

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

ロンサーフ® 配合錠 T15 T20
Lonsurf® combination tablet T15・T20
 トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠

剤形	フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	成分	ロンサーフ配合錠 T15 1錠中の含量	ロンサーフ配合錠 T20 1錠中の含量
	トリフルリジン	15mg	20mg
	チピラシル塩酸塩	7.065mg	9.42mg
一般名	和名：トリフルリジン（JAN） チピラシル塩酸塩（JAN） 洋名：Trifluridine（JAN、INN） Tipiracil Hydrochloride（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年3月24日 薬価基準収載年月日：2014年5月23日 販売開始年月日：2014年5月26日		
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： 大鵬薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451 受付時間：9時～17時30分 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.taiho.co.jp/		

本IFは2020年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページでご確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 4

II. 名称に関する項目

1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 11
3. 有効成分の確認試験法、定量法 11

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 12
2. 製剤の組成 12
3. 添付溶解液の組成及び容量 13
4. 力価 13
5. 混入する可能性のある夾雑物 13
6. 製剤の各種条件下における安定性 13
7. 調製法及び溶解後の安定性 13
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） 13
9. 溶出性 14
10. 容器・包装 14
11. 別途提供される資材類 14
12. その他 14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 15
2. 効能又は効果に関連する注意 15
3. 用法及び用量 15
4. 用法及び用量に関連する注意 17
5. 臨床成績 18

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 32
2. 薬理作用 32

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 40
2. 薬物速度論的パラメータ 44
3. 母集団（ポピュレーション）解析 44
4. 吸収 46
5. 分布 47
6. 代謝 52
7. 排泄 54
8. トランスポーターに関する情報 54
9. 透析等による除去率 54
10. 特定の背景を有する患者 54
11. その他 55

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 56
2. 禁忌内容とその理由 56
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 56
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 56
5. 重要な基本的注意とその理由 57
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 57
7. 相互作用 63
8. 副作用 64
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 78
10. 過量投与 78
11. 適用上の注意 78
12. その他の注意 79

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 80
2. 毒性試験 80

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 83
2. 有効期間 83
3. 包装状態での貯法 83
4. 取扱い上の注意 83
5. 患者向け資材 84
6. 同一成分・同効薬 86
7. 国際誕生年月日 86
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 86
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容 86
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 86
11. 再審査期間 86
12. 投薬期間制限に関する情報 86
13. 各種コード 86
14. 保険給付上の注意 86

XI. 文献

1. 引用文献 87
2. その他の参考文献 88

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 89
2. 海外における臨床支援情報 91

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 93
2. その他の関連資料 93

略語集

略語	略語内容
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	Confidence interval：信頼区間
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease control rate：病勢コントロール率
DLT	Dose limiting toxicity：用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
FTD	Trifluridine：トリフルリジン
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
ORR	Overall response rate：奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PS	Performance status：一般状態
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形癌の治療効果判定規準
TPI	Tipiracil Hydrochloride：チピラシル塩酸塩
ULN	Upper limit of normal：基準値上限

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロンサーフ® 配合錠（以下、本剤）は、有効成分としてトリフルリジン（FTD）とチピラシル塩酸塩（TPI）を1：0.5のモル比で配合した経口ヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤です。

FTDは本剤の抗腫瘍活性成分であり、経口投与することで直接DNAに取り込まれてDNA機能障害を起こすことで抗腫瘍効果を示すと考えられています。TPIはFTDの分解酵素であるチミジンホスホリラーゼ（TPase）を特異的に阻害することにより、FTDのバイオアベイラビリティ*を高めることを可能にしています。

本剤はこれまでの抗悪性腫瘍剤とは異なる作用機序を有するとされており、動物実験によってフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤に低感受性を示す腫瘍にも抗腫瘍効果を示していることから、従来の結腸・直腸癌の標準的な化学療法が不応又は不耐となった場合の新たな選択肢となると考えられました。

本剤は大鵬薬品工業株式会社で創薬された本邦発の薬剤であり、1995年に基礎的研究を開始し、配合比、本剤及び各成分の安全性及び各種動物実験腫瘍における腫瘍増殖抑制効果が確認されました。1998年から米国で臨床試験が開始され、国内では臨床第I相試験が2006年から開始されました。その後、2009年から開始されたフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン及びオキサリプラチンを含む前治療2レジメン以上が施行され不応又は不耐となった治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較試験（国内臨床第II相試験TAS102-J003試験；以下、J003試験）の結果、プラセボ投与に対し全生存期間を有意に延長したこと（ p [両側] =0.0011、層別log-rank検定）が報告されました。

本試験結果により、有効性・安全性が認められたこと、ならびにサルベージ治療患者に対するアンメットメディカルニーズが高いことから、J003試験結果によって承認申請を行い、「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、2014年3月に承認を取得しました。

また、本剤の有効性及び安全性を検証する目的で、2012年から開始された標準化学療法無効な結腸・直腸癌患者を対象としてプラセボと比較して評価する国際共同第III相試験（TPU-TAS-102-301試験；以下、RECOURSE試験）の結果、プラセボ投与に対し全生存期間を有意に延長したこと（ p [両側] <0.0001、層別log-rank検定）が報告されました。その結果、承認事項一部変更承認申請にて、2015年3月に効能・効果が「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」として変更・承認されました。

さらに、本剤の有効性及び安全性を検証する目的で、2016年から開始された標準化学療法無効な胃癌患者を対象としてプラセボと比較して評価する国際共同第III相試験（TO-TAS-102-302試験；以下、TAGS試験）の結果、プラセボ投与に対し全生存期間を有意に延長したこと（ p [片側] =0.0003、層別log-rank検定）が報告されました。その結果、承認事項一部変更承認申請にて、2019年8月に「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」が追加の効能・効果として承認されました。

海外では、「フルオロピリミジン療法、オキサリプラチン療法、イリノテカン療法や抗VEGF抗体療法及びRAS野生型の場合は抗EGFR抗体療法の治療歴があり、遠隔転移を有する結腸・直腸癌」を効能・効果として2015年9月22日に米国で、2016年4月25日に欧州で承認取得し、「フルオロピリミジン療法、オキサリプラチン療法、イリノテカン療法や抗VEGF抗体療法、およびRAS遺伝子が野生型の場合には抗EGFR抗体療法の治療歴を有する（ただし、抗VEGF抗体療法、抗EGFR抗体療法施行の有無は問わない）転移性結腸・直腸癌患者」を効能・効果として2019年8月に中国で承認取得しました。

2020年7月時点で、進行・再発の結腸・直腸がん治療薬として日本、米国、EU各国を含む90カ国にて承認されています。

また、2019年2月22日に米国で「フルオロピリミジンとプラチナ、およびタキサン又はイリノテカ

I. 概要に関する項目

ンの一方、また適応となる場合は抗HER2療法を含む、少なくとも2レジメンの治療歴がある成人の転移性胃腺癌および食道胃接合部腺癌」が追加の効能・効果として承認されました。

*バイオアベイラビリティ (bioavailability): 薬物の経口投与後の全身循環系への移行率。生物学的利用率、生物学的利用能ともいう。

柴崎正勝、赤池昭紀、橋田充 監修: 薬物動態学 (第2版), 2014, 17より

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は、トリフルリジン (FTD) とチピラシル塩酸塩 (TPI) を1:0.5のモル比で配合した経口ヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤です。
 - ・FTDは本剤の抗腫瘍活性成分であり、腫瘍内のDNAに取り込まれて抗腫瘍効果を示すと考えられています。(p.32~34参照)
 - ・TPIはFTDの分解酵素であるチミジンホスホリラーゼ (TPase) の特異的阻害剤であり、TPIの配合により、FTDのバイオアベイラビリティを高めます。(サル) (p.35, 36参照)
- 2) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤に抵抗性を示す腫瘍 (結腸・直腸癌、胃癌) に対しても抗腫瘍効果が認められました。(基礎研究: ヒト腫瘍ヌードマウス移植系) (p.37, 38参照)
- 3) 朝食後及び夕食後の1日2回経口投与の製剤です。(p.15,16参照)
 - ・5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、これを2回繰り返したのち14日間休薬します。28日間を1コースとして投与を繰り返します。
- 4) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン及びオキサリプラチンを含む前治療2レジメン以上が施行され不応又は不耐となった治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象としたJ003試験の結果、本剤はプラセボ投与に対し、全生存期間を有意に延長しました。
 - ・全生存期間 (OS) の中央値は本剤投与群で9.0ヵ月、プラセボ投与群で6.6ヵ月でした (p [両側] =0.0011 [層別log-rank検定]、ハザード比0.56 [95%信頼区間: 0.39, 0.81])。 (p.23~25参照)
- 5) フッ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前治療2レジメン以上が施行され不応又は不耐となった進行・再発の結腸・直腸癌を対象としたRECURSE試験の結果、本剤はプラセボ投与に対し、全生存期間を有意に延長しました。
 - ・全生存期間の中央値は本剤投与群で7.1ヵ月、プラセボ投与群で5.3ヵ月でした (p [両側] <0.0001 [層別log-rank検定]、ハザード比0.68 [95%信頼区間: 0.58, 0.81])。 (p.25~28参照)
- 6) 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レジメン以上が施行され不応又は不耐となった治癒切除不能な進行・再発胃癌を対象としたTAGS試験の結果、本剤はプラセボ投与に対し、全生存期間を有意に延長しました。
 - ・全生存期間の中央値は本剤投与群で5.7ヵ月、プラセボ投与群で3.6ヵ月でした (p [片側] =0.0003 [層別log-rank検定]、ハザード比0.69 [95%信頼区間: 0.56, 0.85])。 (p.28~30参照)

注) 本剤の承認された効能・効果は「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」である。

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	〔I-6. RMPの概要〕の項 (p.4) 参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	ロンサーフ服薬指導箋「ロンサーフを服用される方へ」(〔X-5. 患者向け資材〕の項 (p.84) 参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2020年10月1日時点)

5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項

(1) 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。」

初回承認時（2014年3月）には、「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。」という承認条件が付されたが、RECOURSE試験の実施により、有効性及び安全性が認められたことから、承認条件を満たすものと判断され、本承認条件が削除された。2012年4月の「医薬品リスク管理計画指針について」の通知に従い、「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が付された。詳細は「V-5- (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項 (p.25～28) を参照のこと。

(2) 流通・使用上の制限 事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
骨髄抑制 感染症 腎機能障害患者への投与	イレウス 間質性肺疾患 心臓障害	該当なし
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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
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
該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
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
追加のリスク最小化活動
誤投与防止の方策

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページでご確認ください。
https://www.pmda.go.jp/RMP/www/400107/d18c19c9-581a-4ee4-801f-c76749a7a556/400107_4299100F1026_004RMP.pdf

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ロンサーフ配合錠 T15
ロンサーフ配合錠 T20

(2) 洋名

Lonsurf combination tablet T15
Lonsurf combination tablet T20

(3) 名称の由来

Long Surviving Fluorothymidine (ロングサバイバルをもたらすフルオロチミジン系薬剤という意) より合成用語としてロンサーフ (Lonsurf) と命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

トリフルリジン (JAN)
チピラシル塩酸塩 (JAN)

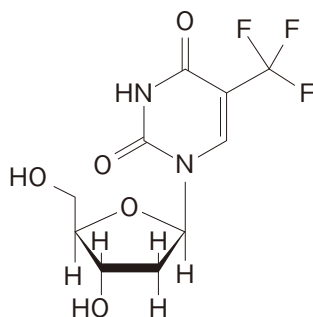
(2) 洋名 (命名法)

Trifluridine (JAN, INN)
Tipiracil Hydrochloride (JAN)、Tipiracil (INN)

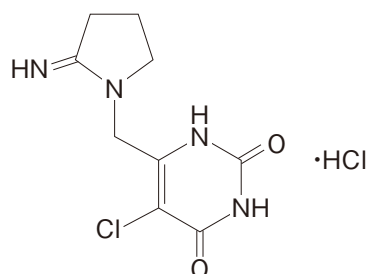
(3) ステム (stem)

Trifluridine 抗ウイルス薬、抗腫瘍薬 (ウリジン誘導体) : -uridine
Tipiracil ウラシル系抗腫瘍薬 : -racil

3. 構造式又は示性式



トリフルリジン



チピラシル塩酸塩

4. 分子式及び分子量

	トリフルリジン	チピラシル塩酸塩
分子式	C ₁₀ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₅	C ₉ H ₁₁ ClN ₄ O ₂ · HCl
分子量	296.20	279.12

5. 化学名 (命名法) 又は本質

トリフルリジン : 2'-Deoxy-5-(trifluoromethyl)uridine (IUPAC)
チピラシル塩酸塩 : 5-Chloro-6-[(2-aminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione monohydrochloride (IUPAC)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、
記号番号

- ・記号番号 : TAS-102 (治験番号)
- ・別名・略号 :
トリフルリジン : FTD、F₃TdR、F₃dThd
チピラシル塩酸塩 : TPI、TAS-1-462

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

トリフルリジン (FTD) : 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

チピラシル塩酸塩 (TPI) : 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

表Ⅲ-1 各種溶媒に対する溶解度 (20°C)

【FTD】

溶媒名	溶解度 (mg/mL)
水	4.45×10
0.01 mol/L塩酸	4.51×10
0.01 mol/L水酸化ナトリウム溶液	4.77×10
エタノール (99.5)	6.10×10
メタノール	1.86×10 ²

【TPI】

溶媒名	溶解度 (mg/mL)
水	9.17×10
0.01 mol/L塩酸	8.99×10
0.01 mol/L水酸化ナトリウム溶液	9.31×10
エタノール (99.5)	3.65×10 ⁻¹
メタノール	4.50

表Ⅲ-2 各種pH溶媒に対する溶解度

【FTD】

(20°C)

緩衝液名	緩衝液のpH		溶解度 (mg/mL)
	溶解前	溶解後	
Britton-Robinson緩衝液 (pH 2)	2.00	2.01	4.52×10
Britton-Robinson緩衝液 (pH 4)	3.99	4.01	4.43×10
Britton-Robinson緩衝液 (pH 6)	5.99	5.85	4.43×10
Britton-Robinson緩衝液 (pH 8)	7.99	6.81	4.72×10
Britton-Robinson緩衝液 (pH 10)	9.99	7.12	5.12×10
Britton-Robinson緩衝液 (pH 12)	11.98	7.35	5.71×10

(37°C)

溶出試験液名	溶出試験液のpH		溶解度 (mg/mL)
	溶解前	溶解後	
水	6.88	4.68	6.03×10
溶出試験第1液	1.19	1.19	5.56×10
溶出試験第2液	6.95	6.27	5.60×10
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH 3.0)	2.98	3.00	6.04×10
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH 4.0)	4.01	4.04	5.62×10
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH 5.0)	4.97	4.95	5.51×10
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH 6.0)	6.01	5.78	5.58×10
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH 7.0)	7.03	6.44	5.99×10
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH 7.5)	7.51	6.59	6.38×10

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(2) 溶解性 (続き)

【TPI】

(20°C)

緩衝液名	緩衝液のpH		溶解度 (mg/mL)
	溶解前	溶解後	
Britton-Robinson緩衝液 (pH 2)	2.00	1.90	9.36×10
Britton-Robinson緩衝液 (pH 4)	3.99	3.59	9.33×10
Britton-Robinson緩衝液 (pH 6)	5.99	4.52	9.65×10
Britton-Robinson緩衝液 (pH 8)	7.99	4.47	9.23×10
Britton-Robinson緩衝液 (pH 10)	9.99	4.47	9.00×10
Britton-Robinson緩衝液 (pH 12)	11.98	4.48	8.86×10

(37°C)

溶出試験液名	溶出試験液のpH		溶解度 (mg/mL)
	溶解前	溶解後	
水	6.88	3.04	1.25×10 ²
溶出試験第1液	1.19	1.13	1.10×10 ²
溶出試験第2液	6.95	4.21	1.26×10 ²
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH 3.0)	2.98	2.68	1.22×10 ²
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH 4.0)	4.01	3.44	1.23×10 ²
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH 5.0)	4.97	3.91	1.24×10 ²
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH 6.0)	6.01	4.22	1.26×10 ²
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH 7.0)	7.03	4.38	1.26×10 ²
薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH 7.5)	7.51	4.35	1.25×10 ²

(3) 吸湿性

【FTD】 吸湿性は認められなかった。

【TPI】 吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点: **【FTD】** 約182°C (分解)

【TPI】 約241°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

【FTD】

pKa = 8.08

【TPI】

pKa = 5.95

(6) 分配係数

表Ⅲ-3 Britton-Robinson緩衝液における分配係数（1-オクタノール相/水相）

【FTD】

緩衝液	繰り返し 返し	液層	FTD濃度 (mg/mL)	pH	添加量 (g)	回収率 (%)
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 2)	1	水	4.44	1.98	0.12012	101.2
		1-オクタノール	1.64			
	2	水	4.43	2.01	0.11971	101.2
		1-オクタノール	1.63			
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 4)	1	水	4.44	4.21	0.12001	101.5
		1-オクタノール	1.65			
	2	水	4.43	4.22	0.11999	101.3
		1-オクタノール	1.65			
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 6)	1	水	4.43	6.05	0.12017	101.5
		1-オクタノール	1.67			
	2	水	4.44	6.07	0.12024	101.6
		1-オクタノール	1.67			
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 7)	1	水	4.50	6.93	0.12080	100.8
		1-オクタノール	1.59			
	2	水	4.46	6.93	0.11972	100.7
		1-オクタノール	1.57			
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 8)*	1	水	4.59	7.44	0.12046	98.1
		1-オクタノール	1.32			
	2	水	4.60	7.44	0.12033	98.2
		1-オクタノール	1.31			
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 10)*	1	水	5.05	8.34	0.12018	92.0
		1-オクタノール	4.78×10^{-1}			
	2	水	5.05	8.34	0.12009	92.0
		1-オクタノール	4.72×10^{-1}			
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 12)*	1	水	5.17	9.58	0.12011	86.5
		1-オクタノール	2.47×10^{-2}			
	2	水	5.17	9.59	0.11999	86.6
		1-オクタノール	2.33×10^{-2}			

*FTDの分解が確認された。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数 (続き)

【TPI】

緩衝液	繰り返し 返し	液層	TPI濃度 (mg/mL)	pH	回収率(%)
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 2)	1	水	1.41	1.98	101.0
		1-オクタノール	$<8.00 \times 10^{-5}$		
	2	水	1.40	1.96	100.4
		1-オクタノール	$<8.00 \times 10^{-5}$		
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 4)	1	水	1.41	4.15	100.9
		1-オクタノール	9.73×10^{-4}		
	2	水	1.40	4.15	100.2
		1-オクタノール	9.92×10^{-4}		
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 6)	1	水	1.37	5.86	98.6
		1-オクタノール	6.87×10^{-3}		
	2	水	1.37	5.86	98.5
		1-オクタノール	6.93×10^{-3}		
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 7)	1	水	1.36	6.73	98.5
		1-オクタノール	1.28×10^{-2}		
	2	水	1.37	6.74	98.9
		1-オクタノール	1.28×10^{-2}		
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 8)	1	水	1.37	7.43	99.3
		1-オクタノール	1.48×10^{-2}		
	2	水	1.38	7.43	100.0
		1-オクタノール	1.49×10^{-2}		
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 10)	1	水	1.39	9.46	100.7
		1-オクタノール	1.56×10^{-2}		
	2	水	1.38	9.48	100.1
		1-オクタノール	1.54×10^{-2}		
Britton-Robinson 緩衝液 (pH 12)	1	水	8.54×10^{-1}	11.63	61.5
		1-オクタノール	8.37×10^{-3}		
	2	水	8.46×10^{-1}	11.62	61.1
		1-オクタノール	8.32×10^{-3}		

(7) その他の主な示性値

【FTD】

紫外吸収 (極大) : 204nm及び262nm (水溶液 (1→50000))

旋光度 : +49° (20°C)

【TPI】

紫外吸収 (極大) : 206nm及び280nm (水溶液 (1→100000))

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-4 原薬の安定性試験のまとめ
【FTD】

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	コントロール なし	LDPE ^{a)} 袋二重/ ポリエチレン瓶	18箇月	規格内	
加速試験	40±2℃	75±5%RH		LDPE ^{a)} 袋二重/ ポリエチレン瓶	6箇月	規格内	
苛酷試験	熱/湿度	40±2℃		75±5%RH	ガラスシャーレ開放	3箇月	規格内
		60±2℃		コントロール なし	ガラスシャーレ開放	3箇月	規格内
	光	25±2℃	コントロール	ガラスシャーレ開放	120万 lx・hr	規格内	
	光(遮光)	25±2℃	なし			ガラスシャーレ開放 ^{b)}	規格内

測定項目：性状（外観、融点）、確認試験、旋光度、純度試験、水分、定量法、微生物限度

【TPI】

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	コントロール なし	LDPE ^{a)} 袋二重/ ファイバードラム	18箇月	規格内	
加速試験	40±2℃	75±5%RH		LDPE ^{a)} 袋二重/ ファイバードラム	6箇月	規格内	
苛酷試験	熱/湿度	40±2℃		75±5%RH	ガラスシャーレ開放	3箇月	規格内
		60±2℃		コントロール なし	ガラスシャーレ開放	3箇月	規格内
	光	25±2℃	コントロール	ガラスシャーレ開放	120万 lx・hr	規格内	
	光(遮光)	25±2℃	なし			ガラスシャーレ開放 ^{b)}	規格内

測定項目（TPI）：性状（外観、融点）、確認試験、pH、純度試験、水分、定量法、微生物限度
FTD、TPI共通

a)：低密度ポリエチレン

b)：アルミホイルで遮光し、保存した

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

【FTD】

- ①紫外可視吸収度測定法
- ②赤外吸収スペクトル測定法

【TPI】

- ①紫外可視吸収度測定法
- ②赤外吸収スペクトル測定法
- ③塩化物定性反応

定量法

【FTD】

液体クロマトグラフィー

【TPI】

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ロンサーフ配合錠 T15			ロンサーフ配合錠 T20		
剤形	フィルムコーティング錠			フィルムコーティング錠		
錠剤の色	白色			淡赤色		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
大きさ・質量	直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)	直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)
	7.1	2.7	122.7	7.6	3.2	163.6

(3) 識別コード

【ロンサーフ配合錠 T15】 なし (「ロンサーフ15」と錠剤に表示)

【ロンサーフ配合錠 T20】 なし (「ロンサーフ20」と錠剤に表示)

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	ロンサーフ配合錠 T15	ロンサーフ配合錠 T20
成分・含量	1錠中 トリフルリジン 15mg チピラシル塩酸塩 7.065mg	1錠中 トリフルリジン 20mg チピラシル塩酸塩 9.42mg
添加物	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸、マクロゴール6000、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸、マクロゴール6000、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

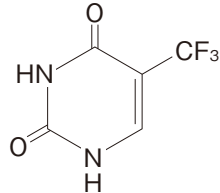
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

FTD由来の類縁物質



F₃T(分解生成物と不純物)

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1 ロンサーフ配合錠 T15及びロンサーフ配合錠 T20の安定性試験のまとめ

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH		PTP+乾燥剤／アルミ袋	36箇月	規格内
加速試験	40±2℃	75±5%RH		PTP+乾燥剤／アルミ袋	6箇月	規格内
苛酷試験	熱	60±2℃	成り行き	ガラスシャーレ開放	2箇月	類縁物質の増加及び溶出遅延*
	熱及び湿度	40±2℃	75±5%RH	ガラスシャーレ開放	2箇月	類縁物質の増加*
	光	25±2℃	成り行き	3600lx (D65)	曝光：ガラスシャーレ開放 対照(遮光)試料：ガラス製シャーレをアルミホイルで被覆	120万 lx・hr

ロンサーフ配合錠 T15とロンサーフ配合錠 T20は同じ結果であった。

測定項目：性状(外観)、確認試験、類縁物質、水分、製剤均一性、溶出性、硬度、微生物限度、定量法

*品質に影響を及ぼすような経時的な変化ではない

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性	<p>【ロンサーフ配合錠 T15】 及び 【ロンサーフ配合錠 T20】</p> <p>[試験方法]</p> <p>日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法</p> <p>条件：回転数 50 rpm、試験液 水 900 mL</p> <p>[結果]</p> <p>15分で85%以上</p>
10. 容器・包装	該当しない
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	
(2) 包装	<p>【ロンサーフ配合錠 T15】 PTP包装：20錠（10錠×2）、60錠（10錠×2×3）</p> <p>【ロンサーフ配合錠 T20】 PTP包装：20錠（10錠×2）、60錠（10錠×2×3）</p>
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	<p>【ロンサーフ配合錠 T15】 及び 【ロンサーフ配合錠 T20】</p> <p>PTPシート：ポリプロピレン-アルミニウム</p> <p>ピロー包装：ポリエチレン-アルミニウム-ポリエチレンテレフタレート</p>
11. 別途提供される資材類	該当しない
12. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

【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

(理由)

RECOURSE試験の結果¹⁾、本剤投与により、臨床的有効性を推測させる全生存期間の延長効果が認められたことから、2レジメン以上の標準化学療法（フッ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、ペバシズマブ、KRAS遺伝子野生型の場合はセツキシマブ又はパニツムマブ）に不応又は不耐となった治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する本剤の有効性は期待できると判断されるため、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」とした。

TAGS試験の結果²⁾、本剤投与により、臨床的有効性を推測させる全生存期間の延長効果が認められたことから、2レジメン以上の標準化学療法（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）に不応又は不耐となった治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本剤の有効性は期待できると判断されるため、「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」とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 治癒切除不能な進行・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。

(理由)

- 1, 2. 本剤は一次・二次治療及び術後補助療法における臨床試験を実施していないため、その有効性及び安全性は確立していないため設定した。
3. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤の使用にあたっては、臨床試験の対象患者の前治療歴等、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性・安全性を十分に理解した上で患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

【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/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	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)

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量（続き）












(2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

（理由）

米国の5つの臨床第I相試験で異なる用法・用量の本剤が投与された。それらの試験成績から、患者の利便性に優れ、次コース以降の減量の必要性が少なかったことから、本剤の投与スケジュールは「28日間を1コースとし、1日2回5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬」とした。

海外の臨床第I相試験の結果を踏まえ実施した国内の臨床第I相試験において、トリフルリジンとして30mg/m²/回で十分な投与継続性が認められたことや、日本人の薬物動態は海外の臨床第I相試験の薬物動態とほぼ同様であったこと、海外の臨床第I相試験の結果から40mg/m²/回の投与で最大耐量となる可能性が示唆されたことから、初回投与量は「35mg/m²/回」とした。

表V-1 1回用量と服用錠数

体表面積(m ²)	1日用量*(mg/日)	朝食後・夕食後の1回用量*(mg)；服用錠数	
1.07未満 →	70	35	
1.07以上～1.23未満 →	80	40	
1.23以上～1.38未満 →	90	45	
1.38以上～1.53未満 →	100	50	
1.53以上～1.69未満 →	110	55	
1.69以上～1.84未満 →	120	60	
			
1.84以上～1.99未満 →	130	65	
1.99以上～2.15未満 →	140	70	
2.15以上 →	150	75	
			

* トリフルリジン相当量

(組合せの例)

4. 用法及び用量に関連する注意

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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（「薬物動態」の項参照）。
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 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	1.5mg/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) 重度の腎機能障害患者に対しては、投与開始基準を参考に本剤投与の可否を検討し、投与する際は減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し副作用の発現に十分注意すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。
- (3) 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 ³ 未満
血小板数	50,000/mm ³ 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。

（理由）

1. 承認された効能・効果における本剤の有効性及び安全性は、単剤投与時に得られているため、他の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。
2. 食事の影響を検討した臨床薬理試験で本剤を食後又は空腹時に単回投与した結果、空腹時は食後と比較して、FTDのAUCは変化しなかったが、 C_{max} の上昇が認められた³⁾。また、国内臨床第I相試験の結果を基に、薬物動態（PK）パラメータと血液学的パラメータとの関係について、直線回帰分析により検討した結果、好中球数の減少率とFTDの C_{max} との間に有意な相関が認められた⁴⁾。よって、本剤を空腹時に投与した場合、食後投与に比べてFTDの C_{max} が上昇し、骨髄抑制の発現が高くなる可能性があるため、患者又はその家族へ、空腹時の投与を避けるよう指導すること。
3. (1)、(3)はJ003試験⁵⁾で設定した投与開始基準、休薬基準及び減量基準を記載したので、本剤の投与にあたっては、この基準を参考にして、投与開始、減量、休薬、投与再開などを適切に行うこと。
 (2)は107試験⁶⁾の重度腎機能障害患者で設定された投与量を参考に記載したので、重度腎機能障害患者に対する本剤の投与にあたっては、減量を考慮するなど、十分注意し投与を行うこと。

V. 治療に関する項目

4. 減量により、本剤の用量が50mg/日になることがある。本剤50mg/日を投与する場合は、朝食後と夕食後の用量が異なるので、患者又はその家族へ十分に指導すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase	試験番号	対象<日本人症例数>	有効性	安全性	薬物動態	投与方法*	概要
国内 第I相 試験	J004 ³⁾	固形癌 16例 ^{*1}	○	◎	◎	a	薬物動態に及ぼす食事の影響を検討、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験
国内 第I相 試験	J001 ⁴⁾	固形癌 21例	○	◎	◎	b	非対照非盲検非無作為化用量設定試験
国内 第I相 試験	J002	結腸・直腸癌 10例	○	○	○	c	標準化学療法不応、治療切除不能な進行・再発結腸・直腸癌患者を対象とした本剤及びCPT-11併用療法に対する非盲検、非対照用量設定試験
海外 第I相 試験	9801	固形癌 14例	○	○	○	d	非対照非盲検非無作為化用量設定試験
海外 第I相 試験	9802	固形癌 24例	○	○	○	e	非対照非盲検非無作為化用量設定試験
海外 第I相 試験	9803	固形癌 39例	○	○	○	f	非対照非盲検非無作為化用量設定試験
海外 第I相 試験	9804 ⁷⁾	固形癌 19例	○	○	○	b	非対照非盲検非無作為化用量設定試験
海外 第I相 試験	9805	固形癌 15例	○	○	○	g	非対照非盲検非無作為化用量設定試験
海外 第I相 試験	TPU-TAS-102-104 ⁸⁾	固形癌（乳癌を除く） 46例	○	○	○	h	バイオアベイラビリティを比較する無作為化、非盲検、クロスオーバー試験
海外 第I相 試験	TPU-TAS-102-101 ⁹⁾	結腸・直腸癌 31例	○	○	○	i	非対照非盲検非無作為化用量設定試験
海外 第I相 試験	TPU-TAS-102-103 ¹⁰⁾	固形癌（乳癌を除く） 44例	◎	◎	◎	j	心臓安全性を評価する非盲検（-1日目除く）、非対照試験
海外 第I相 試験	TPU-TAS-102-102 ¹¹⁾	固形癌（乳癌を除く） 44例	○	○	○	k	TPIの配合意義を検討する非盲検無作為化並行群間比較試験
国内 第II相 試験	J003 ⁵⁾	結腸・直腸癌 172例 ^{*2}	◎	◎		b	標準化学療法不応又は不耐の進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

V. 治療に関する項目

(1) 臨床データパッケージ (続き)

Phase	試験番号	対象<日本人症例数>	有効性	安全性	薬物動態	投与法*	概要
海外 第Ⅱ相 試験	9806	胃癌 18例	○	○		b	局所進行・再発胃癌患者を対象とした2次治療におけるSimonの2段階法による非盲検非無作為化多施設共同第Ⅱ相試験
国際共同 第Ⅲ相 試験	TPU-TAS- 102-301 ¹⁾	結腸・直腸癌 800例<266例>	◎	◎	◎	l	標準化学療法無効な結腸・直腸癌患者を対象とした多施設国際共同無作為化二重盲検第Ⅲ相比較試験
国際共同 第Ⅲ相 試験	TO-TAS- 102-302 ²⁾	胃癌 507例<73例>	◎	◎		l	標準化学療法無効な胃癌患者を対象とした多施設国際共同無作為化二重盲検第Ⅲ相比較試験

評価資料：◎、参考資料：○

*投与法（投与量は記載がない場合、35mg/m²/回である）

a：【薬物動態期間】空腹時及び食後に1回ずつ投与。1回目投与を1日目とし1回目投与後5日目を以降に2回目投与。

【連続投与期間】28日間を1コースとし、5日間連続投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬（1日2回）。

b：承認された用法：28日間を1コースとし、5日間連続投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬（1日2回）。

c：【本剤】コース1及びコース3以降は28日を1コースとし、5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬（1日2回）。コース2のみ3日目の薬物動態の採血終了後（CPT-11投与開始後48時間）から5日間連続経口投与した後2日間休薬し、再度5日間連続経口投与した後14日間休薬（1日2回）

本剤（レベル0 40mg/m²/日、レベル1 50mg/m²/日、レベル2 60mg/m²/日、レベル3 70mg/m²/日）

【CPT-11】全コースで1日目と15日目に90分以上かけて点滴静注（1日1回）

CPT-11 150mg/m²/回

d：21日間を1コースとし、14日間投与した後7日間休薬（1日1回）

e：28日間を1コースとし、5日間連続投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬（1日1回）

f：21日間を1コースとし、5日間連続投与した後16日間休薬（1日1回）

g：28日間を1コースとし、5日間連続投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬（1日3回）

h：【クロスオーバーバイオアベイラビリティ評価期間】

A群：1日目に本剤申請製剤60mg、8日目に申請製剤と同量のFTD及びTPIを含む用時溶解経口液剤（以下、経口液剤）60mg、15日目に経口液剤60mgを午前中に単回投与、2日目～7日目及び9日目～14日目は休薬

B群：1日目に経口液剤60mg、8日目に本剤申請製剤60mg、15日目に本剤申請製剤60mgを午前中に単回投与、2日目～7日目及び9日目～14日目は休薬

【連続投与期間】

28日を1コースとし、5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬（1日2回）

本剤申請製剤35mg/m²/回；クロスオーバーバイオアベイラビリティ評価期間の15日目の午後投与が連続投与期間のコース1の1日目の投与となる

i：28日を1コースとし、5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬（1日2回）

本剤（レベル1 30mg/m²/回、レベル2 35mg/m²/回）

j：28日を1コースとし、5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬（1日2回）

コース1のみ1日目にプラセボを投与する（1日1回）

本剤35mg/m²/回、プラセボ（本剤の35mg/m²/回に相当量）

k：28日を1コースとし、5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬（1日2回）

コース1の1日目の朝；本剤35mg/m²/回又はFTD35mg/m²/回

コース1の1日目の朝以外；本剤35mg/m²/回

l：28日を1コースとし、5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬（1日2回）

本剤35mg/m²/回又はプラセボ

※1：登録例数16例、薬物動態評価例数 14例

※2：登録例数172例、安全性評価対象例170例（本剤群113例、プラセボ群57例）、有効性評価対象例169例（本剤群112例、プラセボ群57例）

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験：臨床第 I 相試験 (J001試験)⁴⁾

組織学的又は細胞学的に固形癌が確認された日本人患者21例を対象として、日本人における安全性及び臨床第 II 相試験における推奨用法・用量を検討した。

28日間を1コースとし、本剤を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回繰り返した後14日間休薬した。本剤の開始用量は30mg/m²/日（レベル1）とし、1コース中の用量制限毒性（DLT）の発現状況により例数の追加及び用量漸増を10mg/m²/日ずつ行った。各レベルにおいて3例に投与を行い、最終症例の1コース終了後に、当該用量を投与された全例の結果に基づき、次レベルへの移行・症例数の追加・最大耐量（MTD）の判断を行った。

DLTは以下の副作用をDLTと定義した。

- ・ Grade 3以上の非血液毒性（悪心、嘔吐を除く）
- ・ 対症療法により改善が認められないGrade 3以上の悪心/嘔吐
- ・ 5日間以上持続するGrade 4の好中球減少もしくは38.5℃以上の発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少
- ・ Grade 4の血小板減少
- ・ 副作用により8日以内に次コース投与開始基準を満たさなかったため、2コース目が開始できなかった場合

なお、その他のGrade 4の血液学的毒性については、治験調整医師、医学専門家及び治験依頼者の協議により、DLTとして取り扱うか否かを判断した。

本試験の1コースで発現したDLTは好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少であった。レベル1（30mg/m²/日）では1/3例にDLTが発現したため、3例が追加登録された結果、DLT発現が1/6例となり、レベル2（40mg/m²/日）へ移行した。レベル2、レベル3（50mg/m²/日）、レベル4（60mg/m²/日）では、DLT発現が0/3例であったため、レベル5（70mg/m²/日）へ移行したところ、レベル5では1/3例にDLTが発現した。そこで、3例が追加登録された結果、DLT発現は1/6例[†]であった。

医学専門家、治験調整医師、治験依頼者の協議の結果、本試験ではMTDは未到達、推奨用量は70mg/m²/日と決定した。

[†]新たにレベル6（80mg/m²/日）を設定し、レベル6への移行が検討されたが、日本人の薬物動態は米国で実施された臨床第 I 相試験⁷⁾ とほぼ同様であったこと、また、それ以外に海外で実施された試験の結果より、レベル6の投与量はMTDとなる可能性が高いことが示唆されることから、レベル6への移行は患者の安全性の面を考慮すると好ましくないと考えられた。

表V-2 用量制限毒性

1コース

用量レベル	用量 (mg/m ² /日)	DLT 本剤による 有害事象	Grade	DLT発現例数/ FAS	発現率*	
					発現率 (%)	95%CI (%)
レベル1	30	好中球数減少	4	1 / 6	16.7	0.4 , 64.1
		血小板数減少	4			
		白血球数減少	4			
レベル5	70	好中球数減少	4	1 / 6	16.7	0.4 , 64.1
		白血球数減少	4			

GradeはCTCAE v3.0に基づく

*発現率(%) = (DLT発現例数) / (各レベルのFAS例数) × 100

登録症例21例中、治療関連死及び副作用による試験中止は認められなかった。重篤な副作用はレベル1の1例で発現した白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、肺炎の計4件であった。本症例は骨髄抑制により易感染性となり、肺炎となった。

副作用は21例中全例に認められ、主な副作用は血液学的検査では白血球数減少、好中球数減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少（貧血）及び血小板数減少の骨髄抑制であった。また、臨床所見の主な副作用としては、悪心、食欲不振及び倦怠感（疲労）が認められた。

(2) 臨床薬理試験 (続き)

2) QT/QTc評価試験 (海外データ) : 海外第 I 相試験 (TPU-TAS-102-103試験)¹⁰⁾

標準治療が適応とならない進行固形癌 (乳癌を除く) 患者44例を対象として、本剤の心臓安全性の検討を目的とした心臓安全性評価期間 (コース1) と連続投与期間 (コース2以降) で構成される非無作為化非盲検第I相試験である。プラセボ投与日 (-1日目) のみ単盲検。また、「安静時心電図でQTcBが450ミリ秒 (msec) 以下」や「QT延長症候群の家族歴がないこと」などを選択・除外基準に設定し、QT延長のリスクがない患者を対象とした。

心臓安全性評価期間 (コース1) では-1日目 (朝食後) にプラセボを単盲検ですべての患者に単回投与した。コース1と連続投与期間 (コース2以降) では、28日間を1コースとし、本剤35mg/m²/回を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回繰り返した後14日間休薬した。コース1では1日目 (朝) 及び12日目 (朝) の本剤投与後に採血を行った。また、患者の12時間ホルター心電図を記録し、解析した。測定時点及び投与薬剤 (本剤又はプラセボ) を盲検化し、RR間隔、PR間隔、QRS間隔、心拍数、QT間隔、患者ごとに補正したQT間隔 (QTcI)、QTcF及びQTcBを測定し、心電図の波形を評価した。更に心電図記録の定性的評価を実施した。

QTcの補正は以下の式に従い算出した。

$$\cdot \text{QTcI} = \text{QT}_i / (\text{RR}_i)^{\beta_i} \quad \beta_i: \text{各患者の以下の回帰式における回帰係数}$$

$$\log (\text{QT}) = \alpha_i + \beta_i * \log (\text{RR})$$

$$\cdot \text{QTcF} = \text{QT} / (\text{RR})^{1/3}$$

$$\cdot \text{QTcB} = \text{QT} / (\text{RR})^{1/2}$$

その結果、心臓安全性評価期間 (コース1) での本剤の単回投与後 (1日目) 及び反復投与後 (12日目) において、本剤の時間を一致させたベースラインからQTcI、QTcB及びQTcFの変化の片側95%CIの上限は、プラセボと比較して20msecを超えなかった。

評価された30例のうち29例は、いずれの時点においても500msecを超えるQTcI値及びベースラインから30msec以上かつ60msec未満のQTcIの変化はみられなかった。コース1の12日目の本剤反復投与後4時間において、1例のみにベースラインから60msec以上のQTcIの変化が認められた (QTcI値: 506msec)。この症例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、投与後4時間のQTcI値は外れ値と考えられた。

いずれの測定ポイントにおいても、T波及びU波の形態学的な変化はみられなかった。血漿中濃度とQTcについては、血漿中FTD、TPI及びトリフルオロチミン (FTY) 濃度と時間を対応させたプラセボ及びベースライン値で補正したQTc間隔 ($\Delta \Delta \text{QTc}$) との関連を線形混合効果モデルによって評価した。それぞれの $\Delta \Delta \text{QTc}$ を治療群及び時間を因子として持つ応答変数とし、対応する血漿中濃度を共変量、患者を変量効果とした。その結果、片側95%予測区間の上限は、いずれも事前に規定された20msecの非劣性マージンを超えなかった。

副作用発現頻度は90.9% (40/44例) であった。

発現した副作用のうち、発現頻度が高い器官別大分類 (50%以上) は、「血液及びリンパ系障害」63.6% (28/44例) 及び「胃腸障害」63.6% (28/44例) であり、発現頻度が高い副作用の基本語 (25%以上) は、好中球減少症52.3% (23/44例)、悪心36.4% (16/44例)、貧血、下痢及び嘔吐それぞれ25.0% (11/44例) であった。

発現した副作用のうち、最高GradeがGrade 3以上の副作用発現頻度は、43.2% (19/44例) であった。Grade 3以上の副作用のうち、15%以上に発現した副作用は骨髄抑制に関連する好中球減少症34.1% (15/44例) であった。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験 (続き)

なお、コース1において心血管系の有害事象は認められておらず、全コースを通して、心室頻脈、心室細動、及び失神又は発作に関連する有害事象もみられなかった。以上のことから、本剤を単回投与又は反復投与した後の心室再分極への影響の可能性は低いと考えられた。

(3) 用量反応探索試験⁹⁾

海外第 I 相用量設定試験 (米国: TPU-TAS-102-101 試験)

転移性結腸・直腸癌患者を対象に以下の概要にて用量設定試験を実施した。

目的	本剤を30mg/m ² /回又は最大設定用量である35mg/m ² /回で1日2回投与したときの安全性を検討し、最大耐量 (MTD) を決定する。
試験デザイン	非対照非盲検非無作為化用量設定試験
対象	転移性結腸・直腸癌患者31例
主な登録基準	・フルオロピリミジン、CPT-11及びオキサリプラチンを含む2レジメン以上の化学療法治療歴がありそれらに不応又は耐量不可となった症例 ・18歳以上
試験方法	本剤 (30mg/m ² /回又は35mg/m ² /回) を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回繰り返した後14日間休薬
評価項目・結果	MTD DLTが認められたのは1例 (Grade 3の発熱性好中球減少症) のみであったため、MTDは35mg/m ² /回に決定した。

注意: 本剤に対して承認されている用法・用量は「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/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。」である。

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	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)

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験
1) 有効性検証試験⁵⁾

試験名	J003試験（国内第Ⅱ相試験：J003）																
対象	治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者																
主な適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ●20歳以上 ●2レジメン以上の化学療法治療歴を有する ●フッ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3剤に対し不応又は耐量不可 ●測定可能病変を有する ●ECOG PSが0～2 ●十分な臓器機能を有する など 																
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ●4週間以内に行われた手術の影響が持ち越されている患者 ●3週間以内に抗癌療法を施行された患者（マイトマイシンCは5週間以内、ペバシズマブは4週間以内） ●6週間以内に広範囲の放射線治療を受けた患者 など 																
試験方法	28日間を1コースとし、5日間連続投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬 投与量：70mg/m ² /日（35mg/m ² /回、1日2回）																
試験デザイン	無作為化二重盲検比較試験																
評価項目	主要評価項目 ：プラセボとの全生存期間（OS）の比較 副次評価項目 ：以下に関する本剤とプラセボの比較 奏効率（ORR）、安定期間、病勢コントロール率（DCR）、無増悪生存期間（PFS）、治療成功期間（TTF）、有害事象プロファイル及び忍容性、腫瘍組織中KRAS遺伝子変異の有無についての効果																
解析計画	全生存期間（OS） ：FASを対象に、層別log-rank検定を用いて群間比較を行う。また、Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を作成し群毎に全生存期間中央値を推定し、Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比を推定する。 無増悪生存期間（PFS） ：全生存期間と同様の手法を適用する。 サブグループ解析 ：事前に規定した因子についてサブグループ解析を行った。																
結果	有効性評価対象症例：169例（本剤群：112例、プラセボ群：57例） なお、KRAS遺伝子が野生型の患者の90%以上は、抗EGFRモノクローナル抗体製剤の前治療歴を有していた。 有効性 ・主要評価項目 <OS> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">本剤群</th> <th style="text-align: center;">プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値^{a)}</td> <td style="text-align: center;">9.0ヵ月</td> <td style="text-align: center;">6.6ヵ月</td> </tr> <tr> <td>95%CI(月)</td> <td style="text-align: center;">7.3, 11.3</td> <td style="text-align: center;">4.9, 8.0</td> </tr> <tr> <td>ハザード比[95%CI]^{b)}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.56 [0.39, 0.81]</td> </tr> <tr> <td>p値（両側）^{c)}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">p=0.0011</td> </tr> </tbody> </table>			本剤群	プラセボ群	中央値 ^{a)}	9.0ヵ月	6.6ヵ月	95%CI(月)	7.3, 11.3	4.9, 8.0	ハザード比[95%CI] ^{b)}	0.56 [0.39, 0.81]		p値（両側） ^{c)}	p=0.0011	
	本剤群	プラセボ群															
中央値 ^{a)}	9.0ヵ月	6.6ヵ月															
95%CI(月)	7.3, 11.3	4.9, 8.0															
ハザード比[95%CI] ^{b)}	0.56 [0.39, 0.81]																
p値（両側） ^{c)}	p=0.0011																
	a) Kaplan-Meier曲線による b) ECOG performance status（0、1又は2）を層としたCox回帰モデル c) ECOG performance status（0、1又は2）を層とした層別log-rank検定の片側p値として算出した。有意水準は片側0.10であった。（片側p値は0.0005）																

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験⁵⁾ (続き)

・副次評価項目		
<PFS>		
	本剤群	プラセボ群
独立画像評価委託機関判定による中央値 ^{a)}	2.0ヵ月	1.0ヵ月
ハザード比[95%CI] ^{b)}	0.41 [0.28, 0.59]	
p値 ^{c)}	p<0.0001	
治験責任医師判定による中央値 ^{a)}	2.7ヵ月	1.0ヵ月
ハザード比[95%CI] ^{b)}	0.34 [0.24, 0.49]	
p値 ^{c)}	p<0.0001	
a) Kaplan-Meier曲線による		
b) ECOG performance status (0, 1又は2) を層としたCox回帰モデル		
c) ECOG performance status (0, 1又は2) を層とした層別log-rank検定		
<TTF>		
	本剤群	プラセボ群
独立画像評価委託機関判定による中央値 ^{a)}	1.9ヵ月	1.0ヵ月
ハザード比[95%CI] ^{b)}	0.40 [0.28, 0.56]	
p値 ^{c)}	p<0.0001	
治験責任医師判定による中央値 ^{a)}	2.7ヵ月	1.0ヵ月
ハザード比[95%CI] ^{b)}	0.34 [0.24, 0.49]	
p値 ^{c)}	p<0.0001	
a) Kaplan-Meier曲線による		
b) ECOG performance status (0, 1又は2) を層としたCox回帰モデル		
c) ECOG performance status (0, 1又は2) を層とした層別log-rank検定		
<ORR及びDCR>		
	本剤群	プラセボ群
部分奏効(PR)	1例	-
ORR[95%CI]	0.9% [0.0, 4.9]	-
独立画像評価委託機関判定によるDCR[95%CI]	43.8% [34.4, 53.4]	10.5% [4.0, 21.5]
p値 ^{a)}	p<0.0001	
治験責任医師判定によるDCR[95%CI]	54.5% [44.8, 63.9]	14% [6.3, 25.8]
p値 ^{a)}	p<0.0001	
RECIST v1.0		
a) Fisherの直接確率法		
<安定期間> (治験責任医師判定)		
カットオフ時点で投与継続中のため最良総合効果が確定していない患者を除いた本剤群109例及びプラセボ群56例が対象		
	本剤群	プラセボ群
安定期間 ^{a)} の中央値	80.0日 (範囲2~472日)	29.0日 (範囲14~184日)
p値 ^{b)}	p<0.0001	
a) 安定期間(日) = (初めて病勢進行[PD]となった日 - 治療開始日) + 1		
b) t-検定		

結果(続き)

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験⁵⁾
(続き)

結果(続き)	<p>安全性： 副作用発現率は本剤群が96.5% (109/113例)、プラセボ群が70.2% (40/57例)であった。 本剤群で発現した副作用のうち、発現率が高い副作用は白血球減少75.2% (85例)、好中球減少71.7% (81例)、ヘモグロビン減少63.7% (72例)、悪心61.9% (70例)、疲労54.0% (61例)、食欲減退54.0% (61例)、血小板減少38.9% (44例)、下痢34.5% (39例)、リンパ球減少31.9% (36例)であった。プラセボ群では最も発現率が高い副作用は疲労28.1% (16例)であった。 本剤群で認められた重篤な副作用は11.5% (13/113例：発熱性好中球減少症4例、肺炎3例等)、プラセボ群では1.8%(1/57例：直腸閉塞)であった。死亡に至った有害事象は本剤群の間質性肺疾患1例であったが、本剤の関与は否定された。 投与中止に至った副作用は、本剤群で心筋虚血1例、小腸閉塞、播種性血管内凝固、肝不全、腎不全及び結腸閉塞が各1例認められた1例の計2例、プラセボ群では認められなかった。</p>
--------	--

1) 有効性検証試験¹⁾

試験名	RECOURSE試験 (国際共同第Ⅲ相試験：TPU-TAS-102-301)
対象	フッ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・再発の結腸・直腸癌患者
主な適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ●18歳以上である ●転移性結腸・直腸癌に対する2レジメン以上の標準化学療法治療歴を有し、それらの化学療法に不応又は耐量不可である <ul style="list-style-type: none"> ・標準化学療法には、以下のすべての薬剤が含まれなければならない フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 (5-FU等)、イリノテカン及びオキサリプラチン 抗VEGFモノクローナル抗体 (ベバシズマブ) KRAS遺伝子が野生型の患者の場合は、少なくとも1種類の抗EGFRモノクローナル抗体 (セツキシマブ又はパニツムマブ) ●ベースライン時及び治験薬投与開始時のECOG PSが0又は1である ●RECIST v1.1に規定された測定可能病変又は測定不能な転移性病変を有する ●十分な臓器機能を有する など
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ●重篤な合併症を有する ●過去4週間以内の広範囲の手術を施行された患者 ●過去3週間以内のあらゆる化学療法 (ベバシズマブは過去4週間以内)を施行された患者 ●過去4週間以内の広範囲の放射線照射、又は過去2週間以内の限定的な範囲の放射線を照射した患者 ●本剤の投与歴がある ●前治療による有害事象がCTCAE Grade 2以上であり回復していない (貧血、脱毛、皮膚色素沈着及びプラチナ誘導による神経障害を除く) など

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験¹⁾ (続き)

試験方法	28日間を1コースとし、5日間連続投与した後2日間休薬、これを2回繰り返し、その後14日間休薬 投与量：70mg/m ² /日（35mg/m ² /回、1日2回）
試験デザイン	多施設国際共同無作為化二重盲検第Ⅲ相比較試験
評価項目	主要評価項目 ：全生存期間（OS） 副次評価項目 ：無増悪生存期間（PFS）、安全性及び忍容性、治療成功期間（TTF）、奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）、奏効期間（DR）
解析計画	全生存期間（OS） ：全例を対象に、層別log-rank検定を用いて群間比較を行う。また、Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を作成し群毎に全生存期間中央値を推定し、Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比を推定する。 無増悪生存期間（PFS） ：全生存期間と同様の手法を適用する。 サブグループ解析 ：事前に規定した因子についてサブグループ解析を行った。

1) 有効性検証試験¹⁾
(続き)

結果

有効性

有効性評価対象症例：800例（本剤群534例、プラセボ群266例）

・主要評価項目

<OS>

	本剤群	プラセボ群
中央値 ^{a)}	7.1ヵ月	5.3ヵ月
95%CI(月)	6.5, 7.8	4.6, 6.0
ハザード比[95%CI] ^{b)}	0.68 [0.58, 0.81]	
p値（両側） ^{c)}	p<0.0001	

a) Kaplan-Meier曲線による

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

c) KRAS遺伝子型（野生型、変異型）、初回転移診断からの期間（18ヵ月未満、18ヵ月以上）、地域（日本、欧米）を層とした層別log-rank検定に基づき算出した。

・副次評価項目

<PFS>

	本剤群	プラセボ群
中央値 ^{a)}	2.0ヵ月	1.7ヵ月
ハザード比[95%CI] ^{b)}	0.48 [0.41, 0.57]	
p値（両側） ^{c)}	p<0.0001	

a) Kaplan-Meier曲線による

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

c) KRAS遺伝子型（野生型、変異型）、初回転移診断からの期間（18ヵ月未満、18ヵ月以上）、地域（日本、欧米）を層とした層別log-rank検定に基づき算出した。

<ORR及びDCR>

	本剤群 (n=502)	プラセボ群 (n=258)
完全奏効(CR)	0例	1例
部分奏効(PR)	8例	0例
ORR[95%CI ^{a)}	1.6% [0.7, 3.1]	0.4% [0.0, 2.1]
p値 ^{b)}	p = 0.2862	
DCR[95%CI ^{a)} (%)	44.0% [39.6, 48.5]	16.3% [12.0, 21.4]
p値 ^{b)}	p<0.0001	

RECIST v1.1

a) Clopper-Pearson法により正確な信頼区間を算出した

b) Fisherの直接確率法 [両側]

<奏効期間>

本剤群のPRを達成した症例8例の奏効期間中央値は7.4ヵ月（95%CI: 1.9, 7.5）であった。

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験¹⁾ (続き)

結果(続き)	<p>安全性</p> <p>安全性評価対象症例：798例（本剤群533例、プラセボ群265例） 副作用発現率は本剤群が85.7% (457/533例)、プラセボ群が54.7% (145/265例)であった。</p> <p>本剤群で発現した副作用のうち、発現率が高い副作用は好中球減少^{*1}53.8% (287例)、悪心^{*2}39.6% (211例)、ヘモグロビン減少^{*3}32.1% (171例)、白血球減少^{*4}31.0% (165例)、疲労^{*5}28.1% (150例)、食欲減退26.5% (141例)、下痢23.6% (126例)、嘔吐20.1% (107例)、血小板減少^{*6}19.9% (106例)であった。プラセボ群では発現率が高い副作用は食欲減退11.3% (30例)、悪心10.9% (29例)などであった。</p> <p>本剤群で認められた重篤な副作用は9.4% (50/533例：発熱性好中球減少症14例、貧血8例、好中球減少症及び嘔吐各4例、肺炎3例等)、プラセボ群では0.4% (1/265例：菌血症)であった。</p> <p>本剤群で認められた死亡に至った副作用は敗血症性ショック1例であった。投与中止に至った有害事象は、本剤群10.3% (55/533例：全身健康状態低下12例、疲労6例、呼吸困難3例等)、プラセボ群では13.6% (36/265例：血中ビリルビン増加6例、全身健康状態低下及び腹水各5例、食欲減退4例、肝不全、腹痛及び無力症各3例等)に認められた。</p> <p>[*]1 好中球減少症及び好中球数減少 [*]2 悪心及び嘔吐 [*]3 貧血及びヘモグロビン減少 [*]4 白血球減少症及び白血球数減少 [*]5 疲労及び倦怠感 [*]6 血小板減少症及び血小板数減少</p>
--------	--

1) 有効性検証試験²⁾

試験名	TAGS試験 (国際共同第Ⅲ相試験：TO-TAS-102-302)
対象	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レジメン以上の治療歴を有していた治療切除不能な進行・再発胃癌患者
主な適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ●18歳以上（日本の患者は20歳以上）である ●胃癌に対する2レジメン以上の標準化学療法治療歴を有し、それらの化学療法に不応又は治療継続が困難である <ul style="list-style-type: none"> ・標準化学療法には、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療法が施行済みでなければならない。 ●ベースライン時及び治験薬投与開始時のECOG PSが0又は1である ●RECIST v1.1に規定された測定可能病変又は測定不能な転移性病変を有する ●十分な臓器機能を有する など
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ●重篤な合併症を有する ●過去4週間以内の広範囲の手術を施行された患者 ●過去3週間以内のあらゆる化学療法を施行された患者 ●過去4週間以内の広範囲の放射線照射、又は過去2週間以内の限定的な範囲の放射線を照射した患者 ●本剤の投与歴がある ●前治療による有害事象がCTCAE Grade 2以上であり回復していない（貧血、脱毛、皮膚色素沈着及びプラチナ誘導による神経障害を除く）など
試験方法	28日間を1コースとし、5日間連続投与した後2日間休薬、これを2回繰り返した後14日間休薬 投与量：70mg/m ² /日（35mg/m ² /回、1日2回）
試験デザイン	多施設国際共同無作為化二重盲検第Ⅲ相比較試験

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験²⁾
(続き)

評価項目	<p>主要評価項目：全生存期間 (OS)</p> <p>副次評価項目：無増悪生存期間 (PFS)、全奏効率 (ORR)、病勢コントロール率 (DCR)、QOL、ECOG PSが2以上に悪化するまでの期間</p>																																																			
解析計画	<p>全生存期間 (OS)：全例を対象に、Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を作成し群ごとに全生存期間中央値を推定し、層別Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比とその95%CIを推定する。層別log-rank検定を用いて群間比較を行う。</p> <p>無増悪生存期間 (PFS)：全生存期間と同様の手法を適用する。</p> <p>サブグループ解析：事前に規定した因子についてサブグループ解析を行った。</p>																																																			
結果	<p>有効性 有効性評価対象症例：507例 (本剤群337例、プラセボ群170例)</p> <p>・ 主要評価項目</p> <p><OS></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">本剤群</th> <th style="text-align: center;">プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値^{a)}</td> <td style="text-align: center;">5.7ヵ月</td> <td style="text-align: center;">3.6ヵ月</td> </tr> <tr> <td>95%CI (月)</td> <td style="text-align: center;">4.8, 6.2</td> <td style="text-align: center;">3.1, 4.1</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 [95%CI]</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.69 [0.56, 0.85]</td> </tr> <tr> <td>p値 (片側)^{b)}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.0003</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Kaplan-Meier曲線による b) 層別log-rank検定</p> <p>・ 副次評価項目</p> <p><PFS></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">本剤群</th> <th style="text-align: center;">プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値^{a)}</td> <td style="text-align: center;">2.0ヵ月</td> <td style="text-align: center;">1.8ヵ月</td> </tr> <tr> <td>95%CI (月)</td> <td style="text-align: center;">1.9, 2.3</td> <td style="text-align: center;">1.7, 1.9</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 [95%CI]</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.57 [0.47, 0.70]</td> </tr> <tr> <td>p値 (片側)^{b)}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Kaplan-Meier曲線による b) 層別log-rank検定</p> <p><ORR及びDCR></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">本剤群 (n=290)</th> <th style="text-align: center;">プラセボ群 (n=145^{a)})</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全奏効 (CR)</td> <td style="text-align: center;">1 例</td> <td style="text-align: center;">0 例</td> </tr> <tr> <td>部分奏効 (PR)</td> <td style="text-align: center;">12 例</td> <td style="text-align: center;">3 例</td> </tr> <tr> <td>ORR [95%CI]</td> <td style="text-align: center;">4.5 [2.4, 7.5]</td> <td style="text-align: center;">2.1 [0.4, 5.9]</td> </tr> <tr> <td>p値 (両側)^{b)}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">p = 0.2833</td> </tr> <tr> <td>DCR [95%CI]</td> <td style="text-align: center;">44.1 [38.3, 50.1]</td> <td style="text-align: center;">14.5 [9.2, 21.3]</td> </tr> <tr> <td>p値 (両側)^{b)}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">p < 0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 1例について、疾患進行を示す評価可能な腫瘍スキャンを受けたが、全体的な評価は行われなかった。 b) Fisher の直接確率法</p>		本剤群	プラセボ群	中央値 ^{a)}	5.7ヵ月	3.6ヵ月	95%CI (月)	4.8, 6.2	3.1, 4.1	ハザード比 [95%CI]	0.69 [0.56, 0.85]		p値 (片側) ^{b)}	0.0003			本剤群	プラセボ群	中央値 ^{a)}	2.0ヵ月	1.8ヵ月	95%CI (月)	1.9, 2.3	1.7, 1.9	ハザード比 [95%CI]	0.57 [0.47, 0.70]		p値 (片側) ^{b)}	<0.0001			本剤群 (n=290)	プラセボ群 (n=145 ^{a)})	完全奏効 (CR)	1 例	0 例	部分奏効 (PR)	12 例	3 例	ORR [95%CI]	4.5 [2.4, 7.5]	2.1 [0.4, 5.9]	p値 (両側) ^{b)}	p = 0.2833		DCR [95%CI]	44.1 [38.3, 50.1]	14.5 [9.2, 21.3]	p値 (両側) ^{b)}	p < 0.0001	
	本剤群	プラセボ群																																																		
中央値 ^{a)}	5.7ヵ月	3.6ヵ月																																																		
95%CI (月)	4.8, 6.2	3.1, 4.1																																																		
ハザード比 [95%CI]	0.69 [0.56, 0.85]																																																			
p値 (片側) ^{b)}	0.0003																																																			
	本剤群	プラセボ群																																																		
中央値 ^{a)}	2.0ヵ月	1.8ヵ月																																																		
95%CI (月)	1.9, 2.3	1.7, 1.9																																																		
ハザード比 [95%CI]	0.57 [0.47, 0.70]																																																			
p値 (片側) ^{b)}	<0.0001																																																			
	本剤群 (n=290)	プラセボ群 (n=145 ^{a)})																																																		
完全奏効 (CR)	1 例	0 例																																																		
部分奏効 (PR)	12 例	3 例																																																		
ORR [95%CI]	4.5 [2.4, 7.5]	2.1 [0.4, 5.9]																																																		
p値 (両側) ^{b)}	p = 0.2833																																																			
DCR [95%CI]	44.1 [38.3, 50.1]	14.5 [9.2, 21.3]																																																		
p値 (両側) ^{b)}	p < 0.0001																																																			

V. 治療に関する項目

1) 有効性検証試験 ²⁾ (続き)	<p>安全性</p> <p>安全性評価対象症例：503例（本剤群335例、プラセボ群168例） 副作用発現率は本剤群が³⁾80.9%（271/335例）、プラセボ群が³⁾56.5%（95/168例）であった。</p> <p>本剤群で発現した副作用のうち、発現率が高い副作用は好中球減少¹⁾51.3%（172例）、ヘモグロビン減少²⁾31.3%（105例）、悪心25.4%（85例）、白血球減少³⁾21.8%（73例）、疲労⁴⁾21.5%（72例）、食欲減退18.2%（61例）、下痢16.1%（54例）、血小板減少⁵⁾15.2%（51例）であった。</p> <p>重篤な副作用は本剤群11.6%（39/335例：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、イレウス、嘔吐、発熱及び食欲減退各2例等）に認められ、プラセボ群では3.6%（6/168例：貧血2例、口内炎、胆管炎、中毒性肝炎及び肺塞栓症各1例）に認められた。</p> <p>死亡に至った副作用は本剤群の心肺停止1例であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、本剤群12.8%（43/335例：全身健康状態低下4例、血小板減少症3例等）、プラセボ群では16.7%（28/168例：全身健康状態低下4例、倦怠感3例等）に認められた。</p>
	<p>*1：好中球減少症及び好中球数減少 *2：貧血及びヘモグロビン減少 *3：白血球減少症及び白血球数減少 *4：疲労及び倦怠感 *5：血小板減少症及び血小板数減少</p>
2) 安全性試験	該当資料なし
(5) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	実施中

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「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」における効能・効果の一変承認時（2019年8月）に次の承認条件が付された。

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」

なお、承認時（2014年3月）には、「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。」という承認条件が付されたため、RECOURSE試験を実施した。その結果、有効性及び安全性を示す結果が得られた。詳細は「V-5-（4）検証的試験1）有効性検証試験」の項（p.25～28）を参照のこと。

さらに「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」における効能・効果の一変承認時（2015年3月）には次の承認条件が付された。

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤
一般名：トリフルリジン、チピラシル塩酸塩
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{12~17)}

1) 作用部位

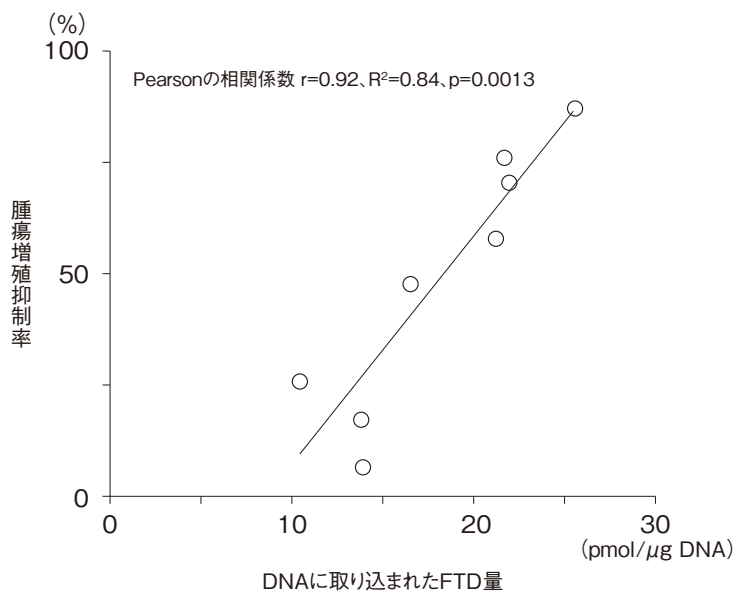
DNA

2) 作用機序

本剤はFTDとTPIの2成分を含有する製剤である。本剤の抗腫瘍効果はFTDに基づき、TPase阻害剤のTPIは体内でのFTDの分解を抑制する作用を持つ。

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相関したことから¹⁷⁾、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。

図VI-1 本剤の抗腫瘍効果とDNAに取り込まれたFTD量の相関関係



方法：さまざまな腫瘍由来細胞株を移植したマウスに、FTD量として150mg/kg/日の本剤を1日2回、14日間連日経口投与し、15日目に腫瘍増殖抑制率を算出した。また、7日目に腫瘍中DNAに取り込まれたFTD量を分析した。

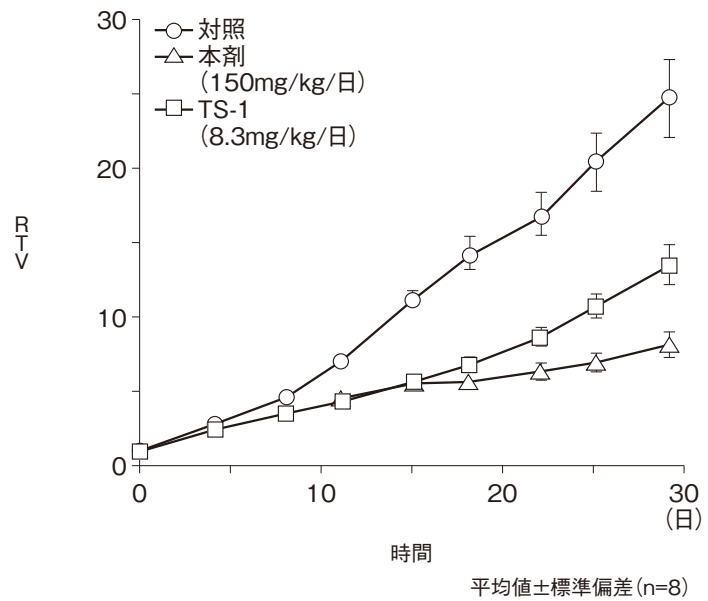
腫瘍体積=(短径)²×(長径)÷2

RTV(Relative tumor volume)=(治療中の平均腫瘍体積)/(試験開始時の平均腫瘍体積)

腫瘍増殖抑制率(%)=[1-(治療群のRTV平均値)/(対照群のRTV平均値)]×100

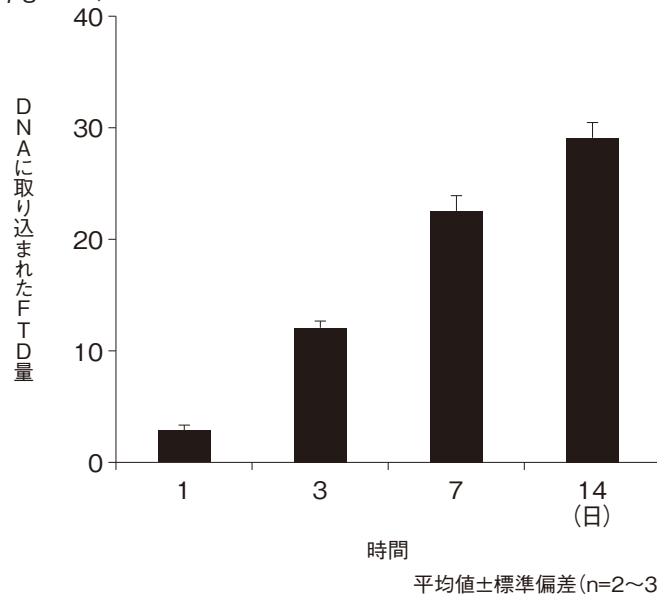
(1) 作用部位・
作用機序^{12~17)}
(続き)

図VI-2 ヒト結腸・直腸癌由来KM20C細胞株に対する抗腫瘍効果



方法：ヒト結腸・直腸癌由来KM20C細胞株を移植したマウスにFTD量として150mg/kg/日の本剤を1日2回14日間連日経口投与、8.3mg/kg/日のTS-1を1日1回14日間連日経口投与した。
RTV (Relative tumor volume) = (治療中の平均腫瘍体積) / (試験開始時の平均腫瘍体積)

図VI-3 ヒト結腸・直腸癌由来KM20C細胞株のDNAに取り込まれたFTD量
(pmol/μg DNA)



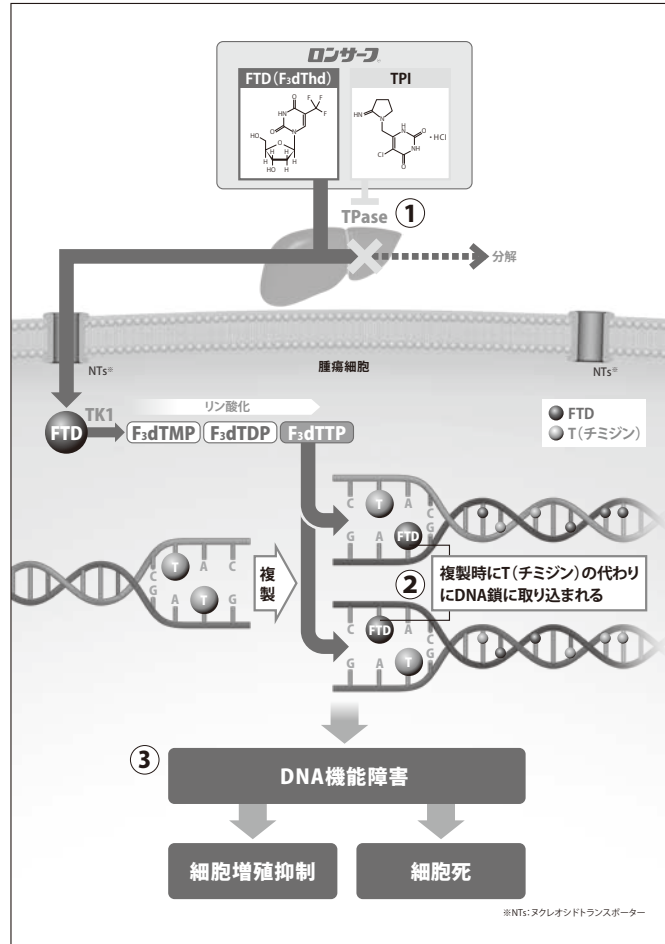
方法：ヒト結腸・直腸癌由来KM20C細胞株を移植したマウスにFTD量として150mg/kg/日の本剤を1日2回14日間連日経口投与した。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・作用機序^{12~17)} (続き)

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。

図Ⅵ-4 本剤の作用機序（イメージ図）（推定）



<本剤の作用機序>

- ①TPIを配合することでFTDの分解が阻害されて高い血中濃度が維持できる。
- ②FTDは、複製時にチミジンの代わりにDNA鎖に取り込まれる（推定）。
- ③DNAに取り込まれたFTDは、DNAの機能障害を引き起こして抗腫瘍効果を示す（推定）。

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{17~23)}

1) *In vitro*における薬効試験¹⁸⁾

ヒト胃癌由来NUGC-3細胞株、ヒト結腸・直腸癌由来HCT-15細胞株、ヒト肺癌由来A549細胞株、ヒト乳癌由来MDA-MB-435細胞株、ヒト卵巣癌由来SK-OV-3細胞株、ヒト子宮癌由来HeLa細胞株、ヒト膀胱癌由来J82細胞株、ヒト前立腺癌由来DU145細胞株、ヒト膵臓癌由来CFPAC-1細胞株、ヒト頭頸部癌由来KB細胞株及びヒト白血病由来CCRF-CEM細胞株を播種したマイクロプレートに、FTD又は対照薬のフツ化ピリミジンを添加し、3日間接触でのIC₅₀を算出した。

既存抗悪性腫瘍剤であるフツ化ピリミジンのIC₅₀は3.18~17.7 μmol/Lであり、FTDのIC₅₀は0.214~24.4 μmol/Lであった。本試験の結果、培養細胞を用いた評価では、FTDは既存抗悪性腫瘍剤であるフツ化ピリミジンと同様に抗腫瘍効果を示すことが確認された。

表VI-1 3日間接触におけるFTDとフツ化ピリミジンの50%細胞増殖抑制濃度

細胞株	由来	IC ₅₀ 値(μmol/L)	
		FTD	フツ化ピリミジン
NUGC-3	胃癌	3.46	8.50
HCT-15	結腸・直腸癌	10.7	4.96
A549	肺癌	3.50	3.18
MDA-MB-435	乳癌	14.4	4.39
SK-OV-3	卵巣癌	24.4	14.0
HeLa	子宮癌	8.15	9.12
J82	膀胱癌	8.66	9.15
DU145	前立腺癌	1.48	7.70
CFPAC-1	膵臓癌	2.05	3.25
KB	頭頸部癌	5.84	17.7
CCRF-CEM	白血病	0.214	8.40

2) *In vivo*における薬効試験^{17,19~23)}

①FTDに対するTPI配合比の検討¹⁹⁾

TPaseによるFTDの分解を抑制するTPIの適正な配合比を検討するため、*in vivo*でサルにFTDとTPIの配合比を変えて投与した後のFTDの血漿中濃度を測定した。FTDの投与量は10mg/kgに固定し、FTDとTPIの配合比を、モル比で、1:0、1:0.2、1:0.5及び1:1で投与した。

その結果、FTDとTPIの配合比はモル比1:0.5で、サルでのTPase活性を十分阻害しており、本剤に配合するFTDとTPIは、モル比1:0.5が適正と考えた。

表VI-2 サルにFTD(10mg/kg)とTPIを各配合比で経口投与した後のFTDのC_{max}及びAUC_{0-10hr}

モル比 (FTD:TPI)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} の比 (%)	AUC _{0-10hr} (ng·min/mL)	AUC _{0-10hr} の比 (%)
1:0	277±117	1.49	10900±2900	0.64
1:0.2	13100±1400***	73.7	1010000±80000***	60.6
1:0.5	15300±2700***	84.8	1400000±160000***.#	83.3
1:1	18500±4000***	100	1690000±170000***.##	100

平均値±標準偏差 (n=4)

*** p<0.001 vs 1:0の投与群 (Tukeyの多重比較検定)

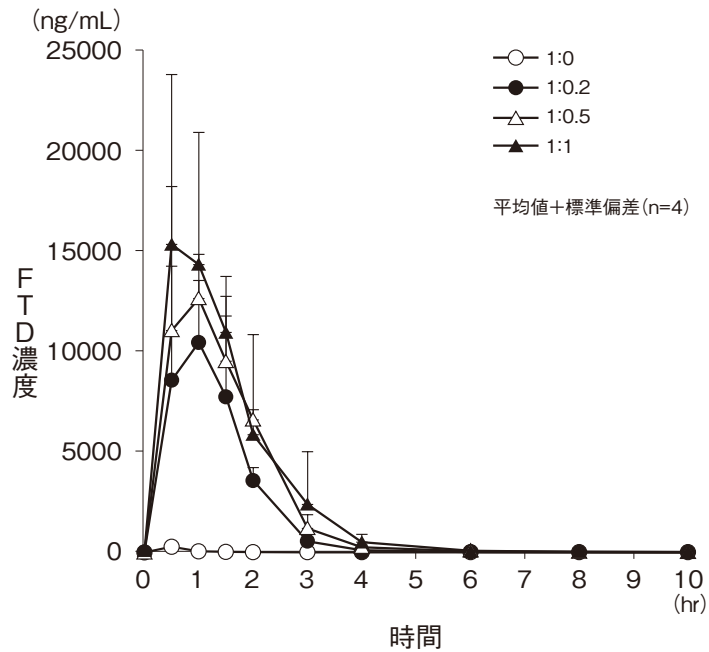
p<0.05 vs 1:0.2の投与群 (Tukeyの多重比較検定)

p<0.01 vs 1:0.2の投与群 (Tukeyの多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{17~23)} (続き)

図VI-5 サルにFTD(10mg/kg)とTPIを各配合比で経口投与した後のFTDの血漿中濃度推移



②投与スケジュール及び投与量の検討

FTDの作用機序は、投与方法により変化することが示唆された。よって、本剤の至適投与方法の検討は重要と考えられたため、投与方法や投与量について検討した。

i) 投与方法の検討²⁰⁾

ヒト乳癌由来MX-1細胞株を皮下移植したマウスに、FTD量として150mg/kg/日の本剤を1日1回又は1日2回、14日間連続投与し、最終投与の翌日に抗腫瘍効果及び毒性を評価した。1日1回投与のIRは48.2%であったが、1日2回投与のIRは70.6%であり、1日2回投与の方が1日1回投与に比較して有意に高い抗腫瘍効果が認められた (p<0.01、Student's t検定)。

以上のことから、本剤の至適投与スケジュールは、分割・連日投与であることが確認された。

表VI-3 ヒト乳癌由来MX-1細胞株に対する1日1回及び1日2回連日投与時の本剤の抗腫瘍効果

薬剤	投与量 (mg/kg/日)	投与方法	RTV ^{a)} (平均値±標準偏差)	IR ^{b)} (%)	BWC ^{c)} (%)
対照	-	-	15.53±1.22	-	4.5
本剤	150	14日間連続 1日1回経口投与	8.05±0.83**	48.2	-6.6
本剤	150	14日間連続 1日2回経口投与	4.56±0.46**,\$\$	70.6	-6.7

n=8

a) : RTV (Relative tumor volume) = (15日目の腫瘍体積) / (0日目の腫瘍体積)

b) : IR (Inhibition rate of tumor growth) (%) = [1 - (治療群のRTV平均値) / (対照群のRTV平均値)] × 100

c) : BWC (Body weight change) (%) = [(15日目の体重) - (0日目の体重)] / (0日目の体重) × 100

** : p < 0.01 vs 対照群 (Dunnett's 検定)

\$\$: p < 0.01 vs 本剤1日1回投与群 (Student's t検定)

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{17~23)}
(続き)

ii) 有効用量の検討²¹⁾

本剤の有効用量を求めるために、ヒト胃癌由来SC-2細胞株を皮下移植したマウスにFTD量として16~500mg/kg/日の本剤を1日2回、14日間連日投与し、最終投与翌日に抗腫瘍効果及び毒性を評価した。

本剤は31mg/kg/日以上での投与量で有意な抗腫瘍効果を示した (p<0.05、Student's t検定)。また、500mg/kg/日では、死亡動物は認められなかったものの、15日目に23.5%の体重減少を示す強い毒性が認められたことから、抗腫瘍効果は参考値とした。なお、250mg/kg/日の15日目での体重減少は5.6%であったことから、250と500mg/kg/日の間に至適用量があると考えられた。

表VI-4 ヒト胃癌由来SC-2細胞株に対する本剤の有効用量

薬剤	投与量 (mg/kg/日)	RTV ^{a)} (平均値±標準偏差)	IR ^{b)} (%)	BWC ^{c)} (%、平均値±標準偏差)
対照	-	5.13 ± 1.56	-	2.2 ± 3.0
本剤	16	3.74 ± 1.35	27.1	0.3 ± 4.1
本剤	31	3.77 ± 0.55*	26.4	-0.5 ± 3.8
本剤	63	2.88 ± 0.53**	43.8	-3.7 ± 5.1
本剤	125	2.48 ± 0.58**	51.7	-6.1 ± 4.2
本剤	250	2.31 ± 0.67**	55.0	-5.6 ± 4.9
本剤	500	1.17 ± 0.16**	77.3	-23.5 ± 5.9 ^{d)}

n=7

a) : RTV (Relative tumor volume) = (15日目の腫瘍体積) / (0日目の腫瘍体積)

b) : IR (Inhibition rate of tumor growth) (%) = [1 - (治療群のRTV平均値) / (対照群のRTV平均値)] × 100

c) : BWC (Body weight change) (%) = [(15日目の体重) - (0日目の体重)] / (0日目の体重) × 100

d) : 体重減少を示す毒性が認められたため参考値とした

*, ** : p<0.05, p<0.01 vs 対照群 (Student's t検定)

③ 種々の腫瘍由来細胞株における既存抗悪性腫瘍剤との抗腫瘍効果の比較^{22,23)}

本剤の作用機序は既存抗悪性腫瘍剤とは異なるため、他剤が無効である腫瘍にも本剤が抗腫瘍効果を示すことが考えられた。よって、他の抗悪性腫瘍剤に対して低感受性を示す種々の腫瘍由来細胞株に対する本剤の有効性を評価した。

i) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤に低感受性を示すヒト乳癌由来MX-1細胞株に対する抗腫瘍効果²²⁾

ヒト乳癌由来MX-1細胞株を皮下移植したヌードマウスにFTD量として150mg/kg/日の本剤を1日2回、14日間連日投与又は8.3mg/kg/日のTS-1を1日1回、14日間連日投与し、最終投与翌日に抗腫瘍効果及び毒性を評価した。

MTDに近い8.3mg/kg/日のTS-1を投与した結果、腫瘍体積は対照群と比較して有意に小さいものの (p<0.01、Dunnett's 検定)、IRは10.5%であった。一方、本剤のIRは64.3%であり、ヒト乳癌由来MX-1細胞株に対して本剤は、対照群及びTS-1に対し有意に高い抗腫瘍効果を示した (p<0.01、Dunnett's 検定及び Student's t検定)。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{17~23)} (続き)

表VI-5 ヒト乳癌由来MX-1細胞株に対する本剤とTS-1の抗腫瘍効果

薬剤	投与量 (mg/kg/日)	投与方法	RTV ^{a)} (平均値±標準偏差)	IR ^{b)} (%)	BWC ^{c)} (%)
対照	–	–	14.53±0.83	–	7.1
本剤	150	14日間連続 1日2回経口投与	5.18±0.28**,\$\$	64.3	-5.7
TS-1	8.3	14日間連続 経口投与	13.01±0.60**	10.5	-2.4

n=8

a) : RTV(Relative tumor volume)=(15日目の腫瘍体積)/(0日目の腫瘍体積)

b) : IR(Inhibition rate of tumor growth) (%)=[1-(治療群のRTV平均値)/(対照群のRTV平均値)]×100

c) : BWC(Body weight change) (%)=[(15日目の体重)-(0日目の体重)]/(0日目の体重)×100

** : p<0.01 vs 対照群(Dunnett's 検定)

\$\$: p<0.01 vs TS-1群(Student's t検定)

ii) KRAS遺伝子に変異を有するヒト結腸・直腸癌由来HCT-116細胞株及びKRAS遺伝子に変異を有していない結腸・直腸癌由来COL-1細胞株に対する抗腫瘍効果²³⁾

これら2つの結腸・直腸癌由来細胞株を皮下移植したマウスにFTD量として150mg/kg/日の本剤を1日2回、14日間連日経口投与又は40mg/kg/日のセツキシマブを1週間に2回、2週間腹腔内投与し、いずれも15日目に抗腫瘍効果を評価した。ヒト結腸・直腸癌由来COL-1細胞株における本剤及びセツキシマブのIRは、それぞれ55.8%及び80.8%であり、両薬剤ともに対照群に対して有意に高い抗腫瘍効果を示した (p<0.01、Student's t検定)。一方、ヒト結腸・直腸癌由来HCT-116細胞株では、本剤のIRは55.5%であり、対照群に対して有意に高い抗腫瘍効果を示したが、セツキシマブのIRは0.6%であった。

表VI-6 ヒト結腸・直腸癌由来COL-1細胞株及びHCT-116細胞株に対する本剤とセツキシマブの抗腫瘍効果

薬剤	投与量 (mg/kg/日)	投与方法	RTV ^{a)} (平均値±標準偏差)	IR ^{b)} (%)
COL-1				
対照	–	–	11.13±0.45	–
本剤	150	14日間連続 1日2回経口投与	4.91±0.24**	55.8
セツキシマブ	40	1, 4, 8, 11日目に 腹腔内投与	2.14±0.32**	80.8
HCT-116				
対照	–	–	10.97±0.60	–
本剤	150	14日間連続 1日2回経口投与	4.88±0.54**	55.5
セツキシマブ	40	1, 4, 8, 11日目に 腹腔内投与	10.91±0.52	0.6

n=6

a) : RTV(Relative tumor volume)=(15日目の腫瘍体積)/(0日目の腫瘍体積)

b) : IR(Inhibition rate of tumor growth) (%)=[1-(治療群のRTV平均値)/(対照群のRTV平均値)]×100

** : p<0.01 vs 対照群(Student's t検定)

以上のことから、本剤はKRAS遺伝子の変異の有無にかかわらず有効であると考えられた。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{17~23)}
(続き)

iii) 結腸・直腸癌由来細胞株を移植したマウスに対する延命効果¹⁷⁾

KM20C細胞株を腹腔内に移植したマウスに、FTD量として150mg/kg/日の本剤を1日2回、28日間連日経口投与及び8.3mg/kg/日のTS-1を1日1回、28日間連日経口投与して各群のマウスの生存日数から抗腫瘍効果を評価した。対照群の生存期間の中央値が38日であるのに対して、本剤及びTS-1投与群の生存期間の中央値は、それぞれ70日及び44日であり、すべての薬剤で対照群に対する有意な生存期間の延長が認められた (p<0.01、log-rank検定)。

表VI-7 ヒト結腸・直腸癌由来KM20C細胞株腹腔内移植モデルにおける本剤及びTS-1の延命効果

薬剤	投与量 (mg/kg/日)	投与方法	生存期間 (中央値、日)	ILS ^{a)} (%)
対照	—	—	38	—
本剤	150	28日間連続1日2回経口投与	70***	86.7
TS-1	8.3	28日間連続経口投与	44**	17.3

n=10

a) ILS(Increase in life span) (%)=[(治療群の生存期間中央値)/(対照群の生存期間中央値)-1]×100

** : p<0.01 vs 対照群 (log-rank検定)

: p<0.01 vs TS-1群 (log-rank検定)

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で
確認された
血中濃度

1) 単回及び反復投与後の薬物動態 (J001試験)⁴⁾

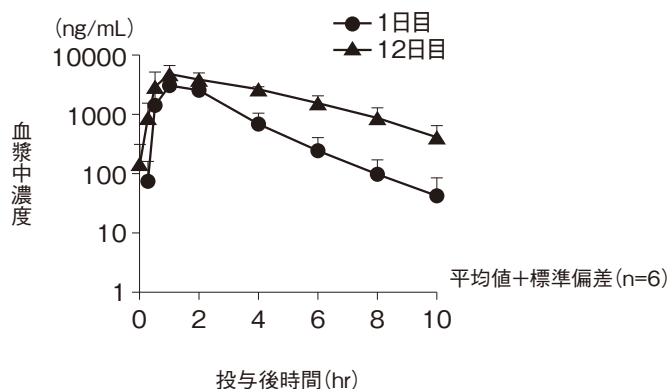
日本人固形癌患者21例を対象に、本剤を15~35mg/m²/回の用量で、1日2回（朝・夕食後）5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返したときのFTD及びTPIの薬物動態を検討した。

注) 本剤の承認された用法・用量(抜粋)は「通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合わせて、トリフルリジンとして約35mg/m²/回を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。」である。詳細はp.15,16をご参照ください。

①血漿中FTD濃度

反復投与によりやや増加し、その血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は単回投与時の2.6倍に増加した。1日目の最高血漿中濃度到達時間(t_{max})は平均値で1.2~1.7時間であり、反復投与では平均値で1.3~1.9時間(以下、各用量の平均値を全用量間の幅で示した)であった。最高血漿中濃度(C_{max})及びAUC_{0-10hr}はおおむね用量の増加に伴い増加し、消失半減期(t_{1/2})は1日目で約1.2~1.9時間、12日目では約1.5~2.4時間であった。

図VII-1 本剤を35mg/m²/回で単回投与及び1日2回反復投与したときの午前投与後の血漿中FTD濃度推移(J001試験)



(2) 臨床試験で
確認された
血中濃度（続き）

表Ⅶ-1 本剤を単回投与及び1日2回反復投与したときの午前投与後の血漿中FTDの薬物速度論的パラメータ（J001試験）

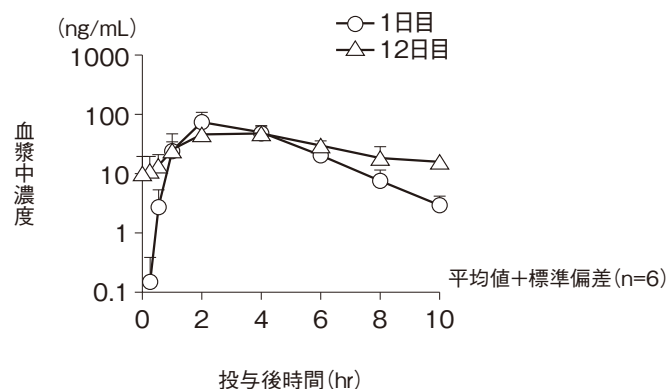
用量 (mg/m ² /回)	日	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-10hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
15	1	6	1009±491	1.7±1.3	2037±773	1.39±0.38 ^{a)}
	12	6	1205±421	1.6±0.7	5478±2849	2.44±1.57
20	1	3	1840±737	1.2±0.8	4347±535	1.17±0.15
	12	3	2747±610	1.7±0.6	9994±2109	1.52±0.34
25	1	3	2450±1021	1.5±0.9	4281±1380	1.49±0.59
	12	3	2757±1173	1.3±0.6	8656 ^{b)}	1.96±0.10
30	1	3	3677±1459	1.2±0.8	8229±1441	1.88±0.73
	12	3	5437±1685	1.3±0.6	23672±7844	2.33±1.26
35	1	6	3338±767	1.3±0.5	8678±1786 ^{a)}	1.41±0.38
	12	6	4752±1697	1.9±1.6	20950±2237	1.97±0.51

平均値±標準偏差
a) n=5 b) n=2

②血漿中TPI濃度

単回、反復投与共に同様な濃度で推移した。1日目のt_{max}は1.7～2.7時間、12日目で2.3～2.8時間であった。t_{1/2}は1日目で約1.5～2.3時間、12日目では約1.8～4.0時間であった。C_{max}及びAUC_{0-10hr}はおおむね用量に応じて増加した。

図Ⅶ-2 本剤を35mg/m²/回で単回投与及び1日2回反復投与したときの午前投与後の血漿中TPI濃度推移（J001試験）



表Ⅶ-2 本剤を単回投与及び1日2回反復投与したときの午前投与後の血漿中TPIの薬物速度論的パラメータ（J001試験）

用量 (mg/m ² /回)	日	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-10hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
15	1	6	25.8±14.7	2.6±1.6	117±84	2.27±0.74
	12	6	44.1±51.8	2.8±1.5	234±283	2.89±0.83
20	1	3	43.1±6.5	1.7±0.6	166±29	1.53±0.17
	12	3	41.8±14.7	2.7±1.2	161±41	1.82±0.18
25	1	3	54.2±28.5	1.7±0.6	214±79	1.78±0.27
	12	3	50.2±13.1	2.7±1.2	300 ^{b)}	4.01±3.57
30	1	3	136±77	2.7±1.2	521±338	1.66±0.37
	12	3	99.6±43.8	2.7±1.2	447±278	2.21±0.62
35	1	6	76.6±32.1	2.3±0.8	281±99 ^{a)}	1.67±0.22
	12	6	70.0±43.4	2.3±0.8	317±182	2.37±0.93

平均値±標準偏差
a) n=5 b) n=2

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で
確認された
血中濃度 (続き)

2) FTDの薬物動態に与えるTPIの影響 (TPU-TAS-102-102試験)¹¹⁾

標準治療が適応とならない固形癌（乳癌を除く）患者に本剤35mg/m²（19例）又はFTD35mg/m²（20例）を単回投与したときのFTDの薬物速度論的パラメータの幾何平均値を比較した結果、FTDの投与後血漿中濃度最終検出時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-last}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）はFTD群と比べて本剤群でそれぞれ37.545倍及び22.393倍高い値を示した。FTDの無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）はFTD群に比べて本剤群で27.004倍高い値を示した。FTD群の血漿中FTD濃度推移は低く、AUC_{0-inf}を算出できた患者は10例のみであったため、AUC_{0-last}及びAUC_{0-inf}で幾何平均値の比に違いが示された。この結果より、本剤をヒトに投与した際に、TPIがFTDの代謝を阻害し、FTDの曝露を顕著に増加させることが確認された。

表VII-3 本剤又はFTD単回投与後の薬物速度論的パラメータの比較

	本剤群		FTD群		幾何平均値の比 (本剤群/FTD群)	
	n	幾何平均値	n	幾何平均値	推定値	(95%CI)
FTD						
AUC _{0-last} (ng·hr/mL)	19	6618.07	20	176.27	37.545	(27.56-51.15)
C _{max} (ng/mL)	19	2155.17	20	96.24	22.393	(14.19-35.34)
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	19	6693.97	10 ^{a)}	247.88	27.004	(19.56-37.27)

a) FTD単回投与後のFTD血漿中濃度は低く変動性が大きかったため、AUC_{0-inf}を算出できた症例は10例のみであった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (J004試験)³⁾

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。

本剤に配合されている抗癌活性成分であるFTDのAUCは空腹時と食後で同様であったことから、食事が本剤の薬効及び安全性に影響を与える可能性は低いと考えられた。しかしながら、J001試験でFTDのC_{max}と好中球数減少の間に有意な相関が認められた⁴⁾ため、安全性の観点から空腹時よりC_{max}が低い食後の方が本剤の投与方法として望ましいと考えられた。

表Ⅶ-4 薬物速度論的パラメータの幾何平均値の比 (食後/空腹時) 及び90%CI (J004試験) 【FTD】

薬物速度論的パラメータ	幾何平均値の比 (食後/空腹時)	90%CI 最小～最大
C _{max}	0.6074	0.5037～0.7323
AUC _{0-t} *	0.9561	0.8566～1.0671
AUC _{0-12hr}	0.9560	0.8566～1.0670
AUC _{inf}	0.9559	0.8556～1.0680

*副次評価項目

【TPI】

薬物速度論的パラメータ	幾何平均値の比 (食後/空腹時)	90%CI 最小～最大
C _{max}	0.5578	0.4732 ～ 0.6576
AUC _{0-t} *	0.5526	0.4802 ～ 0.6358
AUC _{0-12hr}	0.5526	0.4802 ～ 0.6358
AUC _{inf}	0.5581	0.4872 ～ 0.6392

*副次評価項目

2) *In vitro*薬物間相互作用²⁴⁾

ヒト生体試料及びヒト遺伝子組み換え生物由来試料を用いた*in vitro*試験により本剤の薬物間相互作用を評価した。

ヒト血漿中に、アルブミンに結合する典型的な薬剤であるワルファリンとFTDを共存させても、ワルファリンの蛋白結合率は影響を受けなかった。また、ヒト血漿中に、FTDとアルブミンに結合する薬剤 (ワルファリン、ジアゼパム及びジギトキシン) を共存させてもFTDの蛋白結合率は影響を受けなかった。したがって、FTDをアルブミンに結合する薬剤と併用しても蛋白結合の競合に基づく薬物間相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

「Ⅶ-6. 代謝 (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率」の項 (p.53)、
「Ⅶ-8. トランスポーターに関する情報」の項 (p.54) を参照のこと。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的 パラメータ

(1) 解析方法 ³⁾	ノンコンパートメント法
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス ⁵⁾	<p>日本人の固形癌患者14例（20歳以上、登録時は男性9名、女性7名）を薬物動態評価対象として、本剤35mg/m²/回を空腹時又は食後に単回投与する2群2期クロスオーバー試験を実施したところ、食後の経口クリアランス（CL/F）は以下の結果であった。</p> <p>【FTD】 0.115±0.060（L/hr/kg）</p> <p>【TPI】 1.34±0.45（L/hr/kg） （平均値±標準偏差）</p>
(5) 分布容積 ⁵⁾	<p>日本人の固形癌患者14例を薬物動態評価対象として、本剤35mg/m²/回を空腹時又は食後に単回投与する2群2期クロスオーバー試験を実施したところ、食後のみかけの分布容積（Vd/F）は以下の結果であった。</p> <p>【FTD】 0.260±0.102（L/kg）</p> <p>【TPI】 4.10±1.24（L/kg） （平均値±標準偏差）</p>
(6) その他	該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析²⁵⁾

1) 内因的要因（日本人を含む外国人データ）

①体表面積

FTD及びTPI共にみかけの分布容積（Vd/F）の共変量として体表面積が選択されたため、FTD及びTPIの薬物動態は体格差の影響を受けると考えられ、本剤の体表面積に基づく投与方法はFTD及びTPIの曝露の変動を減少させる上で適切であると考えられた。

②年齢

FTD及びTPIの薬物速度論的パラメータの共変量として年齢は選択されなかったため、解析対象集団ではFTD及びTPIの薬物動態は年齢による影響を受けなかったと推察される。解析に用いた患者の年齢は33～82歳の範囲であった。

③性別

FTD及びTPIの薬物速度論的パラメータの共変量として性別は選択されなかったため、解析対象集団ではFTD及びTPIの薬物動態は性差の影響を受けなかったと推察される。したがって、FTDのVd/Fの個体間変動に性差として認められたみかけの個体間差は、体格差に起因すると考えられ、本剤の体表面積に基づく投与方法により調整できると考えられる。解析に用いた患者の41%が女性、59%が男性であった。

3. 母集団（ポピュレーション）解析²⁵⁾ （続き）

④人種

FTD及びTPIの薬物速度論的パラメータの共変量として人種は選択されなかったため、解析対象集団ではFTD及びTPIの薬物動態は人種の影響を受けなかったと推察される。したがって、体格差に起因する潜在的な薬物動態の人種差は本剤の体表面積に基づく投与方法により調整できると考えられる。解析に用いた患者の61%が白人、26%がアジア人（主に日本人）であった。

⑤腎機能

クレアチニククリアランス（ CL_{cr} ）はFTD及びTPI共に経口クリアランス（ CL/F ）の共変量として選択され、 CL_{cr} とFTD及びTPIの CL/F は正の相関を示した。TPU-TAS-102-104試験では、FTDの尿中排泄率は平均でわずか1.5%であったため、尿中排泄はFTDの主な消失経路ではないと考えられたが、FTDの CL/F と CL_{cr} に相関が認められた。TPIはチミジンホスホリラーゼによるFTDの代謝を阻害することにより、FTDの曝露を増加させる薬物速度論的モジュレーターであることから、血漿中TPI濃度がFTDの CL/F に影響を与えたと考えられる。一方、TPIの主な消失経路は尿中排泄であるため、TPIの薬物動態は腎機能の影響を受けると考えられる。したがって、FTDの CL/F と CL_{cr} の相関は、TPIの薬物動態を介した二次的な影響であると考えられる。

⑥血清アルブミン

血清アルブミンはFTDの CL/F の共変量として選択され、血清アルブミンとFTDの CL/F は負の相関を示した。血清アルブミンは肝機能の指標として考えられているが、他の肝機能検査値である血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビンがFTDの CL/F の共変量として選択されなかったことから、FTDの CL/F に及ぼす肝機能への影響は限定的であると考えられる。一方、血清アルブミンはFTDの主な血漿中の結合画分であり、その結合率は*in vitro*で96%以上であった。FTDの主な消失経路は代謝であり、一般的には非結合型の分画が組織に移行して代謝を受けると考えられるため、血清アルブミンとFTDの CL/F の間に認められた負の相関は、蛋白結合の影響によると推察される。

⑦肝機能

FTD及びTPIの薬物速度論的パラメータの共変量として肝機能検査値である血清AST、血清ALT、ALP及び総ビリルビンが選択されなかったことから、解析対象集団ではFTD及びTPIの薬物動態は肝機能による影響を受けなかったと推察される。

2) 外因的要因：併用薬（日本人を含む外国人データ）

*In vitro*の検討より、TPIは有機カチオントランスポーター（OCT）2の基質であることが明らかとなったことから、TPIの薬物動態に及ぼすOCT2の阻害剤の影響を検討した。解析対象集団が実際に併用したOCT2の阻害剤はファモチジン、メトホルミン及びラニチジンであり、併用した患者は解析に用いた患者の10%であった。TPIの薬物速度論的パラメータの共変量としてOCT2の阻害剤の併用は選択されなかったため、TPIの薬物動態に対するOCT2の阻害剤の影響は認められなかった。同様に、FTDの薬物動態に対するOCT2の阻害剤の影響も認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

(1) 解析方法

239症例の患者からFTD及びTPI反復投与後の血中濃度測定データ2554点を収集し、FTDの最終モデルは、みかけの経口クリアランス (CL/F) 及び中心コンパートメントのみかけの分布容積 (Vd/F) をパラメータとして有する1-コンパートメントモデルに吸収過程を吸収速度定数 (KA) 及びmean transit time (MTT) の2つのパラメータで表したトランジットモデル及び残差モデルとして混合誤差モデルを組み込んだモデルを選択した。TPIの最終モデルはCL/F、Vd/F、コンパートメント間のクリアランス及び末梢コンパートメントのみかけの分布容積をパラメータとして有する2-コンパートメントモデルに、吸収過程をトランジットモデル及び残差モデルとして比例誤差モデルを組み込んだモデルを選択し、FDAガイダンス及び欧州医薬品庁ガイドラインに従って解析した。

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

<参考：日本人と外国人の薬物動態の比較>^{4,7)}

J001試験と用法が同じ米国臨床第 I 相試験 (9804試験) の薬物速度論的パラメータ (C_{max} 及びAUC) を比較した。9804試験の用量は25、30及び40mg/m²/回を1日2回5日間連続経口投与であった。1及び12日目のFTD及びTPIの薬物速度論的パラメータの値は日本人と米国人の患者でほぼ同様であった。

注) 本剤の承認された用法・用量 (抜粋) は「通常、成人には初回投与量 (1回量) を体表面積に合わせて、トリフルリジンとして約35mg/m²/回を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。」である。詳細はp.15.16をご参照ください。

4. 吸収^{8,26,27)}

バイオアベイラビリティ

海外第 I 相試験 (TPU-TAS-102-104 試験) (外国人データ)⁸⁾

標準治療が適応とならない固形癌 (乳癌を除く) 患者46例 (バイオアベイラビリティの評価可能症例: A群21例、B群17例) を対象に生物薬剤学試験として相対的バイオアベイラビリティ試験を実施し、本剤の申請製剤又はそれと同量のFTD及びTPIを含む用時溶解経口液剤 (以下、経口液剤) を単回投与したときのFTD及びTPIの吸収の比較をした。

2群に無作為に割り付けし、A群は本剤の申請製剤60mgを空腹時に単回投与し (Period 1)、6日間の休薬後に経口液剤60mgを単回投与 (Period 2)、更に6日間の休薬後に経口液剤60mgを単回投与した (Period 3)。B群は最初に経口液剤60mgを空腹時に単回投与した後、6日間の休薬後に本剤の申請製剤60mgを単回投与し、更に6日間の休薬後に本剤の申請製剤60mgを単回投与した。

バイオアベイラビリティの比較は、評価パラメータとしてFTD及びTPIのAUC_{0-last}、AUC_{0-inf} 及びC_{max}を用い、自然対数変換して解析に用いた。FTD及びTPIのAUC_{0-last}を用いて算出した経口液剤に対する本剤の申請製剤の相対的バイオアベイラビリティはそれぞれ100%及び96%であった。経口液剤に対する本剤の申請製剤の評価パラメータの幾何平均値の比の90%CIはFTDのC_{max}を除き生物学的同等性の許容範囲である0.8~1.25に含まれたため、両剤のバイオアベイラビリティは同等と考えられた。FTDのC_{max}は経口液剤に比べて本剤の申請製剤で約14%低下したが、FTDのAUC、TPIのC_{max}及びAUCは両剤で違いはないため、FTDのC_{max}の低下はTPIの影響ではなく、FTDの吸収速度が両剤で異なっことを反映していると考えられる。

4. 吸収^{8,26,27)}
(続き)

表Ⅶ-5 用時溶解経口液剤に対する本剤の申請製剤の相対的バイオアベイラビリティ

	本剤の申請製剤	経口液剤	幾何平均値の比 (本剤の申請製剤/経口液剤)	
			幾何平均値 ^{a)}	幾何平均値 ^{a)}
FTD				
AUC _{0-last} (ng·hr/mL)	6482.74	6454.59	1.004	(0.926-1.089)
C _{max} (ng/mL)	3547.07	4115.58	0.862	(0.786-0.945)
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	6572.53	6581.22	0.999	(0.918-1.087)
TPI				
AUC _{0-last} (ng·hr/mL)	425.39	442.94	0.960	(0.859-1.073)
C _{max} (ng/mL)	96.84	95.74	1.012	(0.885-1.156)
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	448.45	457.82	0.980	(0.865-1.109)

a) クロスオーバーモデルを用いて算出した最小二乗平均による

<参考：ラット>^{26,27)}

非絶食下雄ラットに [¹⁴C-FTD] /TPI (FTD量として50mg/kg) を経口投与したときの投与後168時間までの尿、糞及び呼気中放射能の排泄は、それぞれ投与量の60.6%、20.6%及び15.8%であった。尿及び呼気中放射能の排泄の合計より、FTDの吸収率は76%以上であると推察された。また、非絶食下雄ラットにFTD/ [¹⁴C-TPI] (FTD量として50mg/kg) を経口投与したときの投与後168時間までの尿、糞及び呼気中放射能の排泄は、それぞれ投与量の14.3%、83.4%及び0.4%であった。尿及び呼気中放射能の排泄の合計より、TPIの吸収率は15%と推察された。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

「Ⅶ-5.分布 (5) その他の組織への移行性」の項 (p.49～51) を参照のこと。

(2) 血液—胎盤関門
通過性²⁸⁾

<参考：ラット>

妊娠SD系ラットに [¹⁴C-FTD]/TPI及びFTD/[¹⁴C-TPI]をFTD量として50mg/kgで経口投与した後、0.5、1、4、24及び48時間の放射能の組織分布を検討した。 [¹⁴C-FTD]/TPIを単回投与後、0.5時間及び1時間では放射能濃度は母動物の血漿が最も高く、胎児の組織はそれよりも低かった。投与後48時間では、胎盤、胎膜、胎児、胎児の血液、心臓、肺、肝臓及び腎臓で母動物の血漿より高い放射能が認められた。FTD/[¹⁴C-TPI]を単回投与後、0.5時間及び1時間では放射能濃度は母動物の血漿が最も高く、胎児の組織はそれよりも低かった。投与後48時間では母動物の血漿、血液及び羊水中で放射能が認められなかったが、それ以外の組織では認められた。以上の結果より、 [¹⁴C-FTD] 及び [¹⁴C-TPI]由来の放射能が胎盤を通過して胎児に移行することが示された。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液—胎盤関門通過性²⁸⁾ (続き)

表VII-6 妊娠ラットに50mg/kgを単回経口投与した後の母動物及び胎児の組織中放射能濃度【¹⁴C-FTD】/TPI】

組織	放射能濃度 (ng eq. of FTD/g or mL)				
	0.5時間	1時間	4時間	24時間	48時間
母動物の血漿	36455 ± 4686	30798 ± 4858	11191 ± 2376	1995 ± 344	804 ± 93
母動物の血液	26588 ± 3728	22272 ± 3051	8138 ± 1465	1889 ± 261	1052 ± 77
胎盤	10457 ± 1475	12594 ± 1479	5080 ± 248	1552 ± 111	888 ± 60
胎膜	3898 ± 866	5366 ± 1168	4819 ± 247	5560 ± 1037	3571 ± 709
羊水	1080 ± 195	3396 ± 1101	3451 ± 1220	1582 ± 561	590 ± 72
胎児	7667 ± 1016	9634 ± 2250	6948 ± 646	2976 ± 148	1080 ± 60
胎児の血液	7562 ± 809	9399 ± 1343	4628 ± 302	1727 ± 127	877 ± 67
胎児の脳	3751 ± 647	6208 ± 847	3206 ± 132	946 ± 155	532 ± 9
胎児の心臓	7716 ± 1542	10199 ± 1190	4735 ± 403	1982 ± 222	846 ± 70
胎児の肺	7472 ± 1294	10181 ± 1544	7500 ± 853	3967 ± 204	1914 ± 223
胎児の肝臓	10325 ± 2227	13841 ± 356	15138 ± 1101	4906 ± 718	1405 ± 131
胎児の腎臓	7989 ± 612	11403 ± 1774	9421 ± 1106	4201 ± 112	1590 ± 166

平均値±標準偏差、n=3

【FTD/¹⁴C-TPI】

組織	放射能濃度 (ng eq. of TPI/g or mL)				
	0.5時間	1時間	4時間	24時間	48時間
母動物の血漿	996 ± 12	747 ± 56	151 ± 29	24 ± 4	N.D.
母動物の血液	838 ± 24	692 ± 27	152 ± 29	18 ± 16	N.D.
胎盤	367 ± 51	316 ± 69	146 ± 20	27 ± 3	24 ± 3
胎膜	85 ± 16	130 ± 12	167 ± 13	53 ± 5	43 ± 9
羊水	N.D.	16 ± 14	35 ± 8	31 ± 9	N.D.
胎児	60 ± 8	76 ± 10	82 ± 11	24 ± 6	24 ± 5
胎児の血液	104 ± 61	87 ± 16	85 ± 14	15 ± 13	20 ± 18
胎児の脳	32 ± 2	37 ± 6	46 ± 5	21 ± 5	20 ± 4
胎児の心臓	36 ± 31	72 ± 6	78 ± 21	20 ± 5	23 ± 10
胎児の肺	46 ± 3	57 ± 6	72 ± 11	23 ± 3	21 ± 4
胎児の肝臓	52 ± 5	93 ± 16	104 ± 7	33 ± 6	26 ± 9
胎児の腎臓	66 ± 18	85 ± 11	97 ± 10	32 ± 5	24 ± 2

平均値±標準偏差、n=3 N.D.: Not detected

(3) 乳汁への移行性²⁹⁾

<参考>

授乳期のSD系ラットに¹⁴C-FTD】/TPI及びFTD/¹⁴C-TPI】をFTD量として50mg/kgで経口投与した後、1、2、4、6、8、12、24及び72時間の放射能の乳汁への移行を検討した。

¹⁴C-FTD】/TPIを単回投与後の乳汁中の放射能はほとんどすべての時点で血漿よりも低かった。乳汁と血漿の放射能の濃度比(M/P)は0.31～1.03であった。一方、FTD/¹⁴C-TPI】を経口投与後の乳汁中の放射能は、1時間を除き血漿よりも高かったが、72時間では定量下限値以下に低下した。M/Pは0.35～4.59であった。以上の結果より、¹⁴C-FTD】及び¹⁴C-TPI】由来の放射能が乳汁中に移行することが示された。

(3) 乳汁への移行性²⁹⁾
(続き)

表Ⅶ-7 授乳期のラットに50mg/kgを単回経口投与した後の血漿及び乳汁中放射能濃度及び乳汁と血漿の放射能の濃度比

【¹⁴C-FTD】/TPI】

時間 (hr)	放射能濃度 (ng eq. of FTD/mL)		
	乳汁	血漿	乳汁/血漿の濃度比
1	15637 ± 3698	33440 ± 7149	0.47
2	8213 ± 720	13390 ± 1274	0.61
4	4960 ± 645	6242 ± 1725	0.79
6	6466 ± 1219	7794 ± 1694	0.83
8	6003 ± 1332	6065 ± 1739	0.99
12	3929 ± 735	3832 ± 798	1.03
24	1229 ± 486	2333 ± 331	0.53
72	275 ± 85	877 ± 54	0.31

平均値±標準偏差、n=3

【FTD/¹⁴C-TPI】

時間 (hr)	放射能濃度 (ng eq. of TPI/mL)		
	乳汁	血漿	乳汁/血漿の濃度比
1	197 ± 41	568 ± 124	0.35
2	514 ± 98	399 ± 49	1.29
4	728 ± 123	183 ± 27	3.98
6	705 ± 166	191 ± 4	3.69
8	705 ± 102	201 ± 70	3.51
12	641 ± 180	167 ± 78	3.84
24	78 ± 17	17 ± 16	4.59
72	N.D.	N.D.	N.C.

平均値±標準偏差、n=3 N.D. : Not detected N.C. : Not calculable

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 組織中放射能濃度^{26,27)}

<参考：ラット>

非絶食下雄性SD系アルビノラットに [¹⁴C-FTD]/TPI及びFTD/¹⁴C-TPI をFTD量として50mg/kgで経口投与した後、15分、1、6、24及び72時間の組織中放射能濃度を測定した結果を次に示す。

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性 (続き)

表VII-8 非絶食下雄性ラットに50mg/kgを単回経口投与後の組織内放射能濃度
【¹⁴C-FTD】/TPI】

組織	組織内放射能濃度 (ng eq. of FTD/g or mL)				
	15分	1時間	6時間	24時間	72時間
血漿	14167 ± 6708	27446 ± 2895	5785 ± 1569	1603 ± 163	786 ± 103
血液	10397 ± 4848	19161 ± 2670	4341 ± 1098	1398 ± 150	742 ± 95
大脳	748 ± 442	1858 ± 362	633 ± 169	190 ± 18	140 ± 59
胸腺	4684 ± 3226	10256 ± 1563	5426 ± 852	4771 ± 669	2653 ± 656
心臓	6631 ± 3748	10652 ± 1773	2168 ± 416	450 ± 55	314 ± 36
肺	6233 ± 3386	10344 ± 1974	2513 ± 789	818 ± 85	573 ± 47
肝臓	5191 ± 2941	6947 ± 1387	2201 ± 641	766 ± 122	407 ± 47
腎臓	36208 ± 14883	59445 ± 8812	8447 ± 1374	1080 ± 116	586 ± 105
脂肪	890 ± 603	1377 ± 165	463 ± 129	196 ± 33	163 ± 20
骨格筋	4097 ± 1752	7740 ± 2104	1448 ± 400	386 ± 45	283 ± 23
辜丸	1746 ± 987	7876 ± 1032	2249 ± 517	544 ± 91	276 ± 34
精巣上体	3713 ± 2027	9020 ± 1271	2291 ± 687	751 ± 132	523 ± 60
胃	180135 ± 81623	23498 ± 9117	4741 ± 2153	639 ± 146	435 ± 57
空腸	94631 ± 62374	8078 ± 1283	4118 ± 1410	1771 ± 618	567 ± 47
回腸	4488 ± 3198	83487 ± 138044	3864 ± 976	1731 ± 344	597 ± 107
結腸	7378 ± 6251	7339 ± 1521	11227 ± 4347	1572 ± 875	578 ± 84
膀胱	24320 ± 15639	135174 ± 103921	39774 ± 30801	1237 ± 334	809 ± 64

平均値±標準偏差、n=4

【FTD/¹⁴C-TPI】

組織	組織内放射能濃度 (ng eq. of TPI/g or mL)				
	15分	1時間	6時間	24時間	72時間
血漿	144 ± 33	421 ± 79	128 ± 13	19 ± 2	N.D.
血液	102 ± 27	372 ± 66	123 ± 16	20 ± 3	N.D.
大脳	N.D.	11 ± 2	23 ± 5	12 ± 1	N.D.
胸腺	25 ± 6	183 ± 28	109 ± 19	27 ± 4	21 ± 4
心臓	28 ± 6	115 ± 14	90 ± 16	21 ± 1	7 ± 1
肺	58 ± 15	247 ± 29	128 ± 25	34 ± 2	21 ± 7
肝臓	522 ± 118	1133 ± 326	420 ± 104	253 ± 9	143 ± 23
腎臓	785 ± 261	2533 ± 579	657 ± 168	72 ± 12	15 ± 9
脂肪	15 ± 8	82 ± 54	24 ± 6	14 ± 4	10 ± 4
骨格筋	17 ± 4	70 ± 13	102 ± 10	19 ± 2	N.D.
辜丸	15 ± 2	70 ± 18	82 ± 6	31 ± 4	5 ± 2
精巣上体	134 ± 210	134 ± 25	113 ± 21	32 ± 11	8 ± 2
胃	33574 ± 7824	4560 ± 2491	2047 ± 1060	48 ± 16	18 ± 4
空腸	50790 ± 45909	13863 ± 13781	2546 ± 833	52 ± 24	22 ± 12
回腸	4531 ± 4454	50183 ± 54380	8174 ± 3081	180 ± 76	50 ± 26
結腸	23347 ± 43132	2950 ± 2688	26953 ± 6058	578 ± 178	16 ± 2
膀胱	6406 ± 10290	6182 ± 4761	5231 ± 2286	217 ± 146	11 ± 8

平均値±標準偏差、n=4

N.D. Not detected (≦バックグラウンドの2倍)

(5) その他の組織への移行性 (続き)

2) 血球移行 (*in vitro*)³⁰⁾

ヒトの血液に¹⁴C-FTD又は¹⁴C-TPIを添加して血液/血漿濃度比 (Rb) を検討した。0.5、5、50 μ g/mL FTDのRbの平均値は、0.596~0.619であった。10、100、1000ng/mL TPIのRbは0.581~0.661であった。これらの結果から、ヒト血液ではFTD及びTPIは主に血漿に分布すると考えられた。また、FTD及びTPI共に明らかな濃度依存性は認められなかった。

表VII-9 ヒト血液におけるRb

【FTD】

FTD濃度 (μ g/mL)	Rb
0.5	0.611 \pm 0.068
5	0.596 \pm 0.041
50	0.619 \pm 0.018

平均値 \pm 標準偏差、n=3

【TPI】

TPI濃度 (ng/mL)	Rb
10	0.661 \pm 0.033
100	0.598 \pm 0.044
1000	0.581 \pm 0.055

平均値 \pm 標準偏差、n=3

(6) 血漿蛋白結合率^{26,27,31)}<参考 : *in vitro*>

FTD (0.5、5及び50 μ g/mL) の血漿蛋白結合率はヒトが96.7~97.3%であった。FTDの結合蛋白はアルブミンであった (*in vitro*)。

TPI (0.05、0.5及び5 μ g/mL) の蛋白結合率は1.3~7.1%であった (*in vitro*)。

*In vitro*試験で、FTDはヒトCNT1の基質であることが示された²⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{32~35)}

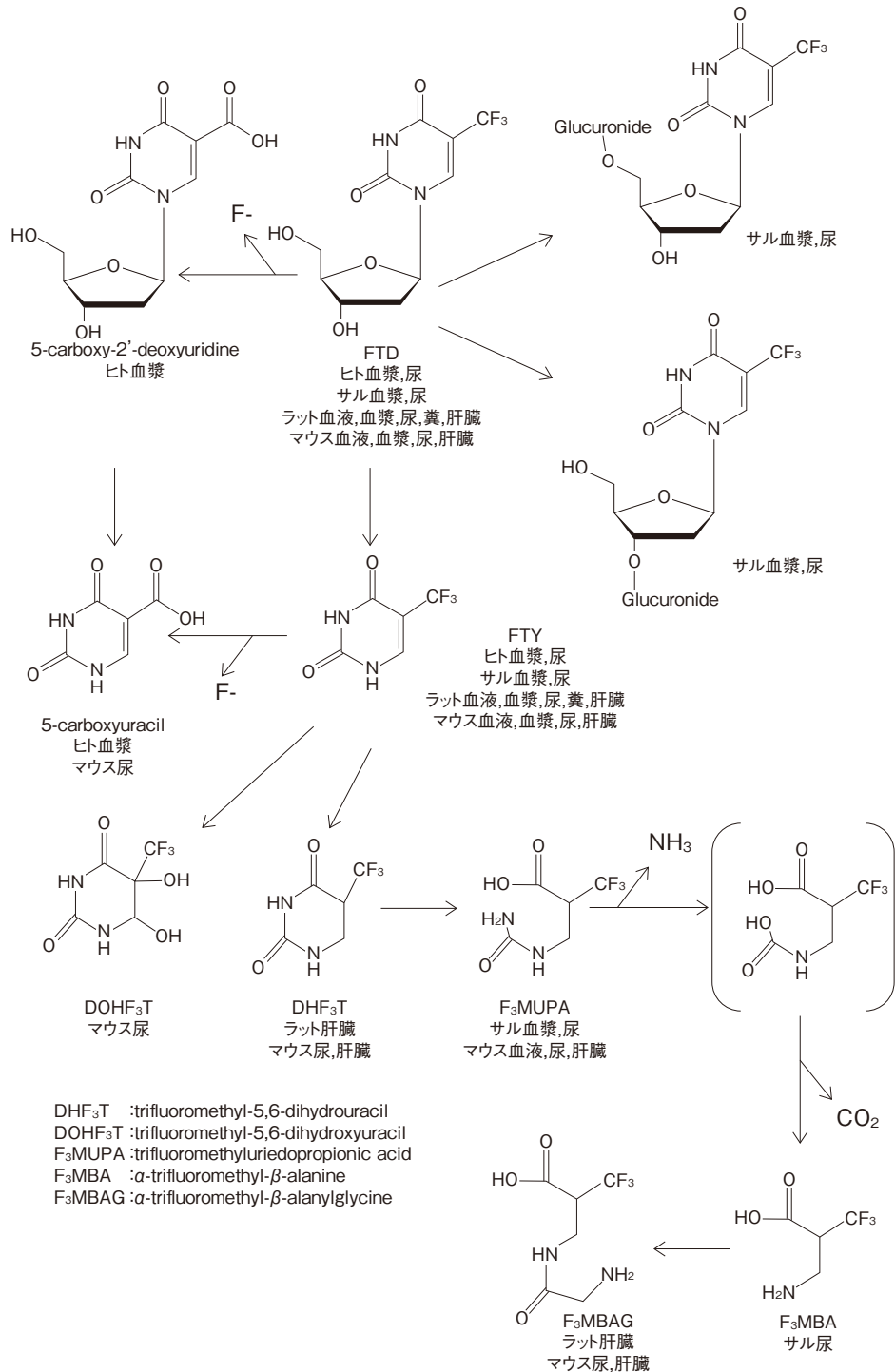
1) 代謝部位

該当資料なし

2) 代謝経路

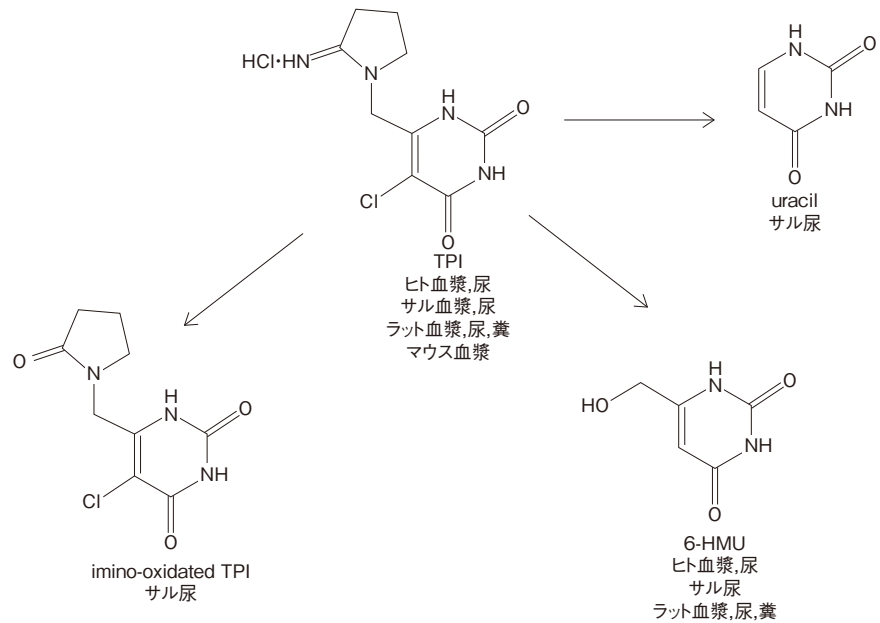
FTD及びTPIの推定代謝経路をそれぞれ次の図に示す。

図VII-3 FTDの推定代謝経路



(1) 代謝部位及び代謝経路^{32~35)}
(続き)

図VII-4 TPIの推定代謝経路



<参考：代謝経路 (in vitro)>

ヒト肝細胞を用いた代謝試験で、FTDの代謝物としてFTY、5-CU及び5-CdUrdが認められたが、5-CdUrdは非酵素的な生成であった。FTDの代謝はTPIの添加により80%程度阻害されたことから、この代謝にTPaseが主に関与していると考えられた。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率^{36~41)}

NADPH存在下でヒト肝ミクロソーム及びヒト肝S9を用いてそれぞれFTD及びTPIの代謝を検討した。その結果、いずれの代謝物も認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験において、各シトクロムP450 (CYP) 分子種 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1及びCYP3A4/5) に対するFTD、FTY及びTPIの阻害作用を検討した。その結果、いずれのCYP分子種に対してもFTD、FTY及びTPIによる阻害作用は認められなかった。

ヒト肝細胞を用いた試験では、FTD、FTY及びTPIはCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5の活性並びにCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4のmRNAに対して誘導作用を示さなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

FTDは初回通過効果を受ける。割合は不明。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

FTDの活性代謝物は2つあり、一リン酸体であるF₃dTMPはTS (Thymidylate Synthase) 阻害作用を示し⁴²⁾、三リン酸体のF₃dTTPはDNAに取り込まれて抗腫瘍効果を示すと考えられる¹²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

排泄部位及び経路⁴⁾

FTDは主にFTYに代謝された後尿中に排泄されると考えられる。

一方、TPIはほとんど代謝されず、主に未変化体として尿中に排泄されると考えられる。

排泄率^{4,43)}

日本人固形癌患者21例を対象に、本剤を15～35mg/m²/回の用量で単回投与したときのFTD及びTPIの投与後10時間までの尿中排泄率はいずれの用量においてもおおむね一定であり、それぞれ0.963～7.64%及び19.0～22.9%であった。FTYの尿中排泄率はFTDの用量の11.9～27.2%であり、FTDは主にFTYに代謝され尿中に排泄された。外国人固形癌患者を対象に¹⁴Cで標識したFTD又はTPIを配合した本剤を60mgで単回投与したとき（それぞれ4例）、FTDは、投与量の60%が体外に排泄され、その55%がFTYとFTDのグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。排泄された放射能は投与後24時間までに、ほぼ尿中に回収された。一方TPIは、投与量の77%が体外に排泄され、50%が糞中に、27%が尿中に排泄された⁴³⁾。

排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報^{30,44～49)}

ヒトP糖蛋白質（P-gp）及び乳癌耐性輸送蛋白（BCRP）を強制発現させた細胞より調製した形質膜ベシクルを用いた*in vitro*試験で、FTD及びTPIは両トランスポーターの基質及び阻害剤にならないと判断された^{44,45)}。

*In vitro*試験で、FTDはヒト濃縮型ヌクレオシドトランスポーターCNT1の基質、TPIはヒト有機カチオントランスポーターOCT2の基質であることが示された^{31,46,47)}。

また、FTDの主な消失組織は肝臓と考えられるため、肝臓に発現するヒトのOATP1B1及びOATP1B3を介した相互作用の可能性について*in vitro*試験で検討した⁴⁸⁾。TPIについても主な消失経路は尿中排泄と考えられるため、腎臓に発現するヒトのOAT1及びOAT3について*in vitro*試験で検討した⁴⁹⁾。

その結果、FTD及びTPIはいずれのトランスポーターについても基質ではなく、また阻害作用も示さなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

①肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）⁵⁰⁾

外国人固形癌患者を対象に、本剤を35mg/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（8例）及び中等度（3例）の肝機能障害（それぞれ、NCI分類*のGroup B及びC）のある患者におけるFTD及びTPIの12日目の薬物動態を検討した。なお、重度の肝機能障害のある患者の薬物動態は検討していない。

10. 特定の背景を有する患者 (続き)

表VII-10 外国人の肝機能障害患者に本剤を35mg/m²/回で1日2回反復投与したときの血漿中FTD及びTPIの薬物動態パラメータ

群	日	n	FTD		TPI	
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·hr/mL)
A	12	8	4669±1996	20392±5609 ^{a)}	72.50±60.77	335±230 ^{a)}
B	12	8	3860±1232	17489±7379	60.18±21.07	305±112 ^{a)}
C	12	3	4277± 153	15406±1244	98.87±65.27	495±288

平均値±標準偏差、A：肝機能正常患者、B：軽度の肝機能障害患者、C：中等度の肝機能障害患者、a)n=7

*NCI分類

Group A (正常)：total bilirubin, AST ≤ upper limit of normal (ULN)

Group B (軽度)：total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or total bilirubin > 1.0-1.5 × ULN and any AST

Group C (中等度)：total bilirubin > 1.5-3 × ULN and any AST

Group D (重度)：total bilirubin > 3 × ULN and any AST

②合併症・既往歴等のある患者

該当資料なし

③腎機能障害患者における薬物動態 (外国人データ)⁶⁾

外国人固形癌患者に本剤を35mg/m²/回 (重度腎機能障害患者は20mg/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 (CLcrはそれぞれ60~89mL/min、30~59mL/min及び15~29mL/min) のある患者におけるFTD及びTPIの12日目の薬物動態を検討した。

表VII-11 外国人の腎機能障害患者に本剤を35mg/m²/回 (重度腎機能障害患者は20mg/m²/回) で1日2回反復投与したときの血漿中FTD及びTPIの薬物動態パラメータ

群	日	n	FTD		TPI	
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·hr/mL)
A	12	10	5235±2662	20131±7398	48.78±21.88	247.27±99.68 ^{c)}
B	12	12	4763±2573	22539±13320	77.62±43.25	401.89±116.10 ^{d)}
C	12	10	6014±2273	30398±7742 ^{a)}	111.67±53.49	602.09±321.17 ^{a)}
D	12	6	4162±1728	30614±18278 ^{b)}	126.33±54.02	2185.00, 1254.68 ^{e)}

平均値±標準偏差、A：腎機能正常患者、B：軽度の腎機能障害患者、C：中等度の腎機能障害患者、

D：重度の腎機能障害患者、a)n=8、b)n=3、c)n=9、d)n=10、e)n=2のため個別の値を示す。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

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（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「相互作用」の項参照）。

（理由）

1. 患者の安全確保及び適正使用の推進のために、抗悪性腫瘍剤の一般的な注意事項に準じて記載した。
本剤を含むがん化学療法は特に安全性に留意する必要があるため、緊急時に適切な対応が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投与を行うこと。また、患者又はその家族に対しては副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性及び危険性について十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 以下の①、②の理由により、本剤とフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等を併用した場合、重篤な骨髄抑制等の副作用の発現又は増悪が認められるおそれがある。
①本剤に配合されているTPIによってTPase活性が阻害されることで、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等の作用機序である核酸代謝に影響を及ぼす可能性があること
②本剤とTS阻害作用を有するフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等との併用により、FTDのDNA取り込みが増強する可能性があること
本剤とフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等との併用における臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性は確立していない。したがって、警告に記載し、注意を喚起することにした。

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（理由）

1. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合には、重篤な過敏症を発現するおそれがある。
本剤の使用に際しては、問診により本剤に対する過敏症の既往歴を確認し、その既往がある場合には、本剤を投与しないこと。
2. 動物実験（ラット）で、胎児への影響（胎児発育抑制及び胚致死作用）及び催奇形性が認められた⁵¹⁻⁵³。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、本剤を投与しないこと。
「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（4）生殖能を有する者（5）妊婦（6）授乳婦」の項（p.61）を参照のこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項（p.15）を参照のこと。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項（p.17,18）を参照のこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (2) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

(理由)

- (1) 骨髄抑制は本剤の用量制限毒性であり、RECOURSE試験、TAGS試験において、骨髄抑制が高頻度に発現している。また、発熱性好中球減少症、肺炎、敗血症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。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が増悪又はあらわれることがあるため、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。また、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。「VIII-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項（p.64,65）を参照のこと。
- (2) 動物実験（ラット）で、胎児への影響（胎児発育抑制及び胚致死作用）及び催奇形性が認められた⁵¹⁻⁵³）。
また、FTDのラット2週間反復投与試験において、450mg/kg/日群で精巣精細管の萎縮、精巣上体の管腔内精子減少と管腔内細胞残屑の増加が認められているため、男性患者に対しても本剤を投与する際は、性腺への影響を考慮し避妊するよう指導すること。
動物実験（雌性ラット）において、反復投与した場合に、黄体数、着床数及び着床後死亡率の増加が認められた。
「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（4）生殖能を有する者（5）妊婦（6）授乳婦」の項を参照のこと（p.61）。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強するおそれがある。]
- (2) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]

(理由)

- (1) 骨髄抑制は本剤の用量制限毒性であり、RECOURSE試験、TAGS試験において、骨髄抑制が高頻度に発現している。そのため骨髄抑制のある患者に本剤を投与した場合には、骨髄抑制が増強する可能性がある。
本剤の使用に際しては、頻回に臨床検査を実施し、患者状態を十分観察するなど、慎重に投与すること。
「VIII-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項（p.64,65）及び「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項（p.17,18）を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 合併症・既往歴等のある患者（続き）

(2) RECURSE試験、TAGS試験において、本剤投与後に骨髄抑制により肺炎や敗血症等の感染症があらわれ、死亡に至る症例も報告されている。

本剤投与後、骨髄抑制が多く発現しており、感染症を合併している患者に本剤を投与した場合には、感染症が悪化するおそれがあるので、頻回に血液検査を実施するとともに、患者の状態を十分に観察するなど、慎重に投与すること。また、活動性の感染症が疑われる場合は回復するまで投与延期を考慮すること。

「Ⅷ-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項（p.64,65）を参照のこと。

(2) 腎機能障害患者

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(3) 腎機能障害のある患者 [骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。]

（理由）

体内にてFTDの分解を抑制するために配合されているTPIは腎排泄型の薬剤である。腎機能が低下することにより、TPIの排出遅延によるFTDの代謝阻害からFTD効果増強の可能性が考えられる。RECURSE試験及びTAGS試験における腎機能別の有害事象発現状況を以下に示した。

107試験における腎機能別の薬物動態パラメータは「Ⅶ-10.特定の背景を有する患者 ③腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）」（p.55）の項を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者
(続き)

RECOURSE試験において腎機能が「正常」に比べて「軽度」及び「中等度」の患者集団で骨髄抑制に関連した有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。

表Ⅷ-1 腎機能障害別の骨髄抑制に関連する有害事象発現状況（RECOURSE試験）

n (%)

腎機能障害の程度	本剤投与群 (n=533)			プラセボ投与群 (n=265)		
	正常** (n=306)	軽度** (n=178)	中等度** (n=47)	正常** (n=145)	軽度** (n=91)	中等度** (n=26)
有害事象*	299 (97.7)	177 (99.4)	46 (97.9)	133 (91.7)	87 (95.6)	24 (92.3)
Grade 3以上の有害事象	204 (66.7)	126 (70.8)	40 (85.1)	75 (51.7)	47 (51.6)	14 (53.8)
腎機能障害の程度	正常** (n=303)	軽度** (n=177)	中等度** (n=46)	正常** (n=144)	軽度** (n=91)	中等度** (n=25)
臨床検査値***	Grade 3以上			Grade 3以上		
白血球数減少	60 (19.8)	38 (21.5)	15 (32.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	104 (34.3)	74 (41.8)	22 (47.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	38 (12.5)	33 (18.6)	25 (54.3)	3 (2.1)	4 (4.4)	1 (4.0)
血小板数減少	13 (4.3)	11 (6.2)	3 (6.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

GradeはCTCAE v4.03に基づく

(社内集計)

* : MedDRA v16.0

** : 正常 : Stage 1、軽度 : Stage 2、中等度 : Stage 3

患者のクレアチニンクリアランス (CLcr) 推定値を、Cockcroft-Gault式を用いて算出し、Food and Drug Administration (FDA) ガイダンス「Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function-Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling.」(2010年3月案)の腎機能分類別基準に基づいてStage 1~Stage 5の5つに分類した。Stage 1~Stage 5の基準は以下の通りである。

- ・ Stage 1 : コントロール (正常) (CLcr ≥ 90 mL/min)
- ・ Stage 2 : 軽度の糸球体濾過量 (GFR) 低下 (CLcr : 60-89 mL/min)
- ・ Stage 3 : 中等度のGFR 低下 (CLcr : 30-59 mL/min)
- ・ Stage 4 : 重度のGFR 低下 (CLcr : 15-29 mL/min)
- ・ Stage 5 : End stage renal disease (ESRD) (CLcr < 15 mL/min or 透析が必要な患者)

*** : 臨床検査値 (白血球数、好中球数、ヘモグロビン値及び血小板数) より最低値を特定し、ベースラインからGradeが悪化した血液学的異常のGrade 3又は4の腎機能障害別発現頻度

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者 (続き)

TAGS試験では、本剤投与群で多く認められた有害事象（25%以上）のうち、貧血、好中球減少症、食欲減退及び下痢は腎機能が正常の患者に比べて、腎機能障害の程度が重症な患者集団で、発現割合の高い傾向が認められた。

表Ⅷ-2 腎機能障害別の有害事象発現状況(TAGS試験)

n(%)

腎機能障害の程度	本剤投与群(n=335)				プラセボ投与群(n=168)			
	正常** (n=134)	軽度** (n=141)	中等度** (n=58)	高度** (n=2)	正常** (n=68)	軽度** (n=71)	中等度** (n=28)	高度** (n=1)
有害事象*	131(97.8)	137(97.2)	56(96.6)	2(100.0)	65(95.6)	63(88.7)	28(100.0)	1(100.0)
Grade 3以上の有害事象	99(73.9)	119(84.4)	47(81.0)	2(100.0)	44(64.7)	38(53.5)	14(50.0)	1(100.0)
貧血	52(38.8)	59(41.8)	37(63.8)	1(50.0)	10(14.7)	16(22.5)	6(21.4)	0
好中球減少症	46(34.3)	58(41.1)	25(43.1)	0(0.0)	1(1.5)	4(5.6)	1(3.6)	0
食欲減退	37(27.6)	55(39.0)	22(37.9)	1(50.0)	21(30.9)	23(32.4)	8(28.6)	0
下痢	28(20.9)	32(22.7)	15(25.9)	1(50.0)	11(16.2)	9(12.7)	4(14.3)	0

GradeはCTCAE v4.03に基づく

(社内集計)

*: MedDRA v20.1

**：正常：Stage 1、軽度：Stage 2、中等度：Stage 3、高度：Stage 4以上

患者のクレアチニンクリアランス(CLcr)推定値を、Cockcroft-Gault式を用いて算出し、Food and Drug Administration(FDA)ガイダンス「Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function-Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling.」(2010年3月案)の腎機能別分類基準に基づいてStage 1~Stage 5の5つに分類した。

Stage 1~Stage 5の基準は以下の通りである。

- ・ Stage 1：コントロール(正常)(CLcr \geq 90mL/min)
- ・ Stage 2：軽度の糸球体濾過量(GFR)低下(CLcr:60-89mL/min)
- ・ Stage 3：中等度のGFR低下(CLcr:30-59mL/min)
- ・ Stage 4：重度のGFR低下(CLcr:15-29mL/min)
- ・ Stage 5：End stage renal disease(ESRD)(CLcr<15mL/min or 透析が必要な患者)

(3) 肝機能障害患者

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (4) 中等度及び重度の肝機能障害のある患者 [中等度肝機能障害患者で重度の血中ビリルビン増加が発現したとの報告がある。また、重度肝機能障害患者での使用経験はない。]

FTDの主な消失経路は肝代謝であり、肝機能の低下によりFTDの薬物動態が影響を受ける可能性が理論上想定される。海外で実施した肝機能障害患者を対象とした臨床試験(TO-TAS-102-106試験)において、本剤投与前に中等度の肝機能障害を有する患者群(6例)において本剤投与後、重度(CTCAEのGrade 3以上)の血中ビリルビン増加が83.3%(5例)に認められた。正常及び軽度の肝機能障害患者においては、リスクの上昇は認められなかった。重度の肝機能障害患者への使用経験はない。

なお、肝機能障害によるFTD、FTY、TPIの曝露量の増加は認められなかった。また、Grade 3又は4のビリルビン増加を発現した患者においても、過度の曝露は認められなかった⁵⁰⁾。

肝機能は、米国国立がん研究所(NCI)の肝機能別分類基準[†]に基づいて分類した。

†：NCI分類

Group A (正常)：total bilirubin, AST \leq upper limit of normal (ULN)

Group B (軽度)：total bilirubin \leq ULN and AST > ULN or total bilirubin > 1.0-1.5 \times ULN and any AST

Group C (中等度)：total bilirubin > 1.5-3 \times ULN and any AST

Group D (重度)：total bilirubin > 3 \times ULN and any AST

「Ⅶ-10.特定の背景を有する患者 ①肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)」(p.54,55)の項を参照のこと。

- (4) 生殖能を有する者
 (5) 妊婦
 (6) 授乳婦

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切に避妊をするよう指導すること。[動物実験（ラット）で胎児への影響（胎児発育抑制及び胚致死作用）及び催奇形性が報告されている。]
- (2) パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切に避妊をするよう指導すること。[細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。]
- (3) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中移行が報告されている。]

(理由)

- (1) (2) 動物実験（ラット）で、胎児への影響（胎児発育抑制及び胚致死作用）及び催奇形性が認められた^{51~53}。そのため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とした。女性患者へ本剤を投与する際は、性腺への影響を考慮し避妊するよう指導すること。

胚・胎児発生に関する試験では、FTD量として50mg/kg/日以上で雌親動物の体重の増加抑制、胎児体重の減少及び骨化の遅延、150mg/kg/日で雌親動物の摂餌量の減少、着床後死亡率の増加並びに外表異常、内臓異常又は骨格異常を有する胎児の発現率の増加がみられ、雌親動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は15mg/kg/日であった。細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。また、FTDのラット2週間反復投与試験において、450mg/kg/日群で精巣精細管の萎縮、精巣上体の管腔内精子減少と管腔内細胞残屑の増加が認められていることから、男性患者へ本剤を投与する際は、性腺への影響を考慮し避妊するよう指導すること。

<参考>避妊期間の目安

女性においては、卵胞形成の成長期及び成熟期を網羅し、ほとんどの損傷卵胞及び卵母細胞の排除を可能にするまで6ヶ月間を要するとされており⁵⁴、CCDS*では本剤投与終了から6ヶ月間の避妊を推奨している。

男性においては、精子形成から精巣上体での成熟までの期間に該当する3ヶ月に加え⁵⁴、精子の精囊通過から射精までの期間を考慮し、CCDSでは本剤投与終了から6ヶ月間の避妊を推奨している。

*CCDS(Company Core Data Sheet)：各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書

- (3) 動物実験（ラット）で、本剤の乳汁中への移行が報告されているため²⁹、本剤投与中は授乳を中止すること。

授乳期のSD系ラットに $[^{14}\text{C}\text{-FTD}] / \text{TPI}$ 及び $\text{FTD} / [^{14}\text{C}\text{-TPI}]$ をFTD量として50mg/kgで経口投与した後、1、2、4、6、8、12、24及び72時間の放射能の乳汁への移行を検討した。

$[^{14}\text{C}\text{-FTD}] / \text{TPI}$ を単回投与後の乳汁中の放射能はほとんどすべての時点で血漿よりも低くなった。乳汁と血漿の放射能の濃度比 (M/P) は0.31~1.03であった。一方、 $\text{FTD} / [^{14}\text{C}\text{-TPI}]$ を経口投与後の乳汁中の放射能は、1時間を除き血漿よりも高くなったが、72時間では定量下限値以下に低下した。M/Pは0.35~4.59であった。以上の結果より、 $[^{14}\text{C}\text{-FTD}]$ 及び $[^{14}\text{C}\text{-TPI}]$ 由来の放射能が乳汁中に移行することが示された。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。動物実験（ラット）で終生成長する切歯への影響が報告されている。]

(理由)

J003試験では20歳未満、RECOURSE試験及びTAGS試験では18歳未満（日本人患者は20歳未満）の患者の組み入れが除外されたため、小児等での本剤の有効性、安全性は検討されていない。

ラットを用いた反復投与毒性試験の結果、切歯への影響（切歯の白色化、破損等）が認められた。

一般的に、フルオロウラシル誘導体の投与により、ラットでは基質形成期エナメル芽細胞が障害されるとの報告がある。したがって、フルオロウラシル誘導体と同じく細胞毒性を有する本剤又はFTDを投与したラットでは、基質形成期のエナメル芽細胞障害により、終生成長する常生菌である切歯に異常を生じたと考えられた。ヒトの歯のうち、小児の歯ではエナメル質形成が行われていることから、小児の歯に対する影響については、否定できないと考えられた。

一方、サルを用いた反復投与毒性試験では切歯に影響は認められなかったことから、切歯の影響は常生菌を持つラット特有にみられる変化であり、成人の歯に対する影響はないと考えられた。

(8) 高齢者

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

(理由)

高齢者で特に発現率の高い有害事象は認められていない。しかし、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いため、投与開始前には既往歴や患者の状態を十分確認すること。また、本剤投与後は頻回に血液検査を行うなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

RECOURSE試験及びTAGS試験における、65歳以上の患者と65歳未満の患者での有害事象の概要を以下に示す。

RECOURSE試験の本剤投与群において、65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者で5%以上高かった有害事象は、貧血、好中球減少症、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少及び食欲減退であった。

TAGS試験の本剤投与群において、65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者で5%以上発現割合が高い有害事象は、口内炎、無力症、好中球数減少、血小板数減少及び食欲減退であった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者（続き）

表Ⅷ-3 RECURSE試験及びTAGS試験の年齢別有害事象の概要 n(%)

	RECURSE試験 本剤投与群(n=533)		TAGS試験 本剤投与群(n=335)	
	65歳未満 (n=299)	65歳以上 (n=234)	65歳未満 (n=182)	65歳以上 (n=153)
有害事象	293(98.0)	231(98.7)	179(98.4)	147(96.1)
Grade 3以上の有害事象	195(65.2)	175(74.8)	145(79.7)	122(79.7)
治療関連有害事象	250(83.6)	207(88.5)	149(81.9)	122(79.7)
Grade 3以上の 治療関連有害事象	120(40.1)	141(60.3)	89(48.9)	87(56.9)
重篤な有害事象	86(28.8)	72(30.8)	88(48.4)	55(35.9)
重篤な治療関連有害事象	22(7.4)	28(12.0)	19(10.4)	20(13.1)

7. 相互作用

3. 相互作用

*In vitro*試験で、トリフルリジン（FTD）はヒト濃縮型ヌクレオシドトランスポーターCNT1の基質、チピラシル塩酸塩（TPI）はヒト有機カチオントランスポーターOCT2の基質であることが示された。

（理由）

*In vitro*試験で、FTDはヒト濃縮型ヌクレオシドトランスポーター（CNT1）の基質、TPIはヒト有機カチオントランスポーター（OCT2）の基質であることが確認されている^{31,46,47}。そのため、本剤とCNT1、OCT2の阻害剤との併用によって本剤のPKが変動する可能性がある。

「Ⅶ-3. 母集団（ポピュレーション）解析 2）外因的要因：併用薬（日本人を含む外国人データ）」の項を参照のこと（p.45）。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 (カベシタピン、 テガフル、 ドキシフルリジン、 フルオロウラシル、 テガフル・ウラシル配合剤、 テガフル・ギメラシル・オテラ シルカリウム配合剤)	重篤な骨髄抑制等の副作用 が発現するおそれがある。	チミジル酸合成酵素阻害作用を有するフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等の併用により、トリフルリジン(FTD)のDNA取り込みが増加する可能性がある。 本剤中のチピラシル塩酸塩(TPI)がチミジンホスホリラーゼ(TPase)を阻害することにより、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
ホリナート・テガフル・ウラシル療法 レボホリナート・フルオロウラシル療法		
抗真菌剤フルシトシン		
葉酸代謝拮抗剤 (メトレキサート、 ペメレキセドナトリウム水和物)		
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等	骨髄抑制、消化管障害等が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	骨髄抑制、消化管障害等が相互に増強される。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由 (続き)

(理由)

(1) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等との併用

本剤とフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等との併用における臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性は確立していない。

「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」の項を参照のこと（p.56）。

(2) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等との併用

承認された効能・効果における本剤の有効性及び安全性は、単剤投与時に得られているため、他の抗悪性腫瘍剤や放射線照射等との併用による有効性及び安全性は確立していない。本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線照射等を併用した場合、骨髄抑制、消化管障害等が相互に増強するおそれがある。

8. 副作用

(1) 重大な副作用と 初期症状

4. 副作用

(1) 重大な副作用^{※)}

- 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し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 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。本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) **間質性肺疾患**（頻度不明）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

注) 頻度は結腸・直腸癌及び胃癌の国際共同第Ⅲ相試験に基づき記載した。

(理由)

1)、2)

RECOURSE試験（日本人178例を含む）における本剤投与群533例及びTAGS試験（日本人46例を含む）における本剤投与群335例の合計868例の副作用発現状況に基づき記載した。

「Ⅷ-8. 副作用（3）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項（p.67～78）を参照のこと。

本剤投与後骨髄抑制が多く発現しており、特にGrade 3以上の好中球数減少の発現率が高いことから、骨髄抑制により易感染状態となり、感染症を発現するおそれがある。

またRECOURSE試験において、敗血症性ショックにより死亡に至る症例が報告されている。本剤投与後は、頻回に血液検査を実施するとともに、患者の状態を十分に観察すること。また異常が認められた場合には、減量、休薬や、必要に応じて抗菌薬やG-CSF製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

RECOURSE試験及びTAGS試験における骨髄抑制の発現時期及び転帰は次の通りであった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と
初期症状（続き）

表Ⅷ-4 RECURSE試験におけるGrade 3以上の骨髄抑制の発現時期及び転帰 (n=533)

有害事象	発現例数	最低値までの期間: 中央値（範囲）	回復確認 例数	回復までの期間: 中央値（範囲）
白血球数減少	113	25.0日（5～30日）	101	8.0日（2～32日）
好中球数減少	200	28.0日（14～31日）	166	8.0日（2～32日）
ヘモグロビン減少	96	20.0日（5～43日）	67	8.0日（2～22日）
血小板数減少	27	16.0日（9～33日）	23	9.0日（3～15日）

GradeはCTCAE v4.03に基づく

（社内集計）

表Ⅷ-5 TAGS試験におけるGrade 3以上の骨髄抑制の発現時期及び転帰 (n=335)

有害事象	発現例数	最低値までの期間: 中央値（範囲）	回復確認 例数	回復までの期間: 中央値（範囲）
白血球数減少	69	23.0日（14～37日）	49	9.0日（3～25日）
好中球数減少	125	28.0日（14～36日）	102	8.0日（2～21日）
ヘモグロビン減少	61	24.0日（10～55日）	31	8.0日（2～22日）
血小板数減少	19	20.0日（12～42日）	15	8.0日（2～25日）

GradeはCTCAE v4.03に基づく

（社内資料）

3) J003試験において、有害事象として間質性肺疾患が本剤投与群で1/113例（0.9%）認められた（プラセボ群では発現なし）。本事象について、治験責任医師は、生検組織の病理診断結果も踏まえ、「癌末期状態による免疫不全が原因と考えられるウイルス感染により発現したもの」と判断し、本剤との因果関係を否定した。しかしながら、本試験での唯一の死亡例であることの重要性を考慮し、「重大な副作用」に記載し、注意を喚起することとした。

RECURSE試験において、有害事象として非重篤の肺臓炎が1例に認められたが、因果関係が否定されている。また、有害事象であることから、発現頻度を頻度不明とした。

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。間質性肺疾患の既往歴のある患者に対して本剤を投与する際は、間質性肺疾患の発現に注意すること。

本剤投与後に、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺疾患を疑う症状が認められた場合には、早めに呼吸器専門医を受診するように指導すること。間質性肺疾患は、早期に発見し、治療することが重要である（厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル（間質性肺炎）参照）。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

4.副作用

(2) その他の副作用^{注)}

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

頻度 分類	10%以上	5~10% 未満	5%未満	頻度不明
消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲減退	口内炎、便秘	腹痛、イレウス、腸炎、胃炎	
全身症状	疲労、無力症		発熱、浮腫、脱水	
肝臓 胆道系			血中ビリルビン増加、 血中アルブミン減少	
腎臓			尿中蛋白陽性	
循環器			心房細動	心筋虚血、心房粗動
精神神経			味覚異常、頭痛、めまい、末梢性感覚障害	
筋骨格系			筋肉痛	
皮膚 皮下組織		脱毛症	皮疹/落屑、手足症候群、掻痒症	
その他			体重減少、血中ナトリウム減少、血中カリウム減少、インフルエンザ様症状、鼻出血、低血圧、結膜炎	尿糖陽性

注) 頻度は結腸・直腸癌及び胃癌の国際共同第Ⅲ相試験に基づき記載し、それら以外の情報は頻度不明とした。

(解説)

RECOURSE試験（日本人178例を含む）における本剤投与群533例及びTAGS試験（日本人46例を含む）における本剤投与群335例の合計868例の副作用発現状況に基づき記載した。

「Ⅷ-8. 副作用（3）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項（p.67～78）を参照のこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧⁵⁾

J003試験

J003試験における副作用発現率は96.5%（109/113例）であった。

主な副作用は、白血球減少75.2%（85例）、好中球減少71.7%（81例）、ヘモグロビン減少63.7%（72例）、悪心61.9%（70例）、食欲減退及び疲労各54.0%（61例）、血小板減少38.9%（44例）、下痢34.5%（39例）、リンパ球減少31.9%（36例）、赤血球減少及び嘔吐各29.2%（33例）、ヘマトクリット減少26.5%（30例）、血中ビリルビン増加18.6%（21例）、口内炎15.0%（17例）であった（承認時）。

解析対象症例数	113例
副作用発現症例数	109例
副作用発現率	96.5%

副作用*	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
副作用発現	48(42.5)	25(22.1)	109(96.5)	73(64.6)
血液およびリンパ系障害	5(4.4)		6(5.3)	5(4.4)
播種性血管内凝固			1(0.9)	
発熱性好中球減少症	5(4.4)		5(4.4)	5(4.4)
心臓障害		1(0.9)	3(2.7)	1(0.9)
心房細動			1(0.9)	
心房粗動			1(0.9)	
心筋虚血		1(0.9)	1(0.9)	1(0.9)
耳および迷路障害			1(0.9)	
耳鳴			1(0.9)	
眼障害			3(2.7)	
流涙増加			1(0.9)	
結膜障害			2(1.8)	
胃腸障害	11(9.7)		82(72.6)	11(9.7)
腹部膨満			2(1.8)	
腹痛			7(6.2)	
上腹部痛			1(0.9)	
痔瘻	1(0.9)		1(0.9)	1(0.9)
口唇炎			2(1.8)	
結腸閉塞	1(0.9)		1(0.9)	1(0.9)
便秘			5(4.4)	
下痢	6(5.3)		39(34.5)	6(5.3)
口内乾燥			1(0.9)	
消化不良			2(1.8)	
胃炎			2(1.8)	
悪心	3(2.7)		70(61.9)	3(2.7)
小腸閉塞	1(0.9)		1(0.9)	1(0.9)
口内炎			17(15.0)	
歯の障害			1(0.9)	
嘔吐	3(2.7)		33(29.2)	3(2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7(6.2)		69(61.1)	7(6.2)
悪寒			1(0.9)	
疲労	7(6.2)		61(54.0)	7(6.2)
低体温			1(0.9)	
インフルエンザ様疾患			9(8.0)	
末梢性浮腫			3(2.7)	
発熱			8(7.1)	
限局性浮腫			1(0.9)	
医療機器不快感			1(0.9)	
肝胆道系障害	1(0.9)		1(0.9)	1(0.9)
肝不全	1(0.9)		1(0.9)	1(0.9)

GradeはCTCAE v3.0に基づく
※MedDRA v13.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧⁵⁾
(続き)

副作用*	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
感染症および寄生虫症	8(7.1)		18(15.9)	8(7.1)
帯状疱疹			1(0.9)	
感染			2(1.8)	
咽頭炎			2(1.8)	
肺炎	3(2.7)		3(2.7)	3(2.7)
敗血症	1(0.9)		1(0.9)	1(0.9)
副鼻腔炎			1(0.9)	
上気道感染			1(0.9)	
尿路感染	1(0.9)		1(0.9)	1(0.9)
腹部感染			1(0.9)	
骨盤内感染	2(1.8)		2(1.8)	2(1.8)
歯肉感染			2(1.8)	
胆道感染	1(0.9)		1(0.9)	1(0.9)
陰嚢感染			1(0.9)	
傷害、中毒および処置合併症			1(0.9)	
挫傷			1(0.9)	
臨床検査	39(34.5)	24(21.2)	101(89.4)	63(55.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			4(3.5)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.9)		9(8.0)	1(0.9)
抱合ビリルビン増加			1(0.9)	
血中アルブミン減少			12(10.6)	
血中ビリルビン増加	1(0.9)		21(18.6)	1(0.9)
血中カルシウム減少			2(1.8)	
血中クレアチニン増加			3(2.7)	
血中ブドウ糖増加			1(0.9)	
血中カリウム減少			2(1.8)	
血中カリウム増加			2(1.8)	
血中ナトリウム減少	1(0.9)		6(5.3)	1(0.9)
血中尿素増加			2(1.8)	
C-反応性蛋白増加			1(0.9)	
好酸球数減少			1(0.9)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1(0.9)	
尿中ブドウ糖陽性			2(1.8)	
ヘマトクリット減少			30(26.5)	
ヘモグロビン減少	12(10.6)	6(5.3)	72(63.7)	18(15.9)
リンパ球数減少	8(7.1)	2(1.8)	36(31.9)	10(8.8)
単球数減少			1(0.9)	
単球数増加			2(1.8)	
好中球数減少	36(31.9)	21(18.6)	81(71.7)	57(50.4)
血小板数減少	4(3.5)	1(0.9)	44(38.9)	5(4.4)
赤血球数減少			33(29.2)	
体重減少			12(10.6)	
白血球数減少	29(25.7)	3(2.7)	85(75.2)	32(28.3)
尿中蛋白陽性			13(11.5)	
血中アルカリホスファターゼ増加			6(5.3)	
尿中ウロビリノーゲン増加			2(1.8)	
代謝および栄養障害	3(2.7)		62(54.9)	3(2.7)
脱水	1(0.9)		4(3.5)	1(0.9)
食欲減退	3(2.7)		61(54.0)	3(2.7)
筋骨格系および結合組織障害			8(7.1)	
関節痛			2(1.8)	
背部痛			1(0.9)	
筋肉痛			3(2.7)	
四肢痛			1(0.9)	

GradeはCTCAE v3.0に基づく

※MedDRA v13.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧⁵⁾
(続き)

副作用*	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
筋骨格系胸痛			1(0.9)	
神経系障害			16(14.2)	
意識レベルの低下			1(0.9)	
浮動性めまい			2(1.8)	
味覚異常			6(5.3)	
頭痛			5(4.4)	
嗅覚錯誤			2(1.8)	
末梢性感覚ニューロパチー			3(2.7)	
腎および尿路障害	1(0.9)		2(1.8)	1(0.9)
腎不全	1(0.9)		1(0.9)	1(0.9)
膀胱出血			1(0.9)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			11(9.7)	
誤嚥			1(0.9)	
咳嗽			1(0.9)	
発声障害			1(0.9)	
呼吸困難			2(1.8)	
鼻出血			3(2.7)	
副鼻腔障害			1(0.9)	
咽頭の炎症			2(1.8)	
皮膚および皮下組織障害			16(14.2)	
脱毛症			2(1.8)	
皮膚乾燥			1(0.9)	
爪の障害			1(0.9)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群			1(0.9)	
点状出血			1(0.9)	
そう痒症			3(2.7)	
剥脱性発疹			8(7.1)	
血管障害			4(3.5)	
高血圧			3(2.7)	
末梢冷感			1(0.9)	

GradeはCTCAE v3.0に基づく

※MedDRA v13.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧¹⁾
(続き)

RECOURSE試験

RECOURSE試験（日本人178例を含む）における副作用発現率は85.7%（457/533例）であった。主な副作用は、好中球減少^{*1}53.8%（287例）、悪心^{*2}39.6%（211例）、ヘモグロビン減少^{*3}32.1%（171例）、白血球減少^{*4}31.0%（165例）、疲労^{*5}28.1%（150例）、食欲減退26.5%（141例）、下痢23.6%（126例）、嘔吐20.1%（107例）、血小板減少^{*6}19.9%（106例）であった（効能・効果の一変承認時）。

- *1：好中球減少症及び好中球数減少
- *2：悪心及びレッチング
- *3：貧血及びヘモグロビン減少
- *4：白血球減少症及び白血球数減少
- *5：疲労及び倦怠感
- *6：血小板減少症及び血小板数減少

解析対象症例数	533例
副作用発現症例数	457例
副作用発現率	85.7%

副作用*	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全Grade	Grade 3以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
副作用発現	202(37.9)	58(10.9)	1(0.2)	457(85.7)	261(49.0)
血液およびリンパ系障害	132(24.8)	38(7.1)		270(50.7)	170(31.9)
貧血	64(12.0)	1(0.2)		168(31.5)	65(12.2)
赤血球減少症				1(0.2)	
発熱性好中球減少症	15(2.8)	5(0.9)		20(3.8)	20(3.8)
顆粒球減少症	1(0.2)			1(0.2)	1(0.2)
白血球減少症	9(1.7)	2(0.4)		25(4.7)	11(2.1)
リンパ球減少症	1(0.2)			3(0.6)	1(0.2)
単球減少症				1(0.2)	
単球増加症				1(0.2)	
好中球減少症	73(13.7)	34(6.4)		153(28.7)	107(20.1)
汎血球減少症	1(0.2)			1(0.2)	1(0.2)
血小板減少症	8(1.5)	1(0.2)		30(5.6)	9(1.7)
心臓障害				5(0.9)	
狭心症				1(0.2)	
心房細動				1(0.2)	
動悸				3(0.6)	
頻脈				1(0.2)	
耳および迷路障害				3(0.6)	
耳痛				1(0.2)	
回転性めまい				2(0.4)	
眼障害	1(0.2)			6(1.1)	1(0.2)
白内障	1(0.2)			1(0.2)	1(0.2)
結膜炎				3(0.6)	
複視				1(0.2)	
眼乾燥				1(0.2)	
霧視				1(0.2)	
視力低下				1(0.2)	
胃腸障害	23(4.3)			297(55.7)	23(4.3)
腹部膨満				1(0.2)	
腹痛	1(0.2)			22(4.1)	1(0.2)
上腹部痛				8(1.5)	
肛門の炎症				1(0.2)	
腹水	1(0.2)			1(0.2)	1(0.2)
呼気臭				1(0.2)	
頬ポリープ				1(0.2)	

GradeはCTCAE v4.03に基づく
*MedDRA v16.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧¹⁾
(続き)

副作用*	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全Grade	Grade 3以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口唇炎				3(0.6)	
大腸炎	1(0.2)			1(0.2)	1(0.2)
便秘				33(6.2)	
下痢	12(2.3)			126(23.6)	12(2.3)
口内乾燥				5(0.9)	
消化不良				4(0.8)	
出血性腸炎				1(0.2)	
鼓腸				2(0.4)	
胃炎				2(0.4)	
胃食道逆流性疾患				2(0.4)	
歯肉出血				1(0.2)	
舌炎				2(0.4)	
イレウス	1(0.2)			1(0.2)	1(0.2)
胃排出不全				2(0.4)	
下部消化管出血				1(0.2)	
口腔内潰瘍形成	1(0.2)			1(0.2)	1(0.2)
悪心	5(0.9)			210(39.4)	5(0.9)
食道炎				1(0.2)	
急性膵炎				1(0.2)	
歯周病				1(0.2)	
肛門周囲痛				1(0.2)	
直腸出血				1(0.2)	
逆流性胃炎				1(0.2)	
レッチング				1(0.2)	
口内炎	2(0.4)			38(7.1)	2(0.4)
亜イレウス				1(0.2)	
歯痛				1(0.2)	
嘔吐	3(0.6)			107(20.1)	3(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	22(4.1)			235(44.1)	22(4.1)
無力症	9(1.7)			58(10.9)	9(1.7)
胸部不快感				1(0.2)	
胸痛				1(0.2)	
悪寒				4(0.8)	
疲労	11(2.1)			132(24.8)	11(2.1)
全身健康状態低下	1(0.2)			1(0.2)	1(0.2)
インフルエンザ様疾患				2(0.4)	
限局性浮腫				1(0.2)	
倦怠感				19(3.6)	
粘膜の炎症	2(0.4)			26(4.9)	2(0.4)
浮腫				1(0.2)	
末梢性浮腫				10(1.9)	
疼痛				2(0.4)	
発熱				26(4.9)	
乾燥症				1(0.2)	
肝胆道系障害	3(0.6)	1(0.2)		8(1.5)	4(0.8)
胆管拡張	1(0.2)			1(0.2)	1(0.2)
胆管炎	1(0.2)			1(0.2)	1(0.2)
肝毒性	1(0.2)			1(0.2)	1(0.2)
高ビリルビン血症		1(0.2)		5(0.9)	1(0.2)
感染症および寄生虫症	9(1.7)		1(0.2)	30(5.6)	10(1.9)
胆道感染	1(0.2)			3(0.6)	1(0.2)
気管支炎	1(0.2)			2(0.4)	1(0.2)
蜂巣炎	1(0.2)			1(0.2)	1(0.2)
膀胱炎				1(0.2)	

GradeはCTCAE v4.03に基づく
※MedDRA v16.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧¹⁾
(続き)

副作用*	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全Grade	Grade 3以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染性腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)
歯肉炎				1 (0.2)	
帯状疱疹				2 (0.4)	
感染				1 (0.2)	
下気道感染	1 (0.2)			2 (0.4)	1 (0.2)
肺感染				1 (0.2)	
鼻咽頭炎				4 (0.8)	
口腔カンジダ症				1 (0.2)	
爪囲炎				1 (0.2)	
肺炎	3 (0.6)			3 (0.6)	3 (0.6)
クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)
敗血症性ショック			1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
足部白癬				1 (0.2)	
上気道感染				3 (0.6)	
尿路感染	1 (0.2)			4 (0.8)	1 (0.2)
臨床検査	79(14.8)	25(4.7)		217(40.7)	104(19.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長				1 (0.2)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)			11 (2.1)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)			8 (1.5)	1 (0.2)
血中アルブミン減少				2 (0.4)	
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.6)			14 (2.6)	3 (0.6)
血中ビリルビン増加	2 (0.4)			7 (1.3)	2 (0.4)
血中クレアチニン増加				4 (0.8)	
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.4)			4 (0.8)	2 (0.4)
血中カリウム増加	1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)
血中尿素増加				1 (0.2)	
C-反応性蛋白増加				1 (0.2)	
心電図QT延長				1 (0.2)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)			3 (0.6)	2 (0.4)
ヘマトクリット				1 (0.2)	
ヘマトクリット減少				2 (0.4)	
ヘモグロビン減少	2 (0.4)			3 (0.6)	2 (0.4)
国際標準比増加				2 (0.4)	
リンパ球数減少	7 (1.3)	1 (0.2)		19 (3.6)	8 (1.5)
単球数減少				1 (0.2)	
単球数増加				6 (1.1)	
好中球数減少	61 (11.4)	22 (4.1)		145 (27.2)	83 (15.6)
血小板数減少	11 (2.1)	2 (0.4)		77 (14.4)	13 (2.4)
総蛋白減少				1 (0.2)	
赤血球数減少				2 (0.4)	
体重減少	1 (0.2)			14 (2.6)	1 (0.2)
白血球数減少	46 (8.6)	6 (1.1)		140 (26.3)	52 (9.8)
白血球数増加	1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	17 (3.2)			154 (28.9)	17 (3.2)
食欲減退	9 (1.7)			141 (26.5)	9 (1.7)
脱水	1 (0.2)			2 (0.4)	1 (0.2)
痛風				1 (0.2)	
高血糖	1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)
高カリウム血症				1 (0.2)	
高ナトリウム血症				1 (0.2)	
低アルブミン血症	1 (0.2)			8 (1.5)	1 (0.2)
低カルシウム血症				1 (0.2)	
低カリウム血症	2 (0.4)			4 (0.8)	2 (0.4)
低ナトリウム血症	1 (0.2)			5 (0.9)	1 (0.2)

GradeはCTCAE v4.03に基づく

*MedDRA v16.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧¹⁾
(続き)

副作用*	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全Grade	Grade 3以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
低リン酸血症	2(0.4)			2(0.4)	2(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	2(0.4)			12(2.3)	2(0.4)
関節痛				1(0.2)	
骨痛	1(0.2)			1(0.2)	1(0.2)
関節腫脹				1(0.2)	
筋痙縮				2(0.4)	
筋力低下	1(0.2)			1(0.2)	1(0.2)
筋骨格痛				1(0.2)	
筋肉痛				2(0.4)	
四肢痛				2(0.4)	
重感				1(0.2)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)				3(0.6)	
腫瘍疼痛				3(0.6)	
神経系障害				48(9.0)	
灼熱感				1(0.2)	
浮動性めまい				6(1.1)	
異常感覚				1(0.2)	
味覚異常				27(5.1)	
頭痛				7(1.3)	
知覚過敏				1(0.2)	
感覚鈍麻				1(0.2)	
嗜眠				1(0.2)	
末梢性ニューロパチー				1(0.2)	
神経毒性				2(0.4)	
錯感覚				5(0.9)	
末梢性運動ニューロパチー				1(0.2)	
末梢性感覚ニューロパチー				4(0.8)	
失神				1(0.2)	
精神障害				8(1.5)	
不安				2(0.4)	
不眠症				6(1.1)	
腎および尿路障害				22(4.1)	
非感染性膀胱炎				1(0.2)	
血尿				4(0.8)	
失禁				1(0.2)	
白血球尿				1(0.2)	
尿意切迫				1(0.2)	
頻尿				3(0.6)	
蛋白尿				15(2.8)	
慢性腎不全				1(0.2)	
生殖系および乳房障害				1(0.2)	
月経障害				1(0.2)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(0.6)			27(5.1)	3(0.6)
咳嗽				7(1.3)	
発声障害				5(0.9)	
呼吸困難	1(0.2)			10(1.9)	1(0.2)
鼻出血				4(0.8)	
口腔咽頭痛				1(0.2)	
胸水				1(0.2)	
肺塞栓症	2(0.4)			2(0.4)	2(0.4)
鼻漏				1(0.2)	
皮膚および皮下組織障害	1(0.2)			80(15.0)	1(0.2)
ざ瘡				1(0.2)	

GradeはCTCAE v4.03に基づく
※MedDRA v16.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧¹⁾
(続き)

副作用*	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全Grade	Grade 3以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
脱毛症				31 (5.8)	
水疱				1 (0.2)	
ざ瘡様皮膚炎				2 (0.4)	
皮膚乾燥				14 (2.6)	
紅斑				1 (0.2)	
多汗症				3 (0.6)	
爪の障害				1 (0.2)	
爪線状隆起				1 (0.2)	
寝汗				2 (0.4)	
爪破損				2 (0.4)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群				9 (1.7)	
光線過敏性反応				1 (0.2)	
そう痒症				13 (2.4)	
発疹				12 (2.3)	
斑状丘疹状皮疹				4 (0.8)	
皮膚剥脱				1 (0.2)	
蕁麻疹	1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)
血管障害	2 (0.4)			15 (2.8)	2 (0.4)
塞栓症				1 (0.2)	
潮紅				2 (0.4)	
ほてり				6 (1.1)	
高血圧	1 (0.2)			3 (0.6)	1 (0.2)
低血圧	1 (0.2)			2 (0.4)	1 (0.2)
起立性低血圧				1 (0.2)	

GradeはCTCAE v4.03に基づく

※MedDRA v16.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧²⁾
(続き)

TAGS試験²⁾

TAGS試験（日本人46例を含む）における副作用発現率は80.9%（271/335例）であった。主な副作用は、好中球減少^{*1}51.3%（172例）、ヘモグロビン減少^{*2}31.3%（105例）、悪心25.4%（85例）、白血球減少^{*3}21.8%（73例）、疲労^{*4}21.5%（72例）、食欲減退18.2%（61例）、下痢16.1%（54例）、血小板減少^{*5}15.2%（51例）であった（効能・効果の一変承認時）。

- *1：好中球減少症及び好中球数減少
- *2：貧血及びヘモグロビン減少
- *3：白血球減少症及び白血球数減少
- *4：疲労及び倦怠感
- *5：血小板減少症及び血小板数減少

解析対象症例数	335例
副作用発現症例数	271例
副作用発現率	80.9%

副作用*	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全Grade	Grade 3以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
副作用発現	136 (40.6)	39 (11.6)	1 (0.3)	271 (80.9)	176 (52.5)
血液およびリンパ系障害	85 (25.4)	30 (9.0)		180 (53.7)	115 (34.3)
好中球減少症	54 (16.1)	23 (6.9)		126 (37.6)	77 (23.0)
貧血	37 (11.0)			104 (31.0)	37 (11.0)
白血球減少症	23 (6.9)			52 (15.5)	23 (6.9)
血小板減少症	3 (0.9)	3 (0.9)		28 (8.4)	6 (1.8)
リンパ球減少症	4 (1.2)			18 (5.4)	4 (1.2)
汎血球減少症	2 (0.6)	5 (1.5)		7 (2.1)	7 (2.1)
発熱性好中球減少症	5 (1.5)	1 (0.3)		6 (1.8)	6 (1.8)
骨髄機能不全				1 (0.3)	
心臓障害	1 (0.3)		1 (0.3)	6 (1.8)	2 (0.6)
動悸				2 (0.6)	
狭心症				1 (0.3)	
徐脈				1 (0.3)	
心肺停止			1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋梗塞	1 (0.3)			1 (0.3)	1 (0.3)
耳および迷路障害				1 (0.3)	
回転性めまい				1 (0.3)	
眼障害				2 (0.6)	
眼刺激				1 (0.3)	
流涙増加				1 (0.3)	
胃腸障害	17 (5.1)	1 (0.3)		138 (41.2)	18 (5.4)
悪心	7 (2.1)			85 (25.4)	7 (2.1)
下痢	8 (2.4)	1 (0.3)		54 (16.1)	9 (2.7)
嘔吐	2 (0.6)			36 (10.7)	2 (0.6)
便秘				12 (3.6)	
口内炎				12 (3.6)	
腹痛	1 (0.3)			11 (3.3)	1 (0.3)
消化不良				3 (0.9)	
腹部膨満				2 (0.6)	
上腹部痛				2 (0.6)	
口内乾燥				2 (0.6)	
胃腸出血	1 (0.3)			2 (0.6)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患				2 (0.6)	
イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)		2 (0.6)	2 (0.6)
肛門の炎症				1 (0.3)	
肛門そう痒症				1 (0.3)	
アフタ性潰瘍				1 (0.3)	

GradeはCTCAE v4.03に基づく
※MedDRA v20.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧²⁾
(続き)

副作用*	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全Grade	Grade 3以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口唇炎				1 (0.3)	
嚥下障害				1 (0.3)	
鼓腸				1 (0.3)	
胃出血	1 (0.3)			1 (0.3)	1 (0.3)
痔出血				1 (0.3)	
下部消化管出血				1 (0.3)	
直腸出血				1 (0.3)	
歯痛				1 (0.3)	
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (4.2)	1 (0.3)		117 (34.9)	15 (4.5)
疲労	10 (3.0)			63 (18.8)	10 (3.0)
無力症	2 (0.6)	1 (0.3)		31 (9.3)	3 (0.9)
発熱				10 (3.0)	
倦怠感				9 (2.7)	
粘膜の炎症	1 (0.3)			7 (2.1)	1 (0.3)
浮腫				3 (0.9)	
悪寒				2 (0.6)	
末梢性浮腫				2 (0.6)	
胸部不快感				1 (0.3)	
顔面痛				1 (0.3)	
全身健康状態低下	1 (0.3)			1 (0.3)	1 (0.3)
高熱				1 (0.3)	
活動状態低下				1 (0.3)	
肝胆道系障害				3 (0.9)	
肝機能異常				1 (0.3)	
高ビリルビン血症				1 (0.3)	
肝障害				1 (0.3)	
免疫系障害				1 (0.3)	
香料過敏症				1 (0.3)	
感染症および寄生虫症	4 (1.2)	1 (0.3)		15 (4.5)	5 (1.5)
好中球減少性敗血症	3 (0.9)	1 (0.3)		4 (1.2)	4 (1.2)
結膜炎				2 (0.6)	
口腔カンジダ症				2 (0.6)	
尿路感染				2 (0.6)	
口角口唇炎				1 (0.3)	
気管支炎				1 (0.3)	
クロストリジウム・デフィシル大腸炎				1 (0.3)	
膀胱炎				1 (0.3)	
ヘルペスウイルス感染				1 (0.3)	
带状疱疹				1 (0.3)	
感染	1 (0.3)			1 (0.3)	1 (0.3)
下気道感染				1 (0.3)	
外陰部膣カンジダ症				1 (0.3)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)			1 (0.3)	1 (0.3)
転倒	1 (0.3)			1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査	40 (11.9)	10 (3.0)		97 (29.0)	50 (14.9)
好中球数減少	30 (9.0)	7 (2.1)		50 (14.9)	37 (11.0)
血小板数減少	3 (0.9)	1 (0.3)		24 (7.2)	4 (1.2)
白血球数減少	6 (1.8)	3 (0.9)		23 (6.9)	9 (2.7)
体重減少	1 (0.3)			9 (2.7)	1 (0.3)
血中尿素増加				7 (2.1)	
アラニンアミトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)			6 (1.8)	3 (0.9)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)		6 (1.8)	2 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.6)			4 (1.2)	2 (0.6)
血中クレアチニン増加				4 (1.2)	

GradeはCTCAE v4.03に基づく

*MedDRA v20.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧²⁾
(続き)

副作用*	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全Grade	Grade 3以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ヘモグロビン減少	1 (0.3)			2 (0.6)	1 (0.3)
リンパ球数減少	1 (0.3)			2 (0.6)	1 (0.3)
赤血球数減少				2 (0.6)	
血中ビリルビン増加				1 (0.3)	
血中非抱合ビリルビン増加				1 (0.3)	
ヘマトクリット減少				1 (0.3)	
肝酵素上昇				1 (0.3)	
好中球数				1 (0.3)	
代謝および栄養障害	11 (3.3)			72 (21.5)	11 (3.3)
食欲減退	10 (3.0)			61 (18.2)	10 (3.0)
低アルブミン血症				5 (1.5)	
低カルシウム血症				5 (1.5)	
脱水				2 (0.6)	
高血糖				2 (0.6)	
低カリウム血症				2 (0.6)	
低クロール血性アルカローシス				1 (0.3)	
高カリウム血症	1 (0.3)			1 (0.3)	1 (0.3)
低マグネシウム血症				1 (0.3)	
低リン酸血症				1 (0.3)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)			9 (2.7)	1 (0.3)
関節痛				3 (0.9)	
筋肉痛				2 (0.6)	
背部痛				1 (0.3)	
骨痛				1 (0.3)	
四肢不快感				1 (0.3)	
筋萎縮	1 (0.3)			1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格痛				1 (0.3)	
筋骨格硬直				1 (0.3)	
神経系障害	2 (0.6)			24 (7.2)	2 (0.6)
味覚異常	1 (0.3)			11 (3.3)	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)			4 (1.2)	1 (0.3)
錯感覚				3 (0.9)	
傾眠				2 (0.6)	
脳血管発作				1 (0.3)	
浮動性めまい				1 (0.3)	
嗜眠				1 (0.3)	
末梢性感覚ニューロパチー				1 (0.3)	
坐骨神経痛				1 (0.3)	
精神障害				2 (0.6)	
不眠症				2 (0.6)	
腎および尿路障害				3 (0.9)	
急性腎障害				1 (0.3)	
排尿困難				1 (0.3)	
蛋白尿				1 (0.3)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)			9 (2.7)	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.3)			4 (1.2)	1 (0.3)
鼻出血				2 (0.6)	
咳嗽				1 (0.3)	
労作性呼吸困難				1 (0.3)	
肺塞栓症				1 (0.3)	
上気道の炎症				1 (0.3)	
喘鳴				1 (0.3)	
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6)			27 (8.1)	2 (0.6)
脱毛症	1 (0.3)			12 (3.6)	1 (0.3)

GradeはCTCAE v4.03に基づく
※MedDRA v20.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧²⁾
(続き)

副作用*	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全Grade	Grade 3以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
そう痒症				4 (1.2)	
発疹				3 (0.9)	
皮膚乾燥				2 (0.6)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群				2 (0.6)	
爪の障害				1 (0.3)	
寝汗				1 (0.3)	
爪破損				1 (0.3)	
皮膚病変	1 (0.3)			1 (0.3)	1 (0.3)
蕁麻疹				1 (0.3)	
乾皮症				1 (0.3)	
血管障害	1 (0.3)			3 (0.9)	1 (0.3)
高血圧	1 (0.3)			1 (0.3)	1 (0.3)
蒼白				1 (0.3)	
レイノー現象				1 (0.3)	

GradeはCTCAE v4.03に基づく
※MedDRA v20.1

9. 臨床検査結果に
及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

【使用上の注意】

8.過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。

過量投与が行われた場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、対症療法等の適切な処置を行うこと。

(理由)

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。

過量投与が行われた場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、対症療法等の適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

【使用上の注意】

9.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

(理由)

すべてのPTP包装製剤に共通の注意事項（日本製薬団体連合会の申し合わせ事項）として記載した。

12. その他の注意

【使用上の注意】

10. その他の注意

- (1) 本剤に含まれるトリフルリジン（FTD）はヌクレオシド系抗癌剤であり、抗ウイルス薬のうちチミジン誘導体（ジドブジン、サニルブジン等）と同様の活性化経路を有しており、本剤と他のチミジン誘導体を併用した場合、両剤の効果が減弱される可能性が考えられる。
- (2) 遺伝毒性に関して、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、陽性の結果が報告されている。
- (3) ラットに反復投与した場合に、黄体数の増加が報告されている。

（理由）

- (1) 薬物相互作用に関する非臨床試験は実施しておらず、また、国内臨床試験での経験も有していないが、本剤に含まれるFTDはヌクレオシド系抗癌剤であり、抗ウイルス薬のうちチミジン誘導体（ジドブジン、サニルブジン等）と同様の活性化経路を有するため、本剤と他のチミジン誘導体を併用した場合、両剤の効果が減弱される可能性が想定される。
- (2) 本剤の遺伝毒性を、*in vitro*試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験）及び*in vivo*試験（マウス小核試験）にて検討したところ、復帰突然変異誘発能、染色体異常誘発能及び小核誘発能が認められた。
- (3) 動物実験（雌性ラット）において、反復投与した場合に、黄体数、着床数及び着床後死亡率の増加が認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項 (p.32~39) を参照のこと。

(2) 安全性薬理試験^{55~59)}

安全性薬理コアバッテリーに関する試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸器系に及ぼす本剤の影響を評価した。

表Ⅸ-1 安全性薬理試験

評価対象となる組織	動物種	被験物質	投与方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)	性別及び匹数/群	特記すべき所見
心血管系	サル	本剤 ^{b)}	強制経口	6.8、27.2、108.8	雄4匹	影響なし
心血管系 (hERG電流)	ヒトHEK 293細胞	FTD ^{c)}	<i>in vitro</i>	3、30、 300μmol/L	n=5/群	影響なし
		TPI ^{c)}	<i>in vitro</i>	1、10、 100μmol/L	n=5/群	影響なし
中枢神経系 (Irwin法)	ラット	本剤 ^{b)}	強制経口	27.2、108.8、435	雄6匹/群	影響なし
呼吸器系	ラット	本剤 ^{b)}	強制経口	27.2、108.8、435	雄8匹/群	影響なし

hERG : human ether-a-go-go related gene

a) 単回投与、本剤の投与量はFTD量で表示

b) FTD及びTPIをモル比1 : 0.5で配合

c) 本剤の配合成分

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{60,61)}

本剤の単回投与毒性試験では、体重及び摂餌量の減少並びに嘔吐や便異常（軟便、下痢）の消化管症状がみられ、概略の致死量はラット及びイヌともにFTD量として2000mg/kgであった。概略の致死量では、胃及び腸管の陰窩上皮並びに腸管の粘膜表層上皮細胞の壊死、小腸壁の肥厚並びに腸管の暗色及び褪色などがみられた。

表Ⅸ-2 経口投与時の単回投与毒性試験

本剤 ^{a)} の投与量 (mg/kg、FTD量で表示)	動物種 (各群の匹数)	概略の致死量 (mg/kg、FTD量で表示)
250、500、1000、2000	ラット(雌雄各5匹)	2000
	イヌ(雌雄各1匹)	2000

a) FTD及びTPIをモル比1 : 0.5で配合

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験^{62~68)}

表Ⅸ-3 経口投与時の反復投与毒性試験

本剤 ^{a)} の投与量 (mg/kg/日、 FTD量で表示)	動物種 (各群の匹数)	投与期間 (回復期間)	結果
15、50、150及び450	ラット (雄5匹)	2週間	<ul style="list-style-type: none"> ・無毒性量：50mg/kg/日 ・リンパ・造血組織障害を示唆する変化：白血球数及び網状赤血球率の減少、脾臓重量及び胸腺重量の減少、胸腺及びリンパ節に萎縮 ・消化管障害を示唆する変化：小腸の陰窩上皮に萎縮性変化
50、150及び450	ラット (雌雄各18匹) ^{b)}	4週間 (4週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・無毒性量：50mg/kg/日 ・リンパ・造血組織障害を示唆する変化：白血球数、赤血球数、網状赤血球率、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及びフィブリノーゲン量の減少、脾臓に髓外造血の亢進、胸腺、脾臓及びリンパ節の萎縮並びに骨髓に造血細胞の減少など ・消化管障害を示唆する変化：腺胃にびらん及び小腸の陰窩上皮に萎縮性変化など ・卵巣：重量及び小型黄体数の増加 ・切歯(常生歯)：白色化及び破損など ・4週間の休薬期間で、切歯を除き回復性あり
5、15、50及び150	ラット (雌雄各18匹) ^{b)}	13週間 (9週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・無毒性量：15mg/kg/日 ・リンパ・造血組織障害を示唆する変化：白血球数及び赤血球数の減少、骨髓に脂肪浸潤、胸腺の萎縮など ・消化管の障害を示唆する変化：小腸の陰窩上皮に萎縮性変化など ・切歯(常生歯)：白色化及び破損など ・9週間の休薬期間で、回復性あり
1.9、7.5、30及び120	サル (雌雄各3匹)	2週間	<ul style="list-style-type: none"> ・無毒性量：1.9mg/kg/日 ・死亡/瀕死発現量：120mg/kg/日 ・リンパ・造血組織障害を示唆する変化：白血球数の減少、脾臓及び腸間膜リンパ節の萎縮、骨髓に造血細胞の減少など ・消化管障害を示唆する変化：軟便、水様便、嘔吐、大腸の陰窩上皮及び小腸絨毛の萎縮性変化、大腸に炎症及び水様性内容物など
6.25、25及び100	サル (雌雄各5匹) ^{c)}	4週間 (4週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・無毒性量：6.25mg/kg/日 ・リンパ・造血組織障害を示唆する変化：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、胸腺の小型、リンパ組織の萎縮、骨髓に造血細胞の減少など ・消化管障害を示唆する変化：軟便、水様便、嘔吐、大腸粘膜に多発性青白色及び暗色、消化管に炎症、小腸の絨毛及び陰窩上皮に萎縮性変化など ・回復性あり
1.25、5及び20	サル (雌雄各5匹) ^{c)}	13週間 (9週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・無毒性量：1.25mg/kg/日 ・死亡/瀕死発現量：20mg/kg/日 ・リンパ・造血組織障害を示唆する変化：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、脾臓の萎縮など ・消化管障害を示唆する変化：軟便及び水様便、大腸に炎症など ・回復性あり
17、50及び150	イヌ (雄3匹)	2週間	<ul style="list-style-type: none"> ・無毒性量：17mg/kg/日未満 ・死亡/瀕死発現量：50、150mg/kg/日 ・リンパ・造血組織障害を示唆する変化：白血球数の減少、骨髓に造血細胞の減少並びに胸腺、リンパ節及び脾臓の萎縮など ・消化管障害を示唆する変化：嘔吐、軟便、水様便、腸管の陰窩上皮に壊死など

a) FTD及びTPIをモル比1：0.5で配合

b) 最低用量群のみ雌雄各12匹

c) 最低用量群のみ雌雄各3匹

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験 ^{69~71)}	本剤の遺伝毒性を、 <i>in vitro</i> 試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験）及び動物試験（マウス小核試験）にて検討した。その結果、復帰突然変異誘発能、染色体異常誘発能及び小核誘発能が認められた。
(4) がん原性試験	本剤は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬であることから、がん原性試験は実施していない。
(5) 生殖発生毒性試験 ^{51~53)}	<p>本剤（FTD及びTPIをモル比1：0.5で配合）について、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚に関する試験並びに胚・胎児発生に関する試験を実施した。投与量は、雄性受胎能試験ではFTD量として50、150及び450mg/kg/日を、雌性受胎能試験及び胚・胎児発生試験では15、50及び150mg/kg/日を設定した。</p> <p>雄性ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚に関する試験では、最高投与量で受胎能及び初期胚発生に影響はなく、雄の受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は450mg/kg/日であった。</p> <p>雌性ラットを用いた試験では、150mg/kg/日で黄体数、着床数及び着床後死亡率の増加がみられ、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は50mg/kg/日であった。</p> <p>胚・胎児発生に関する試験では、50mg/kg/日以上で雌親動物の体重の増加抑制、胎児体重の減少及び骨化の遅延、150mg/kg/日で雌親動物の摂餌量の減少、着床後死亡率の増加並びに外表異常、内臓異常又は骨格異常を有する胎児の発現率の増加がみられ、雌親動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は15mg/kg/日であった。</p>
(6) 局所刺激性試験	本剤の臨床適用経路は経口投与であることから、局所刺激性は評価しなかった。
(7) その他の特殊毒性	<p>免疫毒性試験</p> <p>本剤の免疫毒性試験は実施していない。本剤の反復投与毒性試験で得られた変化から、免疫毒性を評価した。反復投与毒性試験では、白血球数の減少、骨髄の造血細胞の減少及びリンパ組織に萎縮性変化などが認められたことから、本剤は免疫系に影響を及ぼすと考えられた。</p> <p>光安全性試験^{72, 73)}</p> <p>3T3線維芽細胞ニュートラルレッド取込みの<i>in vitro</i>光安全性試験では、本剤の配合成分であるFTD及びTPIともに光毒性を示さなかった。</p> <p>不純物の毒性試験</p> <p>本剤の原薬及び製剤の類縁物質については、その量が安全性確認の必要な閾値を超えていないことから、不純物の毒性試験は実施しなかった。</p>

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	・ 劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること ・ 有効成分 トリフルリジン：劇薬 チピラシル塩酸塩：該当しない
2. 有効期間	有効期間：36箇月（外箱に表示）
3. 包装状態での貯法	室温保存、気密容器
4. 取扱い上の注意	「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項を参照のこと（p.78）。

X. 管理的事項に関する項目

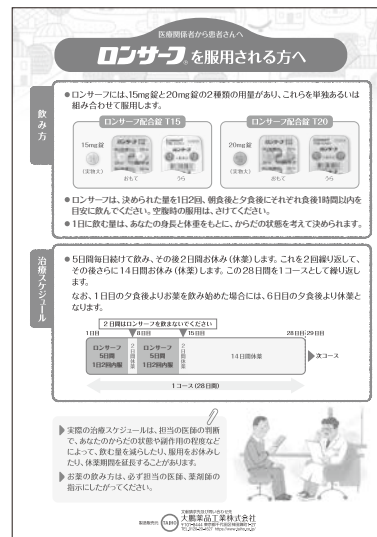
5. 患者向け資料

- ・患者向医薬品ガイド：有
- ・くすりのしおり：有
- ・その他の患者向け資料

① 医療関係者から患者さんへ ロンサーフを服用される方へ (RMPの追加のリスク最小化活動のために作成された資料)

「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項 (p.3) を参照のこと。

(大鵬薬品工業株式会社ホームページ <https://db.taiho.co.jp/psp/do/ttools/PspList>)

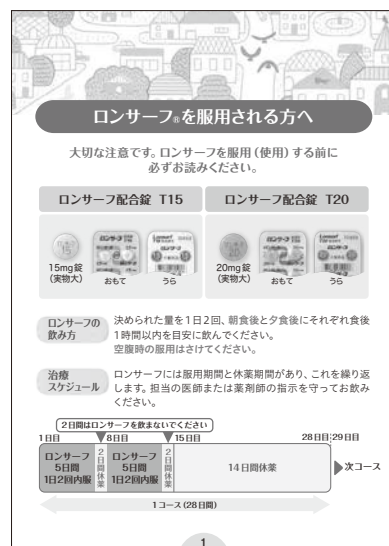


医薬品リスク管理計画 (RMP)

医療関係者から患者さんに本剤の服用方法を指導する際に使用いただく資料。

② ロンサーフを服用される方へ

(大鵬薬品工業株式会社ホームページ <https://db.taiho.co.jp/psp/do/ttools/PspList>)



患者さんへの服用時の注意事項の説明に利用できる薬袋用の説明書。

5. 患者向け資材
(続き)

③患者さん用「ロンサーフ服用のてびき」

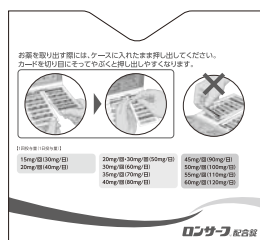
(大鵬薬品工業株式会社ホームページ <https://db.taiho.co.jp/psp/do/ttools/PspList>)



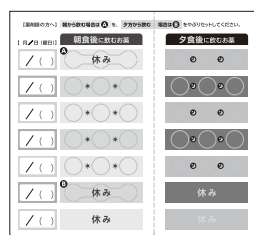
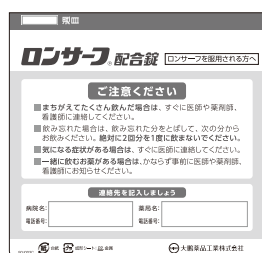
医療関係者からの説明の後、患者さんにお渡しする冊子。

④ブリスターカード

(大鵬薬品工業株式会社ホームページ <https://db.taiho.co.jp/psp/do/ttools/PspList>)



<収納ケース>



<ブリスターカード>

ブリスターカードは1回服用錠数が1個、2個、3個、4個の4種類を用意しており、1日投与量30mg/日から150mg/日までの本剤を1週間分セットできるようになっている。

X. 管理的事項に関する項目

6. 同一成分・同効薬

(参考)

同一成分薬：なし

同効薬：スチバーガ錠40mg、ベクティビックス点滴静注100mg／点滴静注400mg、エルプラット点滴静注液50mg／点滴静注液100mg／点滴静注液200mg、アービタックス注射液100mg、ティーエスワン配合カプセルT20／カプセルT25／顆粒T20／顆粒T25／OD錠T20／OD錠T25、カンプト点滴静注40mg／点滴静注100mg、トポテシン点滴静注40mg／点滴静注100mg、ユーエフティ配合カプセルT100／ユーエフティE配合顆粒T100／顆粒T150／顆粒T200、5-FU注250mg／注1000mg／錠50協和／錠100協和、オプジーゴ点滴静注20mg／点滴静注100mg／点滴静注240mg、アブラキサ点滴静注用100mg、タキソール注射液30mg／注射液100mg、タキソテル点滴静注用80mg／点滴静注用20mg、ワンタキソテル点滴静注20mg/1mL／点滴静注80mg/4mL

7. 国際誕生年月日

2014年3月24日（国内開発）

8. 製造販売承認年月日
及び承認番号、
薬価基準収載年月日、
販売開始年月日

承認年月日：2014年3月24日

承認番号：ロンサーフ配合錠 T15 22600AMX00530000
ロンサーフ配合錠 T20 22600AMX00531000

薬価基準収載年月日：2014年5月23日

販売開始年月日：2014年5月26日

9. 効能又は効果追加、
用法及び用量変更
追加等の年月日及び
その内容

効能・効果追加年月日：2015年3月20日〔(標準的な治療が困難な場合に限る)を削除]
2019年8月22日〔「がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌」を追加]

10. 再審査結果、再評価
結果公表年月日及び
その内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2014年3月24日～2022年3月23日）

12. 投薬期間制限に関する
情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号 (9桁)	レセプト 電算コード
ロンサーフ配合錠 T15	4299100F1026	4299100F1026	123360501	622336001
ロンサーフ配合錠 T20	4299100F2022	4299100F2022	123361201	622336101

14. 保険給付上の注意

該当しない

Ⅺ. 文献

1. 引用文献

- 1) Mayer, R.J., et al. : N. Engl. J. Med., 2015, **372** (20), 1909-1919 (承認時評価資料) <PMID : 25970050>
- 2) Shitara, K. et al. : Lancet Oncol., 2018, **19** (11), 1437-1448 (承認時評価資料) <PMID : 30355453>
- 3) Yoshino, T. et al. : Cancer Sci., 2016, **107** (5), 659-665 <PMID : 26918279>
- 4) Doi, T. et al. : Br. J. Cancer, 2012, **107** (3), 429-434 <PMID : 22735906>
- 5) Yoshino, T. et al. : Lancet Oncol., 2012, **13** (10), 993-1001 <PMID : 22951287>
- 6) 腎機能障害を有する進行固形癌を対象とした多施設共同非盲検第 I 相試験「TO-TAS-102-107試験」, 社内資料
- 7) 固形癌患者を対象とした4週ごとにTAS-102を1日2回5日間連続経口投与したのち2日間休薬、これを2週間繰り返した場合の安全性と薬物動態を検討する第 I 相試験成績, 社内資料, 研究報告書No.470 (2014)
- 8) Pharmacokinetic analysis in a phase 1, open-label, randomised, crossover study evaluating the bioavailability of TAS-102 tablets relative to an oral solution containing equivalent amounts of FTD and TPI, 社内資料, 研究報告書No.490 (2015)
- 9) Bendell, J.C. et al. : Cancer Chemother Pharmacol., 2015, **76** (5), 925-932 <PMID : 26370544>
- 10) A phase 1 study to evaluate the cardiac safety of orally administered TAS-102 in patients with advanced solid tumours, 社内資料, 研究報告書No.499 (2015)
- 11) Pharmacokinetic analysis in a phase 1, open-label, randomised, parallel group study evaluating the pharmacokinetics of trifluridine (FTD) as a component of TAS-102 compared with FTD alone, 社内資料, 研究報告書No.488 (2015)
- 12) Emura, T. et al. : Int. J. Mol. Med., 2004, **13** (2), 249-255 <PMID : 14719131>
- 13) Fukushima, M. et al. : Biochem. Pharmacol., 2000, **59** (10), 1227-1236 <PMID : 10736423>
- 14) Emura, T. et al. : Int. J. Oncol., 2005, **27** (2), 449-455 <PMID : 16010427>
- 15) Suzuki, N. et al. : Int. J. Oncol., 2011, **39** (1), 263-270 <PMID : 21491084>
- 16) Murakami, Y. et al. : Int. J. Oncol., 2000, **17** (2), 277-283 <PMID : 10891536>
- 17) Tanaka, N. et al. : Oncol. Rep., 2014, **32** (6), 2319-2326 <PMID : 25230742>
- 18) *a, a, a*-trifluorothymidine (FTD) の各種ヒト癌細胞株に対する細胞増殖抑制効果の評価, 社内資料, 研究報告書No.465 (2014)
- 19) Pharmacokinetic Evaluation of the Optimum Dosage Ratio of FTD to TPI in Monkey, 社内資料, 研究報告書No.464 (2013)
- 20) ヒト乳癌株MX-1に対するTAS-102の単回投与と分割投与の抗腫瘍効果比較試験, 社内資料, 研究報告書No.466 (2014)
- 21) ヒト胃癌株SC-2に対するTAS-102の有効用量検索試験「20061-003試験」, 社内資料, 研究報告書No.467 (2014)
- 22) ヒト乳癌株MX-1に対するTS-1を比較対象としたTAS-102の効力試験, 社内資料, 研究報告書No.468 (2014)
- 23) ヒト大腸癌由来株COL-1及びHCT-116のヌードマウス皮下移植モデルに対するTAS-102の抗腫瘍効果, 社内資料, 研究報告書No.423 (2013)
- 24) FTDの血漿蛋白結合における相互作用試験, 社内資料, 研究報告書No.448 (2013)
- 25) Population pharmacokinetic analysis for FTD and TPI following TAS-102 administration in selected clinical studies in patients with solid tumor cancers, 社内資料, 研究報告書No.489 (2015)
- 26) TAS-102の動態試験 (II) ¹⁴C-TPIを用いたラットにおける吸収、分布、代謝、排泄, 社内資料, 研究報告書No.453 (2013)
- 27) TAS-102の動態試験 (III) ¹⁴C-FTDを用いたラットにおける吸収、分布、代謝、排泄, 社内資料, 研究報告書No.454 (2013)
- 28) Placental and Embryo Fetal Transfer of TAS-102 Using [¹⁴C] FTD or [¹⁴C] TPI in Pregnant Rats, 社内資料, 研究報告書No.455 (2013)
- 29) Excretion into Milk of TAS-102 Using [¹⁴C] FTD or [¹⁴C] TPI in Nursing Rats, 社内資料, 研究報告書No.456 (2013)
- 30) ヒト、サル及びラット血液を用いたFTD及びTPIの血球移行性の検討, 社内資料, 研究報告書No.457 (2013)
- 31) Takahashi, K. et al. : J. Pharm. Sci., 2015, **104** (9), 3146-3153 <PMID : 25900515>
- 32) Dexter, D.L. et al. : Cancer Res., 1972, **32** (2), 247-253 <PMID : 4333494>
- 33) Rogers, W.I. et al. : Cancer Res., 1969, **29** (4), 953-961 <PMID : 4975633>
- 34) Tandon, M. et al. : Biochem. Pharmacol., 1992, **44** (11), 2223-2228 <PMID : 1472088>
- 35) Tandon, M. et al. : Biochem. Pharmacol., 1994, **48** (5), 1033-1041 <PMID : 8093091>
- 36) *In Vitro* Evaluation of FTD and TPI as Inhibitors of Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes, 社内資料, 研究報告書No.449 (2013)
- 37) Cytochrome P-450 1A2 and 3A4 Induction by FTD and TPI Using Cryopreserved Human Hepatocytes, 社内資料, 研究報告書No.450 (2013)

Ⅺ. 文献

1. 引用文献 (続き)

- 38) ヒト肝ミクロソームにおける¹⁴C-FTDを用いた代謝試験, 社内資料, 研究報告書No.491 (2015)
- 39) TPIの*in vitro*代謝予備試験, 社内資料, 研究報告書No.492 (2015)
- 40) *In vitro* evaluation of 5- (Trifluoromethyl) uracil (FTY) as an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes in human liver microsomes, 社内資料, 研究報告書No.493 (2015)
- 41) *In vitro* evaluation of FTY, FTD and TPI as inducers of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes, 社内資料, 研究報告書No.494 (2015)
- 42) Wataya Y. et al. : J. Med. Chem., 1977, **20** (11) , 1469-1473<PMID : 410930>
- 43) Lee, J.J. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 2016, **77** (3) , 515-526<PMID : 26787503>
- 44) ヒトMDR1発現膜ベシクルを用いたFTD及びTPIの取り込み試験, 社内資料, 研究報告書No.451 (2013)
- 45) ヒトBCRP発現ベシクルを用いた [¹⁴C] FTD及び [¹⁴C] TPIの取り込み試験, 社内資料, 研究報告書No.495 (2015)
- 46) ヒトOCT2安定発現細胞を用いたTPIの取り込み試験, 社内資料, 研究報告書No.463 (2013)
- 47) Okayama, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 2012, **340** (2) , 457-462<PMID : 22076553>
- 48) FTDのヒトの有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1及びOATP1B3を介した取り込み試験, 社内資料, 研究報告書No.496 (2015)
- 49) TPIのヒトの有機アニオントランスポーター (OAT) 1及びOAT3を介した取り込み試験, 社内資料, 研究報告書No.497 (2015)
- 50) Saif, M.W. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2019, **85** (6) , 1239-1246
- 51) Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats Treated Orally with TAS-102 ~ Administration to Males ~, 社内資料, 研究報告書No.439 (2013)
- 52) Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats Treated Orally with TAS-102 ~ Administration to Females ~, 社内資料, 研究報告書No.440(2013)
- 53) TAS-102の生殖発生毒性試験-ラット経口投与による胚・胎児発生に関する試験-, 社内資料, 研究報告書No.441 (2013)
- 54) Oncology Pharmaceuticals : Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry, May 2019
- 55) Safety Pharmacology Study of TAS-102 Effects on the Cardiovascular System in Conscious Monkeys, 社内資料, 研究報告書No.425 (2013)
- 56) Safety Pharmacology Study of FTD Effects on hERG Current, 社内資料, 研究報告書No.426 (2013)
- 57) Safety Pharmacology Study of TPI Effects on hERG Current, 社内資料, 研究報告書No.427 (2013)
- 58) Safety Pharmacology Study of TAS-102 Effects on the Central Nervous System in Rats, 社内資料, 研究報告書No.428 (2013)
- 59) Safety Pharmacology Study of TAS-102 Effects on the Respiratory System in Conscious Rats, 社内資料, 研究報告書No.429 (2013)
- 60) TAS-102のラットを用いた単回経口投与毒性試験, 社内資料, 研究報告書No.430 (2013)
- 61) An Acute Oral Gavage Toxicity Study of TAS-102 in the Beagle Dog, 社内資料, 研究報告書No.431 (2013)
- 62) TAS-102のラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験および4週間回復試験, 社内資料, 研究報告書No.433 (2013)
- 63) A 13-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-102 in Cynomolgus Monkeys with a 9-Week Recovery Period, 社内資料, 研究報告書No.437 (2013)
- 64) TAS-102のラットを用いた2週間反復経口投与毒性試験, 社内資料, 研究報告書No.432(2013)
- 65) A 13-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-102 in Rats with a 9-Week Recovery Period, 社内資料, 研究報告書No.434 (2013)
- 66) A 14-Day Oral Gavage Toxicity Study of TAS-102 in the Cynomolgus Monkey, 社内資料, 研究報告書No.435 (2013)
- 67) A 28-Day Oral Gavage Toxicity Study of TAS-102 in the Cynomolgus Monkey, 社内資料, 研究報告書No.436 (2013)
- 68) A 14-Day Oral Gavage Toxicity Study of TAS-102 in the Male Beagle Dog, 社内資料, 研究報告書No.438 (2013)
- 69) TAS-102の復帰突然変異試験, 社内資料, 研究報告書No.442 (2013)
- 70) TAS-102の染色体異常試験, 社内資料, 研究報告書No.443 (2013)
- 71) TAS-102の小核試験, 社内資料, 研究報告書No.444 (2013)
- 72) *In vitro* 3T3 NRU Phototoxicity Test of FTD, 社内資料, 研究報告書No.445 (2013)
- 73) *In vitro* 3T3 NRU Phototoxicity Test of TPI, 社内資料, 研究報告書No.446 (2013)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、「フルオロピリミジン療法、オキサリプラチン療法、イリノテカン療法や抗VEGF抗体療法及びRAS野生型の場合は抗EGFR抗体療法の治療歴があり、遠隔転移を有する結腸・直腸癌」の効能で2015年9月22日に米国で承認を取得し、2020年6月末時点で、日本、米国、カナダ、台湾、香港、韓国、マカオ、タイ、シンガポール、アルバニア、アルゼンチン、アルバ、ボスニア・ヘルツェゴビナ、オーストリア、オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、イギリス、ノルウェー、アイスランド、スイス、エジプト、エルサルバドル、ジョージア、グアテマラ、ホンジュラス、ヨルダン、レバノン、モンテネグロ、ドミニカ共和国、パキスタン、パナマ、セルビア、トリニダード・トバゴ、ウクライナにて販売している。

2019年8月には「フルオロピリミジン療法、オキサリプラチン療法、イリノテカン療法や抗VEGF抗体療法、およびRAS遺伝子が野生型の場合には抗EGFR抗体療法の治療歴を有する（ただし、抗VEGF抗体療法、抗EGFR抗体療法施行の有無は問わない）転移性結腸・直腸癌患者」の効能で中国で承認取得した。

米国の承認状況を下記に示す。

米国における承認状況（2020年1月時点）

Country Approval Date	Trade Name	Indications	Dosage and Administration
U.S.A. 22-Sep-2015	LONSURF (trifluridine and tipiracil) tablets, for oral use	LONSURF is indicated for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF biological therapy, and if RAS wild-type, an anti-EGFR therapy.	Recommended dose: 35mg/m ² /dose orally twice daily with food on Days 1 through 5 and Days 8 through 12 of each 28-day cycle.
U.S.A. 22-Feb-2019		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.	

本邦における効能・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

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 (続き)

本邦における用法・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/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	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)

2. 海外における臨床支援
情報

1) 妊婦に対する海外情報 (米国)

妊婦に対する米国の添付文書の記載は以下の通りである。

米国の添付文書 (PRESCRIBING INFORMATION : 2019年2月版) の記載

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal data and its mechanism of action [see *Clinical Pharmacology (12.2)*], LONSURF can cause fetal harm. LONSURF caused embryo-fetal lethality and embryo-fetal toxicity in pregnant rats when given during gestation at doses resulting in exposures lower than or similar to human exposures at the recommended clinical dose (see *Data*). There are no available data on LONSURF use in pregnant women. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data*Animal Data*

Trifluridine/tipiracil was administered orally once daily to female rats during organogenesis at dose levels of 15, 50, and 150 mg/kg [trifluridine (FTD) equivalent]. Decreased fetal weight was observed at FTD doses ≥ 50 mg/kg (approximately 0.33 times the FTD exposure at the clinical dose of 35 mg/m² twice daily). At the FTD dose of 150 mg/kg (approximately 0.92 times the FTD exposure at the clinical dose of 35 mg/m² twice daily) embryoletality and structural anomalies (kinked tail, cleft palate, ectrodactyly, anasarca, alterations in great vessels, and skeletal anomalies) were observed.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of trifluridine, tipiracil or its metabolites in human milk or its effects on the breastfed child or on milk production. In nursing rats, trifluridine and tipiracil or their metabolites were present in breast milk (see *Data*). Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with LONSURF and for 1 day following the final dose.

Data

Radioactivity was excreted in the milk of nursing rats dosed with trifluridine/tipiracil containing ¹⁴C-FTD or ¹⁴C-tipiracil (TPI). Levels of FTD-derived radioactivity were as high as approximately 50% of the exposure in maternal plasma an hour after dosing with trifluridine/tipiracil and were approximately the same as those in maternal plasma for up to 12 hours following dosing. Exposure to TPI-derived radioactivity was higher in milk than in maternal plasma beginning 2 hours after dosing and continuing for at least 12 hours following administration of trifluridine/tipiracil.

2. 海外における臨床支援
情報（続き）

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating LONSURF [see Use in Specific Populations (8.1)].

Contraception

LONSURF can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)].

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LONSURF and for at least 6 months after the final dose.

Males

Because of the potential for genotoxicity, advise males with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with LONSURF and for at least 3 months after the final dose [see Nonclinical Toxicology (13.1)].

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

【使用上の注意】「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切に避妊をするよう指導すること。[動物実験（ラット）で胎児への影響（胎児発育抑制及び胚致死作用）及び催奇形性が報告されている。]
- (2)パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切に避妊をするよう指導すること。[細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。]
- (3)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中移行が報告されている。]

2) 小児等に関する記載（米国）

小児等に関する米国の添付文書の記載は以下の通りである。

米国の添付文書（PRESCRIBING INFORMATION：2019年2月版）の記載

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of LONSURF in pediatric patients have not been established.

Juvenile Animal Toxicity Data

Dental toxicity including whitening, breakage, and malocclusion (degeneration and disarrangement in the ameloblasts, papillary layer cells and odontoblasts) were observed in rats treated with trifluridine/tipiracil at doses \geq 50 mg/kg (approximately 0.33 times the exposure at the clinical dose of 35 mg/m² twice daily).

本邦における使用上の注意「小児等への投与」

【使用上の注意】「7.小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。動物実験（ラット）で終生成長する切歯への影響が報告されている。]

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して
臨床判断を行うに
あたっての参考情報

2. その他の関連資料

該当資料なし

医療関係者向け資料

①適正使用ガイド

適正使用ガイド
安全かつ適正にご使用いただくために

医薬品/スチロキサン系抗がん剤製剤
抗がん剤製剤
腫瘍/がん治療薬(注)第一選択薬の処方により使用すること

ロンサーフ 配合錠 T15
Lonsurf combination tablet T15-T20
トリフルリジン・ピラルビド塩酸塩配合錠

本適正使用ガイドは、ロンサーフを安全かつ適正に使用していただくため、投与患者の選択、投与方法、治療期間中の注意事項、注意を要する副作用とその対策について解説しています。
ご熟読いただき、ロンサーフを適正に使用するためのガイドとして活用ください。

ロンサーフ投与により、特に注意を要する副作用は以下のものがあります。
●骨髄抑制、骨髄抑制に起因する感染症

【警告】
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・経験を有する医師の指導のもとで実施が適切に管理されることが必要です。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.マタニティレジスタレーション(妊娠登録)は、本剤の薬剤師の使用法(トリフルリジン・ピラルビド塩酸塩)の使用により、重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがあるため注意すること(用法・用量に関連する使用上の注意、「胎児作用」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
1.本剤の成分に対し、重篤な過敏性の反応のある患者
2.妊娠又は妊娠している可能性のある女性(妊娠、産婦、授乳婦等への投与)の項参照

大鵬薬品工業株式会社

本剤の適正使用の推進及び投与患者における安全確保をはかるために作成した。
本剤を安全かつ適正にご使用いただくために、投与患者の選択、投与方法、治療期間中の注意事項、注意を要する副作用とその対策について解説している。

②服薬指導マニュアル

医薬品/スチロキサン系抗がん剤製剤
ロンサーフ 配合錠 T15 の服薬指導マニュアル
医療関係者用

【警告】
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・経験を有する医師の指導のもとで実施が適切に管理されることが必要です。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.マタニティレジスタレーション(妊娠登録)は、本剤の薬剤師の使用法(トリフルリジン・ピラルビド塩酸塩)の使用により、重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがあるため注意すること(用法・用量に関連する使用上の注意、「胎児作用」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
1.本剤の成分に対し、重篤な過敏性の反応のある患者
2.妊娠又は妊娠している可能性のある女性(妊娠、産婦、授乳婦等への投与)の項参照

詳細は添付文書をご参照ください。添付文書の取扱いにはご注意ください。

【服用(次の患者には投与しないこと)】
1.本剤の成分に対し、重篤な過敏性の反応のある患者
2.妊娠又は妊娠している可能性のある女性(妊娠、産婦、授乳婦等への投与)の項参照

次の項目に該当する方は、
医師の指示に従ってください。
●今、使用している薬がある。
●薬や食べ物にアレルギーがある。
●妊娠または妊娠している可能性がある。

飲む量

体重	15mg錠	20mg錠
70	1錠	1錠
80	1錠	1錠
90	1錠	1錠
100	1錠	1錠
110	1錠	1錠
120	1錠	1錠
130	1錠	1錠
140	1錠	1錠
150	1錠	1錠

飲み方

決められた量を1日2回、朝食後と夕食後にそれぞれ食後1時間以内を目安に飲んでください。空腹時の服用は行わないでください。

●まだ食べてたくさん飲んでしまったとき
すぐに担当の医師または看護師、薬剤師に相談してください。

●飲んだかわからないとき
念のため、飲まなかったことを報告してください。

●飲み忘れとき
飲み忘れの分をダブルして、次の分が飲んでください。
絶対に2回分を一度に飲んではいけません。
絶対に2回分を一度に飲んではいけません。

治療スケジュール

2日間はロンサーフを飲み続けてください

1日目 2日目 3日目 4日目 5日目 6日目 7日目 8日目 9日目 10日目 11日目 12日目 13日目 14日目 15日目 16日目 17日目 18日目 19日目 20日目 21日目 22日目 23日目 24日目 25日目 26日目 27日目 28日目 29日目 30日目

この薬には副作用(副作用)と併発期間があり、これを厳格に守ります。担当の医師または薬剤師の指示を守って飲み続けてください。

医療関係者が患者さんに本剤の飲み方を説明するための資料。

製造販売元



文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL.0120-20-4527 <https://www.taiho.co.jp/>