

## 審査報告書

平成 27 年 2 月 13 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 26 年 9 月 29 日
[剤形・含量]	①1 錠中にトリフルリジン 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 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 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	迅速審査（平成 26 年 10 月 9 日付け薬食審査発 1009 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成 27 年 2 月 13 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 26 年 9 月 29 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・直腸癌に対する有効性は示され、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）  
(取消線部削除)

[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<sup>2</sup>/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 <sup>2</sup> )	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)

(変更なし)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告（1）

平成 27 年 1 月 15 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 26 年 9 月 29 日
[剤形・含量]	①1錠中にトリフルリジン 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 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（標準的な治療が困難な場合に限る） (取消線部削除)
[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 <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> )	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)

(変更なし)

### 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。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、毒性試験成績は提出されていない。また、「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績は、初回承認時（2014 年 3 月 24 日付け）の資料として既に提出済みであることから提出されていない。

#### 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）申請品目の概要

ロンサーフ配合錠 T15 及び同配合錠 T20（以下、「本剤」）は、ウィスコンシン大学の Heidelberger らにより創製されたヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤であるトリフルリジン（以

下、「FTD」)と、申請者により創製されたFTDの代謝酵素であるチミジンホスホリラーゼ(TPase)を阻害するチピラシル塩酸塩(以下、「TPI」)を、FTD:TPI=2:1のモル比で含有する配合剤である。

本邦において、本剤は、2014年3月に「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)」を効能・効果として承認されている。

## (2) 開発の経緯等

結腸・直腸癌に対する本剤の臨床開発は、■■年■月から申請者により実施された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内第II相試験(TAS102-J003試験)により開始された。当該試験を主要な試験成績として、2013年2月に本剤の承認申請が行われ、2014年3月に「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)」を効能・効果として承認された。その際、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2012年6月から実施中であった国際共同第III相試験(TPU-TAS-102-301試験、以下、「301試験」)について、その評価を行うために301試験終了後速やかにその結果を提出することが承認条件とされた(「平成26年1月15日付け審査報告書 ロンサーフ配合錠T15、同配合錠T20」参照)。

今般、2014年9月に301試験成績が得られたことから、本剤の承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、海外において、2014年11月時点で本剤が承認されている国又は地域はない。

また、本剤は、厚生労働省医薬食品局審査管理課より、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高い品目として、迅速処理の通知が機構宛に発出されている(平成26年10月9日付け薬食審査発1009第1号)。

## 2. 非臨床に関する資料

### 薬物動態試験成績の概要

#### <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」)の配合剤(以下、「本剤」)の薬物代謝酵素、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) 代謝

本剤の初回承認申請時において、FTDは主にチミジンホスホリラーゼ(TPase)により5-(trifluoromethyl) uracil(トリフルオロチミン、以下、「FTY」)に代謝されると考えられた一方で、TPIの主な代謝酵素は不明であった。申請者は、以下の結果より、FTD及びTPIはシトクロムP450(以下、「CYP」)による代謝は受けないと考える、と説明している。

- FTDの<sup>14</sup>C-標識体(以下、「<sup>14</sup>C-FTD」)を、ニコチンアミドアデニジヌクレオチドリシン酸(以下、「NADPH」)存在下及び非存在下でヒト肝ミクロソームと37℃で20分間インキュベートした結果、NADPH存在下及び非存在下いずれもFTDの代謝物の生成は認められなかった。
- TPIの<sup>14</sup>C-標識体(以下、「<sup>14</sup>C-TPI」)を、NADPH存在下でヒト及びラット肝S9とそれぞれ37℃で60分間インキュベートした結果、いずれもTPIの代謝物の生成は認められなかった。

#### (2) 薬物動態学的相互作用

##### 1) 酵素阻害

本剤の初回承認申請時において、FTD及びTPIのCYP分子種に対する阻害作用について検討されていた。本承認申請において、FTDの代謝物であるFTY(0.1~100μmol/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、FTY の CYP 分子種に対する阻害作用が検討された。FTY の IC<sub>50</sub> 値は検討されたいずれの CYP 分子種に対しても 100μmol/L (18,008ng/mL) 超であり、FTY 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。

申請者は、進行固形癌患者に本剤 35mg/m<sup>2</sup> を反復投与したときの FTY の C<sub>max</sub> の最大値 (1,180ng/mL) を踏まえると、FTY は CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 を阻害しないと考える、と説明している。

## 2) 酵素誘導

本剤の初回承認申請時において、FTD 及び TPI の CYP1A2 及び 3A4/5 の酵素活性に及ぼす影響について検討されていた。本承認申請において、ヒト肝細胞に FTD (0.5~50μg/mL)、FTY (0.1~10μg/mL) 又は TPI (0.01~1μg/mL) を 3 日間処置し、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現並びに CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 の酵素活性 (CYP1A2 及び 3A4/5 については FTY のみ) を検討した結果、検討されたいずれの CYP 分子種についても、FTD、FTY 又は TPI 処置による mRNA 発現及び酵素活性の上昇は認められなかった。

申請者は、進行固形癌患者に本剤 35mg/m<sup>2</sup> を反復投与したときの FTD、FTY 及び TPI の C<sub>max</sub> の最大値 (それぞれ 9.7、1.2、及び 0.14μg/mL) を踏まえると、FTD、FTY 及び TPI は CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 を誘導しないと考える、と説明している。

## 3) トランスポーター

本剤の初回承認申請時において、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は、ヒト P-糖タンパクのみが検討されていた。本承認申請において、以下の検討が行われた。

ヒト有機アニオントランスポーター (以下、「OAT」) 1 及び 3 遺伝子を組み込んだベクターを導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株 (以下、それぞれ「OAT1 発現細胞株」及び「OAT3 発現細胞株」)、並びにベクターのみ導入した HEK293 細胞株 (以下、「Mock 細胞株」) を用いて、以下の検討が行われた。

- OAT1 発現細胞株における <sup>14</sup>C-TPI (16.2μmol/L) の取込み (2.51μL/mg protein) は Mock 細胞株 (1.94μL/mg protein) と同程度であった。
- OAT3 発現細胞株における <sup>14</sup>C-TPI (0.971μmol/L) の取込み (5.17μL/mg protein) は Mock 細胞株 (1.36μL/mg protein) と比較して高値を示したものとの、陽性対照である硫酸エストロンの <sup>3</sup>H 標識体 (以下、「<sup>3</sup>H-硫酸エストロン」) の取込み (40.3μL/mg protein) と比較して小さく、TPI の取込みに時間依存性は認められなかった。
- TPI (0.01~1μg/mL) は OAT1 発現細胞株における p-アミノ馬尿酸の <sup>14</sup>C 標識体 (1.0μmol/L) の取込みを阻害しなかった。
- TPI (0.1 及び 1μmol/L) は OAT3 発現細胞株における <sup>3</sup>H-硫酸エストロン (約 2nmol/L) の取込みを阻害しなかった。

ヒト有機アニオン輸送ペプチド (以下、「OATP」) 1B1 及び 1B3 を発現させた HEK293 細胞株 (以下、それぞれ「OATP1B1 発現細胞株」及び「OATP1B3 発現細胞株」)、並びに Mock 細胞株を用いて、以下の検討が行われた。

- OATP1B1 発現細胞株及び OATP1B3 発現細胞株における <sup>14</sup>C-FTD (9.5μmol/L) の取込み (それぞれ 57.6 及び 44.9μL/mg protein) は Mock 細胞株 (それぞれ 39.0 及び 39.4μL/mg protein) と同程度であった。
- FTD (0.5~50μg/mL) は OATP1B1 発現細胞株におけるエストラジオール-17β-D-グルクロニドの <sup>3</sup>H 標識体 (14.1nmol/L) の取込みを阻害しなかった。

- FTD (0.5~50 $\mu$ g/mL) は OATP1B3 発現細胞株におけるコレシストキニンの  $^3$ H 標識体 (4.0nmol/L) の取込みを阻害しなかった。

ヒト乳癌耐性タンパク（以下、「BCRP」）を発現させた昆虫細胞由来 Sf9 細胞株から単離した膜小胞（以下、「BCRP 発現膜小胞」）を用いて、以下の検討が行われた。

- BCRP 発現膜小胞における ATP 存在下での  $^{14}$ C-FTD (19.0 $\mu$ mol/L) 及び  $^{14}$ C-TPI (19.7 $\mu$ mol/L) の取込み（それぞれ 2.42 及び 2.47 $\mu$ L/mg protein）は、AMP 存在下での  $^{14}$ C-FTD 及び  $^{14}$ C-TPI の取込み（それぞれ 3.00 及び 2.21 $\mu$ L/mg protein）と同程度であり、ATP 依存的な取込みはほとんど認められなかった。
- FTD (5~500 $\mu$ mol/L) 及び TPI (2~200 $\mu$ mol/L) は、BCRP 発現膜小胞におけるメトトレキサートの  $^3$ H 標識体 (0.271 $\mu$ mol/L) の ATP 依存的な取込みを阻害しなかった。

申請者は、以上の結果より、①TPI は OAT1、OAT3 及び BCRP の基質ではなく、OAT1、OAT3 及び BCRP に対して阻害作用を示さないこと、並びに②FTD は OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP の基質ではなく、OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP に対して阻害作用を示さないことから、本剤の臨床使用時において、当該トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と説明している。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤の代謝及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

### 3. 臨床に関する資料

本項では、ロンサーフ配合錠 T15 及び同配合錠 T20（以下、「本剤」）の用量はトリフルリジン（以下、「FTD」）の用量として記載する。

#### (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>

即放性の経口フィルムコーティング錠である本剤（市販製剤15mg錠及び20mg錠）、並びにFTD 60mg 及びチピラシル塩酸塩（以下、「TPI」）28.26mg を40mL の水に溶解した経口液剤を用いて、薬物動態（以下、「PK」）が検討された。

#### (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」)、5-carboxyuracil(以下、「5-CU」) 及び 5-carboxy-2'-deoxyuridine(以下、「5-CdUrd」)) 及び TPI 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、1 及び 0.2ng/mL であった。

ヒト尿中の FTD、FTY、5-CU、5-CdUrd 及び TPI の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限はいずれも 200ng/mL であった。

#### (2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1-1 : TPU-TAS-102-104 試験<2013 年 7 月～実施中「データカットオフ：■■年■■月■■日】>)

進行固形癌患者 46 例（PK 解析対象は 38 例）を対象に、本剤 60mg (20mg 錠 3 錠) 並びに本剤 60mg 相当の FTD 及び TPI を含む液剤を経口投与し、液剤に対する本剤の相対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）等を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

液剤投与時に対する本剤投与時の FTD の  $AUC_{0-\text{last}}$  及び  $C_{\max}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間（以下、「CI」）] はそれぞれ 1.004 [0.926, 1.089] 及び 0.862 [0.786, 0.945] であり、また、TPI の  $AUC_{0-\text{last}}$  及び  $C_{\max}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.960 [0.859, 1.073]

及び 1.012 [0.885, 1.156] であった。申請者は、以上の結果より、液剤と本剤の BA は同程度と考えられる、と説明している。

本剤投与時における FTD、FTY 及び TPI の尿中排泄率（投与量に対する%）はそれぞれ 1.5、19.2 及び 29.3% であった。TPI の腎クリアランス（291.5mL/min）はクレアチニンクリアランス（以下、「CrCL」）（103.2mL/min）及び推定糸球体ろ過速度（83.2mL/min/1.73m<sup>2</sup>）に比較して高値を示した。申請者は、以上の結果より、TPI の尿中への排泄には尿細管分泌が関与することが示唆された、と説明している。

## （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、単独投与時及びイリノテカン塩酸塩（以下、「CPT-11」）との併用投与時について検討された。

#### （1）海外第 I 相試験（5.3.5.2-3 : TPU-TAS-102-102 試験<2013 年 5 月～実施中 [データカットオフ : ■■年■■月■■日] >）

進行固形癌患者 44 例（PK 解析対象は 39 例）を対象に、①本剤又は FTD 単独投与時の FTD 及び FTY の PK を比較すること、並びに②本剤反復投与時の FTD、FTY 及び TPI の PK を検討することを目的とした非盲検無作為化並行群間試験が実施された。患者は、体表面積（以下、「BSA」）に基づき無作為に本剤投与群及び FTD 投与群に割り付けられた。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルは、本剤又は FTD 35mg/m<sup>2</sup> を Day 1 の朝食後に単回経口投与した後、両群とも本剤 1 回 35mg/m<sup>2</sup> を Day 1 の夕食後に投与し、その後 Day 2 から 1 日 2 回（以下、「BID」）で 4 日間連続経口投与後 2 日間休薬し、さらに BID で 5 日間連続経口投与後 16 日間休薬することとされ、第 2 サイクル以降は、本剤 1 回 35mg/m<sup>2</sup> を BID で 5 日間連続経口投与後 2 日間休薬する投与スケジュールを 2 回繰り返した後、14 日間休薬することとされた。

本剤又は FTD 単独単回投与時の FTD 及び FTY の PK パラメータは、下表のとおりであった。

本剤又は FTD 単独単回投与時の FTD 及び FTY の PK パラメータ

	投与群	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
FTD	本剤	19	2,381 ±1,048	7,045 ±2,411	7,120 ±2,412	1.50 (0.53, 4.00)	1.42 ±0.42	10.5 ±4.46	20.9 ±9.68
	FTD	20	137.8 ±126.8	200.5 ±95.74	267.3 <sup>*2</sup> ±94.37	1.50 (0.25, 6.00)	1.14 <sup>*2</sup> ±0.55	283 <sup>*2</sup> ±193	486 <sup>*2</sup> ±403
FTY	本剤	19	764.9 ±201.4	3,344 ±897.5	3,436 ±924.9	3.00 (1.00, 6.08)	1.76 ±0.38	—	—
	FTD	20	1,169 ±402.2	4,281 ±1,132	4,349 ±1,190	2.00 (0.30, 6.00)	1.28 ±0.33	—	—

平均値±標準偏差、FTD：トリフルリジン、FTY：トリフルオロチミン、-：算出せず、\*1：中央値（範囲）、\*2：n=10

FTD の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-last</sub> の幾何平均値の比 [95%CI]（本剤群/FTD 群）はそれぞれ 22.4 [14.2, 35.3] 及び 37.5 [27.6, 51.2] であり、また、FTY の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-last</sub> の幾何平均値の比 [95%CI]（本剤群/FTD 群）はそれぞれ 0.67 [0.54, 0.82] 及び 0.78 [0.65, 0.94] であった。一方、FTD の T<sub>max</sub>（中央値）及び t<sub>1/2</sub>（平均値）は本剤群と FTD 群との間で同程度であった。

申請者は、以上の結果より、以下のように説明している。

- TPI は FTD の代謝を阻害し、FTD の曝露量を顕著に増加させる。
- 本剤群で認められた FTD の曝露量の増加は主に BA の増加に起因する。

(2) CPT-11 との相互作用試験 (5.3.5.2-4 : TAS102-J002 試験<2008年7月～2012年12月>)

1 レジメンの化学療法歴を有し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチン（以下、「L-OHP」）に不応の治癒切除不能な進行又は再発の結腸・直腸癌患者 10 例（PK 解析対象は 10 例）を対象に、本剤と CPT-11 の薬物動態学的相互作用等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、①第 1 サイクル及び第 3 サイクル以降は CPT-11 150mg/m<sup>2</sup> を Day 1 及び 15 に投与し、また、本剤 1 回 25 又は 30mg/m<sup>2</sup> を Day 1 から BID で 5 日間連続経口投与後 2 日間休薬する投与スケジュールを 2 回繰り返した後、14 日間休薬することとされ、②第 2 サイクルは CPT-11 150mg/m<sup>2</sup> を Day 1 及び 15 に投与し、また、本剤 1 回 25 又は 30mg/m<sup>2</sup> を Day 3 から BID で 5 日連続経口投与後 2 日間休薬する投与スケジュールを 2 回繰り返した後、12 日間休薬することとされた。

本剤と CPT-11 併用投与時（第 1 サイクル）及び CPT-11 単独投与時（第 2 サイクル）の CPT-11 及び CPT-11 の活性代謝物である SN-38 の PK パラメータは下表のとおりであった。

本剤併用時及び非併用時の CPT-11 及び SN-38 の PK パラメータ

化合物	本剤	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)
CPT-11	併用	1,970±390	10,100±2,200	10,300±2,300
	非併用	1,910±210	10,000±1,500	10,200±1,600
SN-38	併用	33.8±24.8	304±225	386±287
	非併用	34.1±12.3	259±93	305±96

平均値±標準偏差、n=5、CPT-11：イリノテカン塩酸塩、SN-38：CPT-11 の活性代謝物

申請者は、本剤併用による CPT-11 及び SN-38 の PK に対する明確な影響は認められなかったことから、CPT-11 から SN-38 への代謝及び SN-38 から SN-38 のグルクロロン酸抱合体への代謝に関与する代謝酵素であるカルボキシルエステラーゼ及び UDP-グルクロロン酸転移酵素（UGT）1A1/7（Clin Cancer Res 2001; 7: 2182-94）に対して本剤が及ぼす影響は小さいと考えられる、と説明している。

また、本剤と CPT-11 併用投与時及び本剤単独投与時（国内第 I 相試験（TAS102-J001 試験））の FTD、FTY 及び TPI の PK パラメータは下表のとおりであった。

CPT-11 併用時及び非併用時の FTD、FTY 及び TPI の PK パラメータ

本剤 1 回投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	化合物	CPT-11	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)
25	FTD	併用	2,740±770	5,277±1,673	5,322±1,684
		非併用	2,450±1,020	4,278±1,384	4,297±1,387
	FTY	併用	614±94	1,859±187	1,900±192
		非併用	645±23	1,899±319	1,915±327
	TPI	併用	82.7±30.0	256±100	265±103
		非併用	54.2±28.5	214±79	222±79
	FTD	併用	3,290±1,380	6,672±1,383	6,823±1,508
		非併用	3,680±1,460	8,229±1,441	8,435±1,645
30	FTY	併用	856±274	2,867±198	2,958±182
		非併用	753±293	2,653±537	2,710±559
	TPI	併用	89.5±11.4	382±20	414±30
		非併用	136±77	521±338	542±360

平均値±標準偏差、n=3、CPT-11：イリノテカン塩酸塩、FTD：トリフルリジン、FTY：トリフルオロチミン、TPI：チピラシル塩酸塩

申請者は、CPT-11 併用による FTD、FTY 及び TPI の PK に対する明確な影響は認められなかったことから、チミジンホスホリラーゼ（TPase）に対して CPT-11 が及ぼす影響は小

さいと考えられる、と説明している。

(3) 本剤と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討 (5.3.5.2-2 : TPU-TAS-102-103 試験  
<2013年5月～実施中 [データカットオフ : ■■年■■月■■日] >)

本剤の初回承認申請時において、QT/QTc 間隔に対する本剤の影響を検討することを目的とした試験が実施中であった。本承認申請において、当該試験成績が得られ提出された。

進行固形癌患者 44 例 (QT 評価対象は 30 例) を対象に、QT/QTc 間隔に対する本剤の影響を検討することを目的とした単盲検 (患者を盲検化) 試験が実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本剤 1 回 35mg/m<sup>2</sup> を Day 1 から BID で 5 日間連続経口投与後 2 日間休薬する投与スケジュールを 2 回繰り返した後、14 日間休薬することとされた。なお、第 1 サイクルの本剤投与開始の前日にプラセボが単回経口投与された。

第 1 サイクルの本剤初回投与後 (Day 1) 及び反復投与後 (Day 12) において、本剤投与からの時間を一致させた患者ごとに補正した QT 間隔 (以下、「QTcI」)、Fridericia の補正式を用いた QT 間隔 (QTcF) 及び Bazett の補正式を用いた QT 間隔 (QTcB) のベースラインからの変化量の最小二乗平均値を算出した結果、その片側 95%CI の上限の最大値は 12.1msec であり、いずれの測定時点においてもプラセボと比較して 20msec を超えなかつた。第 1 サイクルの Day 12 の本剤投与 4 時間後において、ベースラインからの QTcI の変化量が 60msec を超えた患者 (QTcI 値 : 506msec) が 1 例認められた。申請者は、当該患者では、同日の本剤投与前においても、ベースラインから 30msec 以上かつ 60msec 未満の QTcI の変化が認められており、Day 12 の投与 4 時間後の QTcI 値は外れ値と考えられる、と説明している。

線形混合効果モデルにより、時間を一致させたプラセボ及びベースライン値で補正した QTcI 値 (以下、「ΔΔQTcI」) と、FTD、TPI 及び FTY の血漿中濃度との関連を検討した結果、ΔΔQTcI の片側 95% 予測区間の上限は、本試験で認められた FTD、TPI 及び FTY の血漿中濃度の範囲では、いずれも事前に規定された 20msec の非劣性マージン\*を超えてなかつた。また、第 1 サイクルにおいて心血管系の有害事象は認められておらず、試験期間中に心室頻脈、心室細動、失神及び発作に関連する有害事象は認められなかつた。

\* : ICH E14 ガイドライン 「The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs」において、QT/QTc 間隔の平均値への延長作用が 20msec を超える薬剤は、催不整脈リスクがある可能性が実質的に高く、医薬品開発期間中に不整脈の事象が臨床的に認められる可能性がある旨が記載されていること等から設定された。

申請者は、以上の結果より、本剤が臨床的に意義のある QT/QTc 間隔の延長作用を示す可能性は低いと考える、と説明している。

(4) 母集団 PK (PPK) 解析

進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (TAS102-J001 試験 (「平成 26 年 1 月 15 日付け審査報告書 ロンサーフ配合錠 T15、同配合錠 T20」参照))、海外第 I 相試験 (TPU-TAS-102-102 試験及び TPU-TAS-102-103 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (TPU-TAS-102-301 試験、以下、「301 試験」) から得られた FTD 及び TPI の PK データ (239 例、2,554 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデル法 (NONMEM (Ver.7.2.0)) により母集団 PK (以下、「PPK」) 解析が実施された。なお、FTD 及び TPI の PK は、それぞれ吸収過程に transit model を組み込んだ 1-コンパートメントモデル及び 2-コンパートメントモデルにより記述された。FTD 及び TPI の CL/F 及び V/F に関する共変量として、年齢、性別、人種、BSA、血清アルブミン、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」)、乳酸脱水素酵素、総ビリルビン、CrCL、推定糸球体濾過量、血液尿素窒素、癌腫、有機カチオントランスポーター2 (OCT2) の阻害剤との併用の有無及び performance status が検討され

た。その結果、FTD の CL/F に関する有意な共変量として血清アルブミン及び CrCL が、TPI の CL/F に対する有意な共変量として CrCL が、FTD 及び TPI の V/F に対する有意な共変量として BSA が選択された。申請者は、当該結果について、以下のように説明している。

- FTD の CL/F に対する有意な共変量として血清アルブミンが選択され、血清アルブミンと FTD の CL/F は負の相関を示した ( $R^2=0.1007$ )。血漿中で FTD は主にアルブミンと結合しているが (96%以上)、FTD の主な消失経路は代謝であり（「平成 26 年 1 月 15 日付け審査報告書 ロンサーフ配合錠 T15、同配合錠 T20」参照）、タンパク非結合型の分画が組織に移行して代謝を受けるため、FTD の CL/F は、血清アルブミン値に影響されると考えられる。
- FTD 及び TPI の CL/F に対する有意な共変量として CrCL が選択され、CrCL と FTD 及び TPI の CL/F は正の相関を示した（それぞれ  $R^2=0.187$  及び  $0.184$ ）。TPI の主な消失経路は尿中排泄であり（「平成 26 年 1 月 15 日付け審査報告書 ロンサーフ配合錠 T15、同配合錠 T20」参照）、TPI の PK が腎機能障害の影響を受けることは妥当と考える。一方、CrCL の低下に伴い、FTD の CL/F が低下する傾向が認められたことについては、FTD の尿中排泄はわずかであること（「(i) <提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」の項参照）を考慮すると、CrCL の低下に伴い TPI の消失が遅延し、FTD の代謝がより強く阻害されたことに起因すると考えられる。さらに、CrCL がデータセットの中央値 (103mL/min) である患者における FTD の AUC と比較して、軽度及び中等度の腎機能障害患者 (CrCL: それぞれ 60~89mL/min 及び 30~59mL/min) の AUC は、それぞれ 1.08~1.32 及び 1.33~1.87 倍であることが推定され、中等度の腎機能障害患者において、FTD の AUC の個体間変動（変動係数：32.2%）を超える AUC の上昇が示唆された。
- FTD 及び TPI の V/F に対する有意な共変量として BSA が選択され、BSA と FTD 及び TPI の V/F は正の相関を示した（それぞれ  $R^2=0.388$  及び  $0.151$ ）。本剤の BSA に基づく用量は FTD 及び TPI の曝露量の個体間差を減少させる上で適切であると考えられる。

### ＜審査の概略＞

#### (1) 本剤の国内外差について

本剤の初回承認申請時には、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基に、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旨が説明されていた。今回、同一製剤を用いた試験結果等を基に、本剤の PK の国内外差について再度検討された。

申請者は、以下の点を踏まえると、本剤の PK に明確な国内外差は認められていない旨を説明している。

- PPK 解析において、人種（白人、黒人、ヒスパニック及びラテン系、日本人を含むアジア人、アメリカンインディアン及びアラスカ系原住民、並びに人種不明）は FTD 及び TPI の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（「<提出された資料の概略> (4) 母集団 PK (PPK) 解析」の項参照）。
- 検討する共変量として患者登録地域（日本及び日本以外）を加え、PPK 解析を再度実施した結果、患者登録地域は FTD 及び TPI の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと。
- 最終モデルを用いて、301 試験の結果を基に、FTD 及び TPI の 1 日あたりの AUC を推定した結果、日本で登録された患者ではそれぞれ  $47,250 \pm 13,243$  及び  $776 \pm 331\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、日本以外の地域で登録された患者ではそれぞれ  $42,592 \pm 12,878$  及び  $720 \pm 405\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  であり、登録地域間で FTD 及び TPI の AUC に統計学的に有意な差は認められなかったこと。
- 本剤  $35\text{mg}/\text{m}^2$  を単回経口投与した際の FTD 及び TPI の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{\inf}$  について、日

本人の進行固形癌患者（国内第Ⅰ相試験（TAS102-J001 試験））と米国人の進行固形癌患者（海外第Ⅰ相試験（TPU-TAS-102-102 試験））との間で統計学的に有意な差は認められなかつたこと。

機構は、当該結果は本剤の初回承認時の判断を裏付ける結果であると考え、申請者の説明を了承した。

## （2）腎機能障害患者に対する本剤の投与について

機構は、①本剤の初回承認時に、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とされたこと（「平成 26 年 1 月 15 日付け審査報告書 ロンサーフ配合錠 T15、同配合錠 T20」参照）、②PPK 解析において、腎機能障害患者で FTD の AUC が高値を示すことが推定されたこと（「<提出された資料の概略>（4）母集団 PK（PPK）解析」の項参照）から、腎機能障害患者に対する本剤の投与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、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と考えることから、引き続き添付文書において注意喚起する。また、現時点において、腎機能障害の程度に応じた本剤の投与量に関して明確に結論付けることは困難であり、実施予定の腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験の結果も含めて引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた際は、医療現場に対して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実施する。

- ・ 腎機能障害患者で FTD の AUC が高値を示すことが推定されたこと。
- ・ 301 試験において、腎機能が正常な患者及び軽度の腎機能障害患者（CrCL：それぞれ 90mL/min 以上及び 60～89mL/min）と比較して、中等度の腎機能障害患者（CrCL：30～59mL/min）では、①Grade 3 以上の有害事象、②Grade 3 以上の骨髓抑制、及び③重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められた（下表）こと。

腎機能分類別の有害事象の発現状況（301 試験）

	例数 (%)		
	正常腎機能	軽度腎障害	中等度腎障害
Grade 3 以上の有害事象	204/306 (66.7)	126/178 (70.8)	40/47 (85.1)
白血球数減少	60/303 (19.8)	38/177 (21.5)	15/46 (32.6)
好中球数減少	104/303 (34.3)	74/177 (41.8)	22/46 (47.8)
ヘモグロビン減少	38/303 (12.5)	33/177 (18.6)	25/46 (54.3)
血小板数減少	13/303 (4.3)	11/177 (6.2)	3/46 (6.5)
重篤な有害事象	84/306 (27.5)	54/178 (30.3)	20/47 (42.6)

機構は、当該結果は、本剤の初回承認時の判断を裏付ける結果であると考え、申請者の説明を了承した。

## （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、国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅰ相試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、国内第Ⅰ相試験 1 試験及び海外第Ⅰ相試験 3 試験の計 4 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	国際共同	TPU-TAS-102-301	III	遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者	800 ①534 ②266	28日間を1サイクルとして、①本剤1回35mg/m <sup>2</sup> 又は②プラセボをBIDで5日間連続経口投与後2日間休薬する投与スケジュールを2回繰り返した後、14日間休薬	有効性 安全性
	海外	TPU-TAS-102-103	I	進行固形癌患者	44	28日間を1サイクルとして、 <ul style="list-style-type: none"><li>• 第1サイクル：本剤投与開始の前日にプラセボを単回経口投与した後、本剤1回35mg/m<sup>2</sup>をBIDで5日間連続経口投与後2日間休薬する投与スケジュールを2回繰り返した後、14日間休薬</li><li>• 第2サイクル以降：本剤1回35mg/m<sup>2</sup>をBIDで5日間連続経口投与後2日間休薬する投与スケジュールを2回繰り返した後、14日間休薬</li></ul>	QT/QTC 安全性 PK
参考	国内	TAS102-J002	I	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者	10	28日間を1サイクルとして、以下の用法・用量で本剤及びCPT-11を併用投与 本剤：1回25又は30mg/m <sup>2</sup> をBIDで5日間連続経口投与後2日間休薬する投与スケジュールを2回繰り返した後、14日間休薬* CPT-11：150mg/m <sup>2</sup> をDay1及び15に投与	安全性 PK
	海外	TPU-TAS-102-101	I	遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者	31	28日間を1サイクルとして、本剤1回30又は35mg/m <sup>2</sup> をBIDで5日間連続経口投与後2日間休薬する投与スケジュールを2回繰り返した後、14日間休薬	安全性
		TPU-TAS-102-102	I	進行固形癌患者	44 ①22 ②22	28日間を1サイクルとして、以下の用法・用量で投与 <ul style="list-style-type: none"><li>• 第1サイクル：①本剤又は②FTD 35mg/m<sup>2</sup>をDay1に単回経口投与した後、両群とも本剤1回35mg/m<sup>2</sup>をDay1の夕食後に投与した後、Day2からBIDで4日間連続経口投与後2日間休薬し、さらにBIDで5日間連続経口投与後16日間休薬</li><li>• 第2サイクル以降：本剤1回35mg/m<sup>2</sup>をBIDで5日間連続経口投与した後2日間休薬する投与スケジュールを2回繰り返した後、14日間休薬</li></ul>	安全性 PK
		TPU-TAS-102-104	I	進行固形癌患者	46 ①23 ②23	<ul style="list-style-type: none"><li>• BA評価期：①本剤60mg又は②液剤60mg**をDay1に、①液剤60mg又は②本剤60mgをDay8及び15に単回経口投与</li><li>• 連続投与期：28日間を1サイクルとして、本剤1回35mg/m<sup>2</sup>をBIDで5日間連続経口投与した後2日間休薬する投与スケジュールを2回繰り返した後、14日間休薬</li></ul>	安全性 PK

BID：1日2回、PK：薬物動態、CPT-11：イリノテカンド酸塩、FTD：トリフルリジン、BA：バイオアベイラビティ、\*：第2サイクルのみ、1回25又は30mg/m<sup>2</sup>をDay3からBIDで5日間連続経口投与後2日間休薬する投与スケジュールを2回繰り返した後、12日間休薬、\*\*：本剤60mg相当のFTD及びチピラシル塩酸塩を含む液剤

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>

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : TPU-TAS-102-301 試験<2012年6月～実施中 [データカットオフ : ■■年■■月■■日] >)

2 レジメン以上の化学療法歴を有し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11、L-OHP 及びペバシズマブ（遺伝子組換え）並びに腫瘍組織における Kirsten ラット肉腫 2 ウイルス癌遺伝子ホモログ（以下、「KRAS」）遺伝子が野生型の患者の場合セツキシマブ（遺伝子組換え）又はパニツムマブ（遺伝子組換え）に不応又は不耐な遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者（以下、「標準的化学療法に不応又は不耐な遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者」）（目標症例数：800 例）を対象に、本剤投与（以下、「本剤群」）とプラセボ投与（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が、本邦を含む 13 カ国、101 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 35mg/m<sup>2</sup> 又はプラセボを BID で 5 日間連続経口投与後 2 日間休薬する投与スケジュールを 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、患者の同意撤回、病勢進行、忍容できない有害事象の発現、治験医師判断による中止又は妊娠まで投与を継続することとされた。

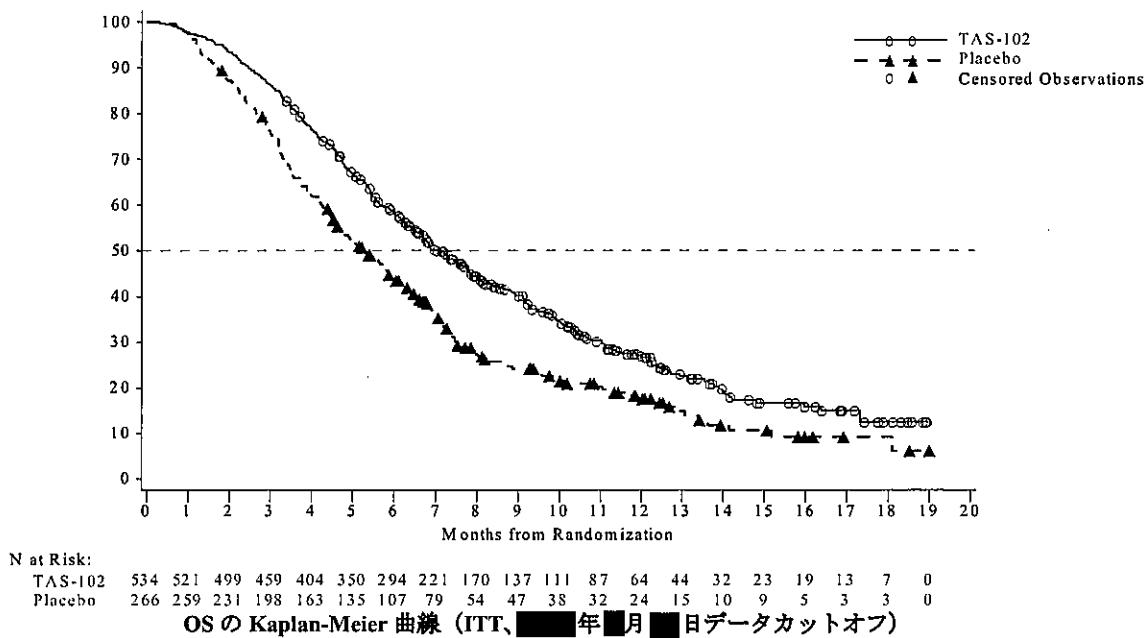
本試験に登録された 800 例（本剤群 534 例、プラセボ群 266 例）全例が intent-to-treat（以下、「ITT」）集団として、有効性解析対象とされた。また、治験薬（本剤又はプラセボ）を 1 回以上投与された 798 例（本剤群 533 例、プラセボ群 265 例）が安全性解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は全生存期間（以下、「OS」）と設定された。

有効性について、本試験の OS 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 の解析結果 (ITT、■■年■■月■■日データカットオフ)		
	本剤群	プラセボ群
例数	534	266
死亡数 (%)	364 (68.2)	210 (78.9)
中央値*1 [95%CI] *2 (カ月)	7.1 [6.5, 7.8]	5.3 [4.6, 6.0]
ハザード比*3 [95%CI]	0.68 [0.58, 0.81]	
p 値 (片側) *4	<0.0001	

CI : 信頼区間、\*1 : Kaplan-Meier 法による推定、\*2 : Brookmeyer and Crowley 法により算出、\*3 : 層別 Cox 比例ハザードモデル (KRAS 遺伝子型 (野生型又は変異型)、初回転移診断からの期間 (18 カ月未満又は 18 カ月以上) 及び地域 (アジア又は欧米) により層別)、\*4 : 層別 log-rank 検定 (KRAS 遺伝子型 (野生型又は変異型)、初回転移診断からの期間 (18 カ月未満又は 18 カ月以上) 及び地域 (アジア又は欧米) により層別)、有意水準 (片側) 0.025



安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本剤群 17/533 例 (3.2%) 及びプラセボ群 30/265 例 (11.3%) に認められた。死因は、本剤群では、全身健康状態低下 6 例、肝不全及び急性腎不全各 2 例、肝膿瘍/敗血症、敗血症性ショック、肺塞栓症、ブドウ球菌性肺炎、肺水腫、胸水及び呼吸困難各 1 例であり、プラセボ群では、全身健康状態低下 7 例、肝不全 5 例、呼吸困難 4 例、腎機能障害、黄疸/吐血、胃腸出血、腸管穿孔、悪性腹水、アシドーシス/心肺停止/頭蓋内出血/腎不全、癌性リンパ管症、胸水、胆管閉塞、全身健康状態低下/認知障害、腹痛/肝性脳症/肝不全、肺うつ血、呼吸停止及び小腸閉塞各 1 例であった。このうち、本剤群の敗血症性ショック 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## (2) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2-2 : TPU-TAS-102-103 試験<2013 年 5 月～■年■月>)

進行固形癌患者（目標症例数：45 例）を対象に、QT/QTC 間隔に対する本剤の影響等を検討することを目的とした単盲検（患者を盲検化）試験が、海外 4 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、第 1 サイクルは本剤投与開始の前日にプラセボを単回経口投与した後、本剤 1 回 35mg/m<sup>2</sup> を Day 1 から BID で 5 日間連続経口投与後 2 日間休薬する投与スケジュールを 2 回繰り返した後、14 日間休薬することとされ、第 2 サイクル以降は本剤 1 回 35mg/m<sup>2</sup> を BID で 5 日間連続経口投与後 2 日間休薬する投与スケジュールを 2 回繰り返した後、14 日間休薬することとされた。なお、患者の同意撤回、病勢進行、忍容できない有害事象の発現、治験医師判断による中止又は妊娠まで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 44 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、本剤投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

## <参考資料>

### (1) 国内臨床試験

#### 国内第 I 相試験 (5.3.5.2-4 : TAS102-J002 試験<2008 年 7 月～2012 年 12 月>)

1 レジメンの化学療法歴を有し、フッ化ビ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又は再発の結腸・直腸癌患者（目標症例数：最大の解析対象集団（以下、「FAS」）として最大 24 例）を対象に、本剤と CPT-11 の薬物動態学的相互作用等を検

討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

本試験に登録された 10 例全例に治験薬（本剤及び CPT-11）が投与され、安全性解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかつた。

## (2) 海外臨床試験

### 1) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2-1 : TPU-TAS-102-101 試験<■年■月～■年■月>)

2 レジメン以上の化学療法歴を有し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、CPT-11 及び L-OHP に不応又は不耐な遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者（目標症例数：FAS として最大 24 例）を対象に、本剤の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、海外 4 施設で実施された。

本試験に登録された 31 例のうち、27 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、本剤投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、1/27 例 (3.7%) に認められた。死因は、敗血症性ショック/ブドウ球菌性感染であり、本剤との因果関係は否定された。

### 2) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2-3 : TPU-TAS-102-102 試験<2013 年 5 月～実施中 [データカットオフ : ■年■月■日] >)

進行固形癌患者（目標症例数：40 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、海外 4 施設で実施された。

本試験に登録された 44 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、本剤投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、2/44 例 (4.5%) に認められた。死因は、上部消化管出血/出血性ショック及び血便排泄各 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

### 3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1-1 : TPU-TAS-102-104 試験<2013 年 7 月～実施中 [データカットオフ : ■年■月■日] >)

進行固形癌患者（目標症例数：42 例）を対象に、本剤の PK 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、海外 3 施設で実施された。

本試験に登録された 46 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、本剤投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、1/46 例 (2.2%) に認められた。死因は、肝不全であり、本剤との因果関係は否定された。

## <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遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者に対して、本剤の有効性は示されたと判断した。

### 1) 対照群の設定について

申請者は、301 試験の対照群としてプラセボ群を設定した理由について、以下のように説明している。

301 試験の開始時（2012 年 6 月）において、301 試験の対象とされた標準的化学療法に不応又は不耐な遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者に対して有効性が確立された治療法は存在しなかつたこと（National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer（以下、「NCCN ガイドライン」）(v.1.2012)、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、「大腸癌治療ガイドライン」））から、当該試験の対照群としてプラセボ群を設定した。

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、標準的化学療法に不応又は不耐な遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者に対する治療は、延命を期待して施行されるものであり、301 試験の主要評価項目を OS と設定したことは適切であったと考える。

また、301 試験の結果（「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）から、標準的化学療法に不応又は不耐な遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

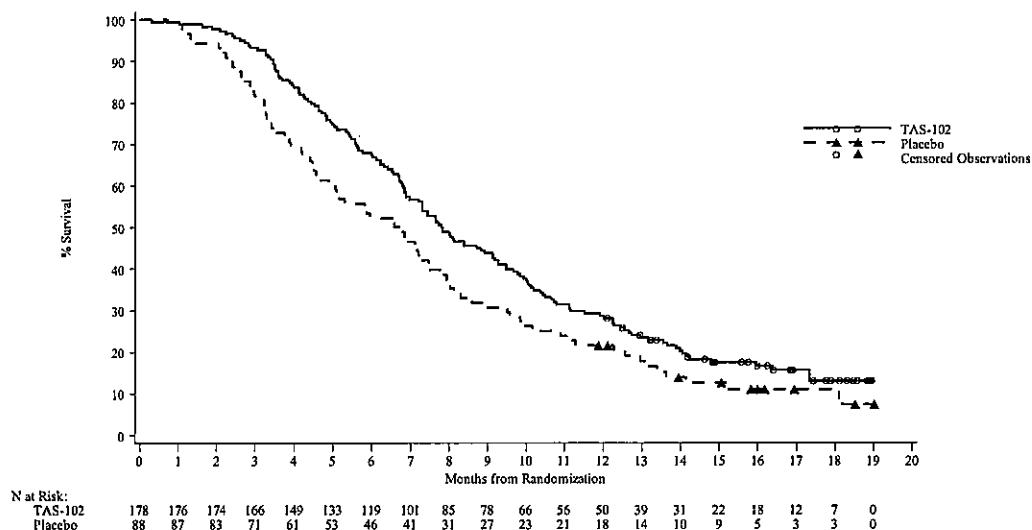
## 3) 日本人患者における有効性について

301 試験の日本人部分集団における OS の結果は以下のとおりであった。

日本人患者における OS の解析結果 (ITT、■■年 ■月 ■日データカットオフ)

	本剤群	プラセボ群
例数	178	88
死亡数 (%)	149 (83.7)	78 (88.6)
中央値*1 [95%CI] *2 (月)	7.8 [7.0, 9.1]	6.7 [5.1, 7.5]
ハザード比*3 [95%CI]	0.75 [0.57, 1.00]	
p 値 (両側) *4	0.0470	

CI : 信頼区間、\*1 : Kaplan-Meier 法による推定、\*2 : Brookmeyer and Crowley 法により算出、\*3 : 層別 Cox 比例ハザードモデル (*KRAS* 遺伝子型 (野生型又は変異型)、初回転移診断からの期間 (18 カ月未満又は 18 カ月以上) 及び地域 (アジア又は欧米) により層別)、\*4 : 層別 log-rank 検定 (*KRAS* 遺伝子型 (野生型又は変異型)、初回転移診断からの期間 (18 カ月未満又は 18 カ月以上) 及び地域 (アジア又は欧米) により層別)



日本人患者における OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT、■■年 ■月 ■日データカットオフ)

機構は、301 試験における日本人患者数は限られているものの、日本人集団の OS の結果は、全体集団の結果と同様の傾向が認められていることから、全体集団と同様に、日本人患者に対しても本剤の有効性は期待できると判断した。

## (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、301 試験において、標準的化学療法に不応又は不耐な遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者に対して本剤投与時に認められた有害事象は、初回承認時において注意が必要と判断された事象（骨髄抑制、感染症、消化器症状（下痢、悪心、嘔吐、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（「平成 26 年 1 月 15 日付け審査報告書 ロンサーフ配合錠 T15、同配合錠 T20」参照））であり、新たに注意喚起が必要となる有害事象の発現は認められていないと判断した。

したがって、初回承認時の判断と同様に、本剤の使用にあたっては、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、本剤の休薬・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及び国内外差について

申請者は、301 試験において認められた安全性情報に基づき、標準的化学療法に不応又は不耐な遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者における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。

301 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（301 試験）

	例数 (%)	
	本剤群 533 例	プラセボ群 265 例
全有害事象	524 (98.3)	247 (93.2)
Grade 3 以上の有害事象	370 (69.4)	137 (51.7)
死亡に至った有害事象	17 (3.2)	30 (11.3)
重篤な有害事象	158 (29.6)	89 (33.6)
投与中止に至った有害事象	55 (10.3)	36 (13.6)
減量に至った有害事象	72 (13.5)	2 (0.8)
休薬に至った有害事象	276 (51.8)	35 (13.2)

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、貧血（本剤群：40.2%、プラセボ群：8.3%、以下、同順）、好中球減少症（29.3%、0%）、下痢（31.9%、12.5%）、悪心（48.4%、23.8%）、嘔吐（27.8%、14.3%）、疲労（35.3%、23.4%）、好中球数減少（27.8%、0.4%）、血小板数減少（15.2%、2.3%）及び白血球数減少（27.4%、0.4%）であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（16.1%、2.6%）、好中球減少症（20.1%、0%）、好中球数減少（15.9%、0%）及び白血球数減少（10.3%、0%）であった。また、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（2.6%、0%）、発現率が 1%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められず、発現率が 3%以上高かった減量に至った有害事象は、好中球減少症（3.2%、0%）、発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は、貧血（4.1%、0.4%）、好中球減少症（19.5%、0%）及び好中球数減少（20.5%、0.4%）であった。

なお、初回承認時<sup>\*1</sup>と比較して 301 試験の本剤群において発現率が 5%以上高い有害事象は、貧血（301 試験：40.2%、初回承認時：1.7%、以下、同順）、好中球減少症（29.3%、0.8%）、上腹部痛（7.1%、1.7%）、無力症（18.2%、0%）、粘膜の炎症（5.6%、0%）及び咳嗽（10.7%、5.0%）であった。

\*1：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内第 II 相試験（TAS102-J003 試験）の併合データを用いて検討。

また、申請者は、本剤の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

301 試験の本剤群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は下表のとおりで

あつた。

#### 国内外の安全性の概要（301 試験）

	例数 (%)	
	日本人患者	外国人患者
	本剤群	本剤群
	178 例	355 例
全有害事象	177 (99.4)	347 (97.7)
Grade 3 以上の有害事象	118 (66.3)	252 (71.0)
死亡に至った有害事象	3 (1.7)	14 (3.9)
重篤な有害事象	47 (26.4)	111 (31.3)
投与中止に至った有害事象	13 (7.3)	42 (11.8)
減量に至った有害事象	23 (12.9)	49 (13.8)
休薬に至った有害事象	110 (61.8)	166 (46.8)

301 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった有害事象は、貧血（日本人患者：51.7%、外国人患者：34.4%、以下、同順）、好中球数減少（62.9%、10.1%）、血小板数減少（33.7%、5.9%）、白血球数減少（65.2%、8.5%）、食欲減退（53.4%、31.8%）及び腫瘍疼痛（14.0%、1.4%）であり、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（23.0%、12.7%）、好中球数減少（34.8%、6.5%）及び白血球数減少（23.0%、3.9%）であった。

一方、日本人患者と比較して外国人患者で発現率が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症（2.2%、42.8%）、血小板減少症（0%、10.4%）、無力症（0%、27.3%）及び呼吸困難（3.4%、14.1%）であり、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（1.7%、29.3%）及び無力症（0%、5.1%）であった。

以上より、本剤投与時の安全性について、日本人と外国人との間で発現率に差がある有害事象が認められるものの、当該事象は初回承認時の臨床試験でも認められた本剤に特徴的な有害事象として、添付文書等で既に注意喚起されている内容であり、新たに問題となる有害事象の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

301 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高い有害事象については注意が必要と考えるもの、当該事象は初回承認時において注意が必要と判断された事象であり、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、本剤の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は忍容可能と考える。なお、301 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高い有害事象については、当該事象の発現状況を適切に情報提供する必要があると考える。

また、日本人患者に対して本剤が投与された患者数は限られており、国内外で有害事象の発現率の差異を厳密に評価することには限界があると考えるものの、外国人と比較して日本人で発現率が高かった事象の発現状況については、添付文書等で適切に注意喚起する必要があると考える。

以下の項では、301 試験において、Grade 4 の発熱性好中球減少症を伴った敗血症性ショックによる死亡<sup>\*2</sup> が認められ、本剤との因果関係が否定されなかつたことから、骨髄抑制及び感染症について、改めて詳細な検討を行った。

\*2 : 66 歳外国人男性。本剤の投与開始後 12 日目に全身健康状態低下を発現し入院した。16 日目に回復し、一時退院したが、18 日目にクレブシェラ菌性肺炎、発熱性好中球減少症及び敗血症性ショックを発現し、集中治療室で加療されたが、同日死亡した。

## 2) 骨髓抑制及び感染症について

申請者は、本剤投与による骨髓抑制及び感染症に関して、以下のように説明している。

### ①骨髓抑制の発現状況について

301 試験及び TAS102-J003 試験（以下、「J003 試験」）における骨髓抑制\*の発現状況は下表のとおりであった。

\* : MedDRA 基本語で、「貧血」、「発熱性好中球減少症」、「白血球減少症」、「好中球減少症」、「ヘマトクリット減少」、「ヘモグロビン減少」、「リンパ球数減少」、「単球数減少」、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「赤血球数減少」、「白血球数減少」、「赤血球減少症」、「顆粒球減少症」、「リンパ球減少症」、「単球減少症」、「汎血球減少症」及び「血小板減少症」に該当する事象。

骨髓抑制の発現状況（301 試験及び J003 試験）

	例数 (%)		
	301 試験		J003 試験
	本剤群	プラセボ群	本剤群
	533 例	265 例	113 例
全有害事象	380 (71.3)	36 (13.6)	104 (92.0)
Grade 3 以上の有害事象	244 (45.8)	13 (4.9)	65 (57.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	27 (5.1)	0	6 (5.3)
投与中止に至った有害事象	2 (0.4)	0	0
減量に至った有害事象	42 (7.9)	1 (0.4)	19 (16.8)
休薬に至った有害事象	222 (41.7)	2 (0.8)	56 (49.6)

### ②感染症の発現状況について

301 試験及び J003 試験における感染症\*の発現状況は下表のとおりであった。

\* : MedDRA 基本語で、「発熱性好中球減少症」、「白血球減少症」、「好中球減少症」、「腹部感染」、「肛門感染」、「胆道感染」、「膀胱炎」、「医療機器関連感染」、「感染性小腸結腸炎」、「眼感染」、「歯肉感染」、「肝感染」、「帯状疱疹」、「麦粒腫」、「感染」、「爪感染」、「爪巣炎」、「骨盤内感染」、「咽頭炎」、「肺炎」、「陰嚢感染」、「敗血症」、「副鼻腔炎」、「上気道感染」、「尿路感染」、「膣感染」、「ALT 増加」、「抱合ビリルビン增加」、「血中 ALP 増加」、「血中ビリルビン增加」、「血中クレアチニン増加」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「C-反応性タンパク增加」、「好中球数減少」、「白血球数増加」、「尿中白血球陽性」、「アデノウイルス性上気道感染」、「α 溶血性レンサ球菌感染」、「肛門直腸感染」、「菌血症」、「細菌感染」、「細菌尿」、「気管支炎」、「気管支肺炎」、「カテーテル留置部位感染」、「蜂巣炎」、「クロストリジウム・ディフィシレ感染」、「医療機器関連敗血症」、「耳感染」、「感染性腸炎」、「大腸菌性尿路感染」、「毛包炎」、「真菌感染」、「胃腸炎」、「歯肉炎」、「顆粒球減少症」、「ヘモフィルス感染」、「インフルエンザ」、「腎感染」、「喉頭炎」、「肝臓炎」、「下気道感染」、「肺感染」、「リンパ球減少症」、「鼻咽頭炎」、「食道カンジダ症」、「口腔カンジダ症」、「口腔真菌感染」、「口腔ヘルペス」、「中咽頭カンジダ症」、「汎血球減少症」、「歯周炎」、「細菌性腹膜炎」、「クレブシエラ菌性肺炎」、「ブドウ球菌性肺炎」、「化膿性分泌物」、「腎孟腎炎」、「気道感染」、「鼻炎」、「敗血症性ショック」、「皮膚感染」、「軟部組織感染」、「ブドウ球菌感染」、「レンサ球菌性菌血症」、「皮下組織膿瘍」、「足部白癬」、「歯膿瘍」、「歯感染」、「トリコフィトン感染症」、「ウイルス性上気道感染」、「外陰部炎」、「外陰部膣カンジダ症」及び「外陰膣真菌感染」に該当する事象。

**感染症の発現状況（301 試験及び J003 試験）**

	例数 (%)		
	301 試験		J003 試験
	本剤群 533 例	プラセボ群 265 例	本剤群 113 例
全有害事象	393 (73.7)	88 (33.2)	98 (86.7)
Grade 3 以上の有害事象	241 (45.2)	37 (14.0)	63 (55.8)
死亡に至った有害事象	3 (0.6)	0	0
重篤な有害事象	42 (7.9)	14 (5.3)	12 (10.6)
投与中止に至った有害事象	6 (1.1)	8 (3.0)	0
減量に至った有害事象	39 (7.3)	1 (0.4)	18 (15.9)
休薬に至った有害事象	223 (41.8)	8 (3.0)	59 (52.2)

また、301 試験において、本剤投与後に、感染症により死亡に至った患者の詳細は下表のとおりであった。

**感染症又は敗血症による死亡例（301 試験）**

年齢	性別	基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	本剤との 因果関係	発現時白血球数 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	発現時好中球数 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	最終投与日*	発現日*	死亡日*
66	男	敗血症性ショック	有	0.5	0.26	12	18	18
57	男	ブドウ球菌性肺炎	無	18.1	17.1	132	155	155
68	男	肝膿瘍 敗血症	無	4.9	4.4	9	9	9

\* : 本剤投与開始日を 1 日目とする。

**③骨髓抑制及び感染症の発現時期並びに感染症との関連について**

301 試験における好中球減少の発現時期について、サイクルの初日から Grade 3 以上の好中球数減少を発現するまでの期間は 22~29 日に多く、中央値は 28 日であった。一方、301 試験における感染症の発現時期について、サイクルの初日から Grade 3 以上の感染症を発現するまでの期間は 22~29 日に多く、中央値は 28 日であり、感染症の発現までの期間と同様の傾向があった。また、301 試験において、Grade 3 以上のお好中球数減少と MedDRA 器官別大分類「感染症及び寄生虫症」に含まれる有害事象を同一サイクルで認めた 19 例において、サイクルの初日から Grade 3 以上のお好中球数減少及び感染症を発現するまでの期間の中央値はそれぞれ 21 及び 19 日と同時期であった。さらに、301 試験の本剤群において、感染症が認められた症例における好中球減少（全 Grade 及び Grade 3 以上）の発現率は、それぞれ 55.0 及び 34.9% であった。以上の結果から、好中球減少症及び感染症は同時期に認められ、好中球数減少が本剤投与による感染症の発現要因の一つである可能性が考えられた。

上記①～③の検討結果より、骨髓抑制により重篤な感染症が発生する可能性があることから、投与前に適応患者を慎重に選択し、本剤投与後には、定期的に血液検査を実施するとともに、患者の状態を十分観察し、骨髓抑制や感染症等が認められた場合には、本剤の減量、休薬等の適切な処置を行う旨を、現行の添付文書及び資材を用いて引き続き注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、骨髓抑制及び感染症の発現には引き続き注意が必要であり、当該事象の発現状況を添付文書等で適切に情報提供するとともに、本剤の投与中は患者の状態を十分に観察し、当該事象の発現時には適切に対応する必要がある旨を医療現場に対して、引き続き注意喚起する必要があると考える。

- 301 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で骨髓抑制及び感染症の発現率が高かったこと。

- 本剤投与により骨髄抑制及び感染症を発現し、本剤との因果関係が否定できない死亡に至った患者が認められたこと。

### (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の申請効能・効果は「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定されていた。また、効能・効果に関する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 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。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、並びに本項における以下に示す検討の結果、効能・効果に関する使用上の注意の項において、上記の申請内容に加えて、下記の旨を設定した上で、本剤の効能・効果を申請どおり設定することは可能であると判断した。

- 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、適応患者の選択を行うこと。

### 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、国内外の主要な診療ガイドライン及び腫瘍学の国際的な教科書において、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及び効能・効果について、以下のように説明している。

301 試験の結果、既存の標準的化学療法に不応又は不耐の遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者に対する本剤の有用性が示されたことから、本剤は、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、NCCN ガイドライン（v.3.2014）及び大腸癌治療ガイドラインでは、当該患者に対する治療選択肢として、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、両薬剤の安全性プロファイル等を考慮した上で、医療現場で個々の患者に応じて選択されるものと考える。

以上より、初回承認時において、本剤の推奨投与対象とされたレゴラフェニブを含む他の標準的な治療法がない又は他の抗悪性腫瘍剤による治療が困難な治癒切除不能又は再発の結腸・直腸癌患者に加えて、レゴラフェニブと同一の治療ラインである治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対しても、本剤の投与が推奨されると考えることから、効能・効果を「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）」からレゴラフェニブと同一の「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と変更することが適切であると考える。また、初回承認時において効能・効果に関する使用上の注意の項に設定された下記の注意喚起については、本剤の検証的試験成績が得られたことから、削除することが適切であると考える。

- 本剤の検証的な試験成績は得られていない。
- 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。

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、301 試験に組み入れられた患者は、三次治療以後の患者であったことを考慮すると、添付文書の臨床成績の項において、301 試験に組み入れられた患者の前治療の内容を情報提供了上で、効能・効果に関する使用上の注意の項において、適応患者の選択が適切に行われるよう注意喚起することが適切であると判断した。

#### (4) 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。

現在、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者（標準的な治療が困難な場合に限る）を対象とした製造販売後調査を実施中であり、下記の検討を踏まえると、当該調査の重点調査項目（①骨髄抑制、②感染症、並びに③本剤投与前の腎又は肝機能障害の有無及びその程度について）を追加又は変更する必要はないと考える。したがって、調査対象を治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に変更の上、製造販売後調査を継続することが適切であると考える。

- 301 試験において認められた有害事象について、プラセボ群と比較して本剤群において発現率が高い事象が認められたものの、当該事象は、本剤投与により認められる既知の事象であったこと。
- 初回承認時（TAS102-J001 試験及び J003 試験）と比較して 301 試験の本剤群で発現率が高い有害事象が認められたもの（「(2) 1) 本剤の安全性プロファイル及び国内外差について」の項参照）、下記の点を考慮すると、新たな注意を要する事象ではないと考えること。
  - 当該事象のうち、咳嗽以外の事象については、本剤投与により認められる既知の事象であったこと。
  - 咳嗽については、301 試験において、プラセボ群と比較して本剤群での発現率が低い事象であったことから、新たに注意を要する事象ではないと考えること。
- 301 試験では、重度の腎機能障害患者及び中等度又は重度の肝機能障害患者は組み入れられておらず、当該患者に対する本剤の安全性情報は得られていないことから、腎又は肝機能障害が本剤投与による安全性に及ぼす影響について、製造販売後調査により、引き続き検討する必要があると考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### (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) 國際共同第Ⅲ相試験（TPU-TAS-102-301 試験）

有害事象は本剤群 524/533 例（98.3%）及びプラセボ群 247/265 例（93.2%）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 457/533 例（85.7%）及びプラセボ群 145/265 例（54.7%）であった。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。

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 16.0)	いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象			
	例数 (%)			
	本剤群		プラセボ群	
全有害事象	533 例	524 (98.3) 370 (69.4)	265 例	247 (93.2) 137 (51.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	214 (40.2)	86 (16.1)	22 (8.3)	7 (2.6)
好中球減少症	156 (29.3)	107 (20.1)	0	0
胃腸障害				
腹痛	79 (14.8)	11 (2.1)	36 (13.6)	10 (3.8)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 16.0)	例数 (%)			
	本剤群 533 例		プラセボ群 265 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
便秘	81 (15.2)	1 (0.2)	40 (15.1)	3 (1.1)
下痢	170 (31.9)	16 (3.0)	33 (12.5)	1 (0.4)
悪心	258 (48.4)	10 (1.9)	63 (23.8)	3 (1.1)
嘔吐	148 (27.8)	11 (2.1)	38 (14.3)	1 (0.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	97 (18.2)	18 (3.4)	30 (11.3)	8 (3.0)
疲労	188 (35.3)	21 (3.9)	62 (23.4)	15 (5.7)
末梢性浮腫	53 (9.9)	1 (0.2)	27 (10.2)	2 (0.8)
発熱	98 (18.4)	6 (1.1)	37 (14.0)	1 (0.4)
臨床検査				
好中球数減少	148 (27.8)	85 (15.9)	1 (0.4)	0
血小板数減少	81 (15.2)	13 (2.4)	6 (2.3)	0
体重減少	41 (7.7)	1 (0.2)	27 (10.2)	0
白血球数減少	146 (27.4)	55 (10.3)	1 (0.4)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	208 (39.0)	19 (3.6)	78 (29.4)	13 (4.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	57 (10.7)	2 (0.4)	30 (11.3)	2 (0.8)
呼吸困難	56 (10.5)	14 (2.6)	34 (12.8)	10 (3.8)

重篤な有害事象は、本剤群の 158/533 例 (29.6%)、プラセボ群の 89/265 例 (33.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で全身健康状態低下 15 例 (2.8%)、発熱性好中球減少症 14 例 (2.6%)、貧血 10 例 (1.9%)、腹痛 8 例 (1.5%)、嘔吐 7 例 (1.3%)、肺塞栓症 6 例 (1.1%)、小腸閉塞、発熱、投薬過誤及び急性腎不全各 5 例 (0.9%)、好中球減少症、下痢、胆汁うつ滞性黄疸及び過量投与各 4 例 (0.8%)、腹水、イレウス、大腸閉塞、悪心、疲労、胆管炎、肝不全、黄疸、肺炎、食欲減退、脱水、背部痛、腫瘍疼痛、呼吸困難及び胸水各 3 例 (0.6%)、白血球減少症、血小板減少症、腹部膨満、腸閉塞、亜イレウス、胆管狭窄、菌血症、胆道感染、下気道感染、ブドウ球菌性肺炎、敗血症、敗血症性ショック、尿路感染、高血糖、脳浮腫、痙攣及び尿閉各 2 例 (0.4%)、プラセボ群で全身健康状態低下 11 例 (4.2%)、肝不全及び呼吸困難各 6 例 (2.3%)、腹痛、イレウス及び食欲減退各 5 例 (1.9%)、腹水、尿路感染、腫瘍疼痛及び胸水各 3 例 (1.1%)、吐血、疲労、黄疸、胆汁うつ滞性黄疸、肺炎、血中ビリルビン増加、背部痛及び四肢痛各 2 例 (0.8%) であった。このうち、本剤群の発熱性好中球減少症 14 例、貧血 8 例、嘔吐及び好中球減少症各 4 例、肺炎 3 例、腹痛、下痢、疲労、食欲減退及び白血球減少症各 2 例、悪心、全身健康状態低下、肺塞栓症、腹水、イレウス、胆管炎、脱水、血小板減少症、亜イレウス、胆道感染、下気道感染、敗血症性ショック及び尿路感染各 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、本剤群の 55/533 例 (10.3%)、プラセボ群の 36/265 例 (13.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で全身健康状態低下 12 例 (2.3%)、疲労 6 例 (1.1%)、呼吸困難 3 例 (0.6%)、貧血、嘔吐、疼痛、発熱、背部痛、腹水、下痢、イレウス、無力症、高ビリルビン血症、黄疸及び腫瘍疼痛各 2 例 (0.4%)、プラセボ群で血中ビリルビン増加 6 例 (2.3%)、全身健康状態低下及び腹水各 5 例 (1.9%)、食欲減退 4 例 (1.5%)、無力症、腹痛及び肝不全各 3 例 (1.1%)、疲労、呼吸困難、黄疸、腹部膨満、胸水、AST 増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各 2 例 (0.8%) であった。このうち、本剤群の疲労 5 例、下痢 2 例、イ

レウス、嘔吐及び呼吸困難各 1 例、プラセボ群の疲労及び血中ビリルビン増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### (2) 海外第 I 相試験 (TPU-TAS-102-103 試験)

有害事象は 41/44 例 (93.2%) 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 40/44 例 (90.9%) 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. 16.0)	例数 (%)	
	本剤群 44 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	41 (93.2)	27 (61.4)
血液及びリンパ系障害		
貧血	15 (34.1)	10 (22.7)
好中球減少症	23 (52.3)	15 (34.1)
胃腸障害		
下痢	11 (25.0)	0
悪心	20 (45.5)	0
嘔吐	15 (34.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	12 (27.3)	1 (2.3)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	9 (20.5)	0

重篤な有害事象は、13/44 例 (29.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱 3 例 (6.8%)、貧血 2 例 (4.5%)、下腹部痛、大腸炎、胃潰瘍、下痢、菌血症、心房細動、好中球減少症、腸閉塞、発熱性好中球減少症、胸痛、腹水、骨盤痛、腹痛、小腸閉塞及び上部消化管出血各 1 例 (2.3%) であった。このうち、好中球減少症、下痢、大腸炎、発熱性好中球減少症、貧血及び腹痛各 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、2/44 例 (4.5%) 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、腹水、発熱及び胸水各 1 例 (2.3%) であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

### (3) 国内第 I 相試験 (TAS102-J002 試験)

有害事象は 25mg/m<sup>2</sup> 群 7/7 例 (100%) 及び 30mg/m<sup>2</sup> 群 3/3 例 (100%) 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 7/7 例 (100%) 及び 3/3 例 (100%) であった。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。

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 15.1)	例数 (%)			
	25mg/m <sup>2</sup> 群 7 例		30mg/m <sup>2</sup> 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7 (100)	7 (100)	3 (100)	3 (100)
血液及びリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (66.7)	2 (66.7)
胃腸障害				
腹痛	2 (28.6)	0	2 (66.7)	0
便秘	3 (42.9)	0	1 (33.3)	0
下痢	6 (85.7)	0	2 (66.7)	0
悪心	5 (71.4)	0	2 (66.7)	0
嘔吐	2 (28.6)	0	2 (66.7)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 15.1)	例数 (%)			
	25mg/m <sup>2</sup> 群		30mg/m <sup>2</sup> 群	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>				
倦怠感	5 (71.4)	0	3 (100)	0
発熱	1 (14.3)	0	2 (66.7)	0
<b>臨床検査</b>				
ALT 増加	3 (42.9)	0	0	0
AST 増加	3 (42.9)	0	0	0
血中アルブミン減少	4 (57.1)	0	1 (33.3)	0
ヘマトクリット減少	6 (85.7)	0	2 (66.7)	0
ヘモグロビン減少	6 (85.7)	0	2 (66.7)	2 (66.7)
リンパ球数減少	6 (85.7)	0	2 (66.7)	0
好中球数減少	7 (100)	0	3 (100)	3 (100)
血小板数減少	4 (57.1)	0	3 (100)	1 (33.3)
総タンパク減少	3 (42.9)	0	0	0
赤血球数減少	6 (85.7)	0	2 (66.7)	0
白血球数減少	7 (100)	0	3 (100)	3 (100)
血中 ALP 増加	3 (42.9)	0	1 (33.3)	0
<b>代謝及び栄養障害</b>				
食欲減退	6 (85.7)	0	3 (100)	0
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>				
脱毛症	4 (57.1)	0	2 (66.7)	0

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、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、25mg/m<sup>2</sup> 群の 1/7 例 (14.3%)、30mg/m<sup>2</sup> 群の 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、25mg/m<sup>2</sup> 群で腹水及び血中ビリルビン増加各 1 例 (14.3%)、30mg/m<sup>2</sup> 群で下痢及び発熱性好中球減少症各 1 例 (33.3%) であった。このうち、30mg/m<sup>2</sup> 群の下痢及び発熱性好中球減少症各 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認められなかった。

#### (4) 海外第 I 相試験 (TPU-TAS-102-101 試験)

有害事象はコホート 1 (30mg/m<sup>2</sup>) 3/3 例 (100%)、コホート 2 (35mg/m<sup>2</sup>) 9/9 例 (100%) 及び拡大コホート (35mg/m<sup>2</sup>) 15/15 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 2/3 例 (66.7%)、9/9 例 (100%) 及び 15/15 例 (100%) であった。いずれかのコホートで発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

##### いざれかのコホートで発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 14.0)	例数 (%)					
	コホート 1		コホート 2		拡大コホート	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
<b>全有害事象</b>	3 (100.0)	2 (66.7)	9 (100)	9 (100)	15 (100)	12 (80.0)
<b>血液及びリンパ系障害</b>						
貧血	0	0	2 (22.2)	0	9 (60.0)	6 (40.0)
好中球減少症	2 (66.7)	2 (66.7)	7 (77.8)	6 (66.7)	12 (80.0)	11 (73.3)
<b>胃腸障害</b>						
下痢	0	0	4 (44.4)	0	6 (40.0)	1 (6.7)
悪心	2 (66.7)	0	6 (66.7)	1 (11.1)	5 (33.3)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	4 (44.4)	1 (11.1)	7 (46.7)	0
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>						

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver. 14.0)	例数 (%)					
	コホート 1 3 例		コホート 2 9 例		拡大コホート 15 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
疲労	1 (33.3)	0	4 (44.4)	0	11 (73.3)	0
発熱	2 (66.7)	0	1 (11.1)	0	1 (6.7)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	0	0	2 (22.2)	0	8 (53.3)	0
呼吸器、胸郭及び縫隔障害						
咳嗽	2 (66.7)	0	1 (11.1)	0	2 (13.3)	0

重篤な有害事象は、コホート 2 の 3/9 例 (33.3%)、拡大コホートの 3/15 例 (20.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート 2 で腹痛、胆管狭窄、脳新生物及び頭痛各 1 例 (11.1%)、拡大コホートで好中球減少症 2 例 (13.3%)、貧血、医療機器関連感染、発熱性好中球減少症、水分過負荷、低ナトリウム血症、血小板数減少、原発性異型肺炎、敗血症性ショック及びブドウ球菌感染各 1 例 (6.7%) であった。このうち、拡大コホートの好中球減少症 2 例、医療機器関連感染、発熱性好中球減少症、原発性異型肺炎、血小板数減少及び貧血各 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、コホート 2 の 1/9 例 (11.1%)、拡大コホートの 1/15 例 (6.7%) 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、コホート 2 で胆管狭窄 1 例 (11.1%)、拡大コホートで下痢 1 例 (6.7%) であった。このうち、拡大コホートの下痢 1 例は、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 (TPU-TAS-102-102 試験)

有害事象は 43/44 例 (97.7%) 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 39/44 例 (88.6%) 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. 16.0)	例数 (%)	
	本剤群 44 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	43 (97.7)	35 (79.5)
血液及びリンパ系障害		
貧血	13 (29.5)	9 (20.5)
胃腸障害		
便秘	10 (22.7)	0
下痢	12 (27.3)	0
恶心	23 (52.3)	4 (9.1)
嘔吐	16 (36.4)	2 (4.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	22 (50.0)	3 (6.8)
臨床検査		
好中球数減少	17 (38.6)	10 (22.7)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	11 (25.0)	8 (18.2)
	17 (38.6)	8 (18.2)
	10 (22.7)	2 (4.5)

重篤な有害事象は、15/44 例 (34.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、脱水、食欲減退、恶心及び嘔吐各 2 例 (4.5%)、低カリウム血症、呼吸困難、発熱、好中球減少症、胆管閉塞、好中球数減少、白血球減少症、高ビリルビン血症、汎血球減少症、腫瘍疼痛、胆管炎、出血性ショック、中枢神経系転移、小腸閉塞、肺塞栓症、上部消化管出血、白血球数減少、胸水、発熱性好中球減少症、便秘、疲労、インフルエンザ様疾患、血便排

泄、深部静脈血栓症及び精神状態変化各 1 例（2.3%）であった。このうち、食欲減退及び脱水各 2 例、汎血球減少症、白血球数減少、恶心、好中球減少症、発熱性好中球減少症、疲労、好中球数減少、便秘、嘔吐、低カリウム血症及び白血球減少症各 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、9/44 例（20.5%）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（4.5%）、汎血球減少症、腹水、便秘、胃腸管閉塞、恶心、嘔吐、顔面浮腫、高ビリルビン血症、膀胱炎、血中クレアチニン増加、食欲減退、脱水、高カルシウム血症、腫瘍疼痛、精神状態変化、尿路痛及び胸水各 1 例（2.3%）であった。このうち、汎血球減少症、便秘、恶心、嘔吐、疲労、食欲減退及び脱水 1 例は、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（TPU-TAS-102-104 試験）

有害事象は 42/46 例（91.3%）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 25/46 例（54.3%）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. 16.0)	例数 (%)	
	本剤群 46 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	42 (91.3)	24 (52.2)
血液及びリンパ系障害		
貧血	11 (23.9)	3 (6.5)
好中球減少症	11 (23.9)	9 (19.6)
胃腸障害		
恶心	16 (34.8)	1 (2.2)
嘔吐	11 (23.9)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	12 (26.1)	0

重篤な有害事象は、12/46 例（26.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、腹痛 3 例（6.5%）、急性腎不全 2 例（4.3%）、脳血管発作、小腸閉塞、出血性腸炎、気胸、中枢神経系転移、肺塞栓症、肝不全、胃腸出血、恶心及び血液量減少症各 1 例（2.2%）であった。このうち、出血性腸炎 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、10/46 例（21.7%）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、高ビリルビン血症及び急性腎不全各 2 例（4.3%）、胃腸出血、恶心、疲労、健忘、肺臓炎及び肺塞栓症各 1 例（2.2%）であった。このうち、疲労及び肺臓炎各 1 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

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、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機

関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- 一部の被験者が選択基準（総血清ビリルビン値 $\leq 1.5\text{mg/dL}$ ）を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた。
- 治験実施計画書からの逸脱（次サイクル投与開始基準の不遵守）が認められた。

治験依頼者

- 一部の被験者が選択基準（総血清ビリルビン値 $\leq 1.5\text{mg/dL}$ ）を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた件に関し、モニタリングで適切な時期に把握していなかった。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、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は示され、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、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る。また、機構は効能・効果等については、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 27 年 2 月 12 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 26 年 9 月 29 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）有効性について

機構は、審査報告（1）の「II. 3. (iii) <審査の概略> (1) 有効性について」の項における検討の結果、2 レジメン以上の化学療法歴を有し、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン塩酸塩、オキサリプラチン及びベバシズマブ（遺伝子組換え）並びに腫瘍組織における Kirsten ラット肉腫 2 ウイルス癌遺伝子ホモログ（KRAS）遺伝子が野生型の患者の場合はセツキシマブ（遺伝子組換え）又はパニツムマブ（遺伝子組換え）に不応又は不耐な遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者（以下、「標準的化学療法に不応又は不耐な遠隔転移を有する結腸・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、以下、「301 試験」）において、プラセボ群と比較してロンサーフ配合錠 T15 及び同配合錠 T20（以下、「本剤」）群で、主要評価項目とされた全生存期間の延長が検証されたことから、当該患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

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。

#### （2）安全性について

機構は、審査報告（1）の「II. 3. (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、標準的化学療法に不応又は不耐な遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者に対する本剤投与時に注意を要する有害事象は、初回承認時において注意が必要と判断された事象であり、本剤の使用にあたっては、初回承認時と同様に、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、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、本剤は標準的化学療法に不応又は不耐な遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者において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）臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「II. 3. (iii) <審査の概略> (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、301 試験に組み入れられた患者の前治療の内容を情報提供とともに、以下の旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起した上で、現在の効能・効果である「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）」から「（標準的な治療が困難な場合に限る）」を削除することは可能であると判断した。

＜効能・効果に関する使用上の注意＞

- 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、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関する使用上の注意の項目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。

**(4) 医薬品リスク管理計画（案）について**

申請者は、現在、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者（標準的な治療が困難な場合に限る）を対象とした製造販売後調査を実施中であり、以下の理由から、当該調査の重点調査項目を追加又は変更する必要はないと考える旨を説明している。

- 301 試験において認められた有害事象について、プラセボ群と比較して本剤群において発現率が高い事象が認められたものの、当該事象は、本剤投与により認められる既知の事象であったこと。
- 初回承認時（TAS102-J001 試験及び TAS102-J003 試験）と比較して 301 試験の本剤群で発現率が高い有害事象が認められたものの、下記の点を考慮すると、新たな注意を要する事象ではないと考えること。
  - 当該事象のうち、咳嗽以外の事象については、本剤投与により認められる既知の事象であったこと。
  - 咳嗽については、301 試験において、プラセボ群と比較して本剤群での発現率が低い事象であったことから、新たに注意を要する事象ではないと考えること。
- 301 試験では、重度の腎機能障害患者及び中等度又は重度の肝機能障害患者は組み入れられておらず、当該患者に対する本剤の安全性情報は得られていないことから、腎又は肝機能障害が本剤投与による安全性に及ぼす影響について、製造販売後調査により、引き続き検討する必要があると考えること。

機構は、申請者の説明を了承し、現在実施中の製造販売後調査について、調査対象を治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に変更した上で、当該調査を継続することで差し支えないと判断した。また、医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化活動の概要についても現行の内容（下表参照）を継続することが適切と判断した。

**医薬品リスク管理計画（案）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"> <li>• 骨髄抑制</li> <li>• 感染症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• イレウス</li> <li>• 心臓障害</li> <li>• 間質性肺疾患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 腎機能障害患者への投与</li> <li>• 肝機能障害患者への投与</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用実態下における有効性（使用成績調査）</li> </ul>		

**医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用成績調査（計画の骨子（案）は下表参照）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 誤投与防止の方策</li> </ul>

### 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
主な調査項目	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 上記以外の主な調査項目：患者背景、本剤の使用状況、併用薬、有害事象（臨床検査値の変動も含む）等

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。

### III. 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平成 34 年 3 月 23 日（残余期間）までとすることが適当であると判断する。

〔効能・効果〕（取消線部削除）  
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〕（変更なし）  
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<sup>2</sup>/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 <sup>2</sup> )	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〕  
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〔警 告〕（変更なし）  
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・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] (変更なし)

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・効果に関する使用上の注意] (取消線部削除、下線部追加)

1. 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としての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・用量に関する使用上の注意] (変更なし)

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 (FTD) の C<sub>max</sub> 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。  
(1) 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 <sup>3</sup> 以上	1,000/mm <sup>3</sup> 未満
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上	50,000/mm <sup>3</sup> 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。)

- (2) 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 <sup>3</sup> 未満
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満

4. 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。