

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

会社名	大鵬薬品工業株式会社										
要望された医薬品	要望番号	IVS-24									
	成分名 (一般名)	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム									
	募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの <input type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの ※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。 <input checked="" type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの									
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	乳癌における術後補助化学療法									
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、成人には初回投与量(1回量)として体表面積及びクレアチンクリアランスによって規定された投与量(下表)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コースとして、投与開始日から1年間、投与を繰り返す。クレアチンクリアランスが80mL/min以上の場合でも、前治療の影響が残っている症例、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。 <table border="1" data-bbox="529 1729 1319 2038"><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">80mL/min以上</td><td>1.25m²未満</td><td>40mg/回</td></tr><tr><td>1.25m²以上 ~ 1.5m²未満</td><td>50mg/回</td></tr><tr><td>1.5m²以上</td><td>60mg/回</td></tr></tbody></table>	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)	80mL/min以上	1.25m ² 未満	40mg/回	1.25m ² 以上 ~ 1.5m ² 未満	50mg/回	1.5m ² 以上
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)									
80mL/min以上	1.25m ² 未満	40mg/回									
	1.25m ² 以上 ~ 1.5m ² 未満	50mg/回									
	1.5m ² 以上	60mg/回									

		80mL/min 未満 50mL/min 以上	1.25m ² 未満 1.25m ² 以上 ~ 1.5m ² 未満 1.5m ² 以上	朝 20mg/回 夕 40mg/回 40mg/回 50mg/回	
	備 考	(特記事項等)			
		後述の先進医療 B で実施された「エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳癌に対する S-1 術後療法ランダム化比較第Ⅲ相試験」において用いられた用法・用量を参照した。			
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)			
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 <u>31,000</u> 人 <推定方法> POTENT 試験の対象における再発中間リスク以上に相当する集計報告はないため下記は概算の推計である。 乳癌学会全国登録 (2017) *によると本邦の乳癌登録数は 94,612 名 (女性) である。このうち POTENT 試験の対象となった Stage I~IIIB の症例は計 74,979 例 (Stage I:40,633, IIA: 21,701, IIB: 7,447, IIIA: 2,110, IIIB:3,088 例) であった。本報告においてエストロゲン受容体陽性かつ HER2 陰性の割合は 75.3%であったことから、ほぼ対象に相当すると考えられる IIA~IIIB の症例は、25,863 例となる ((21,701+7,447+2,110+3,088) x 0.753)。 Stage I については、本報告における核異型 Grade 3 (17.7%) が対象集団に相当すると仮定すると 5,416 例が対象となる (40,633 x 0.753 x 0.177)。 以上を合計すると 31,279 例/年 (25,863+5,416) が本治療法の対象になると推計される。 ただし、Stage II~IIIB については全ての症例が術後内分泌療法を受療していないと想定されるため、過大評価となっている可能性がある。また Stage I については POTENT 試験の適格基準では、薬物療法治療歴別に腋窩リンパ節転移、浸潤径、組織学的 Grade、脈管侵襲、増殖マーカーを複合的に判断して対象を決定していたため、核異型 Grade 3 のみを用いた推計は、過小評価となっている可能性がある。 *Hayashi N et al., Breast Cancer (2020) 27:803–809				
現在の国内の	<input type="checkbox"/> 現在開発中 (<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中)				

開発状況	<p>■現在開発していない <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし</p> <p>(特記事項等) 要望された効能・効果に対する開発は国内外を問わず現在実施していない。</p>
企業としての開発の意思	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由) 今回の日本乳癌学会の要望の根拠となった POTENT 試験（先進医療 B/特定臨床研究）において対象疾患に対する有効性・安全性が既に検証されていることから新規の試験実施は困難と考える。本要望事項については先進医療 B の指定を受けて実施された第 III 相試験で検証が行われ、その結果も国際的な論文で公表されていることから、先進医療開始当初のロードマップどおり公知申請スキームによる承認が可能な事案と考えているが、弊社では本要望の効能・効果について公知申請によらない当該試験の成果を活用した通常の薬事申請手続きによる承認事項一部変更申請を現在検討・準備中である。</p>
「医療上の必要性に係る基準」への該当性（該当するものにチェックし、根拠を記す。）	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠) 乳癌は悪性腫瘍であることから、ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/>イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠) 再発中間リスク以上のエストロゲン受容体（ER）陽性かつ HER2 陰性乳癌術後において内分泌療法と併用する術後補助化学療法で有効なものはこれまで報告されていない。POTENT 試験では対象に再発高リスクだけでなく、中間リスクの症例も含んでおり、本対象では内分泌療法に術後補助化学療法を追加するかどうかの判断が難しいとされてきたことから、このような対象集団においても有効性・安全性が検証されたことは臨床上極めて有用と考える。</p>

備考	
----	--

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）	
	用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）	
	中間解析又は最終解析結果の概要	
備考		
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	〔論文等における試験成績の概要〕	
	※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	根拠とする論文等の名称	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）	
用法・用量 （または用法・用量に関連する		

	事項)	
	試験成績の概要	
	特に優れた試験成績と判断した理由	
	希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由（該当する場合には記載する。）	
	備考	
先進医療 B での実績	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 [先進医療 B の概要] 要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）	
	用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）	
	実績の概要 （結果が得られている場合）	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

< 文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等 >

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等* >

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1)

(4) 上記の (1) から (3) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 本領域における現在のテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムの効能・効果は「切除不能又は再発乳癌」であり、今回 POTENT 試験において「乳癌における術後補助化学療法」における有用性が検証されたことから要望された効能・効果は妥当なものとする。

<要望用法・用量について>

1) POTENT 試験において用いられたテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムの投与量及び投与方法は、体表面積以外に本剤の薬物動態及び副作用が腎機能によって影響を受けることや過去に国内で実施された頭頸部癌 (2 週投与 1 週休薬) 及び胃癌 (術後補助化学療法 1 年間) の臨床成績に基づき設定されていた。安全性の観点からも POTENT 試験で示された安全性プロファイルは過去に蓄積された本剤の安全性プロファイルと大きな相異はないことから要望された用法・用量は妥当なものとする。

<臨床的位置づけについて>

1) 学会要望書にも記載されている通り、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性の乳癌では術後療法として内分泌療法が行われ、再発リスクに応じて化学療法の追加が検討されるが、その効果は限定的とされており、特に再発中間リスクの症例では化学療法の追加の判断が困難とされている。POTENT 試験ではテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムの 1 年間の併用意義が検討され、主要評価項目である「浸潤性疾患のない生存期間 (iDFS)」において内分泌療法単独に対する優越性が検証された。この効果は、年齢、腋窩リンパ節転移の有無、術前・術後の化学療法の有無、術前内分泌療法の有無、Ki-67 発現等の主要な臨床病理学的因子に関わらず一貫性のあるものであった。

一方、安全性において内分泌療法単独群と比べ、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用群で消化器関連、皮膚障害、骨髄抑制、肝障害、眼障害の有害事象の発現割合が高く、重篤な有害事象もテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用群で発現頻度が高いことが報告されているが、これまでに蓄積された本剤の安全性プロファイルと相違ないものと考えている。以上より、本療法は、POTENT 試験の対象とされていた患者集団に対するベネフィットのある治療選択肢として位置づけることが可能と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特になし

【理由】POTENT 試験は検証的な臨床第 III 相試験であり、本試験において ER 陽性/HER2 陰性の再発中間リスク以上の早期乳癌における内分泌療法と併用する術後補助化学療法としてテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムの 1 年間併用による「浸潤性疾患のない生存期間」の改善及び安全性が検証されたことから、追加で実施すべき試験はないと考える。

5. 備考

<その他>

1) 特記事項：企業としての開発の意思欄に記載の通り

6. 参考文献一覧

1)