

審議結果報告書

平成 26 年 2 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ロンサーフ配合錠T15、 同配合錠T20
[一 般 名] トリフルリジン/チピラシル塩酸塩
[申 請 者 名] 大鵬薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 25 年 2 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 2 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 8 年、原体のうちトリフルリジン及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

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て実施中の第 Ⅲ 相試験について、その評価を行うために当該試験終了後速やかにその結果を提出すること。

審査報告書

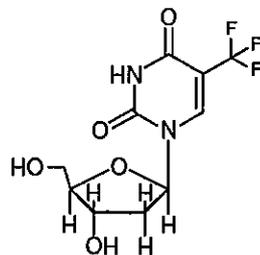
平成 26 年 1 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①ロンサーフ配合錠 T15、②同配合錠 T20
- [一般名] トリフルリジン/チピラシル塩酸塩
- [申請者名] 大鵬薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 2 月 26 日
- [剤形・含量] ①1錠中にトリフルリジンを 15mg 及びチピラシル塩酸塩 7.065mg を含有する錠剤
②1錠中にトリフルリジンを 20mg 及びチピラシル塩酸塩 9.42mg を含有する錠剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品、(2) 新医療用配合剤
- [化学構造]



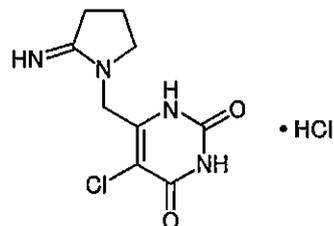
分子式：C₁₀H₁₁F₃N₂O₅

分子量：296.20

化学名：

(日本名) 2'-デオキシ-5-(トリフルオロメチル)ウリジン

(英名) 2'-Deoxy-5-(trifluoromethyl)uridine



分子式：C₉H₁₁ClN₄O₂・HCl

分子量：279.12

化学名：

(日本名) 5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン
一塩酸塩

(英名) 5-Chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
monohydrochloride

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 26 年 1 月 15 日

[販 売 名] ロンサーフ配合錠 T15、同配合錠 T20

[一 般 名] トリフルリジン/チピラシル塩酸塩

[申 請 者 名] 大鵬薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 2 月 26 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（標準的な治療が困難な場合に限る）に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、骨髄抑制、感染症等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

[用法・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 35mg/m²/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。

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	35mg/回 (70mg/日)
1.07 以上～1.23 未満	40mg/回 (80mg/日)
1.23 以上～1.38 未満	45mg/回 (90mg/日)
1.38 以上～1.53 未満	50mg/回 (100mg/日)
1.53 以上～1.69 未満	55mg/回 (110mg/日)
1.69 以上～1.84 未満	60mg/回 (120mg/日)
1.84 以上～1.99 未満	65mg/回 (130mg/日)
1.99 以上～2.15 未満	70mg/回 (140mg/日)
2.15 以上	75mg/回 (150mg/日)

[承認条件] 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て実施中の第Ⅲ相試験について、その評価を行うために当該試験終了後速やかにその結果を提出すること。

審査報告 (1)

平成 25 年 11 月 13 日

I. 申請品目

[販売名]	①ロンサーフ配合錠 T15、②同配合錠 T20
[一般名]	トリフルリジン/チピラシル塩酸塩
[申請者名]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 26 日
[剤形・含量]	①1 錠中にトリフルリジンを 15mg 及びチピラシル塩酸塩 7.065mg を含有する錠剤 ②1 錠中にトリフルリジンを 20mg 及びチピラシル塩酸塩 9.42mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
[申請時用法・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 35mg/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。

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	35mg/回 (70mg/日)
1.07 以上～1.23 未満	40mg/回 (80mg/日)
1.23 以上～1.38 未満	45mg/回 (90mg/日)
1.38 以上～1.53 未満	50mg/回 (100mg/日)
1.53 以上～1.69 未満	55mg/回 (110mg/日)
1.69 以上～1.84 未満	60mg/回 (120mg/日)
1.84 以上～1.99 未満	65mg/回 (130mg/日)
1.99 以上～2.15 未満	70mg/回 (140mg/日)
2.15 以上	75mg/回 (150mg/日)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本剤の概要

トリフルリジン（以下、「FTD」）は、既存のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と同様にチミジル酸合成酵素（TS）を阻害するものの、主に DNA に取り込まれることにより腫瘍増殖抑制作用を示すことを期待して、ウィスコンシン大学の Heidelberg らによって創製されたヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤であるが、生体内での代謝が速やかである等の理由により、FTD 単独での抗悪性腫瘍剤としての開発は行われていない。また、チピラシル塩酸塩（以下、「TPI」）は、申請者により創製された薬剤であり、FTD の代謝酵素であるチミジンホスホリラーゼ（TPase）を阻害すると考えられている。

ロンサーフ配合錠 T15 及び同配合錠 T20 は、いずれも FTD と TPI を FTD : TPI=2 : 1 のモル比で含有する配合剤（以下、「本剤」）であり、TPI を配合することで、FTD の血漿中薬物濃度を維持し、腫瘍増殖抑制作用を増強させることを期待して、申請者により国内外に

において開発されている。

(2) 開発の経緯等

2013年10月時点において、本剤が承認されている [redacted] 国又は地域はない。

海外では、[redacted]年 [redacted]月から固形癌患者を対象とした第I相試験 (TAS102-9801 試験) が開始され、その後、[redacted]年までに固形癌患者を対象とした第I相試験4試験 (TAS102-9802 試験、TAS102-9803 試験、TAS102-9804 試験及びTAS102-9805 試験) が実施された。

本邦では、[redacted]年 [redacted]月から固形癌患者を対象とした第I相試験 (TAS102-J001 試験) が開始され、その後、[redacted]年 [redacted]月から治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした第II相試験 (以下、「TAS102-J003 試験」) が開始された。また、[redacted]年 [redacted]月から治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第III相試験 (TPU-TAS-102-301 試験) が、本邦を含む13カ国で実施中である。

今般、2013年2月にTAS102-J003試験を主要な試験成績として、本剤の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) トリフルリジン

トリフルリジン (以下、「FTD」) は、MF登録番号 [redacted] として原薬等登録原簿に登録されている。

i) 特性

FTDは白色の結晶又は結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、分解点、紫外可視吸収スペクトル、旋光度、pH、酸解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。FTDの結晶多形として、[redacted]種類の結晶形が確認されているが、実生産における製造方法では [redacted] が生成され、 [redacted] であることが確認されている。

FTDの化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル (UV/VIS)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (^1H -、 ^{13}C -NMR) 及びX線結晶構造解析により確認されている。

ii) 製造方法

別添のとおりである。

iii) FTDの管理

FTDの規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV/VIS、IR)、旋光度、純度試験 (重金属、類縁物質 (液体クロマトグラフィー (HPLC))、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー (GC))、水分、強熱残分及び定量法 (HPLC) が設定されている。

iv) FTDの安定性

FTDの安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、FTDは光に安定であった。

FTDの安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール: 3ロット	25°C	60%RH	低密度ポリエチレン袋 (二重) + ポリエチレン瓶	18カ月
加速試験	実生産スケール: 3ロット	40°C	75%RH		6カ月

以上より、FTD のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをポリエチレン瓶又はこれと同等のポリエチレンドラムで室温保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

2) チピラシル塩酸塩

i) 特性

チピラシル塩酸塩（以下、「TPI」）は白色の結晶又は結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、分解点、紫外可視吸収スペクトル、旋光度、pH、酸解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬の結晶多形として、■を含む■種類の結晶形が確認されているが、実生産における製造方法では■が生成され、■であることが確認されている。

TPI の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル (UV/VIS)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-、¹³C-NMR) 及び X 線結晶構造解析により確認されている。

ii) 製造方法

TPI は、■を出発物質として合成される。
重要工程として、■工程■工程■工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として■が管理されている。

iii) TPIの管理

TPI の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV/VIS、IR、塩化物)、純度試験 (重金属、類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC))、水分、強熱残分及び定量法 (HPLC) が設定されている。

iv) TPIの安定性

TPI の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

TPI の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）＋ファイバードラム	18 カ月
加速試験	パイロットスケール：3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、TPI のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に FTD 及び TPI を、それぞれ 15mg 及び 7.065mg 又は 20mg 及び 9.42mg 含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、部分アルファ化デンプン、ステアリン酸、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、三二酸化鉄 (T20 のみ含有) 及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、**■**、**■**、**■**、**■**、**■**、及び包装からなる工程により製造される。重要工程は、**■**工程、**■**工程**■**工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、UV）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（HPLC）、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：3ロット	25℃	60%RH	PTP包装＋アルミ袋（乾燥剤入り）	18カ月
加速試験	パイロットスケール：3ロット	40℃	75%RH	PTP包装＋アルミ袋（乾燥剤入り）	6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（**■**及びアルミニウム箔）に包装し、乾燥剤とともにアルミ袋に入れて室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は **■**カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

本項では、トリフルリジン（以下、「FTD」）及びチピラシル塩酸塩（以下、「TPI」）の配合剤（以下、「本剤」）並びにテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムの配合剤（以下、「TS-1」）の投与量は、腫瘍増殖抑制作用における活性成分であるFTD及びテガフルの量としてそれぞれ記載する。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 腫瘍増殖抑制作用

in vitro:

結腸癌由来細胞株に対するFTDの増殖抑制作用（報告書20061-004）

ヒト結腸癌由来HCT-15細胞株に対するFTD及び5-フルオロウラシル（以下、「5-FU」）の増殖抑制作用が検討された。FTD及び5-FUのIC₅₀値は、それぞれ10.7及び4.96μmol/Lであった（n=1）。

以上の結果より、FTDは、5-FUと同様に、結腸癌細胞株に対する増殖抑制作用を有することが示された、と申請者は説明している。

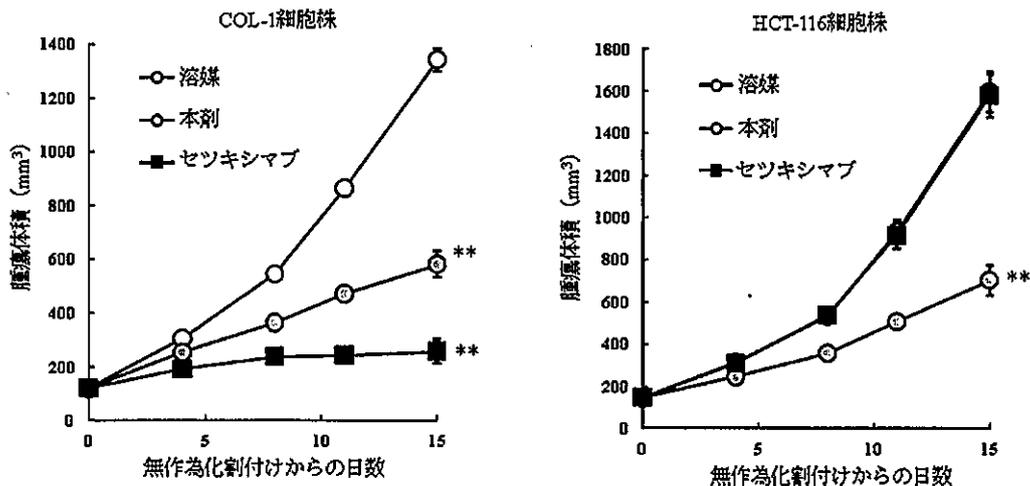
in vivo:

i) 結腸癌由来細胞株に対する本剤の腫瘍増殖抑制作用 (報告書11TA01、03-09-008)

ヒト結腸癌由来 COL-1 細胞株 (*KRAS* 遺伝子野生型) 及び HCT-116 細胞株 (*KRAS* 遺伝子変異型) を皮下移植した胸腺欠損マウス (以下、「ヌードマウス」) を用いて、本剤の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍体積が、COL-1 細胞株では約 120mm³ (移植 13 日後)、HCT-116 細胞株では約 145mm³ (移植 10 日後) に達した日に無作為化割付けされ、その翌日より、本剤 1 回 75mg/kg が 1 日 2 回 (以下、「*BID*」) で 14 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。なお、対照として溶媒及びセツキシマブ (遺伝子組換え) (以下、「セツキシマブ」: 40mg/kg が 1 週間に 2 回、2 週間腹腔内投与) が用いられた。

その結果、COL-1 細胞株では、無作為化割付け 15 日後に対照 (溶媒) 群と比較して、本剤群及びセツキシマブ群で統計学的に有意に腫瘍増殖が抑制された (下図、左)。一方、HCT-116 細胞株では、無作為化割付け 15 日後に対照 (溶媒) 群と比較して、本剤群で統計学的に有意に腫瘍増殖が抑制された (下図、右)。

以上の結果より、本剤は、結腸癌に対して増殖抑制作用を有することが示唆された、と申請者は説明している。

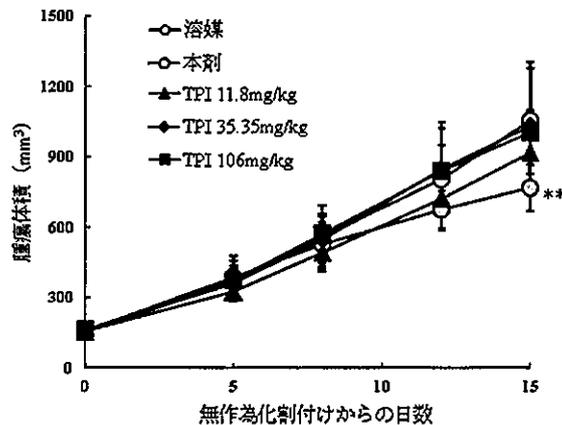


本剤の腫瘍増殖抑制作用 (COL-1 細胞株及び HCT-116 細胞株)

平均値±標準偏差、n=6、** : 溶媒群 (無作為化割付けから 15 日後) に対して p<0.01 (Student's *t* 検定)

また、ヒト結腸癌由来 KM20C 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本剤及び TPI の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍体積が約 100~200mm³ (移植 15 日後) に達した日に無作為化割付けされ、その翌日より、本剤 1 回 75mg/kg 又は TPI 1 回 11.8、35.35 及び 106mg/kg が *BID* で 14 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。なお、対照として溶媒が用いられた。

その結果、無作為化割付け 15 日後に対照 (溶媒) 群と比較して、TPI 群ではいずれの投与量においても腫瘍増殖抑制は認められなかったものの、本剤群で統計学的に有意に腫瘍増殖が抑制された (下図)。



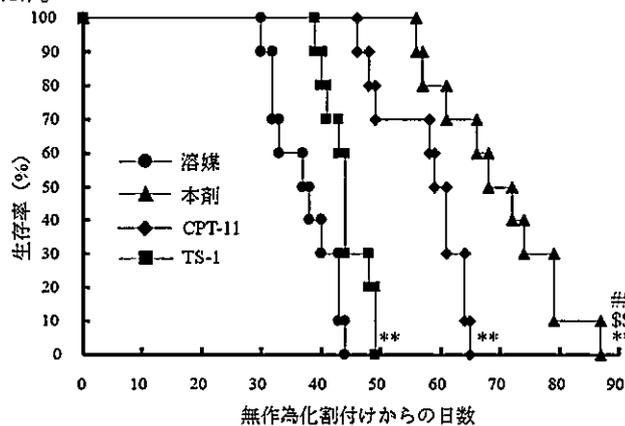
本剤の腫瘍増殖抑制作用 (KM20C 細胞株)

平均値±標準偏差、n=7、**：溶媒群（無作為化割付けから15日後）に対して p<0.01 (Student's t 検定)

ii) 結腸癌由来細胞株移植マウスに対する本剤の生存期間の延長効果 (報告書 11TA05)

KM20C細胞株を腹腔内移植したヌードマウスを用いて、本剤の生存期間の延長効果が検討された。無作為化割付けされた日の翌日より、本剤1回75mg/kgがBIDで28日間連日経口投与された。なお、対照として溶媒、イリノテカン塩酸塩水和物（以下、「CPT-11」：100mg/kgが1週間間隔で4週間静脈内投与）及びTS-1（8.3mg/kgが1日1回（以下、「QD」）で28日間連日経口投与）が用いられた。

その結果、すべての対照群と比較して、本剤群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた（下図）。



本剤の生存期間の延長効果 (Kaplan-Meier 曲線)

n=10、**：溶媒群、\$\$：CPT-11 群、##：TS-1 群に対して p<0.01 (Log-rank 検定)

2) 作用機序

i) FTD 及び TPI の薬理的特性

- FTD は、他のヌクレオシドアナログと比較して DNA に多く取り込まれ、かつ 5-FU と比較して修復酵素である DNA グリコシラーゼに対する基質性が低く、組み込まれた DNA から除去されないこと (Int J Oncol 2011; 39: 263-70)。また、細胞培養液中の FTD 除去 24 時間後においても、多くの FTD がヒト胃癌由来 NUGC-3 細胞株の DNA に留まっていた (Int J Mol Med 2004; 13: 249-55)。
- FTD は、細胞内でトリフルオロチミジンリン酸（以下、「F₃TMP」）を経て DNA の基質であるトリフルオロチミジン三リン酸（以下、「F₃TTP」）に変換された (Int J Mol Med 2004; 13: 249-55)。F₃TMP は、チミジル酸合成酵素（以下、「TS」）を阻害した (J Med Chem

1977; 20: 1469-73)。一方で、5-FUの活性代謝物である5-フルオロデオキシウリジンリン酸(以下、「FdUMP」と異なり、TSと共有結合せず(Biochem Biophys Res Commun 1972; 48: 1565-71)、TSに対するFTDの阻害作用は持続しなかった(報告書20111-003)。

- TPIは、FTDの代謝酵素であるヒト胎盤由来のチミジンホスホリラーゼ(以下、「TPase」)の活性を阻害した(Biochem Pharmacol 2000; 59: 1227-36)。

ii) バイオアベイラビリティ試験(報告書 20061-004)

雄性サルに、FTD 30mg/kg単独を単回静脈内投与、又はFTD 10mg/kg単独若しくは本剤10mg/kgを単回経口投与し、血漿中FTD濃度が検討された(下表)。その結果、FTD単独経口投与時のバイオアベイラビリティ(以下、「BA」)が低値を示した。また、FTD単独経口投与時と比較して本剤経口投与時での血漿中FTD濃度が約100倍高値を示した。

FTD 単回静脈内投与又はFTD若しくは本剤経口投与におけるFTDの薬物動態パラメータ

	投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	CL (mL/min/kg)	t _{1/2} (min)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng・min/mL)	BA (%)
FTD	静脈内	30	122,000 ±10,000	19.1±3.2	13.4±4.5	—	1,610,000 ±280,000	—
	経口	10	298±246	740±449 ^{*1}	18.9±1.6 ^{*2}	0.9±0.8	16,800±8,300 ^{*2}	3.0±1.4
本剤	経口	10	16,000 ±2,200	—	67.5±14.5	1.5±1.1	1,740,000 ±300,000	—

算術平均±標準偏差、n=4、*1: CL/BA、*2: n=3

iii) 投与方法(経口投与又は持続皮下投与)及び用法(QD 又は BID)の検討(報告書 11TA03、11TA04)

MX-1細胞株を皮下移植したヌードマウスに対して、FTD 1回 25mg/kgがBIDで14日間連日経口投与又はFTD 1日 2mg/kgが浸透圧ポンプを用いて14日間皮下に持続投与され(1日あたりの投与量は、両者とも最大耐量の2/3量に相当)、腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、持続皮下投与群と比較して経口投与群で、より多くのFTDが投与可能であり、また、FTDのDNAへの取込み量が多く、かつ強い腫瘍増殖抑制作用が認められた。

また、MX-1細胞株を皮下移植したヌードマウスに対して、本剤の1日用量を150mg/kgとし、150mg/kg QD又は75mg/kg BIDで14日間連日経口投与され、腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、QD投与群と比較してBID投与群で、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。

iv) 各種腫瘍細胞に対するFTD及び本剤の増殖抑制作用

in vitro : (報告書 20061-004)

ヒト胃癌由来 NUGC-3細胞株、ヒト肺癌由来 A549細胞株、ヒト乳癌由来 MDA-MB-435細胞株、ヒト卵巣癌由来 SK-OV-3細胞株、ヒト膀胱癌由来 J82細胞株、ヒト前立腺癌由来 DU145細胞株、ヒト膵癌由来 CFPAC-1細胞株、ヒト頭頸部癌由来 KB細胞株、ヒト白血病由来 CCRF-CEM細胞株、及びヒト子宮頸癌由来 HeLa細胞株に対するFTD及び5-FUの増殖抑制作用が検討された。FTD及び5-FUのIC₅₀値は、それぞれ0.214~24.4µmol/L及び3.18~17.7µmol/Lであった(n=1)。

in vivo : (報告書 20061-003、11TA02)

- ヒト胃癌由来 SC-2細胞株を皮下移植したヌードマウスに対して、本剤(1回 8、15.5、31.5、62.5、125及び250mg/kg)がBIDで14日間連日経口投与され、腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、投与開始14日後に対照(溶媒)群と比較して本剤(1回 15.5~250mg/kg)群で、腫瘍増殖が有意に抑制された(Student's *t* 検定)。
- フッ化ピリミジン系薬剤に低感受性のMX-1細胞株を皮下移植したヌードマウスに対して、本剤(1回 75mg/kg)がBIDで14日間連日経口投与され、腫瘍増殖抑制作用が

検討された。その結果、投与開始 14 日後に対照 (TS-1 : 8.3mg/kg が QD で 14 日間連日経口投与) 群と比較して本剤群で、腫瘍増殖が有意に抑制された (Student's *t* 検定)。

なお、ヒト乳癌由来MC-2細胞株及びヒト肺癌由来Lu-134細胞株を皮下移植したヌードマウスに対して、本剤による有意な腫瘍増殖抑制作用が認められたものの、TPIによる有意な腫瘍増殖抑制作用は認められなかった (報告書03-09-008)。

v) FTD と TPI の配合比に関する検討 (報告書 12DA41)

雄性サルに、①FTD 10mg/kg単独、又はFTD 10mg/kgとTPIとの併用 (FTDとTPIとの配合割合は、モル比として、それぞれ②5 : 1、③2 : 1、④1 : 1) で単回経口投与し、血漿中FTD濃度が検討された (下表)。

さらに、雄性サルを用いてFTDとTPIとの配合比を別途検討した結果、FTDとTPIとの配合割合がモル比1 : 1の群と2 : 1の群で、 C_{max} 及び AUC_{0-10} が同程度であった (Int J Oncol 2005; 27: 449-55)。

以上の検討結果より、 C_{max} 及び AUC_{0-10} がともに高値を示した③及び④のうち、TPIの配合量がより少なくなる③を配合比とすることが適切と判断した、と申請者は説明している。

雄性サルに FTD を単独又は TPI との併用で単回経口投与したときの FTD の薬物動態パラメータ

	投与量 FTD : TPI (モル比)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng · min/mL)
①	1 : 0	277±117	10,900±2,900
②	5 : 1	13,100±1,400***	1,010,000±80,000***
③	2 : 1	15,300±2,700***	1,400,000±160,000***, #
④	1 : 1	18,500±4,000***	1,690,000±170,000***, ##

算術平均±標準偏差、n=4、*** : ①に対して $p < 0.001$ 、#及び## : ②に対して、それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ (いずれもTukey検定)

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (報告書 [REDACTED])

雄性ラット (各群6例) に、本剤 (27.2、108.8及び435mg/kg)、FTD (27.2、108.8及び435mg/kg) 及びTPI (125、500及び2,000mg/kg) が単回経口投与され、一般状態及び行動に及ぼす影響が検討された。その結果、いずれの評価項目においても、本剤、FTD及びTPI投与による影響は認められなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響

i) hERG 電流に及ぼす影響 (報告書 [REDACTED])

ヒトether-a-go-go関連遺伝子 (以下、「hERG」) を導入したヒト胎児腎細胞由来HEK293細胞株を用いて、カリウムイオン電流のうちhERG電流に及ぼすFTD (3、30及び300 μ mol/L) 及びTPI (1、10及び100 μ mol/L) の影響が、ホールセルパッチクランプ法により検討された。その結果、FTD (300 μ mol/L) 及びTPI (100 μ mol/L) は、hERG電流をそれぞれ $4.0 \pm 3.3\%$ 及び $2.5 \pm 10.3\%$ (算術平均±標準偏差、いずれもn=5) 阻害したものの、統計学的な有意差はなく、FTD及びTPI処理による影響は認められなかった。

ii) 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (報告書 [REDACTED])

雄性カニクイザル (各群 4 例) に、本剤 (6.8、27.2 及び 108.8mg/kg)、FTD (6.8、27.2 及び 108.8mg/kg) 及び TPI (62.5、250 及び 1,000mg/kg) が単回経口投与され、血圧、心拍数及び心電図 (PR、QT 間隔等) に及ぼす影響が検討された。その結果、いずれの評価項目においても、本剤、FTD 及び TPI 投与による影響は認められなかった。

3) 呼吸系に及ぼす影響 (報告書 [REDACTED])

雄性ラット (各群 8 例) に、本剤 (27.2、108.8 及び 435mg/kg)、FTD (27.2、108.8 及び 435mg/kg) 及び TPI (125、500 及び 2,000mg/kg) が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に及ぼす影響が全身 plethysmograph 法により検討された。その結果、いずれの評価項目においても、本剤、FTD 及び TPI 投与による影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、結腸・直腸癌に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

既存のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤に耐性となった結腸・直腸癌に対する本剤の有効性について

機構は、本承認申請における主要な臨床試験である国内第 II 相試験 (TAS102-J003 試験) は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11 及びオキサリプラチン (L-OHP) に不応又は不耐な結腸・直腸癌患者を対象として実施されたことを踏まえ、本剤と同様に代謝拮抗剤である既存のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 (5-FU 等) に耐性となった結腸・直腸癌患者に対して本剤の有効性が期待できると考えた理由について、本剤の作用機序の観点から説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の作用機序については、下記の理由から、DNA に FTD が取り込まれることによって DNA の様々な機能を阻害することであると考える。

- DNA に取り込まれた FTD 量と腫瘍増殖抑制効果が相関すること (報告書 03-12-003)。
 - F₃TTP は、ウラシル骨格に特異的な脱リン酸酵素であるデオキシウリジントリホスファターゼ (以下、「dUTPase」) によって分解されないこと (Biochimie 2010; 92: 178-86)。
- F₃TTP は、5-FU と比較して DNA グリコシラーゼに対する基質性が、組み込まれた DNA から除去されないこと (「<提出された資料の概略> (1) 2) i) FTD 及び TPI の薬理的特性」の項参照)。

一方、既存のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の作用機序については、TS に対する阻害作用であると考えられており、本剤と既存のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の作用機序は異なっていると考える。なお、5-FU については、dUTPase により分解されること (Biochimie 2010; 92: 178-86)、及び DNA に取り込まれた場合、DNA グリコシラーゼにより除去されること (Oncogene 2002; 21: 8935-48) が報告されており、DNA に取り込まれにくいと考える。

また、既存のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤に耐性となる機序について、現時点において解明されていないものの、5-FU の活性化酵素であるオロテートホスホリボシルトランスフェラーゼの活性の低下 (Int J Oncol 2000; 17: 277-83)、分解酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼの発現量の増加 (Clin Cancer Res 2000; 6: 1322-7) 及び TS の発現量の増加 (Biochim Biophys Acta 2002; 1587: 194-205、Cancer Res 1992; 52:4 306-12) により、TS に対する阻害作用が減弱することが報告されており、本剤の作用機序に影響を及ぼさないと考える。

以上の点等より、既存のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤に耐性となった結腸・直腸癌患者に対しても本剤の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

既存のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤についても DNA に取り込まれること (Int J Oncol 2011; 39: 263-70)、並びに FTD 及び TPI の配合剤である本剤を経口投与した際に血中 FTD 濃度が維持され、FTD の TS 阻害作用が腫瘍増殖抑制作用に寄与する可能性があることを踏まえると、現時点で、本剤が既存のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と異なる作用機序で腫瘍増殖抑制作用を示すと結論付けることには限界があるものの、申請者の上記の考察に

ついて、一定の理解は可能と判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本剤の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット、イヌ及びサルにおいて検討された。また、本剤の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

(1) 吸収

1) 単回投与

雄性マウスに本剤 15.5~150mg/kg を投与し、FTD、FTD の代謝物である 5-(trifluoromethyl)uracil（トリフルオロチミン、以下、「FTY」）及び TPI の血漿中濃度が検討された（下表）。FTD の C_{max} は、本剤 15.5mg/kg 投与群と 62.5mg/kg 投与群との間で概ね用量比例性を示した一方、本剤 150mg/kg 投与群では、用量比を下回った。FTD の AUC_{0-t} 及び AUC_{0-24} は、本剤 15.5~150mg/kg の用量範囲では、概ね用量比例性を示した。また、TPI の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{0-24} は、用量比例性を示した。

本剤 150mg/kg 投与群では、投与液中の FTD 量が飽和溶解度を超えていたため、FTD の吸収速度が低下した結果、FTD の C_{max} は用量比を下回った一方、 AUC_{0-t} 及び AUC_{0-24} については、消化管を移動する過程で FTD が溶解し、広範囲の消化管から持続的に吸収された結果、概ね用量比例性を示したと考える、と申請者は説明している。

雄性マウスに本剤を単回経口投与したときの PK パラメータ

	用量(mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
FTD	15.5	11,700	0.17	11,558	11,558
	62.5	33,767	0.33	22,880	22,880
	150	45,933	0.33	56,769	56,769
FTY	15.5	3,363	0.33	3,731	3,770
	62.5	9,210	0.33	12,360	12,721
	150	14,867	2.0	54,957	55,765
TPI	15.5	85.9	0.33	115	139
	62.5	337	0.33	359	422
	150	704	0.33	895	1,062

算術平均、3 匹/測定時点（測定時点ごとに異なるマウスから採血された）

非絶食下及び絶食下で雄性ラットに FTD の ^{14}C -標識体を含有する本剤（以下、「 ^{14}C -FTD 本剤」）又は TPI の ^{14}C -標識体を含有する本剤（以下、「 ^{14}C -TPI 本剤」）50mg/kg を単回経口又は静脈内投与し、血漿中の放射能濃度及び各物質濃度が検討された（下表）。その結果、本剤経口投与時において、血漿中 FTD と比較して血漿中総放射能で、消失は緩徐であり、その原因は、消失が緩徐な FTY を含む FTD の代謝物の放射能が影響したものと考えられる、と申請者は説明している。また、食餌により FTD 及び TPI の t_{max} は遅延した。FTD の C_{max} 及び AUC_{inf} 並びに TPI の AUC_{inf} に対して食餌の影響は認められなかった一方、TPI の C_{max} は食餌を摂取することで約 30%低下した。FTD、FTY 及び TPI の静脈内投与時の AUC_{inf} （それぞれ、21,712、26,270 及び 13,095ng·h/mL）に対する非絶食下経口投与時の AUC_{inf} の割合は、それぞれ 31、284 及び 9%であったことから、FTD の一部は消化管内で分解又は代謝を受けた後に吸収されること、及び TPI の吸収率（14.7%以上）（「(4) 1) 尿中、胆汁中及び糞中排泄」の項参照）と比較して低値を示したことを踏まえると、TPI は初回通過効果を受けやすいことが考えられる、と申請者は説明している。

雄性ラットに [¹⁴C-FTD] 本剤又は [¹⁴C-TPI] 本剤 50mg/kg を
単回経口投与したときの放射能等の PK パラメータ

投与物質	測定物質	非絶食下				絶食下			
		C _{max} (ng eq./mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng eq.·h/mL)	t _{1/2} *1 (h)	C _{max} (ng eq./mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng eq.·h/mL)	t _{1/2} *1 (h)
[¹⁴ C-FTD] 本剤	総放射能	28,460*2	0.5	171,335*3	2.14	25,135*2	1.0	89,155*3	1.81
	FTD	4,562	0.5	6,645	0.94	5,708	0.25	7,415	—
	FTY	22,470	1.0	74,497	1.73	18,057	1.0	50,620	1.47
[¹⁴ C-TPI] 本剤	総放射能	421*4	1.0	3,844*5	2.94	607*4	0.5	2,911*5	1.99
	TPI	380	1.0	1,164	1.52	536	0.5	1,188	1.35

算術平均、4 匹/測定時点 (測定時点ごとに異なるラットから採血された)、*1 : t_{max}~投与後 6 時間までの t_{1/2}、*2 : ng eq. of FTD/mL、*3 : ng eq. of FTD·h/mL、*4 : ng eq. of TPI/mL、*5 : ng eq. of TPI·h/mL

雄性サルに [¹⁴C-FTD] 本剤又は [¹⁴C-TPI] 本剤 10mg/kg を単回経口投与し、血液及び血漿中の放射能濃度が検討された (下表)。[¹⁴C-FTD] 本剤又は [¹⁴C-TPI] 本剤を投与した場合、血液及び血漿中放射能濃度は C_{max} に到達後、二相性の消失濃度推移が認められた。

雄性サルに [¹⁴C-FTD] 本剤又は [¹⁴C-TPI] 本剤 10mg/kg を
単回経口投与したときの放射能の PK パラメータ

投与物質	試料	C _{max} (ng eq./mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng eq.·h/mL)	AUC _{inf} (ng eq.·h/mL)	t _{1/2} (h)
[¹⁴ C-FTD] 本剤	血液	11,179±5,347	2.0±1.0	49,600±19,500	99,400±24,000	38.8±15.6
	血漿	20,205±10,061	2.0±1.0	83,900±37,300	144,000±37,200	33.7±21.5
[¹⁴ C-TPI] 本剤	血液	444±151	3.0±0.0	2,470±800	1660±850	7.1±1.7
	血漿	618±240	3.0±0.0	2,950±880	3,220±860	9.1±3.2

算術平均±標準偏差、n=3

2) 反復投与

本剤の反復投与時における PK は、ラットでは 2、4 及び 13 週間、イヌでは 2 週間、サルでは 2、4 及び 13 週間の反復投与試験により検討された。ラットの 2 週間反復投与試験での初回投与後の平均血漿中濃度推移から、初回投与後に定常状態に達していると考えられたこと、及びラットの 13 週間反復投与試験では一般状態の低下による PK に対する影響が大きく、反復投与の影響を適切に評価することが困難と考えたことを踏まえ、ラットでは 2 及び 4 週間反復投与試験の結果を用いて考察を行った、と申請者は説明している。

雄性ラットに本剤 15~450mg/kg/日を 2 週間反復経口投与し、FTD、FTY 及び TPI の血漿中濃度が検討された (下表)。本剤初回投与後の FTD 及び TPI の C_{max} は、本剤 15~150mg/kg の用量範囲では概ね用量比例性を示し、本剤 450mg/kg 投与群では用量比を下回った一方、AUC₀₋₂₄ は、本剤 15~450mg/kg の用量範囲で概ね用量比例性を示した。また、FTD、FTY 及び TPI の C_{max}、t_{max} 及び AUC₀₋₂₄ では、反復投与による明確な影響は認められなかった。

雄性ラットに本剤を2週間反復経口投与したときのPKパラメータ

	用量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	
		Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14
FTD	15	1,401	1,572	0.25	0.25	980	1,575
	50	3,717	5,646	0.25	0.5	4,752	6,186
	150	9,571	9,201	0.5	0.5	16,452	18,601
	450	18,436	15,940	0.5	1.0	49,731	62,410
FTY	15	8,202	8,917	0.5	0.5	11,107	15,726
	50	19,371	18,256	1.0	1.0	38,951	43,686
	150	29,170	24,303	1.0	2.0	115,139	124,753
	450	46,397	42,730	1.0	4.0	391,687	398,401
TPI	15	109	153	0.5	1.0	453	443
	50	369	535	1.0	1.0	1,418	1,405
	150	1,092	746	1.0	1.0	3,425	3,028
	450	1,877	1,694	1.0	1.0	8,130	9,892

算術平均、3匹/測定時点（測定時点ごとに異なるラットから採血された）

雌雄ラットに本剤 50~450mg/kg/日を4週間反復経口投与し、FTD、FTY及びTPIのC_{max}が検討された（下表）。本試験では、t_{max}付近と考えられる投与0.5及び1時間後の血漿中濃度のみを測定したため、AUCは算出できなかった。FTD、FTY及びTPIのC_{max}は、明確な性差が認められず、用量の増加に伴い上昇し、反復投与による明確な影響は認められなかった。

雌雄ラットに本剤を4週間反復経口投与したときのC_{max} (ng/mL)

	用量 (mg/kg)	Day 1		Day 14		Day 28	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
FTD	50	5,156±934	5,244±732	5,494±1,149	5,404±1,432	6,239±921	7,636±1,210
	150	11,375±3,287	12,324±1,230	13,034±4,127	16,712±4,119	11,345±3,341	15,567±1,578
	450	23,622±2,690	33,222±3,756	18,850±3,586	37,118±8,502	17,830±5,515	27,616±4,682
FTY	50	19,084±3,158	20,808±1,592	21,121±3,308	17,602±3,725	21,331±3,761	22,577±2,345
	150	31,039±5,413	33,316±7,704	31,653±13,069	35,139±8,112	29,292±11,755	32,722±7,615
	450	46,022±8,197	49,989±6,470	34,796±3,623	53,592±3,311	33,335±8,878	43,951±7,401
TPI	50	472±124	431±83	440±51	675±171	449±72	545±59
	150	1,021±163	1,187±203	956±180	1,411±301	833±149	1,302±400
	450	2,348±516	2,871±643	1,590±212	2,906±1,039	1,473±236	2,134±419

算術平均±標準偏差、n=5

雄性イヌに本剤 17~150mg/kg/日を2週間反復経口投与し、FTD、FTY及びTPIの血漿中濃度が検討された（下表）。本剤初回投与後のFTD、FTY及びTPIのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は用量の増加に伴い上昇した。また、反復投与により、FTD、FTY及びTPIのt_{max}が延長する傾向が認められたものの、C_{max}及びAUC₀₋₂₄に明確な影響は認められなかった。

雄性イヌに本剤を2週間反復経口投与したときのPKパラメータ

	用量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	
		Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14
		FTD	17	16,379±2,642	9,155±6,914	0.34±0.14	1.17±0.76
	50	55,491±11,809	—	0.52±0.03	—	100,203±9,498	—
	150	132,762±29,725	—	1.02±0.04	—	388,720±138,393	—
FTY	17	10,896±1,134	12,926±1,764	1.00±0.00	2.00±1.73	28,235±2,900	58,783±21,985
	50	16,381±3,232	—	2.33±1.53	—	85,794±21,852	—
	150	34,175±3,128	—	5.33±2.31	—	315,115±37,807	—
TPI	17	1,351±733	670±328	1.00±0.00	1.67±0.58	4,501±2,844	3,253±1,076
	50	4,278±1,679	—	0.85±0.26	—	14,613±1,623	—
	150	11,636±3,695	—	1.02±0.04	—	38,784±16,378	—

算術平均±標準偏差、n=3、50及び150mg/kg/日投与群においては、2週間投与後に全例が死亡していたため、PKデータが得られなかった。

雌雄サルに本剤1.25~20mg/kg/日を13週間反復経口投与し、FTD、FTY及びTPIの血漿中濃度が検討された(下表)。FTD、FTY及びTPIの血漿中濃度に明確な性差は認められず、C_{max}及びAUC₀₋₂₄は用量の増加に伴い上昇し、反復投与による明確な影響は認められなかった。

雌雄サルに本剤を13週間反復経口投与したときのPKパラメータ

	用量 (mg/kg)		C _{max} (ng/mL)			t _{max} (h)			AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)		
			Day 1	Week 6	Week 13	Day 1	Week 6	Week 13	Day 1	Week 6	Week 13
			FTD	1.25	雄*1	966±953	2,390±450	3,390±540	1.2±0.8	0.7±0.3	0.7±0.3
		雌*1	471±143	967±1,336	1,090±820	1.7±0.6	0.8±0.3	0.5±0.0	866±257	1,080±980	1,670±1,270
	5	雄	6,610±920	9,940±3,360	10,600±3,800	1.3±0.7	0.8±0.3	0.8±0.3	12,900±3,400	18,600±7,900	17,100±5,100
		雌	3,670±1,160	5,980±3,130	5,100±2,180	1.3±0.7	1.2±0.4	1.0±0.6	8,080±2,250	12,900±3,100	11,800±2,500
	20	雄	14,500±4,800	18,700±6,800	19,000±6,500	2.4±0.9	1.8±0.4	1.4±0.5	50,200±9,900	65,100±28,100	59,900±24,100
		雌	25,400±5,100	23,600±6,300	16,700±8,900 ^{*2}	1.5±0.7	0.9±0.2	0.8±0.3 ^{*2}	55,900±9,500	52,100±5,000	45,800±7,000 ^{*2}
FTY	1.25	雄*1	793±694	974±68	1,120±220	1.2±0.8	0.8±0.3	0.7±0.3	1,660±700	1,630±190	1,550±370
		雌*1	754±194	725±509	802±260	0.8±0.3	0.7±0.3	0.7±0.3	1,600±250	1,410±370	1,420±450
	5	雄	2,630±300	1,750±350	1,890±420	1.3±0.7	0.9±0.2	1.1±0.5	7,680±1,240	4,230±920	4,110±710
		雌	2,590±1,030	1,470±490	1,620±350	1.1±0.5	1.2±0.4	0.8±0.3	6,850±1380	4,090±830	4,820±570
	20	雄	4,910±1,630	2,720±580	2,380±1,060	2.4±0.9	2.4±0.9	1.6±0.5	26,700±5,700	19,100±2,400	18,100±3,900
		雌	6,050±2,420	3,210±810	2,500±470 ^{*2}	1.4±0.5	1.0±0.0	1.8±1.5 ^{*2}	20,800±8,800	14,900±4,900	18,200±2,700 ^{*2}
TPI	1.25	雄*1	74.4±90.7	58.5±33.5	87.7±45.4	2.3±1.5	1.7±0.6	1.7±0.6	252±227	202±91	257±70
		雌*1	32.4±17.2	20.7±19.5	28.0±7.9	2.7±1.2	1.7±0.6	2.0±0.0	118±20	107±48	140±32
	5	雄	124±35	154±66	194±83	2.0±0.6	1.8±0.4	1.8±0.4	534±161	596±183	664±236
		雌	166±57	104±35	82.4±39.7	2.0±0.0	2.0±0.0	2.4±0.9	747±367	528±62	525±104
	20	雄	371±208	331±200	441±207	2.8±1.1	1.8±0.4	2.0±0.0	1,860±700	2,010±730	2,220±820
		雌	892±542	345±176	418±251 ^{*2}	1.6±0.5	1.8±0.4	2.0±1.4 ^{*2}	3,220±1,130	1,770±510	2,090±800 ^{*2}

算術平均±標準偏差、n=5、*1:n=3、*2:n=4

3) 消化管吸収

雄性ラットの胃、小腸上部、小腸中部、小腸下部及び大腸にループを作成し、ループ内に [¹⁴C-FTD] 本剤又は [¹⁴C-TPI] 本剤 10mg/body を投与することにより、FTD 及び TPI の吸収部位を検討した。 [¹⁴C-FTD] 本剤投与 120 分後の血漿中放射能濃度は、小腸中部及び下部のループ内に投与した場合 (それぞれ 25.30±4.12 及び 21.43±5.09µg eq./mL) では、他の部位に投与した場合 (2.05±0.87~12.70±3.79µg eq./mL) と比較して高値を示した。また、 [¹⁴C-TPI] 本剤投与 120 分後の血漿中放射能は、小腸上部、中部及び下部のループ内に投与した場合 (それぞれ 4.37±1.28、3.74±0.10 及び 7.70±1.37µg eq./mL) では、胃及び大腸に投与した場合 (それぞれ 0.25±0.29 及び 0.49±0.24µg eq./mL) と比較して高値を示した。以上より、FTD は小腸中部及び下部、TPI は小腸全域において主に吸収される、と申請者は

説明している。

4) *in vitro* での膜透過性

ヒト結腸癌由来Caco-2細胞株を用いて、FTD及びTPIのヒト消化管膜透過性が検討された。FTD 2、5、50及び800 $\mu\text{mol/L}$ 添加時の頂側膜側から基底膜側への見かけの透過係数（以下、「 $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ 」）は、それぞれ 1.4 ± 0.1 、 1.3 ± 0.1 、 0.7 ± 0.1 及び $0.4\pm 0.0\times 10^{-6}\text{cm/sec}$ （平均値 \pm 標準偏差）、基底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数（以下、「 $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}$ 」）は、 3.1 ± 0.1 、 2.9 ± 0.2 、 2.4 ± 0.2 及び $1.1\pm 0.1\times 10^{-6}\text{cm/sec}$ （平均値 \pm 標準偏差）であった。また、TPI 2、5、50及び400 $\mu\text{mol/L}$ 添加時の $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ は、それぞれ 0.2 ± 0.1 、 0.2 ± 0.0 、 0.2 ± 0.0 及び $0.3\pm 0.1\times 10^{-6}\text{cm/sec}$ （平均値 \pm 標準偏差）であり、 $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}$ は 0.3 ± 0.1 、 0.3 ± 0.1 、 0.3 ± 0.0 及び $0.3\pm 0.1\times 10^{-6}\text{cm/sec}$ （平均値 \pm 標準偏差）であった。プロプラノロール及びマンニトールの $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ （それぞれ、 $24.6\times 10^{-6}\text{cm/sec}$ 及び $0.3\times 10^{-6}\text{cm/sec}$ ）との比較から、FTD及びTPIはいずれも膜透過性が低いと考える、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

雄性アルビノラットに [^{14}C -FTD] 本剤又は [^{14}C -TPI] 本剤 50mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が定性的に検討された。

[^{14}C -FTD] 本剤投与 30 分後において、胃及び腸内容物に高い放射能が認められ、腎臓及び胃組織では他の組織と比較して高い放射能が認められた。投与 72 時間後においては、胸腺に痕跡程度の放射能が認められた以外は、いずれの組織にも放射能は認められなかった。

[^{14}C -TPI] 本剤投与 1 時間後において、腸内容物、膀胱内貯尿及び胃内容物に高い放射能が認められ、腸及び腎臓では他の組織と比較して高い放射能が認められた。投与 72 時間後においては、腸内容物に低い放射能が認められた以外は、いずれの組織にも放射能は認められなかった。

雄性アルビノラット及び雄性有色ラットに [^{14}C -FTD] 本剤又は [^{14}C -TPI] 本剤 50mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が定量的に検討された。

アルビノラットに [^{14}C -FTD] 本剤を投与した結果、胃及び空腸では投与 15 分後、結腸では投与 6 時間後、その他の組織では投与 1 時間後に最高放射能濃度を示した。また、投与 1 時間後における組織内放射能濃度は、膀胱 (135,174ng eq.of FTD/g tissue)、回腸 (83,487ng eq.of FTD/g tissue) 及び腎臓 (59,445ng eq.of FTD/g tissue) で、血漿中放射能濃度 (27,446ng eq.of FTD/mL) より高い放射能濃度を示した。血漿と比較して胸腺及び脾臓で、組織中放射能濃度の消失が緩徐となる傾向が認められたものの、組織中への蓄積は認められなかった。胸腺及び脾臓の安全性への影響について、ラットの反復投与毒性試験において胸腺及び脾臓の重量減少及び萎縮が認められたものの、毒性を示唆する変化が認められている他のリンパ・造血組織と比較して重篤な毒性を示していないことから、本剤に起因したリンパ・造血組織への影響は、胸腺及び脾臓で必ずしも強く発現するものではないと考えられる。以上より本剤の臨床使用に際して、リンパ・造血組織への影響を血液学的検査において確認することで安全性は担保できると考える、と申請者は説明している。

アルビノラットに [^{14}C -TPI] 本剤を投与した結果、胃、空腸及び膀胱では投与 15 分後、大脳、精巣、骨格筋及び結腸では投与 6 時間後、精巣上体では投与 15 分から 1 時間後、その他の組織では投与 1 時間後に最高放射能濃度を示した。また、投与 1 時間後における組織内放射能濃度は、回腸 (50,183ng eq.of TPI/g tissue)、空腸 (13,863ng eq.of TPI/g tissue)、膀胱 (6,182ng eq.of TPI/g tissue)、胃 (4,560ng eq.of TPI/g tissue)、結腸 (2,950ng eq.of TPI/g tissue)、腎臓 (2,533ng eq.of TPI/g tissue) 及び肝臓 (1,133ng eq.of TPI/g tissue) で、血漿中放射能濃度 (421ng eq.of TPI/mL) より高値を示した。いずれの組織でも、放射能濃度は血

漿と同様の推移で経時的に減少し、組織への蓄積は認められなかった。

有色ラットに [^{14}C -FTD] 本剤又は [^{14}C -TPI] 本剤 50mg/kg を単回経口投与した結果、放射能の組織分布及び消失は、アルビノラットでの検討結果と同様の傾向を示し、また、メラニン含有組織中への放射能の移行は認められたものの、残留は認められなかった。

なお、単回投与による組織分布試験において、血漿と比較して胸腺及び脾臓で放射能の消失が緩徐となる傾向が認められたものの、顕著な差異は認められなかったことから、反復投与による組織分布試験は実施しなかった、と申請者は説明している。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

FTD の ^{14}C -標識体 (以下、「 ^{14}C -FTD」) (0.5~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及び TPI の ^{14}C -標識体 (以下、「 ^{14}C -TPI」) (0.05~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) をマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿とそれぞれインキュベートし、限外ろ過法を用いて血漿タンパクとの結合性が検討された。

TPI 非存在下での FTD の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでは、それぞれ 70.0~82.5%、57.1~72.3%、37.8~45.4%、87.8~91.5%及び 96.7~97.3%であった。また、TPI (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 存在下での FTD の血漿タンパク結合率は、ラット及びヒトでは、それぞれ 71.4~73.1%及び 96.4~97.0%であり、TPI 非存在下での FTD の血漿タンパク結合率と比較して明確な差異は認められなかった。

FTD 非存在下での TPI の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでは、それぞれ 4.1~6.4%、1.9~5.3%、3.1~5.5%、3.0~6.8%及び 1.3~7.1%であった。また、FTD (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 存在下での、TPI の血漿タンパク結合率は、ラット及びヒトでは、それぞれ 4.2~7.1%及び 2.1~3.1%であり、FTD 非存在下の TPI の血漿タンパク結合率と比較して明確な差異は認められなかった。

^{14}C -FTD を用いた平衡ゲルろ過法により、FTD の結合タンパクの種類が検討された。 ^{14}C -FTD の結合体として、ヒト血清アルブミン (以下、「HSA」)、 α 1-酸性糖タンパク、低比重リポタンパク、高比重リポタンパク及び λ -グロブリンを用いて検討した結果、FTD と HSA との結合が認められたことから、FTD の結合タンパクは HSA であることが示された。

^{14}C -FTD (0.5~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及び ^{14}C -TPI (10~1,000ng/mL) をラット、サル及びヒトの血液とそれぞれインキュベートし、放射能の血液/血漿中濃度比が検討された。その結果、ラット、サル及びヒトの血液/血漿中濃度比は、 ^{14}C -FTD では、それぞれ 0.701~0.788、0.628~0.678 及び 0.596~0.619 であり、 ^{14}C -TPI では、それぞれ 0.776~0.865、0.634~0.680 及び 0.581~0.661 であったことから、FTD 及び TPI は動物種及び薬物濃度に係らず、主に血漿に分布する、と申請者は説明している。

3) 胎盤透過性及び胎児移行性

妊娠ラット (妊娠 18 日) に [^{14}C -FTD] 本剤又は [^{14}C -TPI] 本剤 50mg/kg を単回経口投与し、本剤の胎盤透過性及び胎児移行性が検討された。 [^{14}C -FTD] 本剤投与 0.5 及び 1 時間後においては、母動物の血漿中放射能濃度が最も高く、胎児の組織中放射能濃度はいずれも母動物の血漿中放射能濃度と比較して低値を示したが、投与 48 時間後においては、胎盤、胎膜、胎児の血液及び胎児の組織 (心臓、肺、肝臓及び腎臓) の放射能濃度は、母動物の血漿と比較して高値を示した。また、 [^{14}C -TPI] 本剤投与 0.5 及び 1 時間後においては、母動物の血漿中放射能濃度が最も高く、胎児の組織中放射能濃度はいずれも母動物の血漿中放射能濃度と比較して低値を示したが、投与 48 時間後においては、母動物の血漿及び血液、並びに羊水に放射能が認められなかった一方で、胎盤、胎膜、胎児の血液及び胎児の組織 (脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓) に放射能が認められた。以上より、本剤は胎盤を通過して胎児に移行することが示唆された、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro*代謝

^{14}C -FTD又は ^{14}C -TPI (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) をそれぞれヒト肝細胞と37 $^{\circ}\text{C}$ で3時間インキュベートし、代謝物が検討された。FTDの主な代謝物はFTYであり、その他に5-carboxyuracil (以下、「5-CU」) 及び5-carboxy-2'-deoxyuridine (以下、「5-CdUrd」) が検出された。また、5-CdUrdはヒト肝細胞非存在下でも生成が認められたことから、非酵素的にFTDから生成することが示唆された。さらに、 ^{14}C -FTDをTPI (30及び100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) とともにヒト肝細胞存在下でインキュベートした結果、FTDの代謝の平均阻害率 \pm 標準偏差は、それぞれ78.1 \pm 15.1%及び79.5 \pm 14.1%であった。TPIはTPaseの阻害剤であり、ヒト及びサル、ラットの肝臓及び小腸においてFTDの代謝を阻害することが報告されていること (Biochem Pharmacol. 2000; 59: 1227-36) から、FTDは主にTPaseによりFTYに代謝されると考える、と申請者は説明している。一方、TPIの代謝物の生成は認められなかったことから、TPIはヒト肝細胞で代謝を受けにくいことが示された。

FTDからFTYへの代謝に対するTPIの影響について、TPIによりマウス、ラット、サル及びヒトの肝臓、サル及びヒトの小腸、並びにヒトの腫瘍でのFTD代謝活性が阻害された一方、マウス及びラットの肝臓、並びにイヌの肝臓及び小腸でのFTD代謝活性は阻害されなかったことが報告されている (Biochem Pharmacol. 2000; 59: 1227-36)。以上より、FTDの代謝活性に対するTPIの影響には種差が存在し、ヒトと類似する動物種はサルであると考え、と申請者は説明している。

なお、TPIの主な代謝酵素に関する試験成績及び公表論文は得られていない。

2) *in vivo*代謝

雄性ラットに [^{14}C -FTD] 本剤又は [^{14}C -TPI] 本剤50mg/kgを単回経口投与し、血漿中代謝物が検討された。[^{14}C -FTD] 本剤投与1時間後において、FTDは血漿中で主にFTY (血漿中総放射能の81.9%、以下、同様) として存在し、その他に未変化体 (9.9%) 及び未知代謝物HFP1 (3.7%) が認められた。[^{14}C -FTD] 本剤投与24時間以内に、血漿中にFTY及びHFP1以外の代謝物は認められなかった。また、[^{14}C -TPI] 本剤投与2時間後において、TPIは血漿中で主に未変化体 (75.5%) として存在し、その他に6-hydroxymethyluracil (以下、「6-HMU」) (15.8%) が認められた。[^{14}C -TPI] 本剤投与8時間以内に、血漿中に6-HMU以外の代謝物は認められなかった。

雄性ラットに [^{14}C -FTD] 本剤を単回経口投与し、尿中及び糞中代謝物が検討された。投与24時間後までの尿中において、FTY (投与放射能の36.8%、以下、同様)、未変化体 (13.8%) 及び未知代謝物HFU1 (6.9%) が認められた。FTYはいずれの測定時点においても尿中放射能の60.5~65.3%と高値を示した。尿中排泄について、未変化体は投与24時間後まで経時的に減少した一方で、HFU1は投与24時間後まで経時的に増加した。投与24時間後までの糞中において、主に未知代謝物HFF1 (投与放射能の8.8%、以下、同様) 及びHFF2 (2.9%) が認められ、その他に未知代謝物HFF3及びHFF5が認められた。未変化体の糞中排泄は認められなかった。

雄性ラットに [^{14}C -TPI] 本剤50mg/kgを単回経口投与し、尿中及び糞中代謝物が検討された。投与24時間後までの尿中においては、未変化体 (9.9%) 及び6-HMU (3.3%) が認められた。未変化体の尿中排泄は投与24時間後まで経時的に減少した一方で、6-HMUは投与24時間後まで経時的に増加した。投与24時間後までの糞中においては、未変化体 (59.5%) 及び6-HMU (13.8%) が認められた。

雄性サルに [^{14}C -FTD] 本剤又は [^{14}C -TPI] 本剤10mg/kgを単回経口投与し、血漿中及び尿中代謝物が検討された。[^{14}C -FTD] 本剤投与1時間後の血漿中においては、未変化体 (血漿中総放射能の56.2%、以下、同様)、FTY (26.1%)、FTDのグルクロン酸抱合体 (5.3%) 及びFTYの加水分解物であるtrifluoromethyluriedopropionic acid (以下、「F₃MUPA」) (1.4%) が認められ、その他の代謝物として、投与6及び12時間後の血漿中にFTYの加水分解物であ

る α -trifluoromethyl- β -alanine (以下、「F₃MBA」)が認められた。[¹⁴C-FTD]本剤投与6時間後の尿中においては、FTY (尿中総放射能の43.0%、以下、同様)、未変化体 (41.4%)、F₃MUPA (2.8%) 及びFTDのグルクロン酸抱合体 (2.5%) が認められ、その他の代謝物として、投与6及び12時間後までの尿中にF₃MBAが認められた。[¹⁴C-TPI]本剤投与1時間後の血漿中においては、未変化体 (血漿中総放射能の67.9%、以下、同様) 及び未知代謝物T-Peak 5 (3.8%) が認められ、その他の代謝物として投与12時間後までの血漿中に未知代謝物Peak 3が認められた。なお、T-Peak 3及び5の構造は推定できなかった。[¹⁴C-TPI]本剤投与6時間後の尿中においては、未変化体 (尿中総放射能の85.7%、以下、同様)、imino-oxidated TPI (1.1%) 及び未知代謝物T-Peak 4 (1.0%) が認められ、その他の代謝物として、投与24時間後までの尿中に未知代謝物T-Peak 2、ウラシル及び6-HMUが認められた。なお、T-Peak 2及び4の構造は推定できなかった。

(4) 排泄

1) 尿中、胆汁中及び糞中排泄

雄性ラットに [¹⁴C-FTD]本剤又は [¹⁴C-TPI]本剤50mg/kgを単回経口投与し、尿中、糞中及び呼気中排泄が検討された。[¹⁴C-FTD]本剤投与168時間後までの尿中、糞中及び呼気中排泄率は、それぞれ投与放射能の60.6、20.6及び15.8%であり、体内残存放射能は投与放射能の0.6%であった。また、[¹⁴C-TPI]本剤投与168時間後までの尿中、糞中及び呼気中排泄率は、それぞれ投与放射能の14.3、83.4及び0.4%であり、体内残存放射能は検出されなかった。

胆管カニューレを施した雄性ラットに [¹⁴C-FTD]本剤又は [¹⁴C-TPI]本剤50mg/kgを単回経口投与し、胆汁中、尿中及び糞中排泄を検討した。[¹⁴C-FTD]本剤投与48時間後までの胆汁中、尿中及び糞中排泄率は、それぞれ投与放射能の0.4、65.8及び6.7%であった。また、[¹⁴C-TPI]本剤投与48時間後までの胆汁中、尿中及び糞中排泄率は、それぞれ投与放射能の0.2、23.8及び67.9%であった。

以上より、ラットにおける本剤の胆汁排泄は殆ど認められなかったことを踏まえると、糞中排泄は吸収されなかったFTD及びTPI由来である可能性が考えられ、FTD及びTPIの吸収率は、少なくとも尿中及び呼気中排泄率の合計(それぞれ投与放射能の76.4及び14.7%)より高値と考える。また、吸収されたFTD及びTPIの主な排泄経路は尿中であると考え、と申請者は説明している。

雌性サルに [¹⁴C-FTD]本剤又は [¹⁴C-TPI]本剤10mg/kgを単回経口投与し、尿中及び糞中排泄を検討した。[¹⁴C-FTD]本剤投与168時間後までの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ投与放射能の79.4及び3.8%であった。また、[¹⁴C-TPI]本剤投与168時間後までの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ総放射能の27.3及び68.1%であった。以上より、サルでのFTD及びTPIの吸収率は、尿中排泄率(それぞれ投与放射能の79.4及び27.3%)より高値であると考え、と申請者は説明している。

上記の検討結果、及び代謝に関する非臨床試験成績(「(3)代謝」の項参照)より、検討されたいずれの動物種においてもFTDは主にFTYとして代謝された後に尿中に排泄される一方、TPIは殆ど代謝を受けることなく、主に未変化体として尿中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

2) 乳汁中排泄

授乳中の雌性ラット(分娩10日後)に [¹⁴C-FTD]本剤又は [¹⁴C-TPI]本剤50mg/kgを単回経口投与し、放射能の乳汁中排泄が検討された。[¹⁴C-FTD]本剤投与後の乳汁中放射能は二峰性の推移を示し、投与1及び6時間後においてピークが認められ、投与72時間後までの乳汁中/血漿中放射能の濃度比は0.31~1.03であった。[¹⁴C-TPI]本剤投与後の乳汁中放射能は投与4時間後においてピークが認められ、投与72時間後までの乳汁中/血漿中

放射能の濃度比は 0.35～4.59 であった。以上より、FTD 及び TPI は乳汁中に移行することが示唆された、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

FTD (0.3～300 $\mu\text{mol/L}$) 及び TPI (0.1～100 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で、CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、CYP 分子種に対する阻害作用が検討された。FTD 及び TPI の IC₅₀ 値は、それぞれ 300 $\mu\text{mol/L}$ 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ より高値であり、FTD 及び TPI は上記の CYP 分子種に対して阻害作用を示さない、又は極めて弱い阻害作用を示した。

以上の結果より、FTD 及び TPI はそれぞれ 300 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ までは CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 を阻害しないと考える、と申請者は説明している。

2) 酵素誘導

ヒト肝細胞に FTD (0.5～50 $\mu\text{g/mL}$) 又は TPI (0.01～1 $\mu\text{g/mL}$) を 3 日間処置し、CYP1A2 及び 3A4/5 の酵素活性を検討した結果、いずれの CYP 分子種についても、FTD 又は TPI 処置による酵素活性の上昇は認められなかった。

以上の結果より、FTD 及び TPI はそれぞれ 50 及び 1 $\mu\text{g/mL}$ までは CYP1A2 及び 3A4/5 を誘導しないと考える、と申請者は説明している。

3) トランスポーター

ヒト P-糖タンパク (以下、「P-gp」) を発現させた昆虫細胞由来 Sf9 細胞株から単離した MDR1 膜ベシクルを用いて、P-gp を介した ¹⁴C-FTD (91 $\mu\text{mol/L}$) 及び ¹⁴C-TPI (73 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。MDR1 膜ベシクルにおける ATP 依存的な FTD 及び TPI の取込みは、殆ど認められなかったことから、FTD 及び TPI は P-gp の基質ではないことが示唆された。

また、P-gp を発現させた昆虫細胞由来 Sf9 細胞株から単離した MDR1 膜ベシクルを用いて、P-gp を介した ATP 依存的な N-メチルキニジンの取込みに対する FTD (5～500 $\mu\text{mol/L}$) 及び TPI (2～200 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。N-メチルキニジンの取り込み量について、FTD 非存在下に対する FTD 存在下の割合は 97.4～107.9%であり、TPI 非存在下に対する TPI 存在下の割合は 108.9～112.3%であったことから、FTD 及び TPI は 500 及び 200 $\mu\text{mol/L}$ までは、P-gp を阻害しないことが示唆された。以上の結果より、FTD 及び TPI は P-gp を阻害せず、臨床薬物相互作用試験の実施は必要ないと判断した、と申請者は説明している。

4) FTD の血漿タンパク結合に関する相互作用

HSA と結合する薬剤であるワルファリン及びワルファリンの放射性標識体 (最終ワルファリン濃度：5 $\mu\text{g/mL}$) を FTD と共にヒトの血漿と 37°C で 8 時間インキュベートし、平衡透析法を用いてワルファリンの血漿タンパク結合率に及ぼす FTD の影響が検討された。ワルファリンの血漿タンパク結合率は、FTD 非存在下では 99.0%であり、FTD (0.5、5 及び 50 $\mu\text{g/mL}$) 存在下では、それぞれ 99.0、99.0 及び 98.8%であったことから、FTD はワルファリンの血漿タンパク結合率に影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

¹⁴C-FTD (5 $\mu\text{g/mL}$) を HSA と結合する薬剤であるワルファリン、ジアゼパム又はジギトキシンと共にヒトの血漿と 37°C で 10 分間インキュベートし、限外ろ過法を用いて FTD の血漿タンパク結合率に及ぼす各薬剤の影響が検討された。FTD の血漿タンパク結合率は、他剤非存在下では 93.1%であり、ワルファリン (1 及び 10 $\mu\text{g/mL}$) 存在下では、ともに 93.0%、ジアゼパム (0.2 及び 2 $\mu\text{g/mL}$) 存在下では、それぞれ 93.6 及び 93.2%、ジギトキシン (0.1 及び 1 $\mu\text{g/mL}$) 存在下では、それぞれ 93.0 及び 93.9%であったことから、HSA と結合する薬

剤は、FTD の血漿タンパク結合率に影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明は受け入れられると判断した。

P-gp以外のトランスポーターを介した本剤の薬物動態学的相互作用について

承認申請時においては、トランスポーターを介した本剤の薬物動態学的相互作用に関する試験結果について、P-gp に関する試験結果のみが提出されている（「<提出された資料の概略> (5) 3) トランスポーター」の項参照）。機構は、現在までに得られている、P-gp 以外のトランスポーターを介した本剤の薬物動態学的相互作用に関する非臨床試験成績が得られていれば説明するよう求め、申請者は、以下の 1) ~3) の成績及びその成績に基づく考察を回答した。

1) ラット concentrative nucleotide transporter1 (以下、「CNT1」) 及び 2 (以下、「CNT2」) の cRNA を注入したアフリカツメガエル卵母細胞を用いて、CNT1 及び 2 を介した ^{14}C -FTD の取込みが検討された。CNT1 の cRNA を注入した細胞において、 ^{14}C -FTD (3 ~ 525 $\mu\text{mol/L}$) の取り込みを検討した結果、 K_m 値は 27 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、CNT2 の cRNA を注入した細胞において、 ^{14}C -FTD の取り込みは認められたものの、CNT2 基質として知られるイノシンの ^{14}C -標識体と比較すると取り込みクリアランスは非常に小さかった。

また、空腸部位にカニューレを施した雄性ラットを用いて、 ^{14}C -FTD (0.378 $\mu\text{mol/L}$) で小腸内を灌流する *in situ* single pass perfusion 法により、FTD の消化管内腔からの取込みが検討された。FTD の取り込みクリアランスの平均値は 6.74 $\mu\text{L/cm/min}$ であり、CNT1 等の核酸トランスポーター阻害剤として知られるチミジン (1 mmol/L) 存在下では FTD の取り込みクリアランスの平均値は 3.76 $\mu\text{L/cm/min}$ まで低下した。

上記の結果より、FTD は *in vitro* 及び *in situ* において、主に CNT1 により取り込まれると考えられる。なお、ヒト CNT1 の FTD 消化管吸収への関与については、現在、非臨床試験を実施中である。

2) ヒト organic cation transporter 2 (以下、「OCT2」) を発現させたヒト胎児腎臓細胞由来 HEK293 細胞株を用いて、OCT2 を介した ^{14}C -TPI (0.000968 ~ 10 mmol/L) の取込みについて検討した結果、 K_m 値は 0.408 mmol/L であった。①国内第 I 相試験 (TAS102-J001 試験) において、TPI の尿中排泄過程には糸球体ろ過以外に尿細管分泌が関与することが示唆されていること（「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 6) 国内第 I 相試験」の項参照）、及び②ヒト OCT2 は腎臓特異的に発現していること (J Pharm Sci. 2006; 95: 25-36) を踏まえると、TPI の尿中排泄に OCT2 を介した尿細管分泌が寄与していると考えられる。

3) ヒト OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OCT2 を介した ^3H -1-methyl-4-phenylpyridinium (以下、「 ^3H -MPP⁺」) の取込みに対する TPI (0.001 ~ 10 mmol/L) の阻害作用が検討された。 ^3H -MPP⁺ の取り込みクリアランスは、TPI の濃度の上昇に伴い低下し、TPI の OCT2 に対する IC_{50} 値は 0.946 mmol/L であった。国内第 I 相試験における TPI の C_{max} は 1 $\mu\text{mol/L}$ 以下であったこと（「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 6) 国内第 I 相試験」の項参照）を踏まえると、ヒトに本剤を投与した場合に、ヒト OCT2 を阻害することで他の薬剤との相互作用を引き起こす可能性は非常に低いと考える。

機構は、以下のように考える。

現在までに得られている上記の非臨床試験成績から、FTD は CNT1 の基質、TPI は OCT2 の基質であることがそれぞれ示されていることから、本剤と CNT1 又は OCT2 の阻害剤又

は誘導剤との併用によって本剤のPKが変動することで、本剤及び併用薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性があると考えられる。したがって、FTDはCNT1の基質、TPIはOCT2の基質であることについて、添付文書において適切に情報提供するとともに、本剤の薬物動態学的相互作用については、実施中のヒトCNT1のFTD消化管吸収への関与に関する試験を含めて、今後も情報収集を行い、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤、FTD及びTPIを用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験、本剤を用いた生殖発生毒性試験、並びにFTD及びTPIを用いた光安全性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各5例/群) に本剤0 (溶媒)、250、500、1,000及び2,000mg/kgが経口投与され、2,000mg/kg群の雄1例及び雌4例が、投与1又は2日後に死亡した。毒性所見は、250mg/kg群の雄及び500mg/kg以上の群で、投与初日に下痢が認められた。

以上の結果より、本剤の概略の致死量は2,000mg/kgと判断された。

2) イヌ単回経口投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各1例/群) に本剤250、500、1,000及び2,000mg/kgが経口投与され、2,000mg/kg群の雄1例が、投与7日後に瀕死状態となり安楽死された。毒性所見は、250mg/kg以上の群で、嘔吐及び軟便が認められた。

以上の結果より、本剤の概略の致死量は2,000mg/kgと判断された。

3) FTDのラット単回経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各5例/群) にFTD 0 (溶媒)、250、500、1,000及び2,000mg/kgが経口投与され、2,000mg/kg群の雄2例及び雌3例が、投与1~4日後に死亡した。毒性所見は、250mg/kg群の雄及び500mg/kg以上の群で、投与初日に下痢が認められた。

以上の結果より、FTDの概略の致死量は2,000mg/kgと判断された。

4) FTDのイヌ単回経口投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各1例/群) にFTD 250、500、1,000及び2,000mg/kgが経口投与され、250mg/kg以上の群で嘔吐、軟便、水様便、少量便又は無便が認められた。

以上の結果より、FTDの概略の致死量は2,000mg/kg以上と判断された。

5) TPIのラット単回経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各5例/群) にTPI 0 (溶媒) 及び2,000mg/kgが経口投与され、2,000mg/kg群で流涎及び白色便が認められた。

以上の結果より、TPIの概略の致死量は2,000mg/kg以上と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット2週間反復経口投与毒性試験

雄ラット (SD、5例/群) に本剤0 (溶媒)、15、50、150及び450mg/kg/日が2週間経口投与され、小腸陰窩上皮の壊死、腸間膜リンパ節及び顎下リンパ節の濾胞萎縮 (150mg/kg/日以上群)、並びに体重増加抑制、摂餌量の低値、白血球数及び網状赤血球率の低値、脾臓及び胸腺重量の低値、副腎重量の高値、大腸陰窩上皮の壊死、胸腺の萎縮 (450mg/kg/日群) が認められた。

以上の結果より、本剤の無毒性量は50mg/kg/日と判断された。

2) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 12 例/群) に本剤 0 (溶媒)、50、150 及び 450mg/kg/日 が 4 週間経口投与され、反復投与時の毒性が検討された。また、0、150 及び 450mg/kg/日 群には回復性試験群 (雌雄各 6 例/群) が設定され、4 週間の回復期間による回復性が検討された。

4 週間の投与期間中及び投与終了時において、以下の所見が認められた。

- 一般状態の変化：体重増加抑制及び摂餌量の低値 (450mg/kg/日 群の雄、150mg/kg/日 以上の群の雌)。
- 尿検査：尿沈渣中の薬物性結晶増加 (150mg/kg/日 以上の群の雌)、尿浸透圧の低値 (450mg/kg/日 群)、ナトリウム、カリウム及び塩素イオンの 1 日排泄量の低値 (450mg/kg/日 群の雄)。
- 血液検査：貧血、白血球数の低値 (450mg/kg/日 群)、網状赤血球率及びフィブリノゲン量の低値 (450mg/kg/日 群の雄)。
- 血液生化学検査：総タンパク及び γ -グロブリン分画比率の低値 (450mg/kg/日 群)、総コレステロール及び総ビリルビンの高値 (450mg/kg/日 群の雌)。
- 臓器重量測定：胸腺重量の低値 (450mg/kg/日 群の雄、150mg/kg/日 以上の群の雌)、卵巣重量の高値 (150mg/kg/日 以上の群の雌)。
- 病理組織検査：腺胃のびらん、小腸陰窩上皮の壊死 (150mg/kg/日 以上の群)、脾臓の髓外造血亢進 (150mg/kg/日 以上の群の雄、450mg/kg/日 群の雌) 及び萎縮 (450mg/kg/日 群)、胸腺、顎下リンパ節及び腸間膜リンパ節の萎縮 (450mg/kg/日 群)、骨髄の造血細胞の減少、大腸陰窩上皮の壊死 (450mg/kg/日 群の雄)、卵巣の小型黄体数増加 (150mg/kg/日 以上の群の雌)。

また、回復性試験において、最終投与 28 日後に 450mg/kg/日 群の雄 1 例が死亡した。4 週間の回復期間終了時には、切歯の白色化 (150mg/kg/日 以上の群)、破損 (450mg/kg/日 群) 等が認められ、病理組織検査では切歯のエナメル芽細胞、乳頭層細胞及び象牙芽細胞の変性及び配列不整等が認められた (150mg/kg/日 以上の群)。また、切歯の異常に伴う固形飼料の摂食困難による低栄養状態を反映すると考えられる所見が認められた (450mg/kg/日 群)。なお、投与終了時に認められた小腸及び大腸の陰窩上皮の壊死には、回復性が認められた。

以上の結果より、本剤の無毒性量は 50mg/kg/日 と判断された。

3) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 12 例/群) に本剤 0 (溶媒)、5、15、50 及び 150mg/kg/日 が 13 週間経口投与され、反復投与時の毒性が検討された。また、0、15、50 及び 150mg/kg/日 群には回復性試験群 (雌雄各 6 例/群) が設定され、9 週間の回復期間による回復性が検討された。

13 週間の投与期間中及び投与終了時において、以下の所見が認められた。

- 一般状態の変化：切歯の白色化及び破損 (50mg/kg/日 以上の群)、体重増加抑制、摂餌量の低値、下痢、切歯の不正咬合、被毛の汚れ (150mg/kg/日 群)。
- 血液検査：白血球数の低値 (50mg/kg/日 以上の群)、赤血球数の低値 (150mg/kg/日 群)。
- 臓器重量測定：胸腺重量の低値 (150mg/kg/日 群)。
- 病理組織検査：小腸陰窩上皮のアポトーシス小体増加、骨髄の脂肪浸潤、切歯の象牙芽細胞の配列不整 (50mg/kg/日 以上の群)、胸腺萎縮、切歯の象牙質層及び象牙芽細胞の減少、象牙質の一部消失、エナメル芽細胞と乳頭層細胞の平板化等 (150mg/kg/日 群)。

また、9 週間の回復期間終了時において、切歯の異常 (150mg/kg/日 群) が認められたものの、その他の所見には回復性が認められた。

以上の結果より、本剤の無毒性量は 15mg/kg/日 と判断された。当該用量における FTD の平均曝露量 (投与 13 週における AUC_{0-24}) は、1,800 (雄) 及び 2,550ng \cdot h/mL (雌) であり、臨床曝露量*を下回っていた。

*：国内第 I 相試験（TAS102-J001 試験）において、本剤 35mg/m²/回を BID、反復投与された日本人の午前投与後の平均 AUC₀₋₁₀（投与 12 日目）は、20,950ng・h/mL であった。

4) FTD のラット 2 週間反復経口投与毒性試験

雄ラット（SD、5 例/群）に FTD 0（溶媒）、15、50、150 及び 450mg/kg/日 が 2 週間経口投与され、FTD の反復投与時の毒性が検討された。450mg/kg/日 群の 3 例では、粗毛、軟便又は下痢、鼻腔周囲被毛の汚れ、消瘦、自発運動量の低下等が認められ、投与 11 日から剖検日まで死亡した。

2 週間の投与期間中及び投与終了時において、以下の所見が認められた。

- 一般状態の変化：体重増加抑制又は体重減少（150mg/kg/日以上 群）、摂餌量の低値、粗毛（450mg/kg/日 群）。
- 尿検査：グルコース及びビリルビン陽性（450mg/kg/日 群）。
- 糞潜血検査：陽性結果（450mg/kg/日 群）。
- 血液検査：白血球数及び網状赤血球率の低値（450mg/kg/日 群）。
- 血液生化学検査：中性脂肪、カリウム及び総タンパクの低値、尿素窒素の高値（450mg/kg/日 群）。
- 臓器重量測定：胸腺及び脾臓重量の低値（450mg/kg/日 群）。
- 病理組織検査では、顎下リンパ節及び腸間膜リンパ節の萎縮（150mg/kg/日以上 群）、小腸及び大腸の粘膜萎縮及び陰窩上皮壊死、精巣の精細管萎縮、精巣上体の管腔内精子の減少及び管腔内残屑の増加、骨髄の造血細胞減少（450mg/kg/日 群）。

以上の結果より、FTD の無毒性量は 50mg/kg/日 と判断された。

5) FTD のラット 4 週間反復経口投与毒性試験

ラット（SD、雌雄各 12 例/群）に FTD 0（溶媒）、15、50 及び 150mg/kg/日 が 4 週間経口投与され、FTD の反復投与時の毒性が検討された。また、0、50 及び 150mg/kg/日 群には回復性試験群（雌雄各 6 例/群）が設定され、4 週間の回復期間による回復性が検討された。

4 週間の投与期間中及び投与終了時において、以下の所見が認められた。

- 一般状態の変化：切歯の白色化（150mg/kg/日 群）、体重増加抑制、摂餌量の低値（150mg/kg/日 群の雄）。
- 尿検査：尿沈渣中の薬物性結晶の出現（150mg/kg/日 群）、ナトリウム、カリウム及び塩素イオンの 1 日排泄量の低値（150mg/kg/日 群の雄）。
- 血液検査：白血球数の低値（150mg/kg/日 群）、フィブリノゲン量の低値（150mg/kg/日 群の雄）。
- 血液生化学検査：中性脂肪の低値、カリウムの高値（150mg/kg/日 群の雄）。
- 臓器重量測定：胸腺重量の低値（150mg/kg/日 群の雄）、卵巣重量の高値（150mg/kg/日 群の雌）。
- 病理組織検査：腺胃のびらん、小腸の陰窩上皮壊死、切歯のエナメル芽細胞及び乳頭層細胞の変性及び配列不整（150mg/kg/日 群）、象牙質の異常（150mg/kg/日 群の雄）。

また、4 週間の回復期間中及び終了時において、切歯の白色化又は破損（50mg/kg/日以上 群）、エナメル芽細胞及び乳頭層細胞の変性及び配列不整、象牙質の異常、並びに体重及び摂餌量の低値、粗毛等の低栄養状態に関連する所見（150mg/kg/日 群）が認められた。なお、小腸陰窩上皮の毒性所見には回復性が認められた。

以上の結果より、FTD の無毒性量は 15mg/kg/日（ラット特有の変化である切歯の白色化及び破損を除いた場合には 50mg/kg/日）と判断された。

6) TPI のラット 2 週間反復経口投与毒性試験

雄ラット（SD、4 又は 5 例/群）に TPI 0（溶媒）、80、400 及び 2,000mg/kg/日 が 2 週間経

口投与され、TPIの反復投与時の毒性が検討された。

2週間の投与期間中及び投与終了時において、一般状態の変化として、白色便又は下痢、流涎(400mg/kg/日以上)の群)、血液化学検査では、中性脂肪の低値(400mg/kg/日以上)の群)が認められた。なお、これらの所見は、体重、摂餌量及び剖検において毒性所見が認められなかったこと、並びにTPIのラット4週間反復経口投与毒性試験において認められなかったことから、毒性学的意義の乏しい所見と判断された。

以上の結果より、TPIの無毒性量は2,000mg/kg/日と判断された。

7) TPIのラット4週間反復経口投与毒性試験

ラット(SD、雌雄各12例/群)にTPI 0(溶媒)、80、400及び2,000mg/kg/日が4週間経口投与され、TPIの反復投与時の毒性が検討された。また、0、400及び2,000mg/kg/日群には回復性試験群(雌雄各6例/群)が設定され、2週間の回復期間による回復性が検討された。2,000mg/kg/日の雄1例が投与過誤により死亡したものの、それ以外には、投与期間及び回復期間を通して、死亡動物は認められなかった。

4週間の投与期間終了時において、尿検査では、尿の白濁及び薬剤性結晶の出現(2,000mg/kg/日群)が認められたものの、尿路系に結晶は認められず、病理組織学的変化も認められなかったことから、毒性学的意義の乏しい所見と判断された。2週間の回復期間後には、尿検査所見は認められなかった。

以上の結果より、TPIの無毒性量は2,000mg/kg/日と判断された。

8) サル2週間反復経口投与毒性試験

カンクイザル(雌雄各3例/群)に本剤0(溶媒)、1.9、7.5、30及び120mg/kg/日が2週間経口投与され、反復投与時の毒性が検討された。120mg/kg/日の雄1例が投与8日に瀕死状態となり、安楽死された。

2週間の投与期間中及び投与終了時において、以下の所見が認められた。

- 一般状態の変化: 流涎、水様便又は軟便(30mg/kg/日以上)の群)、嘔吐(120mg/kg/日群)。
- 血液検査: 白血球数及びリンパ球数の低値(7.5mg/kg/日以上)の群)。
- 病理組織検査: 大腸の炎症及び陰窩上皮壊死、脾臓の胚中心萎縮(30mg/kg/日以上)の群)、小腸の絨毛萎縮、腸間膜リンパ節の萎縮、骨髄の造血細胞減少(120mg/kg/日群)。

以上の結果より、本剤の無毒性量は1.9mg/kg/日と判断された。

9) サル4週間反復経口投与毒性試験

カンクイザル(雌雄各3例/群)に本剤0(溶媒)、6.25、25及び100mg/kg/日が4週間経口投与され、反復投与時の毒性が検討された。また、0、25及び100mg/kg/日群には回復性試験群(雌雄各2例/群)が設定され、4週間の回復期間による回復性が検討された。

4週間の投与期間中及び投与終了時において、以下の所見が認められた。

- 一般状態の変化: 軟便、水様便、嘔吐、脱水(25mg/kg/日以上)の群)、食欲低下、体重減少(100mg/kg/日群)。
- 尿検査: 尿中クレアチニン、カリウム及び塩素イオン濃度の高値(100mg/kg/日群の雌)。
- 血液検査: 貧血、白血球数の低値(25mg/kg/日以上)の群)の雄、100mg/kg/日群の雌)、血小板数の高値(100mg/kg/日群)。
- 血液生化学検査: 尿素窒素、クレアチニン及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)の高値(100mg/kg/日群の雄)。
- 病理組織検査*: 胃体部の慢性炎症及び限局性出血、盲腸炎及び盲腸の粘膜出血、結腸炎、脾臓のリンパ系萎縮、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節及び胸腺の萎縮(25mg/kg/日以上)の群)、小腸の絨毛萎縮、陰窩上皮の変性及び壊死、直腸炎、骨髄の造血細胞の減少、骨髄塗抹における骨髄系/赤血球系細胞比の減少(100mg/kg/日群)。

また、4週間の回復期間後において、消化管の炎症は残存していたものの、その重症度及び発現頻度が低下していたことから、回復性が示唆された。

以上の結果より、本剤の無毒性量は6.25mg/kg/日と判断された。

*：上顎切歯の病理組織検査が実施され、病理組織学的変化は認められなかった。

10) サル 13 週間反復経口投与毒性試験

カンクイザル(雌雄各3例/群)に本剤0(溶媒)、1.25、5及び20mg/kg/日並びにFTD 20mg/kg/日が13週間経口投与され、反復投与時の毒性が検討された。また、0、5及び20mg/kg/日群並びにFTD 20mg/kg/日群には回復性試験群(雌雄各2例/群)が設定され、9週間の回復期間による回復性が検討された。本剤20mg/kg/日群の雌1例が投与85日に瀕死状態となり、安楽死された。

13週間の投与期間中及び投与終了時において、本剤群では、以下の所見が認められた一方、FTD 20mg/kg/日群では、FTD投与に関連した毒性所見は認められなかった。

- 一般状態の変化：体重増加抑制又は体重減少(5mg/kg/日以上群)、軟便及び水様便(20mg/kg/日群)、摂餌量の低値、血便及び無便、自発運動の低下(20mg/kg/日群の雄)。
- 投与6週の血液検査：貧血、白血球数の低値(20mg/kg/日群)
- 投与13週の血液検査：貧血(5mg/kg/日以上群)、リンパ球数の低値(20mg/kg/日群)。
- 病理組織検査*1：直腸の炎症細胞浸潤、脾臓の萎縮(20mg/kg/日群)。

また、9週間の回復期間後において、本剤群及びFTD 20mg/kg/日群いずれも毒性所見は認められず、回復性が認められた。

以上の結果より、本剤の無毒性量は1.25mg/kg/日と判断された。当該用量におけるFTDの平均曝露量(投与13週におけるAUC₀₋₂₄)は、3,200(雄)及び1,670ng・h/mL(雌)であり、臨床曝露量*2を下回っていた。

*1：上顎切歯の病理組織検査が実施され、病理組織学的変化は認められなかった。

*2：国内第1相試験(TAS102-J001試験)において、本剤35mg/m²/回をBID、反復投与された日本人の午前投与後の平均AUC₀₋₁₀(投与12日目)は、20,950ng・h/mLであった。

11) イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験

雄イヌ(ビーグル、3例/群)に本剤0(溶媒)、17、50及び150mg/kg/日が2週間経口投与され、反復投与時の毒性が検討された。50及び150mg/kg/日群では、自発運動の低下、振戦、皮温低下、嘔吐、便異常(軟便、水様便、赤色便等)が認められ、全動物が投与5~8日に死亡又は瀕死状態となり、安楽死された。

2週間の投与期間中及び投与終了時において、以下の所見が認められた。

- 一般状態の変化：嘔吐、軟便、水様便、少量便、体重減少、摂餌量の低値(17mg/kg/日以上群)。
- 尿検査：尿蛋白陽性、尿潜血陽性(17mg/kg/日群)。
- 糞潜血検査：陽性結果(17mg/kg/日群)。
- 血液検査：血小板数の低値(17mg/kg/日群)、白血球数、分葉核好中球数及びリンパ球数の低値(17mg/kg/日以上群)。
- 血液生化学検査：アルカリホスファターゼ(以下、「ALP」)の低値(17mg/kg/日群)、ナトリウムの低値(17mg/kg/日以上群)、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、無機リン、コレステロール、中性脂肪、総タンパク及びグロブリンの高値、塩素イオンの低値(50mg/kg/日群)、ALTの高値、アルブミン/グロブリン比の低値(50mg/kg/日以上群)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)の高値(150mg/kg/日群)。
- 病理組織検査：小腸及び大腸の陰窩上皮の壊死、骨髄の造血細胞の減少、下顎リンパ節、胸腺、回腸及び脾臓のリンパ萎縮(17mg/kg/日以上群)、肺の出血性肺炎(50mg/kg/

日群)、食道の扁平上皮萎縮、腸間膜リンパ節の萎縮 (50mg/kg/日以上)の群)。

以上の結果より、本剤の無毒性量は17mg/kg/日未満と判断された。

12) FTD のサル 4 週間反復経口投与毒性試験

カニクイザル (雌雄各3例/群) に FTD 0 (溶媒)、1.56、6.25 及び 25mg/kg/日が 4 週間経口投与され、反復投与時の毒性が検討された。また、0、6.25 及び 25mg/kg/日群には回復性試験群 (雌雄各2例/群) が設定され、4 週間の回復期間による回復性が検討された。

4 週間の投与期間終了時において、FTD の薬理作用に関連する可能性のある消化管粘膜及び絨毛の萎縮 (1.56 及び 25mg/kg/日群) が認められたものの、回復期間終了時には認められなかった。当該所見は変性性病変を伴っておらず、用量依存性も認められないことから、FTD の無毒性量は 25mg/kg/日と判断された。

次に、雄カニクイザル (2例/群) に FTD 50、100 及び 150mg/kg/日が 4 週間経口投与され、反復投与時の毒性が検討された。100mg/kg/日以上)の群では、投与 13~23 日に瀕死状態となり、全動物が安楽死された。

4 週間の投与期間中及び投与終了時において、以下の所見が認められた。

- 一般状態の変化：体重減少、摂餌量の低値、下痢 (50mg/kg/日以上)の群)、血便 (100mg/kg/日以上)の群)。
- 糞潜血検査：陽性結果 (100mg/kg/日以上)の群)。
- 血液検査：白血球数及び網状赤血球数の低値 (50mg/kg/日以上)の群)。
- 血液生化学検査：グルコース、尿素窒素、クレアチニン、無機リン及びカリウムの高値、総コレステロール、リン脂質、ナトリウム及び塩素イオンの低値 (100mg/kg/日以上)の群)。
- 剖検：回腸パイエル板の不明瞭 (100mg/kg/日以上)の群) 等。
- 病理組織検査：胸腺のリンパ球減少、脾臓の白脾髄萎縮、骨髄の造血細胞の減少又は増加、消化管の炎症細胞浸潤、消化管粘膜におけるアポトーシス小体増加及び粘膜萎縮 (50mg/kg/日以上)の群)、肝臓の肝細胞グリコーゲン野減少、腎臓の尿細管拡張、副腎の細胞質空胞減少及び皮質肥大、精巣の精細管上皮変性、壊死、多核巨細胞、精巣上体の細胞残渣増加、表皮の肥厚、潰瘍、皮下の炎症細胞浸潤 (100mg/kg/日以上)の群)。

以上の結果より、最低用量群においても毒性所見が認められたことから、本試験では FTD の無毒性量は求められなかった。

13) FTD のイヌ 2 週間反復経口投与毒性試験

雄イヌ (ビーグル、3例/群) に FTD 0 (溶媒)、2、6 及び 17mg/kg/日が 2 週間経口投与され、反復投与時の毒性が検討された。17mg/kg/日群では体重及び摂餌量の減少、嘔吐、軟便、水様便、少量便、自発運動の減少、脱水症状、皮温低下、衰弱、振戦、円背姿勢並びに努力性呼吸が認められ、投与 12~13 日に死亡又は瀕死状態となり、全動物が安楽死された。

2 週間の投与期間中及び投与終了時において、以下の所見が認められた。

- 一般状態の変化：摂餌量の低値 (6mg/kg/日以上)の群)。
- 尿検査：ビリルビン、細菌 (6mg/kg/日以上)の群)、グルコース、潜血、蛋白 (17mg/kg/日群)。
- 血液検査：白血球数、分葉核好中球数、単球数及び好酸球数の低値 (6mg/kg/日群)、血小板数の低値 (17mg/kg/日群)。
- 血液生化学検査：総ビリルビン、ALP、コレステロール、中性脂肪及びグロブリンの高値、アルブミン/グロブリン比、ナトリウム、カリウム及び塩素イオンの低値 (17mg/kg/日群)。

- 病理組織検査：小腸及び大腸の陰窩上皮壊死、骨髄の造血細胞の減少（2mg/kg/日以上
の群）、回腸、脾臓、胸腺、下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節のリンパ萎縮（17mg/kg/
日群）。

以上の結果より、2mg/kg/日群で小腸及び大腸の陰窩上皮壊死、骨髄の造血細胞の減少が認められたものの、これらの所見の重症度は軽微であったことから、FTD の無毒性量は2mg/kg/日と判断された。

14) TPI のサル4週間反復経口投与毒性試験

カンクイザル（雌雄各3例/群）にTPI 0（溶媒）、100、300及び1,000mg/kg/日が4週間経口投与され、反復投与時の毒性が検討された。また、0、300及び1,000mg/kg/日群には回復性試験群（雌雄各2例/群）が設定され、4週間の回復期間による回復性が検討された。

4週間の投与期間中及び投与終了時において、以下の所見が認められた。

- 一般状態の変化：軟便（300mg/kg/日以上
の群の雄、1,000mg/kg/日群の雌）、水様便（1,000mg/kg/日群）。
- 病理組織検査：粘膜過形成を含む大腸炎、胸腺のリンパ系萎縮（300mg/kg/日以上
の群）、胃炎、胃粘膜の出血、脾臓の泡沫単核細胞浸潤、脾臓のリンパ系萎縮、腸間膜リンパ節のリンパ系過形成（1,000mg/kg/日群）。

また、4週間の回復期間後において、軟便及び水様便、消化管の炎症は認められたものの、それらの重症度及び発現頻度は低く、回復性が示唆された。

以上の結果より、TPI の無毒性量は100mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

本剤、FTD 及び TPI の復帰突然変異試験が、*Salmonella typhimurium* TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2uvrA の菌株を用いて検討された。本剤及び FTD では、代謝活性化系（ラットの肝 S9 ホモジネート（S9 mix））の有無に係らず、TA100、TA1535 及び WP2uvrA の菌株において復帰変異コロニー数の増加が認められ、塩基対置換型の突然変異誘発能を有すると判断された。また、TPI では、コロニー数の増加は認められず、突然変異誘発能を有しないと判断された。

本剤、FTD 及び TPI の染色体異常試験が、チャイニーズ・ハムスターの肺由来細胞（CHL/U）を用いて短時間処理法（6時間処理）により実施された。本剤及び FTD では、代謝活性化系の有無に係らず、染色体構造異常を有する細胞の出現率の増加が認められ、染色体異常誘発能を有すると判断された。また、TPI では、染色体構造異常を有する細胞の出現率の増加は認められず、染色体異常誘発能を有しないと判断された。

本剤、FTD 及び TPI のマウスを用いた骨髄小核試験が経口投与により実施された。本剤及び FTD では、小核を有する多染性赤血球の出現率の増加が認められ、小核誘発能を有すると判断された。また、TPI では、小核を有する多染性赤血球の出現率の増加は認められず、小核誘発能を有しないと判断された。

(4) がん原性試験

本剤は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に適用される医薬品であることから、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄ラット（SD、20例/群）に本剤0（溶媒）、50、150及び450mg/kg/日を交配前14日、交配期間及び剖検前日まで経口投与され、無処置の雌ラットと交配が行われた。体重増加

抑制及び摂餌量の低値（150mg/kg/日以上）の群）、腺胃の暗赤色点（450mg/kg/日群）が認められたものの、受胎能及び初期胚発生に対する毒性所見は認められなかった。

以上の結果より、雄親動物の一般毒性に対する無毒性量は 50mg/kg/日、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 450mg/kg/日と判断された。

雌ラット（SD、20 例/群）に本剤 0（溶媒）、15、50 及び 150mg/kg/日を交配前 2 週間、交配期間及び妊娠 7 日まで経口投与され、無処置の雄と交配された。体重増加抑制及び摂餌量の低値（50mg/kg/日以上）の群）、黄体数、着床数及び着床後死亡率の高値（150mg/kg/日群）が認められた。

以上の結果より、雌親動物の一般毒性に対する無毒性量は 15mg/kg/日、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 50mg/kg/日と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

投与量設定試験では、妊娠ラット（SD、8～10 例/群）に本剤 0（溶媒）、50、150、300 及び 600mg/kg/日が妊娠 7～17 日に経口投与され、妊娠 21 日に帝王切開された。600mg/kg/日群の 2 例で死亡又は切迫屠殺された。母動物の毒性所見として、体重増加抑制（150mg/kg/日以上）の群）及び摂餌量の低値（300mg/kg/日以上）の群）が認められた。胚・胎児の毒性所見として、死亡率の高値、体重の低値、外表異常の発現率の高値（150mg/kg/日以上）の群）が認められた。なお、300mg/kg/日以上）の群）では生存胎児は得られなかった。

妊娠ラット（SD、20 又は 21 例/群）に本剤 0（溶媒）、15、50 及び 150mg/kg/日が妊娠 7～17 日に経口投与され、妊娠 21 日に帝王切開された。

母動物の毒性所見として、体重増加抑制（50mg/kg/日以上）の群）、摂餌量の低値、流産、全胚吸収（150mg/kg/日群）が認められた。胚・胎児の毒性所見として、胎児体重の低値及び骨化の遅延（50mg/kg/日以上）の群）、着床後死亡率の高値、並びに外表異常（曲尾）、内臓異常（鎖骨下動脈起始異常、臍帯動脈左側走行、食道背方鎖骨下動脈）及び骨格異常（椎骨の形態異常及び配列異常、胸骨分節の二分骨化、過剰肋骨等）の発現率の高値（150mg/kg/日群）が認められ、本剤は 50mg/kg/日以上で胎児発育抑制作用、150mg/kg/日で胚致死作用及び催奇形作用を有することが示された。

以上の結果より、本剤の母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 15mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

本剤経口投与時の消化管に対する影響が反復経口投与毒性試験において検討された結果、臨床使用時に問題となるような刺激性は認められなかった。なお、経口投与以外の投与経路について、本剤の局所刺激性は検討されていない。

(7) その他の毒性試験

1) 免疫毒性試験

本剤の反復投与毒性試験においてリンパ・造血組織に毒性所見が認められており、本剤は免疫系に影響を及ぼすことが明らかであることから、免疫毒性試験は実施されていない。

2) 光安全性試験

FTD及びTPIの光安全性が、*in vitro* 3T3線維芽細胞ニュートラルレッド取込み試験により検討された。UVA照射群と非照射群とで細胞毒性に差異は認められなかったことから、FTD及びTPIは光毒性を有しないと判断された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本剤に安全域は存在しないが、本剤の適

用となる対象患者の疾患重篤性等を踏まえると、本剤の臨床使用は可能と判断した。

(1) 歯への影響について

ラット4週間反復経口投与試験（「<提出された資料の概略> (2) 2) ラット4週間反復経口投与試験」の項参照）、ラット13週間反復経口投与試験（「<提出された資料の概略> (2) 3) ラット13週間反復経口投与試験」の項参照）及びFTDラット4週間反復経口投与試験（「<提出された資料の概略> (2) 5) FTDのラット4週間反復経口投与試験」の項参照）において切歯の異常が認められたことから、当該所見の発現機序及びヒトの歯に対する影響及び当該影響に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

フルオロウラシル誘導体の投与により、ラットでは基質形成期エナメル芽細胞に病理組織学的変化を生じることが報告されており（J Toxicol Pathol 1990; 3: 245-56）、本剤及びFTDもフルオロウラシル誘導体と同様に細胞毒性を有することを踏まえると、当該所見の発現については、基質形成期エナメル芽細胞に病理組織学的変化を生じたことに起因していると考えられる。

ヒトの歯のうち、小児の歯ではエナメル質形成が行われていることから、小児の歯に対する影響については、否定できないと考える。したがって、小児の歯に対する影響については添付文書で注意喚起する予定である。

なお、切歯が有根歯であるサルを用いた4週間及び13週間反復経口投与試験（「<提出された資料の概略> (2) 9) サル4週間反復経口投与毒性試験」及び「<提出された資料の概略> (2) 10) サル13週間反復経口投与毒性試験」の項参照）において、切歯に病理組織学的変化は認められなかったことを考慮すると、ラットの切歯で認められた病理組織学的変化は無根歯に特異的であり、成人の歯に対する影響はないと考えることから、成人の歯に対して注意喚起する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 卵巣への影響について

本剤のラット 4 週間反復経口投与試験において卵巣重量の高値及び小型黄体数の増加（「<提出された資料の概略> (2) 2) ラット 4 週間反復経口投与試験」の項参照）、FTDのラット 4 週間反復経口投与試験において卵巣重量の高値（「<提出された資料の概略> (2) 5) FTD のラット 4 週間反復経口投与試験」の項参照）、並びに雌ラットに本剤を投与して実施された受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において黄体数及び着床数の高値（「<提出された資料の概略> (5) 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」の項参照）が認められていたことから、当該所見の発現機序及びヒトへの外挿性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において認められた黄体数及び着床数の増加は、本剤が卵巣に対して何らかの影響を及ぼし、排卵数が増加したことに起因する可能性があると考えられるものの、その詳細な機序については不明である。

また、上記の所見は、ラットでは 150mg/kg/日以上用量で認められており、当該用量における FTD の曝露量は臨床曝露量と同程度又は下回っていることを踏まえると、曝露量の観点からはヒトへの外挿性は否定できないと考える。したがって、生殖可能な年齢の患者に本剤を投与する場合には、性腺に対する影響を考慮する旨を添付文書で注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、本剤が卵巣に対して影響を及ぼす機序、及びヒトへの外挿性については今後も情報収集等を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供することが望ましいと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

トリフルリジン（以下、「FTD」）及びチピラシル塩酸塩（以下、「TPI」）をモル比 2 : 1 の割合で含有する配合剤（以下、「本剤」）の即放性の経口フィルムコーティング錠として、治験用製剤 A、治験用製剤 B 及び製造販売用製剤がある。海外第 I 相試験（TAS102-9801 試験、TAS102-9802 試験、TAS102-9803 試験、TAS102-9804 試験及び TAS102-9805 試験）及び海外第 II 相試験（TAS102-9806 試験）では、治験用製剤 A が使用され、国内第 I 相試験（TAS102-J001 試験、TAS102-J002 試験及び TAS102-J004 試験）及び国内第 II 相試験（TAS102-J003 試験）では、治験用製剤 B が使用された。なお、①治験用製剤 B 15mg 錠と治験用製剤 B 20mg 錠、②製造販売用製剤 15mg 錠と製造販売用製剤 20mg 錠、③治験用製剤 B 15mg 錠と製造販売用製剤 15mg 錠、及び④治験用製剤 B 20mg 錠と製造販売用製剤 20mg 錠は、それぞれ生物学的に同等であることが溶出試験法により示されている。

(1) 定量法

ヒト血漿中の、FTD、FTD の代謝物 (5- (trifluoromethyl) uracil (トリフルオロチミン、以下、「FTY」) 及び 5-carboxyuracil (以下、「5-CU」))、TPI、TPI の代謝物 (6-hydroxymethyluracil (以下、「6-HMU」)) チミジンの定量は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（以下、「LC-MS/MS 法」）により行われ、定量下限は、それぞれ 5、5、1、50、0.2 及び 0.4ng/mL であった。

ヒト尿中の FTD、FTY、TPI 及び 6-HMU の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限は、それぞれ 200、200、200 及び 50ng/mL であった。

(2) 本剤の薬物動態 (PK) に及ぼす食事の影響

国内第 I 相試験 (5.3.1.1.1 : TAS102-J004 試験<PK の検討期間 : ■■■年■■月〜■■■年■■月、連続投与期間 : 実施中>)

胃癌及び胃切除後の患者を除く進行固形癌患者 16 例 (摂食方法を逸脱した 2 例を除く 14 例で PK に関する食事の影響を評価した) を対象に、本剤投与前 10 時間及び投与後 4 時間の絶食下 (以下、「空腹時投与」)、及び食事 (タンパク質 110kcal、炭水化物 180kcal 及び脂質 360~430kcal) 摂取後 (以下、「食後投与」) に本剤 35mg/m² を単回経口投与し、FTD、FTY、5-CU 及び TPI の薬物動態 (以下、「PK」) に及ぼす食事の影響を検討するクロスオーバー試験が実施された (下表)。

FTD 及び TPI の PK について、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-12} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間 (以下、「CI」)] は、FTD では、それぞれ 0.6074 [0.5037, 0.7323]、0.9561 [0.8566, 1.0671]、0.9560 [0.8566, 1.6070] 及び 0.9559 [0.8556, 1.0680] であり、TPI では、それぞれ 0.5578 [0.4732, 0.6576]、0.5526 [0.4802, 0.6358]、0.5526 [0.4802, 0.6358] 及び 0.5581 [0.4872, 0.6392] であった。空腹時投与と比較して食後投与で、FTD の AUC に差異は認められなかった一方で、FTD の C_{max} 、並びに TPI の C_{max} 及び AUC は低値を示した。また、Wilcoxon 符号付順位検定の結果から、FTD 及び TPI の t_{max} は、いずれも空腹時投与と食後投与との間に有意な差異は認められなかった。以上より、食事摂取により、FTD については吸収速度が低下し、また、TPI についてはバイオアベイラビリティが低下することが考えられる、と申請者は説明している。

FTD の代謝物である FTY 及び 5-CU について、空腹時投与及び食後投与における FTY の C_{max} は、それぞれ 860±207 及び 728±186ng/mL (平均値±標準偏差)、 AUC_{inf} は、それぞれ 2,972±868 及び 3,121±941ng·h/mL (平均値±標準偏差) であり、空腹時投与及び食後投与における 5-CU の C_{max} は、それぞれ 2.93±1.69 及び 2.32±0.57ng/mL (平均値±標準偏差)、 AUC_{inf} は、それぞれ 32±8 及び 29±10ng·h/mL (平均値±標準偏差) であった。空腹時投与と比較して食後投与で、FTY の C_{max} は低値を示す傾向が認められたものの、FTY の AUC_{inf} 、

並びに 5-CU の C_{max} 及び AUC_{inf} に差異は認められなかった。

なお、FTD の血漿中代謝物を探索した結果、FTY の他に、5-CU 及び 5-carboxy-2'-deoxyuridine (以下、「5-CdUrd」) が微量認められた。

空腹時投与及び食後投与における FTD 及び TPI の PK パラメータ

化合物		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)			$t_{1/2}$ (h)	CL/F* (L/h/kg)	Vd (L/kg)
				AUC_{0-1}	AUC_{0-12}	AUC_{inf}			
FTD	空腹時	5,630 ±1,840	0.88 ±0.42	10,647 ±5,012	10,648 ±5,011	10,943 ±5,581	2.13 ±0.76	0.106 ±0.056	0.310 ±0.181
	食後	3,510 ±1,380	1.32 ±0.93	9,840 ±4,247	9,840 ±4,247	10,082 ±4,593	1.72 ±0.58	0.115 ±0.060	0.260 ±0.102
TPI	空腹時	135 ±39	2.07 ±0.92	647 ±281	647 ±281	677 ±309	2.19 ±0.66	0.775 ±0.320	2.42 ±1.25
	食後	76.8 ±26.3	2.79 ±1.37	361 ±160	361 ±160	384 ±189	2.22 ±0.45	1.34 ±0.45	4.10 ±1.24

算術平均±標準偏差、n=14、*：経口グリアランス

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

本剤の PK について、空腹時投与と比較して食後投与で、FTD の AUC に影響は認められなかった一方で、FTD の C_{max} 、並びに TPI の C_{max} 及び AUC は低値を示したこと（「<提出された資料の概略> (2) 本剤の PK に及ぼす食事の影響」の項参照）を踏まえ、申請者は、本剤の用法・用量において「食後投与」と設定した理由について、以下のように説明している。

食事摂取により、FTD の AUC は影響を受けなかったことから、食事摂取により FTD の C_{max} 、並びに TPI の C_{max} 及び AUC が低下しても、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。しかしながら、国内第 I 相試験 (TAS102-J001 試験) において、FTD の C_{max} と好中球数減少の発現との間に有意な相関が認められたこと（「(ii) <提出された資料の概略> (3) 2 曝露量と安全性との関連」の項参照）を踏まえると、本剤の投与時期については、安全性の観点から、空腹時投与と比較して FTD の C_{max} がより低値である食後投与の方が望ましいと考え、本剤の用法・用量において「食後投与」と設定した。

機構は、以下のように考える。

用法・用量において「食後投与」と設定したことについて、FTD の曝露量が有効性に関係する可能性が示唆されていること（「(ii) <提出された資料の概略> (3) 1 曝露量と有効性との関連」の項参照）を踏まえると、安全性の観点のみでなく、有効性の観点も考慮すべきであったと考える。しかしながら、食後投与の用法で実施された国内第 II 相試験 (TAS102-J003 試験) において、本剤の臨床的有用性が示されたこと（「(iii) <審査の概略> (1) 有効性について」及び「(iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項参照）を踏まえると、本剤の用法・用量において「食後投与」と設定することは受入れ可能と考える。なお、本剤を空腹時に投与することによって、FTD の C_{max} が上昇し、骨髄抑制が発現する可能性が考えられることから、当該内容を添付文書により適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 消化管内 pH が本剤の PK に及ぼす影響について

機構は、胃内 pH の変動が本剤の PK に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①本剤を用いた溶出試験 (パドル法、50 回転/分) において、溶出試験液 pH1.2~6.8 の範囲では、構成成分である FTD 及び TPI が 15 分以内に概ね 100% 溶出したこと、並びに②FTD 原薬及び TPI 原薬の溶解度は、それぞれ pH 依存性は認められず、かつ高い溶解性を示したことを踏まえると、生理的 pH 条件下 (pH1.2~6.8) において、胃内 pH の変動が本剤から

の FTD 及び TPI の溶出に対して影響を及ぼす可能性は低いと考える。したがって、胃内 pH の変動が本剤の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

がん患者における本剤の PK は、単独投与時について検討された。

(1) がん患者

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.2 : TAS102-9801 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

進行固形癌患者 14 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、1 サイクルを 21 日間とし、本剤 50~100mg/m² を 1 日 1 回 (以下、「QD」) で 14 日間連日投与後 7 日間休薬する用法・用量で反復経口投与した際の FTD、FTY 及び TPI の PK 等を検討する非盲検試験が実施された。なお、本剤は朝食前に投与された。

推奨用量として選択された本剤 50mg/m² 投与群 (6 例) において、Day 1 及び 14 における FTD の C_{max} は、9,068 及び 8,938ng/mL、AUC₀₋₂₄ は、15,938 及び 30,248ng・h/mL であった。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.3 : TAS102-9802 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

進行固形癌患者 24 例 (PK 解析対象は 21 例) を対象に、1 サイクルを 28 日間とし、本剤 50~110mg/m² を QD で 5 日間連日投与後 2 日間休薬、これを 2 回繰り返した後 14 日間休薬する投与スケジュールで反復経口投与した際の FTD、FTY 及び TPI の PK 等を検討する非盲検試験が実施された。なお、本剤は朝食前に投与された。

推奨用量として選択された本剤 100mg/m² 投与群 (5 例) において、Day 1 及び 12 における FTD の C_{max} は、12,174 及び 15,413ng/mL、AUC₀₋₂₄ は 40,726 及び 83,240ng・h/mL であった。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.4 : TAS102-9803 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

進行固形癌患者 39 例 (PK 解析対象は 27 例) を対象に、1 サイクルを 21 日間とし、本剤 100~180mg を QD で 5 日間連日投与後 16 日間休薬する投与スケジュールで反復経口投与した際の FTD、FTY 及び TPI の PK 等を検討する非盲検試験が実施された。なお、本剤は朝食前に投与された。

推奨用量として選択された本剤 160mg/m² 投与群 (4 例) において、Day 1 及び 5 における FTD の C_{max} は、19,250 及び 23,400ng/mL、AUC₀₋₂₄ は 69,584 及び 143,505ng・h/mL であった。

4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.5 : TAS102-9804 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

進行固形癌患者 19 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、1 サイクルを 28 日間とし、本剤 1 回 25~40mg/m² を 1 日 2 回 (以下、「BID」) で 5 日間連日投与後 2 日間休薬、これを 2 回繰り返した後 14 日間休薬する投与スケジュールで反復経口投与した際の FTD、FTY 及び TPI の PK 等を検討する非盲検試験が実施された (下表)。なお、本剤は朝及び夕食後に投与された。

本剤の用量増加に伴い、FTD、FTY 及び TPI の C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ は増加傾向を示した。また、Day 1 及び 12 の AUC₀₋₁₂ を比較した結果、FTD は反復投与により蓄積することが示唆された一方で、FTY 及び TPI は反復投与により蓄積は認められなかった、と申請者は説明している。

単回及び反復投与後の FTD、FTY 及び TPI の PK パラメータ

用量 (mg/m ² /回)	測定日	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC (ng・h/mL)			t _{1/2} (h)	CL/F (L/h/kg)	Vd/F ¹ (L/kg)		
					AUC _{0-t}	AUC ₀₋₁₂	AUC _{inf}					
FTD	25	Day 1	7	2,321 ±1,067	1.21 ±0.57	4,442 ±1,127	4,659 ±1,161	4,660 ±1,165	1.10 ±0.27	0.132 ±0.031	0.202 ±0.029	
		Day 12	7	4,673 ±1,368	1.02 ±0.50	14,660 ±3,924	14,761 ±3,892	—	1.62 ±0.49	0.041 ±0.008	0.093 ±0.021	
	30 ^{*2}	Day 1	2	3,520	1.25	5,985	6,004	6,022	1.49	0.108	0.223	
		Day 12	2	4,605	1.50	20,066	21,391	—	2.02	0.030	0.086	
	30 ^{*3}	Day 1	1	6160	0.500	7720	7759	7,754	1.21	0.102	0.179	
		Day 12	1	3,670	2.00	19,954	19,954	—	1.37	0.040	0.079	
	30 ^{*4}	Day 1	3	4,400 ±2,090	1.00 ±0.87	6,563 ±1,330	6,589 ±1,327	6,599 ±1,337	1.40 ±0.57	0.106 ±0.012	0.208 ±0.065	
		Day 12	3	4,293 ±880	1.67 ±0.58	20,029 ±530	20,912 ±2,028	—	1.80 ±0.81	0.033 ±0.006	0.084 ±0.027	
	40	Day 1	2	7,855	0.775	11,853	11,885	11,914	1.34	0.096	0.182	
		Day 12	2	6,830	0.742	23,882	24,850	—	2.09	0.042	0.127	
	FTY	25	Day 1	7	691 ±225	1.43 ±0.53	2,161 ±406	2,264 ±418	2,263 ±420	1.20 ±0.17	—	—
			Day 12	7	495 ±52	1.45 ±0.55	2,829 ±512	2,820 ±562	—	3.25 ±0.86	1.22 ±0.29	—
30 ^{*2}		Day 1	2	908	1.25	2,757	2,822	2,817	1.22	—	—	
		Day 12	2	585	1.50	3,683	4,284	—	6.40	1.54	—	
30 ^{*3}		Day 1	1	1,120	1.00	3,369	3,407	3398	1.06	—	—	
		Day 12	1	411	2.00	3,035	3,035	—	3.24	0.90	—	
30 ^{*4}		Day 1	3	978 ±237	1.17 ±0.76	2,961 ±551	3,017 ±554	3,011 ±560	1.17 ±0.25	—	—	
		Day 12	3	527 ±110	1.67 ±0.58	3,467 ±447	3,867 ±804	—	5.34 ±3.52	1.32 ±0.39	—	
40		Day 1	2	1,088	1.03	3,124	3,154	3,181	1.41	—	—	
		Day 12	2	454	0.992	2,593	2,975	—	6.40	0.98	—	
TPI		25	Day 1	7	71.8 ±39.4	2.72 ±1.25	272 ±156	273 ±170	277 ±174	1.57 ±0.33	1.35 ±0.77	2.83 ±1.35
			Day 12	7	69.1 ±31.4	2.02 ±0.99	254 ±118	266 ±134	—	3.30 ±0.98	1.22 ±0.47	5.81 ±2.58
	30 ^{*2}	Day 1	2	86.4	2.00	317	317	324	1.92	1.01	2.74	
		Day 12	2	60.0	2.00	271	285	—	2.61	1.06	3.95	
	30 ^{*3}	Day 1	1	77.2	1.00	279	279	284	1.86	1.31	3.53	
		Day 12	1	42.0	2.00	202	202	—	2.68	1.84	7.13	
	30 ^{*4}	Day 1	3	83.3 ±22.3	1.67 ±0.58	304 ±98	304 ±98	310 ±102	1.90 ±0.18	1.11 ±0.32	3.00 ±0.68	
		Day 12	3	54.0 ±14.2	2.00 ±0	248 ±44	258 ±48	—	2.63 ±0.27	1.32 ±0.46	5.01 ±1.84	
	40	Day 1	2	109	1.54	307	310	314	2.00	1.76	4.64	
		Day 12	2	77.1	1.48	344	348	—	1.63	1.35	3.10	

算術平均±標準偏差、*1：見かけの分布容積、*2：治験実施計画書の改訂前に投与された患者、*3：治験実施計画書の改訂後に投与された、治験責任医師の判断により骨髄予備能が低下している患者を除外した、*4：*2及び*3を併せた患者

5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.6 : TAS102-9805 試験<■■■■年■■月～■■■■年■■月>)

進行固形癌患者 15 例 (PK 解析対象は 2 例) を対象に、1 サイクルを 28 日間とし、本剤 60~80mg/m²/日を 1 日 3 回 (以下、「TID」) に分けて 5 日間連日投与後 2 日間休薬、これを 2 回繰り返した後 14 日間休薬する用法・用量で反復経口投与した際の FTD、FTY 及び TPI の PK 等を検討する非盲検試験が実施された。なお、本剤は朝、昼及び夕食後に投与された。

推奨用量として選択された本剤 70mg/m² 投与群 (1 例) の、Day 1 及び 12 における朝食後の FTD の C_{max} は、それぞれ 2,140 及び 5,460ng/mL であった。本試験では、PK 解析対象が少数であったことから、PK に関する結論は得られなかった、と申請者は説明している。

6) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : TAS102-J001 試験<■■■■年■■月～■■■■年■■月>)

進行固形癌患者21例を対象に、1サイクルを28日間とし、本剤1回15～35mg/m²をBIDで5日間連日投与後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬する用法・用量で反復経口投与した際のFTD、FTY、TPI及びチミジンのPK等を検討する非盲検試験が実施された(下表)。なお、本剤は朝及び夕食後に投与された。

本剤用量の増加に伴い、単回投与後におけるFTD及びTPIのC_{max}、AUC₀₋₁₀及びAUC_{inf}は、増加傾向を示した。パワーモデルによる回帰分析の結果、FTDでは、線形性が確認できなかったものの、顕著な非線形性はないと考えられた一方、TPIでは、線形性が認められた。本剤の反復投与時について、Day 1及び12におけるPKパラメータを比較した結果、FTDでは、C_{max}、AUC_{0-t}、AUC₀₋₁₀及びt_{1/2}の上昇傾向、並びにCL/F及びVd/Fの低下傾向、FTYでは、C_{max}の低下傾向及びt_{1/2}の上昇傾向が認められたが、TPIでは、反復投与による影響は認められなかった。Day 1における本剤投与10時間後までのFTD、FTY及びTPIの尿中排泄率(以下、「Ae」)は、いずれの用量でも概ね一定であり、FTDは主にFTYとして尿中に排泄され、また、TPIは投与量の約20%が尿中に排泄された。

TPIの血漿中及び尿中代謝物を探索した結果、血漿中及び尿中に6-HMUが検出されたものの、微量であったことから、TPIはヒトではほとんど代謝を受けず尿中に排泄されると考える。また、本剤1回35mg/m²をBIDで投与した場合のDay 1における腎クリアランスは0.331L/h/kgであったこと、及びTPIのタンパク結合率は8%以下であったことを踏まえると、公表論文(Pharm Res. 1993; 10: 1093-5)に基づき糸球体ろ過速度を0.125L/h/kgと想定した場合、非結合型TPIの腎クリアランスは糸球体ろ過速度よりも高値となるため、TPIの尿中排泄過程には糸球体ろ過以外に尿細管分泌が関与することが示唆された、と申請者は説明している。

血漿中チミジン濃度は、本剤投与前は平均約2ng/mLであり、本剤単回投与4.3～8.0時間後にC_{max}(8.2～32ng/mL)を示した。また、Day 12におけるチミジンのC_{max}は68～128ng/mLであった。本剤投与による血漿中チミジン濃度の上昇は、本剤に含有されるTPIによってTPaseが阻害されたことに起因する、と申請者は説明している。

単回及び反復投与後のFTD、FTY及びTPIのPKパラメータ

用量 (mg/m ² /回)	測定日	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC (ng·h/mL)			t _{1/2} (h)	CL/F (L/h/kg)	Vd/F (L/kg)	Ae (%)		
					AUC _{0-t}	AUC ₀₋₁₀	AUC _{0-∞}						
FTD	15	Day 1	6	1,009 ±491	1.7 ±1.3	2,032 ±777	2,037 ±773	2,163 ±836	1.39 ±0.38 ^{*1}	0.164 ±0.036	0.324 ±0.095	3.59 ±3.82	
		Day 12	6	1,205 ±421	1.6 ±0.7	5,478 ±2,849	5,478 ±2849	—	2.44 ±1.57	0.067 ±0.020	0.205 ±0.078	—	
	20	Day 1	3	1,840 ±737	1.2 ±0.8	4,343 ±538	4,347 ±535	4,373 ±568	1.17 ±0.15	0.124 ±0.035	0.204 ±0.030	4.85 ±5.61	
		Day 12	3	2,747 ±610	1.7 ±0.6	9,994 ±2,109	9,994 ±2,109	—	1.52 ±0.34	0.057 ±0.025	0.121 ±0.046	—	
	25	Day 1	3	2,450 ±1,021	1.5 ±0.9	4,278 ±1,384	4,281 ±1,380	4,297 ±1,387	1.49 ±0.59	0.178 ±0.055	0.384 ±0.175	7.64 ±4.49	
		Day 12	3	2,757 ±1,173	1.3 ±0.6	9,876 ±3,740	8,656 ^{*2}	—	1.96 ±0.10	0.096 ^{*2}	0.266 ^{*2}	—	
	30	Day 1	3	3,677 ±1,459	1.2 ±0.8	8,229 ±1,441	8,229 ±1,441	8,435 ±1,645	1.88 ±0.73	0.103 ±0.014	0.273 ±0.089	0.96 ^{*2}	
		Day 12	3	5,437 ±1,685	1.3 ±0.6	23,672 ±7,844	23,672 ±7,844	—	2.33 ±1.26	0.038 ±0.010	0.120 ±0.043	—	
	35	Day 1	6	3,338 ±767	1.3 ±0.5	8,555 ±1,626	8,678 ±1,786 ^{*1}	8,672 ±1,710	1.41 ±0.38	0.118 ±0.018	0.234 ±0.054	3.69 ±3.42 ^{*1}	
		Day 12	6	4,752 ±1,697	1.9 ±1.6	20,950 ±2,237	20,950 ±2,237	—	1.97 ±0.51	0.047 ±0.003	0.136 ±0.038	—	
	FTY	15	Day 1	6	248 ±83	2.1 ±1.6	990 ±394	993 ±392	1,016 ±407	1.34 ±0.30	—	—	21.2 ±9.6
			Day 12	6	198 ±49	2.3 ±0.8	1,301 ±524	1,301 ±524	—	4.57 ±2.74	—	—	—
20		Day 1	3	453 ±91	1.7 ±0.6	1,735 ±172	1,740 ±172	1,776 ±216	1.32 ±0.40	—	—	25.3 ±3.4	
		Day 12	3	398 ±4	2.0 ±0.0	2,259 ±411	2,259 ±411	—	4.55 ±2.90	—	—	—	
25		Day 1	3	645 ±23	1.5 ±0.9	1,899 ±319	1,901 ±316	1,915 ±327	1.18 ±0.18	—	—	25.3 ±4.2	
		Day 12	3	470 ±174	1.7 ±0.6	2,248 ±492	2,401 ^{*2}	—	4.79 ±2.50	—	—	—	
30		Day 1	3	753 ±293	1.5 ±0.9	2,653 ±537	2,653 ±537	2,710 ±559	1.62 ±0.32	—	—	11.9 ^{*2}	
		Day 12	3	512 ±41	1.2 ±0.8	3,095 ±538	3,095 ±538	—	9.60 ±5.31	—	—	—	
35		Day 1	6	878 ±228	2.0 ±0.0	3,376 ±599	3165 ±341 ^{*1}	3,492 ±693	1.57 ±0.38	—	—	27.2 ±7.0 ^{*1}	
		Day 12	6	560 ±92	2.3 ±1.4	3,622 ±1,094	3,622 ±1,094	—	7.27 ±2.95	—	—	—	
TPI		15	Day 1	6	25.8 ±14.7	2.6 ±1.6	117 ±84	117 ±84	129 ±96	2.27 ±0.74	1.52 ±0.67	4.90 ±2.37	19.4 ±12.2
			Day 12	6	44.1 ±51.8	2.8 ±1.5	234 ±283	234 ±283	—	2.89 ±0.83	1.26 ±0.73	4.70 ±2.21	—
	20	Day 1	3	43.1 ±6.5	1.7 ±0.6	166 ±29	166 ±29	170 ±29	1.53 ±0.17	1.52 ±0.50	3.30 ±0.93	22.9 ±5.1	
		Day 12	3	41.8 ±14.7	2.7 ±1.2	161 ±41	161 ±41	—	1.82 ±0.18	1.69 ±0.82	4.53 ±2.57	—	
	25	Day 1	3	54.2 ±28.5	1.7 ±0.6	214 ±79	214 ±79	222 ±79	1.78 ±0.27	1.66 ±0.56	4.31 ±1.85	20.0 ±9.6	
		Day 12	3	50.2 ±13.1	2.7 ±1.2	309 ±28	300 ^{*2}	—	4.01 ±3.57	1.13 ^{*2}	7.91 ^{*2}	—	
	30	Day 1	3	136 ±77	2.7 ±1.2	521 ±338	521 ±338	542 ±360	1.66 ±0.37	0.91 ±0.40	2.06 ±0.62	20.0 ^{*2}	
		Day 12	3	99.6 ±43.8	2.7 ±1.2	447 ±278	447 ±278	—	2.21 ±0.62	1.10 ±0.51	3.55 ±2.31	—	
	35	Day 1	6	76.6 ±32.1	2.3 ±0.8	289 ±91	281 ±99 ^{*1}	302 ±96	1.67 ±0.22	1.83 ±1.06	4.42 ±2.68	19.0 ±7.5 ^{*1}	
		Day 12	6	70.0 ±43.4	2.3 ±0.8	317 ±182	317 ±182	—	2.37 ±0.93	1.89 ±0.94	7.16 ±6.73	—	

算術平均±標準偏差、*1: n=5、*2: n=2

(2) 日本人と外国人における本剤の PK

申請者は、以下の点を踏まえ、本剤の PK について日本人と外国人との間に明確な差異はない、と説明している。なお、国内外の臨床試験で使用された製剤の組成は異なっている（「(i) <提出された資料の概略>」の項参照）ものの、治験製剤間の組成及び溶出挙動、並びに FTD 及び TPI の膜透過性に関する検討結果を踏まえると、組成が異なる製剤を用いて実施された国内外の臨床試験成績を用いて民族差を検討することは可能と考える、と申請者は説明している。

- TAS102-J001 試験及び TAS102-9804 試験における FTD 及び TPI の PK は、下記の点において日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかったこと。
 - 本剤 25 及び 30mg/m²/回の BID 投与時 (①単回：Day 1、②反復：Day 12) における、PK パラメータ (C_{max}、t_{max} 及び AUC*) の平均値。
 - 本剤投与時 (①単回：Day 1、②反復：Day 12) における、各患者の PK パラメータ (C_{max} 及び AUC*) の分布。
- TAS102-J001 試験、TAS102-9801 試験及び TAS102-9802 試験の Day1 における Ae は下表のとおりであり、尿の採取時間は異なるものの (TAS102-J001 試験では本剤投与後 10 時間まで、TAS102-9801 試験及び TAS102-9802 試験では本剤投与後 24 時間まで)、日本と米国の患者との間で明確な差異は認められなかったこと。

*：①では AUC_{inf}、②では AUC₀₋₁₀ (TAS102-J001 試験) 及び AUC₀₋₁₂ (TAS102-9804 試験) について検討された。

単回投与後の FTD、FTY 及び TPI の Ae

国	試験	用量 (mg/m ² /回)	n	FTD (%)	FTY (%)	TPI (%)
日本	TAS102-J001 試験	15	6	3.59±3.82	21.2±9.6	19.4±12.2
		20	3	4.85±5.61	25.3±3.4	22.9±5.1
		25	3	7.64±4.49	25.3±4.2	20.0±9.6
		30	2	0.963	11.9	20.0
		35	5	3.69±3.42	27.2±7.0	19.0±7.5
米国	TAS102-9801 試験	25	6	5.72±4.64	17.7±5.3	19.2±11.4
		30	4	5.24±6.92	33.4±29.9	50.4±30.3
		50	1	1.00	8.17	2.30
	TAS102-9802 試験	25	2	2.18	24.2	32.6
		35	6	2.23±1.40	30.6±10.7	21.0±8.4
		40	2	3.01	25.2	29.5
		45	3	3.46±3.29	18.5±7.6	31.4±13.8
		50	4	6.90±5.60	19.3±10.5	16.3±7.3
		55	2	2.80	14.6	24.0

算術平均±標準偏差

(3) 曝露量と有効性及び安全性との関連

1) 曝露量と有効性との関連

進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (TAS102-J001 試験) の結果を基に、本剤を投与した際の FTD、FTY 及び TPI の曝露量と有効性との関連が検討された。

Day 12 における、FTD、FTY 及び TPI の C_{max} 及び AUC₀₋₁₀ を、中央値以上 (以下、「高曝露量群」と中央値未満 (以下、「低曝露量群」) に層別して解析した結果、FTD 及び FTY の C_{max} 及び AUC₀₋₁₀ に関して低曝露量群と比較して高曝露量群で、無増悪生存期間 (以下、「PFS」) 及び全生存期間 (以下、「OS」) の延長傾向が認められた一方、TPI の C_{max} 及び AUC₀₋₁₀ に関しては、両群間で PFS 及び OS に差異は認められなかった。

以上より、本剤投与時における FTD、FTY 及び TPI の曝露量 (C_{max} 及び AUC₀₋₁₀) と有効性 (PFS 及び OS) との関連について、TAS102-J001 試験の患者数は限られているものの、

FTD の曝露量が有効性と関連する可能性が示唆された、と申請者は説明している。

2) 曝露量と安全性との関連

国内第 I 相試験 (TAS102-J001 試験) の結果を基に、本剤を投与した際の FTD、FTY 及び TPI の曝露量と安全性との関連が検討された。

Day 12 における、FTD、FTY 及び TPI の PK パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-10}) と血液学的パラメータ (白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビン) の減少率 (投与前に対するコース内での最低値の減少率 (%)) との関連について、直線回帰分析及びスピアマンの順位相関により検討した結果、白血球数及び好中球数の減少率と FTD、FTY 及び TPI の C_{max} 及び AUC_{0-10} との間に有意な相関が認められた。

以上より、FTD、FTY 及び TPI の曝露量が骨髄抑制の副作用発現と関連する可能性が示唆された、と申請者は説明している。

(4) 本剤の PK に及ぼす腎機能の影響

腎機能障害患者を対象に、本剤の PK を検討する臨床試験は実施されていない。申請者は、以下の点を踏まえると、腎機能障害患者に対して本剤は慎重に投与される必要があるため、添付文書において注意喚起する旨を説明している。

- TPI は、ヒトではほとんど代謝を受けず尿中に排泄されると考えられること (「<提出された資料の概略> (1) 6) 国内第 I 相試験」の項参照) から、腎機能の低下によって TPI の曝露量が増加し、FTD の代謝が阻害され、その結果、FTD の PK に影響を与える可能性があること。
- 申請用法・用量により本剤が投与された、国内第 II 相試験 (TAS102-J003 試験) 113 例と国内第 I 相試験 (TAS102-J001 試験) 6 例を合わせた 119 例 (以下、「併合本剤群」) を Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランス (以下、「CrCL」) の推定値に基づき分類*した結果、正常腎機能と比較して軽度及び中等度腎機能の患者で、骨髄抑制に関連する副作用 (血小板数減少、赤血球数減少、Grade 3 以上のヘモグロビン減少及び Grade 4 の好中球数減少) の発現率は高い傾向が認められたこと (下表)。また、重度腎障害及び末期腎疾患における、本剤の投与例は認められなかったこと。

* : 正常腎機能 : CrCL 90mL/min 以上、軽度腎障害 : 同 60~89mL/min、中等度腎障害 : 同 30~59mL/min、重度腎障害 : 同 15~29mL/min、末期腎疾患 : 同 15mL/min 未満に分類。

骨髄抑制に関連する副作用の発現状況 (腎機能分類別)

腎機能分類	例数 (%)			
	血小板数減少 (Grade 4 以下)	赤血球数減少 (Grade 4 以下)	ヘモグロビン減少 (Grade 3 及び 4)	好中球数減少 (Grade 4)
正常腎機能	17/49 (34.7)	8/49 (16.3)	3/49 (6.1)	7/49 (14.3)
軽度腎障害	24/50 (48.0)	24/50 (48.0)	14/50 (28.0)	12/50 (24.0)
中等度腎障害	8/20 (40.0)	6/20 (30.0)	5/20 (25.0)	4/20 (20.0)

なお、腎機能障害患者を対象とし、本剤の PK 等を検討する海外第 I 相試験が 年 第 四半期から開始されることが予定されている。

(5) 本剤の PK に及ぼす肝機能の影響

肝機能障害患者を対象に、本剤の PK を検討する臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を踏まえると、臨床試験で用いた本剤の投与基準を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定するとともに、資材等により、当該投与基準を満たす患者へ投与する旨を注意喚起することで、肝機能障害患者に対する特別な注意喚起は不要である旨を説明している。

- FTD の主な消失経路は代謝であり、ヒト肝臓において主に TPase により代謝されることが示唆されていることから (「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro*」

の項参照)、肝機能の低下によってFTDのPKに影響を与える可能性があること。

- 併合本剤群を米国国立がん研究所 (NCI) の肝機能分類基準*に基づき、正常肝機能患者並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者に分類した結果、正常肝機能患者 (96.3% (77/80 例)) と比較して軽度肝障害患者 (97.4% (38/39 例)) で、副作用の発現率に大きな差異は認められなかったものの、現時点では、中等度及び重度の肝機能障害患者に対する本剤の投与経験はないこと。

*: 以下の基準に基づく分類。

肝機能障害	正常	軽度	中等度	重度
総ビリルビン	≤施設基準値上限	軽度1: ≤施設基準値上限 軽度2: >1.0~1.5×施設基準値上限	>1.5~3.0×施設基準値上限	>3.0×施設基準値上限
AST 及び ALT	≤施設基準値上限	軽度1: >施設基準値上限 軽度2: 規定なし	規定なし	規定なし

なお、肝機能障害患者を対象とし、本剤のPK等を検討する海外第I相試験が■■■■年■四半期から開始されることが予定されている。

(6) 本剤投与時のマスバランスについて

国内第I相試験 (TAS102-J001 試験) において、Day 1 の本剤投与 10 時間後までのFTD、FTY 及び TPI の Ae はいずれの用量でも概ね一定であり、FTD は、代謝を受けて主にFTYとして尿中に排泄され、またTPIは、ほとんど代謝を受けずに尿中に排泄された (「(1) 6) 国内第I相試験」の項参照)。申請者は、ヒトにおけるFTD、TPI、並びにFTD及びTPIの代謝物のマスバランスに関して、現在までに得られている知見について、以下のように説明している。

FTD 単独静脈内投与時のマスバランスについて、¹⁴C-FTD の静脈内投与 48 時間後までのFTD、FTY 及び 5-CU の累積排泄率の合計は、尿中では 99% (それぞれ 10、76 及び 13%) であり、呼気中の排泄率は 1%以下であったことが報告されている (Cancer Res 1972; 32: 247-53)。一方で、TPI 単独投与時のマスバランスに関する知見は報告されていない。

また、本剤の経口投与時の Ae について、海外第I相試験 (TAS102-9801 試験) では、本剤 50~180mg/m²/日が投与され、初回投与 24 時間までの Ae は、FTD では投与量の約 1.00~5.72%、FTY では 6.46~33.4%であり、TPI では 2.46~50.4%であった。なお、TAS102-9802 試験及び TAS102-9803 試験でも同様の結果であった。

<審査の概略>

(1) 本剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響について

本製造販売承認申請において、本剤の曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連に関する臨床試験成績は提出されていない。機構は、本剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を踏まえると、本剤が QT/QTc 間隔に影響を及ぼす可能性は低いと考える。なお、本剤の心毒性を検討することを目的とした海外第I相試験 (TPU-TAS-102-103 試験) が実施中であり、■■■■年■■月に試験成績が得られる予定である。

- これまでに実施した臨床試験及び実施中の臨床試験で得られた心電図所見及び QT 延長に関連する有害事象の検討結果から、本剤投与に起因して QT/QTc 間隔が明らかに延長する傾向は認められなかったこと (「(iii) <審査の概略> (2) 5) 心臓障害」の項参照)。
- 非臨床における安全性薬理試験において、本剤の心血管系への影響は認められなかったこと (「3. (i) <提出された資料の概略> (3) 2) 心血管系に及ぼす影響」の項参照)。

機構は、以下のように考える。

現時点では、本剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響について十分に評価された臨床試験成績は得られていないことから、本剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響について結論付けることには限界があると考えられるものの、現在までに実施された臨床試験において、本剤投与によって QT/QTc 間隔が明らかに延長する傾向は認められていない旨の申請者の説明は受入れ可能と考える。ただし、現在実施中の海外第 I 相試験 (TPU-TAS-102-103 試験) については、結果が得られ次第、速やかに情報提供するとともに、必要に応じて適切な対応を行うことが必要と考える。

(2) 肝機能障害患者に対する本剤の投与について

申請者は、現時点において、肝機能障害患者に対して特別な注意喚起を行う必要はないと説明している (「<提出された資料の概略> (5) 本剤の PK に及ぼす肝機能の影響」の項参照)。

機構は、以下のように考える。

①肝機能の低下によって FTD の PK が影響を受ける可能性がある旨が説明されていること、及び②中等度及び重度の肝機能障害患者に対する本剤の投与経験がないことを踏まえると、本剤は当該患者に対して慎重に投与される必要があると考える。したがって、中等度及び重度の肝機能障害患者に対する本剤投与について、適切に注意喚起する必要があると判断した。

(3) 本剤の用法について

機構は、国内臨床試験における本剤の用法・用量 (本剤を BID で 5 日間連日投与後 2 日間休薬、これを 2 回繰り返した後 14 日間休薬する) の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

3 つの海外第 I 相試験 (TAS102-9801 試験、TAS102-9802 試験及び TAS102-9803 試験、以下、同順) における以下の検討結果を踏まえ、申請者は、本剤 QD における連日投与の用法を「1 サイクルを 28 日間とし、本剤を 5 日間連日投与後 2 日間休薬、これを 2 回繰り返した後 14 日間休薬する」と設定した。

- 用量制限毒性は、いずれも骨髄抑制であり、本剤の投与継続には骨髄抑制の管理が重要と考えたこと。
- 本剤の推奨用量 (それぞれ 50、100 及び 160mg/m²/日、QD) における反復投与後 (それぞれ Day 14、12 及び 5) の FTD の AUC₀₋₂₄ の結果 (「1) 海外第 I 相試験~3) 海外第 I 相試験」の項参照) から、14 日間連続投与よりも 5 日間連続投与の方が FTD の高い曝露量に対して忍容可能と考えたこと。
- 推奨用量における 1 サイクルあたりの総投与量は、それぞれ 700、1,000 及び 800mg/m² であり、総投与量が最大であった TAS102-9802 試験における、「1 サイクルを 28 日間とし、本剤を 5 日間連日投与後 2 日間休薬、これを 2 回繰り返した後 14 日間休薬する」投与スケジュールが連日投与方法として最適と考えたこと。

次に、2 つの海外第 I 相試験 (TAS102-9804 試験及び TAS102-9805 試験) において、「1 サイクルを 28 日間とし、本剤を 5 日間連日投与後 2 日間休薬、これを 2 回繰り返した後 14 日間休薬する」の投与スケジュールに基づき、本剤の分割投与回数を検討した。以下の検討結果を踏まえ、申請者は、国内臨床試験の投与スケジュールを「BID で 5 日間連日投与後 2 日間休薬、これを 2 回繰り返した後 14 日間休薬する」と設定することが適切と判断した。

- TAS102-9805 試験 (推奨用量: 70mg/m²/日、TID) と比較して TAS102-9804 試験 (推奨用量: 50mg/m²/日、BID) で、本剤の投与継続性が優れていたこと。
- TAS102-9801 試験、TAS102-9802 試験、TAS102-9803 試験及び TAS102-9804 試験において、本剤の反復投与時の FTD の C_{max} 及び AUC と、用量制限毒性である骨髄毒性の発

現率の間に有意な相関が認められたことを踏まえると、FTD の曝露量をできる限り低く抑えることが安全性の観点から重要と考えたこと。

- 3つの海外第I相試験（TAS102-9801試験、TAS102-9802試験及びTAS102-9803試験）における本剤の推奨用量（それぞれ50、100、160mg/m²/日、QD）での反復投与後のC_{max}（「(1) 海外第I相試験～3) 海外第I相試験」の項参照）と比較して本剤50mg/m²/日、BIDでの反復投与後のC_{max}（TAS102-9804試験のDay 12：4,673ng/mL）で、低値を示したこと。

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、国内臨床試験において設定された用法が最適である否かについては不明と考えるものの、当該用法により実施された国内第II相試験（TAS102-J003試験）において、本剤の臨床的有用性が示された（「(iii) <審査の概略> (1) 有効性について」及び「(iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項参照）ことを踏まえると、本剤の投与スケジュールを「1サイクルを28日間とし、本剤をBIDで5日間連日投与後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬する」と設定することについては受入れ可能と考える。

- TAS102-9804試験とTAS102-9805試験では、異なる用量間（それぞれ50mg/m²/日及び70mg/m²/日）における本剤の投与継続性が比較されており、投与間隔を単純に比較することは適切ではないと考えること。
- 国内第I相試験（TAS102-J001試験）の結果から、FTDの曝露量が有効性に関係する可能性が示唆されていること（「(3) 1) 曝露量と有効性との関連」の項参照）を踏まえると、安全性の観点のみでなく有効性の観点も考慮すべきであったと考えること。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第I相試験2試験及び第II相試験1試験の計3試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第I相試験5試験及び第II相試験1試験の計6試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量*の概略	主な評価項目
評価	国内	TAS102-J004	I	固形癌患者	16	【PKの検討期間】 本剤 35mg/m ² を、A群では食後、B群では空腹時にそれぞれ単回経口投与し、4日間以上の休薬後、A群では空腹時、B群では食後にそれぞれ単回経口投与 【連続投与期間】(PKの検討期間の2回目投与から4日間以上休薬後に開始) 28日間を1サイクルとし、本剤1回 35mg/m ² を BID (朝・夕食後) で5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬	安全性 PK
		TAS102-J001	I	固形癌患者	21	28日間を1サイクルとし、本剤1回 15、20、25、30又は35mg/m ² を BID (朝・夕食後) で5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬	安全性 PK
		TAS102-J003	II	治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌患者	172 ①114 ②58	28日間を1サイクルとし、①本剤1回 35mg/m ² 又は②プラセボを BID (朝・夕食後) で5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬	有効性 安全性
参考	海外	TAS102-9801	I	固形癌患者	14	21日間を1サイクルとし、本剤 50、60又は100mg/m ² を QD (朝食前) で14日間連続経口投与した後、7日間休薬	安全性 PK
		TAS102-9802	I	固形癌患者	24	28日間を1サイクルとし、本剤 50、70、80、90、100又は110mg/m ² を QD (朝食前) で5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬	安全性 PK
		TAS102-9803	I	固形癌患者	39	21日間を1サイクルとし、本剤 100、110、120、130、140、150、160、170又は180mg/m ² を QD (朝食前) で5日間連続経口投与した後、16日間休薬	安全性 PK
		TAS102-9804	I	固形癌患者	19	28日間を1サイクルとし、本剤1回 25、30又は40mg/m ² を BID (朝・夕食後) で5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬	安全性 PK
		TAS102-9805	I	固形癌患者	15	28日間を1サイクルとし、本剤1日投与量 60、70又は80mg/m ² を TID (朝・昼・夕食後) に分割し、5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬	安全性 PK
		TAS102-9806	II	治癒切除不能な進行・再発胃癌患者	18	28日間を1サイクルとし、本剤1回 25mg/m ² を BID (朝・夕食後) で5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬	有効性 安全性

PK：薬物動態、*：本剤の用量は、トリフルリジンの用量として記載

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.1.1-1 : TAS102-J004 試験<PKの検討期間：■■■年■■月～■■■年■■月、連続投与期間：実施中>)

胃癌及び胃切除後の患者を除く進行固形癌患者 (目標症例数：16 例) を対象に、本剤の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法、用量は、PK の検討期間では、本剤 35mg/m² (FTD として、以下、同様) を、A 群では食後、B 群では空腹時にそれぞれ単回経口投与し、3 日間以上の休薬後、A 群では空腹時、B 群では食後にそれぞれ単回経口投与することとされた。3 日間以上の休薬後、連続投与期間に移行し、28 日間を 1 サイクルとして、本剤 1 回 35mg/m² を BID (朝・夕食後) で

5日間連日経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬することとされた。なお、連続投与期間において、本剤は病勢進行又は忍容できない有害事象の発現まで投与を継続することとされた。

本試験に登録された16例全例に本剤が投与され、安全性解析対象とされた。
安全性について、PKの検討期間中の死亡は認められなかった。

2) 国内第I相試験 (5.3.3.2-1 : TAS102-J001 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

進行固形癌患者(目標症例数:24~48例)を対象に、本剤の最大耐量(以下、「MTD」)、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内3施設で実施された。

用法、用量は、28日間を1サイクルとして、本剤1回15、20、25、30又は35mg/m²をBID(朝・夕食後)で5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬することとされた。

本試験に登録された21例全例に本剤が投与され、安全性解析対象とされた。

第1サイクルまでが用量制限毒性(以下、「DLT」)評価期間とされ、忍容性が評価された。DLTが認められた患者は15mg/m²群の1/6例(好中球数減少、白血球数減少及び血小板数減少)、35mg/m²群の1/6例(好中球数減少及び白血球数減少)であり、MTDには達しなかった。

安全性について、試験期間中又は本剤投与終了後30日以内の死亡は2例認められた。死因は、いずれも疾患進行であり、本剤との因果関係は否定された。

3) 国内第II相試験 (5.3.5.1-1 : TAS102-J003 試験<■■■年■■月~実施中[安全性データカットオフ:■■■年■■月■■日]>)

2レジメン以上の化学療法治療歴を有するフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン塩酸塩(以下、「CPT-11」)及びオキサリプラチン(以下、「L-OHP」)に不応又は不耐な治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者*1(以下、「標準的化学療法に不応又は不耐な治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者」)(目標症例数:162例*2)を対象に、本剤投与時(以下、「本剤群」)とプラセボ投与時(以下、「プラセボ群」)との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験(以下、「TAS102-J003試験」)が、国内20施設で実施された。

*1:本試験の対象患者には、前治療として抗上皮増殖因子受容体(以下、「EGFR」)モノクローナル抗体製剤を含む治療が未実施の場合、本試験登録前にKRAS遺伝子検査を行うことが義務づけられており、検査の結果、KRAS遺伝子が野生型であった場合には、抗EGFRモノクローナル抗体製剤を含む治療の実施について患者の意思を確認することとされた。また、抗EGFRモノクローナル抗体製剤を含む治療を実施した場合には、その後、本試験への参加について、患者の意思を再度確認することとされた。

*2:国内第I相試験(TAS102-J001試験)等の結果より、OS中央値を本剤群で9.0カ月、プラセボ群で6.0カ月と仮定し、本剤群とプラセボ群との割付け比率を2:1とした場合に、有意水準を片側10%、検出力80%とすると、必要なイベント数は121件となり、解析対象集団からの除外例を考慮して目標登録症例数を162例と設定された。

用法、用量は、28日間を1サイクルとして、本剤1回35mg/m²又はプラセボをBID(朝・夕食後)で5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬することとされた。なお、本剤又はプラセボについては、病勢進行又は忍容できない有害事象の発現まで投与を継続することとされた。

本試験に登録された172例(本剤群114例、プラセボ群58例)のうち、3例(①治験薬投与後に不適格が判明した患者1例*1(本剤群)、及び②治験薬が投与されなかった患者2例*2(本剤群1例、プラセボ群1例))を除外した169例(本剤群112例、プラセボ群57例)が最大の解析対象集団(以下、「FAS」)とされ、有効性の解析対象とされた。また、治験薬(本剤及びプラセボ)が投与されなかった2例(本剤群1例、プラセボ群1例)を除外した170例(本剤群113例、プラセボ群57例)が安全性の解析対象とされた。

- *1: 本剤投与開始後、患者の申告により本試験登録前から他院で温熱療法を継続していることが判明した。
- *2: 本剤群の1例は、治験薬開始前に登録時に認められていた Grade 1 の皮疹が Grade 3 に悪化したため、治験中止となった。プラセボ群の1例は、登録後に肺血栓が認められ、治験担当医師の判断により治験中止となった。

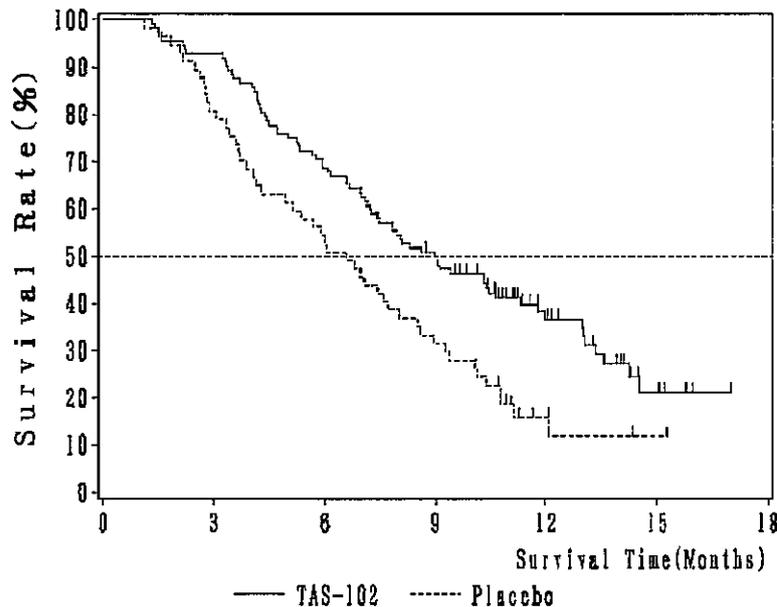
本試験の主要評価項目は OS とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた OS の主解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

OS の主解析結果 (FAS、■■■年■月■日データカットオフ)

	本剤群	プラセボ群
例数	112	57
死亡数 (%)	75 (67.0)	48 (84.2)
中央値*1 [95%CI] (カ月)	9.0 [7.3, 11.3]	6.6 [4.9, 8.0]
ハザード比*2 [95%CI]	0.56 [0.39, 0.81]	
p 値 (片側) *3	0.0005	

*1: Kaplan-Meier 法による推定、*2: 治療群及び層別因子 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status (以下、「ECOG PS」)) を共変量とした Cox 比例ハザードモデル、*3: 層別 log-rank 検定 (ECOG PS により層別)、有意水準片側 0.10



Patients at risk	Survival Time (Months)					
	0	3	6	9	12	15
TAS-102	112	104	77	55	23	6
Placebo	57	46	31	18	4	1

OS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、■■■年■月■日データカットオフ)

安全性について、試験期間中又は本剤投与終了後 30 日以内の死亡は、本剤群 1 例に認められた。死因は、間質性肺疾患であり、本剤との因果関係は否定された。

<参考資料>

海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-2: TAS102-9801 試験<■■■年■月~■■■年■月>)

進行固形癌患者 (目標症例数: 30 例) を対象に、本剤の安全性及び PK を検討すること

を目的とした非盲検非対照試験が、米国 1 施設で実施された。

本試験に登録された 14 例全例に本剤が投与され、試験期間中又は本剤投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-3 : TAS102-9802 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 30 例) を対象に、本剤の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国 1 施設で実施された。

本試験に登録された 24 例全例に本剤が投与され、試験期間中又は本剤投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-4 : TAS102-9803 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 45 例) を対象に、本剤の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国 1 施設で実施された。

本試験に登録された 39 例全例に本剤が投与され、試験期間中又は本剤投与終了後 30 日以内の死亡は 1 例に認められた。死因は、疾患進行であり、本剤との因果関係は否定された。

4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-5 : TAS102-9804 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 24 例) を対象に、本剤の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国 1 施設で実施された。

本試験に登録された 19 例全例に本剤が投与され、試験期間中又は本剤投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-6 : TAS102-9805 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 24 例) を対象に、本剤の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国 1 施設で実施された。

本試験に登録された 15 例全例に本剤が投与され、試験期間中又は本剤投与終了後 30 日以内の死亡は 1 例に認められた。死因は、疾患進行であり、本剤との因果関係は否定された。

6) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2-1 : TAS102-9806 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 (目標症例数 : 61 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国 1 施設で実施された。

本試験に登録された 18 例全例に本剤が投与され、試験期間中又は本剤投与終了後 30 日以内の死亡は 2 例に認められた。死因は、嚥下性肺炎 1 例及び肝性脳症 1 例であり、本剤との因果関係はいずれも否定された。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、標準的化学療法に不応又は不耐な治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者に対して本剤の有効性は期待できると判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は、「標準的化学療法に不応又は不耐な治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者であり、KRAS 遺伝子が野生型の場合には抗 EGFR モノクローナル抗体製剤を含む治療の実施後又は当該治療を希望しない患者」を対象とした TAS102-J003 試験の対照群としてプラセボ群を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

試験開始時点において、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する薬剤としては、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 (フルオロウラシル等)、L-OHP、CPT-11、ベバシ

ズマブ（遺伝子組換え）（以下、「BEV」）、抗 EGFR モノクローナル抗体製剤（セツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「セツキシマブ」）又はパニツムマブ（遺伝子組換え）（以下、「パニツムマブ」））が用いられていた（National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer（以下、「NCCN ガイドライン」）（v.2.2009）、大腸癌治療ガイドライン 医師用 2009 年版 大腸癌研究会編（金原出版株式会社、2009 年））。なお、パニツムマブは当該国内ガイドラインには記載されていなかった。

一次治療としては、①フルオロウラシル、ホリナートカルシウム（又はレボホリナートカルシウム）及び L-OHP の併用レジメン（以下、「FOLFOX」）、又は②フルオロウラシル、ホリナートカルシウム及び CPT-11 の併用レジメン（以下、「FOLFIRI」）に、BEV を上乗せする治療法が一般的であった。また、二次治療としては、FOLFOX 又は FOLFIRI のうち一次治療で用いられていないレジメンに、BEV 又は KRAS 遺伝子が野生型の患者に対してはセツキシマブが併用投与されていた。さらに、腫瘍組織の KRAS 遺伝子が野生型の患者の場合には、二次治療までにセツキシマブ又はパニツムマブが未使用であれば、三次治療として、セツキシマブ又はパニツムマブが投与されていた。

しかしながら、上記の薬剤を使用された患者に対しては、試験計画時点において他の薬剤が存在しなかったことから、TAS102-J003 試験の対照としてプラセボ群を設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目及び評価結果について

機構は、TAS102-J003 試験において、主要評価項目を OS と設定したことは受け入れ可能と考える。

申請者は、TAS102-J003 試験の成績を踏まえた本剤の有効性について、以下のように説明している。

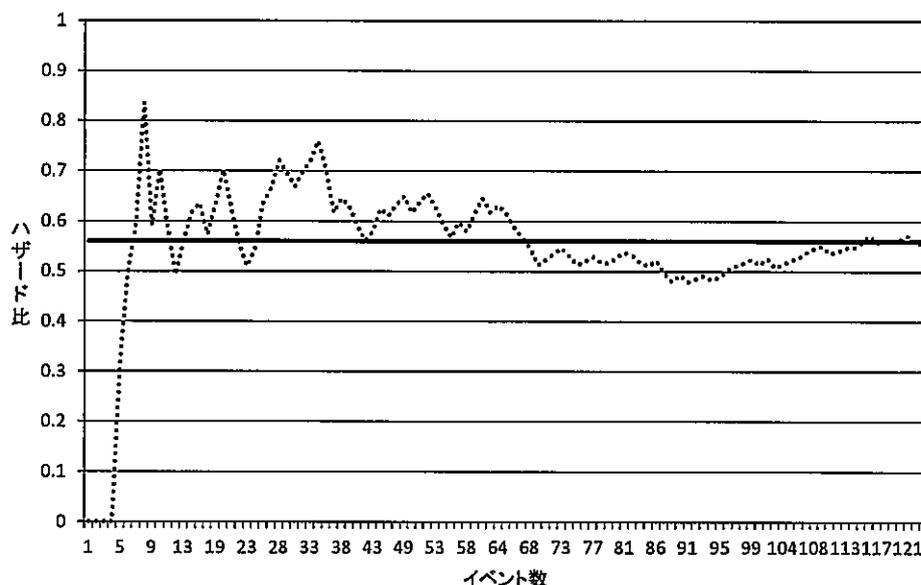
三次治療以降の治療切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者を対象に実施された他の抗悪性腫瘍剤の試験成績は下記のとおりであり、当該試験成績を踏まえると、TAS102-J003 試験で得られた OS の結果（「(iii) <提出された資料の概略><評価資料>3」国内第Ⅱ相試験」の項参照）は、臨床的に意義のある結果であると考えられる。

- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有し、CPT-11 を含む治療及び L-OHP を含む治療が無効又は適応とならない EGFR 陽性の治療切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者を対象に、Best supportive care（以下、「BSC」）群と BSC にセツキシマブを上乗せしたセツキシマブ群の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（NCIC CTG CO.17/CA225-025 試験）において、OS のハザード比 [95%CI] は 0.766 [0.637, 0.921]（p 値=0.0046）であった（中央値は、セツキシマブ群 6.1 カ月、BSC 群 4.6 カ月）（「平成 20 年 5 月 7 日付け審査報告書 アービタックス注射用 100mg」参照）。
- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11 又は L-OHP を含む 2 又は 3 レジメンの治療中又は治療後に増悪となった、EGFR 陽性の治療切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者を対象に、BSC 群と BSC にパニツムマブを上乗せしたパニツムマブ群の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（20020408 試験）において、OS のハザード比 [95%CI] は 1.000 [0.816, 1.224]（p 値=0.8061）であった（中央値は、パニツムマブ群 6.4 カ月、BSC 群 6.3 カ月）（「平成 22 年 2 月 10 日付け審査報告書 ベクティビックス点滴静注 100mg、ベクティビックス点滴静注 100mg「タケダバイオ」」参照）。

次に、機構は、TAS102-J003 試験において、プラセボ群との比較において、予め設定した有効性の判断基準を満たした（「<提出された資料の概略><評価資料>3」国内第Ⅱ相試験」の項参照）ものの、当該試験は本剤の有効性を探索的に検討することを目的として実

施された試験であることを踏まえ、本試験における有効性の評価結果の頑健性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

主解析時までのハザード比の推移は下図のとおりであり、イベント数の増加に伴い主解析時の結果に収束しており、OSの結果は安定していると考ええる。



OSのハザード比の経時変化

また、TAS102-J003 試験において、統計学的及び医学的見地から OS に影響を与える背景因子について、当該因子の影響を考慮して治療効果を推定した結果、主解析と同様の結果が得られた。さらに、OSの主解析で打ち切りとなった患者46例（本剤群37例、プラセボ群9例）はいずれも解析時点で生存が確認された患者であり、当該患者をすべてイベントとして扱った場合でも、OSのハザード比 [95%CI] は0.62 [0.45, 0.85] (p値=0.0007) であり（中央値は本剤群8.9カ月、プラセボ群6.6カ月）、本剤群はプラセボ群に対してOSの延長を示した。

以上の検討結果を踏まえると、TAS102-J003 試験におけるOSの評価結果の頑健性は認められると考ええる。

機構は、以下のように考える。

TAS102-J003 試験は、本剤の有効性の探索を目的として実施された試験であり、有意水準について検証的試験で設定される通常の水準より大きな値が設定されていること等から、当該試験の結果から本剤の有効性が検証されたとは判断できない。しかしながら、① TAS102-J003 試験は適切な対照群を設定した二重盲検無作為化比較試験として実施されたこと、② 予後因子を考慮した解析の結果等から、背景因子等が OS の結果に影響を与えた可能性は高くはないこと、及び③ ハザード比の推移がイベント数の増加に伴い主解析時の結果に収束していることを踏まえると、一定の頑健性を有する結果を示していると考ええる。また、主要評価項目である OS の結果について、中央値の群間差及びハザード比の結果より、本剤の高い臨床的有用性を推測させる延長効果が認められたことも踏まえると、標準的化学療法に不応又は不耐な治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者に対して、本剤の有効性は期待できると判断した。

なお、現在実施中の標準化学療法に無効な結腸・直腸癌患者（目標症例数：800例、うち日本人■■例）を対象に、プラセボ群に対する本剤群の OS の優越性を検証することを目的

とした国際共同第Ⅲ相試験（TPU-TAS-102-301 試験）については、結果が得られ次第、医療現場に対して適切に情報提供する等の適切な対応を速やかに行う必要があると考える。

(2) 安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討を行った結果、本剤投与時に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、消化器症状（下痢、悪心、嘔吐及び食欲減退）、末梢神経障害、心臓障害、イレウス、間質性肺疾患及び肝機能障害であり、本剤の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

しかしながら、機構は、本剤の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は日本人結腸・直腸癌患者において忍容可能であると判断した。

1) 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、TAS102-J003 試験結果を基に、本剤の安全性プロファイルについて、以下のよう

に説明している。
TAS102-J003 試験において、本剤群及びプラセボ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（TAS102-J003 試験）	
	例数 (%)	
	本剤群 113 例	プラセボ群 57 例
全有害事象	111 (98.2)	52 (91.2)
Grade 3 又は 4 の有害事象	77 (68.1)	9 (15.8)
Grade 5 の有害事象	1 (0.9)	0
重篤な有害事象	21 (18.6)	5 (8.8)
投与中止に至った有害事象	3 (2.7)	1 (1.8)
減量に至った有害事象	22 (19.5)	0
休薬に至った有害事象	75 (66.4)	5 (8.8)

プラセボ群と比較して本剤群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade では、下痢、悪心、疲労、インフルエンザ様疾患、血中ビリルビン増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、赤血球数減少、体重減少、白血球数減少及び食欲減退であり、Grade 3 以上では、ヘモグロビン減少、好中球数減少及び白血球数減少であった（下表）。

また、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症であり、発現率が 3%以上高かった減量に至った有害事象は、発熱性好中球減少症及び好中球数減少であり、発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、悪心、疲労、好中球数減少であった。なお、本剤の投与中止に至った有害事象は、心筋虚血（Grade 4）、小腸閉塞/播種性血管内凝固/肝不全/腎不全/結腸閉塞（播種性血管内凝固の Grade 2 を除き、いずれも Grade 3）、痔瘻（Grade 2）であり、痔瘻以外は本剤との因果関係が否定されなかった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象 (TAS102-J003 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)			
	本剤群 113 例		プラセボ群 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	111 (98.2)	78 (69.0)	52 (91.2)	9 (15.8)
胃腸障害				
腹部膨満	2 (1.8)	0	6 (10.5)	0
腹痛	22 (19.5)	1 (0.9)	10 (17.5)	0
下痢	43 (38.1)	7 (6.2)	12 (21.1)	0
悪心	73 (64.6)	5 (4.4)	16 (28.1)	0
口内炎	17 (15.0)	0	6 (10.5)	0
嘔吐	38 (33.6)	4 (3.5)	14 (24.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	66 (58.4)	7 (6.2)	24 (42.1)	2 (3.5)
インフルエンザ様疾患	17 (15.0)	0	1 (1.8)	0
末梢性浮腫	14 (12.4)	1 (0.9)	4 (7.0)	1 (1.8)
発熱	16 (14.2)	0	7 (12.3)	1 (1.8)
臨床検査				
ALT 増加	10 (8.8)	0	6 (10.5)	0
AST 増加	23 (20.4)	2 (1.8)	12 (21.1)	1 (1.8)
血中アルブミン減少	29 (25.7)	1 (0.9)	11 (19.3)	2 (3.5)
血中ビリルビン増加	33 (29.2)	3 (2.7)	7 (12.3)	1 (1.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	14 (12.4)	0	13 (22.8)	0
血中ナトリウム減少	16 (14.2)	2 (1.8)	4 (7.0)	1 (1.8)
ヘマトクリット減少	34 (30.1)	0	4 (7.0)	0
ヘモグロビン減少	82 (72.6)	19 (16.8)	9 (15.8)	3 (5.3)
リンパ球数減少	39 (34.5)	11 (9.7)	7 (12.3)	2 (3.5)
好中球数減少	81 (71.7)	57 (50.4)	1 (1.8)	0
血小板数減少	44 (38.9)	5 (4.4)	1 (1.8)	0
赤血球数減少	37 (32.7)	0	2 (3.5)	0
体重減少	23 (20.4)	0	1 (1.8)	0
白血球数減少	86 (76.1)	32 (28.3)	2 (3.5)	0
白血球数増加	4 (3.5)	0	7 (12.3)	0
尿中タンパク陽性	20 (17.7)	0	6 (10.5)	0
血中 ALP 増加	17 (15.0)	3 (2.7)	15 (26.3)	1 (1.8)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	70 (61.9)	5 (4.4)	19 (33.3)	2 (3.5)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	12 (10.6)	0	3 (5.3)	0
皮膚及び皮下組織障害				
剥脱性発疹	12 (10.6)	0	5 (8.8)	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

機構は、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高かった事象については、本剤投与により発現する事象として注意が必要と考えるものの、投与中止又は死亡に至った有害事象の発現率には両群間に大きな差異はなく、休薬・減量・投与中止等の適切な対応により忍容可能であると考え。プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高かった有害事象については、本剤投与時において注意する必要がある、特に、10%以上高かった下痢、悪心、疲労、インフルエンザ様疾患、血中ビリルビン増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、赤血球数減少、体重減少、白血球数減少及び食欲減退については、当該事象の発現状況を適切に注意喚起する必要があると考える。

以下の項では、TAS102-J003 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で発現率の高い有害事象、重篤な有害事象等に注目して、各事象の検討を行った。

2) 骨髄抑制及び感染症

申請者は、本剤投与による骨髄抑制（白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少及び発熱性好中球減少症）及び感染症の発現状況について、以下のように説明している。

TAS102-J003 試験の本剤群における白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少及び発熱性好中球減少症は、それぞれ 86/113 例 (76.1%)、81/113 例 (71.7%)、39/113 例 (34.5%)、44/113 例 (38.9%)、82/113 例 (72.6%) 及び 5/113 例 (4.4%) に認められ、Grade 3 以上の事象は、それぞれ 32/113 例 (28.3%)、57/113 例 (50.4%)、11/113 例 (9.7%)、5/113 例 (4.4%)、19/113 例 (16.8%) 及び 5/113 例 (4.4%) であった。一方、プラセボ群における白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少及び発熱性好中球減少症は、それぞれ 2/57 例 (3.5%)、1/57 例 (1.8%)、7/57 例 (12.3%)、1/57 例 (1.8%)、9/57 例 (15.8%) 及び 0 例に認められ、Grade 3 以上の事象は、それぞれ 0 例、0 例、2/57 例 (3.5%)、0 例、3/57 例 (5.3%) 及び 0 例であった。

Grade 3 以上の骨髄抑制が発現した患者における、有害事象が発現したサイクルの初日から検査値（白血球数、好中球数、血小板数及びヘモグロビン濃度）が最低値を示した日までの期間（中央値）は、それぞれ 23.0 日、27.0 日、19.5 日及び 22.0 日であり、検査値が最低値を示した日から Grade 2 以下に回復するまでの期間（中央値）はいずれも 7.0 日であった。また、骨髄抑制が認められた患者では、いずれも休薬を含む適切な処置により軽快又は回復しており、投与中止に至った患者は認められなかった。

また、TAS102-J003 試験の本剤群における感染症に関連した有害事象（MedDRA 器官別大分類の「感染症及び寄生虫症」に分類された事象、並びに MedDRA 基本語のインフルエンザ様疾患及び発熱）は、本剤群 49/113 例 (43.4%)、プラセボ群 11/57 例 (19.3%) に認められ、Grade 3 以上の事象は、本剤群 9/113 例 (8.0%)、プラセボ群 2/57 例 (3.5%) であった。本剤投与による重篤な感染症は、肺炎 3 例、骨盤内感染 2 例、眼感染、感染及び敗血症各 1 例であったが、感染症に関連した有害事象により投与中止に至った患者は認められなかった。一方、プラセボ群における重篤な感染症は、胆道感染及び医療機器感染各 1 例で、感染症に関連した有害事象により投与中止に至った患者が 1 例（医療機器関連感染）認められた。

骨髄抑制と感染症との関連について、白血球数減少又は好中球数減少を発現した患者（本剤群 90 例、プラセボ群 2 例）のうち、白血球数減少又は好中球数減少が先行し、その後に発現した感染症に関連した有害事象は、本剤群 27/90 例 (30.0%)、プラセボ群 1/2 (50.0%) に認められ、Grade 3 以上の事象は、本剤群 5/90 例 (5.6%)、プラセボ群 0 例であった。以上の結果から、本剤投与によって骨髄抑制が発現し易感染状態となった後、感染症が発現する可能性が考えられる。

機構は、以下のように考える。

TAS102-J003 試験において、骨髄抑制及び感染症により投与中止に至った患者は認められず、当該事象は休薬等の処置により管理可能であったことから、本剤投与時には患者の状態に応じて、休薬、減量又は投与中止等の適切な対応がなされることにより忍容可能と考える。しかしながら、①本剤投与後において骨髄抑制が高頻度で認められていること、及び②特に好中球数減少については、プラセボ群と比較して本剤群で Grade 3 以上の有害事象の発現率が高いことを踏まえると、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察する必要があると考える。また、骨髄抑制に伴い感染症の発現も多く認められていることから、感染症の発現にも注意する必要がある。

以上より、骨髄抑制及び感染症については、当該事象の発現状況を添付文書等で情報提

供するとともに、定期的に検査を行う等、患者の状態を十分に観察する旨を添付文書において適切に注意喚起する必要があると判断した。

3) 消化器症状（下痢、悪心、嘔吐及び食欲減退）

申請者は、本剤投与による消化器症状（下痢、悪心、嘔吐及び食欲減退）の発現状況について、TAS102-J003 試験の結果に基づき以下のように説明している。

下痢は、本剤群 43/113 例（38.1%）、プラセボ群 12/57 例（21.1%）に認められ、Grade 3 の事象は、本剤群 7/113 例（6.2%）、プラセボ群 0 例であり、Grade 4 の下痢は認められなかった。なお、Grade 3 の下痢は 3 サイクル目までに発現し、4 件（3 例）では治療を行ったが、6 件（5 例）では無治療で軽快又は回復した。また、本剤の減量は 1 例に認められたが、投与中止に至った患者は認められなかった。

悪心、嘔吐、食欲減退は、それぞれ本剤群 73/113 例（64.6%）及びプラセボ群 16/57 例（28.1%）、本剤群 38/113 例（33.6%）及びプラセボ群 14/57 例（24.6%）、本剤群 70/113 例（61.9%）及びプラセボ群 19/57 例（33.3%）に認められ、Grade 3 以上の事象は、それぞれ本剤群 5/113 例（4.4%）及びプラセボ群 0 例、本剤群 4/113 例（3.5%）及びプラセボ群 0 例、本剤群 5/113 例（4.4%）及びプラセボ群 2/57 例（3.5%）であり、プラセボ群の食欲減退 1 例を除き、いずれも Grade 3 であった。なお、Grade 3 の悪心、嘔吐、食欲減退の多くは 3 サイクル目までに発現した。また、いずれの事象も投与中止に至った患者は認められなかった。

機構は、消化器症状（下痢、悪心、嘔吐及び食欲減退）については、本剤群で高い発現率で認められていることから注意が必要と考えるものの、多くは Grade 2 以下の事象であり、休薬、減量等の適切な処置がなされることにより管理可能であったことから、本剤は休薬、減量、投与中止等の適切な対応により忍容可能であると考え。ただし、当該事象の発現状況については添付文書により適切に情報提供する必要があると考える。

4) 末梢神経障害（末梢性運動ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー）

申請者は、本剤投与による末梢神経障害（末梢性運動ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー）の発現状況について、TAS102-J003 試験の結果に基づき以下のように説明している。

末梢性運動ニューロパチーは、本剤群 1/113 例（0.9%）、プラセボ群 0 例に認められ、Grade 3 以上の事象は、本剤群 1/113 例（0.9%）、プラセボ群 0 例であった。本剤群の 1 例では、本剤との因果関係は否定された。

また、末梢性感覚ニューロパチーは、本剤群 7/113 例（6.2%）、プラセボ群 1/57 例（1.8%）に認められ、Grade 3 以上の事象は、本剤群 1/113 例（0.9%）、プラセボ群 0 例であった。当該事象が認められた患者のうち、本剤群の 3 例（Grade 3 以上 0 例、転帰は回復が 2 例、不変が 1 例）では、本剤との因果関係は否定されなかった。

末梢神経障害（末梢性運動ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー）の発現時期及び持続期間の中央値は、それぞれ 27.0 日及び 11.0 日であった。

機構は、以下のように考える。

プラセボ群と比較して本剤群で末梢神経障害全体の発現率が高く、また未回復の症例も認められることから、当該事象の発現については注意が必要であるものの、末梢性運動ニューロパチー又は末梢性感覚ニューロパチーが認められた患者のうち、6/8 例（75.0%）が Grade 2 以下であったこと、及び投与中止に至った有害事象は認められなかったことを踏まえると、本剤は休薬・減量・投与中止等の適切な対応により忍容可能と考える。ただし、本剤投与による末梢神経障害の発現状況については、添付文書により適切に情報提供する必要があると考える。

5) 心臓障害

申請者は、本剤投与による心臓障害及び QT/QTc 間隔延長の発現状況について、TAS102-J001 試験、TAS102-J002 試験、TAS102-J003 試験及び TAS102-J004 試験の結果に基づき以下のように説明している。

- TAS102-J003 試験において、心臓障害は、本剤群 5/113 例 (4.4%)、プラセボ群 0 例に認められ、Grade 3 以上の事象は、本剤群 1/113 例 (0.9%)^{*1}、プラセボ群 0 例であった。このうち、本剤群の 3 例 (Grade 1 の心房細動、Grade 2 の心房粗動、Grade 4 の心筋虚血各 1 例) では、本剤との因果関係は否定されなかった。
- TAS102-J001～J004 試験において、本剤投与開始後に QT/QTc 間隔延長が 2 例^{*2}に認められたが、いずれも本剤との因果関係は低いと判断された。
- TAS102-J001～J004 試験において、QT/QTc 間隔延長に関連した有害事象^{*3}が 10 例に認められた。当該患者では、1 例^{*4}を除いて、有害事象発現時に心電図測定は行われていなかったものの、認められた事象は、いずれも血中カリウム減少 (Grade 4 : 1 例、Grade 3 : 2 例、Grade 1 : 7 例) であり、その他の QT/QTc 間隔延長に関連した有害事象は認められなかった。なお、Grade 4 又は 3 の血中カリウム減少の原因は原疾患の進行等によるものと判断された。

^{*1}: Grade 4 の心筋虚血であり、重篤な有害事象と判断された。なお、本事象は Day 2 に発現し、転帰は軽快であった。

^{*2}: QT/QTc 間隔延長の原因について、1 例では、本剤投与開始前の心電図検査において QT/QTc 間隔延長が認められていたことから、患者素因によるものと判断され、もう 1 例では、①QT/QTc 間隔延長の発現時に、小腸閉塞及び結腸閉塞を発現していたこと、②その後の心電図検査で QT/QTc 間隔延長が認められなかったこと等から、患者素因によるものと判断された。

^{*3}: ICH E14 ガイドラインに記載されている事象 (Torsade de pointes、突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動、失神及びてんかん発作) に加えて、心停止、心肺停止、血中カリウムの減少及び意識消失とした。

^{*4}: Grade 1 の血中カリウム減少であり、Day 48 に認められた。同日の心電図では心房細動を認めた。当該患者は合併症に心房細動を有しており、本剤投与前 (Day -15) の心電図所見でも、心房細動を認めていた。

機構は、以下のように考える。

心臓障害については、Grade 4 の有害事象を含めて、本剤との因果関係が否定できない有害事象が 3 例で認められていることを踏まえると、当該事象の発現状況については添付文書により適切に情報提供する必要があると考える。また、本剤の製造販売後においては、通常的安全性監視活動により、引き続き心臓障害の発現状況について情報収集し、製造販売後に重篤な心臓障害の発現等の新たな安全性情報が得られた場合には、更なる注意喚起等の適切な対応を行う必要があると考える。

6) イレウス

申請者は、本剤投与によるイレウスの発現状況について、TAS102-J003 試験の結果に基づき以下のように説明している。

イレウスに関連する有害事象^{*}は、本剤群 5/113 例 (4.4%)、プラセボ群 1/57 例 (1.8%) に認められ、いずれの事象も Grade 3 以上、かつ重篤な有害事象であった。このうち、本剤群 1 例 (結腸閉塞及び小腸閉塞) において、本剤の投与が中止され、本剤との因果関係は否定されなかった。

^{*}: MedDRA 基本語の、結腸閉塞、小腸閉塞、小腸狭窄、直腸閉塞、イレウス及び亜イレウスを「イレウスに関連する有害事象」として定義。

機構は、以下のように考える。

イレウスについては、原疾患に伴い発現する可能性がある事象であるものの、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高い傾向を示していること、及び本剤との因果関係が否定

できない重篤な有害事象が 1 例に認められていることを踏まえると、当該事象の発現状況について、添付文書等により情報提供する必要があると考える。

7) 間質性肺疾患

申請者は、本剤投与による間質性肺疾患の発現状況について、以下のように説明している。

TAS102-J003 試験において、間質性肺疾患は、本剤群 1/113 例 (0.9%) (Grade 5)、プラセボ群 0 例に認められた。当該患者について、外部の呼吸器専門医は間質性肺疾患の画像所見と矛盾しないと診断し、原因として原疾患の悪化、本剤及び併用薬が考えられるとした。生検組織の病理診断結果では、ウイルス感染による間質性肺疾患、びまん性肺胞障害の所見として矛盾はないが、薬剤及び真菌感染もびまん性肺胞障害の原因となり得るとされた。治験責任医師は病理診断結果も踏まえて「癌末期状態による免疫不全によるもの」を原因とする「間質性肺炎」と診断し、本剤との因果関係は否定された。

なお、これまで実施された国内外の臨床試験において、TAS102-J003 試験以外では、間質性肺疾患が認められなかった。

機構は、以下のように考える。

TAS102-J003 試験において、本剤との因果関係は否定されているものの間質性肺疾患による死亡が本剤群 1 例において認められており、当該症例が TAS102-J003 試験における唯一の死亡例であることから、当該情報については適切に注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後には、本事象の発現状況について引き続き注目する必要があると、重篤な間質性肺疾患の発現等の安全性情報が得られた場合には、更なる注意喚起等の適切な対応を行う必要があると考える。

8) 肝機能障害

申請者は、本剤投与による肝機能障害の発現状況について、TAS102-J003 試験の結果に基づき以下のように説明している。

肝機能に関連する有害事象及び臨床検査値異常の発現状況は下表のとおりであった。なお、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) に該当する肝機能障害は確認されなかった。

事象名	肝機能障害 (TAS102-J003 試験)			
	例数 (%)			
	本剤群 113 例		プラセボ群 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害に関連する有害事象	71 (62.8)	11 (9.7)	31 (54.4)	3 (5.3)
肝不全	2 (1.8)	2 (1.8)	0	0
ALT 増加	10 (8.8)	0	6 (10.5)	0
AST 増加	23 (20.4)	2 (1.8)	12 (21.1)	1 (1.8)
抱合ビリルビン増加	1 (0.9)	0	0	0
血中アルブミン減少	29 (25.7)	1 (0.9)	11 (19.3)	2 (3.5)
血中ビリルビン増加	33 (29.2)	3 (2.7)	7 (12.3)	1 (1.8)
血中コリンエステラーゼ減少	1 (0.9)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	14 (12.4)	0	13 (22.8)	0
γ-GTP 増加	4 (3.5)	3 (2.7)	1 (1.8)	0
血中 ALP 増加	17 (15.0)	3 (2.7)	15 (26.3)	1 (1.8)

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、GTP: グルタミルトランスフェラーゼ、ALP: アルカリホスファターゼ

肝機能障害に関連する重篤な有害事象は、本剤群 2/113 例 (1.8%)、プラセボ群 0 例に認められ、投与中止に至った有害事象は、本剤群 1/113 例 (0.9%)、プラセボ群 0 例に認められた。投与中止に至った有害事象 1 例 (肝不全) では、本剤との因果関係は否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

血中アルブミン減少及び血中ビリルビン増加を除き、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が低い又は同程度であったものの、本剤投与時には因果関係の否定できない肝不全による投与中止例も 1 例認められていることを踏まえると、製造販売後には、肝機能障害の発現状況には引き続き注意する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、国内外の診療ガイドライン及び教科書における、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する治療方針について確認した結果、以下の申請者の説明のとおりであることを確認した。なお、現時点では、腫瘍学の国際的な教科書の一つである De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practices of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) 等において、本剤に関する記載はないことを確認した。

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

TAS102-J003 試験の結果、標準的化学療法に不応又は不耐の治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者に対する本剤投与により、本剤の高い臨床的有用性を推測させる OS の延長効果が認められ、かつ、忍容可能な安全性プロファイルが示されたことを踏まえると、本剤は 2 レジメン以上の前治療歴を有し、かつ他の標準的な治療法がない治療ラインの治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者に対する新たな治療選択肢の一つと位置付けられる。なお、腫瘍組織の *KRAS* 遺伝子が野生型の結腸・直腸癌患者に対する本剤の投与は、下記の理由から、抗 EGFR モノクローナル抗体製剤 (セツキシマブ又はパニツムマブ) による治療によって不応又は不耐となった後に実施することが推奨される。

- 国内外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (v.3.2013)、大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010 年版 大腸癌研究会編 (金原出版株式会社、2010 年) (以下、「国内大腸癌ガイドライン (2010 年版)」)) において、*KRAS* 遺伝子が野生型の患者に対しては、一次治療、二次治療、三次治療のいずれかで抗 EGFR モノクローナル抗体製剤の使用が推奨されていること。
- TAS102-J003 試験に登録された患者のうち、*KRAS* 遺伝子が野生型の患者の 90%以上で、抗 EGFR モノクローナル抗体製剤の前治療歴が認められ (本剤群 49 例、プラセボ群 23 例)、前治療歴のない患者は少数であったこと (本剤群 5 例、プラセボ群 1 例)。なお、抗 EGFR モノクローナル抗体製剤の前治療歴のある *KRAS* 遺伝子が野生型の患者におけるサブグループ解析の結果、OS のハザード比 [95%CI] は 0.77 [0.44, 1.32] (p 値=0.337) であり (中央値は本剤群 7.1 カ月、プラセボ群 7.4 カ月)、プラセボ群に対して本剤群で OS が延長する傾向が示唆されている。

加えて、NCCN ガイドライン (v.3.2013) では、三次治療以降の治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者に対する治療選択肢の一つとしてレゴラフェニブ水和物 (以下、「レゴラフェニブ」) が記載されている。本剤又はレゴラフェニブの選択については、両製剤間で安全性プロファイルが異なっていることから、患者の集学的な治療戦略、患者背景 (全身状態、合併症の有無、骨髄機能の状態等) 並びに本剤の有効性及び安全性に関する情報を十分考慮した上で、医療現場で個々の患者に応じて判断されるものと考えられる。

機構は、以下のように考える。

TAS102-J003 試験の対象患者及び試験成績を踏まえると、本剤は2レジメン以上の前治療歴を有し、かつ抗 EGFR モノクローナル抗体製剤を含めて他の標準的な治療法がない治療ラインの治療切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者に対する治療選択肢の一つと位置付けられる旨の申請者の説明は概ね理解可能である。しかしながら、抗 EGFR モノクローナル抗体製剤の前治療歴のある KRAS 遺伝子が野生型の患者での部分集団解析の結果については、患者数が限られており有効性の評価には限界があることを踏まえると、適切に情報提供する必要がある。また、下記の理由を考慮すると、本剤は、患者の状態、安全性プロファイル等を考慮して患者ごとに選択される余地はあると考えるものの、国際共同第Ⅲ相試験 (TPU-TAS-102-301 試験) 成績が得られていない現時点においては、本剤をレゴラフェニブに優先して使用することは推奨されないことから、レゴラフェニブが選択されない患者に対して使用されるものとする。なお、本剤の臨床的位置付けについては、現在実施中の TPU-TAS-102-301 試験の結果等を踏まえて、より明確にされるものとする。

- TAS102-J003 試験は探索的な試験であり、現時点において本剤の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績は得られていないこと。
- レゴラフェニブについては、TAS102-J003 試験と同様な患者を対象とした検証的な試験において有効性及び安全性が示されていること (OS のハザード比 [95%CI] は 0.774 [0.636, 0.942] (p 値 (片側) =0.005178)、中央値は、レゴラフェニブ群 196 日、プラセボ群 151 日) (「平成 25 年 3 月 4 日付け審査報告書 スチバーガ錠 40mg」参照)。また、レゴラフェニブは、本邦においても製造販売承認されていること。

(4) 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」とされていた。また、申請者は、承認申請時点において、添付文書案の効能・効果に関連する使用上の注意の項では、①初回化学療法及び術前・術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない旨、及び②フルオロウラシル、CPT-11 及び L-OHP を含む化学療法施行後、又は再発例を対象とする旨を注意喚起する予定であると説明していた。

機構は、「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付けについて」の項、並びに本項における以下の検討の結果、本剤の効能・効果を、申請どおり「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- 本剤の一次治療及び二次治療としての有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

1) 本剤の投与対象について

機構は、本剤の投与対象について、以下のように考える。

現時点における、本剤の推奨投与対象は、レゴラフェニブを含む他の抗悪性腫瘍剤による治療が困難で、かつ抗 EGFR モノクローナル抗体製剤を含めて他の標準的な治療法がない治療切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者と考えること(「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付けについて」の項参照) から、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- 本剤の一次治療及び二次治療としての有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

2) 本剤の術前・術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、現時点では、術前・術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことを踏まえ、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、結腸・直腸癌における術前補助化学療法について、切除可能な肝転移を有する患者に対して術前補助化学療法が考慮される場合がある（NCCN ガイドライン（v.3.2013））ものの、①本邦では、当該治療法の臨床的位置付けは確立していない（国内大腸癌ガイドライン（2010年版））と考えること、及び②転移病巣を有さない切除可能な結腸・直腸癌患者に対する根治手術を前提とした術前補助化学療法は推奨されていない（NCCN ガイドライン（v.3.2013）、国内大腸癌ガイドライン（2010年版））と考えることから、現時点では術前補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要性は低いと判断した。

(5) 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は、「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 35mg/m²/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。」と設定されていた。また、申請者は、添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の内容が設定されていた。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 減量は10mg/日単位で行い、最低投与量は30mg/日とする。なお、本剤50mg/日を投与する場合は、朝食後に20mgを、夕食後に30mgを投与する。
- 本剤の投与にあたっては、TAS102-J003試験で設定された基準を参考に必要に応じて、減量又は休薬する。

機構は、以下に示す検討の結果、本剤の用法・用量を、申請用法・用量どおり「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 35mg/m²/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。」と設定することは可能と判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定し、注意喚起及び情報提供する必要があると判断した。

1) 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を踏まえ、TAS102-J003試験の用法・用量を35mg/m²/回、BIDと設定し、当該試験を実施した結果、本剤の臨床的有用性が示されたことから、本剤の用法・用量は、TAS102-J003試験に基づき設定した。

- 進行固形癌患者を対象とした3つの海外第I相試験（TAS102-9801試験、TAS102-9802試験及びTAS102-9803試験）から、14日間連続投与よりも5日間連続投与の方がFTDの高い曝露量に対して忍容可能であると考えられたこと（「(ii) <提出された資料の概略> (1) がん患者」の項参照）。
- 進行固形癌患者を対象とした国内第I相試験（TAS102-J001試験）において、本剤1回15mg/m²～35mg/m²、BID投与時における安全性が検討された結果、いずれの投与量に

においても MTD に到達せず、当該用量における本剤の忍容性が確認されたこと（「<提出された資料の概略><評価資料>2) 国内第 I 相試験」の項参照）。

- 進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（TAS102-9804 試験及び TAS102-9805 試験）において、本剤（80mg/m²/日）が投与されたそれぞれの 3 例において、Grade 3 の好中球数減少がそれぞれ 1 例、Grade 4 の好中球数減少が 2 例及び 1 例に認められたことから、80mg/m²/日群で MTD となる可能性が高いと示唆されたこと。（「<提出された資料の概略><参考資料>4) 及び 5) 海外第 I 相試験」の項参照）。
- 進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験（TAS102-J001 試験）及び進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（TAS102-9804 試験）の結果、日本人と外国人との間で PK (FTD 及び TPI の t_{max}、C_{max} 及び AUC) に明確な差異は認められなかったこと（「<提出された資料の概略><評価資料>2) 国内第 I 相試験」及び「<提出された資料の概略><参考資料>4) 海外第 I 相試験」の項参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 用量調節等について

申請者は、本剤の投与開始若しくは再開、休薬又は減量の目安について、以下のように説明している。

TAS102-J003 試験では、本剤の投与開始若しくは再開、休薬又は減量基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本剤は忍容可能であったことから、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、TAS102-J003 試験における投与開始若しくは再開、休薬又は減量の目安を設定する。また、本剤 50mg/日投与においては、朝と夕とで本剤の投与量が異なることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、朝食後及び夕食後の投与量も併せて情報提供する。

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

機構は、本剤がフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤と併用される可能性、及び併用した場合の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時の有効性を検討した臨床試験成績は得られていない。一方、安全性については、1 レジメンの化学療法歴を有するフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び L-OHP に不応の治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、本剤と CPT-11 との併用投与（以下、「本剤/CPT-11 群」）時における安全性を検討する国内第 I 相試験（TAS102-J002 試験）*が実施中である。当該試験では、本剤/CPT-11 群の患者のうち、2/10 例に重篤な有害事象（1 例は腹水及び高ビリルビン血症、もう 1 例は発熱性好中球減少症及び下痢）が認められ、また、発熱性好中球減少症及び下痢の 1 例については、本剤及び CPT-11 と因果関係が否定されなかった。以上より、TAS102-J003 試験の本剤単剤投与群と比較して本剤/CPT-11 群で、骨髄抑制に関連する有害事象が重症化することが示唆された。

また、以下の点を考慮すると、本剤とフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、当該薬剤との併用療法（ホリナート・テガフル・ウラシル療法等）、抗真菌剤フルシトシン又は葉酸代謝拮抗剤（メトトレキサート及びペメトレキサドナトリウム水和物）（以下、「フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等」）との併用により、重篤な血液毒性等の副作用が発現又は有効性が減弱するおそれがあると考えられる。

- 本剤に配合されている FTD はピリミジン骨格を有しており、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と構造が類似していること。
- TPI によって TPase 活性が阻害されることで、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等の作

用機序である核酸代謝に影響を及ぼす可能性があること。

- 本剤と TS 阻害作用を有するフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等との併用により、FTD の DNA への取り込みに影響を及ぼす可能性があること。

以上より、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時の有効性及び安全性について、現時点において十分な患者数を対象とした比較試験成績は得られていないことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起するとともに、本剤とフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等との併用については、添付文書において更なる注意喚起を行う。

*: 本剤 (28 日間を 1 サイクルとし、本剤 1 回 20~35mg/m²を BID (朝・夕食後) で 5 日間連続経口投与した後 2 日間休薬、これを 2 回繰り返した後 14 日間休薬。ただし、2 サイクル目のみ、CPT-11 単独投与時の PK を検討する目的で、2 日間休薬後に本剤を BID (朝・夕食後) で 5 日間連続経口投与した後 2 日間休薬し、その後 5 日間連続経口投与した後 14 日間休薬する) と CPT-11 (28 日間を 1 サイクルとして、CPT-11 150mg/m²を各サイクルの 1 日目及び 15 日目に 90 分以上かけて点滴静注する) との併用投与により実施。

機構は、申請者の説明を了承した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本剤の安全性を検討することを目的として、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした中央登録方式の使用成績調査 (以下、「本調査」) を計画している。

本調査では、①骨髄抑制^{*1}、②感染症^{*2}、③本剤投与前の腎又は肝機能障害の有無及びその程度^{*3}を重点調査項目として設定する。なお、国内第 II 相試験 (TAS102-J003 試験) 113 例及び国内第 I 相試験 (TAS102-J001 試験) のうち、申請用法・用量が投与された 6 例の計 119 例において、腎機能障害を有する患者では、腎機能障害のない患者と比較して骨髄抑制の発現率が高い傾向を示したことから、本調査において骨髄抑制のリスク因子についても検討する予定である。

*1: 本剤投与により認められる主要な有害事象であり、かつ用量制限毒性であったため。

*2: 骨髄抑制に伴い注意が必要な事象であるため。

*3: 本剤投与前の腎又は肝機能障害が安全性に及ぼす影響については、臨床試験において十分な情報が得られていないため。

調査予定症例数については、TAS102-J003 試験 113 例及び TAS102-J001 試験のうち申請用法・用量が投与された 6 例の計 119 例における以下の結果を踏まえ、肝機能障害患者における Grade 3 以上の血小板数減少及び発熱性好中球減少症それぞれの副作用発現例が、治験時の Grade 3 以上の血小板数減少及び発熱性好中球減少症の発現例数である 5 例以上となるように必要症例数を算出することとした。その結果、発現率 4.2%の副作用発現例を、血小板数減少及び発熱性好中球減少症の両方の副作用を考慮して 98%の確率で少なくとも 5 例検出するために必要な症例数は 249 例であり、登録患者のうち肝機能障害患者の割合を 32.8%と仮定すると、必要症例数は 760 例と算出された。以上より、本調査の予定症例数は、脱落も考慮して、800 例と設定する予定である。なお、登録期間は、約 2 年を要する見込みである。

- 骨髄抑制のうち Grade 3 以上の副作用発現率が最も低い事象は、血小板数減少及び発熱性好中球減少症 (いずれも 4.2%) であったこと。
- 肝機能障害患者の割合 (32.8%) は、腎機能障害を有する患者の割合 (58.8%) よりも低かったこと。

観察期間については、TAS102-J003 試験の平均サイクル数及び中央値がそれぞれ 3.6 サイ

クル及び3サイクルであったことを踏まえて、4サイクルと設定する予定である。なお、5サイクル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、関節痛及び咳嗽であったが、発現例数はいずれも2例以下であり、これらの副作用が5サイクル以降に特異的に発現する事象とは考えにくいことから、観察期間を4サイクルとすることで問題ないとする。

機構は、以下のように考える。

本剤投与によって認められた主な有害事象は、既承認のDNA合成阻害作用を有する代謝拮抗剤と概ね同様であるものの、日本人患者における本剤の安全性情報が十分に蓄積されているとは言えないことから、本邦での使用実態下における本剤の安全性を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。また、本調査の重点調査項目、調査予定症例数及び観察期間については、現時点では、申請者が計画した内容で差し支えないと考える。

なお、現在、国際共同第Ⅲ相試験（TPU-TAS-102-301試験）が実施中であり、当該試験結果が得られ次第、本剤の有効性及び安全性について精査の上、本調査計画の変更の可否及び新たな安全性監視活動やリスク最小化活動の実施の可否を検討するとともに、当該結果については、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第Ⅰ相試験（TAS102-J004試験）

有害事象は、6/16例（37.5%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は2/16例（12.5%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 国内第Ⅰ相試験（TAS102-J001試験）

有害事象は、30mg/m²/日群、40mg/m²/日群、50mg/m²/日群、60mg/m²/日群及び70mg/m²/日群全例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.10.0)	例数 (%)									
	30mg/m ² /日群 6例		40mg/m ² /日群 3例		50mg/m ² /日群 3例		60mg/m ² /日群 3例		70mg/m ² /日群 6例	
	全Grade	Grade 3 以上								
全有害事象	6 (100)	3 (50.0)	3 (100)	1 (33.3)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	6 (100)	5 (83.3)
胃腸障害										
腹部膨満	5 (83.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0
腹痛	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0
便秘	4 (66.7)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
下痢	2 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0
悪心	4 (66.7)	0	0	0	2 (66.7)	0	3 (100)	0	5 (83.3)	0
嘔吐	2 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0
全身障害及び投与局所様態										
倦怠感	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0
発熱	1 (16.7)	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	3 (50.0)	0
臨床検査										
血中アルブミン減少	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.10.0)	例数 (%)									
	30mg/m ² /日群 6例		40mg/m ² /日群 3例		50mg/m ² /日群 3例		60mg/m ² /日群 3例		70mg/m ² /日群 6例	
	全 Grade	Grade 3 以上								
血中ビリルビン増加	5 (83.3)	3 (50.0)	1 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)
血中クロール減少	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0
血中カリウム増加	2 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
ヘマトクリット減少	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (66.7)	0	3 (100)	1 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)
尿中血陽性	4 (66.7)	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100)	1 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)
リンパ球数減少	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (66.7)	0	3 (100)	0	2 (66.7)	0	4 (66.7)	3 (50.0)
好中球数減少	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (66.7)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100)	3 (100)	6 (100)	4 (66.7)
血小板数減少	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	5 (83.3)	0
赤血球数減少	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (66.7)	0	3 (100)	0	3 (100)	1 (33.3)	5 (83.3)	1 (16.7)
体重減少	2 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	4 (66.7)	1 (16.7)
白血球数減少	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (66.7)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)	6 (100)	4 (66.7)
尿中タンパク陽性	4 (66.7)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	3 (100)	0	2 (33.3)	0
血中 ALP 増加	3 (50.0)	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)
代謝及び栄養障害										
食欲不振	5 (83.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	3 (100)	0	5 (83.3)	0
脱水	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0	0

ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、30mg/m²/日群で2/6例(33.3%)、60mg/m²/日群で1/3例(33.3%)及び70mg/m²/日群で1/6例(16.7%)に認められ、40mg/m²/日群及び50mg/m²/日群では認められなかった。認められた重篤な有害事象は、30mg/m²/日群では状態悪化及び肺炎各2例(33.3%)、高血糖、低血糖症、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少、敗血症及び尿路感染各1例(16.7%)、60mg/m²/日群では水腎症1例(33.3%)、70mg/m²/日群では無気肺1例(16.7%)であった。このうち、30mg/m²/日群の好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少及び肺炎各1例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 国内第II相試験 (TAS102-J003試験)

有害事象は、本剤群で111/113例(98.2%)、プラセボ群で52/57例(91.2%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ109/113例(96.5%)、40/57例(70.2%)に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)			
	TAS-102 群 113例		プラセボ群 57例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	111 (98.2)	78 (69.0)	52 (91.2)	9 (15.8)
胃腸障害				
腹部膨満	2 (1.8)	0	6 (10.5)	0
腹痛	22 (19.5)	1 (0.9)	10 (17.5)	0
下痢	43 (38.1)	7 (6.2)	12 (21.1)	0
悪心	73 (64.6)	5 (4.4)	16 (28.1)	0
口内炎	17 (15.0)	0	6 (10.5)	0
嘔吐	38 (33.6)	4 (3.5)	14 (24.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)			
	TAS-102 群 113 例		プラセボ群 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
疲労	66 (58.4)	7 (6.2)	24 (42.1)	2 (3.5)
インフルエンザ様疾患	17 (15.0)	0	1 (1.8)	0
末梢性浮腫	14 (12.4)	1 (0.9)	4 (7.0)	1 (1.8)
発熱	16 (14.2)	0	7 (12.3)	1 (1.8)
臨床検査				
ALT 増加	10 (8.8)	0	6 (10.5)	0
AST 増加	23 (20.4)	2 (1.8)	12 (21.1)	1 (1.8)
血中アルブミン減少	29 (25.7)	1 (0.9)	11 (19.3)	2 (3.5)
血中ビリルビン増加	33 (29.2)	3 (2.7)	7 (12.3)	1 (1.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	14 (12.4)	0	13 (22.8)	0
血中ナトリウム減少	16 (14.2)	2 (1.8)	4 (7.0)	1 (1.8)
ヘマトクリット減少	34 (30.1)	0	4 (7.0)	0
ヘモグロビン減少	82 (72.6)	19 (16.8)	9 (15.8)	3 (5.3)
リンパ球数減少	39 (34.5)	11 (9.7)	7 (12.3)	2 (3.5)
好中球数減少	81 (71.7)	57 (50.4)	1 (1.8)	0
血小板数減少	44 (38.9)	5 (4.4)	1 (1.8)	0
赤血球数減少	37 (32.7)	0	2 (3.5)	0
体重減少	23 (20.4)	0	1 (1.8)	0
白血球数減少	86 (76.1)	32 (28.3)	2 (3.5)	0
白血球数増加	4 (3.5)	0	7 (12.3)	0
尿中タンパク陽性	20 (17.7)	0	6 (10.5)	0
血中 ALP 増加	17 (15.0)	3 (2.7)	15 (26.3)	1 (1.8)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	70 (61.9)	5 (4.4)	19 (33.3)	2 (3.5)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	12 (10.6)	0	3 (5.3)	0
皮膚及び皮下組織障害				
剥脱性発疹	12 (10.6)	0	5 (8.8)	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

重篤な有害事象は、本剤群で 21/113 例 (18.6%)、プラセボ群で 5/57 例 (8.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤群では発熱性好中球減少症 4 例 (3.5%)、肺炎、ヘモグロビン減少及び食欲減退各 3 例 (2.7%)、骨盤内感染、イレウス、小腸閉塞、好中球数減少、肝不全及び疲労各 2 例 (1.8%)、敗血症、眼感染、筋骨格痛、誤嚥、感染、結腸閉塞、小腸狭窄、腹痛、骨痛、痔瘻、心筋虚血、肺臓炎、白血球数減少、血小板数減少、播種性血管内凝固及び腎不全各 1 例 (0.9%)、プラセボ群では血中クレアチニン増加、医療機器関連感染、尿管閉塞、疲労、直腸閉塞、胆道感染及び過敏症各 1 例 (1.8%) であった。このうち、本剤群の発熱性好中球減少症 4 例、ヘモグロビン減少及び肺炎各 3 例、骨盤内感染及び好中球数減少各 2 例、敗血症、眼感染、痔瘻、心筋虚血、疲労、肺炎、小腸閉塞、結腸閉塞、腎不全、肝不全、白血球数減少、血小板数減少及び播種性血管内凝固各 1 例、プラセボ群の直腸閉塞 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 3/113 例 (2.7%)、プラセボ群で 1/57 例 (1.8%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群では痔瘻、心筋虚血、小腸閉塞、結腸閉塞、播種性血管内凝固、肝不全及び腎不全各 1 例 (0.9%)、プラセボ群では末梢性浮腫、医療機器関連感染及び血中クレアチニン増加各 1 例 (1.8%) であった。このうち、本剤群の心筋虚血、小腸閉塞、結腸閉塞、播種性血管内凝固、肝不全及び腎不全各 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (TAS102-9801試験)

有害事象は、50mg/m²/日群、60mg/m²/日群及び 100mg/m²/日群全例 (100%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

COSTART*	例数 (%)					
	50mg/m ² /日群 6例		60mg/m ² /日群 6例		100mg/m ² /日群 2例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	4 (66.7)	6 (100)	6 (100)	2 (100)	2 (100)
全身系						
腹痛	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	0	0
無力症	6 (100)	0	5 (83.3)	0	1 (50.0)	0
疼痛	4 (66.7)	0	2 (33.3)	0	0	0
消化器系						
食欲不振	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	1 (50.0)	0
下痢	1 (16.7)	0	5 (83.3)	2 (33.3)	0	0
消化不良	0	0	1 (16.7)	0	1 (50.0)	0
悪心	6 (100)	0	4 (66.7)	0	1 (50.0)	1 (50.0)
嘔吐	2 (33.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (100)	0
内分泌系						
副腎皮質機能不全	0	0	0	0	1 (50.0)	0
血液・リンパ系						
貧血	0	0	2 (33.3)	0	1 (50.0)	1 (50.0)
顆粒球減少症	4 (66.7)	4 (66.7)	6 (100)	6 (100)	2 (100)	2 (100)
代謝・栄養系						
浮腫	0	0	0	0	1 (50.0)	0
皮膚・皮膚付属器系						
脱毛症	0	0	3 (50.0)	0	1 (50.0)	0
皮下結節	0	0	0	0	1 (50.0)	0
特殊感覚系						
味覚倒錯	5 (83.3)	0	2 (33.3)	0	0	0

* : Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms (以下、「COSTART」)、FDAにより作成された有害事象用語。

重篤な有害事象は、60mg/m²/日群で 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は腸閉塞 1 例 (16.7%) であり、本剤との因果関係が否定された。

本剤の投与中止に至った有害事象は、100mg/m²/日群で 2/2 例 (100%) に認められた。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、顆粒球減少症 2 例 (100%) であり、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (TAS102-9802試験)

有害事象は、50mg/m²/日群、70mg/m²/日群、80mg/m²/日群、90mg/m²/日群、100mg/m²/日群及び 110mg/m²/日群全例 (100%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で 40%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で40%以上に認められた有害事象

COSTART	例数 (%)					
	50mg/m ² /日群 3例		70mg/m ² /日群 6例		80mg/m ² /日群 3例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	0	6 (100)	3 (50.0)	3 (100)	0
全身系						
腹痛	0	0	2 (33.3)	0	2 (66.7)	0
無力症	2 (66.7)	0	5 (83.3)	0	3 (100)	0
発熱	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	1 (16.7)	0	2 (66.7)	0
消化器系						
食欲不振	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (66.7)	0
下痢	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0
悪心	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0	2 (66.7)	0
嘔吐	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0	0	0
血液・リンパ節系						
貧血	0	0	0	0	0	0
顆粒球減少症	0	0	4 (66.7)	3 (50.0)	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	0
代謝・栄養系						
末梢性浮腫	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	0	0
神経系						
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	2 (66.7)	0	0	0	0	0
特殊感覚系						
味覚倒錯	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0

いずれかの群で40%以上に認められた有害事象 (続き)

COSTART	例数 (%)					
	90mg/m ² /日群 3例		100mg/m ² /日群 6例		110mg/m ² /日群 3例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	3 (100)
全身系						
腹痛	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0
無力症	2 (66.7)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (100)	0
発熱	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (33.3)	0	2 (66.7)	0
頭痛	0	0	1 (16.7)	0	2 (66.7)	0
疼痛	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
消化器系						
食欲不振	2 (66.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (66.7)	0
下痢	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
悪心	3 (100)	0	4 (66.7)	0	2 (66.7)	0
嘔吐	0	0	2 (33.3)	0	0	0
血液・リンパ節系						
貧血	3 (100)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
顆粒球減少症	3 (100)	3 (100)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	3 (100)
血小板減少症	2 (66.7)	0	0	0	0	0
代謝・栄養系						
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0
神経系						
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (66.7)	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	0
特殊感覚系						
味覚倒錯	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0

重篤な有害事象は、70mg/m²/日群で1/6例(16.7%)、100mg/m²/日群で3/6例(50.0%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、70mg/m²/日群では小腸閉塞1例(16.7%)、100mg/m²/日群では背部痛、異常歩行、眼振及びイレウス各1例(16.7%)であり、いずれも本剤との因果関係が否定された。

本剤の投与中止に至った有害事象は、90mg/m²/日群で1/3例(33.3%)、100mg/m²/日群で1/6例(16.7%)に認められた。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、90mg/m²/日群では顆粒球減少症及び白血球減少症各1例(33.3%)、100mg/m²/日群では顆粒球減少症1例(16.7%)であり、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第I相試験 (TAS102-9803試験)

有害事象は、100mg/m²/日群、110mg/m²/日群、120mg/m²/日群、130mg/m²/日群、140mg/m²/日群、150mg/m²/日群、160mg/m²/日群、170mg/m²/日群及び180mg/m²/日群全例(100%)に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ3/3例(100%)、3/3例(100%)、8/9例(88.9%)、3/3例(100%)、3/3例(100%)、2/3例(66.7%)、5/6例(83.3%)、3/3例(100%)及び6/6例(100%)に認められた。いずれかの群で40%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で40%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.5.0)	例数 (%)									
	100mg/m ² /日群 3例		110mg/m ² /日群 3例		120mg/m ² /日群 9例		130mg/m ² /日群 3例		140mg/m ² /日群 3例	
	全 Grade	Grade 3 以上								
全有害事象	3 (100)	2 (66.7)	3 (100)	3 (100)	9 (100)	4 (44.4)	3 (100)	0	3 (100)	3 (100)
血液及びリンパ系障害										
貧血 NOS	0	0	1 (33.3)	0	3 (33.3)	2 (22.2)	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)
好中球減少症	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
胃腸障害										
腹部膨満	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (33.3)	0
腹痛 NOS	0	0	3 (100)	2 (66.7)	2 (22.2)	0	0	0	1 (33.3)	0
便秘	0	0	3 (100)	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (66.7)	0
下痢 NOS	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	4 (44.4)	0	0	0	2 (66.7)	0
嘔気	3 (100)	0	3 (100)	0	4 (44.4)	0	1 (33.3)	0	3 (100)	0
小腸閉塞 NOS	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	0	0	0	0	0	0
嘔吐 NOS	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0	1 (11.1)	0	0	0	2 (66.7)	0
全身障害及び投与局所様態										
胸痛	2 (66.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	2 (66.7)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (44.4)	0	2 (66.7)	0	3 (100)	0
発熱	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (66.7)	0
脱力	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	2 (66.7)	0
代謝及び栄養障害										
食欲減退 NOS	0	0	0	0	1 (11.1)	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)
筋骨格系及び結合組織障害										
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	0
神経系障害										
頭痛 NOS	0	0	0	0	2 (22.2)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0
血管障害										
ほてり NOS	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0

NOS : not otherwise specified

いずれかの群で40%以上に認められた有害事象 (続き)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.5.0)	例数 (%)							
	150mg/m ² /日群 3例		160mg/m ² /日群 6例		170mg/m ² /日群 3例		180mg/m ² /日群 6例	
	全 Grade	Grade 3 以上						
全有害事象	3 (100)	3 (100)	6 (100)	2 (33.3)	3 (100)	3 (100)	6 (100)	4 (66.7)
血液及びリンパ系障害								
貧血 NOS	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
好中球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)
胃腸障害								
腹部膨満	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
腹痛 NOS	0	0	4 (66.7)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
便秘	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
下痢 NOS	1 (33.3)	0	0	0	3 (100)	0	4 (66.7)	0
嘔気	3 (100)	1 (33.3)	4 (66.7)	0	3 (100)	2 (66.7)	6 (100)	0
小腸閉塞 NOS	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
嘔吐 NOS	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0
全身障害及び投与局所様態								
胸痛	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
疲労	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (33.3)	0	2 (66.7)	0	6 (100)	0
発熱	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	2 (66.7)	0	0	0
脱力	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0
代謝及び栄養障害								
食欲減退 NOS	2 (66.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
脱水	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0
筋骨格系及び結合組織障害								
背部痛	0	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)
神経系障害								
頭痛 NOS	1 (33.3)	0	5 (83.3)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
血管障害								
ほてり NOS	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0

NOS : not otherwise specified

重篤な有害事象は、100mg/m²/日群で1/3例(33.3%)、110mg/m²/日群で2/3例(66.7%)、120mg/m²/日群で1/9例(11.1%)、140mg/m²/日群で1/3例(33.3%)、150mg/m²/日群で1/3例(33.3%)、160mg/m²/日群で1/6例(16.7%)、170mg/m²/日群で1/3例(33.3%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、100mg/m²/日群では深部静脈血栓1例(33.3%)、110mg/m²/日群では小腸閉塞2例(66.7%)、120mg/m²/日群では胆管炎1例(11.1%)、140mg/m²/日群では尿路感染1例(33.3%)、150mg/m²/日群では嘔吐1例(33.3%)、160mg/m²/日群では呼吸停止1例(16.7%)、170mg/m²/日群では小腸閉塞1例(33.3%)であった。このうち、100mg/m²/日群の深部静脈血栓1例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、160mg/m²/日群で1/6例(16.7%)、170mg/m²/日群で2/3例(66.7%)、180mg/m²/日群で2/6例(33.3%)に認められた。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、160mg/m²/日群では呼吸停止1例(16.7%)、170mg/m²/日群では嘔気、嘔吐及び小腸閉塞各1例(33.3%)、180mg/m²/日群では顆粒球減少症、平衡障害、錯乱、視覚障害及び錯感覚各1例(16.7%)であった。このうち、170mg/m²/日群の嘔気及び嘔吐各1例、180mg/m²/日群の顆粒球減少症、平衡障害、錯乱、視覚障害及び錯感覚各1例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第I相試験 (TAS102-9804試験)

有害事象は、50mg/m²/日群、60mg/m²/日(治験実施計画書改訂前)群、60mg/m²/日(治験実施計画書改訂後)群及び80mg/m²/日群全例(100%)に認められ、本剤との因果関係が

否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.9.0)	例数 (%)							
	50mg/m ² /日群 9 例		60mg/m ² /日群*1 5 例		60mg/m ² /日群**2 2 例		80mg/m ² /日群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	9 (100)	8 (88.9)	5 (100)	5 (100)	2 (100)	2 (100)	3 (100)	3 (100)
血液及びリンパ系障害								
貧血	7 (77.8)	1 (11.1)	5 (100)	1 (20.0)	2 (100)	1 (50.0)	3 (100)	0
好中球減少症	8 (88.9)	6 (66.7)	5 (100)	5 (100)	2 (100)	2 (100)	3 (100)	3 (100)
血小板減少症	2 (22.2)	0	3 (60.0)	1 (20.0)	2 (100)	1 (50.0)	1 (33.3)	0
心臓障害								
頻脈	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0
胃腸障害								
便秘	4 (44.4)	1 (11.1)	3 (60.0)	1 (20.0)	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)
下痢	2 (22.2)	0	3 (60.0)	0	2 (100)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
悪心	6 (66.7)	0	4 (80.0)	0	1 (50.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
口内炎	2 (22.2)	0	3 (60.0)	0	0	0	1 (33.3)	0
嘔吐	6 (66.7)	0	4 (80.0)	0	1 (50.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
全身障害及び投与局所様態								
胸痛	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0
疲労	5 (55.6)	2 (22.2)	4 (80.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	3 (100)	1 (33.3)
発熱	2 (22.2)	0	1 (20.0)	0	1 (50.0)	0	0	0
感染症及び寄生虫症								
尿路感染	2 (22.2)	0	1 (20.0)	0	1 (50.0)	0	0	0
代謝及び栄養障害								
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害								
関節痛	3 (33.3)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	0	0
筋痛	4 (44.4)	1 (11.1)	1 (20.0)	0	0	0	3 (100)	0
神経系障害								
浮動性めまい	1 (11.1)	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (33.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0
鼻閉	1 (11.1)	0	3 (60.0)	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害								
脱毛症	3 (33.3)	0	3 (60.0)	0	1 (50.0)	0	1 (33.3)	0
血管障害								
ほてり	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0

*1: 治験実施計画書改訂前、*2: 治験実施計画書改訂後

重篤な有害事象は、50mg/m²/日群で 1/9 例 (11.1%)、60mg/m²/日 (治験実施計画書改訂前) 群で 1/5 例 (20.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、50mg/m²/日群では肺塞栓症 1 例 (11.1%)、60mg/m²/日 (治験実施計画書改訂前) 群では頸部痛 1 例 (20.2%) であり、いずれも本剤との因果関係が否定された。

本剤の投与中止に至った有害事象は、50mg/m²/日群で 2/9 例 (22.2%)、60mg/m²/日 (治験実施計画書改訂後) 群で 2/2 例 (100%) に認められた。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、50mg/m²/日群では好中球減少症及び血小板減少症各 1 例 (11.1%)、60mg/m²/日 (治験実施計画書改訂後) 群では好中球減少症 2 例 (100%)、血小板減少症 1 例 (50.0%) であり、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第Ⅰ相試験 (TAS102-9805試験)

有害事象は、60mg/m²/日群、70mg/m²/日群及び 80mg/m²/日群全例 (100%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.7.1)	例数 (%)					
	60mg/m ² /日群 3例		70mg/m ² /日群 6例		80mg/m ² /日群 6例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
血液及びリンパ系障害						
貧血	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	5 (83.3)	1 (16.7)
好中球減少症	3 (100)	3 (100)	6 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)
胃腸障害						
腹痛	1 (33.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	3 (50.0)
上腹部痛	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (16.7)
下痢	2 (66.7)	0	5 (83.3)	0	5 (83.3)	2 (33.3)
鼓腸	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0	3 (50.0)	0
悪心	2 (66.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	6 (100)	0
全身障害及び投与局所様態						
無力症	0	0	0	0	3 (50.0)	0
疲労	3 (100)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	2 (33.3)
代謝及び栄養障害						
食欲不振	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0
神経系障害						
浮動性めまい	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0
味覚異常	2 (66.7)	0	0	0	3 (50.0)	0
頭痛	0	0	0	0	3 (50.0)	0
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	2 (66.7)	0	0	0	0	0

重篤な有害事象は、70mg/m²/日群で 1/6 例 (16.7%)、80mg/m²/日群で 3/6 例 (50%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、70mg/m²/日群では血尿及び高ビリルビン血症各 1 例 (16.7%)、80mg/m²/日群では大腸炎、下痢、十二指腸瘻及び肝転移各 1 例 (16.7%) であった。このうち、80mg/m²/日群の大腸炎 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、60mg/m²/日群で 1/3 例 (33.3%)、70mg/m²/日群で 2/6 例 (33.3%)、80mg/m²/日群で 2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、60mg/m²/日群では好中球減少症 1 例 (33.3%)、70mg/m²/日群では腹水、悪心及び嘔吐各 1 例 (16.7%)、80mg/m²/日群では好中球減少症及び肝転移各 1 例 (16.7%) であった。このうち、60mg/m²/日群の好中球減少症 1 例、70mg/m²/日群の悪心及び嘔吐各 1 例、80mg/m²/日群の好中球減少症 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第Ⅱ相試験 (TAS102-9806試験)

有害事象は 18 例全例 (100%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.8.0)	例数 (%)	
	50mg/m ² /日群 18例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	18 (100)	13 (72.2)
血液及びリンパ系障害		
貧血	11 (61.1)	0
顆粒球減少症	9 (50.0)	6 (33.3)
白血球減少症	8 (44.4)	3 (16.7)
胃腸障害		
便秘	9 (50.0)	0
下痢	8 (44.4)	0
味覚異常	4 (22.2)	0
嘔下障害	4 (22.2)	0
悪心	16 (88.9)	1 (5.6)
嘔吐	12 (66.7)	0
全身障害及び投与局所様態		
疲労	16 (88.9)	2 (11.1)
発熱	5 (27.8)	0
代謝及び栄養障害		
食欲不振	10 (55.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	9 (50.0)	1 (5.6)
筋骨格痛	5 (27.8)	1 (5.6)
神経系障害		
浮動性めまい	6 (33.3)	0
精神障害		
不眠症	8 (44.4)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	7 (38.9)	0
しゃっくり	6 (33.3)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	4 (22.2)	0
多汗症	4 (22.2)	0

重篤な有害事象は、6/18例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、疾患進行 2例 (11.1%)、メレナ、肝不全、血液量減少症、中枢神経系転移、肝性脳症、急性腎不全及び嘔下性肺炎各 1例 (5.6%) であり、いずれも本剤との因果関係が否定された。

本剤の投与中止に至った有害事象は、4/18例 (22.2%) に認められた。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は、疲労 2例 (11.1%)、中枢神経系転移及び嘔下性肺炎各 1例 (5.6%) であった。このうち、疲労 2例は本剤との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

審査報告 (2) で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

審査報告 (2) で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性が期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、DNA の機能障害を有するヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤である FTD と FTD の主代謝酵素で

あるチミジンホスホリラーゼの阻害剤である TPI との配合剤であり、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 1 月 14 日

I. 申請品目

〔販売名〕	ロンサーフ配合錠 T15、同配合錠 T20
〔一般名〕	トリフルリジン/チピラシル塩酸塩
〔申請者名〕	大鵬薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 2 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性及び臨床的位置付けについて

機構は、2 レジメン以上の化学療法治療歴を有するフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン塩酸塩（以下、「CPT-11」）及びオキサリプラチン（以下、「L-OHP」）に不応又は不耐な治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者（以下、「標準的化学療法に不応又は不耐な治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者」）を対象にトリフルリジンとチピラシル塩酸塩をモル比 2 : 1 の割合で含有する配合剤（以下、「本剤」）の有効性の探索を目的として実施された国内第Ⅱ相試験（以下、「TAS102-J003 試験」）の結果、本剤の有効性が検証されたとは結論付けられないものの、本剤投与により、高い臨床的有用性を推測させる全生存期間（以下、「OS」）の延長効果が認められたこと等を踏まえると、標準的化学療法に不応又は不耐な治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

また、審査報告 (1) の「4. (iii) <審査の概略> (3) 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、本剤の推奨投与対象は、レゴラフェニブ塩酸塩（以下、「レゴラフェニブ」）を含む他の抗悪性腫瘍剤による治療が困難で、かつ抗上皮増殖因子受容体（以下、「EGFR」）抗体医薬品を含めて他の標準的な治療がない治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者であり、本剤は当該患者に対する治療選択肢の一つと判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 第Ⅲ相試験で有効性が検証された場合と比較して、本試験のように、探索的試験の結果に基づき、有効性を検証した結果が得られていない段階で有効性を判断した場合、その薬剤が真に有効である可能性は相対的に低くなる。したがって、TAS102-J003 試験に加えて、現在実施中の標準的化学療法に無効な結腸・直腸癌患者を対象に、プラセボ群に対する本剤群の OS の優越性を検証することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、「TPU-TAS-102-301 試験」）の結果を評価した上で、承認の可否を判断することが一般的な考え方であると考え。しかしながら、本剤の投与対象は標準的な治療が困難な患者であることを踏まえると、TAS102-J003 試験成績に基づいて本剤を臨床現場で使用できるようにすることには一定の意義があると考え。
- 本剤の製造販売承認後、一定期間内に、TPU-TAS-102-301 試験成績を評価し、本剤のリスクを上回るベネフィットが示されなかった場合には、本剤の承認継続の可否を検討する等の対応をとるべきである。

機構は、以下のように考える。

TAS102-J003 試験は、標準的化学療法に不応又は不耐な治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者を対象としている。本剤の承認申請時（2013年2月26日）において、本邦では当該患者に対して適応を有する薬剤は存在しなかったものの、本剤の承認申請後の2013年3月25日に、レゴラフェニブが製造販売承認されたことから、医療現場における当該対象に対する治療選択肢は、本剤の承認申請時と現時点とで異なっている。したがって、TPU-TAS-102-301 試験成績が得られていない現時点においては、本剤をレゴラフェニブに優先して使用することは推奨されないものの、本剤の日本人患者における高い臨床的有用性を推測させるOSの延長効果が認められていることに加え、レゴラフェニブによる治療が困難な患者が一定程度存在することも踏まえ、標準的な治療が困難な患者に限定すれば、当該患者に対する治療選択肢として、本剤は臨床的に意義があると考えられる。

以上より、本剤投与によるベネフィットとリスクのバランスを総合的に検討した結果、本剤の使用に際して下記の①～④の対応が実施されるのであれば、標準的な治療が困難な治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者に対する本剤の投与は許容されると判断した。また、現在実施中のTPU-TAS-102-301 試験の結果が得られた際は、当該結果について適切かつ迅速に情報提供する必要があるとともに、当該試験結果について遅滞なく評価が行われる必要があると考える。

- ① 患者又はその家族に対して、本剤の検証的な試験成績が得られていないことを含め、結腸・直腸癌に対する治療体系についての十分な説明が確実に行われ、本剤が投与されることへの了承が得られること。
- ② がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師による慎重な患者選択が適切に行われること。
- ③ 本剤の投与対象については、標準的な治療が困難な患者に限定すること。
- ④ 上記の①～③を踏まえ、製造販売後における本剤の適正使用を徹底すること。

機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。加えて、申請者は、現在実施中のTPU-TAS-102-301 試験の結果において、生存期間の延長に寄与しない懸念が認められた場合には、製造販売承認の取り下げに係る企業見解を提出する旨を回答した。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 安全性について

機構は、審査報告(1)の「4. (iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、本剤投与時に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、消化器症状（下痢、悪心、嘔吐及び食欲減退）、末梢神経障害、心臓障害、イレウス、間質性肺疾患及び肝機能障害であり、本剤の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。また、上記の点を踏まえ、本剤の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、日本人結腸・直腸癌患者において本剤は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「4. (iii) <審査の概略> (4) 効能・効果について」の項における検討の結果、本剤の推奨投与対象は、レゴラフェニブを含む他の抗悪性腫瘍剤によ

る治療が困難で、かつ抗 EGFR 抗体医薬品を含めて他の標準的な治療法がない治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者であると判断し、適切な患者選択が可能となるよう、下記の旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起した上で、本剤の効能・効果を、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定することは可能と判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 現時点では、TPU-TAS-102-301 試験の成績が得られていないことから、本剤の推奨投与対象がレゴラフェニブも含めて標準的な治療が困難な患者であることを効能・効果において、より明確に注意喚起する必要がある。
- TAS102-J003 試験は、本剤の有効性の探索を目的として実施された試験であり、現時点において、本剤の検証的な試験成績が得られていない旨については、添付文書において適切に情報提供する必要がある。

機構は、以下のように考える。

現時点では、TPU-TAS-102-301 試験成績が得られていないことから、効能・効果において本剤の投与対象がレゴラフェニブを含む標準的化学療法が適応とならない患者である旨を明記するとともに、効能・効果に関連する使用上の注意の項において検証的な試験成績が得られていない旨を注意喚起することが適切と判断した。なお、当該注意喚起については、現在実施中の TPU-TAS-102-301 試験の成績等を踏まえ、本剤の臨床的位置付けを確認した上で、必要性等について再検討する必要があると考える。

以上より、機構は、下記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤の検証的な試験成績は得られていない。
- 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本剤の用法・用量を、申請用法・用量どおり「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 35mg/m²/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。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量

に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定し、注意喚起するとともに、本剤とフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、当該薬剤との併用療法（ホリナート・テガフル・ウラシル療法等）、抗真菌剤フルシトシン又は葉酸代謝拮抗剤（メトトレキサート及びペメトレキセドナトリウム水和物）（以下、「フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等」）との併用については、添付文書により更なる注意喚起を行う必要があると判断した。

*：初回基準量の表は記載省略。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 本剤はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と構造が類似した代謝拮抗薬であることから、本剤とフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等との併用については、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と同様に、添付文書の警告において注意喚起することが望ましい。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、用法・用量を申請どおり設定し、添付文書の警告及び用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起及び情報提供する必要があると判断した。また、空腹時に本剤を投与した場合、トリフルリジンの C_{max} が上昇する（審査報告(1)「4. (i) <審査の概略> (1) 食事の影響について」の項参照）旨についても、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切と判断した。

<警告>

- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法（ホリナート・テガフル・ウラシル療法等）、抗真菌剤フルシトシン又は葉酸代謝拮抗剤（メトトレキサート及びペメトレキセドナトリウム水和物）との併用により、重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがあるので注意すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較してトリフルリジンの C_{max} の上昇が認められることから、空腹時投与を避けること。
- 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて減量又は休薬すること。
 - 各コース開始時、「投与開始基準」を満たさない場合は本剤を投与しない。また、「休薬基準」に該当する有害事象が発現した場合は本剤を休薬し、「投与再開基準」まで回復を待って投与を再開する。

	投与開始基準、投与再開基準	休薬基準
血色素量	8.0g/dL 以上	7.0g/dL 未満
好中球数	1,500/mm ³ 以上	1,000/mm ³ 未満
血小板数	75,000/mm ³ 以上	50,000/mm ³ 未満
総ビリルビン	1.5mg/dL 以下	2.0mg/dL を超える
AST、ALT	施設基準値上限の 2.5 倍（肝転移症例では 5 倍）以下	施設基準値上限の 2.5 倍（肝転移症例では 5 倍）を超える
クレアチニン	1.5mg/dL 以下	1.5mg/dL を超える
末梢神経障害	Grade 2 以下	Grade 3 以上
非血液毒性	Grade 1 以下（脱毛、味覚異常、色素沈着、原疾患に伴う症状は除く）	Grade 3 以上

（Grade は CTCAE v3.0 に基づく。）

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ

- 前コース（休薬期間を含む）中に、「減量基準」に該当する有害事象が発現した場合には、本剤の投与再開時において、コース単位で 1 日単位量として 10mg/日 単位

で減量する。ただし、最低投与量は 30mg/日までとする。

減量基準	
好中球数	500/mm ³ 未満
血小板数	50,000/mm ³ 未満

- 本剤 50mg/日を投与する場合は、朝食後に 20mg を、夕食後に 30mg を投与する。

機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 医薬品リスク管理計画 (案) について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性等を検討することを目的として、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、調査予定症例数を 800 例、観察期間を 4 コースとした使用成績調査 (以下、「本調査」) を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、骨髄抑制、感染症、本剤投与前の腎又は肝機能障害の有無及びその程度を設定する予定である。

機構は、審査報告 (1) の「4. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本邦での使用実態下における本剤の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の重点調査項目、調査予定症例数及び観察期間については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと判断した。また、現在実施中の TPU-TAS-102-301 試験の結果が得られ次第、本剤の有効性及び安全性について精査の上、本調査計画の変更の要否、新たな安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施の要否を検討するとともに、当該結果については速やかに医療現場に情報提供する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 骨髄抑制 感染症 	<ul style="list-style-type: none"> イレウス 心臓障害 間質性肺疾患 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害患者への投与 肝機能障害患者への投与
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験の計画及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動*	有効性に関する調査・試験*	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査 (計画の骨子は下表参照) 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 (計画の骨子は下表参照) 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 誤用防止の方策

*: TPU-TAS-102-301 試験については、治験として継続予定であることから、医薬品リスク管理計画に含めていない。

使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	使用実態下における本剤の安全性等を検討すること
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・直腸癌患者
観察期間	4コース
予定症例数	800例
重点調査項目	骨髄抑制、感染症、本剤投与前の腎又は肝機能障害の有無及びその程度

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、併用禁止療法に係る規定の不遵守、被験者の意思に影響を与える情報を被験者に提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされていたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体のうちトリフルリジン及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
- [用法・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 35mg/m²/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。

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	35mg/回 (70mg/日)
1.07 以上～1.23 未満	40mg/回 (80mg/日)
1.23 以上～1.38 未満	45mg/回 (90mg/日)
1.38 以上～1.53 未満	50mg/回 (100mg/日)
1.53 以上～1.69 未満	55mg/回 (110mg/日)
1.69 以上～1.84 未満	60mg/回 (120mg/日)
1.84 以上～1.99 未満	65mg/回 (130mg/日)
1.99 以上～2.15 未満	70mg/回 (140mg/日)
2.15 以上	75mg/回 (150mg/日)

[承認条件] 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て実施中の第Ⅲ相試験について、その評価を行うために当該試験終了後速やかにその結果を提出すること。

[警告]

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法（ホリナート・テガフルル・ウラシル療法等）、抗真菌剤フルジトシン又は葉酸代謝拮抗剤（メトトレキサート及びペメトレキセドナトリウム水和物）との併用により、重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがあるので注意すること。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 本剤の検証的な試験成績は得られていない。
2. 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
4. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較してトリフルリジンの C_{max} の上昇が認められることから、空腹時投与を避けること。
3. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、減量又は休薬すること。
 - 各コース開始時、「投与開始基準」を満たさない場合は本剤を投与しない。また、「休薬基準」に該当する有害事象が発現した場合は本剤を休薬し、「投与再開基準」まで回復を待って投与を再開する。

	投与開始基準 投与再開基準	休薬基準
血色素量	8.0g/dL 以上	7.0g/dL 未満
好中球数	1,500/mm ³ 以上	1,000/mm ³ 未満
血小板数	75,000/mm ³ 以上	50,000/mm ³ 未満
総ビリルビン	1.5mg/dL 以下	2.0mg/dL を超える
AST (GOT)、 ALT (GPT)	施設基準値上限の 2.5 倍 (肝転移症例では 5 倍) 以下	施設基準値上限の 2.5 倍 (肝転移症例では 5 倍) を 超える
クレアチニン	1.5mg/dL 以下	1.5mg/dL を超える
末梢神経障害	Grade 2 以下	Grade 3 以上
非血液毒性	Grade 1 以下 (脱毛、味覚 異常、色素沈着、原疾患 に伴う症状は除く)	Grade 3 以上

(Grade は CTCAE v3.0 に基づく。)

- 前コース (休薬期間を含む) 中に、「減量基準」に該当する有害事象が発現した場合には、本剤の投与再開時において、コース単位で 1 日単位量として 10mg/日単位で減量する。ただし、最低投与量は 30mg/日までとする。

	減量基準
好中球数	500/mm ³ 未満
血小板数	50,000/mm ³ 未満

- 本剤 50mg/日を投与する場合は、朝食後に 20mg を、夕食後に 30mg を投与する。