すると全般的に副作用発現割合は高く、30%以上の症例にみられた副作用は表 14 に示すとおりであったが、Grade4（重篤）の副作用はなかった。本剤投与開始 48 週以内に 8 コース目に入った症例は約半数 48.6%であり、試験期間中に再発により治療中止となった 7 例を除いた 8 コース投与症例率は 60.7%であった。本試験に登録された 41 例のうち、手術による胃全摘例が 54.3%（19/35 例）を占めており、進行した症例が多く登録されていたため、副作用が高かった理由として、手術及び胃切除の影響が考えられた。

本剤の術後 1 年間の投与完遂性については、再発による投与中止を除くと 2 コース以降の中止例は 4 例であり、各コースの服薬日数、服薬量も規定の 90%程度のコンプライアンスが保たれていることから、問題ないと考えた。

表 14 特別調査（胃癌：術後補助化学療法としての安全性の検討）における副作用発現状況

副作用名	発現件数 (発現割合%)
代謝および栄養障害 食欲不振	28 (68.3%)
胃腸障害 下痢 悪心 口内炎	24 (58.5%) 21 (51.2%) 21 (51.2%)
皮膚および皮下組織障害 色素沈着障害 発疹	19 (46.3%) 13 (31.7%)
全身障害および投与局所様態 倦怠感	25 (61.0%)
臨床検査 好中球数減少 白血球数減少 血中ビリルビン増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ^a 増加 ヘモグロビン減少 体重減少 赤血球数減少	35 (85.4%) 31 (75.6%) 22 (53.7%) 17 (41.5%) 17 (41.5%) 16 (39.0%) 14 (34.1%)

MedDRA/J version (7.1)

4.8 市販後臨床試験Ⅳ（胃癌：術後補助化学療法比較試験）（各 500 例）

Grade1 以上の主な副作用発現状況及び有害事象⁵⁾は、表 15 のとおりであった。本試験と同時期に実施した市販後臨床試験Ⅱ（胃癌：本剤単独／本剤＋CDDP 併用比較試験）と発現事象や発現

⁵⁾ 本剤群の副作用発現割合が 5%以上の事象について表にまとめたもの

割合に大きな差はなかった。本試験においても、対照群よりも本剤群の副作用発現割合が高いが、術後使用及び長期投与の影響ではなく、胃癌手術による影響と考えた。

以上の結果より、本剤群で特に問題となる重篤な事象は認められず、得られた安全性結果から本剤の術後投与は問題ないと考えた。

表 15 市販後臨床試験Ⅳ（胃癌：術後補助化学療法比較試験）における副作用及び有害事象発現状況*

項目	副作用発現状況		有害事象発現状況	
	本剤群	本剤群	本剤群	対照群
解析症例数	517 例		517 例	
副作用/有害事象発現割合 (Grade1 以上)	95.6% (494/517 例)		100% (517/517 例)	
副作用発現割合 (Grade3 以上)	19.1% (99/517 例)		—	
副作用名/有害事象名	発現例数 (発現割合%)	発現例数 (発現割合%)	発現例数 (発現割合%)	発現例数 (発現割合%)
眼障害	59 (11.4)	82 (15.9)	7 (1.3)	
流涙増加	37 (7.2)	43 (8.3)	0	
胃腸障害	342 (66.2)	439 (84.9)	232 (44.1)	
下痢	223 (43.1)	309 (59.8)	97 (18.4)	
悪心	174 (33.7)	202 (39.1)	53 (10.1)	
口内炎	147 (28.4)	166 (32.1)	18 (3.4)	
嘔吐	75 (14.5)	117 (22.6)	58 (11.0)	
全身障害および投与局所様態	241 (46.6)	327 (63.2)	108 (20.5)	
疲労	234 (45.3)	305 (59.0)	95 (18.1)	
代謝および栄養障害	271 (52.4)	325 (62.9)	95 (18.1)	
食欲不振	270 (52.2)	316 (61.1)	83 (15.8)	
神経系障害	86 (16.6)	156 (30.2)	35 (6.7)	
味覚異常	63 (12.2)	68 (13.2)	5 (1.0)	
皮膚および皮下組織障害	284 (54.9)	320 (61.9)	31 (5.9)	
発疹	119 (23.0)	168 (32.5)	12 (2.3)	
色素沈着障害	229 (44.3)	241 (46.6)	2 (0.4)	
臨床検査	379 (73.3)	507 (98.1)	472 (89.7)	
白血球数減少	61 (11.8)	307 (59.4)	127 (24.1)	
好中球数減少	264 (51.1)	62 (12.0)	2 (0.4)	
血中ビリルビン増加	123 (23.8)	238 (46.0)	59 (11.2)	
血小板数減少	96 (18.6)	134 (25.9)	36 (6.8)	
ヘモグロビン減少	215 (41.6)	466 (90.1)	379 (72.1)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	111 (21.5)	232 (44.9)	225 (42.8)	
アレン・アミノトランスフェラーゼ増加	105 (20.3)	224 (43.4)	226 (43.0)	

*SOC 及び PT は症例数

MedDRA/J version (7.1)

4.9 市販後臨床試験Ⅴ（頭頸部癌：CDDP 併用 Phase I / II 試験の検討）

4.9.1 第 1 ステップ（Phase I）（10 例）

レベル 1（CDDP 60 mg/m²）では DLT⁶⁾ は認められず、レベル 2（CDDP 70 mg/m²）で Grade3 の疲労及び下痢各 1 件を認めた。

4.9.2 第 2 ステップ（Phase II）[28 例（第 1 ステップ 10 例を含む）]

本剤と第 1 ステップの結果を踏まえ決定された CDDP の推奨用量 70 mg/m² が投与された症例において、全例（28 例）で副作用を認め、Grade3 及び 4 の副作用はそれぞれ 25.0%（7/28 例）、14.3%（4/28 例）であった。Grade3 以上の副作用は、食欲不振 5 件、悪心、白血球数減少及び血中ナトリウム減少各 4 件、血小板数減少、赤血球数減少及び好中球数減少各 3 件、ヘモグロビン減

⁶⁾ Dose Limiting Toxicity（最大耐用量）

少、疲労及び肺炎各 2 件であった。試験期間中に死亡例 1 例を認めたが、食欲不振、白血球数減少及び血小板数減少の出現後に、肺炎を併発し敗血症によるショックにて死亡したと考えられる症例であった。

頭頸部癌に対する本剤+CDDP (70 mg/m²) 併用療法の副作用発現割合を胃癌、肺癌の推奨投与スケジュール (CDDP : 60 mg/m²、本剤 : 3 週間投与) と比較すると副作用の種類と発現頻度はほぼ同等であり、本剤+CDDP (70 mg/m²) 併用療法の安全性は容認できるものと判断した。

4.10 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した副作用は 1,555 例 3,031 件で、重篤な副作用は 1,379 例 2,755 件であった。重篤な副作用の内訳は、未知・重篤 246 件、既知・重篤 2,509 件であった。感染症報告はなかった。再審査期間中に、警告欄及び重大な副作用欄に「重篤な肝障害」(平成 11 年 12 月)、「劇症肝炎等の重篤な肝障害」(平成 12 年 3 月) 等の追記を行った。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 285 事象あった。最も多く発現した副作用は体重減少 65 件、以下、血中アルブミン減少 58 件、血中ナトリウム減少 47 件、血中カリウム増加 40 件、尿中ウロビリルン陽性 29 件、血中カリウム減少 29 件、単球数増加 25 件、血中カルシウム減少 18 件、高カリウム血症 15 件の順であった。本剤による因果関係は否定できないが、癌の進行に伴い発現する事象と考えられること、あるいは併用薬剤シスプラチンのハイドレーション等の影響から発現した事象と推測される事象が多いことから、これらの事象に対して本剤の因果関係は明確ではないと評価し、使用上の注意への新たなる追記は必要ないと考えた。その他の重篤な副作用あるいは未知・非重篤な副作用については各副作用症状と本剤との因果関係が明確でなく、さらなる症例の集積が必要と思われた。今後も適正使用情報の収集に努め、随時、評価・検討を行い、本剤の安全性確保を図ることとする。

再審査期間終了以降 (平成 17 年 1 月～平成 31 年 4 月) の副作用及び感染症報告において、機構に報告した重篤な副作用は、4,779 例 8,236 件であった。当該期間の副作用集積状況を踏まえ、本剤の安全対策として、添付文書の重大な副作用の欄に「播種性血管内凝固症候群」、「急性睪炎、横紋筋融解症」(平成 17 年 2 月、同年 11 月)、「心不全」(平成 21 年 9 月)、「心筋梗塞、狭心症、不整脈等」(平成 22 年 7 月) や「劇症肝炎等の重篤な肝障害」(平成 25 年 6 月) 等の追記を行った。なお、当該期間の感染症報告はなかった。今後も適正使用情報の収集に努め、随時、評価・検討を行い、本剤の安全性の確保に努めて行くこととする。

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 I (胃癌) 及び使用成績調査 II (頭頸部癌)

有効性は、胃癌取扱い規約「胃癌の薬物治療・放射線治療の記載 (12 版)」及び頭頸部癌取扱い規約「治療効果判定基準 (2 版)」を参考に判断し、使用実態下で実施される使用成績調査のため

効果持続期間は考慮せず、著効・有効・不変・進行の4段階で医師が評価した。

本調査における有効率⁷⁾は表16のとおりである。

胃癌の使用成績調査の有効率(著効+有効)は、治験時(胃癌)の奏効率⁸⁾(CR+PR)46.5%(60/129例)よりも低かった。治験時の選択基準による患者選定や患者背景が影響したものと考えた。

頭頸部癌の使用成績調査の有効率(著効+有効)は、治験時(頭頸部癌)の奏効率(CR+PR)36.7%(29/79例)と大きな差はなかった。なお、放射線併用有無の有効率は、有り88.7%(55/62例)、なし30.1%(46/153例)であり、放射線併用は有効性に影響を及ぼす要因と考えられた。

表16 使用成績調査I(胃癌及び頭頸部癌)における有効率

調査名等	解析症例数	著効 (例数)	有効 (例数)	不変 (例数)	進行 (例数)	有効率 (著効+有効)
胃癌の 使用成績調査	2,973	56	685	1,203	1,029	24.9%
頭頸部癌の 使用成績調査	215	45	56	81	33	47.0%

5.2 特別調査I(胃癌:長期使用に関する調査)

抗悪性腫瘍剤の有効性判定は、最終的には症状が悪化して腫瘍死する経過を辿る症例がほとんどであることから、最終判定ではなく、治療期間中の最高の効果判定を採用した。

使用成績調査時の調査票を含めた最高値の有効性判定の結果は表17のとおりであった。使用成績調査の有効率24.9%と比較して高かった理由は、一般的に有効と判断した場合には投与を継続し、無効と判断した場合には投与を短期間で中止することから、3クール以上投与継続した特別調査において有効率が高かったと考えた。

表17 特別調査時の有効性の評価

著効 (例数)	有効 (例数)	不変 (例数)	進行 (例数)	有効率 (著効+有効)
70	559	690	215	41.0%

5.3 特別調査II(胃癌:生存疫学調査)

1年生存率判明率は92.7%(3,522/3,801例)であった。Kaplan-Meier法による生存曲線(生存率)より、生存期間の中央値(Median Survival Time:以下「MST」という。)は、8.3[95%信頼区間:8.0,8.6]カ月、1年生存率は33.3%であった。承認時の後期臨床第II相試験の中央値244日(8.0カ月)、1年生存率36.6%と同様な結果であった。

5.4 特別調査III(頭頸部癌:術後の安全性)

本調査においては、有効性の評価はしていない。

5.5 市販後臨床試験I(胃癌:CDDP併用Phase I/II試験の検討)

有効性は、抗腫瘍効果として、「胃癌取扱い規約(改訂12版)」に従い、測定又は評価可能病変

⁷⁾ 有効率は、評価不能症例を除いた例数に対する「著効+有効」症例数の割合とした。

⁸⁾ CR: Complete Response(完全奏効)、PR: Partial Response(部分奏効)、NC: No Change(不変)、PD: Progressive Disease(進行)の評価について、奏効率(%) = (CR症例数+PR症例数) / 有効性解析対象症例数 × 100としたもの

別（部位別）の奏効度⁹⁾を評価した。

5.5.1 第1ステップ（Phase I）

適格例 25 例における本剤の抗腫瘍効果は、奏効率（CR+PR）76.0[95%信頼区間：54.9,90.6]%（19/25 例）であった。

5.5.2 第2ステップ（Phase II）

CDDP の推奨用量 60 mg/m²における本剤の奏効率は 76.0[95%信頼区間：48.8,90.9]%（14/19 例）であった。

5.6 市販後臨床試験Ⅱ（胃癌：本剤単独／CDDP 併用比較試験）

生存期間について、生存曲線（Kaplan-Meier 法）から求めた結果は、表 18 のとおりであった。生存期間の中央値（MST）は、本剤+CDDP 併用療法群で生存期間の延長が示された（Logrank 検定、P=0.0366）。治療成功期間（TTF）は、本剤+CDDP 併用療法群で TTF の延長が示された（Logrank 検定、P=0.0089）。

また、測定可能病変を有する抗腫瘍効果評価症例（RECIST 評価対象症例）の奏効率（CR+PR／抗腫瘍効果評価症例の割合）は、表 19 のとおりであった。

以上の結果から、本剤単独群及び本剤+CDDP 併用療法群はいずれも有効性を示し、本剤+CDDP 併用療法群は、本剤単独群に比べて有効性の主要エンドポイントとして設定した生存期間、奏効率、TTF において、優越性が検証されたと考えた。

表 18 生存期間及び生存率

項目	本剤単独群（150 例）	本剤+CDDP 併用療法群（148 例）
生存期間の中央値（MST）	335.5 [95%信頼区間：292,402] 日	396 [95%信頼区間：342,471] 日
治療成功期間（TTF）	119 [95%信頼区間：91,136] 日	145 [95%信頼区間：112,162] 日
1 年生存率	46.7%	54.1%
2 年生存率	15.3%	23.6%

表 19 抗腫瘍効果

群	評価症例数	抗腫瘍効果（症例数）					奏効率（%）	
		CR	PR	SD/NC	PD	NE		
本剤単独群	RECIST による評価	106	1	32	34	34	5	31.1
	胃癌取り扱い規約による評価（原発巣評価）	90	1	20	38	7	23	23.3
本剤+CDDP 併用療法群	RECIST による評価	87	1	46	13	24	3	54.0
	胃癌取り扱い規約による評価（原発巣評価）	94	1	42	32	8	10	45.7

5.7 市販後臨床試験Ⅲ（胃癌：術後補助化学療法としての安全性の検討）

本試験は投与完遂性をみるのが目的のため、有効性の指標の無再発率（無再発生存率）を参考として Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

⁹⁾ 著効：Complete Response (CR)、有効：Partial Response (PR)、不変：No Change (NC)、進行：Progressive Disease (PD)、評価不能：Not Evaluated (NE)、CR、PR の条件には満たないが、NC の基準の中でやや奏効度が高いと評価される症例：Minor Response (MR)

22.9% (8/35 例) に再発がみられたが、再発した 8 例のうち 1 例は 8 コース終了から 2 カ月後に再発しており、試験期間内での再発例は 7 例であった。再発率 (Kaplan-Meier 法による推定) については、少数例の短期間の観察のため、本剤による再発抑制効果を推定することは困難と判断した。

5.8 市販後臨床試験Ⅳ (胃癌：術後補助化学療法比較試験)

各群の生存率及び健存率 (無再発生存期間) (Kaplan-Meier 法による推定) は表 20 のとおりであった。いずれも本剤群が良好であった。

表 20 生存率及び健存率

項目	対照群	本剤群
症例数	519 例	515 例
生存率 (累積)		
1 年	96.5% (498 例)	98.6% (506 例)
2 年	84.9% (364 例)	90.1% (381 例)
3 年	70.1% (172 例)	81.1% (201 例)
4 年	65.3% (51 例)	69.6% (53 例)
健存率 (累積)		
1 年	85.1% (437 例)	91.2% (467 例)
2 年	69.3% (280 例)	79.5% (315 例)
3 年	60.5% (132 例)	72.2% (163 例)
4 年	51.8% (32 例)	64.7% (36 例)

5.9 市販後臨床試験Ⅴ (頭頸部癌：CDDP 併用 Phase I / II 試験の検討)

有効性は、抗腫瘍効果として、「頭頸部癌取扱い規約 (改訂第 3 版)」に従い、測定可能又は評価可能病変別の奏効度等を評価した。

5.9.1 第 1 ステップ (Phase I) (6 例)

レベル 2 (CDDP 70 mg/m²) の有効例は 4 例 (CR1 例、PR3 例)、奏効率は 66.7% (4/6 例) であった。

5.9.2 第 2 ステップ (Phase II) (28 例)

CDDP 推奨用量 70 mg/m²における本剤の奏効率 (CR+PR) は 39.3 [95%信頼区間：21.5,59.4] % (11/28 例) であり、有効性がみられた 11 症例の抗腫瘍効果の内訳は CR3.6% (1/28 例)、PR35.7% (10/28 例) であった。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の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。

再審査期間中において、国内の措置について、緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はなかった。外国の措置報告はなく、研究報告は 43 件あった (表 21)。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行っており、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 21 外国の措置報告及び研究報告の概要

外国措置報告	なし
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 胃癌を対象とした本剤単独療法等に関する試験（12 件）（平成 13 年）等 ② 胃癌に対する CPT-11¹⁰⁾、CDDP、パクリタキセルやドセタキセル等と本剤との併用療法に関する試験（21 件）（平成 13 年）等 ③ 本剤による膵癌の治療（1 件）（平成 14 年） ④ 進行食道癌に対する本剤+CDDP 併用放射線療法の経験等（3 件）（平成 14 年）等 ⑤ 大腸癌に対する本剤を用いた化学療法の検討（1 件）（平成 14 年） ⑥ 本剤外来化学療法のクリティカルパスについて（1 件）（平成 15 年） ⑦ 検査データからの薬剤性肝機能障害の疑いに関する調査（1 件）（平成 15 年） ⑧ ステロイドパルス療法を試みたテガフル白質脳症の 1 例（1 件）（平成 16 年） ⑨ 進行胃癌症例における術前化学療法の周術期に与える影響（1 件）（平成 16 年） ⑩ 本剤及び 1-OHP¹¹⁾併用のラットを用いた 3 週間反復投与試験及び 2 週間回復試験（1 件）（平成 17 年）
備考	再審査申請から再審査終了までに時間がかかった場合、再審査期間終了後の情報を備考欄に記載する。

再審査期間終了以降（平成 17 年 1 月～平成 31 年 4 月）において、国内の措置について、緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はなかった。外国措置報告は 8 件、研究報告は 24 件あった。外国措置報告は、韓国、米国や英国等において、腎障害患者や妊婦等への注意喚起のために添付文書を改訂した報告等であった。EMA（欧州連合）で行われた添付文書改訂と国内外の症例集積を踏まえ、本剤の添付文書の使用上の注意に「角膜混濁、輪部幹細胞欠乏」を追記した（平成 29 年 7 月）。研究報告は全て安全性情報に関する報告で、臨床試験における副作用発現状況等であった。このうち、国内市販後臨床試験結果や韓国の臨床試験結果、国内集積状況により、本剤の添付文書の重大な副作用の欄に「涙道閉塞」を追記した（平成 24 年 9 月）。なお、現時点对対応中の事案はない。

7. 承認条件について

承認時に実施が必要とされた市販後臨床試験や調査は、[医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（以下、「GCP 省令」）]及び[医薬品の市販後調査の基準に関する省令（以下、「GPMSP 省令」）]に従って収集し、作成していないことについて、申請者は、当時は理解不足であったと説明した。また、これら省令に準拠して実施してはいないが、「WMA¹²⁾ ヘルシンキ宣言 - ヒトを対象とする医学研究の倫理諸原則」のほか、実施医療機関や申請者の自主基準に基づいて、倫理的かつ科学的に実施したものであると説明し、各承認条件に対して、参考資料として提出した解析結果や臨床研究結果を以下のように説明した。

7.1 承認条件 1：臨床薬理試験の実施

承認条件に記載された市販後調査ではなく、胃癌・大腸癌・乳癌及び頭頸部癌症例を対象にした臨床薬理試験（胃癌の承認申請時の評価資料）に、その後実施した膵癌及び胆道癌に対する第 II 相臨床試験（効能追加の承認申請時の評価資料）において薬物動態が検討された症例を追加し、臨床薬理試験のデータとして合せて、患者背景別に薬物動態データを解析した¹³⁾。その結果（頭

¹⁰⁾ CPT-11：塩酸イリノテカン

¹¹⁾ 1-OHP：オキサリプラチン

¹²⁾ WMA：WORLD MEDICAL ASSOCIATION、世界医師会

¹³⁾ 胃癌 5 例、結腸・直腸癌 4 例、頭頸部癌 0 例、乳癌 3 例、膵癌 8 例及び胆道癌 8 例 のテガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム、代謝活性物である 5-フルオロフラシルの濃度について AUC₍₀₋₈₎ を比較した。

頸部癌症例なし)、癌腫ごとには AUC¹⁴⁾ に差は認められず、AUC に影響を及ぼす要因が身長、体重、体表面積及びクレアチンクリアランス値であったことから、腎機能障害が AUC 変動の要因であると考えた。

また、米国共同会社が実施した、肝機能障害患者（米国）及び腎機能障害患者（米国、露国、独
国）における薬物動態試験の結果¹⁵⁾、PK パラメータと肝機能障害の程度が相関する結果は得られ
なかったことから、30 mg/m² 1 日 2 回投与の用量について、肝機能障害の程度に基づいて調整す
る必要はなく、肝機能障害の程度は血液変動要因ではないことが示唆された。一方、腎機能障害
患者における本剤の薬物動態試験の結果では、腎機能障害の有無及びその程度が変動要因の一つ
であることが推察できた [膀胱癌及び胆道癌の薬物動態の結果は、添付文書「薬物動態」の項に追
記済み（平成 19 年 8 月）]。

7.2 承認条件 2：結腸・直腸癌における無作為化比較試験の実施

7.2.1 SOX¹⁶⁾ + BV¹⁷⁾ 療法と FOLFOX¹⁸⁾ + BV 療法の第Ⅲ相無作為化比較試験（The Lancet Oncology 14:1278-1286. 2013、ESMO Open. 2(1):e000135.2017）

化学療法未施行の切除不能大腸癌患者を対象に、標準治療のひとつである FOLFOX+BV 療法
を対照として、FOLFOX+BV 療法に対する SOX+BV 療法の非劣性を検証するための第Ⅲ相無作
為化比較試験（臨床研究）を実施した[FOLFOX+BV 療法 BV：5mg/kg、1-OHP：85mg/m²、1-LV¹⁹⁾：
200mg/m²、5-FU²⁰⁾：400mg/m²+2400mg/m²、day1、q2weeks。SOX+BV 療法 BV：7.5mg/kg、1-
OHP：130mg/m²、day1、本剤：80-120 mg/m²/day（朝食、夕食後）、day1-15、7day-break、repeated
every 3weeks。]²¹⁾。

その結果、無増悪生存期間及び全生存期間（以下、「OS」）の中央値（どちらも Kaplan-Meier 法
による推定）は、SOX+BV 療法は 12.2 カ月及び 29.6 カ月、FOLFOX+BV 療法は 11.7 カ月及び
29.7 カ月で、差はみられず、非劣性が示された。RECIST 基準による奏効率は、SOX+BV 療法は
61.5%（144/234 例）、FOLFOX+BV 療法は 62.7%（146/233 例）で差はなかった。また、副作用発
現割合は、SOX+BV 療法 99.6%、FOLFOX+BV 療法 100%で差はなく、両群で白血球減少や好中
球数減少などの血液学的毒性の他、食欲不振がみられた。

本試験の結果は、大腸癌治療ガイドライン医師用 2016 年版の「切除不能進行再発大腸癌に対す
る化学療法のアプローチ」の一次治療に SOX+BV 療法が FOLFOX+BV 療法、CapeOX
（Capecitabine+1-OHP）療法と並んで記載され、標準療法のひとつとなっている。

以上の切除不能大腸癌を対象とした試験結果は、標準的抗癌剤併用療法を比較対照群としてい
ることからも、結腸・直腸癌に対する本剤の有効性と安全性を更に明確にするという要件を満た
すものと考えた。

¹⁴⁾ AUC：Area under the concentration-time curve、血中濃度-時間曲線下面積

¹⁵⁾ 公表論文米国 2 つ

¹⁶⁾ SOX：本剤及び 1-OHP（オキサリプラチン）の併用療法

¹⁷⁾ BV：ベバシズマブ

¹⁸⁾ FOLFOX 療法：5-FU（5-フルオロウラシル）及び 1-LV（レボホリナート）及び 1-OHP（オキサリプラチン）
の併用療法

¹⁹⁾ 1-LV：レボホリナート

²⁰⁾ 5-FU：5-フルオロウラシル

²¹⁾ non-GCP 及び non-GPSP 下で実施したもの

7.3 承認条件3：非小細胞肺癌に対する白金含有抗悪性腫瘍剤との併用における無作為化比較試験の実施

7.3.1 CBDCA（カルボプラチン）との併用（*Journal of Clinical Oncology* 28:5240-5246. 2010）

「未治療ⅢB/Ⅳ期非小細胞肺癌に対する CBDCA²²⁾/本剤併用療法 [CBDCA : AUC 5²³⁾ day1、本剤 : 80 mg/m²/day (朝食、夕食後) day1-14, repeated every 3weeks] と CBDCA/PTX²⁴⁾併用療法 (CBDCA : AUC 6²⁵⁾ day1、PTX : 200 mg/m² day1、q3weeks) の無作為化比較第Ⅲ相臨床試験²⁶⁾ の結果、OS の中央値 (Kaplan-Meier 法による推定) は、試験治療群 15.22 カ月 (279 例)、対照治療群 13.28 カ月 (280 例) で、非劣性が示された。また、安全性に大きな問題点は認められなかった。本研究結果は論文として公表され、日本肺癌学会における肺癌診療ガイドライン 2012 年版にも本研究結果が引用され、本剤 + CBDCA 併用療法は一般臨床下における非小細胞肺癌 stageⅣの推奨される 1 次治療として記載された。

7.3.2 CDDP（シスプラチン）との併用（*Annals of Oncology* 26:1401-1408. 2015）

「非小細胞肺癌 StageⅢB/Ⅳ期に対する CDDP+本剤併用療法 [CDDP : 60 mg/m² day8、本剤 : 80 mg/m²/day (朝食、夕食後) day1-21, repeated every 4-5weeks] と CDDP+DTX²⁷⁾併用療法 (CDDP : 80 mg/m² day1、DTX : 60 mg/m² day1、q3-4weeks) を比較する第Ⅲ相ランダム化比較試験²⁸⁾ の結果、OS の中央値 (Kaplan-Meier 法による推定) は、CDDP+本剤併用療法群 16.1 カ月 (301 例)、CDDP+DTX 併用療法群 17.1 カ月 (295 例) の結果が得られ、非劣性が示された。また、安全性に大きな問題点は認められなかった。本研究結果は論文として公表された。

7.3.3 プラチナ既治療非小細胞肺癌に対する本剤と DTX のランダム化比較第Ⅲ相試験 (*Annals of Oncology* 28:2698-2706. 2017)

非小細胞肺癌既治療例を対象として、標準療法である DTX (60 mg/m² in Japan、75 mg/m² at all other study sites、day1、q3weeks) を対照とし、本剤 (80-120 mg/day、day1-28、repeated every 6weeks) と比較した結果²⁹⁾、OS の中央値 (Kaplan-Meier 法による推定) は、DTX 群 12.52 カ月 (570 例)、本剤群 12.75 カ月 (577 例) であり、非劣性が示された。また、DTX 群でみられた主な副作用は、好中球数減少症 (54.8%)、白血球数減少症 (43.9%)、脱毛症 (46.6%)、食欲減退 (36.4%) 等であり、本剤群でみられた主な副作用は、食欲減退 (50.4%)、悪心 (36.4%)、下痢 (35.9%) 等であった。これら副作用は、各薬剤に認められている既知の事象であった。本研究結果は論文として公表された。

以上の非小細胞肺癌未治療例を対象とした試験結果は、標準的抗悪性腫瘍剤併用療法を比較対照群としていることから、本剤と白金含有抗悪性腫瘍剤との併用療法の臨床的位置付けを明確にすると

²²⁾ CBDCA : カルボプラチン

²³⁾ AUC 5: AUC 5 mg·min/mL day1

²⁴⁾ PTX : パクリタキセル

²⁵⁾ AUC6: AUC 6 mg·min/mL day1

²⁶⁾ non-GCP 及び non-GPSP 下で実施したもの

²⁷⁾ DTX : ドセタキセル

²⁸⁾ non-GCP 及び non-GPSP 下で実施したもの

²⁹⁾ non-GCP 及び non-GPSP 下で実施したもの

いう要件を満たすものと考えた。

7.4. その他

その他の参考情報として、申請者は以下を説明した。

7.4.1 使用成績調査（非小細胞肺癌）

非小細胞肺癌の患者を対象に表 22 に示す使用成績調査が実施された。

表 22 使用成績調査Ⅲの概要（非小細胞肺癌）

非小細胞肺癌：使用成績調査	
目的	本剤の市販後の使用実態の中から、未知の副作用（特に重要な副作用について）の検出、副作用の発生状況の把握、安全性、有効性に影響を与えられ得る要因（呼吸器合併症、他抗癌剤や放射線との併用、喫煙歴等）について、問題点、疑問点等を把握する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	非小細胞肺癌
実施期間	平成 17 年 1 月～平成 19 年 4 月
目標症例数	2,000 例
観察期間	28 日間連日経口投与後 14 日間休薬を 1クールとし、3クール。
実施施設数	305 施設
収集症例数	1,708 例
安全性解析対象症例数	1,669 例
有効性解析対象症例数	1,298 例
備考	

本調査の副作用発現割合は、67.9%（1,134/1,669 例）であり、承認時までの試験（追加効能癌腫を含む）の発現割合 87.2%（504/578 例）と比較して高くはなかった。本剤単独使用、本剤+CDDP 併用及び本剤+CDDP 以外の抗癌剤併用の各副作用発現割合は、61.8%（646/1,046 例）、78.2%（315/403 例）、78.6%（173/220 例）であった。主な副作用は、食欲不振 15.0%、下痢 7.6%、悪心 11.0%、口内炎 4.5%、色素沈着障害 3.4%、倦怠感 2.9%、白血球数減少 20.1%、好中球数減少 14.6%、血小板数減少 17.0%等であり、承認時までの試験と比べて副作用の種類に大きな違いはみられなかった。

また、再審査期間終了以降に実施した、本調査における肺障害の副作用発現割合は、間質性肺炎 0.7%（11/1,669 例）、放射性肺臓炎・呼吸困難・呼吸不全等の肺障害は、0.7%（12/1,669 例）であった（平成 20 年 5 月添付文書に追記）。

有効率は 13.9%（180/1,298 例）であり、本剤単独使用、本剤+CDDP 併用及び本剤+CDDP 以外の抗癌剤併用の各有効率は、8.7%、21.4%、20.4%であった。

9. 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。

機構は、承認条件である市販後臨床試験や調査等の実施において、GCP 省令や GPMSP 省令に従って実施していないものの、参考資料として提出された解析結果や臨床研究の公表論文等に基づくと、本剤は治療選択肢の一つであり、本剤の臨床的有用性は否定されておらず、本剤の更なる臨床的有用性の明確化が行われたと考えられることから、承認条件について更なる特段の対応は必要ないと判断した。

以上