

審査報告書

令和5年8月7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нта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] 令和4年11月21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 (6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請
- [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、以下に係る内容については、医学薬学上公知であると判断する。

- 本品目の胃癌、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、膵癌及び胆道癌に対する本承認申請に係る用法・用量(下表)

胃癌	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1回 40～60 mg を 1日 2回、21日間経口投与後 14日間休薬 ・ 1回 40～60 mg を 1日 2回、14日間経口投与後 7日間休薬
結腸・直腸癌	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1回 40～60 mg を 1日 2回、14日間経口投与後 7日間休薬 ・ 1回 40～60 mg を 1日 2回、14日間経口投与後 14日間休薬
非小細胞肺癌	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1回 40～60 mg を 1日 2回、21日間経口投与後 14日間休薬 ・ 1回 40～60 mg を 1日 2回、14日間経口投与後 7日間休薬
膵癌	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1回 40～60 mg を 1日 2回、14日間経口投与後 7日間休薬
胆道癌	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1回 40～60 mg を 1日 2回、7日間経口投与後 7日間休薬 ・ 1日 60～100 mg を 1日 2回に分割して 14日間経口投与後 7日間休薬

*：用量は、テガフルール相当量

- ・ 結腸・直腸癌、膵癌及び胆道癌の術後補助療法における本品目の臨床的有用性
- ・ 非小細胞肺癌に対する本品目の単独投与の臨床的有用性
- ・ 化学療法歴のない手術不能又は再発乳癌に対する本品目の臨床的有用性

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

(本承認申請では変更なし、二重線部は本承認申請後の令和4年11月24日付けで変更)

[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〉

胃癌にはA法、B法又はC法、結腸・直腸癌にはA法、C法又はD法、頭頸部癌にはA法、非小細胞肺癌にはA法、B法又はC法、手術不能又は再発乳癌にはA法、膵癌にはA法又はC法、胆道癌にはA法、E法又はF法を使用する。

A法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表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コースととして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。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。

B法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、21日間連日経口投与し、その後14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。

C法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、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コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

D法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、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14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。

E法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、7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。

A法～E法における初回投与量（1回量）

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

F法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、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コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

F法における初回投与量（1回量）

体表面積	初回基準量（テガフル相当量）
1.25 m ² 未満	朝 40 mg/回、夕 20 mg/回
1.25 m ² 以上 1.5 m ² 未満	40 mg/回
1.5 m ² 以上	50 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コースタームとして最長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 ² 未満	40 mg/回
1.25 m ² 以上 1.5 m ² 未満	50 mg/回
1.5 m ² 以上	60 mg/回

（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の令和4年11月24日付けで変更）

審査報告(1)

令和5年6月26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]	令和4年11月21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、膀胱癌、胆道癌 <p style="text-align: right;">(変更なし)</p>
[申請時の用法・用量]	<u>胃癌には A 法を使用し、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には B 法又は C 法を使用する。結腸・直腸癌には A 法を使用し、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には A 法、C 法又は D 法を使用する。頭頸部癌には A 法を使用する。非小細胞肺癌には A 法を使用し、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には B 法又は C 法を使用する。手術不能又は再発乳癌には A 法を使用する。膀胱癌には A 法を使用し、膀胱癌における術前化学療法として他の抗悪性腫瘍剤 (ゲムシタビン) と併用する場合には C 法を使用する。胆道癌には A 法を使用し、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には C 法 (ゲムシタビン) 又は E 法 (ゲムシタビン及びシスプラチン) を使用する。</u> <u>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、A ~E 法の投与スケジュールに従って投与する。</u> 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 ケ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 ² 未満	40 mg/回
1.25 m ² 以上～1.5 m ² 未満	50 mg/回
1.5 m ² 以上	60 mg/回

A 法：初回投与量（1 回量）を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 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増減する。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。

B 法：初回投与量（1 回量）を朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。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、患者の状態により適宜減量する。

C 法：初回投与量（1 回量）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 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。

D 法：初回投与量（1 回量）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 14 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。

E 法：初回投与量（1 回量）を朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、7 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。

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。

（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	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5

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	5
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	5
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	29
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	29

[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」、⑧本申請後の 2022 年 11 月に「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」を効能・効果として承認されている。

なお、以下の記載において、本剤の投与量はテガフル相当量を示す。

1.2 開発の経緯等

本邦において、本剤は胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、NSCLC、手術不能又は再発乳癌、膵癌及び胆道癌に対して、体表面積に応じて本剤 1 回 40～60 mg を BID で 28 日間経口投与後、14 日間休薬する用法・用法にて承認されている。

今般、申請者により、国内外の診療ガイドライン、教科書、公表論文等を根拠として、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号・医薬審第 104 号）に基づき、新たな臨床試験を実施することなく、①胃癌、②結腸・直腸癌、③NSCLC、④膵癌及び⑤胆道癌に対してそれぞれ以下の用法・用量を追加する申請が行われた。

- ① 本剤 1 回 40～60 mg を BID で 21 日間経口投与後 14 日間休薬及び本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬
- ② 本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬及び本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 14 日間休薬
- ③ 本剤 1 回 40～60 mg を BID で 21 日間経口投与後 14 日間休薬及び本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬
- ④ 本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬
- ⑤ 本剤 1 回 40～60 mg を BID で 7 日間経口投与後 7 日間休薬及び本剤 1 日 60～100 mg を 1 日 2 回に分割¹⁾して 14 日間経口投与後 7 日間休薬

なお、EU では、本剤は①胃癌及び②結腸・直腸癌に係る効能・効果について、それぞれ以下の用法・用量で承認されている。

¹⁾ 申請時には上記④と同一の用法・用量が設定されていたものの、本申請後に申請者より変更する旨が説明された。

- ① The recommended standard dose of Teysuno when administered in combination with cisplatin is 25 mg/m² (expressed as tegafur content) twice daily, morning and evening, for 21 consecutive days followed by 7 days rest (1 treatment cycle). This treatment cycle is repeated every 4 weeks.
- ② The proposed dose in mCRC for monotherapy is 30 mg/m² b.i.d. days 1-14 with a one-week pause (\pm bevacizumab 7.5 mg/kg on day 1). For combination therapy (with oxaliplatin or irinotecan), 25 mg/m² b.i.d. d1-14 followed by one-week pause is recommended.

また、申請者は、添付文書の効能・効果に関連する注意の項における以下の注意喚起について、公表論文、国内外の診療ガイドライン等を根拠として本申請において削除する旨を説明している。

- 結腸・直腸癌、膵癌及び胆道癌：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。
- NSCLC：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：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。

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。

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」及び「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。

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

本申請において、評価資料の提出はなく、本剤に追加する用法・用量等が医学薬学上公知であることを示すために、参考資料として、申請者が実施した国内外の診療ガイドライン、公表論文等を用いたエビデンス調査結果が提出された。

7.1 胃癌に係るエビデンス調査

7.1.1 公表論文

胃癌について、申請者が本申請に関連すると判断した 10 報の公表論文が提出され、概要は表 1 のとおりであった。

- 本剤 1 回 40～60 mg を BID で 21 日間経口投与後 14 日間休薬に係る用法・用量の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（文献番号 1～3）
- 本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬に係る用法・用量の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（文献番号 3～10）

表 1 胃癌に対する本剤の有効性及び安全性が検討された公表論文

文献番号	標題	公表論文	対象患者	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果
1	S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial	Lancet Oncol 2008; 9: 215-21	化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	298 ①148 ②150	①5 週間を 1 サイクルとして、体表面積に応じて本剤 1 回 40～60 mg を BID で 21 日間連続経口投与後 14 日間休薬、及び第 8 日目に CDDP 60 mg/m ² を静脈内投与 ②6 週間を 1 サイクルとして、体表面積に応じて本剤 1 回 40～60 mg を BID で 28 日間連続経口投与後 14 日間休薬	OS : ハザード比*1 [95%CI] : 0.77 [0.61, 0.98]
2	Five-weekly S-1 plus cisplatin therapy combined with trastuzumab therapy in HER2-positive gastric cancer: a phase II trial and biomarker study (WJOG7212G)	Gastric Cancer 2018; 21: 84-95	化学療法歴のない HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	44	Tmab (初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg) を Q3W で静脈内投与との併用で、5 週間を 1 サイクルとして、体表面積に応じて本剤 1 回 40～60 mg を BID で 21 日間連続経口投与後 14 日間休薬、及び第 8 日目に CDDP 60 mg/m ² を静脈内投与	奏効率 : 61.4%
3	Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer	Ann Oncol 2015; 26: 141-8	化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	642 ①318 ②324	①3 週間を 1 サイクルとして、体表面積に応じて本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間連続経口投与後 7 日間休薬、及び第 1 日目に L-OHP 100 mg/m ² を静脈内投与 ②5 週間を 1 サイクルとして、体表面積に応じて本剤 1 回 40～60 mg を BID で 21 日間連続経口投与後 14 日間休薬、及び第 8 日目に CDDP 60 mg/m ² を静脈内投与	PFS : ハザード比*1 [95%CI] : 1.004 [0.840, 1.199] 非劣性マージン : 1.30
4	Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1)	Br J Cancer 2014; 110: 1163-8	化学療法歴のない HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	53	3 週間を 1 サイクルとして、体表面積に応じて本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間連続経口投与後 7 日間休薬、並びに第 1 日目に CDDP 60 mg/m ² 及び Tmab (初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg) を静脈内投与	奏効率 : 68%
5	Multicenter phase II study of trastuzumab with S-1 plus oxaliplatin for chemotherapy-naïve, HER2-positive advanced gastric cancer	Gastric Cancer 2019; 22: 1238-46	化学療法歴のない HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	75	3 週間を 1 サイクルとして、体表面積に応じて本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間連続経口投与後 7 日間休薬、並びに第 1 日目に L-OHP 130 mg/m ² 及び Tmab (初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg) を静脈内投与	奏効率 : 70.7%

文献番号	標題	公表論文	対象患者	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果
6	Multicenter phase II study of SOX plus trastuzumab for patients with HER2 ⁺ metastatic or recurrent gastric cancer: KSCC/HGCSG/CCOG/PerSeUS 1501B	Cancer Chemother Pharmacol 2020; 85: 217-23	化学療法歴のないHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	39	3週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで14日間連続経口投与後7日間休薬、並びに第1日目にL-OHP 130 mg/m ² 及びTmab（初回8 mg/kg、2回目以降6 mg/kg）を静脈内投与	奏効率： 82.1%
7	Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START)	J Cancer Res Clin Oncol 2014; 140: 319-28	化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	635 ①314 ②321	①3週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで14日間連続経口投与後7日間休薬、及び第1日目にDTX 40 mg/m ² を静脈内投与 ②6週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで28日間連続経口投与後14日間休薬	OS： ハザード比*1 [95%CI]： 0.837 [0.711, 0.985]
8	A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial	Ann Oncol 2021; 32: 368-74	pStage II又はIIIの胃癌の術後患者	546 ①182 ②181 ③183	①6週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで28日間連続経口投与後14日間休薬（最大8サイクル） ②3週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで14日間連続経口投与後7日間休薬、及び第1日目にL-OHP 130 mg/m ² を静脈内投与（最大8サイクル） ③放射線療法との併用で、3週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで14日間連続経口投与後7日間休薬、及び第1日目にL-OHP 130 mg/m ² を静脈内投与（最大6サイクル）*2	DFS： ハザード比*3 [95%CI]： 0.693 [0.409, 0.987]
9	Phase II study of adjuvant chemotherapy of S-1 plus oxaliplatin for patients with stage III gastric cancer after D2 gastrectomy	Gastric Cancer 2017; 20: 175-81	pStage IIIの胃癌の術後患者	62	3週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで14日間連続経口投与後7日間休薬、及び第2~8サイクルの第1日目にL-OHP 100 mg/m ² を静脈内投与（最大8サイクル）	治療完遂率： 74.2%
10	Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial	J Clin Oncol 2019; 37: 1296-304	pStage IIIの胃癌の術後患者	913 ①454 ②459	①第7サイクルまでは3週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで14日間連続経口投与後7日間休薬、及び第2~7サイクルの第1日目にDTX 40 mg/m ² を静脈内投与、第8サイクル以降は6週間を1サイクルとして、本剤1回40~60mgをBIDで28日間連続経口投与後14日間休薬（最大1年間） ②6週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで28日間連続経口投与後14日間休薬（最大1年間）	RFS： ハザード比*1 [99.99%CI]： 0.632 [0.400, 0.998]

*1：②に対する①の比、*2：2サイクルのSOX投与後に、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで5週間放射線療法と併用した後、最大4サイクルのSOX投与が行われた、*3：①に対する②の比

また、上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- Lancet Oncol 2008; 9: 215-21: 組入れ後90日以内の死亡は本剤/CDDP群で10/148例、本剤群で14/150例に認められたが、いずれも試験治療との因果関係は否定された。

- Gastric Cancer 2018; 21: 84-95 : 試験治療中に突然死²⁾ 1例が認められ、試験治療との因果関係は否定されなかった。
- Ann Oncol 2015; 26: 141-8 : 治療に関連する死亡は本剤/CDDP 群で 8 例、SOX 群で 4 例に認められた。
- Br J Cancer 2014; 110: 1163-8 : 試験治療中に治療に関連する骨髄抑制による死亡 1 例が認められた。
- J Cancer Res Clin Oncol 2014; 140: 319-28 : 本剤/DTX 群で好中球減少及び血小板減少による死亡各 1 例が認められ、いずれも治療との因果関係は否定されなかった。
- Ann Oncol 2021; 32: 368-74 : 試験治療中又は試験治療終了後 30 日以内に本剤単独投与群で疾患進行及び心停止による死亡各 1 例及び SOX と放射線療法との併用群で疾患進行及び交通事故による死亡各 1 例が認められた。
- J Clin Oncol 2019; 37: 1296-304 : 本剤単独投与群で呼吸不全による死亡 1 例が認められ、治療との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 診療ガイドライン及び教科書

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、胃癌に対する本剤 1 回 40~60 mg を BID で 21 日間経口投与後 14 日間休薬又は 14 日間経口投与後 7 日間休薬に係る記載は、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（胃癌）（2021 年版） :
 - 本剤/CDDP 投与は、HER2 陰性の治癒切除不能進行・再発胃癌に対する一次治療として最も推奨される。
 - 本剤/CDDP/Tmab 投与は、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌の一次治療として推奨される。
 - SOX 投与は、HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌の一次治療として推奨される。また、pStage II 又は III の胃癌の術後患者を対象とした第 III 相試験の結果、本剤単独投与と比較して DFS を有意に延長したことが報告されている。
 - 本剤/DTX 投与は、HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として、白金系抗悪性腫瘍剤の併用が適応とならない場合等、条件付きで推奨される。また、pStage III の治癒切除術後の胃癌患者に対しては、本剤/DTX 投与が推奨される。
 - SOX/Tmab 投与は、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌の一次治療として推奨される。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学（改訂第 6 版、日本臨床腫瘍学会編、2021 年） :
 - 本剤/CDDP 投与は、HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として、本邦における標準的治療である。本剤/CDDP 投与における本剤の用法・用量は、本剤 1 回 40~60 mg を BID³⁾ で 21 日間経口投与後 14 日間休薬である。

²⁾ 死亡の原因は特定されなかった。

³⁾ 原文においては、1 日の投与量として記載されている。

- 本剤/CDDP/Tmab 投与は、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として推奨される。本剤/CDDP/Tmab 投与における本剤の用法・用量は、本剤 1 回 40～60 mg を BID³⁾ で 21 日間経口投与後 14 日間休薬又は 14 日間経口投与後 7 日間休薬である。
- SOX 投与は、HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として推奨される。SOX 投与における本剤の用法・用量は、本剤 1 回 40～60 mg を BID³⁾ で 14 日間経口投与後 7 日間休薬である。
- 本剤/DTX 投与は、HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して条件付きで推奨される。また、本剤/DTX 投与は、pStageIII の胃癌の術後補助療法として推奨される。術後補助療法としての本剤/DTX 投与における本剤の用法・用量は、本剤 1 回 40～60 mg を BID³⁾ で 14 日間経口投与後 7 日間休薬、投与期間は手術から 1 年間である。
- SOX/Tmab 投与は、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する一次治療として条件付きで推奨される。

7.2 結腸・直腸癌に係るエビデンス調査

7.2.1 公表論文

結腸・直腸癌について、申請者が本申請に関連すると判断した 5 報⁴⁾ の公表論文が提出され、概要は表 2 のとおりであった。

- 本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬に係る用法・用量の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（文献番号 11 及び 12）
- 本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 14 日間休薬に係る用法・用量の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（文献番号 12 及び 13）
- 結腸癌及び直腸癌における術後補助療法に係る本剤の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（文献番号 14 及び 15）

表 2 結腸・直腸癌に対する本剤の有効性及び安全性が検討された公表論文

文献番号	標題	公表論文	対象患者	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果
11	Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial	Lancet Oncol 2013; 14: 1278-86	化学療法歴のない治癒切除不能な結腸・直腸癌患者	511 ①256 ②255	①3 週間を 1 サイクルとして、体表面積に応じて本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間連続経口投与後 7 日間休薬、並びに第 1 日目に L-OHP 130 mg/m ² 及び BV 7.5 mg/kg を静脈内投与 ②mFOLFOX6 との併用で、BV 5 mg/kg を Q2W で静脈内投与	PFS : ハザード比*1 [95%CI] : 1.04 [0.86, 1.27] 非劣性マージン : 1.33

⁴⁾ これらの他に、BV との併用における本剤 1 回 40～60 mg を BID で 28 日間経口投与後 14 日間休薬に係る用法・用量の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（Eur J Cancer 2015; 51: 935-41）が提出された。

文献番号	標題	公表論文	対象患者	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果
12	S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLORE): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial	Ann Oncol 2018; 29: 624-31	化学療法歴のない治癒切除不能な結腸・直腸癌患者	484 ①241 ②243	①3週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで14日間連続経口投与後7日間休薬、並びに第1日目にCPT-11 150mg/m ² 及びBV 7.5mg/kgを静脈内投与、又は4週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで14日間連続経口投与後14日間休薬、並びに第1及び15日目にCPT-11 100mg/m ² 及びBV 5mg/kgを静脈内投与 ②mFOLFOX6との併用で、BV 5mg/kgをQ2Wで静脈内投与、又はCAPOXとの併用で、BV 7.5mg/kgをQ3Wで静脈内投与	PFS : ハザード比*1 [95%CI] : 0.84 [0.70, 1.02] 非劣性マージン : 1.25
13	Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 noninferiority study (FIRIS study)	Lancet Oncol 2010; 11: 853-60	化学療法歴のある治癒切除不能な結腸・直腸癌患者	426 ①213 ②213	①4週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで14日間連続経口投与後14日間休薬、及び第1及び15日目にCPT-11 125mg/m ² を静脈内投与 ②FOLFIRI	PFS : ハザード比*1 [95%CI] : 1.077 [0.879, 1.319] 非劣性マージン : 1.333
14	S-1 as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a randomized phase III study (ACTS-CC trial)	Ann Oncol 2014; 25: 1743-9*2	Stage IIIの結腸癌の術後患者	1518 ①758 ②760	①6週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで28日間連続経口投与後14日間休薬(最大4サイクル) ②5週間を1サイクルとして、体表面積に応じてテガフル・ウラシル配合剤1回100~200mg(テガフル相当量)及びLV1回25mgをTIDで28日間連続経口投与後7日間休薬(最大5サイクル)	DFS : ハザード比*1 [95%CI] : 0.85 [0.70, 1.03] 非劣性マージン : 1.29
15	A randomized phase III trial comparing S-1 versus UFT as adjuvant chemotherapy for stage II/III rectal cancer (JFMC35-C1: ACTS-RC)	Ann Oncol 2016; 27: 1266-72	Stage II又はIIIの直腸癌の術後患者	959 ①479 ②480	①6週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで28日間連続経口投与後14日間休薬(最大1年間) ②1週間を1サイクルとして、体表面積に応じてテガフル・ウラシル配合剤1回250~300mg(テガフル相当量)をBIDで連続5日間経口投与後2日間休薬(最大1年間)	RFS : ハザード比*1 [95%CI] : 0.77 [0.63, 0.96]

*1 : ②に対する①の比、*2 : 安全性の結果については、Br J Cancer 2012; 106: 1268-73において報告されている

表3 各公表論文において記載されていた抗悪性腫瘍剤の併用療法に関する用法・用量の一覧

	用法・用量
CAPOX	3週間を1サイクルとして、第1日目にL-OHP 130mg/m ² を静脈内投与、及び第1日目の夕方~15日目の朝までカペシタビン 1,000mg/m ² をBIDで経口投与
mFOLFOX6	2週間を1サイクルとして、第1日目にL-OHP 85mg/m ² 及びL-LV 200mg/m ² を静脈内投与、並びに5-FU 400mg/m ² を急速静脈内投与した後、5-FU 2,400mg/m ² を持続静脈内投与
FOLFIRI	2週間を1サイクルとして、第1日目にL-LV 200mg/m ² 及びCPT-11 150mg/m ² を静脈内投与、並びに5-FU 400mg/m ² を急速静脈内投与した後、5-FU 2,400mg/m ² を持続静脈内投与

上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- Lancet Oncol 2013; 14: 1278-86 : 治療に関連する死亡は SOX/BV 群で 4 例、FOLFOX/BV 群で 3 例に認められた。
- Ann Oncol 2018; 29: 624-31 : 治療に関連する死亡は本剤/CPT-11/BV 群で 4 例、CAPOX/BV 群で 1 例に認められた。
- Lancet Oncol 2010; 11: 853-60 : 治療終了後 28 日以内に、FOLFIRI 群においてショックによる死亡 1 例が認められ、治療との因果関係は否定されなかった。
- Br J Cancer 2012; 106: 1268-73 : テガフル・ウラシル/LV 群で下痢/脱水/代謝性アシドーシス/急性呼吸促迫症候群による死亡及び術後腸閉塞に伴う誤嚥性肺炎による死亡各 1 例が認められ、治療との因果関係は否定されなかった。

7.2.2 診療ガイドライン及び教科書

7.2.2.1 結腸・直腸癌に対する本剤 14 日間経口投与後 7 日間休薬又は 14 日間休薬に係る用法・用量について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、結腸・直腸癌に対する本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬に係る記載は、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（結腸・直腸癌）（2022 年版） :
 - SOX/BV 投与は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の一次治療及び一次治療で CPT-11 を含むレジメンに不応又は不耐となった場合の二次治療として推奨される。
 - 本剤/CPT-11/BV 投与は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の一次治療及び一次治療で L-OHP を含むレジメンに不応又は不耐となった場合の二次治療として推奨される。
- Pan-Asia ESMO コンセンサスガイドライン（結腸・直腸癌）（Ann Oncol 2018; 29: 44-70） :
 - SOX/BV 投与は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の一次治療及び二次治療の一つとして推奨される。SOX/BV 投与における本剤の用法・用量は、本剤 1 回 40～60 mg⁵⁾ を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬である。
 - 本剤/CPT-11/BV 投与は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の一次治療及び二次治療の一つとして推奨される。本剤/CPT-11/BV 投与における本剤の用法・用量は、本剤 1 回 40～60 mg⁶⁾ を BID で 14 日間経口投与後 7 日間又は 14 日間休薬である。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学（改訂第 6 版、日本臨床腫瘍学会編、2021 年） :
 - SOX/BV 投与は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する一次治療における標準治療である。また、SOX/BV 投与は、CPT-11 を含む一次治療後の二次治療における選択肢である。SOX/BV 投与における本剤の用法・用量は、本剤 1 回 40～60 mg を BID³⁾ で 14 日間経口投与後 7 日間休薬である。
 - 本剤/CPT-11/BV 投与は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する一次治療における標準治療である。

⁵⁾ 原文においては、1 回 40 mg/m² と記載されている。

⁶⁾ 原文においては、1 回 40～60 mg/m² と記載されている。

- 本剤/CPT-11 投与は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する二次治療の選択肢となり得る。

7.2.2.2 結腸・直腸癌における術後補助療法としての本剤投与について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、結腸・直腸癌における術後補助療法としての本剤投与に係る記載は、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（結腸・直腸癌）（2022年版）：
6カ月間の本剤単独投与は、結腸・直腸癌における術後補助療法の治療選択肢の一つである。なお、直腸癌を対象とした術後補助療法はエビデンスが少ないものの、抗悪性腫瘍剤の効果は結腸癌と大きく異ならないと考えられることから、結腸癌のエビデンスも参考にして実施する。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学（改訂第6版、日本臨床腫瘍学会編、2021年）：
本剤単独投与は、StageⅢの結腸・直腸癌の術後補助療法治療選択肢の一つとしてガイドラインに掲載されている。

7.3 NSCLCに係るエビデンス調査

7.3.1 公表論文

NSCLCについて、申請者が本申請に関連すると判断した3報の公表論文が提出され、概要は表4のとおりであった。

- 本剤1回40～60mgをBIDで21日間経口投与後14日間休薬に係る用法・用量の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（文献番号16）
- 本剤1回40～60mgをBIDで14日間経口投与後7日間休薬に係る用法・用量の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（文献番号17）
- 切除不能な進行・再発のNSCLCに対する本剤単独投与の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（文献番号18）

表4 NSCLCに対する本剤の有効性及び安全性が検討された公表論文

文献番号	標題	公表論文	対象患者	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果
16	A randomized phase III trial of oral S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: TCOG0701 CATS trial	Ann Oncol 2015; 26: 1401-8	化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者	596 ①301 ②295	①5週間を1サイクルとして、本剤1回40～60mgをBIDで21日間連続経口投与後14日間休薬 ^{*1} 、及び第8日目にCDDP 60 mg/m ² を静脈内投与 ②DTX 60 mg/m ² 及びCDDP 80 mg/m ² をQ3W又はQ4Wで静脈内投与	OS： ハザード比 ^{*2} [96.4%CI]： 1.013 [0.837, 1.227] 非劣性マージン： 1.322

文献番号	標題	公表論文	対象患者	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果
17	Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a West Japan Oncology Group study	J Clin Oncol 2010; 28: 5240-6	化学療法歴のない切除不能又は進行・再発の NSCLC患者	563 ①282 ②281	①3週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40～60 mg ^{*3} を BID で14日間連続経口投与後7日間休薬、及び第1日目に CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量を静脈内投与 ②PTX 200 mg/m ² 及び CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量を Q3W で静脈内投与	OS : ハザード比 ^{*2} [99.2%CI] : 0.928 [0.671, 1.283] 非劣性マージン : 1.33
18	Randomized controlled trial of S-1 versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (East Asia S-1 Trial in Lung Cancer)	Ann Oncol 2017; 28: 2698-706	白金系抗悪性腫瘍剤を含む1レジメン以上の化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC患者	1147 ①577 ②570	①6週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40～60 mg を BID で28日間連続経口投与後14日間休薬 ②DTX 60 又は 75 mg/m ² を Q3W で静脈内投与	OS : ハザード比 ^{*2} [95%CI] : 0.945 [0.833, 1.073] 非劣性マージン : 1.2

*1 : 休薬7日後の検査において安全性に問題がないことが確認された場合は、休薬を7日間まで短縮することが可能とされた、*2 : ②に対する①の比、*3 : 原文においては 40 mg/m² と記載されている

上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- Ann Oncol 2015; 26: 1401-8 : 治療に関連する死亡は本剤/CDDP 群で1例認められ、死因は嘔吐による窒息であった。
- J Clin Oncol 2010; 28: 5240-6 : 治療に関連する死亡は本剤/CBDCA 群及び PTX/CBDCA 群で各1例認められ、死因は本剤/CBDCA 群で胃腸出血、PTX/CBDCA 群で発熱性好中球減少症/肺炎であった。
- Ann Oncol 2017; 28: 2698-706 : 治療に関連する死亡は本剤群で1例及び DTX 群で2例認められ、死因は本剤群で循環血液量減少性ショック、DTX 群で播種性血管内凝固及びイレウスであった。

7.3.2 診療ガイドライン及び教科書

7.3.2.1 NSCLC に対する本剤の 21 日間経口投与後 14 日間休薬に係る用法・用量について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、NSCLC に対する本剤1回40～60 mg を BID で21日間経口投与後14日間休薬に係る記載は、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（肺癌）（2021年版） :
本剤/CDDP 投与は、ドライバー遺伝子変異/転座陰性、PD-L1 TPS 50%未滿又は不明の PS 0～1、かつ75歳未滿の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として推奨される。本剤/CDDP 投与における本剤の用法・用量は、本剤1回40～60 mg⁵⁾ を BID で21日間経口投与後7日間又は14日間休薬である。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学（改訂第6版、日本臨床腫瘍学会編、2021年） :

本剤/CDDP 投与は、主に 75 歳以下の全身状態が良好である切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として推奨される。本剤/CDDP 投与における本剤の用法・用量は、本剤 1 回 40～60 mg を BID⁷⁾ で 21 日間経口投与後 7 日間又は 14 日間休薬である。

7.3.2.2 NSCLC に対する本剤の 14 日間経口投与後 7 日間休薬に係る用法・用量について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、非小細胞肺癌に対する本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬に係る記載は、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（肺癌）（2021 年版）：
本剤/CBDCA 投与は、ドライバー遺伝子変異/転座陰性、PD-L1 TPS 50%未満又は不明の PS 0～1、かつ 75 歳未満の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として推奨される。本剤/CBDCA 投与における本剤の用法・用量は、本剤 1 回 40～60 mg⁵⁾ を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬である。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学（改訂第 6 版、日本臨床腫瘍学会編、2021 年）：
本剤/CBDCA 投与は、主に 75 歳以下の全身状態が良好である切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として推奨される。本剤/CBDCA 投与における本剤の用法・用量は、本剤 1 回 40～60 mg を BID⁷⁾ で 14 日間経口投与後 7 日間休薬である。

7.3.2.3 NSCLC に対する本剤単独投与について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、非小細胞肺癌に対する本剤単独投与に係る記載は、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（肺癌）（2021 年版）：
本剤単独投与は、PS 0～2 の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する二次治療として推奨される。本剤の用法・用量は、本剤 1 回 40～60 mg を BID で 28 日間経口投与後 14 日間休薬である。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学（改訂第 6 版、日本臨床腫瘍学会編、2021 年）：
本剤単独投与は、白金系抗悪性腫瘍剤による併用療法が無効又は奏効後に再発した NSCLC に対する二次治療として、DTX に対する OS の非劣性が示された。

7.4 乳癌に係るエビデンス調査

7.4.1 公表論文

乳癌について、申請者が本申請に関連すると判断した公表論文が提出され、概要は表 5 のとおりであった。

⁷⁾ 原文においては、1 日 80 mg/m² と記載されている。

- 化学療法歴のない手術不能又は再発乳癌患者に対する本剤の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（文献番号 19 及び 20）

表 5 切除不能な進行・再発の乳癌に対する本剤の有効性及び安全性が検討された公表論文

文献番号	標題	公表論文	対象患者	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果
19	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: 90-8	化学療法歴のないホルモン療法抵抗性の HER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者	592 ①306 ②286	①6週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40～60 mgを BID で28日間連続経口投与後14日間休薬 ②DTX 60～75 mg/m ² 若しくは PTX 175 mg/m ² を Q3W 若しくは Q4W で静脈内投与、又は4週間を1サイクルとして、PTX 80～100 mg/m ² を第1、8及び15日目に静脈内投与	OS： ハザード比*1 [95%CI]： 1.05 [0.86, 1.27] 非劣性マージン：1.333
20	Anthracycline-containing regimens or taxane versus S-1 as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer	Br J Cancer 2021; 125: 1217-25	化学療法歴のないホルモン療法抵抗性の HER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者	222 ①113 ②109	①6週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40～60 mgを BID で28日間連続経口投与後14日間休薬 ②5-FU 500 mg/m ² *2、CPA 500 mg/m ² 及び ADM 40～60 mg/m ² 又は EPI 60～100 mg/m ² を Q3W 又は Q4W で静脈内投与	OS*3： ハザード比*1 [95%CI]： 1.09 [0.80, 1.48] 非劣性マージン：1.333*4

*1：②に対する①の比、*2：併用しないことも許容された、*3：事前規定に基づき SELECT BC 試験（文献 19）との併合解析が実施された結果、本剤群の対照群に対するハザード比 [95%CI] は 1.06 [0.90, 1.25] であった、*4：ハザード比の点推定値が 1.333 を超えないベイズ流事後確率は 90.27%（事前規定された閾値は 90%）であった

上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- Lancet Oncol 2016; 17: 90-8 及び Br J Cancer 2021; 125: 1217-25：治療に関連する死亡は、タキサン群で 2 例認められ、死因は過敏症反応及び原因不明各 1 例であった。

7.4.2 診療ガイドライン及び教科書

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、化学療法歴のない手術不能又は再発乳癌に対する本剤投与に係る記載は、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（乳癌）（2022年版）：
本剤単独投与は、HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する一次治療として、弱く推奨される。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学（改訂第 6 版、日本臨床腫瘍学会編、2021 年）：
本剤単独投与は、HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する一次治療として治療選択肢の一つとなる。

7.5 膵癌に係るエビデンス調査

7.5.1 公表論文

膵癌について、申請者が本申請に関連すると判断した 2 報の公表論文等が提出され、概要は表 6 のとおりであった。

- 本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬に係る用法・用量の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（文献番号 21）
- 膵癌における術後補助療法に係る本剤の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（文献番号 22）

表 6 膵癌に対する本剤の有効性及び安全性が検討された公表論文等

文献番号	標題	公表論文等	対象患者	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果
21	Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05)	J Clin Oncol 2019; 37(Suppl): 189	切除可能な膵癌の術前患者	362 ①182 ②180	① (i) 術前に、3 週間を 1 サイクルとして、体表面積に応じて本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間連続経口投与後 7 日間休薬、及び第 1 及び 8 日目に GEM 1,000 mg/m ² を静脈内投与（最大 2 サイクル）、(ii) 術後に、6 週間を 1 サイクルとして、本剤 1 回 40～60 mg を BID で 28 日間連続経口投与後 14 日間休薬（最大 4 サイクル） ②術後に、6 週間を 1 サイクルとして、本剤 1 回 40～60 mg を BID で 28 日間連続経口投与後 14 日間休薬（最大 4 サイクル）	OS： ハザード比* [95%CI]： 0.72 [0.55, 0.94]
22	Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01)	Lancet 2016; 388: 248-57	膵癌の術後患者	377 ①187 ②190	①6 週間を 1 サイクルとして、体表面積に応じて本剤 1 回 40～60 mg を BID で 28 日間連続経口投与後 14 日間休薬（最大 4 サイクル） ②4 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に GEM 1,000 mg/m ² を静脈内投与（最大 6 サイクル）	OS： ハザード比* [95%CI]： 0.57 [0.44, 0.72] 非劣性マージン：1.25

*：②に対する①の比

上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- Lancet 2016; 388: 248-57：有害事象による死亡は、GEM 群で 2 例認められ、死因は胆管炎及び肺炎各 1 例であった。

7.5.2 診療ガイドライン及び教科書

7.5.2.1 膵癌に対する本剤の 14 日間経口投与後 7 日間休薬に係る用法・用量について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、膵癌に対する本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬に係る記載は、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（膵癌）（2022 年版）：

本剤/GEM 投与を、切除可能な膵癌に対する術前補助療法として提案する。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学（改訂第6版、日本臨床腫瘍学会編、2021年）：
本剤/GEM 投与は、ガイドラインにおいて切除可能な膵癌に対する術前補助療法として提案されている。
- がん診療レジデントマニュアル（第9版、2022年）：
本剤/GEM 投与は、切除可能な膵癌に対する術前補助療法として提案される。本剤/GEM 投与における本剤の用法・用量は、3週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40～60mgをBIDで14日間経口投与後7日間休薬を2サイクルである。

7.5.2.2 膵癌における術後補助療法としての本剤投与について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、膵癌における術後補助療法としての本剤投与に係る記載は、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（膵癌）（2022年版）：
本剤単独投与は、膵癌の術後補助療法として推奨される。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学（改訂第6版、日本臨床腫瘍学会編、2021年）：
本剤単独投与は、本邦では膵癌の術後補助療法の標準的治療とされ、第一選択となる。
- がん診療レジデントマニュアル（第9版、国立がん研究センター内科レジデント編、2022年）：
本剤単独投与は、本邦における膵癌の術後補助療法の標準的治療である。本剤の用法・用量は、6週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40～60mgをBIDで28日間経口投与後14日間休薬を4サイクルである。

7.6 胆道癌に係るエビデンス調査

7.6.1 公表論文

申請者が本申請に関連すると判断した3報の公表論文が提出され、概要は表7のとおりであった。

- 本剤1日60～100mgを1日2回に分割して14日間経口投与後7日間休薬に係る用法・用量の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（文献番号23）
- 本剤1回40～60mgをBIDで7日間経口投与後7日間休薬に係る用法・用量の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（文献番号24）
- 胆道癌における術後補助療法に係る本剤の有効性及び安全性の結果が示されている公表論文（文献番号25）

表 7 胆道癌に対する本剤の有効性及び安全性が検討された公表論文

文献番号	標題	公表論文	対象患者	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果
23	Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial	Ann Oncol 2019; 30: 1950-8	化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者	354 ①179 ②175	①3週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1日60~100mgを1日2回に分割して*14日間連続経口投与後7日間休薬、及び第1及び8日目にGEM 1,000 mg/m ² を静脈内投与 ②3週間を1サイクルとして、第1及び8日目にGEM 1,000 mg/m ² 及びCDDP 25 mg/m ² を静脈内投与	OS : ハザード比*2 [90%CI] : 0.945 [0.777, 1.149] 非劣性マージン : 1.155
24	Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401-MITSUBA)	J Hepatobiliary Pancreat Sci 2023; 30: 102-10	化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者	246 ①123 ②123	①2週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで7日間連続経口投与後7日間休薬、並びに第1日目にGEM 1,000 mg/m ² 及びCDDP 25 mg/m ² を静脈内投与 ②3週間を1サイクルとして、第1及び8日目にGEM 1,000 mg/m ² 及びCDDP 25 mg/m ² を静脈内投与	OS : ハザード比*2 [90%CI] : 0.791 [0.628, 0.996]
25	Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial	Lancet 2023; 401: 195-203	胆道癌の術後患者	440 ①218 ②222	①6週間を1サイクルとして、体表面積に応じて本剤1回40~60mgをBIDで28日間連続経口投与後14日間休薬(最大4サイクル) ②経過観察	OS : ハザード比*2 [95%CI] : 0.69 [0.51, 0.94]

*1 : 1日量が60mgの場合には、朝40mg、夕20mgを経口投与することとされた、*2 : ②に対する①の比

上記の公表論文において、以下の死亡例が報告されている。

- Ann Oncol 2019; 30: 1950-8 : 治療に関連する死亡はGEM/CDDP群で3例認められ、死因は発熱性好中球減少症、肺炎及び胆管炎/肝膿瘍に起因する播種性血管内凝固各1例であった。
- J Hepatobiliary Pancreat Sci 2023; 30: 102-10 : 治療に関連する死亡は、本剤/GEM/CDDP群及びGEM/CDDP群で各1例認められた。

7.6.2 診療ガイドライン及び教科書

7.6.2.1 胆道癌に対する本剤14日間経口投与後7日間休薬に係る用法・用量について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、胆道癌に対する本剤1日60~100mgを1日2回に分割して14日間経口投与後7日間休薬に係る記載は、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(胆道癌)(2019年版) :
本剤/GEM投与は、治癒切除不能な胆道癌に対する一次治療として推奨される。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学(改訂第6版、日本臨床腫瘍学会編、2021年) :
本剤/GEM投与は、治癒切除不能な胆道癌に対する一次治療の標準的治療の一つと位置付けられている。

- がん診療レジデントマニュアル（第9版、国立がん研究センター内科レジデント編、2022年）：
本剤/GEM 投与は、治癒切除不能な胆道癌に対する一次治療における治療選択肢とされている。本剤/GEM 投与における本剤の用法・用量は、体表面積に応じて本剤 1 日 60～100 mg を 1 日 2 回に分割して 14 日間経口投与後 7 日間休薬である。

7.6.2.2 胆道癌に対する本剤の 7 日間経口投与後 7 日間休薬に係る用法・用量について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、胆道癌に対する本剤 1 回 40～60 mg を BID で 7 日間経口投与後 7 日間休薬に係る記載は、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（胆道癌）（2019年版）：
本剤/GEM/CDDP 投与は、治癒切除不能な胆道癌に対する一次治療として推奨される。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学（改訂第6版、日本臨床腫瘍学会編、2021年）：
本剤/GEM/CDDP 投与は、治癒切除不能な胆道癌に対する一次治療の標準的治療の一つと位置付けられている。本剤/GEM/CDDP 投与における本剤の用法・用量は、体表面積に応じて本剤 1 回 40～60 mg を BID⁷⁾ で 7 日間経口投与後 7 日間休薬である。

7.6.2.3 胆道癌における術後補助療法としての本剤単独投与について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における、胆道癌における術後補助療法としての本剤投与に係る記載は、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（胆道癌）（2022年3月 Web 改訂版）：
本剤単独投与は、今後、胆道癌における術後補助療法の標準的治療となると考えられる。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の用法・用量等の公知性について

機構は以下の内容について、下記に示す検討の結果、医学薬学上公知であると判断した。

- 本申請に係る用法・用量
- 結腸・直腸癌、膵癌及び胆道癌の術後補助療法における本剤の臨床的有用性
- NSCLC に対する本剤単独投与の臨床的有用性
- 化学療法歴のない手術不能又は再発乳癌に対する本剤の臨床的有用性

7.R.1.1 有効性について

申請者は、本申請に係る用法・用量の有効性について、以下のように説明している。

①申請用法・用量（表 8）を用いた胃癌、結腸・直腸癌、NSCLC、膵癌及び胆道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用化学療法、②結腸・直腸癌、膵癌及び胆道癌の術後補助療法における本剤単独投与、③NSCLC に対する本剤単独投与並びに④化学療法歴のない手術不能又は再発乳癌に対する本剤単独投与について、それぞれ臨床試験の結果、有効性が示された旨が公表論文において報告されていること（7.1.1～7.6.1 参照）、並びに国内外の診療ガイドライン及び教科書においていずれも治療選択肢として

位置付けられていること（7.1.2～7.6.2 参照）を考慮すると、上記①～④の有効性については、医学薬学上公知であると考ええる。

表 8 本申請に係る用法・用量

胃癌	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 1 回 40～60 mg を BID で 21 日間経口投与後 14 日間休薬 ・本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬
結腸・直腸癌	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬 ・本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 14 日間休薬
NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 1 回 40～60 mg を BID で 21 日間経口投与後 14 日間休薬 ・本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬
膵癌	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 1 回 40～60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬
胆道癌	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 1 回 40～60 mg を BID で 7 日間経口投与後 7 日間休薬 ・本剤 1 日 60～100 mg を 1 日 2 回に分割して 14 日間経口投与後 7 日間休薬

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 安全性について

申請者は、①申請用法・用量（表 8）を用いた胃癌、結腸・直腸癌、NSCLC、膵癌及び胆道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用化学療法、②結腸・直腸癌、膵癌及び胆道癌の術後補助療法における本剤単独投与、③NSCLC に対する本剤単独投与並びに④化学療法歴のない手術不能又は再発乳癌に対する本剤単独投与の安全性について、それぞれ以下のように説明している。

① 申請用法・用量を用いた胃癌、結腸・直腸癌、NSCLC、膵癌及び胆道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用化学療法：

本剤の単独投与と比較して、本剤を用いた他の抗悪性腫瘍剤との併用化学療法では、白血球減少、好中球減少等の骨髄抑制、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢等の消化器毒性等の発現率が高かったものの、いずれも既知の事象であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

②～④ 結腸・直腸癌、膵癌及び胆道癌の術後補助療法、NSCLC 並びに化学療法歴のない手術不能又は再発乳癌に対する本剤単独投与：

ヘモグロビン減少、好中球減少等の骨髄抑制、食欲不振、下痢等の消化器毒性、AST 上昇、ALT 上昇等の肝機能障害、疲労等の発現率が高かったものの、いずれも既知の事象であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、上記①～④に係る本剤投与時に発現率の高い有害事象は、いずれも既知の事象であり、本剤投与する際に、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、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、本剤の休薬・減量等の適切な対応がなされるのであれば、上記①～④に係る本剤投与は忍容可能であると判断した。

7.R.2 効能・効果について

本申請において、本剤の効能・効果は変更されていない。本申請後に申請者より、本剤の効能・効果に関連する注意の項について、以下のように設定する旨が説明された。

< 効能・効果に関連する注意 > (令和4年11月24日付け一変承認時の内容から下線部追加、取消線部削除)

~~〈結腸・直腸癌、頭頸部癌、膵癌、胆道癌〉~~

- 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〉

- 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。
- ~~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〉~~

- ~~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。~~

機構は、以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を以下のように整備した上で設定することが適切と判断した。

< 効能・効果に関連する注意 > (令和4年11月24日付け一変承認時の内容から下線部追加、取消線部削除)

~~〈結腸・直腸癌、頭頸部癌、膵癌、胆道癌〉~~

- 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〉

- 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。
- ~~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〉~~

- ~~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。~~

7.R.2.1 本剤の効能・効果に関連する注意の項について

申請者は、本申請における本剤の効能・効果に関連する注意の項の変更内容について、以下のように説明している。

結腸・直腸癌、膵癌及び胆道癌の術後補助療法、並びに NSCLC 及び化学療法歴のない手術不能又は再発乳癌における本剤単独投与の臨床的有用性は、医学薬学上公知であることから (7.R.1 参照)、効能・効果に関連する注意における下記の内容を削除する。

- 結腸・直腸癌、膵癌及び胆道癌について、術後補助化学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。
- NSCLC について、本剤単独での使用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について、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。

また、NSCLC について、本剤の術前補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られておらず、術前補助療法における本剤の投与は推奨されないと考えることから、本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を追加する。

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、効能・効果に関連する注意の項を下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞（令和4年11月24日付け一変承認時の内容から下線部追加、取消線部削除）

〈~~結腸・直腸癌、頭頸部癌、膵癌、胆道癌~~〉

- 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〉

- 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。
- ~~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〉—

- ~~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。~~

7.R.3 用法・用量について

本申請に係る本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、本申請後に申請者より以下のように設定する旨が説明された。

＜用法・用量＞（令和4年11月24日付け一変承認時の内容から下線部追加、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〉

胃癌には A 法、B 法又は C 法、結腸・直腸癌には A 法、C 法又は D 法、頭頸部癌には A 法、非小細胞肺癌には A 法、B 法又は C 法、手術不能又は再発乳癌には A 法、膵癌には A 法又は C 法、胆道癌には A 法、E 法又は F 法を使用する。

A 法：通常、成人には初回投与量（1 回量）を体表面積に合わせて下表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 コースととして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。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。

B 法：通常、成人には初回投与量（1 回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 14 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。

C法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、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コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

D法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、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14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。

E法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、7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。

A法～E法における初回投与量（1回量）

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

F法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、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コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

F法における初回投与量（1回量）

体表面積	初回基準量（テガフル相当量）
1.25 m ² 未満	朝 40 mg/回、夕 20 mg/回
1.25 m ² 以上 1.5 m ² 未満	40 mg/回
1.5 m ² 以上	50 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、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コースタームとして最長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 ² 未満	40 mg/回
1.25 m ² 以上 1.5 m ² 未満	50 mg/回
1.5 m ² 以上	60 mg/回

<用法・用量に関連する注意>（令和4年11月24日付け一変承認時の内容から下線部追加、取消線部削除）

〈効能共通〉

（令和4年11月24日付け一変承認時の内容から変更なし）

〈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〉

- 本剤を使用する場合は、最新の診療ガイドラインや公表論文等を参照し、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。本剤の投与が適切と判断される場合においても他の抗悪性腫瘍剤との併用時は特に腎機能に留意し、必要に応じて本剤を減量して開始する等適切な対応を行うこと。
- 通常、A法（本剤単剤使用時）において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^{注）}。

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コースタール毎とし、一段階の増量にとどめること。

注）初回承認時の臨床第Ⅱ相試験に基づく。

~~〈非小細胞肺癌〉~~

- ~~• 後期臨床第Ⅱ相試験（本剤21日間連続経口投与に、シスプラチン60 mg/m²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〉

（令和4年11月24日付け一変承認時の内容から変更なし）

〈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〉

（令和4年11月24日付け一変承認時の内容から変更なし）

機構は、「7.R.1.1 有効性について」及び「7.R.1.2 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・用量及び下記の点を除く用法・用量に関連する注意については申請者の設定どおりとすることが適切と判断した。また、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、胆道癌に対して投与する場合の用法・用量に関連する注意については下記のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する注意>（申請者案から変更する部分を抜粋、令和4年11月24日付け一変承認時の内容から下線部追加）

〈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〉

- 本剤の投与スケジュール、周術期治療における投与期間、腎機能に応じた投与量、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合に併用する他の抗悪性腫瘍剤等については、国内外の最新のガイドライン等を参考に選択すること。
- 通常、A法において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 コースター毎とし、一段階の増量にとどめること。

7.R.3.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

① 胃癌に係る本剤の用法・用量について：

国内の診療ガイドライン及び教科書において下記の旨が記載されている（7.1.2 参照）ことから、B法及びC法の用法・用量は医学薬学上公知であると考ええる。

- (i) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤/CDDP 投与、本剤/CDDP/Tmab 投与、SOX 投与、SOX/Tmab 投与及び本剤/DTX 投与が推奨される。
- (ii) 胃癌における術後補助療法として SOX 投与及び本剤/DTX 投与が推奨される。
- (iii) 上記の本剤を含む併用化学療法における本剤の用法・用量は、当該併用化学療法の有効性及び安全性が検討された臨床試験の設定に基づき（7.1.1 参照）、体表面積に応じて1回 40～60 mg を BID で21日間経口投与後14日間休薬（B法）、又は14日間経口投与後7日間休薬（C法）である。

したがって、本剤の胃癌に係る用法・用量について、既承認のA法に加え、B法又はC法を使用する旨を設定する。

② 結腸・直腸癌に係る本剤の用法・用量について：

国内外の診療ガイドライン及び教科書において下記の旨が記載されている（7.2.2 参照）ことから、C法及びD法の用法・用量は医学薬学上公知であると考ええる。

- (i) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して SOX 投与、SOX/BV 投与、本剤/CPT-11 投与及び本剤/CPT-11/BV 投与が推奨される。
- (ii) 上記の本剤を含む併用化学療法における本剤の用法・用量は、当該併用化学療法の有効性及び安全性が検討された臨床試験の設定に基づき（7.2.1 参照）、体表面積に応じて1回 40～60 mg を BID で14日間経口投与後7日間休薬（C法）又は14日間休薬（D法）である。

したがって、本剤の結腸・直腸癌に係る用法・用量について、既承認のA法に加え、C法又はD法を使用する旨を設定する。

③ NSCLCに係る本剤の用法・用量について：

国内の診療ガイドライン及び教科書において下記の旨が記載されている（7.3.2 参照）ことから、B法及びC法の用法・用量及びNSCLCに対する本剤単独投与は医学薬学上公知であると考ええる。

- (i) 切除不能な進行・再発のNSCLCに対して本剤/CDDP 投与及び本剤/CBDCA 投与が推奨される。
- (ii) 上記の本剤を含む併用化学療法における本剤の用法・用量は、当該併用化学療法の有効性及び安全性が検討された臨床試験の設定に基づき（7.3.1 参照）、体表面積に応じて1回 40～60 mg を

BID で 21 日間経口投与後 14 日間休薬 (B 法) 又は 14 日間経口投与後 7 日間休薬 (C 法) である。

(iii) 化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC に対して本剤単独投与が推奨される。

したがって、本剤の NSCLC に係る用法・用量について、用法・用量に関連する注意に設定されている下記の注意喚起を削除した上で、既承認の A 法に加え、B 法又は C 法を使用する旨を設定する。

- 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/m² 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。

また、本剤/CDDP 投与の有効性等が検討された臨床試験において、本剤の休薬期間は 14 日間とされていたものの、休薬 7 日後の検査において安全性に問題がないことが確認された場合は、休薬を 7 日間まで短縮することが可能とされていたことを踏まえ、診療ガイドライン及び教科書では、本剤/CDDP 投与において休薬期間を 7 日間とする用法・用量が併記されている (7.3.2.1 参照)。したがって、用法・用量に関連する注意における下記の注意喚起を引き続き設定する (令和 4 年 11 月 24 日付け一変承認時の内容と同一)。

- 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)。

④ 膵癌に対する本剤の用法・用量について：

国内の診療ガイドライン及び教科書において下記の旨が記載されている (7.5.2 参照) ことから、C 法の用法・用量は医学薬学上公知であると考ええる。

- (i) 膵癌における術前補助療法として本剤/GEM 投与は治療選択肢となる。
- (ii) 本剤/GEM 投与における本剤の用法・用量は、当該併用投与の有効性及び安全性が検討された臨床試験の設定に基づき (7.5.1 参照)、体表面積に応じて 1 回 40~60 mg を BID で 14 日間経口投与後 7 日間休薬 (C 法) である。

したがって、本剤の膵癌に係る用法・用量について、既承認の A 法に加え、C 法を使用する旨を設定する。

⑤ 胆道癌に係る本剤の用法・用量について：

国内の診療ガイドライン及び教科書において下記の旨が記載されている (7.6.2 参照) ことから、E 法及び F 法の用法・用量は医学薬学上公知であると考ええる。

- (i) 治癒切除不能な胆道癌に対して本剤/GEM/CDDP 投与及び本剤/GEM 投与が推奨される。
- (ii) 上記の本剤を含む併用化学療法における本剤の用法・用量は、当該併用化学療法の有効性及び安全性が検討された臨床試験の設定に基づき (7.6.1 参照)、体表面積に応じて 1 回 40~60 mg を BID で 7 日間経口投与後 7 日間休薬 (E 法) 又は体表面積に応じて 1 日 60~100 mg を 1 日 2 回に分割して 14 日間経口投与後 7 日間休薬 (F 法) である。

したがって、本剤の胆道癌に係る用法・用量について、既承認のA法に加え、E法又はF法を使用する旨を設定する。

⑥ 休薬・減量の目安について：

上記①～⑤に係る本剤の用法・用量における休薬・減量の目安については、各用法・用量が検討された臨床試験において、必ずしも一貫した設定ではなかったこと、具体的な設定を確認できない臨床試験も認められたこと等から用法・用量に関連する注意の項において具体的に設定することは困難である。

したがって、それぞれの用法・用量において、患者の状態により適宜減量する旨を記載し、現在の用法・用量に関連する注意に記載されている具体的な目安については、下記のように既承認の用法・用量であるA法の単独投与時のみに係る内容であること及び初回承認時における臨床第Ⅱ相試験の設定に基づく基準であることが明確となる記載とする（令和4年11月24日付け一変承認時の内容から下線部追加、取消線部削除）。

- 通常、A法（本剤単剤使用時）において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^{注)}。

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 コースタール毎とし、一段階の増量にとどめること。

注) 初回承認時の臨床第Ⅱ相試験に基づく。

⑦ 用法・用量の選択に際し診療ガイドライン等を参照することについて：

上記①～⑤に係る本剤の用法・用量は、国内の診療ガイドライン及び教科書における記載等を踏まえ設定したことから、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用して使用する場合に併用する抗悪性腫瘍剤、本剤投与の対象となる患者の情報等について、最新の診療ガイドラインや公表論文の情報を確認する必要があると考える。

また、腎機能低下患者に対する本剤開始用量については、下記の点等から、用法・用量に関連する注意の項において具体的に設定することは困難と考える。

- (i) 上記①～⑤に係る本剤の用法・用量が検討された臨床試験において、多くは腎機能低下のある患者が対象とされておらず、腎機能低下患者における開始用量が設定されている場合であっても、必ずしも一貫した設定ではなかったこと。
- (ii) 「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2022」（日本腎臓学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会及び日本腎臓病薬物療法学会編）において、クレアチニンクリアランスが30～50 mL/min の場合には開始用量を80%に減量し、クレアチニンクリアランスが30 mL/min 未満の場合は投与を推奨しない旨等が記載されているものの、当該記載の根拠は主として外国人を対象とした試験で用いられた腎毒性に関する減量基準に基づくものであること。

したがって、用法・用量に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起する。

- 本剤を使用する場合は、最新の診療ガイドラインや公表論文等を参照し、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。本剤の投与が適切と判断される場合においても他の抗悪性腫瘍剤との併用時は特に腎機能に留意し、必要に応じて本剤を減量して開始する等適切な対応を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①～⑤に関する申請者の説明を了承し、用法・用量については申請者の設定どおりとすることが適切と判断した（7.R.3 参照）。

上記⑥の既承認の用法・用量である A 法に係る具体的な休薬・減量の目安について、既承認の用法・用量は本剤単独投与に限定されておらず、医療現場において他の抗悪性腫瘍剤との併用時にも当該目安を参考に休薬・減量が行われていると考えることから、本剤単独投与時のみに係る内容である旨を記載する必要はないと判断した。また、当該目安が初回承認時における臨床第Ⅱ相試験に基づく基準であることについて、現在の添付文書において特段情報提供されている内容ではないことを考慮すると、本申請において追記する必要性は低いと判断した。

上記⑦について、本申請に係る用法・用量に関しては、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤に加え、A 法～F 法の投与スケジュール及び周術期治療における本剤の投与期間の選択にあたっては国内外の最新の診療ガイドライン等を参考にすることが必要であると考える。また、腎機能が低下した患者で推奨される本剤の投与量について、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2022」及び「腎機能低下時に最も注意が必要な薬剤投与一覧」（日本腎臓病薬物療法学会編）において、公表論文等に基づく複数の設定が記載され、これらを参考に患者に適した方法を選択する旨が記載されていることから、腎機能に応じた本剤の投与量の選択にあたっては、当該情報を参考とすることが適切と考える。なお、他の抗悪性腫瘍剤との併用時に特に腎機能に留意する旨は、がん化学療法における一般的な内容であることから、設定する必要はないと考える。

以上より、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、胆道癌に係る用法・用量に関連する注意において、下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する注意>（令和 4 年 11 月 24 日付け一変承認時の内容から下線部追加）

（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）

- 本剤の投与スケジュール、周術期治療における投与期間、腎機能に応じた投与量、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合に併用する他の抗悪性腫瘍剤等については、国内外の最新のガイドライン等を参考に選択すること。
- 通常、A 法において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 コースター毎とし、一段階の増量にとどめること。

7.R.4 製造販売後の検討事項について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本申請に係る用法・用量において、新たな安全性上の懸念は認められていないこと（7.R.1.2 参照）等を考慮すると、現時点で本剤の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て安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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

本申請においては、適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料（公表論文等）から、本申請に係る用法・用量の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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5年8月3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]	令和4年11月21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 本剤の用法・用量等の公知性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 本剤の用法・用量等の公知性について」の項における検討の結果、以下の内容について、医学薬学上公知であると判断した。

- 本申請に係る用法・用量
- 結腸・直腸癌、膵癌及び胆道癌の術後補助療法における本剤の臨床的有用性
- NSCLC に対する本剤単独投与の臨床的有用性
- 化学療法歴のない手術不能又は再発乳癌に対する本剤の臨床的有用性

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 効能・効果に関連する注意について

機構は、審査報告書(1)の「7.R.2 効能・効果について」の項における検討の結果、本剤の効能・効果について既承認の内容のとおりとした上で、効能・効果に関連する注意の項を以下のように設定することが適切と判断した。

<効能・効果に関連する注意> (令和4年11月24日付け一変承認時の内容から下線部追加、取消線部削除)

<結腸・直腸癌、~~頭頸部癌、膵癌、胆道癌~~>

- 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〉

- 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。
- ~~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〉~~

- ~~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。~~

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。

1.3 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 用法・用量について」の項における検討の結果、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切と判断した。

〈用法・用量〉(令和4年11月24日付け一変承認時の内容から下線部追加、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〉

胃癌にはA法、B法又はC法、結腸・直腸癌にはA法、C法又はD法、頭頸部癌にはA法、非小細胞肺癌にはA法、B法又はC法、手術不能又は再発乳癌にはA法、膵癌にはA法又はC法、胆道癌にはA法、E法又はF法を使用する。

A法：通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合わせて下表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コースタームとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。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。

B法：通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、21日間連日経口投与し、その後14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。

C法：通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合わせて下表の基準量とし、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コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

D法：通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合わせて下表の基準量とし、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14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。

E法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、7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。

A法～E法における初回投与量（1回量）

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

F法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、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コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

F法における初回投与量（1回量）

体表面積	初回基準量（テガフル相当量）
1.25 m ² 未満	朝 40 mg/回、夕 20 mg/回
1.25 m ² 以上 1.5 m ² 未満	40 mg/回
1.5 m ² 以上	50 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、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コースとして最長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 ² 未満	40 mg/回
1.25 m ² 以上 1.5 m ² 未満	50 mg/回
1.5 m ² 以上	60 mg/回

<用法・用量に関連する注意>（令和4年11月24日付け一変承認時の内容から下線部追加、取消線部削除）

〈効能共通〉

（令和4年11月24日付け一変承認時の内容から変更なし）

〈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〉

- 本剤の投与スケジュール、周術期治療における投与期間、腎機能に応じた投与量、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合に併用する他の抗悪性腫瘍剤等については、国内外の最新のガイドライン等を参考に選択すること。
- 通常、A 法において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 コースタール毎とし、一段階の増量にとどめること。

~~〈非小細胞肺癌〉~~

- ~~• 後期臨床第II相試験（本剤21日間連続経口投与に、シスプラチン60 mg/m²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〉

（令和4年11月24日付け一変承認時の内容から変更なし）

〈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〉

（令和4年11月24日付け一変承認時の内容から変更なし）

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。

1.4 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 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、製造販売後調査等を承認取得後直ちに行う必要性は低く、通常の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、申請された効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]（本申請では変更なし、二重線部は本申請後の令和4年11月24日付けで変更）

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、二重線部は本申請後の令和4年11月24日付けで変更)

〈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〉

胃癌にはA法、B法又はC法、結腸・直腸癌にはA法、C法又はD法、頭頸部癌にはA法、非小細胞肺癌にはA法、B法又はC法、手術不能又は再発乳癌にはA法、膵癌にはA法又はC法、胆道癌にはA法、E法又はF法を使用する。

A法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表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コースタームとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。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。

B法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、21日間連日経口投与し、その後14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。

C法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、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コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

D法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、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14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。

E法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、7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。

A法～E法における初回投与量（1回量）

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

F法：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて下表の基準量とし、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コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

F法における初回投与量（1回量）

体表面積	初回基準量（テガフル相当量）
1.25 m ² 未満	朝 40 mg/回、夕 20 mg/回
1.25 m ² 以上 1.5 m ² 未満	40 mg/回
1.5 m ² 以上	50 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コースタームとして最長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。

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

[警 告]（本申請では変更なし、二重線部は本申請後の令和4年11月24日付けで変更）

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、各併用薬剤の電子添文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. 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イ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、二重線部は本申請後の令和4年11月24日付けで変更）

〈結腸・直腸癌、~~頭頸部癌、膵癌、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。
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〉

35. 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。
46. 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、二重線部は本申請後の令和4年11月24日付けで変更）

〈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。~~

減量	初回基準量	増量
<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. 本剤の投与スケジュール、周術期治療における投与期間、腎機能に応じた投与量、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合に併用する他の抗悪性腫瘍剤等については、国内外の最新のガイドライン等を参考に選択すること。
65. 通常、A 法において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	<u>40 mg/回</u>	<u>50 mg/回</u>
休薬←40 mg/回	<u>50 mg/回</u>	<u>60 mg/回</u>
休薬←40 mg/回←50 mg/回	<u>60 mg/回</u>	<u>75 mg/回</u>

なお、増量する場合は1コースターム毎とし、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60mg/m²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 ^{注)}	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 ² 未満	朝 20 mg/回 夕 40 mg/回
	1.25 m ² 以上 1.5 m ² 未満	40 mg/回
	1.5 m ² 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
ADM	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
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
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
CAPOX		カペシタビンと L-OHP との併用
CAPOX/BV		CAPOX と BV との併用
CBDCA	Carboplatin	カルボプラチン
CDDP	Cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
CPA	cyclophosphamide hydrate	シクロホスファミド水和物
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
DFS	disease free survival	無病生存期間
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
EPI	epirubicin hydrochloride	エピルビシン塩酸塩
ESMO	European Society for Medical Oncology	
FOLFIRI		5-FU、LV (又は l-LV) 及び CPT-11 の併用
FOLFOX		5-FU、LV (又は l-LV) 及び L-OHP の併用
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GEM/CDDP		GEM と CDDP との併用
HER2	Human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
LV	folinate calcium	ホリナートカルシウム
l-LV	levofolinate calcium	レボホリナートカルシウム
mFOLFOX6	modified FOLFOX6	FOLFOX6 の変法
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
Pan-Asia ESMO コンセンサスガイドライン (結腸・直腸癌)	Pan-Asia adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS	
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PS	performance status	パフォーマンスステータス
pStage	pathological stage	病理病期
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
PTX/CBDCA		PTX と CBDCA との併用
Q2W	quaque 2 weeks	2週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3週間間隔

略語	英語	日本語
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
RFS	relapse free survival	無再発生存期間
SOX		本剤と L-OHP との併用
SOX/BV		SOX と BV との併用
SOX/Tmab		SOX と Tmab との併用
TID	ter in die	1 日 3 回
Tmab	trastuzumab (genetical recombination)	トラスツズマブ (遺伝子組換え)
TPS	tumor proportion score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (%)
一変承認		製造販売承認事項一部変更承認
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 (胃癌)		胃癌治療ガイドライン 日本胃癌学会編
国内診療ガイドライン (結腸・直腸癌)		大腸癌治療ガイドライン医師用 大腸癌研究会編
国内診療ガイドライン (膵癌)		膵癌診療ガイドライン 日本膵臓学会編
国内診療ガイドライン (胆道癌)		胆道癌診療ガイドライン 日本肝胆膵外科学会編
国内診療ガイドライン (乳癌)		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編
国内診療ガイドライン (肺癌)		肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編
申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
テガフル・ウラシル/LV		テガフル・ウラシル配合剤と LV との併用
本剤		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
本剤/CBDCA		本剤と CBDCA との併用
本剤/CDDP		本剤と CDDP との併用
本剤/CDDP/Tmab		本剤、CDDP 及び Tmab の併用
本剤/CPT-11		本剤と CPT-11 との併用
本剤/CPT-11/BV		本剤、CPT-11、及び BV の併用
本剤/DTX		本剤と DTX との併用
本剤/GEM		本剤と GEM との併用
本剤/GEM/CDDP		本剤、GEM 及び CDDP の併用