

電子添付文書改訂のお知らせ

2024年3月

大鵬薬品工業株式会社

抗悪性腫瘍剤

トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠

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）

ロンサーフ®配合錠 T15

ロンサーフ®配合錠 T20

このたび、標記製品の電子化された添付文書（以下、電子添文）を以下の通り改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

今後のご使用に際しまして下記をご参照いただくとともに、副作用等の治療上好ましくない事象をご経験されました際には、弊社医薬情報担当者（MR）に速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

I. 改訂の概要 ＜自主改訂＞

改訂項目	改訂内容
7. 用法及び用量に関連する注意	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験で、本剤とベバシズマブ併用療法の有効性及び安全性が検証されたことから、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する記載を変更。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.4 生殖能を有する者	具体的な避妊期間及び避妊方法を追記。
11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.2 その他の副作用	副作用発現頻度を更新。
17. 臨床成績	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の臨床成績を追記。

上記改訂に伴う記載整備（相互参照番号の追記・変更、及び主要文献追加とそれに伴う引用文献番号の変更等）については記載を省略させていただきました。

Ⅱ. 改訂箇所の対比表(— :改訂箇所、— :削除、.....:記載箇所移動)

改訂後	改訂前																																																																																																				
7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1 (略)※改訂前の7.2の記載内容 7.2 (略)※改訂前の7.3の記載内容 7.3 (略)※改訂前の7.4の記載内容 〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉 7.4 本剤とベバシズマブ以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 7.5 ベバシズマブとの併用に際しては、「17.臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。[17.1.2参照] 〈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〉 7.6 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。	7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 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。 7.2 (略) 7.3 (略) 7.4 (略)																																																																																																				
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.3 (略) 9.4 生殖能を有する者 9.4.1 (略) 9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.1 参照] 9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.1 参照] 9.5～9.8 (略)	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.3 (略) 9.4 生殖能を有する者 9.4.1 (略) 9.4.2 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な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照] 9.4.3 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。[15.2.1 参照] 9.5～9.8 (略)																																																																																																				
11. 副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 骨髄抑制 好中球減少(58.2%)、貧血(29.6%)、白血球減少(21.0%)、血小板減少(18.0%)、リンパ球減少(4.3%)、発熱性好中球減少症(2.4%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[8、9.1.1、9.1.2参照] 11.1.2 感染症(5.6%) 肺炎(0.8%)、敗血症(0.4%)等の感染症があらわれ、死亡に至る症例が報告されている。[8.参照] 11.1.3 (略)	11. 副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 骨髄抑制 好中球減少(52.9%)、貧血(31.8%)、白血球減少(27.4%)、血小板減少(18.1%)、リンパ球減少(4.8%)、発熱性好中球減少症(3.0%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[8、9.1.1、9.1.2参照] 11.1.2 感染症(5.6%) 肺炎(0.6%)、敗血症(0.6%)等の感染症があらわれ、死亡に至る症例が報告されている。[8.参照] 11.1.3 (略)																																																																																																				
11.2 その他の副作用 <table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>5～10%未満</td><td>5%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>消化器</td><td>(略)</td><td>口内炎、腹痛</td><td>便秘、イレウス、腸炎、胃炎</td><td></td></tr><tr><td>全身症状</td><td>(略)</td><td></td><td>(略)</td><td></td></tr><tr><td>肝臓胆道系</td><td></td><td></td><td>(略)</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>(略)</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr><tr><td>精神神経</td><td></td><td></td><td>(略)</td><td></td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td></td><td></td><td>(略)</td><td></td></tr><tr><td>皮膚皮下組織</td><td></td><td></td><td>脱毛症、皮疹/落屑、手足症候群、そう痒症</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr></table>		10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明	消化器	(略)	口内炎、腹痛	便秘、イレウス、腸炎、胃炎		全身症状	(略)		(略)		肝臓胆道系			(略)		腎臓			(略)		循環器			(略)	(略)	精神神経			(略)		筋骨格系			(略)		皮膚皮下組織			脱毛症、皮疹/落屑、手足症候群、そう痒症		その他			(略)	(略)	11.2 その他の副作用 <table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>5～10%未満</td><td>5%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>消化器</td><td>(略)</td><td>口内炎、便秘</td><td>腹痛、イレウス、腸炎、胃炎</td><td></td></tr><tr><td>全身症状</td><td>(略)</td><td></td><td>(略)</td><td></td></tr><tr><td>肝臓胆道系</td><td></td><td></td><td>(略)</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>(略)</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr><tr><td>精神神経</td><td></td><td></td><td>(略)</td><td></td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td></td><td></td><td>(略)</td><td></td></tr><tr><td>皮膚皮下組織</td><td></td><td>脱毛症</td><td>皮疹/落屑、手足症候群、そう痒症</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr></table>		10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明	消化器	(略)	口内炎、便秘	腹痛、イレウス、腸炎、胃炎		全身症状	(略)		(略)		肝臓胆道系			(略)		腎臓			(略)		循環器			(略)	(略)	精神神経			(略)		筋骨格系			(略)		皮膚皮下組織		脱毛症	皮疹/落屑、手足症候群、そう痒症		その他			(略)	(略)
	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明																																																																																																	
消化器	(略)	口内炎、腹痛	便秘、イレウス、腸炎、胃炎																																																																																																		
全身症状	(略)		(略)																																																																																																		
肝臓胆道系			(略)																																																																																																		
腎臓			(略)																																																																																																		
循環器			(略)	(略)																																																																																																	
精神神経			(略)																																																																																																		
筋骨格系			(略)																																																																																																		
皮膚皮下組織			脱毛症、皮疹/落屑、手足症候群、そう痒症																																																																																																		
その他			(略)	(略)																																																																																																	
	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明																																																																																																	
消化器	(略)	口内炎、便秘	腹痛、イレウス、腸炎、胃炎																																																																																																		
全身症状	(略)		(略)																																																																																																		
肝臓胆道系			(略)																																																																																																		
腎臓			(略)																																																																																																		
循環器			(略)	(略)																																																																																																	
精神神経			(略)																																																																																																		
筋骨格系			(略)																																																																																																		
皮膚皮下組織		脱毛症	皮疹/落屑、手足症候群、そう痒症																																																																																																		
その他			(略)	(略)																																																																																																	

改訂後

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈結腸・直腸癌〉

17.1.1 (略)

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

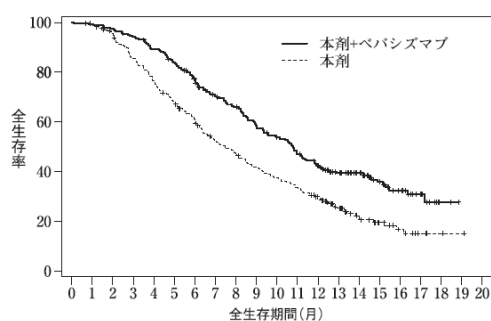
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン、オキサリプラチン及び抗VEGFモノクローナル抗体、並びに *KRAS* 遺伝子が野生型の場合は少なくとも1種類以上の抗EGFRモノクローナル抗体を含む2レジメン以上の前治療歴を有していた進行又は再発結腸・直腸癌患者（本剤とベバシズマブとの併用投与^注246例、本剤単剤投与246例）を対象とした第Ⅲ相比較試験の結果、本剤とベバシズマブの併用投与は本剤の単剤投与に比較して、全生存期間を有意に延長した⁷⁾。[5.3、7.5参照]

全生存期間の結果

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

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

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



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

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

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

〈胃癌〉

17.1.3 (略)

改訂前

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈結腸・直腸癌〉

17.1.1 (略)

〈胃癌〉

17.1.2 (略)

Ⅲ. 改訂内容の解説

・ 7. 用法及び用量に関連する注意

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（試験名：SUNLIGHT）において、本剤とベバシズマブ併用療法の有効性及び安全性が検証されたことから、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する記載を変更しました。

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対し、本剤とベバシズマブを併用する際は、「17.臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与をお願いします。また、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対し、本剤とベバシズマブ以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用については有効性及び安全性が確立していません。

・ 9.4 生殖能を有する者

『医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス』（薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号）に基づき、「妊娠する可能性のある女性」及び「男性」に対して、具体的な避妊期間及び避妊方法を追記しました。

・ 11. 副作用

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（試験名：SUNLIGHT）で発現した副作用を含めた発現頻度に更新しました。

・ 17. 臨床成績

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（試験名：SUNLIGHT）の臨床成績を追記しました。

- ・改訂内容は、DSU 医薬品安全対策情報 No.325（2024年4月）に掲載予定です。
- ・最新の医薬品添付文書情報等は、下記ホームページに掲載されておりますのでご参照ください。
PMDAホームページ「医薬品に関する情報」（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）
大鵬薬品工業株式会社「医療関係者向け情報サイト」（<https://www.taiho.co.jp/medical/>）
- ・添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を用いて、以下のGS1バーコードを読み取ることで、PMDAホームページ上の最新の電子添文等をご確認いただけます。

GS1 コード

ロンサーフ配合錠 T15	ロンサーフ配合錠 T20
 (01)14987117910015	 (01)14987117910510