

審査報告書

令和元年7月17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] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成30年8月17日
[剤形・含量] ①1錠中にトリフルリジン 15 mg 及びチピラシル塩酸塩 7.065 mg を含有する錠剤、
②1錠中にトリフルリジン 20 mg 及びチピラシル塩酸塩 9.42 mg 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] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

(下線部追加)

[用法及び用量]

通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合わせて次の基準量とし(トリフルリジンとして約35 mg/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	35 mg/回 (70 mg/日)
1.07 以上～1.23 未満	40 mg/回 (80 mg/日)
1.23 以上～1.38 未満	45 mg/回 (90 mg/日)
1.38 以上～1.53 未満	50 mg/回 (100 mg/日)
1.53 以上～1.69 未満	55 mg/回 (110 mg/日)
1.69 以上～1.84 未満	60 mg/回 (120 mg/日)
1.84 以上～1.99 未満	65 mg/回 (130 mg/日)
1.99 以上～2.15 未満	70 mg/回 (140 mg/日)
2.15 以上	75 mg/回 (150 mg/日)

(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)

令和元年 6 月 5 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

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] 大鵬薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 8 月 17 日
- [剤形・含量] ①1錠中にトリフルリジン 15 mg 及びチピラシル塩酸塩 7.065 mg を含有する錠剤、②1錠中にトリフルリジン 20 mg 及びチピラシル塩酸塩 9.42 mg を含有する錠剤
- [申請時の効能・効果] 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
治癒切除不能な進行・再発の胃癌

(下線部追加)

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

(変更なし)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 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	12
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	13

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本剤は、ウィスコンシン大学の Heidelberg 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と、申請者により創製されたトリフルリジンの代謝酵素であるチミジンホスホリラーゼを阻害するチピラシル塩酸塩を、2:1 のモル比で含有する配合剤である。チピラシル塩酸塩を配合することでトリフルリジンの血漿中薬物が維持され、トリフルリジンが DNA に取り込まれることにより、腫瘍の増殖が抑制されると考えられている。

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、2015年3月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に効能・効果が変更されている。

1.2 開発の経緯等

胃癌に対する本剤の臨床開発として、申請者により、2つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（302試験）が2016年2月から実施された。

米国及びEUでは、302試験を主要な試験成績として、それぞれ2018年8月及び10月に承認申請が行われ、米国では2019年2月に「LONSURF is indicated for the treatment of adult patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma previously treated with at least two prior lines of chemotherapy that included a fluoropyrimidine, a platinum, either a taxane or irinotecan, and if appropriate, HER2/neu-targeted therapy.」を効能・効果として承認され、EUでは現在審査中である。

なお、2019年4月時点において、本剤は、胃癌に関する効能・効果にて、米国においてのみ承認されている。

本邦においては、申請者により、302試験への患者の組入れが2016年2月から開始された。

今般、302試験を主要な試験成績として、本剤の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 1 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	302	Ⅲ	2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌	507 ①337 ②170	28 日間を 1 コースとして、①本剤（トリフルリジンとして 1 回 35 mg/m ² ）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

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：302 試験<2016 年 2 月～実施中 [データカットオフ日： ■■■年■■■月■■■日、■■■年■■■月■■■日（OS のみ）]>）

2 つ以上の化学療法歴¹⁾を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌²⁾患者（目標症例数：500 例）を対象に、本剤とプラセボ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 17 の国又は地域、110 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 コースとして、本剤（トリフルリジンとして 1 回 35 mg/m²）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、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 507 例（本剤群 337 例、プラセボ群 170 例。うち、日本人患者は本剤群 46 例、プラセボ群 27 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、治験薬が投与されなかった 4 例（本剤群 2 例、プラセボ群 2 例）を除く 503 例（本剤群 335 例、プラセボ群 168 例。うち、日本人患者は本剤群 46 例、プラセボ群 27 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は OS とされた。また、有益性及び無益性の評価を目的とした中間解析が計画され、192 件（目標イベント数 384 件の半数）のイベントが観察された時点で実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、OS の最終解析（■■■年■■■月■■■日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

¹⁾ フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤、並びにタキサン系抗悪性腫瘍剤又はイリノテカンを含む化学療法歴を有する患者が組み入れられた。

²⁾ AJCC の病期分類（2010 年第 7 版）の定義による食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5 cm 以内に位置する腺癌）も組み入れ可能とされた。

表2 OSの最終解析結果 (ITT 集団、■■■年■■月■■日データカットオフ)

	本剤群	プラセボ群
例数	337	170
イベント数 (%)	244 (72.4)	140 (82.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.7 [4.8, 6.2]	3.6 [3.1, 4.1]
ハザード比 [95%CI] *1		0.69 [0.56, 0.85]
p 値 (片側) *2		0.0003

*1: 地域 (日本、日本以外)、ECOG PS (0、1)、ラムシルマブの治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 回帰、
 *2: 地域 (日本、日本以外)、ECOG PS (0、1)、ラムシルマブの治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.0215

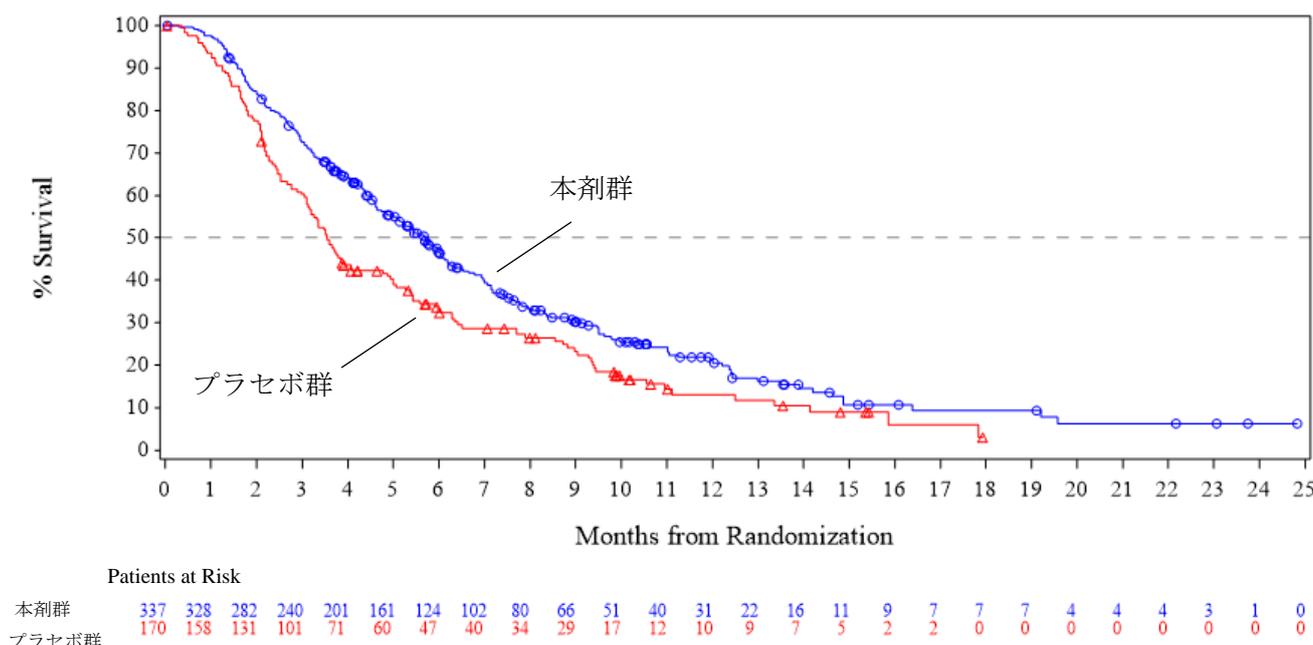


図1 OSの最終解析時のKaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、■■■年■■月■■日データカットオフ)

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 62/335 例 (18.5%)、プラセボ群 42/168 例 (25.0%) に認められた。疾患進行による死亡 (本剤群 47 例、プラセボ群 40 例) 以外の死因は、本剤群で敗血症性ショック 3 例、急性冠動脈症候群及び肺塞栓症各 2 例、腸敗血症、全身健康状態低下、臓器不全、脳出血、一過性脳虚血発作、肺炎、胃腸出血及び心肺停止各 1 例、プラセボ群で細菌性腹膜炎及び中毒性肝炎各 1 例であり、うち、本剤群の敗血症性ショック及び心肺停止各 1 例、プラセボ群の中毒性肝炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者における死亡 (本剤群 3 例、プラセボ群 2 例) の死因はいずれも疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された)。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、提出された 302 試験の全体集団を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について (平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成

30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号)等に基づき、全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討した。

機構は、以下に示す検討の結果、2つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して、本剤の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 対照群の設定、有効性の評価項目及び評価結果について

302試験の計画時におけるNCCNガイドライン(v.3.2015)等において302試験の対象患者に対する標準的な治療は確立していなかったことから、302試験の対照群としてプラセボが設定され、主要評価項目とされたOSについて、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された(7.1.1.1参照)。

また、302試験の日本人集団におけるOSの最終解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表3及び図2のとおりであった。

表3 日本人集団におけるOSの最終解析結果 (■■■■年■■月■■日データカットオフ)

	本剤群	プラセボ群
例数	46	27
イベント数 (%)	38 (82.6)	25 (92.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.3 [5.0, 9.0]	5.9 [3.6, 9.3]
ハザード比 [95%CI] *	0.77 [0.46, 1.30]	

*: ECOG PS (0, 1) 及びラムシルマブの治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別Cox回帰

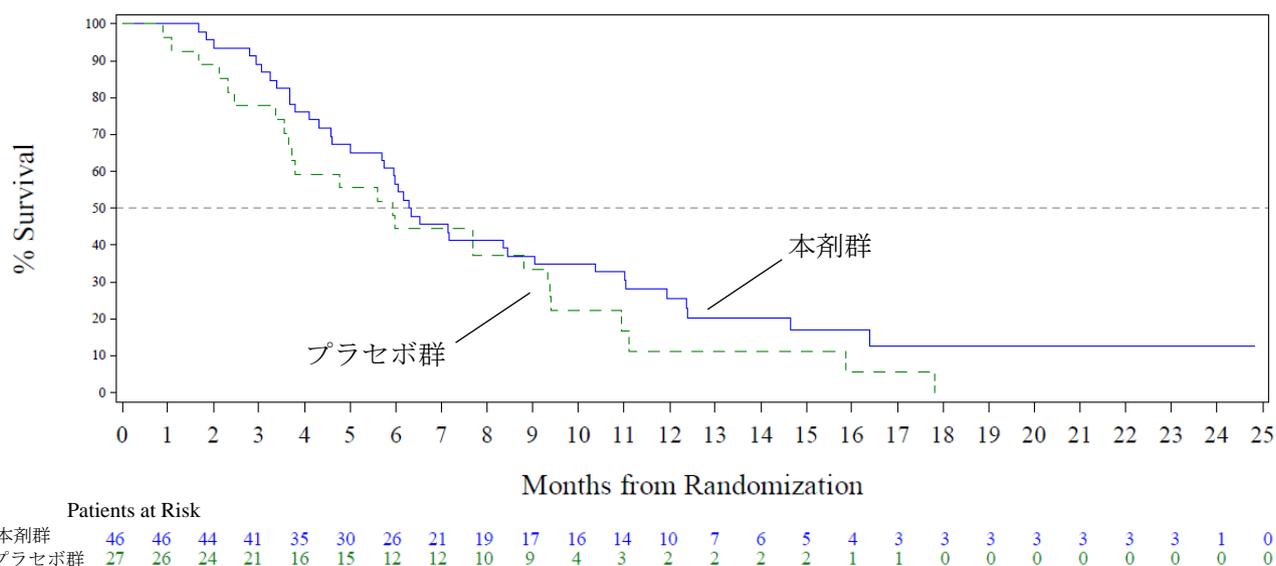


図2 日本人集団におけるOSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (■■■■年■■月■■日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、302試験の対象とされた2つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して、本剤の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされたOSについて、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示されたこと。
- 302試験における日本人例数は限られており、302試験の日本人集団の結果を基に日本人患者における本剤の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められていないこと。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.2 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、以下に示す検討の結果、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に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」等参照））であり、本剤の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本剤の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、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、胃癌患者においても本剤は忍容可能であると判断した。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、302試験において認められた本剤の安全性情報を基に、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。

302試験における安全性の概要は、表4のとおりであった。

表4 安全性の概要（302試験）

	例数（%）	
	本剤群 335例	プラセボ群 168例
全有害事象	326（97.3）	157（93.5）
Grade 3以上の有害事象	267（79.7）	97（57.7）
死亡に至った有害事象	45（13.4）	19（11.3）
重篤な有害事象	143（42.7）	70（41.7）
投与中止に至った有害事象	43（12.8）	28（16.7）
休薬に至った有害事象	193（57.6）	37（22.0）
減量に至った有害事象	36（10.7）	2（1.2）

プラセボ群と比較して本剤群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、貧血（本剤群：149例（44.5%）、プラセボ群：32例（19.0%）、以下、同順）、好中球減少症（129例（38.5%）、6例（3.6%））、悪心（124例（37.0%）、53例（31.5%））、疲労（89例（26.6%）、35例（20.8%））、下痢（76例（22.7%）、24例（14.3%））、白血球減少症（57例（17.0%）、3例（1.8%））、好中球数減少（51例（15.2%）、1例（0.6%））、血小板減少症（33例（9.9%）、2例（1.2%））及び白血球数減少（23例（6.9%）、0例）であった。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Grade3以上の有害事象は、好中球減少症（78例（23.3%）、0例）、貧血（63例（18.8%）、13例（7.7%））、好中球数減少（38例（11.3%）、0例）、食欲減退（29例（8.7%）、11例（6.5%））、白血球減少症（23例（6.9%）、0例）、白血球数減少（9例（2.7%）、0例）、血小板減少症（7例（2.1%）、0例）及び汎血球減少症（7例（2.1%）、0例）、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、嘔吐（9例（2.7%）、1例（0.6%））及び汎血球減少症（7例（2.1%）、0例）、発現率が2%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球減少症（85例（25.4%）、0例）、好中球数減少（39例（11.6%）、1例（0.6%））、貧血（27例（8.1%）、3例（1.8%））、白血球減少症（16例（4.8%）、0例）、悪心（15例（4.5%）、4例（2.4%））、嘔吐（11例（3.3%）、1例（0.6%））及び血小板減少症（8例（2.4%）、0例）、発現率が2%以上高かった減量に至った有害事象は、好中球減少症（12例（3.6%）、0

例) 及び貧血 (7 例 (2.1%)、0 例) であり、発現率が 2% 以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、胃癌 (302 試験) と、既承認の治癒切除不能な進行・再発の CRC (301 試験) との間での本剤の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

302 試験及び 301 試験の本剤群における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

表5 胃癌患者及びCRC患者における安全性の概要

	例数 (%)	
	胃癌	CRC
	302 試験 335 例	301 試験 533 例
全有害事象	326 (97.3)	524 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	267 (79.7)	370 (69.4)
死亡に至った有害事象	45 (13.4)	17 (3.2)
重篤な有害事象	143 (42.7)	158 (29.6)
投与中止に至った有害事象	43 (12.8)	55 (10.3)
休薬に至った有害事象	193 (57.6)	289 (54.2)
減量に至った有害事象	36 (10.7)	72 (13.5)

CRC 患者と比較して胃癌患者で発現率が 10% 以上高かった全 Grade の有害事象は、白血球減少症 (胃癌 : 57 例 (17.0%)、CRC : 29 例 (5.4%)、以下、同順) であった。CRC 患者と比較して胃癌患者で発現率が 3% 以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少症 (23 例 (6.9%)、13 例 (2.4%))、好中球減少症 (78 例 (23.3%)、107 例 (20.1%))、食欲減退 (29 例 (8.7%)、19 例 (3.6%))、疲労 (23 例 (6.9%)、21 例 (3.9%)) 及び全身健康状態低下 (22 例 (6.6%)、18 例 (3.4%))、発現率が 3% 以上高かった死亡に至った有害事象は、全身健康状態低下 (17 例 (5.1%)、6 例 (1.1%))、発現率が 3% 以上高かった重篤な有害事象は、全身健康状態低下 (21 例 (6.3%)、15 例 (2.8%))、発現率が 3% 以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (85 例 (25.4%)、104 例 (19.5%))、貧血 (27 例 (8.1%)、22 例 (4.1%))、白血球減少症 (16 例 (4.8%)、4 例 (0.8%)) 及び悪心 (15 例 (4.5%)、8 例 (1.5%)) であり、発現率が 3% 以上高かった投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

なお、治癒切除不能な進行・再発の日本人 CRC 患者を対象として実施した製造販売後調査においても、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

302 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かった有害事象及び CRC 患者と比較して胃癌患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本剤の既知の有害事象であったことを考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、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、胃癌患者においても本剤は忍容可能と判断した。

7.R.2.2 安全性の国内外差について

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。

302 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表 6 のとおりであった。

表 6 国内外の安全性の概要 (302 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 46 例	外国人患者 289 例
全有害事象	46 (100)	280 (96.9)
Grade 3 以上の有害事象	37 (80.4)	230 (79.6)
死亡に至った有害事象	3 (6.5)	42 (14.5)
重篤な有害事象	17 (37.0)	126 (43.6)
投与中止に至った有害事象	1 (2.2)	42 (14.5)
休薬に至った有害事象	31 (67.4)	162 (56.1)
減量に至った有害事象	7 (15.2)	29 (10.0)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、食欲減退（日本人患者：30 例（65.2%）、外国人患者：85 例（29.4%）、以下、同順）、好中球数減少（25 例（54.3%）、26 例（9.0%））、白血球数減少（10 例（21.7%）、13 例（4.5%））、倦怠感（9 例（19.6%）、0 例）及び発熱（8 例（17.4%）、17 例（5.9%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（20 例（43.5%）、18 例（6.2%））、貧血（19 例（41.3%）、44 例（15.2%））、食欲減退（9 例（19.6%）、20 例（6.9%））、白血球数減少（3 例（6.5%）、6 例（2.1%））、発熱性好中球減少症（3 例（6.5%）、3 例（1.0%））及び血小板数減少（2 例（4.3%）、2 例（0.7%））、発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、食欲減退（8 例（17.4%）、3 例（1.0%））及び発熱性好中球減少症（2 例（4.3%）、2 例（0.7%））、発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球数減少（21 例（45.7%）、18 例（6.2%））、悪心（4 例（8.7%）、11 例（3.8%））、食欲減退（4 例（8.7%）、3 例（1.0%））及び倦怠感（2 例（4.3%）、2 例（0.7%））であり、発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の胃癌患者に対して本剤が投与された患者数は限られていることから、本剤の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本剤の既知の有害事象であったこと等を考慮すると、本剤の休薬・減量・投与中止等の適切な対応により、日本人の胃癌患者においても本剤は忍容可能と判断した。

7.R.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・再発の胃癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連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。
- 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。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本剤の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と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。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.3.1 本剤の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、胃癌に対する本剤に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.1.2019) :
2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して、本剤の投与が推奨される。
- Pan-Asian adopted ESMO Clinical Practice Guidelines (Ann Oncol 2019; 30: 19-33) :
本剤は治癒切除不能な進行・再発の胃癌の三次治療以降の治療選択肢の一つである。

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のよう説明している。

本剤は、302 試験において臨床的有用性が示されたことから、302 試験の対象とされた、2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌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、術後補助療法としての本剤の有効性及び安全性を検討した臨床成績は得られていないことから、術後補助療法における本剤の投与は推奨できないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に 302 試験の対象とされた患者の前治療歴を記載し、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した上で、本剤の申請効能・効果を「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定した。

- 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、適応患者の選択を行うこと。

なお、302 試験と同様の対象で実施された臨床試験において OS の延長が検証されたニボルマブ（「平成 29 年 8 月 22 日付け審査報告書 オブジーゴ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）と本剤との使分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点では不明であり、それぞれの薬剤の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、302 試験の対象患者は 2 つ以上の化学療法歴を有する患者であり、化学療法歴のない又は 1 つの化学療法歴を有する患者は含まれていなかったことを考慮すると、少なくとも本剤の投与対象ががん化学療法後に増悪した患者である旨に関しては効能・効果において明確にする必要があると判断した。

以上より、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した上で、本剤の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と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。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

なお、「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に理解した上で、適応患者の選択を行う必要がある旨については、特記して注意喚起すべき内容はないことから、設定する必要はないと判断した。

7.R.4 用法・用量について

既承認と同様の用法・用量及び副作用発現時の用量調節基準が設定された302試験において本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本申請においても既承認と同一の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意が設定されていた。

機構は、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することは可能と判断した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本申請において、新たに特定された安全性上の懸念はなく、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者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、承認取得後直ちに実施する必要はない旨を説明している。

- 302 試験における本剤投与時の安全性プロファイルと既承認の効能・効果で認められた本剤投与時の安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められなかったこと（7.R.2 参照）。
- 既承認の効能・効果である治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象に、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が実施され、日本人における本剤の安全性情報は一定程度収集されていること。また、当該調査の結果、新たな安全性上の懸念は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 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「7.1 評価資料」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。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）

有害事象は、本剤群で 326/335 例（97.3%）、プラセボ群で 157/168 例（93.5%）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、本剤群で 271/335 例（80.9%）、プラセボ群で 95/168 例（56.5%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 7 のとおりであった。

表7 いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)			
	本剤群 335 例		プラセボ群 168 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	326 (97.3)	267 (79.7)	157 (93.5)	97 (57.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	149 (44.5)	63 (18.8)	32 (19.0)	13 (7.7)
好中球減少症	129 (38.5)	78 (23.3)	6 (3.6)	0
胃腸障害				
悪心	124 (37.0)	10 (3.0)	53 (31.5)	5 (3.0)
嘔吐	83 (24.8)	12 (3.6)	34 (20.2)	3 (1.8)
下痢	76 (22.7)	9 (2.7)	24 (14.3)	3 (1.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	89 (26.6)	23 (6.9)	35 (20.8)	10 (6.0)
無力症	65 (19.4)	16 (4.8)	40 (23.8)	11 (6.5)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	115 (34.3)	29 (8.7)	52 (31.0)	11 (6.5)

重篤な有害事象は、本剤群で 143/335 例 (42.7%)、プラセボ群で 70/168 例 (41.7%) に認められた。各群で 3 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 21 例 (6.3%)、貧血 13 例 (3.9%)、食欲減退 11 例 (3.3%)、嘔吐 9 例 (2.7%)、腹痛 8 例 (2.4%)、汎血球減少症 7 例 (2.1%)、下痢及び嘔下障害各 6 例 (1.8%)、胸水及び肺塞栓症各 5 例 (1.5%)、発熱性好中球減少症、好中球減少症、胃腸出血、腸閉塞、好中球減少性敗血症、肺炎及び呼吸困難各 4 例 (1.2%)、腹水、胃出血、吐血、小腸閉塞及び敗血症性ショック各 3 例 (0.9%)、プラセボ群で全身健康状態低下 15 例 (8.9%)、腹水 7 例 (4.2%)、腹痛 6 例 (3.6%)、貧血及び食欲減退各 4 例 (2.4%)、腸閉塞、胃出血、無力症及び背部痛各 3 例 (1.8%) であった。このうち、本剤群の汎血球減少症 7 例、貧血及び下痢各 6 例、発熱性好中球減少症、好中球減少症及び好中球減少性敗血症各 4 例、嘔吐及び食欲減退各 2 例、胃出血、胃腸出血及び全身健康状態低下各 1 例、プラセボ群の貧血 2 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 43/335 例 (12.8%)、プラセボ群 28/168 例 (16.7%) 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 4 例 (1.2%)、血小板減少症 3 例 (0.9%)、嘔下障害、悪心、嘔吐、下痢、上腹部痛、疲労、好中球減少性敗血症、血中ビリルビン増加、食欲減退、悪液質及び肺塞栓症各 2 例 (0.6%)、プラセボ群で全身健康状態低下 4 例 (2.4%)、倦怠感及び食欲減退各 3 例 (1.8%)、悪心、嘔吐、腹水及び無力症各 2 例 (1.2%) であった。このうち、本剤群の血小板減少症 3 例、悪心、下痢及び好中球減少性敗血症各 2 例、疲労、全身健康状態低下及び食欲減退各 1 例、プラセボ群の嘔吐 2 例、悪心 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 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

- 治験実施計画書からの逸脱（次サイクルの投与開始基準の不遵守）

治験依頼者

- 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていない

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃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考える。本剤は、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃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られる。また、機構は、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 7 月 16 日

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] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 8 月 17 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (302 試験) において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示されたことから、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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象(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)であると判断した。

また、機構は、本剤の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、胃癌患者においても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。

1.3 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「7.R.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、

効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本剤の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定することが適切であると判断した。

<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。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、既承認のCRCと同一の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に指示された。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量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。

<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35 mg/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。

<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(FTD)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。
- 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について。
- 本剤50 mg/日を投与する場合は、朝食後に20 mgを、夕食後に30 mgを投与する。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 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、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本剤の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

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（案）について、表 8 に示す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、並びに表 9 に示す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。なお、安全性検討事項の重要な不足情報に設定されていた「肝機能障害患者への投与」については、CRC 患者を対象とした使用成績調査において肝機能障害の有無及び程度別の有害事象の発現状況に特段の差異は認められなかったこと等を踏まえ、重要な不足情報から削除することは可能と判断した。

表 8 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"> 骨髄抑制 感染症 	<ul style="list-style-type: none"> 間質性肺疾患 イレウス 心臓障害 	<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		
使用実態下における進行・再発の CRC に対する有効性		
取消線：今般削除する安全性検討事項		

表 9 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、有効性に関する調査・試験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
該当なし	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 誤投与防止の方策

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・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。なお、再審査期間は残余期間（令和 4 年 3 月 23 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

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

[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] (下線部追加、取消線部削除)

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~~女性

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

1. 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。
2. 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。
3. 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌においては、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。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (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_{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。
 - (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」まで回復を待つて投与を再開する。

	投与開始基準 投与再開基準	休薬基準
血色素量	8.0 g/dL 以上	7.0 g/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	1.5 mg/dL 以下	2.0 mg/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	1.5 mg/dL 以下	1.5 mg/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 10 mg/日単位で減量する。ただし、最低投与量は 30 mg/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

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AJCC	American Joint Committee on Cancer	米国癌合同委員会
BID	bis in die	1日2回
CI	confidence interval	信頼区間
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ITT	intent-to-treat	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer	
OS	overall survival	全生存期間
PS	performance status	パフォーマンスステータス
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
イリノテカン		イリノテカン塩酸塩水和物
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		胃癌治療ガイドライン 2018年1月改訂 第5版 日本胃癌学会編
301 試験		TPU-TAS-102-301 試験
302 試験		TO-TAS-102-302 試験
ニボルマブ		ニボルマブ (遺伝子組換え)
本剤		トリフルリジンとチピラシル塩酸塩との配合剤
ラムシルマブ		ラムシルマブ (遺伝子組換え)