令和 4 年 6 月 20 日　再審査申請時点

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

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

大鵬薬品工業株式会社

（別紙様式）

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

販売名	ロンサーフ配合錠 T15 ロンサーフ配合錠 T20	有効成分	トリフルリジン，チピラシル塩酸塩
製造販売業者	大鵬薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月		2021年9月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
骨髄抑制	3	イレウス	5	該当なし	8
感染症	4	間質性肺疾患	6		
腎機能障害患者への投与	4	心臓障害	7		
1.2. 有効性に関する検討事項					頁
使用実態下における進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性					9

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
自発報告，文献・学会情報，臨床試験等より報告される有害事象の情報収集・評価	10
追加の医薬品安全性監視活動	
該当なし	10
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要	頁
該当なし	10

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	11
追加のリスク最小化活動	
誤投与防止の方策	11

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式）

医薬品リスク管理計画書

令和 3 年 9 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長　殿

住　所　：東京都千代田区神田錦町 1 丁目 27 番地
氏　名　：大鵬薬品工業株式会社
代表取締役社長　小林　将之

標記について次のとおり提出します.

<table>
<tr><td colspan="4">品目の概要</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2014 年 3 月 24 日</td><td>薬効分類</td><td>87429</td></tr>
<tr><td>再審査期間</td><td>8 年</td><td>承認番号</td><td>①22600AMX00530000
②22600AMX00531000</td></tr>
<tr><td>国際誕生日</td><td colspan="3">2014 年 3 月 24 日</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td colspan="3">①ロンサーフ配合錠 T15，②ロンサーフ配合錠 T20</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td colspan="3">①②トリフルリジン，チピラシル塩酸塩</td></tr>
<tr><td>含量及び剤型</td><td colspan="3">剤型：錠剤
含量：
①ロンサーフ配合錠 T15：1 錠中にトリフルリジン 15 mg，チピラシル塩酸塩 7.065 mg を含有
②ロンサーフ配合錠 T20：1 錠中にトリフルリジン 20 mg，チピラシル塩酸塩 9.42 mg を含有</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td colspan="3">通常，成人には初回投与量（1 回量）を体表面積に合わせて次の基準量とし（トリフルリジンとして約 35 mg/m^2/回），朝食後及び夕食後の 1 日 2 回，5 日間連続経口投与したのち 2 日間休薬する．これを 2 回繰り返したのち 14 日間休薬する．これを 1 コースとして投与を繰り返す．なお，患者の状態により適宜減量する．
<table>
<tr><th>体表面積（m^2）</th><th>初回基準量
（トリフルリジン相当量）</th></tr>
<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>
</table></td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td colspan="3">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・再発胃癌</td></tr>
<tr><td>承認条件</td><td colspan="3">医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること.</td></tr>
<tr><td>備考</td><td colspan="3">効能・効果の追加承認取得日：</td></tr>
</table>

	「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)」について,（標準的な治療が困難な場合に限る）の削除：2015 年 3 月 20 日 「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：2019 年 8 月 22 日

変更の履歴
前回提出日 2020 年 9 月 15 日
変更内容の概要： １．誤投与防止のための服薬補助資材の改訂：読点の追記、治療スケジュールの図に「1 日 2 回内服」の追記、ロゴの修正（軽微変更)。
変更理由： １．資材の見直しのため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク

骨髄抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

非臨床試験では，ラット，サル及びイヌを用いた反復投与毒性試験で，本剤の主な標的器官はリンパ・造血組織及び消化管であることが認められている．

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内第 II 相試験（以下，「TAS102-J003 試験」）113 例，国際共同第 III 相試験（以下，「TPU-TAS-102-301 試験」）533 例及び治癒切除不能な進行・再発胃癌に対する国際共同第 III 相試験（以下，「TO-TAS-102-302 試験」）335 例の計 981 例を併合した成績（以下，「国内臨床試験/国際共同臨床試験の併合した成績」）における骨髄抑制の有害事象発現状況は以下のとおりである．

臨床試験における骨髄抑制の発現状況

（国内臨床試験/国際共同臨床試験の併合した成績）

有害事象名	TAS102-J003 試験，TPU-TAS-102-301 試験，TO-TAS-102-302 試験			
	本剤投与群（n = 981）		プラセボ投与群（n = 490）	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
好中球減少				
好中球数減少	28.5%（280/981 例）	18.3%（180/981 例）	0.6%（3/490 例）	0
好中球減少症	29.1%（285/981 例）	18.9%（185/981 例）	1.2%（6/490 例）	0
白血球減少				
白血球数減少	26.0%（255/981 例）	9.8%（96/981 例）	0.6%（3/490 例）	0
白血球減少症	8.8%（86/981 例）	3.7%（36/981 例）	0.6%（3/490 例）	0
貧血				
貧血	37.2%（365/981 例）	15.4%（151/981 例）	11.0%（54/490 例）	4.1%（20/490 例）
ヘモグロビン減少	8.9%（87/981 例）	2.2%（22/981 例）	1.8%（9/490 例）	0.6%（3/490 例）
血小板減少				
血小板数減少	15.6%（153/981 例）	2.2%（22/981 例）	2.7%（13/490 例）	0
血小板減少症	7.1%（70/981 例）	1.8%（18/981 例）	0.6%（3/490 例）	0.2%（1/490 例）
発熱性好中球減少症	3.2%（31/981 例）	3.2%（31/981 例）	0	0

骨髄抑制は本剤の用量制限毒性であり，また，製造販売後も含め，骨髄抑制により感染症があらわれ，死亡に至る症例が報告されていることから，骨髄抑制を重要な特定されたリスクとした．

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

・ 本剤の使用実態下において，通常の医薬品安全性監視活動として引き続き発現状況を把握する．

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動

添付文書の「慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する．

【選択理由】

・ 医療従事者及び患者へ本剤の副作用に関する情報及び頻回な臨床検査の必要性に関する情報を事前に情報提供することにより，本剤の適正な使用を促すため．

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験/国際共同臨床試験の併合した成績における感染症に関連する有害事象*の発現割合は本剤投与群で 25.9%（254/981 例），プラセボ投与群で 15.3%（75/490 例）に認められ，グレード 3 以上は本剤投与群で 6.1%（60/981 例），プラセボ投与群で 4.7%（23/490 例）であった．このうち，本剤投与群で認められた肺炎及び敗血症に関連する副作用は，肺炎 0.6%（6/981 例），好中球減少性敗血症 0.4%（4/981 例），クレブシエラ菌性肺炎，肺感染，敗血症及び敗血症性ショック各 0.1%（1/981 例）等であった．

製造販売後も含め，骨髄抑制により感染症があらわれ，死亡に至る症例が報告されている．本剤投与による骨髄抑制から易感染状態となり，感染症を発現することが予測されることから，感染症を重要な特定されたリスクと判断した．

*器官別大分類（SOC）が「感染症および寄生虫症」

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

・ 本剤の使用実態下において，通常の医薬品安全性監視活動として引き続き発現状況を把握する．

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動

添付文書の「慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する．

【選択理由】

・ 医療従事者及び患者へ本剤の副作用に関する情報及び頻回な臨床検査の必要性に関する情報を事前に情報提供することにより，本剤の適正な使用を促すため．

腎機能障害患者への投与

重要な特定されたリスクとした理由：

初回基準量（トリフルリジンとして約 35 mg/m^2/回）で投与した国内外の臨床試験結果及び治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした使用成績調査結果から，腎機能障害の程度が重症な患者集団ほど，骨髄抑制に関連する副作用の発現割合が高い傾向が認められた．

また，海外で実施された腎機能障害患者を対象とした臨床試験において，初回基準量で投与した腎機能「正常（CrCL ≥ 90 mL/min）」，「軽度（CrCL 60-89 mL/min）」及び「中等度（CrCL 30-59 mL/min）」の患者において，軽度及び中等度の患者では正常の患者と比べ，トリフルリジンの定常状態における AUCtau は幾何平均値の比として，それぞれ 0.99 倍及び 1.56 倍であった．また，20 mg/m^2/回で投与した「重度（CrCL 15-29 mL/min）」の患者では正常の患者と比べトリフルリジンの定常状態の AUCtau は幾何平均値の比として 1.45 倍であった．チピラシル塩酸塩の定常状態における AUCtau は軽度，中等度，重度の患者において正常の患者と比べ，幾何平均値の比としてそれぞれ 1.68 倍，2.25 倍，7.18 倍であった．なお，体内にてトリフルリジンの分解を抑制するために配合されているチピラシル塩酸塩は腎排泄型の薬剤であり，腎機能が低下することにより，チピラシル塩酸塩の排出遅延によるトリフルリジンの代謝阻害からトリフルリジン効果増強の可能性が考えられる．

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

・ 本剤の使用実態下において，通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集する．

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動
・ 添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意，慎重投与，薬物動態」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する．

【選択理由】

・ 医療従事者及び患者へ腎機能障害患者に対する本剤のリスクを事前に情報提供することにより，本剤の適正な使用を促すため．

重要な潜在的リスク

イレウス

重要な潜在的リスクとした理由：

国内臨床試験/国際共同臨床試験の併合した成績におけるイレウスに関連する有害事象*の発現状況は以下のとおりである．

臨床試験におけるイレウスの発現状況

（国内臨床試験/国際共同臨床試験の併合した成績）

有害事象名	TAS102-J003 試験，TPU-TAS-102-301 試験，TO-TAS-102-302 試験			
	本剤投与群（n = 981）		プラセボ投与群（n = 490）	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
イレウスに関連する事象	4.3%（42/981 例）	3.5%（34/981 例）	4.1%（20/490 例）	3.3%（16/490 例）

小腸閉塞	1.0%（10/981 例）	0.8%（8/981 例）	0.8%（4/490 例）	0.6%（3/490 例）
イレウス	0.9%（9/981 例）	0.9%（9/981 例）	1.2%（6/490 例）	1.0%（5/490 例）
腸閉塞	0.8%（8/981 例）	0.6%（6/981 例）	1.0%（5/490 例）	1.0%（5/490 例）
胃排出不全	0.4%（4/981 例）	0.1%（1/981 例）	0	0
大腸閉塞	0.4%（4/981 例）	0.4%（4/981 例）	0.2%（1/490 例）	0.2%（1/490 例）
亜イレウス	0.3%（3/981 例）	0.1%（1/981 例）	0.4%（2/490 例）	0.2%（1/490 例）
麻痺性イレウス	0.2%（2/981 例）	0.2%（2/981 例）	0	0
機械的イレウス	0.2%（2/981 例）	0.2%（2/981 例）	0	0
胃閉塞	0.2%（2/981 例）	0.2%（2/981 例）	0	0
胃腸管閉塞	0	0	0.2%（1/490 例）	0.2%（1/490 例）
直腸狭窄	0	0	0.2%（1/490 例）	0

これらのうち，重篤と判断された有害事象は，本剤投与群で31例（小腸閉塞8例，イレウス7例，腸閉塞6例，大腸閉塞4例，麻痺性イレウス，機械的イレウス，胃閉塞及び亜イレウス各2例）であり，プラセボ投与群で18例（イレウス6例，腸閉塞4例，小腸閉塞3例，亜イレウス2例，大腸閉塞，胃腸管閉塞及び直腸狭窄各1例）であった．また，本剤投与群で認められたイレウスに関連する副作用は，イレウス0.4%（4/981例），胃排出不全0.2%（2/981例），亜イレウス0.1%（1/981例）であり，このうち重篤な副作用はイレウス4例及び亜イレウス1例であった．

非臨床試験で本剤とイレウスの関与を示唆するデータはない．イレウスは病態的に原疾患に伴い発現する可能性がある有害事象であること，有害事象の発現割合は本剤投与群とプラセボ投与群とで同程度であるものの，本剤との因果関係が否定できない症例が報告されていることから，重要な潜在的リスクとした．

* MedDRA基本語（PT）のイレウス，麻痺性イレウス，胃排出不全，腸閉塞，胃閉塞，直腸狭窄，小腸閉塞，亜イレウス，機械的イレウス，胃腸管閉塞，大腸閉塞，小腸狭窄及び直腸閉塞を「イレウスに関連する有害事象」として定義．

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

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

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

【選択理由】

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

間質性肺疾患

重要な潜在的リスクとした理由：

結腸・直腸癌を対象とした TAS102-J003 試験で間質性肺炎が 1/113 例（0.9%）発現し，臨床経過及び肺生検の結果から，ウイルス感染による間質性肺疾患と判断され，治験責任医師及び治験依頼者は本剤との因果関係を否定した．また，結腸・直腸癌を対象とした TPU-TAS-102-301 試験において，有害事象として非重篤の肺臓炎を 1 例に認めたが因果関係が否定されている．一方，胃癌を対象とした TO-TAS-102-302 試験では間質性肺疾患は報告されていない．

本剤の臨床試験成績より，TAS102-J003 試験での患者が致命的な転帰に至っていることの重要性，及び製造販売後において死亡例を含む重篤な間質性肺疾患が報告されていることを鑑みて重要な潜在的リスクとした．

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

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

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動

添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する．

【選択理由】

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

心臓障害

重要な潜在的リスクとした理由：

国内臨床試験/国際共同臨床試験の併合した成績における心臓障害に関連する有害事象*のうち本剤投与群で 2 例以上に認められた事象の発現状況は以下のとおりである．

臨床試験における心臓障害の発現状況

（国内臨床試験/国際共同臨床試験の併合した成績）

有害事象名	TAS102-J003 試験，TPU-TAS-102-301 試験，TO-TAS-102-302 試験			
	本剤投与群（n = 981）		プラセボ投与群（n = 490）	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
心臓障害に関する有害事象	4.6%（45/981 例）	1.0%（10/981 例）	4.3%（21/490 例）	1.0%（5/490 例）
動悸	1.0%（10/981 例）	0	0.8%（4/490 例）	0
洞性頻脈	0.5%（5/981 例）	0	0.8%（4/490 例）	0
心房細動	0.4%（4/981 例）	0	0.2%（1/490 例）	0
頻脈	0.4%（4/981 例）	0	1.2%（6/490 例）	0
心嚢液貯留	0.3%（3/981 例）	0.1%（1/981 例）	0	0
急性冠動脈症候群	0.2%（2/981 例）	0.2%（2/981 例）	0.2%（1/490 例）	0.2%（1/490 例）
急性心筋梗塞	0.2%（2/981 例）	0.2%（2/981 例）	0	0
狭心症	0.2%（2/981 例）	0	0.2%（1/490 例）	0
心房粗動	0.2%（2/981 例）	0	0	0
徐脈	0.2%（2/981 例）	0	0	0

右脚ブロック	0.2%（2/981 例）	0	0	0
心肺停止	0.2%（2/981 例）	0.2%（2/981 例）	0.2%（1/490 例）	0.2%（1/490 例）
心筋梗塞	0.2%（2/981 例）	0.2%（2/981 例）	0	0
洞性徐脈	0.2%（2/981 例）	0.1%（1/981 例）	0	0

国内臨床試験/国際共同臨床試験の併合した成績において，本剤投与群で認められた心臓障害に関連する副作用は，動悸0.5%（5/981例），狭心症と心房細動各0.2%（2/981例），急性心筋梗塞，心房粗動，徐脈，心肺停止，心筋梗塞及び頻脈各0.1%（1/981例）であった.

有害事象の発現割合は本剤投与群とプラセボ投与群とで同程度であるものの，本剤との因果関係が否定できない症例が報告されていることから，重要な潜在的リスクとした.

*器官別大分類（SOC）が「心臓障害」

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

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

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動

添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する.

【選択理由】

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

重要な不足情報

該当なし

1.2　有効性に関する検討事項

使用実態下における進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤の使用実態下における有効性を確認するため.
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，臨床試験等より報告される有害事象の情報収集・評価.
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

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

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，臨床試験等より報告される有害事象の情報収集・評価.				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済（2015 年 1 月提出）
使用成績調査-治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌-	800 例	1. 安全性定期報告時 2. 最終報告書作成時（2019 年 2 月）	終了	作成済（2019 年 2 月提出）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査-治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌-	800 例	1. 安全性定期報告時 2. 最終報告書作成時（2019 年 2 月）	終了	作成済（2019 年 2 月提出）

5.3　リスク最小化計画の一覧

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