

## 審査報告書

令和4年10月18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] ①ティーエスワン配合カプセル T20、同配合カプセル T25  
②ティーエスワン配合顆粒 T20、同配合顆粒 T25  
③ティーエスワン配合 OD 錠 T20、同配合 OD 錠 T25  
④エスワントাইハウ配合 OD 錠 T20、同配合 OD 錠 T25
- [一般名] テガフル／ギメラシル／オテラシルカリウム
- [申請者] ①～③大鵬薬品工業株式会社、④岡山大鵬薬品株式会社
- [申請年月日] ①～③令和4年2月14日、④令和4年3月14日
- [剤形・含量] ①1カプセル中にテガフル 20 mg 又は 25 mg、ギメラシル 5.8 mg 又は 7.25 mg、及びオテラシルカリウム 19.6 mg 又は 24.5 mg を含有するカプセル剤  
②1包 (0.2 又は 0.25 g) 中にテガフル 20 mg 又は 25 mg、ギメラシル 5.8 mg 又は 7.25 mg、及びオテラシルカリウム 19.6 mg 又は 24.5 mg を含有する顆粒剤  
③、④1錠中にテガフル 20 mg 又は 25 mg、ギメラシル 5.8 mg 又は 7.25 mg、及びオテラシルカリウム 19.6 mg 又は 24.5 mg を含有する口腔内崩壊錠
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のホルモン受容体陽性かつ **HER2** 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌、ホルモン受容体陽性かつ **HER2** 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

(下線部追加)

[用法及び用量]

<胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌>

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、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

体表面積	初回基準量（テガフルル相当量）
1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回
1.25 m <sup>2</sup> 以上～1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回
1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を40 mg、50 mg、60 mg、75 mg/回とする。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75 mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は40 mg/回とする。

<ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法>

内分泌療法剤との併用において、通常、成人には次の投与量を朝食後及び夕食後の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クールとして最長1年間、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。初回基準量を超える増量は行わないこと。

体表面積	初回基準量（テガフルル相当量）
1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回
1.25 m <sup>2</sup> 以上1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回
1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回

（下線部追加、取消線部削除）

## 審査報告(1)

令和4年9月6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] ①ティーエスワン配合カプセル T20、同配合カプセル T25  
 ②ティーエスワン配合顆粒 T20、同配合顆粒 T25  
 ③ティーエスワン配合 OD 錠 T20、同配合 OD 錠 T25  
 ④エスワンタイホウ配合 OD 錠 T20、同配合 OD 錠 T25
- [一般名] テガフル/ギメラシル/オテラシルカリウム
- [申請者] ①～③大鵬薬品工業株式会社、④岡山大鵬薬品株式会社
- [申請年月日] ①～③令和4年2月14日、④令和4年3月14日
- [剤形・含量] ①1カプセル中にテガフル 20 mg 又は 25 mg、ギメラシル 5.8 mg 又は 7.25 mg、及びオテラシルカリウム 19.6 mg 又は 24.5 mg を含有するカプセル剤  
 ②1包 (0.2 又は 0.25 g) 中にテガフル 20 mg 又は 25 mg、ギメラシル 5.8 mg 又は 7.25 mg、及びオテラシルカリウム 19.6 mg 又は 24.5 mg を含有する顆粒剤  
 ③、④1錠中にテガフル 20 mg 又は 25 mg、ギメラシル 5.8 mg 又は 7.25 mg、及びオテラシルカリウム 19.6 mg 又は 24.5 mg を含有する口腔内崩壊錠
- [申請時の効能・効果] 胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌、乳癌における術後補助化学療法
- [申請時の用法・用量] 通常、成人には初回投与量 (1回量) を体表面積に合せて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

(下線部追加)

体表面積	初回基準量 (テガフル相当量)
1.25m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回
1.25m <sup>2</sup> 以上～1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回
1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回

なお、患者の状態により適宜増減する。~~増減量の段階を40mg、50mg、60mg、75mg/回とする。~~増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常 (血液検査、肝・腎機能検査) 及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75 mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行~~う~~い、最低投与量は40mg/回と~~する~~。

(下線部追加、取消線部削除)

[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. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
8. 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.....	23
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	23

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 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

### 1.1 申請品目の概要

5-FU は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤であり、DNA 合成を阻害することにより腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本剤は 5-FU のプロドラッグであるテガフルに 5-FU の分解酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase を阻害するギメラシルと、5-FU のリン酸化酵素である orotate phosphoribosyltransferase を阻害するオテラシルカリウムを含有する（テガフル：ギメラシル：オテラシルカリウム=1：0.4：1 のモル比で含有する）配合剤であり、5-FU 分解酵素を阻害することによる腫瘍縮小効果の増強と 5-FU リン酸化酵素を阻害することによる消化器系毒性の軽減を目的として開発された。

本邦において、本剤は、①1999 年 1 月に「胃癌」、②2001 年 4 月に「頭頸部癌」、③2003 年 12 月に「結腸・直腸癌」、④2004 年 12 月に「非小細胞肺癌」、⑤2005 年 11 月に「手術不能又は再発乳癌」、⑥2006 年 8 月に「膵癌」、⑦2007 年 8 月に「胆道癌」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

乳癌における術後薬物療法としての本剤の有効性及び安全性を検討することを目的に、京都大学医学部附属病院等において高度医療、次いで先進医療 B の臨床研究（特定臨床研究に移行）として、ER 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの定義に該当する乳癌の術後患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（POTENT 試験）が 2012 年 2 月から実施された。

なお、2022 年 7 月時点において、乳癌における術後薬物療法に係る効能・効果で本剤が承認されている国又は地域はない。

今般、POTENT 試験を主要な試験成績として、乳癌における術後薬物療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本剤の一変申請が行われた。

なお、以下の記載においては、本剤の投与量は、いずれもテガフル相当量を示す。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	POTENT 試験	Ⅲ	ER 陽性かつ HER2 陰性であり、再発高リスクの乳癌の術後患者	1,959 ①979 ②980	①内分泌療法との併用で、本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間連日経口投与し、7 日間休薬する。 ②内分泌療法単独	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 国内試験

##### 7.1.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : POTENT 試験<2012 年 2 月～2019 年 8 月>)

初診時の臨床病期が I ～ⅢB 期で、ER 陽性かつ HER2 陰性<sup>1)</sup> で再発高リスク<sup>2)</sup> の定義に該当する乳癌の術後患者<sup>3)</sup> (目標症例数 : 1,860 例) を対象に、内分泌療法と本剤との併用投与と内分泌療法の単独投与の術後薬物療法としての有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、高度医療、次いで先進医療 B の臨床研究 (特定臨床研究に移行) として国内 140 施設で実施された。なお、臨床病期は、乳癌取扱い規約 (第 16 版、日本乳癌学会 (2008 年)) に基づき判定することとされた。

また、再発高リスクとして、①腋窩リンパ節転移が陽性の患者 (術前又は術後薬物療法を実施している患者では、薬物療法実施前に腋窩リンパ節転移が陽性の患者)、又は②腋窩リンパ節転移が陰性で以下の 1) ～3) のいずれかに該当する患者と定義とされた。

- 1) 術前薬物療法歴がない場合 : 手術検体において (i) 浸潤径 3 cm 以上、(ii) HG3、(iii) 明らかな脈管侵襲が認められる、(iv) HG2 かつ浸潤径 2 cm 以上 3 cm 未満、(v) HG2、浸潤径 2 cm 未満かつ増殖マーカー高値<sup>4)</sup>、又は (vi) HG1、浸潤径 2 cm 以上 3 cm 未満かつ増殖マーカー高値<sup>4)</sup>。
- 2) 術前化学療法歴がある場合 : 原発巣又は腋窩リンパ節の手術検体において浸潤癌の残存が認められる。

<sup>1)</sup> 中央病理判定が行われ、薬物療法実施前の針生検標本又は手術標本のいずれかの判定結果に基づき登録された。両検体が中央病理判定に提出された場合には、ER はいずれかの検体が陽性であれば適格、HER2 は両検体とも陰性であれば適格とされた。

<sup>2)</sup> 試験実施計画書では「再発リスクが中間以上」と記載されていた。

<sup>3)</sup> 登録前に術前又は術後化学療法が実施されている場合には、AC、EC、FAC、FEC、AC-T、EC-T、FAC-T、FEC-T、CMF、TC 又は TAC のいずれかを投与された患者が適格とされた。同様に、術前内分泌療法が実施されている場合には、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、タモキシフェン、トレミフェン又はアロマターゼ阻害剤とシクロホスファミドとの併用投与のいずれかを投与された患者が適格とされ、LH-RH アゴニストの併用も可とされた。また、術後放射線療法が行われている場合には、登録の 2 週間以上前に終了していることとされ、本剤と放射線療法との同時併用及び本剤投与終了後の放射線療法は行わないこととされた。

<sup>4)</sup> 中央病理判定による Ki-67 labeling index 30% 以上、又は Ki-67 labeling index 14% 以上 30% 未満の場合は Oncotype DX の測定が実施され、recurrence score (RS) 18 以上の場合に適格とされた。

- 3) 術前内分泌療法歴がある場合：手術検体において (i) 浸潤径 3 cm 以上、(ii) HG3、(iii) 明らかな脈管侵襲が認められる、(iv) HG2 かつ浸潤径 2 cm 以上 3 cm 未満、(v) HG2、浸潤径 2 cm 未満かつ増殖マーカー高値<sup>4)</sup> 又は (vi) HG1、浸潤径 2 cm 以上 3 cm 未満かつ増殖マーカー高値<sup>4)</sup>。

用法・用量は、Ccr 及び体表面積に応じて、本剤 1 回 40～60 mg を BID<sup>5)</sup> で 14 日間連日経口投与後 7 日間休薬し、これを繰り返すこととされた。内分泌療法は、試験責任医師の選択する標準的な内分泌療法剤<sup>6)</sup> を投与することとされた。いずれも再発又は投与中止基準に該当するまで、本剤は最長 1 年間、内分泌療法は最長 5 年間継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 1,959 例（本剤群 979 例、対照群 980 例）のうち、同意撤回 27 例（本剤群 21 例、対照群 6 例）、不適格例 1 例（本剤群 1 例、対照群 0 例）及びデータ未入力例 12 例（本剤群 5 例、対照群 7 例）を除く 1,919 例（本剤群 952 例、対照群 967 例）が中間解析時点における有効性の解析対象とされた。また、最終解析時点までに、本試験に登録され無作為化された 1,959 例（本剤群 979 例、対照群 980 例）のうち、同意撤回 28 例（本剤群 21 例、対照群 7 例）及び不適格 1 例（本剤群 1 例、対照群 0 例）を除く 1,930 例（本剤群 957 例、対照群 973 例）が最終解析時点における有効性の解析対象とされた。また、最終解析時点における有効性の解析対象のうち、試験薬が投与されなかった 6 例（本剤群 3 例、対照群 3 例）を除く 1,924 例（本剤群 954 例、対照群 970 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、試験責任医師判定による IDFS とされた。試験開始時点では、目標症例数を 1,400 例として、約 165 件及び 248 件の IDFS イベントが観察された時点で、それぞれ有効性評価を目的とした中間解析及び最終解析を実施することとされていた。

試験開始後に、本試験以外の乳癌術後薬物療法の公表論文等の結果から、本試験の対象患者の IDFS が試験計画時点の想定よりも長くなると考えられたことから、目標症例数を 1,860 例に変更した上で、約 221 件及び 332 件の IDFS イベントが観察された時点で、それぞれ有効性評価を目的とした中間解析及び最終解析を実施することとされた（試験実施計画書第 2.0 版（2014 年 7 月 1 日付け））。また、試験開始時点より、同意撤回書においてデータの使用を含めて同意を撤回する旨が記載されていたこと及び試験実施計画書において重大な試験実施計画書違反を有効性の解析対象から除外する旨が規定されていたことから、当該規定を明確化するために、有効性の解析対象について、同意撤回例及び不適格例を除外することが中間解析計画書（2018 年 12 月 6 日付け）に規定された。加えて、試験開始時点より、中間解析の詳細については中間解析実施時期までに確定する計画とされ、試験開始時点では、多重性を考慮した解析に係る第一種の過誤確率の調整方法については試験実施計画書及び統計解析計画書に記載されていなかったが、中間解析の実施に伴う、第一種の過誤確率の調整方法として Haybittle-Peto 法を用いることが中間解析計画書（2018 年 12 月 6 日付け）に記載された。なお、中間解析に係るデータ固定は 2018 年 12 月 17 日に実施された。

<sup>5)</sup> Ccr 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満の患者では開始用量を 60～100 mg/日に減量する設定とされた。

<sup>6)</sup> 以下のいずれかから選択された。なお、術前内分泌療法歴がある場合には、術前と術後内分泌療法の投与期間として合計 5 年間投与することとされた。

- 閉経前の場合：タモキシフェン又はトレミフェン。ゴセレリン又はリュープロレリン 2 年間との併用も可とされた。
- 閉経後の場合：アナストロゾール、レトロゾール又はエキセメスタン。アロマターゼ阻害剤が不適格の場合には、タモキシフェン又はトレミフェンも可とされた。

有効性について、IDFS の中間解析（2018 年 11 月 1 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであった。

表 2 IDFS の中間解析結果（試験責任医師判定、有効性の解析対象、2018 年 11 月 1 日データカットオフ）

	本剤群	対照群
例数	952	967
イベント数 (%)	91 (9.6)	144 (14.9)
3 年 IDFS 率 [95%CI] (%)	92.91 [91.05, 94.40]	88.71 [86.49, 90.58]
ハザード比 [95%CI] *1	0.61 [0.47, 0.80]	
p 値 (両側) *2	0.0002	

\*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：非層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.01

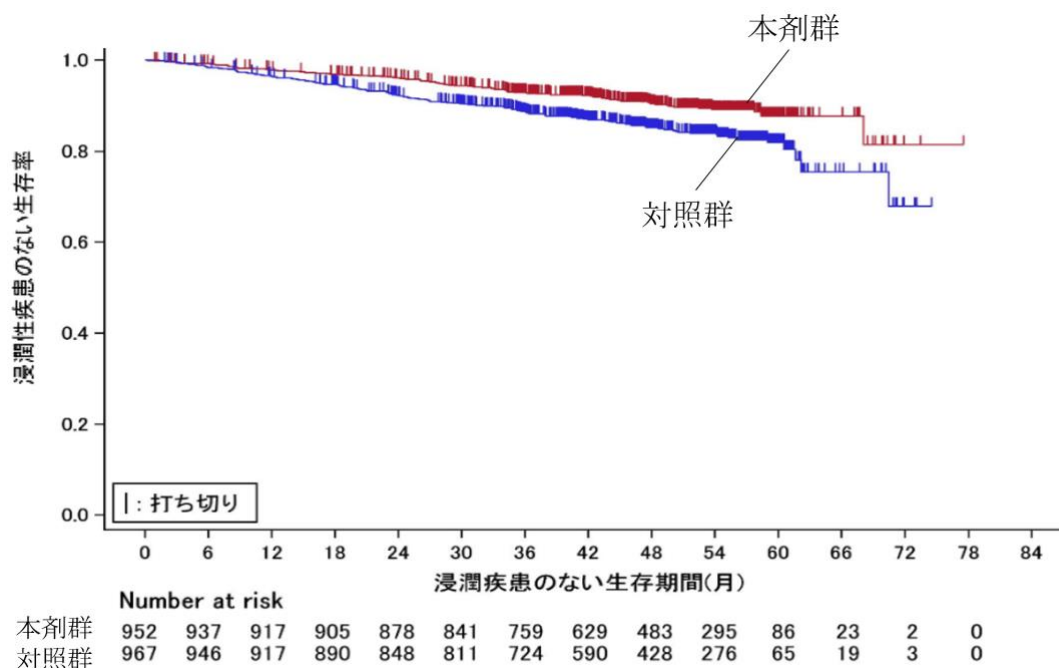


図 1 IDFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(試験責任医師判定、有効性の解析対象、2018 年 11 月 1 日データカットオフ)

安全性について、試験薬の投与期間中又は追跡期間中<sup>7)</sup>の死亡は、本剤群 1/954 例 (0.1%)、対照群 1/970 例 (0.1%) に認められた。死因は本剤群で塞栓症 1 例、対照群で心肺停止 1 例であり、いずれも試験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、ER 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌の術後患者に対して、本剤の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.1.1 対照群及び対象患者の設定について

申請者は、POTENT 試験の対照群及び対象患者を設定した理由について、以下のように説明している。

<sup>7)</sup> POTENT 試験における安全性情報の収集期間は、割付日から試験薬の最終投与後 30 日以内又は後治療開始のいずれか早い時点までの期間とされ、データベースロック（2019 年 8 月 20 日）までに POTENT 試験で収集されたすべての安全性情報が入力された。



POTENT 試験の計画時点における St. Gallen International Expert Consensus (2009 年版)、国内診療ガイドライン (2007 年版) 等において、ER 陽性かつ HER2 陰性の乳癌の術後患者に対して、閉経状態に応じてタモキシフェン、アロマターゼ阻害剤等の単独投与、又はタモキシフェンと LH-RH アゴニストの併用投与による内分泌療法が推奨されていたことから、対照群として内分泌療法を設定した。

また、POTENT 試験の計画時点において、St. Gallen International Expert Consensus (2009 年版) では再発リスクに基づく治療選択アルゴリズムが提唱され、ER 陽性かつ HER2 陰性の乳癌患者に対する周術期薬物療法については、複数の再発リスク因子<sup>8)</sup> を考慮して治療適応の可否を総合的に判断することが推奨されており、POTENT 試験登録前に周術期薬物療法が実施されている場合には、試験実施計画書に設定されたレジメン<sup>3)</sup> の投与が行われた患者を対象とすることとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.1.2 有効性の評価項目について

申請者は、POTENT 試験における主要評価項目として試験責任医師判定による IDFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

POTENT 試験では、主要評価項目として試験責任医師判定による IDFS を設定し、①浸潤癌の再発、②再発以外の癌の出現及び③あらゆる理由による死亡をイベントとして取り扱うこととした。

乳癌の術後患者において、局所再発を除き乳癌が再発すると根治することはなく、上記①～③をイベントとして定義した IDFS が延長することは、乳癌の再発までの期間の延長が期待でき、臨床的意義があると考えること等から、POTENT 試験の主要評価項目として IDFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

癌に対する薬物治療は延命を期待して施行されるものであるが、乳癌の術後患者に対する治療は再発の回避を主な目的として行われるものであることから、POTENT 試験の対象患者における IDFS の延長は臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明については、一定の理解が可能である。

以上より、本剤の有効性については、POTENT 試験において主要評価項目とされた IDFS の結果に加えて、OS 等の結果を確認し、総合的に評価することが適切であると判断した。

### 7.R.1.3 有効性の評価結果について

POTENT 試験において、主要評価項目とされた試験責任医師判定による IDFS の主要解析時点である中間解析 (2018 年 11 月 1 日データカットオフ) の結果は、表 3 のとおりであった。

<sup>8)</sup> St. Gallen International Expert Consensus (2009 年版) では、以下の再発リスク因子のいずれかを有する場合に、周術期薬物療法を考慮することとされた。

- ER 及び PgR 低値
- HG3
- 増殖マーカー高値 (Ki-67 labeling index 30%以上等)
- 腋窩リンパ節転移個数 4 個以上
- 腫瘍周囲の広範な脈管侵襲
- 病理学的腫瘍径 5 cm 超
- 多遺伝子アッセイ高スコア

表3 IDFS の中間解析結果  
(試験責任医師判定、有効性の解析対象、2018年11月1日データカットオフ) (7.1.1.1 表2の再掲)

	本剤群	対照群
例数	952	967
イベント数 (%)	91 (9.6)	144 (14.9)
3年 IDFS 率 [95%CI] (%)	92.91 [91.05, 94.40]	88.71 [86.49, 90.58]
ハザード比 [95%CI] *1	0.61 [0.47, 0.80]	
p 値 (両側) *2	0.0002	

\*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 非層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.01

副次評価項目とされた OS について、中間解析 (2018年11月1日データカットオフ) 時点における対照群に対する本剤群の OS のハザード比 [95%CI] は 0.83 [0.49, 1.41] であった。また、中間解析の結果に基づき、IDMC によって試験の有効中止が勧告されたことから、OS の最終解析は事前に規定された時点 (332 件の IDFS イベントが観察された時点) ではなく、より早い時点 (最終被験者の登録後 3 年時点) である 2019年1月31日をデータカットオフ日として実施することとされた<sup>9)</sup>。OS の最終解析 (2019年1月31日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表4及び図2のとおりであった。

表4 OS の最終解析結果 (有効性の解析対象、2019年1月31日データカットオフ)

	本剤群	対照群
例数	957	973
イベント数 (%)	32 (3.3)	36 (3.7)
3年 OS 率 [95%CI] (%)	98.37 [97.31, 99.01]	98.49 [97.46, 99.10]
ハザード比 [95%CI] *	0.90 [0.56, 1.44]	

\*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

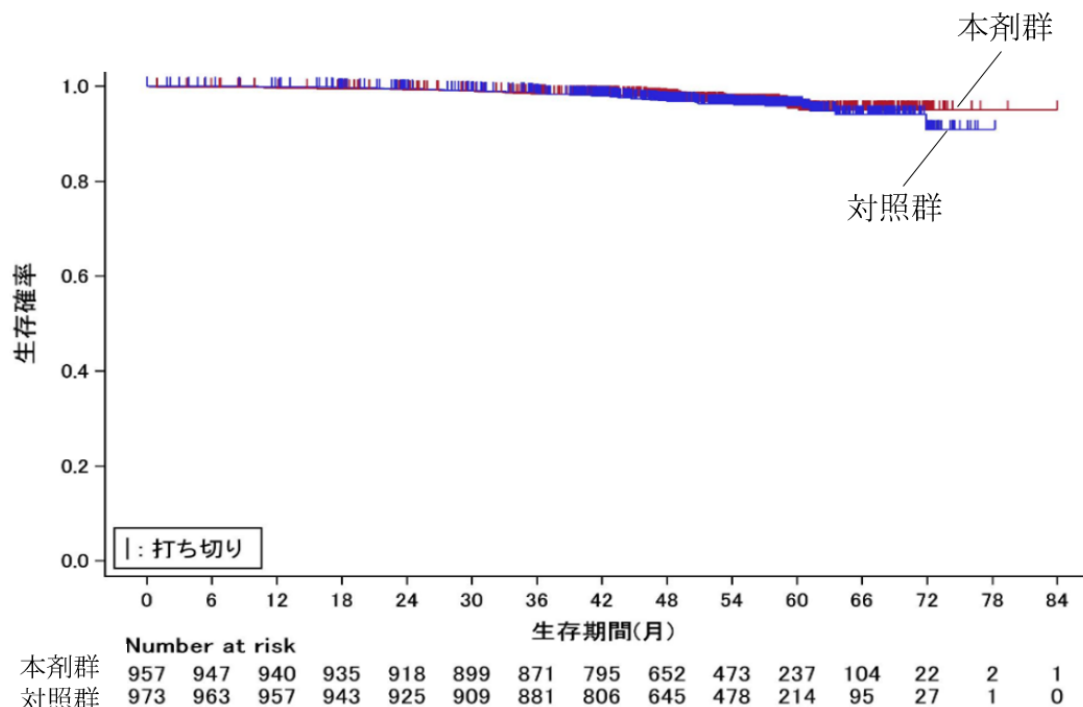


図2 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (有効性の解析対象、2019年1月31日データカットオフ)

<sup>9)</sup> 最終解析時点において IDFS イベントは 256 件認められた。

機構は、①中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整方法として Haybittle-Peto 法を用いることについて、試験開始時点の試験実施計画書等に明記されず、中間解析のデータカットオフ後に中間解析計画書で規定されたこと（7.1.1.1 参照）、②有効性の解析対象から同意撤回例及びデータ未入力例が除外されていたこと、並びに③OS の最終解析の実施について、試験開始時点で設定されていた試験終了予定時点（最終被験者の登録後 5 年時点）又は改訂された試験実施計画書に定められた IDFS について 332 件のイベントが観察された時点のいずれでもなく、最終被験者の登録後 3 年時点で実施されていることに関して、当該試験計画の設定又は変更の経緯、結果解釈に及ぼす影響等についてそれぞれ説明を求め、申請者は以下のように説明した。

- ① POTENT 試験の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整方法を設定した中間解析計画書の承認日（2018 年 12 月 6 日）は、IDFS の 1 回目の中間解析のデータカットオフ日（2018 年 11 月 1 日）より後であったものの、当該解析のデータ固定日（2018 年 12 月 17 日）より前であった。さらに、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整方法として、仮に、臨床試験で汎用されている Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いた場合、有意水準は 0.0154 と算出されることから、Haybittle-Peto 法を用いて有意水準を 0.01 と設定したことに問題はなかったと考える。以上より、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整方法として Haybittle-Peto 法を用いることを中間解析のデータカットオフ後に設定したことは、POTENT 試験の有効性の結果解釈に大きな影響を及ぼすものではないと考える。
- ② 同意撤回例については、POTENT 試験の中間解析では 27 例（本剤群 21 例、対照群 6 例）が有効性の解析対象から除外されている。除外された患者の影響を検討するため、本剤群の 21 例が 0.26 カ月目<sup>10)</sup>にイベントを発現し、対照群の 6 例が 74 カ月間<sup>11)</sup>イベントがなく打ち切られたと仮定して、同意撤回例 27 例を含む 1,946 例について中間解析時点における IDFS の解析を行ったところ、対照群に対する本剤群の IDFS のハザード比 [95%CI] は、0.77 [0.60, 0.98] であった。また、データ未入力例 12 例（本剤群 5 例、対照群 7 例）については、データロック時点で取扱いに関する事前規定がないにもかかわらず、データ未入力例のデータを確認せず中間解析が行われた。中間解析から最終解析時点までに 12 例のうち 10 例のデータが新たに得られたため、中間解析のデータカットオフ（2018 年 11 月 1 日）時点までのデータ<sup>12)</sup>を用いて追加解析を行ったところ、対照群に対する本剤群の IDFS のハザード比 [95%CI] は 0.59 [0.46, 0.77] であった。以上より、同意撤回例及びデータ未入力例を除外して解析を行ったことが、POTENT 試験の有効性の結果解釈に大きな影響を及ぼすものではないと考える。
- ③ POTENT 試験の最終解析（IDFS 及び OS）について、試験実施計画書第 2.0 版（2014 年 7 月 1 日付け）では 332 件の IDFS イベントが観察された時点で実施することとされていた（7.1.1.1 参照）。しかしながら、中間解析の結果を受け、2019 年 1 月 18 日に IDMC によって試験の有効中止が勧告

<sup>10)</sup> 中間解析時の本剤群のイベント発現 91 例におけるイベント発現までの期間の最短値。

<sup>11)</sup> 中間解析時の対照群のイベント非発現 823 例における観察期間の最長値。

<sup>12)</sup> 中間解析時点のデータ未入力例 12 例のうち 10 例（本剤群 4 例、対照群 6 例）を加え、中間解析以降に同意撤回となった 1 例（対照群 1 例）を除いた、1,928 例（本剤群 956 例、対照群 972 例）を対象とした追加解析が実施された。中間解析時点でデータ未入力例であった 12 例のうち 2 例については、2018 年 11 月 1 日以前のデータが得られていなかったことから、当該解析には含まれなかった。

されたこと（7.1.1.1 参照）から、OS の最終解析について 2019 年 1 月 31 日をデータカットオフ日として実施することとされた<sup>13)</sup>。その後、観察研究<sup>14)</sup>として 2021 年 1 月 31 日時点で追加調査を実施することとされた（2019 年 2 月 15 日付け決定）。観察研究は 2021 年 2 月に実施され、最終解析時点における有効性の解析対象 1,930 例（本剤群 957 例、対照群 973 例）のうち、同意撤回 8 例（本剤群 5 例、対照群 3 例）及び契約終了施設症例 329 例（本剤群 162 例、対照群 167 例）を除く 1,593 例（本剤群 790 例、対照群 803 例）が有効性の解析対象とされた。観察研究における対照群に対する本剤群の IDFS 及び OS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 0.80 [0.64, 1.01] 及び 0.89 [0.61, 1.30] であった。以上より、試験実施計画書に定められた時点で最終解析を実施しなかったことは、POTENT 試験の有効性の結果解釈に大きな影響を及ぼすものではないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

試験責任医師判定による IDFS を主要評価項目と設定した非盲検試験として実施された POTENT 試験において、試験計画に関する下記の不適切な点があったことから、POTENT 試験で IDFS の延長効果が検証されたと結論付けることはできないと考える。

- 有効性の解析対象及び中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整方法について、試験開始時点で規定されておらず、中間解析のデータカットオフ後に規定されたこと。
- データ未入力例について、取扱いの事前規定がなく事後的に解析対象外としたこと。

さらに、上記のように中間解析の実施手順が適切ではなく、結果にバイアスが生じる可能性がある中で、最終解析についても、試験実施計画書等で規定された時点で最終解析が実施されていないこと、最終解析後の観察研究において評価可能であった被験者が一部に限られていること等を考慮すると、最終解析及び観察研究の結果をもって中間解析結果にバイアスが生じた可能性に対する懸念を解消することは困難である。

しかしながら、下記の点から POTENT 試験の対象患者に対する本剤の一定の有効性は示されたと考えること、及び国内診療ガイドラインでは、HR 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法として本剤の投与が強く推奨されており（7.R.3 参照）、術後薬物療法として本剤の投与が国内の専門家に広く受け入れられている状況があることを考慮すると、POTENT 試験の対象患者に本剤を投与する臨床的意義はあると判断した。

- POTENT 試験の主要評価項目である IDFS について、対照群と比較して本剤群において延長する傾向が認められ（7.1.1.1 参照）、中間解析、当該解析時点で有効性の解析対象から同意撤回例等が除外されていたことに係る追加解析及び最終解析において同様の結果が確認されていること。
- OS について、POTENT 試験において本剤の OS 延長効果を評価することには限界があるものの、対照群と比較して本剤群で明らかに短縮する傾向は認められなかったこと。

<sup>13)</sup> 試験開始時点で設定されていた試験終了予定日（最終の被験者登録から 5 年）が 2021 年 1 月 31 日であったことを考慮し、月日を揃えて設定された。

<sup>14)</sup> POTENT 試験終了後の OS 等を確認することを目的とし、対象症例に対して一斉調査を行うこととされた。

## 7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、ER 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌の術後患者に対する本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた下記の事象（「平成 19 年 7 月 10 日付け審査報告書「ティーエスワン カプセル 20、同 25」、「ティーエスワン配合カプセル T20、同配合カプセル T25、同配合顆粒 T20、同配合顆粒 T25、同配合 OD 錠 T20、同配合 OD 錠 T25 添付文書」等参照）であると判断した。

- 骨髄抑制、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、劇症肝炎等の重篤な肝障害、脱水症状、重篤な腸炎、間質性肺炎、心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全、重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、急性腎障害、ネフローゼ症候群、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、白質脳症等を含む精神神経障害、急性膵炎、横紋筋融解症、嗅覚脱失、涙道閉塞及び肝硬変

また、機構は、本剤の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、ER 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌の術後患者に対しても本剤は忍容可能と判断した。

### 7.R.2.1 安全性プロファイルについて

#### ① POTENT 試験の安全性の概要

申請者は、POTENT 試験において認められた安全性情報を基に、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

POTENT 試験における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。なお、試験薬の投与中止に至った個別の有害事象、試験薬の休薬に至った有害事象、及び対照群における試験薬の減量に至った有害事象の区分での情報は収集されておらず、集計できなかった。

表 5 安全性の概要（安全性解析対象集団、2019 年 8 月 20 日データベースロック\*1）

	例数 (%)	
	本剤群 954 例	対照群 970 例
全有害事象	944 (99.0)	769 (79.3)
Grade 3 以上の有害事象	154 (16.1)	48 (4.9)
死亡に至った有害事象	1 (0.1)	1 (0.1)
重篤な有害事象	24 (2.5)	10 (1.0)
投与中止に至った有害事象	64 (6.7)	3 (0.3)
試験薬の休薬に至った有害事象	—	—
試験薬の減量に至った有害事象	283 (29.7)	—

—：集計されていない、\*1：POTENT 試験における安全性情報の収集期間は、割付日から試験薬の最終投与後 30 日以内又は後治療開始のいずれか早い時点までの期間とされ、当該データベースロックまでに POTENT 試験で収集されたすべての安全性情報が集計された。

POTENT 試験において、対照群と比較して本剤群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、白血球数減少（本剤群：519 例（54.4%）、対照群：277 例（28.6%）、以下、同順）、皮膚色素過剰（480 例（50.3%）、33 例（3.4%））、ALT 増加（409 例（42.9%）、197 例（20.3%））、好中球数減少（401 例（42.0%）、117 例（12.1%））、血中ビリルビン増加（389 例（40.8%）、69 例（7.1%））、疲労（373 例

(39.1%)、88例(9.1%)、AST増加(368例(38.6%)、134例(13.8%))、貧血(333例(34.9%)、151例(15.6%))、悪心(329例(34.5%)、35例(3.6%))、下痢(308例(32.3%)、24例(2.5%))、血小板数減少(307例(32.2%)、83例(8.6%))、食欲減退(274例(28.7%)、36例(3.7%))、口内炎(261例(27.4%)、34例(3.5%))及び味覚障害(101例(10.6%)、2例(0.2%))であった。同様に、発現率が2%以上高かったGrade3以上の有害事象は、好中球数減少(72例(7.5%)、7例(0.7%))であった。同様に、発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

## ② 併用される内分泌療法別の安全性

申請者は、POTENT試験の本剤群において認められた安全性情報を基に、併用される内分泌療法別の安全性について、以下のように説明している。

POTENT試験の本剤群において、アロマトラーゼ阻害剤以外の内分泌療法剤併用の患者(435例)と比較して、アロマトラーゼ阻害剤併用の患者(519例)において、発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、血中ビリルビン増加(アロマトラーゼ阻害剤併用例:247例(47.6%)、アロマトラーゼ阻害剤以外の内分泌療法剤併用例:142例(32.6%))であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。アロマトラーゼ阻害剤併用の患者と比較して、アロマトラーゼ阻害剤以外の内分泌療法剤併用の患者において、発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象、並びに発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、すべての試験薬の投与中止に至った有害事象、本剤の休薬に至った有害事象及び本剤の減量に至った有害事象の区分での情報は収集されなかった。

POTENT試験の本剤群において、LH-RHアゴニスト非併用の患者(768例)と比較して、LH-RHアゴニスト併用の患者(186例)において、発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象、並びに発現率が5%以上高かったGrade3の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

## ③ 既承認効能・効果との安全性の差異

申請者は、ER陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌の術後患者への使用と既承認の効能・効果での使用との間での本剤の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

本剤単独投与の有効性及び安全性が検討された下記の(i)～(v)の臨床試験の本剤群における有害事象の発現状況は、表6のとおりであった。

- (i) ER陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌の術後患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(POTENT試験)
- (ii) 化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(10020230試験)
- (iii) 胆道癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(10020210試験及び10020270試験の併合)
- (iv) 膵癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(10020200試験及び10020240試験の併合)
- (v) 術後の胃癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(ACTS-GC試験)

表6 上記 (i) ~ (v) の安全性の概要<sup>\*1</sup>

	例数 (%) <sup>*2</sup>				
	(i) 954 例	(ii) 55 例	(iii) 59 例	(iv) 59 例	(v) 517 例
全有害事象	944 (99.0)	55 (100)	59 (100)	59 (100)	517 (100)
Grade 3 以上の有害事象	154 (16.1)	28 (50.9)	36 (61.0)	38 (64.4)	157 (30.4)
死亡に至った有害事象	1 (0.1)	—	—	—	—
重篤な有害事象	24 (2.5)	—	—	—	—
試験薬/治験薬の投与中止に至った有害事象	64 (6.7)	—	—	—	—
試験薬/治験薬の休薬に至った有害事象	—	—	—	—	—
試験薬/治験薬の減量に至った有害事象	283 (29.7)	—	—	—	—

—：集計されていない、\*1：本剤の用量は、POTENT 試験では1回40~60mgをBIDで14日間連日経口投与後7日間休薬、10020230 試験、10020210 試験、10020270 試験、10020200 試験、10020240 試験及びACTS-GC 試験では、1回40~60mgをBIDで28日間連日経口投与後14日間休薬を繰り返すこととされた、\*2：いずれの試験においてもMedDRA ver.24.0として再コードして集計された。

(ii) ~ (v) の併合解析 (690例) と比較して、POTENT試験 (954例) で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、皮膚色素過剰 (POTENT試験：480例 (50.3%)、併合解析：0例、以下、同順)、好中球数減少 (401例 (42.0%)、147例 (21.3%))、貧血 (333例 (34.9%)、3例 (0.4%)) 及び斑状丘疹状皮疹 (123例 (12.9%)、0例) であった。一方、POTENT試験と比較して、(ii) ~ (v) の併合解析で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、ヘモグロビン減少 (0例、579例 (83.9%))、食欲減退 (274例 (28.7%)、438例 (63.5%))、疲労 (373例 (39.1%)、407例 (59.0%))、下痢 (308例 (32.3%)、386例 (55.9%))、色素沈着障害 (1例 (0.1%)、317例 (45.9%))、発疹 (4例 (0.4%)、209例 (30.3%))、嘔吐 (80例 (8.4%)、186例 (27.0%))、赤血球数減少 (1例 (0.1%)、132例 (19.1%))、ヘマトクリット減少 (0例、103例 (14.9%))、体重減少 (10例 (1.0%)、91例 (13.2%))、血中アルブミン減少 (0例、91例 (13.2%))、尿中ブドウ糖陽性 (0例、82例 (11.9%))、リンパ球数減少 (0例、80例 (11.6%))、血中アルカリホスファターゼ増加 (6例 (0.6%)、79例 (11.4%)) 及び血中乳酸脱水素酵素増加 (2例 (0.2%)、78例 (11.3%)) であった。

同様に、(ii) ~ (v) の併合解析と比較して、POTENT試験で発現率が3%以上高かったGrade 3以上の有害事象は認められなかった。一方、POTENT試験と比較して、(ii) ~ (v) の併合解析で発現率が3%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、悪心 (2例 (0.2%)、30例 (4.3%))、リンパ球数減少 (0例、25例 (3.6%)) 及び食欲減退 (3例 (0.3%)、64例 (9.3%)) であった。

なお、POTENT試験以外の臨床試験では、有害事象は収集されていたものの、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象の区分での情報は収集されていなかった。

以上より、既承認の効能・効果と比較して、乳癌の術後患者で発現率の高かった有害事象が認められたが、いずれも既知の事象又は報告に用いられた事象名が異なっていたものの実質的な発現状況は同様の事象であり、乳癌の術後患者と既承認の効能・効果との間で本剤の安全性に明確な差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POTENT 試験において、対照群と比較して本剤群で発現率の高い Grade 3 以上の有害事象等が認められたものの、いずれも本剤の既知の有害事象であった。また、既承認の効能・効果での使用と比較して、ER 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌の術後患者での使用において発現率の高い有害事象等が

認められたものの、いずれも本剤の既知の事象であった。POTENT 試験を含む臨床試験において安全性情報を収集されていない項目があることから（表 6 参照）、評価には限界があるものの、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、本剤の減量等の適切な対応がなされるのであれば、ER 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌の術後患者に対しても本剤は忍容可能と判断した。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、本剤の乳癌における術後薬物療法に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- 国内診療ガイドライン（2022 年版）
  - HR 陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法として、再発リスクが高い場合、内分泌療法に本剤を併用することが強く推奨される。

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び乳癌の術後薬物療法として承認されている薬剤（アベマシクリブ、オラパリブ）との使い分けについて、以下のように説明している。

ER 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌の術後患者を対象とした POTENT 試験において、本剤の臨床的有用性が示された（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。

また、POTENT 試験における、病期別、閉経状態別及び周術期化学療法の有無別の IDFS の中間解析結果は、それぞれ表 7、表 8 及び表 9 のとおりであった。なお、周術期化学療法は、中間解析時点において本剤群 528 例（55.5%）、対照群 541 例（55.9%）で実施されており、各群ともに、若年齢、閉経前、浸潤径 2 cm 以上、腋窩リンパ節転移あり、全乳房切除及び核多型性ありの集団で実施例が多く、浸潤径 2 cm 未満及び脈管侵襲なしの集団では未実施例が多かった。本剤群と対照群の間で、周術期化学療法あり又はなしのそれぞれの部分集団の患者背景因子の分布に偏りは認められなかった。

表 7 病期別の IDFS の中間解析結果（試験責任医師判定、2018 年 11 月 1 日データカットオフ）

病期*1	投与群	例数	イベント数	IDFS	
				3 年 IDFS 率 [95%CI] (%)	ハザード比*2 [95%CI]
Stage I	本剤群	276	13	96.63 [93.64, 98.23]	0.46 [0.24, 0.90]
	対照群	256	25	94.74 [91.11, 96.91]	
Stage II	本剤群	580	59	92.67 [90.18, 94.55]	0.68 [0.49, 0.94]
	対照群	608	88	88.53 [85.65, 90.86]	
Stage III	本剤群	94	19	83.33 [73.88, 89.60]	0.60 [0.34, 1.06]
	対照群	102	31	74.66 [64.82, 82.12]	

\*1：TNM 分類で TXN0M0 の 3 例（本剤群 2 例、対照群 1 例）は分類不能とされ上記の結果には含まれない、\*2：非層別 Cox 比例ハザードモデル



表 8 閉経状態別の IDFS の中間解析結果（試験責任医師判定、2018 年 11 月 1 日データカットオフ）

閉経状態	投与群	例数	イベント数	IDFS	
				3 年 IDFS 率 [95%CI] (%)	ハザード比* [95%CI]
閉経前	本剤群	455	45	91.52 [88.47, 93.79]	0.62 [0.43, 0.90]
	対照群	476	73	89.17 [85.95, 91.69]	
閉経後	本剤群	497	46	94.19 [91.68, 95.96]	0.61 [0.42, 0.88]
	対照群	491	71	88.25 [84.97, 90.85]	

\*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

表 9 周術期化学療法の有無別の IDFS の中間解析結果（試験責任医師判定、2018 年 11 月 1 日データカットオフ）

周術期 化学療法	投与群	例数	イベント数	IDFS	
				3 年 IDFS 率 [95%CI] (%)	ハザード比* [95%CI]
あり	本剤群	528	69	90.01 [87.06, 92.32]	0.68 [0.50, 0.92]
	対照群	541	100	85.18 [81.84, 87.95]	
なし	本剤群	424	22	96.56 [94.26, 97.95]	0.48 [0.29, 0.80]
	対照群	426	44	93.34 [90.43, 95.39]	

\*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

さらに、併用された内分泌療法剤（①アロマターゼ阻害剤（509 例）、②アロマターゼ阻害剤以外（443 例））別の有効性について、本剤群における中間解析時の 3 年 IDFS 率 [95%CI]（%）は、それぞれ① 93.69 [91.14, 95.52] 及び② 92.01 [88.98, 94.23] であり、併用された内分泌療法剤間で本剤の有効性評価に影響を及ぼす明らかな差異は認められなかった。

以上より、POTENT 試験のいずれの患者集団に対しても本剤が投与選択肢の一つとなる。一方で、ER 陽性かつ HER2 陰性以外の乳癌の術後患者及び POTENT 試験で設定された再発リスク<sup>2)</sup>に係る組入れ基準（7.1.1.1 参照）に該当しない乳癌の術後患者に対して、本剤の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対して本剤の投与は推奨しない。

次に、本剤の投与対象となる HR 陽性かつ HER2 陰性の乳癌を含む乳癌の術後患者を対象に、アベマシクリブ及びオラパリブについて、それぞれ下記の結果が得られている。

- HR 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（monarchE 試験）において、主要評価項目とされた IDFS について、内分泌療法単独投与に対する、内分泌療法とアベマシクリブとの併用投与の優越性が検証された（「令和 3 年 11 月 12 日付け審査報告書 ベージニオ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）。
- 術前又は術後化学療法歴のある gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（OlympiA 試験）において、主要評価項目とされた IDFS について、プラセボに対するオラパリブの優越性が検証された（「令和 4 年 7 月 1 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」）。

本剤とアベマシクリブ及びオラパリブの使い分けについては、以下のように考える。

アベマシクリブについては、国際共同第Ⅲ相試験（monarchE 試験）及び POTENT 試験における再発高リスクのいずれの定義にも該当する患者に対しては、アベマシクリブと本剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本剤との使い分けについては現時点では不明であるも

の、それぞれの薬剤の有効性、安全性、投与期間等を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものとする。

オラパリブについては、POTENT 試験では gBRCA 遺伝子変異の検査は実施されておらず、gBRCA 遺伝子変異陽性患者に対する本剤の有効性及び安全性は明確にされていないことから、アントラサイクリン又はタキサンによる術前又は術後化学療法歴のある gBRCA 遺伝子変異陽性患者ではオラパリブが選択される可能性が高いものの、BRCA 遺伝子の変異や周術期化学療法歴の有無に加えて、それぞれの薬剤の有効性、安全性、投与期間等を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4 効能・効果について

乳癌に係る本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、本一変申請後に申請者よりそれぞれ表 10 及び表 11 の左列のように設定する旨が説明された。

機構は、「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.3 臨床的位置付けについて」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、乳癌に係る本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、それぞれ表 10 及び表 11 の右列のとおり設定することが適切であると判断した。

表 10 効能・効果 (案) (既承認の効能・効果に下線部追加)

申請者 (案)	機構 (案)
手術不能又は再発乳癌	手術不能又は再発乳癌
ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発中間リスク以上の乳癌における術後薬物療法	ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

表 11 効能・効果に関連する注意 (案)  
(添付文書に設定されている効能・効果に関連する注意に下線部追加、取消線部削除)

申請者 (案)	機構 (案)
<手術不能又は再発乳癌> <ul style="list-style-type: none"> <li>術前・術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>本剤の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及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。</li> <li>初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>	<手術不能又は再発乳癌> <ul style="list-style-type: none"> <li>術前・術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>本剤の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及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。</li> <li>初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>
<ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発中間リスク以上の乳癌における術後薬物療法> <ul style="list-style-type: none"> <li>再発中間リスク以上の定義等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> <li>本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤（内分泌療法剤を除く）との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>	<ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法> <ul style="list-style-type: none"> <li>術前薬物療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> </ul>

##### 7.R.4.1 本剤の効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意について、以下のように説明している。効能・効果については、本剤の臨床的有用性が示された POTENT 試験を基に設定することとした。

ただし、POTENT 試験の対象は ER 陽性の患者とされていたが、下記の理由から、本剤の効能・効果では HR 陽性と設定することとする。

- HR 陽性と効能・効果を設定することにより、POTENT 試験の対象とされなかった「ER 陰性かつ PgR 陽性」の患者に対しても本剤の投与が可能となる。「ER 陽性」と「ER 陰性かつ PgR 陽性」はいずれも同じ治療選択を行う患者集団（HR 陽性）として取り扱われていること（国内診療ガイドライン等）を考慮すると、POTENT 試験の対象とされなかった ER 陰性かつ PgR 陽性乳癌の患者を本剤の効能・効果に含めることは可能と考えること。

また、効能・効果で設定した「再発中間リスク」については、国内外の診療ガイドライン等において、統一された定義はないことから、POTENT 試験における再発中間リスクの定義（7.1.1.1 参照）を医療現場に適切に情報提供する必要がある。したがって、添付文書の臨床成績の項において POTENT 試験における再発中間リスクの定義を記載し、効能・効果に関連する注意の項において当該記載を考慮した上で本剤の対象患者を選択する旨を注意喚起することが適切であると考えられる。

さらに、下記の2点について修正・追記を行う。

- POTENT 試験により本剤の術後薬物療法としての有効性及び安全性が示されたことから、既承認の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果に関連する注意の項で設定されている、術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起は削除し、新たに術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない旨を設定する。
- 本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤（内分泌療法剤を除く）との併用療法の有効性及び安全性は確立していないことについても設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POTENT 試験を基に効能・効果を設定するとの申請者の説明は了承可能である。

ただし、申請者が設定した効能・効果及び効能・効果に関連する注意から、下記の内容は修正が必要であると判断した。

- 効能・効果における「再発中間リスク以上」については、国内診療ガイドラインでは再発リスクが高い場合に本剤の投与が推奨されていること等を考慮し、「再発中間リスク以上」ではなく「再発高リスク」と記載すること。
- 既承認の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果に関連する注意において設定されていた、術前・術後薬物療法としての本剤の有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起については削除し、本一変申請において新たに設定する乳癌の術後薬物療法に関する効能・効果に関連する注意の項において、術前薬物療法としての本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を設定すること。
- 今回新たに追記された、本剤を含む抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない旨、及び既承認の手術不能又は再発乳癌で設定されている、初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない旨は、いずれも本剤の用法・用量に係る注意喚起であることから、用法・用量に関連する注意として設定すること（7.R.5 参照）。

### 7.R.5 用法・用量について

本剤の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、本一変申請後に申請者よりそれぞれ表 12 及び表 13 の左列のように設定する旨が説明された。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項をそれぞれ表 12 及び表 13 の右列のとおり設定することが適切であると判断した。なお、申請者からは今般申請された乳癌の術後薬物療法以外の設定についても併せて修正する旨の説明がなされたが、本一変申請では POTENT 試験以外の資料は提出されておらず、修正を要する具体的な根拠が提示されていないことから、本一変申請に伴う記載整備を除き、乳癌の術後薬物療法以外の設定について変更することはできないと判断した。

表 12 用法・用量 (案) (既承認の用法・用量に下線部追加、取消線部削除)

申請者 (案)		機構 (案)	
通常、成人には初回投与量 (1 回量) を体表面積に合せて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、28 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。		<胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌> 通常、成人には初回投与量 (1 回量) を体表面積に合せて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、28 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。	
体表面積	初回基準量 (テガフル相当量)	体表面積	初回基準量 (テガフル相当量)
1.25m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回	1.25m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回
1.25m <sup>2</sup> 以上～ 1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回	1.25m <sup>2</sup> 以上～ 1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回
1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回	1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回
<p>なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を <u>40 mg、50 mg、60 mg、75 mg/回</u> とする。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常 (血液検査、肝・腎機能検査) 及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、<u>75 mg/回</u> を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、<u>最低投与量は 40 mg/回</u> とする。</p> <p>ただし、ホルモン受容体陽性かつ <u>HER2 陰性で再発中間リスク以上の乳癌における術後薬物療法においては内分泌療法剤と併用し、クレアチンクリアランスが 80 mL/min 以上の場合には、初回基準量で朝食後及び夕食後の 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 クールとして最長 1 年間、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。初回基準量を超える増量は行わないこと。</u></p>		<p>なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を <u>40 mg、50 mg、60 mg、75 mg/回</u> とする。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常 (血液検査、肝・腎機能検査) 及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、<u>75 mg/回</u> を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、<u>最低投与量は 40 mg/回</u> とする。</p> <p>&lt;ホルモン受容体陽性かつ <u>HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法</u>&gt; <u>内分泌療法剤との併用において、通常、成人には次の投与量を朝食後及び夕食後の 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 クールとして最長 1 年間、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。初回基準量を超える増量は行わないこと。</u></p>	
体表面積	初回基準量 (テガフル相当量)	体表面積	初回基準量 (テガフル相当量)
1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回	1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回
1.25 m <sup>2</sup> 以上	50 mg/回	1.25 m <sup>2</sup> 以上	50 mg/回
1.5 m <sup>2</sup> 未満	60 mg/回	1.5 m <sup>2</sup> 未満	60 mg/回
1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回	1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回

表 13 用法・用量に関連する注意（案）  
 （添付文書に設定されている用法・用量に関連する注意に下線部追加、取消線部削除）

申請者（案）	機構（案）																																												
<p>&lt;効能共通&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>用量調節について</li> <li>休薬期間について</li> <li>骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するため、異常が認められた場合には休薬期間の延長、上記に準じた減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</li> <li>食後投与について</li> <li>放射線療法との併用について</li> </ul> <p>&lt;胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常、患者の状態に合わせて増減する場合、次の用量を参考とする。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>減量</th> <th>初回基準量</th> <th>増量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>休薬</td> <td>40 mg/回</td> <td>50 mg/回</td> </tr> <tr> <td>休薬←40 mg/回</td> <td>50 mg/回</td> <td>60 mg/回</td> </tr> <tr> <td>休薬←40 mg/回←50 mg/回</td> <td>60 mg/回</td> <td>75 mg/回</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、増量する場合は1クール毎とし、一段階の増量にとどめること。</p> <p>&lt;非小細胞肺癌&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>後期臨床第Ⅱ相試験（本剤 21 日間連日経口投与に、シスプラチン 60 mg/m<sup>2</sup> を第 8 日目に投与）で用いられた用法・用量以外の有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul> <p>&lt;ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発中間リスク以上の乳癌における術後薬物療法&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の再発中間リスク以上の乳癌における術後薬物療法に対し、内分泌療法と併用する場合、クレアチンクリアランスが 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満の場合には、次の投与量へ減量して開始する。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>クレアチンクリアランス*</th> <th>体表面積</th> <th>1回投与量 (テガフル相当量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">80 mL/min 未満 50 mL/min 以上</td> <td>1.25 m<sup>2</sup> 未満</td> <td>朝 20 mg/回 夕 40 mg/回</td> </tr> <tr> <td>1.25 m<sup>2</sup> 以上～ 1.5 m<sup>2</sup> 未満</td> <td>40 mg/回</td> </tr> <tr> <td>1.5 m<sup>2</sup> 以上</td> <td>50 mg/回</td> </tr> </tbody> </table> <p>*実測値が無い場合には、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から以下の Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチンクリアランス値 (Ccr 推定値) を用いること</p> $\text{Ccr 推定値} = \left( (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \right) / (72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}) \times 0.85 \text{ (女性の場合)}$ <p>また、クレアチンクリアランスが 80 mL/min 以上の場合でも、前治療の影響が残っている場合や、年齢又は全身状態等を考慮し、必要な場合には 1 段階減量して開始する。なお、50 mL/min 未満の患者の本剤の有効性及び安全性は確立していない（使用経験はない）。</p>	減量	初回基準量	増量	休薬	40 mg/回	50 mg/回	休薬←40 mg/回	50 mg/回	60 mg/回	休薬←40 mg/回←50 mg/回	60 mg/回	75 mg/回	クレアチンクリアランス*	体表面積	1回投与量 (テガフル相当量)	80 mL/min 未満 50 mL/min 以上	1.25 m <sup>2</sup> 未満	朝 20 mg/回 夕 40 mg/回	1.25 m <sup>2</sup> 以上～ 1.5 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回	1.5 m <sup>2</sup> 以上	50 mg/回	<p>&lt;効能共通&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>用量調節について</li> <li>休薬期間について</li> <li>骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するため、異常が認められた場合には休薬期間の延長、上記に準じた減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</li> <li>食後投与について</li> <li>放射線療法との併用について</li> </ul> <p>&lt;胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常、患者の状態に合わせて増減する場合、次の用量を参考とする。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>減量</th> <th>初回基準量</th> <th>増量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>休薬</td> <td>40 mg/回</td> <td>50 mg/回</td> </tr> <tr> <td>休薬←40 mg/回</td> <td>50 mg/回</td> <td>60 mg/回</td> </tr> <tr> <td>休薬←40 mg/回←50 mg/回</td> <td>60 mg/回</td> <td>75 mg/回</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、増量する場合は1クール毎とし、一段階の増量にとどめること。</p> <p>&lt;非小細胞肺癌&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>後期臨床第Ⅱ相試験（本剤 21 日間連日経口投与に、シスプラチン 60 mg/m<sup>2</sup> を第 8 日目に投与）で用いられた用法・用量以外の有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul> <p>&lt;手術不能又は再発乳癌&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>初回化学療法における本剤を含む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。</li> </ul> <p>&lt;ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>クレアチンクリアランスが 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満の場合には、次の投与量で開始する。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>クレアチンクリアランス<sup>注)</sup></th> <th>体表面積</th> <th>1回投与量 (テガフル相当量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">50 mL/min 以上 80 mL/min 未満</td> <td>1.25 m<sup>2</sup> 未満</td> <td>朝 20 mg/回 夕 40 mg/回</td> </tr> <tr> <td>1.25 m<sup>2</sup> 以上 1.5 m<sup>2</sup> 未満</td> <td>40 mg/回</td> </tr> <tr> <td>1.5 m<sup>2</sup> 以上</td> <td>50 mg/回</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 実測値が無い場合には、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から以下の Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチンクリアランス値 (Ccr 推定値) を用いること。</p> <p>Cockcroft-Gault 式</p> $\text{Ccr 推定値} = \left( (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \right) / (72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)})$ <p>(女性の場合はさらに得られた値を 0.85 倍する)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>クレアチンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>	減量	初回基準量	増量	休薬	40 mg/回	50 mg/回	休薬←40 mg/回	50 mg/回	60 mg/回	休薬←40 mg/回←50 mg/回	60 mg/回	75 mg/回	クレアチンクリアランス <sup>注)</sup>	体表面積	1回投与量 (テガフル相当量)	50 mL/min 以上 80 mL/min 未満	1.25 m <sup>2</sup> 未満	朝 20 mg/回 夕 40 mg/回	1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.5 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回	1.5 m <sup>2</sup> 以上	50 mg/回
減量	初回基準量	増量																																											
休薬	40 mg/回	50 mg/回																																											
休薬←40 mg/回	50 mg/回	60 mg/回																																											
休薬←40 mg/回←50 mg/回	60 mg/回	75 mg/回																																											
クレアチンクリアランス*	体表面積	1回投与量 (テガフル相当量)																																											
80 mL/min 未満 50 mL/min 以上	1.25 m <sup>2</sup> 未満	朝 20 mg/回 夕 40 mg/回																																											
	1.25 m <sup>2</sup> 以上～ 1.5 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回																																											
	1.5 m <sup>2</sup> 以上	50 mg/回																																											
減量	初回基準量	増量																																											
休薬	40 mg/回	50 mg/回																																											
休薬←40 mg/回	50 mg/回	60 mg/回																																											
休薬←40 mg/回←50 mg/回	60 mg/回	75 mg/回																																											
クレアチンクリアランス <sup>注)</sup>	体表面積	1回投与量 (テガフル相当量)																																											
50 mL/min 以上 80 mL/min 未満	1.25 m <sup>2</sup> 未満	朝 20 mg/回 夕 40 mg/回																																											
	1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.5 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回																																											
	1.5 m <sup>2</sup> 以上	50 mg/回																																											

### 7.R.5.1 本剤の用法・用量及び用量調整について

申請者は、本剤の用法・用量及び用量調整について、以下のように説明している。

POTENT 試験における本剤の用法・用量は、POTENT 試験開始時点に得られていた下記に示す他のがん種を対象とした本剤の用法・用量を参考に設定した。

- 頭頸部癌患者を対象に本剤の投与スケジュールの検討を検討した臨床試験において、本剤 1 回 40～60 mg を BID で、28 日間連日経口投与後 14 日間休薬のスケジュールと比較して、14 日間投与後 7 日間休薬のスケジュールで消化器毒性等の有害事象の軽減が認められ、服薬コンプライアンスが向上したとの結果が報告 (Br J Cancer 2005; 93: 884-9) されていた。当該報告等を考慮し、POTENT 試験では上記の試験を参考に本剤 14 日間投与後 7 日間休薬の投与スケジュールを設定した。
- 胃癌の術後薬物療法としての本剤の有用性を検討した ACTS-GC 試験において、本剤 1 年間投与により胃癌の再発を抑制するとの結果が報告 (N Engl J Med 2007; 357: 1810-20) されていたことから、POTENT 試験においても本剤の投与期間を 1 年間と設定した。

上記の設定で実施された POTENT 試験において、ER 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスク<sup>2)</sup>の乳癌の術後患者に対して、術後薬物療法としての本剤の臨床的有用性が示されたことから、POTENT 試験における設定に基づき、本剤の用法・用量を設定した。

また、既承認の用量調節基準とは異なり、POTENT 試験では Ccr 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満の患者では開始用量を 60～100 mg/日に減量する設定<sup>15)</sup>とした。その結果、POTENT 試験の本剤群で、Ccr 値又は試験責任医師の判断による減量用量での投与開始は 251/952 例で行われ、中間解析時の 3 年 IDFS 率は、初回基準量開始例で 92.82%、減量開始例で 93.44%と同様であった。したがって、Ccr 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満の患者に対しては本剤を減量して開始することが適切であると考え、用法・用量に関連する注意の項において注意喚起を行うこととした。なお、Ccr 50 mL/min 未満の患者に対する投与経験はないことから、当該患者における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

さらに、POTENT 試験において、本剤が増量された患者は 10 例に認められたが、いずれも本剤が減量された後に体表面積で規定される初回基準量への増量が行われたものであり、初回基準量以上の増量はされていなかった。したがって、用法・用量において、患者の状態により適宜増減する旨、及び初回基準量を超える増量を行わない旨を設定することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、本一変申請に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を記載整備の上、下記のとおり設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

##### <ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法>

内分泌療法剤との併用において、通常、成人には次の投与量を朝食後及び夕食後の 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 クールとして最長 1 年間、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。初回基準量を超える増量を行わないこと。

<sup>15)</sup> 本剤の胃癌患者を対象とした製造販売後調査において、Ccr 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満の患者における副作用発現率が、通常投与量開始例と比較して減量投与開始例で低下していたことを考慮して設定された。

体表面積	初回基準量 (テガフル相当量)
1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回
1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回
1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回

<用法・用量に関連する注意>

<効能共通>

- 休薬期間について
- 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するため、異常が認められた場合には休薬期間の延長、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 食後投与について
- 放射線療法との併用について

<ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法>

- 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。
- クレアチンクリアランスが 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満の場合には、次の投与量で開始する。

クレアチンクリアランス <sup>注)</sup>	体表面積	1 回投与量 (テガフル相当量)
50 mL/min 以上 80 mL/min 未満	1.25 m <sup>2</sup> 未満	朝 20 mg/回 夕 40 mg/回
	1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.5 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回
	1.5 m <sup>2</sup> 以上	50 mg/回

注) 実測値が無い場合には、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から以下の Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチンクリアランス値 (Ccr 推定値) を用いること。

Cockcroft-Gault 式

Ccr 推定値 = ( (140 - 年齢) × 体重 (kg) ) / (72 × 血清クレアチニン (mg/dL) )  
(女性の場合はさらに得られた値を 0.85 倍する)

- クレアチンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。

#### 7.R.5.2 本剤と併用する内分泌療法剤について

申請者は、本剤と併用する内分泌療法剤について、以下のように説明している。

POTENT 試験において、標準的な内分泌療法 (タモキシフェン、アロマターゼ阻害剤等の単独投与、又は LH-RH アゴニストとの併用投与) の併用下で本剤の臨床的有用性が示されたこと (7.R.1 及び 7.R.2 参照) から、POTENT 試験の対象患者に対して、本剤は内分泌療法剤と併用して開始することが推奨される。したがって、添付文書の臨床成績の項において POTENT 試験で用いられた内分泌療法剤について情報提供することが適切であると判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性上の懸念事項はなく、現時点では、HR 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法としての本剤の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- POTENT 試験において、対照群と比較して本剤群で発現率が高かった有害事象が認められたものの、いずれも本剤の既知の有害事象であり、POTENT 試験の本剤投与時と既承認の効能・効果における本剤の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.2 参照）。
- 既承認の効能・効果に係る製造販売後調査において収集された安全性情報等からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### 7.2.1 国内第Ⅲ相試験（POTENT 試験）

有害事象は本剤群 944/954 例（99.0%）、対照群 769/970 例（79.3%）に認められた。試験薬との因果関係は一部の事象<sup>16)</sup>のみで収集されていたため、試験薬との因果関係が否定できない有害事象は集計できなかった。いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.23.1)	例数 (%)			
	本剤群 954 例		対照群 970 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	944 (99.0)	154 (16.1)	769 (79.3)	48 (4.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	333 (34.9)	3 (0.3)	151 (15.6)	0
眼障害				
流涙増加	87 (9.1)	2 (0.2)	0	0
胃腸障害				
下痢	308 (32.3)	18 (1.9)	24 (2.5)	0
悪心	329 (34.5)	2 (0.2)	35 (3.6)	0
口内炎	261 (27.4)	4 (0.4)	34 (3.5)	0
嘔吐	80 (8.4)	1 (0.1)	20 (2.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	373 (39.1)	6 (0.6)	88 (9.1)	0
倦怠感	53 (5.6)	0	7 (0.7)	0
発熱	49 (5.1)	0	3 (0.3)	0
臨床検査				
ALT 増加	409 (42.9)	6 (0.6)	197 (20.3)	10 (1.0)
AST 増加	368 (38.6)	1 (0.1)	134 (13.8)	5 (0.5)
血中ビリルビン増加	389 (40.8)	10 (1.0)	69 (7.1)	3 (0.3)
血中クレアチニン増加	134 (14.0)	0	137 (14.1)	1 (0.1)
ヘモグロビン増加	53 (5.6)	3 (0.3)	69 (7.1)	3 (0.3)
好中球数減少	401 (42.0)	72 (7.5)	117 (12.1)	7 (0.7)
血小板数減少	307 (32.2)	5 (0.5)	83 (8.6)	4 (0.4)
白血球数減少	519 (54.4)	15 (1.6)	277 (28.6)	2 (0.2)
代謝および栄養障害				
食欲減退	274 (28.7)	3 (0.3)	36 (3.7)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	89 (9.3)	2 (0.2)	97 (10.0)	0

<sup>16)</sup> 試験薬との因果関係は、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象のみで収集され、その他の事象では収集されなかった。



SOC PT (MedDRA/J ver.23.1)	例数 (%)			
	本剤群 954 例		対照群 970 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害				
味覚障害	101 (10.6)	0	2 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害				
斑状丘疹状皮疹	123 (12.9)	1 (0.1)	32 (3.3)	0
皮膚色素過剰	480 (50.3)	0	33 (3.4)	0
血管障害				
ほてり	31 (3.2)	0	79 (8.1)	0

重篤な有害事象は、本剤群 24/954 例 (2.5%)、対照群 10/970 例 (1.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤群で下痢 6 例 (0.6%)、肺臓炎 3 例 (0.3%)、骨折及び塞栓症各 2 例 (0.2%)、腸炎、悪心、倦怠感、血球貪食性リンパ組織球症、虫垂炎、創傷感染、軟部組織感染、医療機器関連感染、卵巣新生物、脳虚血、卵巣嚢胞、水疱性皮膚炎及び血腫各 1 例 (0.1%)、対照群で肺臓炎 3 例 (0.3%)、心肺停止、兎径ヘルニア、帯状疱疹、骨折、脳梗塞、身体疾患による気分障害及び重度月経出血各 1 例 (0.1%) であった。このうち、本剤群の下痢 6 例、肺臓炎 3 例、塞栓症 2 例、腸炎、悪心、倦怠感、血球貪食性リンパ組織球症、水疱性皮膚炎、医療機器関連感染及び脳虚血各 1 例、対照群の肺臓炎、心肺停止、兎径ヘルニア及び重度月経出血各 1 例は、試験薬との因果関係が否定されなかった。

試験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 64/954 例 (6.7%)、対照群 3/970 例 (0.3%) に認められた。なお、試験薬の投与中止に至った個別の有害事象に関する情報は収集されていなかった。

## 8. 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

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の HR 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法としての一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、HR 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、有効性、臨床的位置付け、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和4年10月17日

### 申請品目

[販売名]	①ティーエスワン配合カプセル T20、同配合カプセル T25 ②ティーエスワン配合顆粒 T20、同配合顆粒 T25 ③ティーエスワン配合 OD 錠 T20、同配合 OD 錠 T25 ④エスワンタイホウ配合 OD 錠 T20、同配合 OD 錠 T25
[一般名]	テガフル／ギメラシル／オテラシルカリウム
[申請者]	①～③大鵬薬品工業株式会社、④岡山大鵬薬品株式会社
[申請年月日]	①～③令和4年2月14日、④令和4年3月14日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、ER陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌の術後患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(POTENT試験)における以下の結果等から、当該患者に対して本剤の一定の有効性は示されたと判断した。

- POTENT試験において主要評価項目とされた試験責任医師判定によるIDFSについて、下記の点から、延長効果が検証されたと結論付けることはできないと考えるものの、対照群と比較して本剤群において延長する傾向が認められ、中間解析、当該解析時点で有効性の解析対象から同意撤回例等が除外されていたことに係る追加解析及び最終解析において同様の結果が確認されていること。
  - ▶ 中間解析において、①有効性の解析対象及び中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整方法について、試験開始時点で規定されておらず、中間解析のデータカットオフ後に規定されたこと、②データ未入力例について、取扱いの事前規定がなく事後的に解析対象外としたことは適切ではなく、結果にバイアスが生じる可能性があること。
- OSについて、POTENT試験において本剤のOS延長効果を評価することには限界があるものの、対照群と比較して本剤群で明らかに短縮する傾向は認められなかったこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、ER陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌の術後患者に対する本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象（骨髄抑制、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、劇症肝炎等の重篤な肝障害、脱水症状、重篤な腸炎、間質性肺炎、心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全、重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、急性腎障害、ネフローゼ症候群、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、白質脳症等を含む精神神経障害、急性膵炎、横紋筋融解症、嗅覚脱失、涙道閉塞及び肝硬変）であると判断した。

また、機構は、本剤の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、ER陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌の術後患者に対しても本剤は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、HR陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法に係る本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のとおり設定することが適切であると判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法	<ul style="list-style-type: none"><li>術前薬物療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。</li><li>臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li></ul>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、HR陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のとおり設定することが適切であると判断した。

用法・用量		用法・用量に関連する注意										
内分泌療法剤との併用において、通常、成人には次の投与量を朝食後及び夕食後の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クールとして最長1年間、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。初回基準量を超える増量は行わないこと。		<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>クレアチンクリアランスが50 mL/min以上80 mL/min未満の場合には、次の投与量で開始する。</li> </ul>										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>クレアチンクリアランス<sup>注)</sup></th> <th>体表面積</th> <th>1回投与量 (テガフル相当量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">50 mL/min以上 80 mL/min未満</td> <td>1.25 m<sup>2</sup>未満</td> <td>朝 20 mg/回 夕 40 mg/回</td> </tr> <tr> <td>1.25 m<sup>2</sup>以上 1.5 m<sup>2</sup>未満</td> <td>40 mg/回</td> </tr> <tr> <td>1.5 m<sup>2</sup>以上</td> <td>50 mg/回</td> </tr> </tbody> </table>	クレアチンクリアランス <sup>注)</sup>	体表面積	1回投与量 (テガフル相当量)	50 mL/min以上 80 mL/min未満	1.25 m <sup>2</sup> 未満	朝 20 mg/回 夕 40 mg/回	1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.5 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回	1.5 m <sup>2</sup> 以上	50 mg/回
クレアチンクリアランス <sup>注)</sup>	体表面積	1回投与量 (テガフル相当量)										
50 mL/min以上 80 mL/min未満	1.25 m <sup>2</sup> 未満	朝 20 mg/回 夕 40 mg/回										
	1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.5 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回										
	1.5 m <sup>2</sup> 以上	50 mg/回										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>初回基準量 (テガフル相当量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.25 m<sup>2</sup>未満</td> <td>40 mg/回</td> </tr> <tr> <td>1.25 m<sup>2</sup>以上 1.5 m<sup>2</sup>未満</td> <td>50 mg/回</td> </tr> <tr> <td>1.5 m<sup>2</sup>以上</td> <td>60 mg/回</td> </tr> </tbody> </table>	体表面積	初回基準量 (テガフル相当量)	1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回	1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回	1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回	<ul style="list-style-type: none"> <li>クレアチンクリアランスが50 mL/min未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>			
体表面積	初回基準量 (テガフル相当量)											
1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回											
1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回											
1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回											

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、HR陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法としての本剤の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、本剤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、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

<胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌>

通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合せて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

体表面積	初回基準量(テガフル相当量)
1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回
1.25 m <sup>2</sup> 以上～1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回
1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を40 mg、50 mg、60 mg、75 mg/回とする。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常(血液検査、肝・腎機能検査)及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75 mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は40 mg/回とする。

<ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法>

内分泌療法剤との併用において、通常、成人には次の投与量を朝食後及び夕食後の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クールとして最長1年間、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。初回基準量を超える増量は行わないこと。

体表面積	初回基準量(テガフル相当量)
1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回
1.25 m <sup>2</sup> 以上1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg/回
1.5 m <sup>2</sup> 以上	60 mg/回

[警告] (下線部追加、取消線部削除)

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。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書電子添文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. 本剤は従来の経口フルオロウラシル系薬剤とは投与制限毒性(Dose Limiting Toxicity、DLT)が骨髄抑制という点で異なり、特に臨床検査値に十分注意する必要がある。頻回に臨床検査を実施すること。
3. 劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸(眼球黄染)があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4. 他の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)、あるいは抗真菌剤フルシトシンとの併用により、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。

[禁忌] (変更なし)

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. 重篤な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強するおそれがある。]
3. 重篤な腎障害のある患者 [フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。]
4. 重篤な肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある。]
5. 他の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を含む）を投与中の患者
6. フルシトシンを投与中の患者
7. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

<結腸・直腸癌、頭頸部癌、膀胱癌、胆道癌>

1. 術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

<非小細胞肺癌>

2. 術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

3. 本剤単剤での使用については、有効性及び安全性は確立していない。

<手術不能又は再発乳癌>

- ~~4. 術前・術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。~~

45. 本剤の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及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

- ~~6. 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。~~

<ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法>

5. 術前薬物療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

6. 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

<効能共通>

- ~~1. 通常、患者の状態に合わせて増減する場合、次の用量を参考とする。~~

<u>減量</u>	<u>初回基準量</u>	<u>増量</u>
<u>休薬</u>	<u>40 mg/回</u>	<u>50 mg/回</u>
<u>休薬←40 mg/回</u>	<u>50 mg/回</u>	<u>60 mg/回</u>
<u>休薬←40 mg/回←50 mg/回</u>	<u>60 mg/回</u>	<u>75 mg/回</u>

~~なお、増量する場合は1クール毎とし、一段階の増量にとどめること。~~

12. 治療上やむを得ず休薬期間を短縮する必要がある場合には、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がないことを確認した上で実施すること。ただし、その場合であっても少なくとも7日間の休薬期間を設けること。なお、手術不能又は再発乳癌においては休薬期間の短縮を行った場合の安全性は確立していない（使用経験はない）。

23. 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するため、異常が認められた場合には休薬期間の延長、上記に準じた減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

34. 基礎的検討（ラット）において空腹時投与ではオテラシルカリウムのバイオアベイラビリティが変化し、フルオロウラシルのリン酸化が抑制されて抗腫瘍効果の減弱が起こることが予想されるので食後投与とすること。

45. 本剤と胸部又は腹部放射線療法との併用に関しては有効性及び安全性は確立していない。

<胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌>

5 通常、患者の状態に合わせて増減する場合、次の用量を参考とする。

減量	初回基準量	増量
休薬	40 mg/回	50 mg/回
休薬←40 mg/回	50 mg/回	60 mg/回
休薬←40 mg/回←50 mg/回	60 mg/回	75 mg/回

なお、増量する場合は1クール毎とし、一段階の増量にとどめること。

<非小細胞肺癌>

6. 後期臨床第Ⅱ相試験（本剤 21 日間連日経口投与に、シスプラチン 60 mg/m<sup>2</sup>を第 8 日目に投与）で用いられた用法・用量以外の有効性及び安全性は確立していない。

<手術不能又は再発乳癌>

7. 初回化学療法における本剤を含む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。

<ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法>

8. 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。

9. クレアチンクリアランスが 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満の場合には、次の投与量で開始する。

クレアチンクリアランス <sup>注)</sup>	体表面積	1 回投与量 (テガフル相当量)
50 mL/min 以上 80 mL/min 未満	1.25 m <sup>2</sup> 未満	朝 20 mg/回 夕 40 mg/回
	1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.5 m <sup>2</sup> 未満	40 mg/回
	1.5 m <sup>2</sup> 以上	50 mg/回

注) 実測値が無い場合には、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から以下の Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチンクリアランス値 (Ccr 推定値) を用いること。

Cockcroft-Gault 式

Ccr 推定値 = ( (140 - 年齢) × 体重 (kg) ) / (72 × 血清クレアチニン (mg/dL) )

(女性の場合はさらに得られた値を 0.85 倍する)

10. クレアチンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AC		ドキソルビシンとシクロホスファミドの併用
AC-T		AC とタキサンの逐次投与
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
BID	bis in die	1日2回
BRCA 遺伝子	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CI	confidence interval	信頼区間
CMF		シクロホスファミド、メトトレキサート及び5-FUの併用
EC		エピルビシンとシクロホスファミドの併用
EC-T		EC とタキサンの逐次投与
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
FAC		5-FU、ドキソルビシン及びシクロホスファミドの併用
FAC-T		FAC とタキサンの逐次投与
FEC		5-FU、エピルビシン及びシクロホスファミドの併用
FEC-T		FEC とタキサンの逐次投与
5-FU	fluorouracil	フルオロウラシル
gBRCA 遺伝子変異		生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HG	histological grade	組織学的グレード
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
IDFS	invasive disease-free survival	浸潤性疾患のない生存期間
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
LH-RH	luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OS	overall survival	全生存期間
PgR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類
St. Gallen International Expert Consensus	Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009	
TAC		ドセタキセル、ドキソルビシン及びシクロホスファミドの併用



略語	英語	日本語
TC		ドセタキセルとシクロホスファミドの併用
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
エピルビシン		エピルビシン塩酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編
ゴセレリン		ゴセレリン酢酸塩
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
タキサン		タキサン系抗悪性腫瘍剤(パクリタキセル又はドセタキセル)
タモキシフェン		タモキシフェンクエン酸塩
ドキシソルビシン		ドキシソルビシン塩酸塩
ドセタキセル		ドセタキセル又はドセタキセル水和物
トレミフェン		トレミフェンクエン酸塩
本剤		テガフルル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
リュープロレリン		リュープロレリン酢酸塩