

審査報告書

平成 28 年 7 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ゼローダ錠 300
[一 般 名] カペシタビン
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 2 日
[剤形・含量] 1 錠中にカペシタビン 300 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特記事項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 28 年 2 月 26 日付け薬生審査発 0226 第 6 号) に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

平成 28 年 2 月 26 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（直腸癌における補助化学療法）」に関する事前評価及び提出された資料から、カペシタビンの直腸癌における補助化学療法に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、別紙のとおり、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

- 手術不能又は再発乳癌
- 結腸癌における術後補助化学療法
- ~~治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌~~
- 胃癌

(取消線部削除)

[用法・用量]

手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結腸・直腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合には D 法を使用する。胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。

A 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

体表面積	1 回用量
1.31 m ² 未満	900 mg
1.31 m ² 以上 1.64 m ² 未満	1,200 mg
1.64 m ² 以上	1,500 mg

B 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 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	1 回用量
1.33 m ² 未満	1,500 mg
1.33 m ² 以上 1.57 m ² 未満	1,800 mg
1.57 m ² 以上 1.81 m ² 未満	2,100 mg
1.81 m ² 以上	2,400 mg

C 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 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	1 回用量
1.36 m ² 未満	1,200 mg
1.36 m ² 以上 1.66 m ² 未満	1,500 mg
1.66 m ² 以上 1.96 m ² 未満	1,800 mg
1.96 m ² 以上	2,100 mg

D 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、5 日間連日経口投与し、その後 2 日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回用量
1.31 m ² 未満	900 mg
1.31 m ² 以上 1.64 m ² 未満	1,200 mg
1.64 m ² 以上	1,500 mg

(取消線部削除、下線部追加)

審査報告

平成 28 年 7 月 13 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ゼローダ錠 300
 [一般名] カペシタビン
 [申請者] 中外製薬株式会社
 [申請年月日] 平成 28 年 3 月 2 日
 [剤形・含量] 1 錠中にカペシタビン 300 mg を含有する錠剤

- [申請時の効能・効果] ○手術不能又は再発乳癌
 ○結腸癌における術後補助化学療法
 ○~~治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌~~
 ○胃癌

(取消線部削除)

- [申請時の用法・用量] 手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結腸・直腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合には D 法を使用する。胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。

A 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

体表面積	1 回用量
1.31 m ² 未満	900 mg
1.31 m ² 以上 1.64 m ² 未満	1,200 mg
1.64 m ² 以上	1,500 mg

B 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 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	1 回用量
1.33 m ² 未満	1,500 mg
1.33 m ² 以上 1.57 m ² 未満	1,800 mg

1.57 m ² 以上 1.81 m ² 未満	2,100 mg
1.81 m ² 以上	2,400 mg

C 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 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	1 回用量
1.36 m ² 未満	1,200 mg
1.36 m ² 以上 1.66 m ² 未満	1,500 mg
1.66 m ² 以上 1.96 m ² 未満	1,800 mg
1.96 m ² 以上	2,100 mg

D 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、5 日間連日経口投与し、その後 2 日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1 回用量
<u>1.31 m²未満</u>	<u>900 mg</u>
<u>1.31 m²以上 1.64 m²未満</u>	<u>1,200 mg</u>
<u>1.64 m²以上</u>	<u>1,500 mg</u>

(取消線部削除、下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	5
4. 総合評価	5

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BID	bis in die	1 日 2 回
5-FU	fluorouracil	フルオロウラシル
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議		医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該 当性報告書		「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（直腸癌における補助化学療法）」
本薬	capecitabine	カペシタビン

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

申請者による直腸癌の補助化学療法における本薬の開発はこれまでに行われておらず、欧米等6カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）において承認されていないものの、海外診療ガイドライン（National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer (v.3.2015)、Ann Oncol 2013; Suppl 6: vi81-8）及び教科書（De Vita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2015, USA)）では、本薬は直腸癌における補助化学療法の選択肢の一つとして位置付けられている。

本邦では、後述のとおり、検討会議にて医学薬学上公知と判断され、今般、一変申請に至った。

なお、本邦において、本薬は2003年4月に「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果にて承認されて以降、2007年12月に「結腸癌における術後補助化学療法」、2009年9月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、2011年2月に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果が承認され、2015年11月に、「胃癌における術後補助化学療法」の適応追加に伴い、効能・効果が「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」から「胃癌」に変更されている。

平成28年2月3日に開催された検討会議において、以下の①及び②の内容から、直腸癌における補助化学療法としての本薬の有用性は医学薬学上公知と判断され、公知申請の該当性報告書が取り纏められた。なお、効能・効果の設定については、結腸癌における治療体系として術前補助療法は確立されていないため、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、本薬を使用する際には、公知申請の該当性報告書等の関連文献を熟読する旨を注意喚起する必要はあるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって使用されることを前提として、既承認の効能・効果である「結腸癌における術後補助化学療法」及び「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に「直腸癌における補助化学療法」を加え、「結腸・直腸癌」と設定することが妥当と判断されている。

① 下記の点を踏まえると、直腸癌における補助化学療法としての本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考えること。

- 海外臨床試験の結果から、直腸癌における補助化学療法に対する本薬の一定の有効性は示されていると考えること。
- 直腸癌における補助化学療法に関する治療環境について、本薬の有効性に影響を及ぼす明確な国内外差は認められていないと考えること。
- 国内外の診療ガイドライン及び教科書の記載内容から、本薬は、直腸癌における補助化学療法の選択肢の一つであると考えたこと。

② 下記の点を踏まえると、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬・減量等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の直腸癌患者における補助化学療法として、本薬 1,250 mg/m² BID を2週間投与し1週間休薬する用法・用量、及び放射線照射との併用にて、本薬 825 mg/m² BID を週5日間投与し2日間休薬する用法・用量は忍容可能と考えること。

- 海外臨床試験において認められた主な Grade 3 以上の有害事象は、いずれも本邦の添付文書で既に注意喚起されている有害事象又は放射線療法若しくは手術に関連して認められる有害事象であったこと。
- 本邦において、直腸癌における補助化学療法として本薬の使用実態が認められ、一定の安全性が確認されていること。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 28 年 2 月 26 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「直腸癌における補助化学療法」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の一変申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 28 年 2 月 26 日付け薬生審査発 0226 第 6 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

2.R.1 添付文書（案）について

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、申請用法・用量の一つである B 法について、既承認の効能・効果における B 法と同一の休薬・減量・中止基準が設定されていた一方、もう一つの申請用法・用量である D 法に対する休薬・減量・中止基準は設定されていなかったことから、申請用法・用量における休薬・減量・中止基準の設定根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の点から、B 法については、直腸癌における補助化学療法に対しても結腸癌における術後補助化学療法と同じ本薬の休薬・減量・中止基準を設定した一方、D 法については、具体的な休薬・減量・中止基準を設定しなかった。

- B 法について、公知申請の該当性報告書において引用されている、当該用法・用量で実施された海外臨床試験において、本薬の用量調節は、転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、5-FU 及びホリナー トカルシウム併用投与と本薬の安全性を比較した海外第Ⅲ相試験（Annals of Oncology 2002; 13: 566-75）における基準に従い実施されていた。当該用量調節基準は、既承認の B 法の設定根拠となった、結腸癌における術後補助化学療法に関する海外第Ⅲ相試験（M66001 試験）と同一の用量調節基準が設定されていたことを踏まえると、直腸癌における補助化学療法に対しても結腸癌に対する術後補助化学療法と同じ本薬の休薬・減量・中止基準を設定することは可能であると考えること。
- D 法について、公知申請の該当性報告書において引用されている当該用法・用量で実施された海外臨床試験（NSABPR-04 試験：J Clin Oncol 2014; 32: 1927-34 等）において、休薬・減量・中止基準が

設定されていたものの、具体的な規定については確認できず、用法・用量に関連する使用上の注意の項において本薬の用量調節に関する基準を設定することはできなかった。しかしながら、本邦において、直腸癌の補助化学療法として本薬の一定の使用経験があり、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により用いられることから、本薬の用法・用量は患者の状態により適切に調整されるものと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.R.2 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の効能・効果での安全性プロファイルと比較して、本申請において新たに注意すべき事象はなく、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、承認取得後直ちに製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施する必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が認められた場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 28 年 2 月 26 日付け薬生審査発 0226 第 6 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

平成 28 年 2 月 26 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（直腸癌における補助化学療法）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

- 手術不能又は再発乳癌
- 結腸癌における術後補助化学療法
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- 胃癌

(取消線部削除)

[用法・用量]

手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結腸・直腸癌における術後補助化学療法には B

法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合にはD法を使用する。胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。

A法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、21日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

体表面積	1回用量
1.31 m ² 未満	900 mg
1.31 m ² 以上 1.64 m ² 未満	1,200 mg
1.64 m ² 以上	1,500 mg

B法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7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	1回用量
1.33 m ² 未満	1,500 mg
1.33 m ² 以上 1.57 m ² 未満	1,800 mg
1.57 m ² 以上 1.81 m ² 未満	2,100 mg
1.81 m ² 以上	2,400 mg

C法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7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	1回用量
1.36 m ² 未満	1,200 mg
1.36 m ² 以上 1.66 m ² 未満	1,500 mg
1.66 m ² 以上 1.96 m ² 未満	1,800 mg
1.96 m ² 以上	2,100 mg

D法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、5日間連日経口投与し、その後2日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
<u>1.31 m²未満</u>	<u>900 mg</u>
<u>1.31 m²以上 1.64 m²未満</u>	<u>1,200 mg</u>
<u>1.64 m²以上</u>	<u>1,500 mg</u>

(取消線部削除、下線部追加)

[警告] (変更なし)

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、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。
3. 本剤とワルファリンカリウムとの併用により、血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例も報告されている。これらの副作用は、本剤とワルファリンカリウムの併用開始数日後から本剤投与中止後1カ月以内の期間に発現しているため、併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

[禁忌] (変更なし)

1. 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し過敏症の既往歴のある患者
2. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者
3. 重篤な腎障害のある患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意] (変更なし)

1. 手術不能又は再発乳癌に対して
 - (1) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - (2) 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。
 - (3) 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 結腸癌における術後補助化学療法に対して
Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での、本剤の有効性及び安全性は確立していない。また、国内での術後補助化学療法に関する検討は行われていない。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 各用法の開始用量 (1回用量) は以下の体表面積あたりの用量から算出している。
A 法 : 825 mg/m²
B 法 : 1,250 mg/m²
C 法 : 1,000 mg/m²
D 法 : 825 mg/m²
2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び胃癌における術後補助化学療法において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。
3. 結腸癌における術後補助化学療法において、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤を適宜減量すること。
4. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
5. 休薬・減量について
 - (1) B 法及びC 法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。なお、胃癌における術後補助化学療法において Grade 2 の非血液毒性が発現した場

合には、以下の Grade 3 の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を考慮すること。

休薬・減量の規定

NCIによる毒性の Grade 判定 ^{注2)}	治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade 1	休薬・減量不要	減量不要
Grade 2 初回発現 2回目発現 3回目発現 4回目発現	Grade 0-1 に軽快するまで休薬 Grade 0-1 に軽快するまで休薬 Grade 0-1 に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可	減量不要 減量段階 1 減量段階 2 —
Grade 3 初回発現 2回目発現 3回目発現	Grade 0-1 に軽快するまで休薬 Grade 0-1 に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可	減量段階 1 減量段階 2 —
Grade 4 初回発現	投与中止・再投与不可 あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade 0-1 に軽快するまで投与中断	減量段階 2

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、次の用量を参考にすること。

1,250 mg/m²相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階 1	減量段階 2
1.13 m ² 未満	900 mg	600 mg
1.13 m ² 以上 1.21 m ² 未満	1,200 mg	
1.21 m ² 以上 1.45 m ² 未満		1,500 mg
1.45 m ² 以上 1.69 m ² 未満	1,800 mg	
1.69 m ² 以上 1.77 m ² 未満		
1.77 m ² 以上		

1,000 mg/m²相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階 1	減量段階 2
1.41 m ² 未満	900 mg	600 mg
1.41 m ² 以上 1.51 m ² 未満	1,200 mg	
1.51 m ² 以上 1.81 m ² 未満		1,500 mg
1.81 m ² 以上 2.11 m ² 未満	1,200 mg	
2.11 m ² 以上		

(2) 一旦減量した後は増量は行わないこと。

注 2) B 法による国内臨床試験においては NCI-CTC (Ver.2.0) により Grade を判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。また、C 法による国内臨床試験においては手足症候群も含めて CTCAE v3.0 又は CTCAE v4.03 により Grade を判定した。

手足症候群の判定基準

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状
該当する症状の Grade が両基準(臨床領域、機能領域)で一致しない場合は、より適切と判断できる Grade を採用する		

6. 「結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法」に関しては、投与期間が 8 コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

以上