

再審査報告書

令和2年5月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ロイコボリン錠 25 mg ② ユーゼル錠 25 mg
有 効 成 分 名	ホリナートカルシウム
申 請 者 名	① ファイザー株式会社* ② 大鵬薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ホリナート・テガフル・ウラシル療法： 結腸・直腸癌に対するテガフル・ウラシルの抗腫瘍効果の増強
承 認 の 用 法 ・ 用 量	ホリナート・テガフル・ウラシル療法： 通常、成人にはホリナートとして 75 mg を、1日3回に分けて（約8時間ごとに）、テガフル・ウラシル配合剤と同時に経口投与する。 テガフル・ウラシル配合剤の投与量は、通常、1日量として、テガフル 300～600 mg 相当量（300 mg/m ² を基準）を1日3回に分けて（約8時間ごとに）、食事の前後1時間を避けて経口投与する。 以上を28日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。
承 認 年 月 日	平成15年7月17日
再 審 査 期 間	4年
承 認 条 件	結腸・直腸癌に対するホリナート・テガフル・ウラシル療法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国内で実施すること。
備 考	*：「ロイコボリン錠 25 mg」の承認取得者はワイス株式会社であったが、再審査申請後に企業合併によりファイザー株式会社となる（平成22年6月1日）。

提出された資料から、本品目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製造販売後臨床試験は実施していないものの、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対応は不要であると判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ロイコボリン錠 25 mg 及びユーゼル錠 25 mg (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 に示す特定使用成績調査が実施された。なお、本調査はワイズ株式会社 (現ファイザー株式会社、以下、「ファイザー社」) と大鵬薬品工業株式会社 (以下、「大鵬社」) の共同で実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)	
目的	ホリナート・テガフル・ウラシル療法 (以下、「本療法」) の長期使用時における以下の事項について問題点、疑問点等を把握する。 1) 未知の副作用 2) 副作用の発生状況 3) 安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因
調査方法	中央登録方式
対象患者	結腸・直腸癌患者
実施期間	平成 16 年 4 月～平成 18 年 12 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	投与開始後最長 1 年間
実施施設数	320 施設
収集症例数	1,571 例
安全性解析対象症例数	1,523 例
有効性解析対象症例数	497 例
備考	安全性解析除外症例 (48 例) : 事後登録症例 41 例等 有効性解析除外症例 (1,026 例) : 術後補助療法症例 (根治度 C 除く、821 例)、効果判定不能症例 (193 例) 等

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

本療法の安全性について申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

特定使用成績調査における副作用発現割合は 48.1% (733/1,523 例) であり、承認時までの国内臨床試験の 95.5% (42/44 例) と比較して高くはなかった。発現した主な副作用 (発現割合 3%以上) を表 2 に示すが、承認時までの試験と同様な傾向であった。また、クール別による副作用発現状況を検討したが、長期使用に伴い副作用発現割合の上昇は認められず、長期使用による副作用の重篤化を示唆するものもなかった。

表 2 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現症例数 (発現割合%)
下痢	191 (12.5)

食欲不振	112 (7.4)
血中ビリルビン増加	94 (6.2)
口内炎	87 (5.7)
悪心	83 (5.4)
肝機能異常	70 (4.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	70 (4.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	66 (4.3)
白血球数減少	64 (4.2)
リンパ球数減少	50 (3.3)
貧血	49 (3.2)
倦怠感	48 (3.2)

MedDRA/J version (10.0)

4.2 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 235 例 377 件であった。このうち重篤な副作用が 232 例 373 件、非重篤な副作用が 3 例 4 件で、「使用上の注意」から予測できる（既知）副作用が 317 件、予測できない（未知）副作用が 60 件であった。再審査期間中に感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した全ての情報のうち既知・重篤な副作用は 215 例 318 件、未知の副作用は 93 例 116 件（未知・重篤：57 件）であった。主な未知の副作用（3 件以上）を表 3 に示す。原疾患や合併症の影響が考えられる症例、情報不足な症例等のため本剤投与との関連性が明確ではないこと、集積症例数が少ないこと等より、再審査申請時点では新たな対応は不要と判断した。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（発現件数）

副作用等の種類	総数	重篤	非重篤
合計	116	57	59
鼻出血	10	0	10
嘔吐 ^(注)	8	8	0
食欲不振 ^(注)	5	5	0
白血球数増加	5	0	5
播種性血管内凝固	3	3	0
脳梗塞	3	3	0
羞明	3	0	3

MedDRA/J version (10.0)

(注)：「使用上の注意」に致命的な転帰をたどる旨の記載がないことから予測できないと判断した副作用、あるいは「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載しているものの重篤であることから予測できないと判断した副作用

再審査期間満了日（平成 19 年 7 月 17 日）から令和 2 年 2 月 6 日までの期間（以下、「当該期間」）に、ファイザー社及び大鵬社が収集した副作用のうち、機構に報告した重篤な副作用は、それぞれ 354 例 679 件及び 353 例 584 件であった。当該期間に感染症報告はなかった。主な重篤な副作用（10 件以上）を表 4 に示す。

表 4 主な重篤な副作用（発現件数）

ファイザー社		大鵬社	
副作用の種類	発現件数	副作用の種類	発現件数
第 2 原発性悪性疾患	38	播種性血管内凝固	10
血小板減少症	11	食欲減退	27

好中球減少症	19	脱水	13
食欲減退	35	間質性肺疾患	13
悪心	32	下痢	93
下痢	73	口内炎	15
口内炎	14	腸炎	14
嘔吐	12	嘔吐	14
肝機能異常	12	悪心	10
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10	肝機能異常	65
倦怠感	10	肝障害	28
AST 増加	33	薬物性肝障害	18
ALT 増加	51	急性肝炎	12
血中ビリルビン増加	28	発熱	10
白血球数減少	23	ALT 増加	13

MedDRA/J version (22.1)

これらの副作用の多くは、現行の添付文書の「使用上の注意」に記載され注意喚起済みの副作用であった。未知の副作用である第 2 原発性悪性疾患は、いずれも患者情報が不足しており、本療法との因果関係の評価することが困難であった。その他、機構に報告した重篤な未知の副作用は、いずれも集積件数が少なく、本療法との直接的な因果関係は明確ではなかった。以上より、現時点で「使用上の注意」の改訂等の新たな安全対策の必要はないと考えるが、今後も有害事象の発現状況に留意し、必要に応じて対応を検討する。

5. 有効性

特定使用成績調査における本療法の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査における有効性は、調査担当医師により「Complete Response (CR)」、「Partial Response (PR)」、「No Change (NC)」、「Progressive Disease (PD)」の 4 段階で評価され、CR 及び PR を有効とし、有効症例割合を有効率として算出した。

その結果、本調査における有効率は 17.9% (89/497 例) で、投与目的疾患別の有効率は、結腸癌は 18.3% (53/290 例)、直腸癌は 17.4% (36/207 例) であった。本調査における有効率は 17.9% であり、承認時までの国内臨床試験の奏効率 36.4% (16/44 例) よりも低い値であった。この要因としては、本調査と承認時までの試験とでは評価方法が異なること、実施施設数、対象症例数、治験と一般診療下での調査であること等の相違によるものと考えられ、本調査結果により本療法の有効性が否定されるものではないと考える。

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、機構に報告した研究報告は 16 件であった（措置報告はなし）。表 5 に研究報告の概要を示すが、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はなかった。

表 5 研究報告の概要

研究報告	① ホリナートとフェニトインの相互作用に関する研究報告（平成 16 年 3 月） ② 本療法と他の抗悪性腫瘍剤との併用による致死的な有害事象発現に関する研究報告（13 件） ③ 本邦における重篤な副作用発現に関する研究報告（2 件）
備考	

再審査期間満了日（平成 19 年 7 月 17 日）から令和 2 年 2 月 6 日までの期間に、機構に報告した研究報告は、ファイザー社から 6 件、大鵬社から 4 件であった（3 件重複）。措置報告はなかった。研究報告の概要を表 6 に示す。いずれも安全性に関する研究報告であったが、現行の添付文書に記載のある事象、死亡との因果関係については、発現状況等の詳細な情報が不明であり、他の併用薬や原疾患による可能性も考えられることから、現時点で新たな安全対策の必要はないと考えるが、今後も情報収集を継続し、必要に応じて対応を検討する。

表 6 研究報告の概要

研究報告	① 二次癌発現に関する研究報告（平成 19 年 10 月） ② 好中球減少症発現に関する研究報告（平成 19 年 11 月） ③ 本療法関連死に関する研究報告（5 件）
備考	

7. 承認条件

承認条件に基づく製造販売後臨床試験について、申請者は以下のように説明した。

- ① 本療法承認後に、本邦において TS-1、オキサリプラチン等の薬剤が大腸癌に対して使用可能となり、FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法等の強力な化学療法が用いられるようになったこと。
- ② 日本臨床腫瘍研究グループ（以下、「JCOG」）により、Stage III の治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての 5-フルオロウラシル・ホリナートカルシウム静注併用療法（以下、「5-FU/l-LV 療法」）と本療法との無作為化第 III 相比較試験（以下、「JCOG0205 試験」）が実施されており、同様な試験を重複して実施することの臨床的意義が乏しいこと。

以上より、本邦において本療法の臨床的位置付けを検証する製造販売後臨床試験の実施は困難であると判断せざるを得ないが、既に実施されている JCOG0205 試験により、本療法の有効性及び安全性の更なる明確化については明らかにできるものとする。

承認条件に基づく製造販売後臨床試験の代替として利用することとした、JCOG0205 試験の成績¹⁾について、申請者は以下のように説明した。

試験の概要：本試験は、試験開始当時の本邦における大腸癌の術後補助化学療法の標準療法であった 5-FU/l-LV 療法に対する本療法の非劣性を無病生存率（以下、「DFS」）において検証する目的で実施された試験である。

平成 15 年 2 月から平成 19 年 11 月にかけて 47 施設より 1,101 例が登録され、5-FU/l-LV 療法群に 550 例、本療法群に 551 例が無作為に割り付けられ、除外基準に該当した 9 例を除く各群 546 例が有効性解析対象症例とされ、5-FU/l-LV 療法群 544 例、本療法群 540 例が安全性解析対象症例

¹⁾ *European Journal of Cancer*(2014)**50**,2231-2240

2) とされた。

安全性：本試験で発現したグレード 3/4 の有害事象の発現状況を表 7 に示す。グレード 3/4 の好中球減少は、大腸癌に対する標準療法である 5-FU/l-LV 療法群で多く、総ビリルビン増加を伴わないグレード 3/4 の AST 又は ALT 増加は、本療法群で多かった。本療法群においてグレード 3/4 の AST 又は ALT 増加をきたした患者のほとんどは、発熱や黄疸、全身倦怠等の通常の肝機能異常で認められる所見はなく無症状であったため、直ちに投与を中止し経過観察のみで対応し臨床的に問題となることはなく、検査値異常や全身状態に問題がないことを確認した後、減量して投与を再開している。また、下痢や悪心・嘔吐等の消化器毒性は両群でほぼ同等であった。なお、本試験においては、治療関連死及び早期死亡は認められなかった。

表 7 グレード 3/4 の有害事象の発現状況

有害事象の種類	5-FU/l-LV 療法 (544 例) 発現割合 (%)	本療法 (540 例) 発現割合 (%)
白血球減少	1.3	0.2
好中球減少	8.4	1.5
血中ヘモグロビン減少	0.7	1.3
総ビリルビン増加	0.2	1.1
AST 増加	0.2	5.6
ALT 増加	0.7	8.7
低カリウム血症	1.1	1.5
食欲減退	4.0	3.7
下痢	9.6	8.5
悪心	2.8	3.1
嘔吐	1.3	1.3
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1.5	0.2
発熱性好中球減少症	0.4	0

有効性：Kaplan-Meyer 法を用いて解析した結果、主要評価項目の 3 年 DFS は、5-FU/l-LV 療法群 79.3%、本療法群 77.8%、ハザード比 1.016 (91.3%信頼区間：0.838,1.232、片側 $P=0.0236$) で、信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン 1.27 を下回ったことから、標準療法である 5-FU/l-LV 療法に対する本療法の非劣性が確認された。

本試験は、GCP 省令や GPMSP 省令に従って実施されていないものの、標準療法である 5-FU/l-LV 療法に対する本療法の非劣性が確認されたとして論文として公表されており、また、本療法は、本邦の大腸癌治療ガイドラインにおいて、「推奨される (化学) 療法」、又は「臨床試験において有用性が示され、本邦で保険診療として使用可能な術後補助化学療法レジメン」として記載されている。以上より、本療法の臨床的有用性は否定されておらず、本試験により本療法の更なる臨床的有用性の明確化が行われたと考える。

8. 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。

2) 5-FU/l-LV 療法群 (544 例) = 546 例 - 5 例 (未治療症例) + 3 例 (除外基準該当症例のうち治療された症例)
本療法群 (540 例) = 546 例 - 10 例 (未治療症例) + 4 例 (除外基準該当症例のうち治療された症例)

また、承認条件である製造販売後臨床試験の未実施に対する申請者の説明について、承認以降に本療法適応疾患に対する治療体系の変化や JCOG により同様の目的をもつ JCOG0205 試験が実施されていたこと等により、自らによる製造販売後臨床試験の実施は困難であったとする申請者の説明は理解可能と考える。また、JCOG0205 試験の公表論文に基づき、本療法は臨床ガイドラインにおいて治療選択肢の一つとして位置づけられ、本剤の有用性は否定されておらず、十分なサンプルサイズでもって本療法の有効性及び安全性の更なる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対応は不要であると判断した。

以上