

ロンサーフ配合錠 T15、 ロンサーフ配合錠 T20 に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大鵬薬品工業株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大鵬薬品工業株式会社

ロンサーフ配合錠 T15, T20 (販売名) に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ロンサーフ配合錠 T15 ロンサーフ配合錠 T20	有効成分	トリフルリジン, チピラシル塩 酸塩
製造販売業者	大鵬薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月		平成27年3月	

1.1. 安全性検討事項			
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁
骨髄抑制	3	イレウス	5
感染症	4	間質性肺疾患	6
		心臓障害	6
1.2. 有効性に関する検討事項			頁
使用実態下における進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性			10

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		
自発報告, 文献・学会情報, 臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象の情報収集・評価		11
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査		11
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
使用成績調査		12

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		13
追加のリスク最小化活動		
誤投与防止の方策		13

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 27 年 3 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区神田錦町 1 丁目 27 番地

氏 名 : 大鵬薬品工業株式会社

代表取締役社長 小林 将之 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要																							
承認年月日	2014年3月24日	薬効分類	87429																				
再審査期間	8年	承認番号	22600AMX00530000 22600AMX00531000																				
国際誕生日	2014年3月24日																						
販売名	ロンサーフ配合錠 T15, ロンサーフ配合錠 T20																						
有効成分	トリフルリジン, チピラシル塩酸塩																						
含量及び剤型	剤型：錠剤 含量： ロンサーフ配合錠 T15：1錠中にトリフルリジン 15 mg, チピラシル塩酸塩 7.065 mg を含有 ロンサーフ配合錠 T20：1錠中にトリフルリジン 20 mg, チピラシル塩酸塩 9.42 mg を含有																						
用法及び用量	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（トリフルリジンとして約 35 mg/m ² /回），朝食後及び夕食後の1日2回，5日間連続経口投与したのち2日間休薬する．これを2回繰り返したのち14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． <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>体表面積 (m²)</th> <th>初回基準量 (トリフルリジン相当量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.07 未満</td> <td>35 mg/回 (70 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.07 以上～1.23 未満</td> <td>40 mg/回 (80 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.23 以上～1.38 未満</td> <td>45 mg/回 (90 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.38 以上～1.53 未満</td> <td>50 mg/回 (100 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.53 以上～1.69 未満</td> <td>55 mg/回 (110 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.69 以上～1.84 未満</td> <td>60 mg/回 (120 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.84 以上～1.99 未満</td> <td>65 mg/回 (130 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.99 以上～2.15 未満</td> <td>70 mg/回 (140 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>2.15 以上</td> <td>75 mg/回 (150 mg/日)</td> </tr> </tbody> </table>			体表面積 (m ²)	初回基準量 (トリフルリジン相当量)	1.07 未満	35 mg/回 (70 mg/日)	1.07 以上～1.23 未満	40 mg/回 (80 mg/日)	1.23 以上～1.38 未満	45 mg/回 (90 mg/日)	1.38 以上～1.53 未満	50 mg/回 (100 mg/日)	1.53 以上～1.69 未満	55 mg/回 (110 mg/日)	1.69 以上～1.84 未満	60 mg/回 (120 mg/日)	1.84 以上～1.99 未満	65 mg/回 (130 mg/日)	1.99 以上～2.15 未満	70 mg/回 (140 mg/日)	2.15 以上	75 mg/回 (150 mg/日)
体表面積 (m ²)	初回基準量 (トリフルリジン相当量)																						
1.07 未満	35 mg/回 (70 mg/日)																						
1.07 以上～1.23 未満	40 mg/回 (80 mg/日)																						
1.23 以上～1.38 未満	45 mg/回 (90 mg/日)																						
1.38 以上～1.53 未満	50 mg/回 (100 mg/日)																						
1.53 以上～1.69 未満	55 mg/回 (110 mg/日)																						
1.69 以上～1.84 未満	60 mg/回 (120 mg/日)																						
1.84 以上～1.99 未満	65 mg/回 (130 mg/日)																						
1.99 以上～2.15 未満	70 mg/回 (140 mg/日)																						
2.15 以上	75 mg/回 (150 mg/日)																						
効能又は効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌																						
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。																						
備考	2015年3月に効能又は効果の（標準的な治療が困難な場合に限る）の削除の内容で一変承認取得																						

変更の履歴	
前回提出日	<u>平成 26 年 4 月 14 日</u>
変更内容の概要：	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>効能又は効果の一部変更に伴う改訂（国際共同第 III 相試験の結果の追記等）</u> 2. <u>1.1 項の安全性検討事項, 2 項の追加の医薬品安全性監視活動及び 4 項の追加のリスク最小化活動の市販直後調査を削除</u>
変更理由：	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>承認条件における，治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本剤の有効性及び安全性の検証を目的とした第 III 相試験の結果を踏まえ，効能又は効果の一部変更を行うことに伴い，医薬品リスク管理計画書の見直しを実施したため</u> 2. <u>市販直後調査の終了のため</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
骨髄抑制	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>非臨床試験では、ラット、サル及びイヌを用いた反復投与毒性試験で、本剤の主な標的器官はリンパ・造血組織及び消化管であることが認められている。</p> <p>国内第Ⅰ相試験（試験番号：10040010 試験。以下 TAS102-J001 試験と略す）の結果、白血球数及び好中球数の減少率と投与量との間に有意な相関が認められている。</p> <p>また、国内第Ⅱ相試験（試験番号：10040030 試験。以下 TAS102-J003 試験と略す）の113例及び TAS102-J001 試験のうち TAS102-J003 試験と同一の投与量及びスケジュールで投与した6例を併合した日本人患者119例では、白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少及び血小板数減少の副作用発現割合は、76.5% (91/119例)、73.1% (87/119例)、33.6% (40/119例)、63.9% (76/119例) 及び41.2% (49/119例) であった。また、これらのうち、グレード3以上は、それぞれ30.3% (36/119例)、51.3% (61/119例)、10.9% (13/119例)、18.5% (22/119例) 及び4.2% (5/119例) であった。更に、発熱性好中球減少症の副作用発現割合は、4.2% (5/119例) であった。</p> <p><u>国際共同第Ⅲ相試験（以下 TPU-TAS-102-301 試験と略す）の結果、有害事象として報告された、好中球減少、白血球減少、貧血、血小板減少のそれぞれの発現割合は、55.0% (293/533例)、32.6% (174/533例)、40.9% (218/533例) 及び22.0% (117/533例) であった。また、これらのうち、グレード3以上は、それぞれ34.9% (186/533例)、12.8% (68/533例)、16.5% (88/533例) 及び4.5% (24/533例) であった。更に、発熱性好中球減少症の発現割合は、3.8% (20/533例) であった。</u></p> <p>骨髄抑制は本剤の用量制限毒性であり、また、骨髄抑制により感染症があらわれ、死亡に至る症例が報告されていることから、骨髄抑制を重要な特定されたリスクとした。</p> <p><u>なお、製造販売後においても同様に、骨髄抑制により感染症があらわれ、死亡に至る症例が報告されている。</u></p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 使用成績調査（重点調査項目として調査） <p>【選択理由】</p> <p>本剤の用量制限毒性は骨髄抑制である。臨床試験の結果から、好中球数等の最低値となる時期等のデータはおおむね把握できている。しかしながら、臨床試験では対象患者が限定されていること、また、後述する腎機能障害の有無及び程度別での骨髄抑制の発現割合が異なることが予測されることから使用成績調査にて発現状況を再確認する。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <p>添付文書の「慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p><u>医療従事者及び患者へ本剤の副作用に関する情報及び頻回な臨床検査の必要性に関する情報を事前に情報提供することにより，本剤の適正な使用を促すため。</u></p>
<p>感染症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>TAS102-J003 試験の 113 例及び TAS102-J001 試験のうち TAS102-J003 試験と同一の投与量及びスケジュールで投与した 6 例を併合した日本人患者 119 例のうち重篤な有害事象が 22 例に認められ，このうち 10 例が感染症に関連した事象であり，更に，このうちの 7 例が，骨髄抑制から感染症（発熱性好中球減少，肺炎等）に至っていた。また，器官別大分類（SOC）が「感染症および寄生虫症」の副作用発現割合は 15.1%（18/119 例）であり，基本語（PT）別では，肺炎が 2.5%（3/119 例），感染，咽頭炎，骨盤内感染及び歯肉感染が各 1.7%（2/119 例），敗血症及び上気道感染が各 0.8%（1/119 例）等であった。</p> <p><u>TPU-TAS-102-301 試験で好中球数減少，好中球減少症，白血球減少症，発熱性好中球減少症を含む感染症に関連した有害事象は 73.7%（393/533 例）であり，更に，このうちの重篤な有害事象は 7.9%（42/533 例）であった。</u></p> <p><u>骨髄抑制により感染症があらわれ，死亡に至る症例が報告されており，本剤投与による骨髄抑制から易感染状態となり，感染症を発現することが予測されることから，感染症を重要な特定されたリスクと判断した。</u></p> <p><u>なお，製造販売後においても同様に，骨髄抑制により感染症があらわれ，死亡に至る症例が報告されている。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動 ・ 追加の実薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（重点調査項目として調査） <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与による骨髄抑制から易感染状態となり，感染症を発現することが予測される。上述した骨髄抑制について発現状況を使用成績調査にて再確認する予定であることから併せて感染症も確認する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <p>添付文書の「慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p><u>医療従事者及び患者へ本剤の副作用に関する情報及び頻回な臨床検査の必要性に関する情報を事前に情報提供することにより，本剤の適正な使用を促すため。</u></p>

重要な潜在的リスク

イレウス

重要な潜在的リスクとした理由：

TAS102-J003 試験の 113 例及び TAS102-J001 試験のうち TAS102-J003 試験と同一の投与量及びスケジュールで投与した 6 例を併合した日本人患者 119 例のうち、イレウス（消化管閉塞を含む）が本剤投与群で 5 例、プラセボ投与群で 1 例認められた。その内訳は、本剤投与群では小腸閉塞*及びイレウスが各 1.7% (2/119 例)、結腸閉塞*及び小腸狭窄が各 0.8% (1/119 例)、プラセボ投与群では直腸閉塞が 0.8% (1/119 例) であり、これらの事象はいずれも重篤と判断された。なお、本剤投与群で認められた 5 例のうち 1 例（小腸閉塞*及び結腸閉塞*）は、消化管閉塞の原因が明確ではなかったため、本剤との因果関係が否定できないと判断された。

TPU-TAS-102-301 試験において、有害事象としてイレウス、胃排出不全、腸閉塞、大腸閉塞、機械的イレウス、直腸狭窄、小腸閉塞、亜イレウスが本剤投与群で 22 例、プラセボ投与群で 10 例に認められた。その内訳は、本剤投与群では小腸閉塞 1.3% (7/533 例)、イレウス 0.8% (4/533 例)、腸閉塞 0.6% (3/533 例)、大腸閉塞 0.6% (3/533 例)、亜イレウス 0.6% (3/533 例)、胃排出不全 0.4% (2/533 例)、機械的イレウス 0.2% (1/533 例) であり、プラセボ投与群ではイレウス 1.9% (5/265 例)、小腸閉塞 0.8% (2/265 例)、腸閉塞 0.4% (1/265 例)、大腸閉塞 0.4% (1/265 例)、直腸狭窄 0.4% (1/265 例) であった。

これらのうち重篤と判断された有害事象は、本剤投与群で 15 例、プラセボ投与群で 9 例、中止に至った有害事象は本剤投与群で 3 例、プラセボ投与群で 2 例、休薬・延期に至った有害事象は本剤投与群で 8 例、プラセボ投与群で 2 例であった。なお、本剤投与群で認められた有害事象 22 例のうち、胃排出不全 2 例、イレウス、亜イレウス各 1 例については本剤との因果関係が否定できないと判断された。

非臨床試験で本剤とイレウスの関与を示唆するデータはなく、またイレウスは病態的に大腸癌患者で認められる疾患であるが、国内臨床試験で重篤な有害事象の発現割合がプラセボ投与群に比べて高い傾向を示したことから、本事象を重要な潜在的リスクとした。

*：同一症例で、結腸閉塞と小腸閉塞の 2 事象報告された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

イレウスに関連する事象は、病態的に大腸癌を有する患者を要因として発現する可能性がある有害事象であり、本剤との関連性は明確ではないことから、本剤の使用実態下にて通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を事前に情報提供することにより、本剤の適正

	な使用を促すため。
間質性肺疾患	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p><u>TPU-TAS-102-301 試験において、有害事象として非重篤の肺臓炎を 1 例に認めたが因果関係が否定されている。TAS102-J003 試験で間質性肺炎が 1/113 例 (0.9%) 発現し、臨床経過及び肺生検の結果から、ウイルス感染による間質性肺疾患と判断され、治験責任医師及び治験依頼者は本剤との因果関係を否定した。しかしながら、本件では患者が致命的な転帰に至っていることの重要性、及び臨床試験では対象患者が限定されていることを鑑みて重要な潜在的リスクとした。</u></p> <p><u>なお、製造販売後においても、間質性肺疾患が報告されている。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤との関連性は明確ではないことから、本剤の使用実態下にて通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集する。これらの情報より、新たな懸念が生じた場合には、必要に応じて、追加の安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <p>添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p><u>医療従事者及び患者へ本剤の副作用に関する情報を事前に情報提供することにより、本剤の適正な使用を促すため。</u></p>
心臓障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>TAS102-J003 試験の 113 例及び TAS102-J001 試験のうち TAS102-J003 試験と同一の投与量及びスケジュールで投与した 6 例を併合した日本人患者 119 例で、SOC が「心臓障害」である副作用発現割合は本剤投与群で 2.5% (3/119 例)、プラセボ投与群で 0% と発現割合がプラセボ投与群に比べて高い傾向を示した。また、その内訳は、副作用として心房細動 (グレード 1)、心房粗動 (グレード 2) 及び心筋虚血 (グレード 4) が各 0.8% (1/119 例) に認められている。</p> <p>しかしながら、心房細動は本剤 6 コース投与開始前日に発現したが 7 コース以降は発現しておらず、心房粗動は心房細動を合併する患者での発現であり、更に、心筋虚血については治験依頼者は本剤との因果関係を否定しており、本剤と心臓障害との関連は明確ではないと考えられた。</p> <p><u>TPU-TAS-102-301 試験において、SOC が「心臓障害」である副作用発現割合は本剤投与群で 0.9% (5/533 例)、プラセボ投与群で 0.8% (2/265 例) であった。また、その内訳は、本剤の副作用として動悸 0.6% (3/533 例)、頻脈 0.2% (1/533 例)、狭心症 0.2% (1/533 例)、心房細動 0.2% (1/533 例) が認められた。程度は、動悸グレード 2 が 1 件であった他は全て</u></p>

グレード1の事象であり、全て非重篤の事象であった。

国内臨床試験及びTPU-TAS-102-301試験の結果より、本剤と心臓障害との関連は明確ではないことから重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

- ・ 本剤との関連性は明確ではないことから、本剤の使用実態下にて通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集する。これらの情報より、新たな懸念が生じた場合には、必要に応じて、追加の安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者へ本剤の副作用に関する情報を事前に情報提供することにより、本剤の適正な使用を促すため。

重要な不足情報

腎機能障害患者への投与

重要な不足情報とした理由：

本剤は腎排泄型の薬剤であることから、TAS102-J003 試験の 113 例及び TAS102-J001 試験のうち TAS102-J003 試験と同一の投与量及びスケジュールで投与した 6 例を併合した日本人患者 119 例を対象として、Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニークリアランス値を Food and Drug Administration ガイダンス「Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function-Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling.」（2010 年 3 月案）の腎機能分類基準に基づいて分類し、腎機能障害別の副作用発現割合を比較検討した。その結果、「正常（CrCL: ≥ 90 mL/min）」に比べて「軽度（CrCL: 60-89 mL/min）」及び「中等度（CrCL 30-59 mL/min）」の方が骨髄抑制の発現割合が高い傾向が認められた。

TPU-TAS-102-301 試験の TAS-102 投与群 533 例においても同様に分類し、腎機能障害別の副作用発現割合を比較検討した結果、「正常（CrCL: ≥ 90 mL/min）」に比べて「軽度（CrCL: 60-89 mL/min）」及び「中等度（CrCL: 30-59 mL/min）」の方が骨髄抑制の発現割合が高い傾向が認められた。

しかし、「重度（CrCL: 15-29 mL/min）」の腎機能障害患者は含まれておらず、また、腎機能障害患者を対象とした臨床試験も実施していないことから、どの程度本剤が腎機能障害を有する患者に影響を及ぼすのかを明らかにする安全性情報は無い。よって、腎機能障害患者への投与を重要な不足情報とした。

なお、海外で腎機能障害患者を対象とした臨床試験を実施する予定である。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
 1. 使用成績調査（重点調査項目として調査）

【選択理由】

本剤の安全性に影響を及ぼす要因として腎機能障害の有無が推測されることから、使用成績調査において層別解析（腎機能障害の有無及びその程度による層別）を行い確認する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
- ・ 添付文書の「慎重投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者及び患者へ本剤の副作用に関する情報を事前に情報提供することにより、本剤の適正な使用を促すため。

肝機能障害患者への投与

重要な不足情報とした理由：

FTD の主な消失経路は肝代謝であり、肝機能の低下により FTD の薬物動態が影響を受ける可能性が理論上想定される。しかし、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施し

ておらず、また TAS102-J003 試験の 113 例及び TAS102-J001 試験のうち TAS102-J003 試験と同一の投与量及びスケジュールで投与した 6 例を併合した日本人患者 119 例を対象として、肝機能値を米国国立がん研究所の肝機能分類基準に基づいて分類したところ、正常（総ビリルビン、AST、ALT \leq ULN*）及び軽度（総ビリルビン \leq ULN かつ AST/ALT $>$ ULN、又は、総ビリルビン $>$ 1.0-1.5 x ULN）の肝機能障害患者は含まれていたが、中等度（総ビリルビン $>$ 1.5-3 x ULN）又は重症（総ビリルビン $>$ 3 x ULN）の肝機能障害患者は含まれていなかった。

TPU-TAS-102-301 試験においても同様に中等度（総ビリルビン $>$ 1.5-3 x ULN）又は重症（総ビリルビン $>$ 3 x ULN）の肝機能障害患者は含まれていなかった。

したがって、中等度や重症の肝機能障害患者にどの程度本剤が影響を及ぼすかの安全性情報はなことから、肝機能障害患者への投与を重要な不足情報とした。

なお、海外で肝機能障害患者を対象とした臨床試験を実施する予定である。

* ULN : upper limit of normal

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
 1. 使用成績調査（重点調査項目として調査）

【選択理由】

肝機能障害の有無が本剤の安全性に影響を及ぼす要因であるかどうか不明のため、使用成績調査において層別解析（肝機能障害の有無及びその程度による層別）を行い確認する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
添付文書の「慎重投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者及び患者へ本剤の副作用に関する情報を事前に情報提供することにより、本剤の適正な使用を促すため。

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤の使用実態下における有効性を確認するため.
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において，有効性（腫瘍縮小効果判定）に関する情報を収集し，使用実態下における有効性について検討する．併せて投与開始1年後の症例転帰を調査し，使用実態下における生存期間を算出し，併せて有効性に影響を与える要因も検討する．

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告，文献・学会情報，臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象 of 情報収集・評価.	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制，感染症，腎機能障害患者への投与，肝機能障害患者への投与</p> <p>【目的】 以下 of 事項を把握することを主な目的とし，本剤を有効かつ安全に使用するための情報 of 収集を行う.</p> <p>1) 本剤使用実態下での副作用発現状況 of 把握（主に骨髄抑制） 2) 投与前腎機能及び肝機能障害 of 有無及びその程度別 of 副作用発現状況 of 把握</p> <p>【実施計画】 実施期間（登録期間）：2年間 目標症例数：800例 実施方法：登録センターに「事前登録票」を本剤投与開始日までに FAX する中央登録方式にて実施する．観察期間は1症例単位で4コース. 重点調査項目：1) 骨髄抑制，感染症 of 発現状況，2) 投与前腎機能障害 of 有無及びその程度，3) 投与前肝機能障害 of 有無及びその程度</p> <p>【実施計画 of 根拠】 重要な不足情報である投与前腎機能及び肝機能障害患者における本剤 of 副作用発現状況について検討するため. 目標症例数： 国内第 II 相試験（TAS102-J003 試験）113 例及び TAS102-J001 試験のうち TAS102-J003 試験と同一 of 投与量及びスケジュールで投与した 6 例 of 併合解析（以下，「治験」と記す）における骨髄抑制 of 有害事象として <u>グレード 3</u> 以上 of 副作用発現率 of 中で最も低いのは血小板数減少及び発熱性好中球減少症 of 4.2% であった．これらの副作用発現例が少なくとも治験時 of 発現例数である 5 例以上になるためには，両方 of 副作用を考慮して検出力を 98% とすると 249 例が必要となる．本調査 of 重点調査項目である投与前腎機能障害患者 of 比率は治験時では 70 例/119 例で 58.8%，投与前肝機能障害患者 of 比率は 39 例/119 例で 32.8% であったことから，比率 of 小さい投与前肝機能障害患者に着目し，調査全体では $249 \text{例} \div 0.328 = 759.15 \text{例}$ より 760 例が必要となる．更に，安全性解析対象除外例を考慮して，本調査 of 目標症例数を 800 例と設定した.</p> <p>観察期間： 国内第 II 相試験 of 平均コース数が 3.6 コース，中央値が 3 コースであったこと，及び 5 コース以降に初めて認められた副作用は，心房細動，口内乾燥，低体温，関節痛及び咳嗽（いずれも発現例数は 1 又は 2 例）であり，これらの副作用は，特に 5 コース以降に特異</p>	

<p>的に発現するとは考えにくいことより、観察期間を4コースと設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時（調査開始4年後の予定） <p>【当該調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>上記の節目となる時期に以下の検討を実施し、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与前腎機能、投与前肝機能の層別解析の結果、骨髄抑制等の副作用発現に対するリスク要因であることが明確になった場合、あるいは、新たな副作用発現に対するリスク要因が確認された場合は、新たなリスク最小化策の策定要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項が認められた場合は、本使用成績調査の計画内容の変更要否、及びリスク最小化活動の変更要否について検討する。
--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査
「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。なお、腫瘍縮小効果に関する情報及び1年後の転帰に関する情報についても調査する。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
誤投与防止の方策	
	<p>【目的】 医療従事者（医師又は薬剤師）による服薬指導により，本剤の適正な使用を促す。</p> <p>【具体的な方法】 MR が医療従事者（医師又は薬剤師）へ，適切な服薬を促すために，1日投与量や投与スケジュールを理解し易くする服薬補助資材を活用するように依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 重大なヒューマンエラーが報告された際には，本資材の改訂等を含めた措置を検討する。 更に販売開始2年間は半年ごとに，それ以降は1年ごと及び調査・試験結果が得られた各時点で，ヒューマンエラーの報告状況を踏まえ，本資材の改訂の要否を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク

最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象の情報収集・評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヶ月後	終了	作成済（2015年1月提出）
使用成績調査	800例	1. 安全性定期報告時 2. 最終報告書作成時（調査開始4年後の予定）	実施中	調査開始4年後（2018年6月頃を予定）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	800例	1. 安全性定期報告時 2. 最終報告書作成時（調査開始4年後の予定）	実施中	調査開始4年後（2018年6月頃を予定）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	・実施期間：販売開始後 6 ヶ月間	<u>終了</u>
誤投与防止の方策	・安全性定期報告書提出時	販売開始時より <u>実施中</u>