

IVS-24

(別添様式 1 - 2)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 一般社団法人 日本乳癌学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>
<p>要望する品目</p>	<p>成分名 (一般名)</p> <p>テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム</p>
	<p>関連企業名 (ある場合)</p> <p>大鵬薬品工業株式会社</p>
	<p>国内関連学会 (選定理由)</p> <p>公益財団法人 日本臨床腫瘍学会 一般社団法人 日本癌治療学会 癌薬物療法及び癌治療における専門学会であることから選定した。</p>
<p>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。)</p>	<p><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</p> <p><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</p> <p>※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。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p> <p>乳癌における術後補助化学療法</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p> <p>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。</p>

IVS-24

		クレアチニン 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	朝 20mg/回 夕 40mg/回		
	1.25m ² 以上 ~ 1.5m ² 未満	40mg/回		
	1.5m ² 以上	50mg/回		
備 考	(特記事項等)			
	<p>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。</p>			
	<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。)	<p>約 <u>27,000 人</u> <推定方法> がんの統計 2021 年版によると 2017 年における国内の乳癌罹患数は 92,253 例であった。また、全国乳がん患者登録調査報告 2016 によると、登録患者は 95,870 例であり、このうち、早期乳癌症例 (M0 症例) でリンパ節転移陽性個数、ER、PgR、HER2 のクロス集計を行っている症例は 72,584 例 (75.7%) で、POTENT 試験の対象症例である ER 陽性かつ HER2 陰性の乳癌患者は 54,926 例 (早期乳癌の 75.7%) であった。本試験の FAS 症例 1,930 例のうち 1,391 例 (72%) が stage II~IIIB 症例であったことから、上記の全国乳がん登録のクロス集計における対象症例のうち stage II~IIIB の症例数 19,537 例に POTENT の登録数 (stage II~IIIB とそれ以外) を外挿し推計すると、国内で年間おおよそ 27,000 例が本治療法の対象になると考えられる。</p>			

IVS-24

<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、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<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）</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本疾患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。</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</p> <p><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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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。</p>
<p>追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

IVS-24

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input checked="" 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を下線	
	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を下線	
	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		

IVS-24

	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 <input checked="" type="checkbox"/> 終了																
	〔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	UMIN000003969, jRCTs051180057															
	効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）	乳癌における術後補助化学療法															
用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）	<p>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ニ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。クレアチニンクリアランスが 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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>クレアチニン 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> <tr> <td rowspan="2">80mL/min 未満 50mL/min 以上</td> <td>1.25m² 未満</td> <td>朝 20mg/回 夕 40mg/回</td> </tr> <tr> <td>1.25m² 以上 ~ 1.5m² 未満</td> <td>40mg/回</td> </tr> </tbody> </table>		クレアチニン 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	朝 20mg/回 夕 40mg/回	1.25m ² 以上 ~ 1.5m ² 未満	40mg/回
クレアチニン 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	朝 20mg/回 夕 40mg/回															
	1.25m ² 以上 ~ 1.5m ² 未満	40mg/回															

			1.5m ² 以上	50mg/回
実績の概要 (結果が得られている場合)	<p>「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」の結果の概要は以下の通りであった。</p> <p>エストロゲン受容体陽性かつ HER2 陰性の原発性乳癌を対象とし、標準的な術後内分泌療法単独に比べて、標準的な術後内分泌療法と S-1 (1 年間投与) を併用することにより、再発抑制効果が高まることをランダム化比較第 III 相試験により検証した。</p> <p>FAS 解析対象例 1930 例 (対照群 973 例、試験治療群 957 例) における 60 ヶ月時点の累積生存率は以下の通りであった。</p> <p>主要評価項目 (浸潤性のない生存期間) 対照群 81.60% (95%信頼区間: 78.56-84.26) 及び試験治療群 86.86% (95%信頼区間: 83.96-89.27)、ハザード比 0.63 (95%信頼区間: 0.49-0.81) ログランク検定の P 値は 0.0003 で試験治療群が対照群に比べ有意に優っていた (P<0.01)。</p> <p>本試験の安全性の解析は、1924 例 (対照群 970 例、試験治療群 954 例) を解析対象例として実施した。</p> <p>その結果、有害事象発現例数は対照群 970 例中 769 例 (79.3%)、試験治療群 954 例中 944 例 (99.0%)、重篤な有害事象のうち死亡例は対照群 970 例中 1 例 (0.1%)、試験治療群 954 例中 1 例 (0.1%)、その他の重篤な有害事象例は、対照群 970 例中 9 例 (0.9%)、試験治療群 954 例中 23 例 (2.4%) であった。2 例以上に認められた症状は、対照群では肺臓炎が 3 例、試験治療群では下痢が 6 例、肺臓炎が 3 例、骨折が 2 例であった。</p> <p>エストロゲン受容体陽性かつ HER2 陰性の原発性乳癌において、標準的な術後内分泌療法単独 (対照群) に比べて標準的な術後内分泌療法と S-1 を併用する (試験治療群) ことにより治療効果が高まることが検証できた。一方、試験治療群に重篤な有害事象が多く認められたため安全性に十分考慮する必要があるが、本治療法は有効であると考えられた。</p>			

	備考	<p>【総括報告書の先進医療会議における評価】： 本試験の研究代表者施設である京都大学より令和2年6月11日先進医療技術審査部会，同年7月2日先進医療会議へ総括報告書を提出済である。</p> <p>先進医療会議の評価結果は以下の通りであった。 有効性：主担当 A，副担当 B 安全性：主担当 C，副担当 C 技術的成熟度：主担当 A，副担当 A</p> <p>なお，安全性についてはC評価（重い副作用、合併症が発生することあり）ではあるものの、技術的成熟度の評価にあるように、がん治療を専門とする通常の化学療法に慣れた医師であれば問題なく施行できる、と評価されている。</p> <p>また，薬事承認申請の効率化に資するかどうかについては主担当より「術後補助療法のように、症例集積や試験期間の点から、試験コストが著しく高く、製薬企業が開発に手を出しにくい、アンメットニーズはある領域において、先進医療を活用して、エビデンスを作った。同様の試験を行うことは難しいので、本先進医療の結果の活用を検討すべき」、との評価を得ている。</p> <p>【主解析結果公表論文】： Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for oestrogen receptor-positive, HER2-negative, primary breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Toi M, Imoto S, Ishida T, Ito Y, Iwata H, Masuda N, Mukai H, Saji S, Shimizu A, Ikeda T, Haga H, Saeki T, Aogi K, Sugie T, Ueno T, Kinoshita T, Kai Y, Kitada M, Sato Y, Jimbo K, Sato N, Ishiguro H, Takada M, Ohashi Y, Ohno S. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):74-84.</p>
--	----	---

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>

PubMedにより”S-1” AND “breast cancer” AND “trial”の検索式で検索すると43件の文献が抽出される。抽出された文献の内容を確認するとともに、「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」の試験実施計画書において「背景と根拠」として引用された臨床試験成績及び要望する用法・用量に関連する試験成績等から選択した。

<海外における臨床試験等>

該当なし

<日本における臨床試験等※>

・対象疾患「乳癌における術後補助化学療法」の評価に関わるもの

1) POTENT 試験（先進医療 B・特定臨床研究）

Toi M, Imoto S, Ishida T, et al. Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for oestrogen receptor-positive, HER2-negative, primary breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jan; 22(1):74-84.

エストロゲン受容体（ER）陽性かつヒト上皮成長因子受容体-2（HER2）陰性の原発性乳癌患者を対象に、S-1 を用いた術後補助化学療法を検討することを目的に、国内 139 施設において多施設共同ランダム化非盲検比較第 III 相試験を実施した。ステージ I～IIIB の浸潤性乳癌（再発中間リスク以上）を有する 20～75 歳の女性を対象に、5 年間の標準的術後補助内分泌療法（選択的エストロゲン受容体モジュレーター±卵巣機能抑制、アロマターゼ阻害薬）を単独で、又は 1 年間の S-1 投与を併用した。S-1（80～120 mg/日）を 1 日 2 回 14 日間経口投与し、その後 7 日間休薬した。ランダム化（1:1）は最小化法を採用し、6 つの割付調整因子を用いて行った（年齢、手術時又はセンチネルリンパ節生検時の腋窩リンパ節転移の有無、術前/術後（術前/術後補助）化学療法の有無、術前内分泌療法の有無、ER 陽性細胞割合、施設）。主要評価項目は、full analysis set（試験実施計画書から大幅に逸脱している患者を除く、ランダム化されたすべての患者）における浸潤性病変のない生存（iDFS）とした。安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回の試験治療を受けたすべての患者とした。2012 年 2 月 1 日～2016 年 2 月 1 日に、1930 例が full analysis set に組み入れられ 957 例に内分泌療法と S-1 を併用、973 例に内分泌療法を単独で施行した。追跡調査期間中央値は 52.2 ヶ月（四分位範囲は 42.1～58.9）であった。内分泌療法単独群 155 例（16%）および S-1 併用群 101 例（11%）に iDFS イベントが認められた（ハザード比 0.63、95%CI 0.49～0.81、 $p=0.0003$ ）。中間解析において主要評価項目に対して定めた有効中止の条件に合致したため、本試験は早期終了となった。最も一般的なグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少（S-1 併用群 72/954 例 [8%]；内分泌療法単独群 7/970 例 [1%]、下痢（S-1 併用群 18 例 [2%]；内分泌療法単独群 0 例）、白血球減少（S-1 併用群 15 例 [2%]；内分泌療法単独群 2 例 [<1%]、および疲労感（S-1 併用群 6 例 [<1%]；内分泌療法単独群 0 例）であった。重篤な有害事象は、内分泌療法単独群 970 例中 9 例（1%）、S-1 併用群 954 例中 25 例（3%）で報告された。S-1 併用群において、治療と関連があ

るかもしれない死亡が1例 (<1%) (肺動脈血栓症疑い) 認められた。以上のデータから、S-1 と内分泌療法の併用は、中等度～高度のリスクを有する ER 陽性かつ HER2 陰性の原発性乳癌患者における有望な治療オプションになり得ると考えられる。

・既承認の効能・効果「手術不能又は再発乳癌」の評価に関わるもの

2) 乳癌臨床第 II 相試験 (未治療例を対象とした企業治験 : GCP)

Saeki T, Takashima S, Sano M et al. A phase II study of S-1 in patients with metastatic breast cancer--a Japanese trial by the S-1 Cooperative Study Group, Breast Cancer Working Group. Breast Cancer 2004; 11(2):194-202.

転移性乳癌未治療例を対象とした S-1 の非盲検臨床第 II 相試験を行った。転移病巣 111 病巣を有する乳癌患者 108 例が適格症例として登録され、S-1 80 mg/m²/日を 1 日 2 回分割経口投与、28 日間連日投与 14 日間休薬を 1 コースとし 6 コースを上限として繰り返した。108 例中、完全奏効 (CR) が 10 例、部分奏効 (PR) が 35 例に得られ奏効率 41.7% (95%信頼区間 (CI) 32.3-51.5%) であった。グレード 3 以上の副作用として、好中球減少 9.1%、貧血 0.9%、食欲不振 3.6%、口内炎 1.8%、悪心・嘔吐 1.8%、下痢 0.9%、疲労 2.7%が認められたが治療関連死はなかった。生存期間中央値は 872 日 (95% CI, 572-1,110 日) であった。65 歳以下と 65 歳を超える患者における奏効率と副作用に差は認められなかった。S-1 は高齢者においても高い効果の一方で消化器毒性は低く、転移性乳癌に対する有望な化学療法剤になると考えられた。

3) 乳癌臨床第 II 相試験 (タキサン無効例を対象とした企業治験 : GCP)

佐伯俊昭、高嶋成光、佐藤康幸、佐野宗明. 転移性乳癌患者を対象としたタキサン系抗悪性腫瘍剤無効例に対する S-1 後期臨床第 2 相試験. 第 12 回日本乳癌学会総会抄録集 2004:145, 演題番号 O-021.

タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療後 6 ヶ月以内の再発あるいは悪化を確認した症例に対し、S-1 を体表面積にあわせて 40 mg、50 mg、60 mg/body/回を 1 日 2 回経口投与し、28 日間連日投与 2 週間休薬を 1 コースとし、4 コースまでの投与を行った。4 コース終了時点にて有効性が継続している場合には、継続投与を行った。56 例の登録例のうち 1 回の服用もなかった 1 例を除く解析対象症例 (FAS) 55 例における主治医判定の奏効率は 21.8% (12/55) であった。奏効例 12 例の抗腫瘍効果は全て PR であった。グレード 3 の主な副作用項目としては、白血球減少 5 件、好中球減少 5 件、ヘモグロビン低下 2 例、血小板減少 1 例、GOT 上昇 1 例、食欲不振 2 例、下痢 3 例、発疹 1 例、全身倦怠感 2 例が認められた。グレード 4 の副作用は認められなかった。S-1 はタキサン系無効例の 2nd、3rd に対して経口フッ化ピリミジン系抗癌剤として優れた抗腫瘍効果を示し、その副作用は忍容しうるものと考えられた。

4) JBCRN 05 試験 (研究者主導臨床試験)

Yamamoto D, Iwase S, Tsubota Y et al, Randomized study of orally administered fluorinated pyrimidines (capecitabine versus S-1) in women with metastatic or recurrent breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network 05 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015; 75:1183–1189.

転移性乳癌に対し経口フッ化ピリミジンであるカペシタビンと S-1 の無作為化比較、多施設共同第 II 相試験を行った。カペシタビンは 825 mg/m²、1 日 2 回 21 日間投与 4 週毎、S-1 は体表面積に合わせて 40-60 mg を 1 日 2 回 28 日間投与 6 週毎とした。主要評価項目は無増悪生存期間とした。142 例 (カペシタビン群 73 例、S-1 群 69 例) が登録された。前治療の内訳は、なし : S-1 群 39/65 例、カペシタビン群 26/71 例、アンストラサイクリン系 : S-1 群 23/65 例、カペシタビン群 30/71 例、タキサン系 : S-1 群 19/65 例、カペシタビン群 39/71 例であった。無増悪生存期間中央値はカペシタビン群 1.2 年、S-1 群 1.3 年で、ハザード比 0.85 (95%信頼区間 : 0.52-1.38) (logrank p=0.48) であった。奏効率はカペシタビン群 24.0%、S-1 群 23.1% であった (P = 0.938)。主要な治療関連の有害事象は grade 1-2 であり、血小板減少 (S-1 群: 9.2 %、カペシタビン群: 1.4 %; P = 0.040)、及び悪心 (S-1 群: 26.2 %、カペシタビン群: 14.1 %; P = 0.079) が S-1 群でより高頻度であり、一方で手足症候群 (S-1 群: 10.8 %、カペシタビン群: 25.4 %; P = 0.029) がカペシタビン群でより高頻度に発現した。以上より、S-1 とカペシタビンの両剤は転移性乳癌に対して共に有効であり、有害事象は異なるものの忍容性のある治療法であることが示された。両剤共に簡便で、経口投与可能であることから外来治療に適した薬剤である。

5) SELECT BC 試験 (研究者主導臨床試験)

Takashima T, Mukai H, Hara F et al. Taxanes versus S-1 as the first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (SELECT BC): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 90–98.

HER-2 陰性の内分泌療法抵抗性の転移性乳癌化学療法未治療患者を対象に、タキサン投与群に対する S-1 単剤投与群のオープンラベル非劣性臨床第 III 相試験が国内 154 施設において行われた。患者はタキサン群 (docetaxel 60–75 mg/m² 3–4 週間隔、paclitaxel 80–100 mg/m² 毎週投与 (3 回/4 週) あるいは paclitaxel 175 mg/m² 3–4 週間隔)、または S-1 群 (40–60 mg 1 日 2 回 28 日間連日経口投与 14 日間休薬) に中央登録にて無作為に割り付けられた。最小化法を用い施設、肝転移の有無、ER/PgR、taxane または経口フッ化ピリミジンによる前治療の有無、手術から再発までの期間を割付調整因子とした。主要評価項目は全生存期間とし、ハザード比 (HR) の非劣性マージンは 1.333 と設定した。解析対象症例 (FAS) は無作為化後に治療を 1 回でも受けた全症例を対象とした。2006 年 10 月 27 日～2010 年 7 月 30 日の間に 618 例 (タキサン群 309 例、S-1 群 309 例) が登録され、FAS はタキサン群 286 例、S-1 群 306 例であった。観察期間

中央値は 34.6 カ月 (四分位範囲 17.9–44.4)。S-1 群における生存期間中央値は 35.0 カ月 (95% CI 31.1–39.0)、タキサン群における生存期間中央値は 37.2 カ月 (同 33.0–40.1) で、HR 1.05 (95% CI 0.86–1.27)、非劣性検定の p 値は 0.015 であった。最も一般的なグレード 3 以上の有害事象は好中球減少 (S-1 群: 7% [20/307 例]; タキサン群 3% [9/290 例])、疲労 (同 3% [10 例]; 同 4% [12 例])、及び浮腫 (同 <1% [1 例]; 同 4% [12 例]) であった。治療関連死はタキサン群で 2 例に認められた。以上より、S-1 は転移性乳癌一次治療においてタキサンに対する生存期間の非劣性が検証されたことから、HER-2 陰性の転移性乳癌一次治療における新規オプション治療として考慮されるべきである。(UMIN protocol ID C000000416)

6) SELECT BC-CONFIRM 試験 (研究者主導臨床試験)

Nishimura N, Mukai H, Uemura Y et al. Evaluation of oral S-1 as a first-line chemotherapy for metastatic HER2 negative breast cancer: An analysis of two randomized phase III studies (SELECT BC-CONFIRM and SELECT BC). J Clin Oncol 2019; 37 (15_suppl): 1083.

HER2 陰性の転移性乳癌化学療法未治療患者を対象にアンスラサイクリン投与群に対する S-1 単独投与群のオープンラベル比較試験が行われた。患者 (n=230) はアンスラサイクリン群 ((AC, EC, FAC, FEC, q3w) 又は S-1 群 (40–60 mg 1 日 2 回 28 日間連日経口投与 14 日間休薬) に無作為に割り付けられた。主要評価項目は全生存期間、副次評価項目は無増悪生存期間、治療成功期間、有害事象、HRQOL 及び費用対効果であった。また本試験計画時、SELECT BC 試験と併合解析を行う計画としていた。解析対象集団 (n=222) におけるアンスラサイクリン群に対する S-1 群の全生存期間のハザード比 (HR) は 1.09 [95% CI 0.80-1.48] であり、HR が事前に設定した非劣性マージン 1.333 を超えない事後確率は 90.27% であった。また、併合解析における生存期間中央値は S-1 群 32.7 ヶ月、標準治療群 36.3 ヶ月 (非劣性検定 p= 0.0062)、無増悪生存期間の中央値は S-1 群 11.2 ヶ月、標準治療群 11.2 ヶ月であった。有害事象 (好中球減少、発熱性好中球減少症、浮腫など) による治療中止例は S-1 群で 5.7%、標準治療群で 6.6% 認められた。EORTC QLQ-C30 における全般的健康尺度は S-1 群とアンスラサイクリン群の間には差を認めず (p = 0.257)、S-1 群とタキサン群には差 (S-1 群で良好) が認められた (p = 0.0039)。以上より転移性乳癌患者における一次治療として全生存期間の観点から S-1 はタキサン又はアンスラサイクリンに劣らず、HER2 陰性の転移性乳癌における一次治療の選択肢として考慮されるべきである。(UMIN000005449)

・用法・用量に関わるもの

7) S-1 臨床第 I 相試験 (薬物動態試験 : 企業治験 GCP)

Hirata K, Horikoshi N, Aiba K, et al. Pharmacokinetic Study of S-1, a Novel Oral Fluorouracil Antitumor Drug. Clin Cancer Res 1999; 5(8):2000-5.

IVS-24

S-1 は 5-fluorouracil (5-FU)のプロドラッグである tegafur (FT) と dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)を阻害する 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (CDHP)および 消化器毒性を軽減する potassium oxonate (Oxo)を配合した経口フッ化ピリミジンである。臨床第 I 相及び臨床前期第II相試験の結果から 80 mg/m²/day を朝食及び夕食後に分 2 で 28 日間連日経口投与が推奨されている。本試験では進行癌患者を対象に標準投与量である 80 mg/m²/日投与後の 5-FU, FT, CDHP, 及び Oxo の薬物動態を検討した。12 例が登録され 5 例が胃癌、4 例が大腸癌、3 例が乳癌患者であった。12 例において単回投与時の解析が、10 例において連続投与時の解析が行われた。各患者における初回投与量は体表面積 (BSA) に従って BSA 1.25 m² 未満では 80 mg/body/day、1.25 m² 以上 1.5 m² 未満では 100 mg/day、1.5 m² 以上では 120 mg/day とされた。単回投与時は標準投与量の半量が投与された。28 日間連日投与では標準投与量を 1 日 2 回分割投与とした。体表面積あたりの単回投与量の平均は 35.9 mg/m² (31.7–39.7 mg/m²)であった。血漿中 5-FU の薬物動態パラメータは次のとおりであった: C_{max}, 128.5±41.5 ng/ml; T_{max}, 3.5±1.7 h; AUC₀₋₁₄, 723.9±272.7 ng·h/ml; T_{1/2}, 1.9±0.4 h. また、28 日間連日投与時においては、薬物動態パラメータの変動や薬剤の蓄積は認められなかった。経口投与された S-1 の薬物動態は 5-FU の持続点滴静注とほぼ同様であり、患者の QoL を改善すると考えられた。

8) ACTS-GC 試験 (企業主導市販後臨床試験 : GPMS/GCP)

Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007; 357:1810-20.

Stage II/III の胃癌切除患者を対象とし国内で市販後臨床試験として GCP に従って実施された ACTS-GC 試験では手術単独群に対して S-1 投与群の優越性が検証された。患者は手術後に S-1 による術後補助化学療法または経過観察群に無作為に割り付けられ、S-1 群では術後 6 週以内に投与が開始され、1 年間継続投与された。S-1 群では体表面積に従って 80 mg/m²/日 4 週間連日経口投与 2 週間休薬で 6 週を 1 サイクルとされた。主要評価項目は全生存期間であった。患者は 2001 年 10 月～2004 年 12 月の間に S-1 群に 529 例、手術単独群に 530 例が無作為に割り付けられた。登録終了後 1 年目に行われた第 1 回目の中間解析において S-1 群が手術単独群に対し高い生存率を示したため (P=0.002)、独立データ安全性モニタリング委員会により試験中止を勧告された。追跡データの分析による 3 年全生存率は S-1 群 80.1%、手術単独群 70.1%であった。S-1 群の手術単独群に対するハザード比は 0.68 (95%信頼区間, 0.52-0.87; P = 0.003)であった。S-1 群で一般的な NCI-CTC によるグレード 3 または 4 の有害事象は食欲不振 (6.0%)、悪心 (3.7%)、および下痢 (3.1%) であった。S-1 は局所進行胃癌に対する D2 郭清を受けた東アジアの患者に対して有効な術後補助化学療法である。(ClinicalTrials.gov number, NCT00152217)

9) 頭頸部癌術後化学療法における S-1 の投与スケジュールの検討 (研究者主導臨床

IVS-24

試験)

Tsukuda M, Kida A, Fujii M et al. Randomized scheduling feasibility study of S-1 for adjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer. Br J Cancer 2005; 93:884 – 889

局所進行頭頸部癌の補助化学療法における至適投与スケジュールを検討するため S-1 40-60 mg/回 1日2回投与の用量で、2週投与1週休薬6ヵ月 (A群 50例) と4週投与2週休薬6ヵ月 (B群 51例) に無作為に割付け投与継続性について評価した。計画された治療が A群の40%、B群の29%に実施された。計画投与量に対する累積投与割合は A群 54.9% (95% CI: 40.1-69.7%)、B群 34.3% (95% CI: 21.1-47.4%)であった (P=0.054)。有害事象は A群の41例(82.0%)に B群の48例(94.1%)に認められた (P=0.060)。下痢の発現頻度は A群10% vs B群28% (P=0.05)、皮膚毒性では A群18% vs B群37% (P=0.05) であり有意に B群で高頻度であった。1年無病生存率は A群 81.2% (95% CI: 70.0-92.4%)、B群 77.0% (95% CI: 65.0-89.0%)であり両群で同様であった。局所進行頭頸部扁平上皮癌における補助化学療法においては S-1 2週投与1週休薬がより継続性が高い結果であった。

10) ティーエスワン配合カプセル T20/T25・ティーエスワン配合顆粒 T20/T25 およびティーエスワン配合 OD錠 T20/T25 添付文書

・「用法・用量」の項より

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)
1.25m ² 未満	40mg/回
1.25m ² 以上 ~ 1.5m ² 未満	50mg/回
1.5m ² 以上	60mg/回

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、75mg/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 40mg/回とする。

・「薬物動態」の項より

(4) 薬物動態が詳細に検討された臨床試験症例 (臨床薬理試験、膀胱癌、胆道癌) について、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から Cockcroft-Gault 式注) を用いて算出したクレアチンクリアランス値 (Ccr 推定値) に基づき腎機能が正常と判断される患

IVS-24

者群と軽度腎機能障害と判断される患者群に分けて、それぞれの AUC を示す。

(Ccr 推定値)	AUC (0-8hr)	
	> 80mL/min	50-80mL/min
FT	10060 ±1842	11320±2717
5-FU	541.2±174.8	812.4±244.9
CDHP	977.8±327.9	1278.0±306.6
Oxo	155.7±97.5	458.2±239.7

(n=17 (Ccr : >80mL/min), n=11 (Ccr : 50-80mL/min), mean ± S.D.)

注) Cockcroft-Gault 式

$$\text{Ccr 推定値} = ((140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}) / (72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)})$$

(女性の場合はさらに得られた値を 0.85 倍する)

・ 臨床成績の項より

4. 腎障害時の副作用

胃癌を対象とした製造販売後調査において、投与前血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランス値(Ccr 推定値)別に副作用発現率を集計した結果、Ccr 推定値低値症例ほど副作用発現率が高く、かつその程度が重度化していた。また、減量(主に 1 段階)して投与を開始した症例においては、基準量投与開始例に比し副作用発現率が低下していた。

Ccr推定値 (mL/min)	基準量投与開始症例		減量投与開始症例	
	副作用発現率	高度 (Grade3) 以上 副作用発現率	副作用発現率	高度 (Grade3) 以上副作用発現率
80 ≤	79.2% (835/1054)	26.8% (282/1054)	70.7% (224/317)	24.3% (77/317)
50 ≤ < 80	80.8% (1087/1345)	32.3% (434/1345)	71.7% (309/431)	26.0% (112/431)
30 ≤ < 50	87.4% (319/365)	42.5% (155/365)	79.9% (123/154)	33.8% (52/154)
< 30	90.0% (18/20)	75.0% (15/20)	82.4% (14/17)	47.1% (8/17)

※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) 該当なし

(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

PubMed により "S-1" AND "breast cancer" AND "adjuvant" の検索式で検索すると 30 件の

文献が抽出される。この中から実際に S-1 を乳癌の補助化学療法として使用した 1 報（対象に ER 陰性例や HER2 陽性等を含むことから（1）に含めずここに記載した）を選択した。また、医中誌にて乳癌 AND（（補助化学療法） OR（補助療法））AND（（S-1） OR（TS-1） OR（ティーエスワン））で検索すると 34 件が抽出されたが本項に関連するものは文献 1 の学会報告と POTENT 試験登録症例における剤形の嗜好調査に関する学会報告 1 報等であり本項には含めなかった。

- 1)（参考文献 11）Shigekawa T, Osaki A, Sekine H et al. Safety and feasibility of adjuvant chemotherapy with S-1 in Japanese breast cancer patients after primary systemic chemotherapy: a feasibility study. BMC Cancer 2015; 15:253.

本試験は、標準的な primary systemic chemotherapy（PSC）実施後の補助化学療法としての S-1 を評価した多施設、非盲検、オープンラベルの feasibility 試験である。対象は Stage II または III の乳癌で、前治療としてアンストラサイクリンとタキサンによる PSC 実施後、根治切除を行った症例とした。適格例は 43 例で、主な患者の背景は年齢中央値 53 歳（範囲 32-71）、ER 陽性 28 例（65.1%）、PgR 陽性 17 例（39.5%）、HER2 陽性 5 例（11.6%）閉経前症例 22 例（51.2%）、照射同時併用 32 例（74.4%）、薬物療法同時併用は 28 例（65.1%）などであった。S-1 は 80-120 mg/body/day を 2 週間投与 1 週間休薬し 18 コース（1 年間）投与した。43 例中 22 例（51.2%）が計画されたスケジュールを完遂した。治療中止に至った主な理由は、開始 9 コース以内における悪心、食欲不振、疲労が 9 例（20.9%）、再発 7 例（16.3%）、有害事象 5 例（11.6%）であった。365 日に対する累積投与継続割合は 66.4%（95%信頼区間: 50.8-79.1%）であった。グレード 3 の好中球減少が 4 例（9.3%）、白血球減少が 2 例（4.7%）、下痢が 2 例（4.7%）に認められたが、いずれも管理可能であった。グレード 4 の有害反応は認めなかった。日本人乳癌患者における本結果は、重篤な有害反応も無く、日本人胃癌患者を対象とした術後補助化学療法と同様の結果であった。S-1 による術後補助化学療法の有用性を評価する国内第 III 相試験により乳癌患者における survival benefit が示されることが期待される。（UMIN000013469）

（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) 本剤は本邦において 1999 年に胃癌の効能・効果で承認を受けたのちに、乳癌臨床第 II 相試験の結果に基づいて 2005 年「切除不能又は再発の乳癌」において効能・効果を取得した（文献 2～3）（欧米諸国では乳癌未承認）。その後研究者主導による国内臨床試験において JBCRN 05 試験（カペシタビンとの無作為化比較第 II 相試験）や、SELECT-BC 試験が実施された。SELECT-BC 試験においては、タキサン系及びアンストラサイクリン系抗悪性腫瘍剤との全生存期間における非劣性が示され、切除不能・再発乳癌に対する化学療法として有効性が検証されている（文献 4～6）。

IVS-24

2) 本剤はこれまで「乳癌における術後補助化学療法」の効能・効果は有していなかったが、先進医療 B の指定を受けて実施された「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、同対象に対する術後内分泌療法への上乗せ効果が主要評価項目である「浸潤性のない生存期間」において示された（文献 1）。

以上より要望する効能・効果は妥当と考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 現在ティーエスワンの添付文書では、以下の用法・用量となっている。

（ティーエスワン添付文書より：文献 10）

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）
1.25m ² 未満	40mg/回
1.25m ² 以上 ~ 1.5m ² 未満	50mg/回
1.5m ² 以上	60mg/回

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、75mg/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 40mg/回とする。

（抜粋以上）

一方、「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」では以下の根拠に基づいて投与期間及び用法・用量が設定された。

1) 胃癌 Stage II~IIIB の胃癌術後患者に対して、S-1 を 1 年間経口投与群と術後経過観察群を比較した結果（ACTS-GC 試験）、S-1 投与群では経過観察群と比較して、再発リスクを 38%（ $p=0.002$ ）、死亡リスクを 32%（ $p=0.003$ ）低減させることが証明された。ACTS-GC 試験においては、S-1 は体表面積に応じた 1 日量（80mg、100mg、120mg のいずれか）を 28 日間連続経口投与 14 日間休薬し、1 年間継続するというスケジュールであったが、S-1 の副作用などによる途中中止例があり、1 年間完遂できた症例は全体の 66%であった（文献 8）。一方、頭頸部癌における S-1 の投与スケジュールの検討で、通常の 28 日間連続投与 14 日間休薬のスケジ

ジュールに比べて、14日間連続投与7日間のスケジュールの方が、消化器毒性等の副作用が軽減されコンプライアンスが向上し、効果も維持できると報告されていることから（文献9）、本試験においては、14日間投与7日間のスケジュールを1コースとして、1年間投与を継続した。

- 2) 本試験では、さらなる投与継続率の向上を目指し、S-1の開始投与量を体表面積と腎機能により規定することとしていた。S-1に配合されているギメラシル(CDHP)は、肝臓のDPD(5-FUの異化酵素)を阻害し、5-FUの血中濃度を上昇させる。このCDHPは主に腎排泄されるため、S-1由来の5-FU濃度と副作用発現は腎機能に影響される。そこで、クレアチニンクリアランス(Ccr)が80mL/min以上の症例は添付文書で規定された通常投与量で開始、Ccrが50-80mL/minの症例では通常投与量から一段階減量で開始することとされた（文献7, 10）。

以上より、本試験においては、S-1は14日間投与7日間のスケジュールを1コースとして、1年間投与を継続、投与量はCcrが80mL/min以上の症例は通常投与量で開始、Ccrが50-80mL/minの症例では通常投与量から一段階減量で開始することとしていたが、本用法・用量において有効性が検証され、新たな特記すべき有害事象も認められていないことから要望する用法・用量の妥当性が示されたと考える。

< 臨床的位置づけについて >

ホルモン受容体陽性HER2陰性のいわゆるルミナルタイプの乳癌は再発リスクに応じて術後補助療法の適応が異なる。再発低リスク症例に対しては術後経過観察もしくは内分泌療法単独、再発中間リスク又は高リスクの症例には内分泌療法を基本として化学療法の追加が検討されるが、再発中間リスクの症例に対しては化学療法を追加すべきか否かの判断が難しく、また、再発高リスクの症例では多剤併用静注化学療法により一定の予後改善が得られるものの、ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌ではその効果は限定的とされてきた。この状況は2021年現在においても大きく変わっておらず、未解決の課題となっているのが現状である（文献12, 13, 14, 15）。

一方、わが国においては、これまで早期乳癌患者に対してS-1の先行薬であるテガフル・ウラシル(UFT)の術後補助療法に関する臨床試験が複数行われ、UFTはER陽性乳癌に対して内分泌療法との同時併用により、再発抑制効果が得られる可能性が高いことが示唆されていた（文献16, 17, 18, 19, 20）。

このような状況にあってホルモン受容体陽性HER2陰性の術後乳癌を対象としたPOTENT試験において腋窩リンパ節転移陰性例を含む再発中間リスク以上^{注)}の乳癌患者に対する内分泌療法と1年間同時併用するS-1の術後補助化学療法は、主要評価項目である浸潤性病変のない生存(iDFS)において内分泌療法単独に対し優越性を示した。本試験の対象症例は、リンパ節転移陰性の中間リスクの症例からリンパ節転移陽性の症例までが対象であり、再発リスクに応じ、前治療で薬物療法が実施されな

った症例から術前・術後の化学療法を含む薬物療法が実施された症例まで広範な対象が含まれていたが、その有効性は年齢、腋窩リンパ節転移の有無、周術期の化学療法の有無、術前内分泌療法の有無、Ki-67 発現によらず一貫性が認められた。有害事象も管理可能であり、経口剤であることや安価な薬剤コスト等も考慮すると、多くの早期乳癌患者に対して利益をもたらし得る治療法として位置づけることが可能と考えられる。

なお、S-1 と同様フッ化ピリミジン経口剤であるカペシタビンにおいて、アントラサイクリン系、タキサン系による術前化学療法を施行し、根治手術後に浸潤癌遺残を原発巣もしくは腋窩リンパ節に認めた HER2 陰性症例を対象とし、カペシタビン術後 6 ヶ月間投与の有用性を検証した CREATE-X 試験でも、主要評価項目である無病生存期間 (DFS) において有意な改善が示されているが、本試験で認められた効果はトリプルネガティブ (ER 陰性、PgR 陰性、HER2 陰性) 乳癌でより顕著であり (HR 0.58 (0.39-0.87))、部分集団としてのホルモン受容体陽性乳癌ではその効果は限定的 (HR 0.81 (0.55-1.17)) であったことから、POTENT 試験における S-1 とは臨床上の位置づけが異なると考えられる (文献 21)。

また、最近、POTENT 試験と同様に、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性で腋窩リンパ節転移陽性のルミナルタイプ乳癌に対して術後内分泌療法に CDK4/6 阻害剤アベマシクリブを同時併用した monarchE 試験においてアベマシクリブの併用が主要評価項目である iDFS において有効であることが示されたが (文献 22)、monarchE 試験では腋窩リンパ節転移陽性例のみを対象としていること、内分泌療法と併用するアベマシクリブ投与は 2 年間にわたり行われること、有害事象のプロファイルが POTENT 試験における S-1 とは異なっていることなどから、S-1/内分泌療法併用療法とアベマシクリブ/内分泌療法併用療法の両治療法が今後臨床応用された場合にも、腋窩リンパ節転移の状態、再発リスク、有害事象の管理、治療コスト、及び患者の希望等の点からその位置づけは相互に排他的なものではなく適切に使い分けが可能なものと考えられる。

注) POTENT 試験における「再発中間リスク以上」の定義について

本試験の対象は ER 陽性、HER2 陰性で stage I~IIIB の浸潤性乳癌根治手術施行例であるが、試験実施計画書において前治療の内容ごとに試験に組み入れ可能な「再発中間リスク以上」の対象が規定されていた。いずれも日常臨床において検索可能な臨床病理学的因子と増殖マーカーに基づいている (OncotypeDx は保険適応外)。

1) 術後化学療法を実施した症例、又は術前・術後の薬物療法を実施していない症例

手術標本の組織学的検索により腋窩リンパ節転移陽性又は腋窩リンパ節転移陰性の場合には以下のいずれかを満たす症例 (浸潤径 3cm 以上、組織学的 Grade 3、明らかな脈管侵襲を認める、組織学的 Grade 2 かつ浸潤径 2cm 以上 3cm 未満、組織学的

IVS-24

Grade 2 又は浸潤径 2cm 以上 3cm 未満のどちらか一方のみ満たす場合は中央判定にて増殖マーカー高値 (Ki-67 14%以上 : Ki-67 30%以上は適格、Ki-67 14-30%未満の場合は Oncotype DX を測定し*、recurrence score (RS) 18 以上)

*実際にこの条件に合致し Oncotype DX の測定が行われたのは全体の 1%未満であった

2) 術前化学療法を実施した症例

術前化学療法の結果、原発巣又はリンパ節に残存腫瘍が認められる症例および術前化学療法実施前の細胞診または生検で腋窩リンパ節転移が陽性の症例

3) 術前内分泌療法を実施した症例

手術標本の組織学的検索により 1) の基準に合致する症例及び術前内分泌療法実施前の細胞診または生検で腋窩リンパ節転移が陽性の症例

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) なし

今回要望に係わる「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」は検証的な臨床第Ⅲ相試験であり、本試験をもって術後内分泌療法に対する S-1 上乗せの優越性が示されたことから同様の試験の実施は倫理的な観点からも困難であり、今後新たに実施が必要な試験はないと考えられる。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

岩田広治 愛知県がんセンター乳腺科 052-762-6111

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Toi M, Imoto S, Ishida T, et al. Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for oestrogen receptor-positive, HER2-negative, primary breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jan; 22(1):74-84.

2) Saeki T, Takashima S, Sano M et al. A phase II study of S-1 in patients with metastatic breast cancer--a Japanese trial by the S-1 Cooperative Study Group, Breast Cancer Working Group. *Breast Cancer* 2004; 11(2):194-202.

3) 佐伯俊昭、高嶋成光、佐藤康幸、佐野宗明. 転移性乳癌患者を対象とした Taxane 系抗悪性腫瘍剤無効例に対する S-1 後期臨床第 2 相試験. 第 12 回日本乳癌学会総会抄録集 2004:145, 演題番号 O-021.

4) Yamamoto D, Iwase S, Tsubota Y et al, Randomized study of orally administered fluorinated pyrimidines (capecitabine versus S-1) in women with metastatic or recurrent breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network 05 Trial. *Cancer Chemother*

Pharmacol, 2015; 75:1183–1189.

5) Takashima T, Mukai H, Hara F et al. Taxanes versus S-1 as the first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (SELECT BC): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 90–98.

6) Nishimura N, Mukai H, Uemura Y et al. Evaluation of oral S-1 as a first-line chemotherapy for metastatic HER2 negative breast cancer: An analysis of two randomized phase III studies (SELECT BC-CONFIRM and SELECT BC). *J Clin Oncol* 2019; 37 (15_suppl): 1083.

7) Hirata K, Horikoshi N, Aiba K, et al. Pharmacokinetic Study of S-1, a Novel Oral Fluorouracil Antitumor Drug. *Clin Cancer Res* 1999; 5(8):2000-5.

8) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357:1810-20.

9) Tsukuda M, Kida A, Fujii M et al. Randomized scheduling feasibility study of S-1 for adjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:884 – 889.

10) ティーエスワン配合カプセル T20/T25・ティーエスワン配合顆粒 T20/T25 および ティーエスワン配合 OD錠 T20/T25 添付文書.

11) Shigekawa T, Osaki A, Sekine H et al. Safety and feasibility of adjuvant chemotherapy with S-1 in Japanese breast cancer patients after primary systemic chemotherapy: a feasibility study. *BMC Cancer* 2015; 15:253.

12) Hayes DF, Thor AD, Dressler LG et al. HER2 and Response to Paclitaxel in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1496-506.

13) Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-21.

14) Poggio F, Ceppi M, Lambertini M et al. Concurrent versus sequential adjuvant chemo-endocrine therapy in hormone-receptor positive early stage breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2017; 33:104-108.

15) Andre F, Ismaila N, Henry NL et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update—Integration of Results From TAILORx. *J Clin Oncol* 2019; 37:1956-1964.

16) Kasumi F, Yoshimoto M, Uchino J et al. Meta-Analysis of Five Studies on Tegafur plus Uracil (UFT) as Post-Operative Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Oncology* 2003;64:146–153.

17) Noguchi S, Koyama H, Uchino J et al. Postoperative Adjuvant Therapy With Tamoxifen, Tegafur Plus Uracil, or Both in Women With Node-Negative Breast Cancer: A Pooled Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:2172-2184.

18) Park Y, Okamura K, Mitsuyama S et al. Uracil-tegafur and tamoxifen vs cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, and tamoxifen in post-operative adjuvant therapy for stage I, II, or IIIA lymph node-positive breast cancer: a comparative study. *Br J*

IVS-24

Cancer 2009;101, 598 – 604.

19) Watanabe T, Sano M, Takashima S et al. Oral Uracil and Tegafur Compared With Classic Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil As Postoperative Chemotherapy in Patients With Node-Negative, High-Risk Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Study for Breast Cancer 01 Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:1368-1374.

20) Ohashi Y, Watanabe T, Sano M et al. Efficacy of oral tegafur-uracil (UFT) as adjuvant therapy as compared with classical cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) in early breast cancer: a pooled analysis of two randomized controlled trials (N·SAS-BC 01 trial and CUBC trial). *Breast Cancer Res Treat* (2010) 119:633–641.

21) Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-59.

22) Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-3998.