

トリフルリジン・チピラシル塩酸塩の「臨床成績」等の 改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	トリフルリジン・チピラシル 塩酸塩	ロンサーフ配合錠 T15、同配 合錠 T20（大鵬薬品工業株式 会社）
効能・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	
改訂の概要	1. 「用法及び用量に関連する注意」の項の治癒切除不能な進 行・再発の結腸・直腸癌における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旨の記載 を削除し、本剤とベバシズマブ以外の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旨及 びベバシズマブとの併用に際しては、「臨床成績」の項の内 容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与する旨に 変更する。 2. 「臨床成績」の項に、2レジメン以上の前治療歴を有す る治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象 に、本剤とベバシズマブ（遺伝子組換え）を併用投与し た臨床試験（SUNLIGIT 試験）成績を追記する。	
改訂の理由及び調査 の結果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、本 剤とベバシズマブ（遺伝子組換え）を併用投与した臨床試験 成績より、上記の併用投与の臨床的有用性が示されたこと等 から、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、改訂するこ とが適切と判断した。	

本改訂相談に関する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20達第8号）の規定により、指名した。

【新旧対照表】 ロンサーフ配合錠 T20、同配合錠 T25 mg

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈効能共通〉 5.1~5.2 (略) 〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴について、「17.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。[17.1.1 参照]</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈効能共通〉 5.1~5.2 (略) 〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴について、「17.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。[17.1.1、17.1.2 参照]</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 <u>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。</u></p> <p>7.2~7.4 (略)</p> <p>(新設)</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 <u>〈効能共通〉</u> (削除)</p> <p>7.1~7.3 (略) <u>〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉</u></p> <p>7.4 <u>本剤とベバシズマブ以外の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。</u></p> <p>7.5 <u>ベバシズマブとの併用に際しては、「17.臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。[17.1.2 参照]</u></p> <p><u>〈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〉</u></p> <p>7.6 <u>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。</u></p>
<p>8. 重要な基本的注意 本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用</p>	<p>8. 重要な基本的注意 本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用</p>

<p>が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [7.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2参照]</p>	<p>が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [7.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2参照]</p>																																																																																										
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 (略) 9.2 腎機能障害患者 骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。 [7.3参照] 9.3～9.8 (略)</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 (略) 9.2 腎機能障害患者 骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。 [7.2参照] 9.3～9.8 (略)</p>																																																																																										
<p>11. 副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 骨髄抑制 好中球減少 (52.9%)、貧血 (31.8%)、白血球減少 (27.4%)、血小板減少 (18.1%)、リンパ球減少 (4.8%)、発熱性好中球減少症 (3.0%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。 [8、9.1.1、9.1.2 参照] 11.1.2 感染症 (5.6%) 肺炎 (0.6%)、敗血症 (0.6%) 等の感染症があらわれ、死亡に至る症例が報告されている。 [8.参照] 11.1.3 (略)</p>	<p>11. 副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 骨髄抑制 好中球減少 (58.2%)、貧血 (29.6%)、白血球減少 (21.0%)、血小板減少 (18.0%)、リンパ球減少 (4.3%)、発熱性好中球減少症 (2.4%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。 [8、9.1.1、9.1.2 参照] 11.1.2 感染症 (5.6%) 肺炎 (0.8%)、敗血症 (0.4%) 等の感染症があらわれ、死亡に至る症例が報告されている。 [8.参照] 11.1.3 (略)</p>																																																																																										
<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="215 995 1055 1353"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>5～10%未満</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>(略)</td> <td>口内炎、便秘</td> <td>腹痛、イレウス、腸炎、胃炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td>(略)</td> <td></td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓胆道系</td> <td></td> <td></td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> <tr> <td>精神神経</td> <td></td> <td></td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td></td> <td></td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚皮下組織</td> <td></td> <td>脱毛症</td> <td>皮疹/落屑、手足症候群、</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明	消化器	(略)	口内炎、便秘	腹痛、イレウス、腸炎、胃炎		全身症状	(略)		(略)		肝臓胆道系			(略)		腎臓			(略)		循環器			(略)	(略)	精神神経			(略)		筋骨格系			(略)		皮膚皮下組織		脱毛症	皮疹/落屑、手足症候群、		<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1133 995 1973 1353"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>5～10%未満</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>(略)</td> <td>口内炎、腹痛</td> <td>便秘、イレウス、腸炎、胃炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td>(略)</td> <td></td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓胆道系</td> <td></td> <td></td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> <tr> <td>精神神経</td> <td></td> <td></td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td></td> <td></td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚皮下組織</td> <td></td> <td>(削除)</td> <td>脱毛症、皮疹/落屑、手足</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明	消化器	(略)	口内炎、腹痛	便秘、イレウス、腸炎、胃炎		全身症状	(略)		(略)		肝臓胆道系			(略)		腎臓			(略)		循環器			(略)	(略)	精神神経			(略)		筋骨格系			(略)		皮膚皮下組織		(削除)	脱毛症、皮疹/落屑、手足	
	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明																																																																																							
消化器	(略)	口内炎、便秘	腹痛、イレウス、腸炎、胃炎																																																																																								
全身症状	(略)		(略)																																																																																								
肝臓胆道系			(略)																																																																																								
腎臓			(略)																																																																																								
循環器			(略)	(略)																																																																																							
精神神経			(略)																																																																																								
筋骨格系			(略)																																																																																								
皮膚皮下組織		脱毛症	皮疹/落屑、手足症候群、																																																																																								
	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明																																																																																							
消化器	(略)	口内炎、腹痛	便秘、イレウス、腸炎、胃炎																																																																																								
全身症状	(略)		(略)																																																																																								
肝臓胆道系			(略)																																																																																								
腎臓			(略)																																																																																								
循環器			(略)	(略)																																																																																							
精神神経			(略)																																																																																								
筋骨格系			(略)																																																																																								
皮膚皮下組織		(削除)	脱毛症、皮疹/落屑、手足																																																																																								

			そう痒症					症候群、そう痒症	
その他			(略)	(略)	その他			(略)	(略)
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 (略)</p> <p>16.2 吸収</p> <p>16.2.1 食事の影響</p> <p>日本人固形癌患者 (14 例) に本剤を 35mg/m²/回で食後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して FTD の AUC は変化しなかったが、FTD の C_{max}、TPI の C_{max} 及び AUC は食事によりそれぞれ 61%、56% 及び 56% に低下した²⁾。 [7.2 参照]</p> <p>16.3~16.5 (略)</p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.1 腎機能障害患者</p> <p>固形癌患者に本剤を 35 mg/m²/回 (重度腎機能障害患者は 20 mg/m²/回) の用量で 1 日 2 回 (朝・夕食後) 5 日間連続経口投与した後 2 日間休薬、これを 2 回繰り返したとき、軽度 (12 例)、中等度 (10 例) 及び重度 (6 例) の腎機能障害 (CL_{cr} はそれぞれ 60~89 mL/min、30~59 mL/min 及び 15~29 mL/min) のある患者における FTD 及び TPI の Day 12 の薬物動態パラメータを表に示す (外国人データ)。 [7.3 参照]</p> <p>16.6.2 (略)</p>	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 (略)</p> <p>16.2 吸収</p> <p>16.2.1 食事の影響</p> <p>日本人固形癌患者 (14 例) に本剤を 35mg/m²/回で食後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して FTD の AUC は変化しなかったが、FTD の C_{max}、TPI の C_{max} 及び AUC は食事によりそれぞれ 61%、56% 及び 56% に低下した²⁾。 [7.1 参照]</p> <p>16.3~16.5 (略)</p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.1 腎機能障害患者</p> <p>固形癌患者に本剤を 35 mg/m²/回 (重度腎機能障害患者は 20 mg/m²/回) の用量で 1 日 2 回 (朝・夕食後) 5 日間連続経口投与した後 2 日間休薬、これを 2 回繰り返したとき、軽度 (12 例)、中等度 (10 例) 及び重度 (6 例) の腎機能障害 (CL_{cr} はそれぞれ 60~89 mL/min、30~59 mL/min 及び 15~29 mL/min) のある患者における FTD 及び TPI の Day 12 の薬物動態パラメータを表に示す (外国人データ)。 [7.2 参照]</p> <p>16.6.2 (略)</p>								
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>〈結腸・直腸癌〉</p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験</p> <p>フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン、オキサリプラチン及び抗 VEGF モノクローナル抗体、並びに KRAS 遺伝子が野生型の場合は少なくとも 1 種類以上の抗 EGFR モノクローナル抗体を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有していた進行又は再発結腸・直腸癌 (本剤 534 例、プラセボ 266 例) を対象とした第Ⅲ相比較試験の結</p>	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>〈結腸・直腸癌〉</p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験</p> <p>フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン、オキサリプラチン及び抗 VEGF モノクローナル抗体、並びに KRAS 遺伝子が野生型の場合は少なくとも 1 種類以上の抗 EGFR モノクローナル抗体を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有していた進行又は再発結腸・直腸癌患者 (本剤 534 例、プラセボ 266 例) を対象とした第Ⅲ相比較試験の結</p>								

果、本剤はプラセボに比較して、全生存期間を有意に延長した⁶⁾。
[5.3 参照] (略)

(新設)

結果、本剤はプラセボに比較して、全生存期間を有意に延長した⁶⁾。
[5.3 参照] (略)

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン、オキサリプラチン及び抗 VEGF モノクローナル抗体、並びに KRAS 遺伝子が野生型の場合は少なくとも 1 種類以上の抗 EGFR モノクローナル抗体を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有していた進行又は再発結腸・直腸癌患者 (本剤とベバシズマブとの併用投与^{註)} 246 例、本剤単剤投与 246 例) を対象とした第Ⅲ相比較試験の結果、本剤とベバシズマブの併用投与は本剤の単独投与に比較して、全生存期間を有意に延長した⁷⁾。

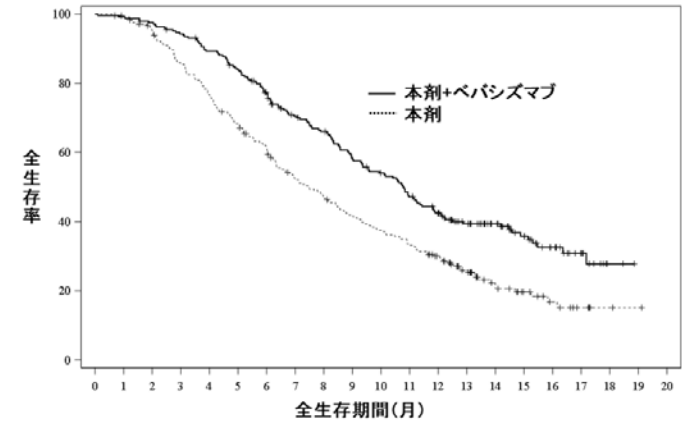
[5.3、7.5 参照]

全生存期間の結果

治療群	症例数	全生存期間 中央値 (月) (95%信頼区間)	P 値 (片側) ^{a)}	ハザード比 (95%信頼区間) ^{b)}
本剤/ベバシズマブ	246	10.8 (9.4,11.8)	<0.001	0.61 (0.49,0.77)
本剤	246	7.5 (6.3,8.6)		

a) RAS 遺伝子 (野生型、変異型)、初回転移診断からの期間 (18 ヶ月未満、18 ヶ月以上)、地域 (北米、欧州) を層とした層別 log-rank 検定に基づき算出した。

b) RAS 遺伝子 (野生型、変異型)、初回転移診断からの期間 (18 ヶ月未満、18 ヶ月以上)、地域 (北米、欧州) を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出した。



月	0	3	6	9	12	15	18
本剤+ペバシズマブ(例)	246	230	183	131	88	37	2
本剤(例)	246	205	143	95	63	16	2

本剤とペバシズマブの併用投与による副作用発現率は 90.7% (223/246 例) であった。主な副作用は、好中球減少症 60.2% (148 例)、悪心 33.3% (82 例)、貧血 23.6% (58 例)、無力症 19.1% (47 例)、嘔吐 16.7% (41 例)、疲労 16.3% (40 例)、血小板減少症 15.4% (38 例)、下痢 15.4% (38 例)、好中球数減少 13.8% (34 例)、食欲減退 12.2% (30 例)、口内炎 10.6% (26 例)、血小板数減少 8.9% (22 例) であった。

注) 本剤 35 mg/m²/回を 1 日 2 回、5 日間連続投与したのち 2 日間休薬した。これを 2 回繰り返したのち 14 日間休薬した。これを 1 コースとして投与を繰り返した。ペバシズマブは各サイクルの 1 日目および 15 日目に 5 mg/kg を静脈内投与した。

〈胃癌〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、白金系抗悪性腫瘍剤並びにタキサン系抗悪性腫瘍剤及び/又はイリノテカンを用いた化学療法並びにヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (HER2) /neu 陽性 (HER2+) が判明している場合は抗 HER2 療法を含む 2 レジ

〈胃癌〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、白金系抗悪性腫瘍剤並びにタキサン系抗悪性腫瘍剤及び/又はイリノテカンを用いた化学療法並びにヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (HER2) /neu 陽性 (HER2+) が判明している場合は抗 HER2 療法を含む 2 レ

<p>メン以上の治療歴を有していた治癒切除不能な進行・再発胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者（本剤 337 例、プラセボ 170 例）を対象とした第Ⅲ相比較試験の結果、本剤はプラセボに比較して、全生存期間を有意に延長した⁷⁾。</p>	<p>ジメン以上の治療歴を有していた治癒切除不能な進行・再発胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者（本剤 337 例、プラセボ 170 例）を対象とした第Ⅲ相比較試験の結果、本剤はプラセボに比較して、全生存期間を有意に延長した⁸⁾。</p>
<p>18. 薬効薬理 18.1 作用機序 ヒト腫瘍由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DNAに取り込まれたFTDの量と腫瘍増殖抑制効果が関連したことから、本剤の腫瘍増殖抑制効果はFTDに基づき、また、DNAにFTDが取り込まれることによって腫瘍増殖抑制効果が発揮されると推測される。 また、サルにFTDを単独で経口投与した場合、血中にFTDはほとんど認められないが、FTDの分解酵素であるTPaseを阻害するTPIを併用することによりFTDの血中濃度が維持された^{8~10)}。 18.2 抗腫瘍効果 ヒト結腸・直腸癌由来COL-1細胞株及びHCT-116細胞株、並びにヒト胃癌由来SC-2細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本剤は腫瘍増殖抑制効果を示した。また、ヒト結腸・直腸癌由来KM20C細胞株を腹腔内移植したヌードマウスにおいて、本剤は延命効果を示した^{11~13)}。</p>	<p>18. 薬効薬理 18.1 作用機序 ヒト腫瘍由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DNAに取り込まれたFTDの量と腫瘍増殖抑制効果が関連したことから、本剤の腫瘍増殖抑制効果はFTDに基づき、また、DNAにFTDが取り込まれることによって腫瘍増殖抑制効果が発揮されると推測される。 また、サルにFTDを単独で経口投与した場合、血中にFTDはほとんど認められないが、FTDの分解酵素であるTPaseを阻害するTPIを併用することによりFTDの血中濃度が維持された^{9~11)}。 18.2 抗腫瘍効果 ヒト結腸・直腸癌由来COL-1細胞株及びHCT-116細胞株、並びにヒト胃癌由来SC-2細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本剤は腫瘍増殖抑制効果を示した。また、ヒト結腸・直腸癌由来KM20C細胞株を腹腔内移植したヌードマウスにおいて、本剤は延命効果を示した^{12~14)}。</p>
<p>23. 主要文献 1) ~6) (略) (新設) 7) ~13) (略)</p>	<p>23. 主要文献 1) ~6) (略) 7) <u>Prager, GW. et al. : NEJM. 2023 ; 388 (18) : 1657-1667</u> 8) ~14) (略)</p>