

再審査報告書の修正表

[販 売 名] ロンサーフ配合錠 T15
 ロンサーフ配合錠 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] 令和 4 年 6 月 20 日

令和 5 年 4 月 13 日付の上記品目の再審査報告書について、下記のとおり修正を行う。
この修正による再審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
5	表 8、欄外の※3	<u>「判定不能」及び「判定せず」</u> <u>を除く</u> 症例数の中で、CR+ PR+SD の症例数が占める 割合とした。	全症例数の中で、CR+PR+ SD の症例数が占める割合 とした。

(下線部変更)

以上

再審査報告書

令和5年4月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ロンサーフ配合錠 T15 ロンサーフ配合錠 T20																				
有 効 成 分 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																				
承 認 の 効 能 ・ 効 果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ^{※1} 、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																				
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積 (m²)</th> <th>初回基準量 (トリフルリジン相当量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.07 未満</td> <td>35 mg/回 (70 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.07 以上～1.23 未満</td> <td>40 mg/回 (80 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.23 以上～1.38 未満</td> <td>45 mg/回 (90 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.38 以上～1.53 未満</td> <td>50 mg/回 (100 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.53 以上～1.69 未満</td> <td>55 mg/回 (110 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.69 以上～1.84 未満</td> <td>60 mg/回 (120 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.84 以上～1.99 未満</td> <td>65 mg/回 (130 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>1.99 以上～2.15 未満</td> <td>70 mg/回 (140 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>2.15 以上</td> <td>75 mg/回 (150 mg/日)</td> </tr> </tbody> </table>	体表面積 (m ²)	初回基準量 (トリフルリジン相当量)	1.07 未満	35 mg/回 (70 mg/日)	1.07 以上～1.23 未満	40 mg/回 (80 mg/日)	1.23 以上～1.38 未満	45 mg/回 (90 mg/日)	1.38 以上～1.53 未満	50 mg/回 (100 mg/日)	1.53 以上～1.69 未満	55 mg/回 (110 mg/日)	1.69 以上～1.84 未満	60 mg/回 (120 mg/日)	1.84 以上～1.99 未満	65 mg/回 (130 mg/日)	1.99 以上～2.15 未満	70 mg/回 (140 mg/日)	2.15 以上	75 mg/回 (150 mg/日)
体表面積 (m ²)	初回基準量 (トリフルリジン相当量)																				
1.07 未満	35 mg/回 (70 mg/日)																				
1.07 以上～1.23 未満	40 mg/回 (80 mg/日)																				
1.23 以上～1.38 未満	45 mg/回 (90 mg/日)																				
1.38 以上～1.53 未満	50 mg/回 (100 mg/日)																				
1.53 以上～1.69 未満	55 mg/回 (110 mg/日)																				
1.69 以上～1.84 未満	60 mg/回 (120 mg/日)																				
1.84 以上～1.99 未満	65 mg/回 (130 mg/日)																				
1.99 以上～2.15 未満	70 mg/回 (140 mg/日)																				
2.15 以上	75 mg/回 (150 mg/日)																				
承 認 年 月 日	<ol style="list-style-type: none"> 平成26年3月24日^{※1} 平成27年3月20日(「(標準的な治療が困難な場合に限る)」の削除) 令和元年8月22日(効能・効果「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」の追加) 																				
再 審 査 期 間	<ol style="list-style-type: none"> 8年 1.の残余期間(平成27年3月20日～令和4年3月23日) 1.の残余期間(令和元年8月22日～令和4年3月23日) 																				
承 認 条 件 ^{※2}	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。																				
備 考	<p>^{※1} 初回承認時の効能・効果は、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)であった。</p> <p>^{※2} 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に係る承認条件「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。」について、第III相試験が完了したため、承認事項一部変更承認申請を行い、本剤の効能・効果に対する安全性・有効性は示されたと判断されたことから、承認事項一部変更承認時(平成27年3月20日)に削除された。また、同時に「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」の承認条件が付された。</p>																				

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。)と判断した(別紙参照)。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ロンサーフ配合錠 T15 及び同配合錠 T20 (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、肝機能障害患者への投与については、重要な不足情報から削除され、腎機能障害患者への投与については、重要な不足情報から重要な特定されたリスクに変更された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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 腎機能障害患者への投与 	<ul style="list-style-type: none"> イレウス 間質性肺疾患 心臓障害 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
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進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

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"> 使用成績調査-治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査-治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 	<ul style="list-style-type: none"> 誤投与防止の方策

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下での副作用発現状況（主に骨髄抑制）、及び投与前の腎機能又は肝機能障害の有無別・程度別の副作用発現状況を把握する。
安全性検討事項	骨髄抑制、感染症、腎機能障害患者への投与、肝機能障害患者への投与
有効性に関する検討事項	腫瘍縮小効果判定に関する情報を収集し、使用実態下における有効性を検討する。併せて投与開始 1 年後の症例転帰を調査し、使用実態下における生存期間を算出し、併せて有効性に影響を与える要因も検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者
実施期間	平成 26 年 7 月から平成 30 年 6 月
目標症例数	800 例
観察期間	1 例あたりの標準的な観察期間（使用期間）は、4 コースとする。なお、症例転帰のみ投与 1 年後に再調査する。
実施施設数	211 施設
収集症例数	830 例
安全性解析対象症例数	823 例
有効性解析対象症例数	823 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 誤投与防止の方策の概要

誤投与防止の方策	
目的	医療従事者（医師又は薬剤師）による服薬指導により、本剤の適正な使用を促す。
安全性検討事項	該当なし
具体的な方法	本剤の初回納入時に、医薬情報担当者が医療従事者（医師又は薬剤師）へ適切な服薬を促すために、1日投与量や投与スケジュールを理解し易くする服薬補助資材を活用するように依頼した。初回納入後は、定期的に同様の活動を行った。
実施期間	販売開始日（平成26年5月26日）より継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、使用成績調査における副作用発現状況は、表5のとおりであった。骨髄抑制及び感染症に関しては収集件数も多く、注意すべき副作用であるが、承認時までの国内臨床試験における副作用発現状況と比較し、増加傾向は認められず、また、重要な潜在的リスクについても、発現割合は承認時までの結果を上回ることはなく、本剤の安全性上の懸念となる事項はなかった。以上より、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、新たな懸念はなく、現時点では特段の対応は不要と判断した。なお、腎機能障害患者への投与については、本使用成績調査の完了後に、重要な不足情報から重要な特定されたリスクに変更されたため、本調査では重要な特定されたリスクとしてではなく、重要な不足情報として検討した。

表 5 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	823 例			
	重篤		非重篤	
	発現症例数	発現割合%	発現症例数	発現割合%
安全性検討事項				
重要な特定されたリスク	—		—	
骨髄抑制※1	90	(10.9)	639	(77.6)
感染症※2	12	(1.5)	20	(2.4)
重要な潜在的リスク	—		—	
イレウス※3	1	(0.1)	0	(0)
間質性肺疾患※4	4	(0.5)	0	(0)
心臓障害※5	1	(0.1)	0	(0)

MedDRA/J version 21.0

各リスクの定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

※1：SMQ「無顆粒球症（狭域）」、SMQ「造血障害による2種以上の血球減少症（狭域）」、SMQ「造血障害による赤血球減少症（狭域）」、SMQ「造血障害による白血球減少症（狭域）」、SMQ「造血障害による血小板減少症（狭域）」、PT 貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、正色索性貧血、正色索性正球形貧血又は正球形貧血のいずれかに該当する事象

※2：SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象

※3：SMQ「消化管の閉塞（狭域）」に該当する事象

※4：SMQ「間質性肺疾患（狭域）」又は PT 肺障害のいずれかに該当する事象

※5：SOC「心臓障害」に該当する事象

調査開始時の重要な不足情報について、それぞれの集団の全副作用及び骨髄抑制関連副作用発現状況を検討した結果は表6のとおりであった。腎機能障害の程度別では、全副作用の発現割合に大きな差はなかった。中等度及び重度の腎機能障害ありの患者では、骨髄抑制関連副作用が増える傾向であったが、腎機能障害患者で骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある旨については、既に添付文書にて注意喚起していることから、新たな対応は不要と判断した。なお、

肝機能障害の程度別では、全副作用及び骨髄抑制関連副作用の発現状況に差は認められなかった。

表 6 重要な不足情報に関する副作用及び骨髄抑制関連副作用の発現状況

重要な不足情報※ ¹	対象症例数	全副作用		骨髄抑制関連副作用	
		発現症例数	発現割合%	発現症例数	発現割合%
腎機能障害なし	278	242	87.1	211	75.9
腎機能障害あり（軽度）※ ²	304	269	88.5	244	80.3
腎機能障害あり（中等度）※ ²	221	209	94.6	197	89.1
腎機能障害あり（重度）※ ²	19	17	89.5	17	89.5
肝機能障害なし	504	461	91.5	422	83.7
肝機能障害あり（軽度）※ ³	300	266	88.7	239	79.7
肝機能障害あり（中等度）※ ³	14	8	57.1	6	42.9
肝機能障害あり（重度）※ ³	1	0	0	0	0

※¹ 本調査及び海外臨床薬理試験の結果等を踏まえ、肝機能障害患者への投与は重要な不足情報から削除され、腎機能障害患者への投与は重要な不足情報から重要な特定されたリスクに変更された。

※² 腎機能障害ありは、本剤投与前のクレアチニン値から推定クレアチニンクリアランス値を Cockcroft-Gault 式を用いて算出し、腎機能に関する FDA ガイダンスを基に、軽度（推定クレアチニンクリアランス値 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）、中等度（30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）、重度（30 mL/min 未満）に分類した。

※³ 肝機能障害ありは、軽度（総ビリルビンが施設基準値上限（以下、「ULN」）以下で AST 又は ALT が ULN を超える、若しくは総ビリルビンが ULN を超えるが 1.5 倍以下）、中等度（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍以下）、重度（総ビリルビンが ULN の 3 倍超）に分類した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 439 例 748 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 93 例 118 件、未知の非重篤な副作用は 122 例 162 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 5 件以上の副作用の発現状況は表 7 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも、原疾患、本剤以外の要因、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	210	280	93	118	122	162
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31	32	21	22	10	10
咳嗽	5	5	0	0	5	5
間質性肺疾患	11	11	11	11	0	0
肝胆道系障害	20	20	11	11	9	9
肝機能異常	12	12	4	4	8	8
腎および尿路障害	18	18	14	14	4	4
腎機能障害	5	5	2	2	3	3
急性腎障害	6	6	6	6	0	0

臨床検査	48	79	6	11	42	68
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18	18	2	2	16	16
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24	24	2	2	22	22
C-反応性蛋白増加	7	7	2	2	5	5
血中アルカリホスファターゼ増加	9	9	1	1	8	8

MedDRA/J version 24.1

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて集計した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例 823 例における 1 年生存率は 33.7%であり、生存期間中央値は 8.4 カ月であった。また、腫瘍縮小効果の結果は表 8 のとおりであった。患者背景等が異なるため、承認時までの臨床試験の結果と直接比較は困難なものの、国内第 II 相試験（TAS102-J003 試験、データカットオフ：2011 年 4 月 13 日）における生存期間（本剤群：112 例、生存期間中央値：9.0 カ月）と大きな差はなかったこと、国際共同第 III 相試験（TAS-102-301 試験）試験における病勢コントロール率は 44%（RECIST 評価対象例）であり、明らかな病勢コントロール率の低下は認められていないこと、さらに本調査では臨床試験では登録されない状態の悪い症例や減量投与開始症例も登録されていることから、本調査においても一定の有効性が認められたと判断した。

表 8 使用成績調査における腫瘍縮小効果

判定方法※1	症例数	CR※2	PR※2	SD※2	PD※2	病勢コントロール率※3
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
RECIST	548	0 (0)	6 (1.1)	193 (35.2)	349 (63.7)	(36.3)
RECIST 以外	124	0 (0)	1 (0.8)	32 (25.8)	91 (73.4)	(26.6)
合計	672	0 (0)	7 (1.0)	225 (33.5)	440 (65.5)	(34.5)

*1 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 又は RECIST 以外の判定基準を用いて判定された効果判定結果を示す。

*2 腫瘍の大きさに対する効果は、主治医により、完全奏効 (complete response : CR)、部分奏効 (partial response : PR)、安定 (stable disease; SD) 及び進行 (progressive disease; PD) で評価し、1~4 コースまでの最良効果を選択した。

*3 全症例数の中で、CR+PR+SD の症例数が占める割合とした。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 4 件、研究報告はなかった。その概要は表 9 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点に対処中の事案はない。

表9 措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 海外の肝機能障害患者を対象とした試験において、顕著なビリルビン増加が認められ、患者登録が中止され、企業中核データシート（CCDS）、米国添付文書（USPI）、欧州製品概要に中等度又は重度の肝機能障害を有する患者への注意喚起が追記された（平成28年5月）。 ② 海外の腎機能障害を有する固形癌患者を対象とした第I相試験の結果に伴い、CCDS及びUSPIが改訂された（2件）。 ③ フランスにおいて、ケース及びブリスターの有効期限の印刷エラーによる回収が行なわれた。（令和2年11月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上