

よりよい乳がん化学療法をめざして ～大きく変わった周術期薬物療法に ついて～

2023年5月19日 さいたま赤十字病院 乳腺科 樋口 徹

開示すべきCOI

▶ なし

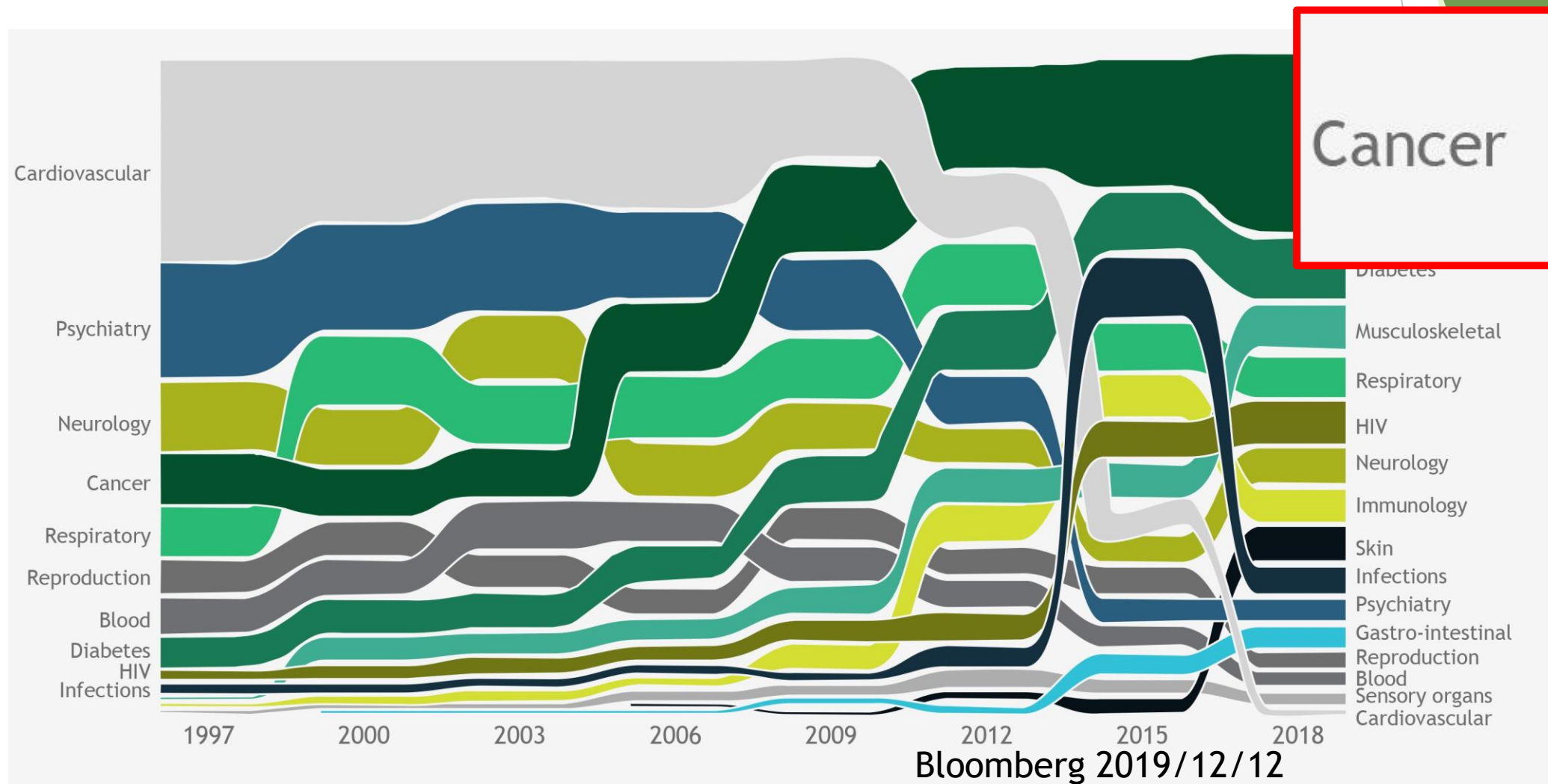
今日のテーマ

- ▶ 乳癌診療における薬物療法の位置づけ
- ▶ 治療選択に必要な「サブタイプ」とは？
- ▶ 大きく変わった周術期治療について
～副作用を中心に～

今日のテーマ

- ▶ 乳癌診療における薬物療法の位置づけ
- ▶ 治療選択に必要な「サブタイプ」とは？
- ▶ 大きく変わった周術期治療について
～副作用を中心に～

最初に：世界でのオンコロジー市場は拡大している： 治療対象による売上げの内訳



乳腺専門医の現状

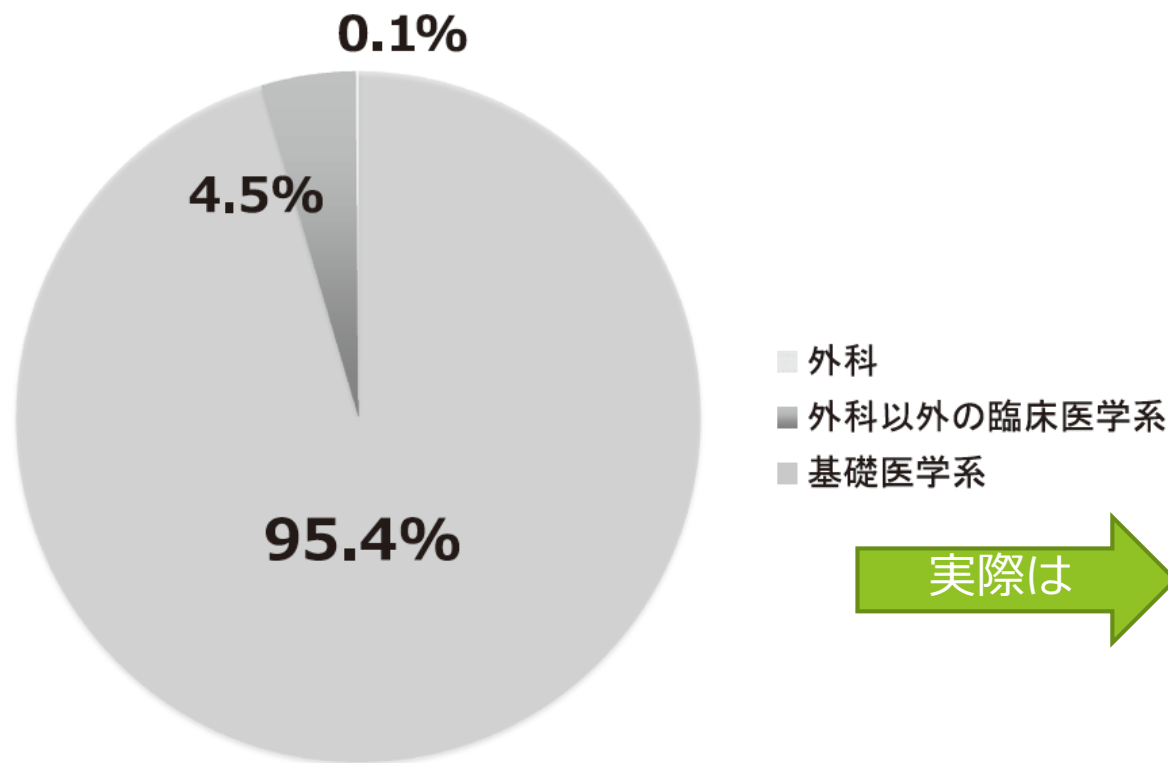


図1 日本乳癌学会 乳腺専門医 診療科内訳 (2020年12月現在)

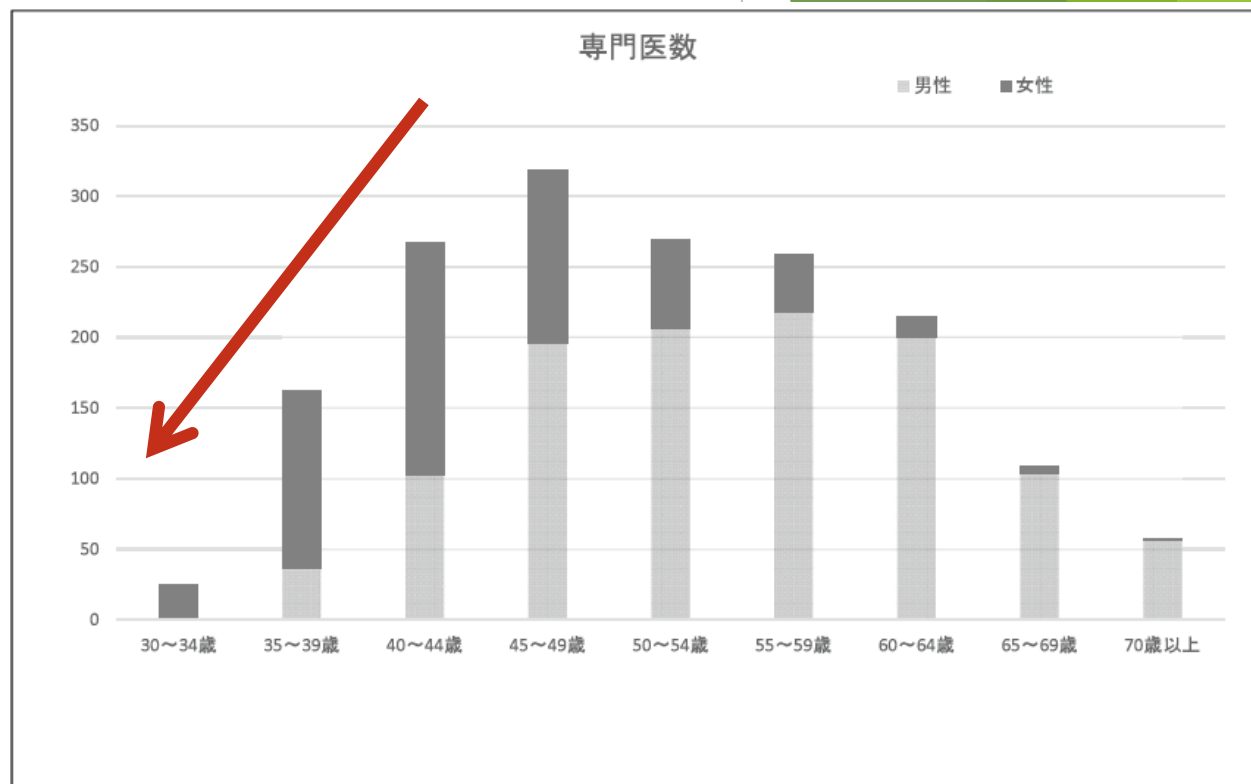


図2 日本乳癌学会 乳腺専門医 年代別数と男女比 (2020年12月現在)

乳がん治療は薬物療法が中心となる

行政が求める薬剤師の役割

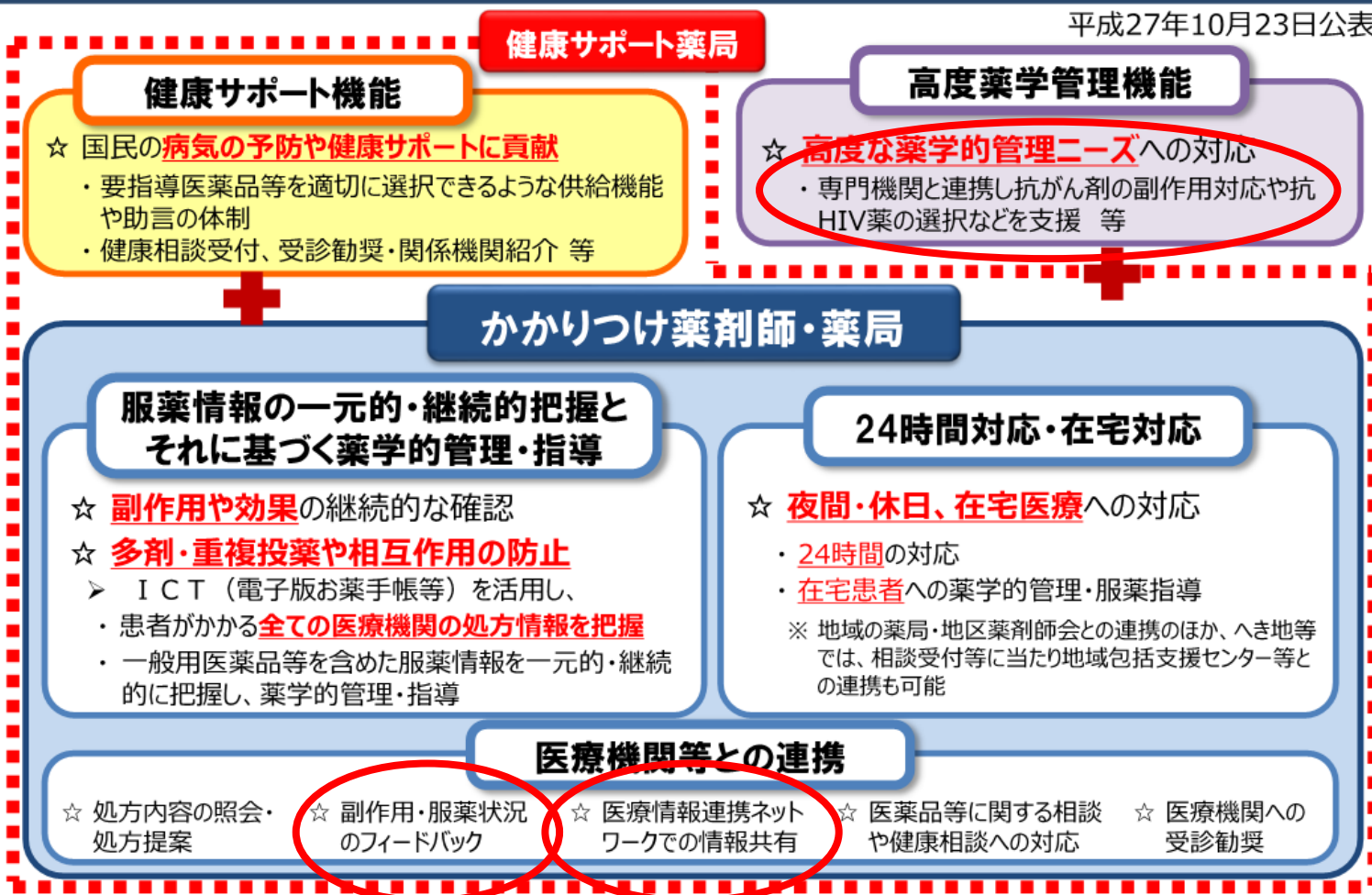
地域包括ケアシステム

- 団塊の世代が75歳以上となる2025
い暮らしを人生の最後まで続けることが
体制(地域包括ケアシステム)の構築が重要。
- 今後、認知症高齢者の増加が見込ま
括ケアシステムの構築が重要。
- 人口が横ばいで75歳以上人口が急増
町村部等、**高齢化の進展状況には大**
- 地域包括ケアシステムは、**保険者で**
特性に応じて作り上げていくことが必要。



「患者のための薬局ビジョン」 ～「門前」から「かかりつけ」、そして「地域」へ～

平成27年10月23日公表



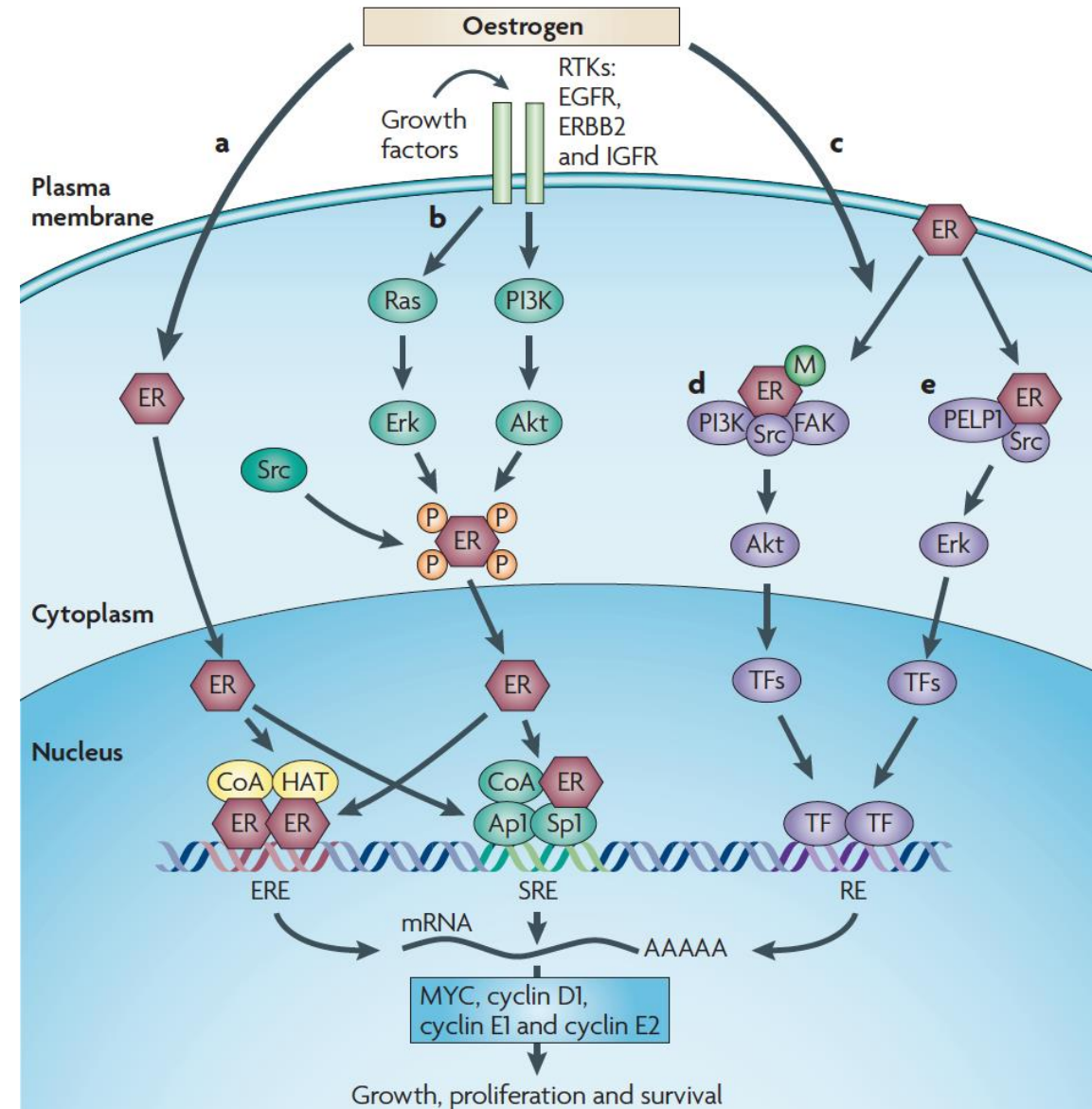
今日のテーマ

- ▶ 乳癌診療における薬物療法の位置づけ
- ▶ 治療選択に必要な「サブタイプ」とは？
- ▶ 大きく変わった周術期治療について
～副作用を中心に～

乳がん診療における サブタイプとは 2

そもそもがんは遺伝子を転写→翻訳してタンパク質を作り生存している

乳がんにおける転写開始の仕組みに色々ある



乳がん診療における サブタイプとは 3

a 古典的経路

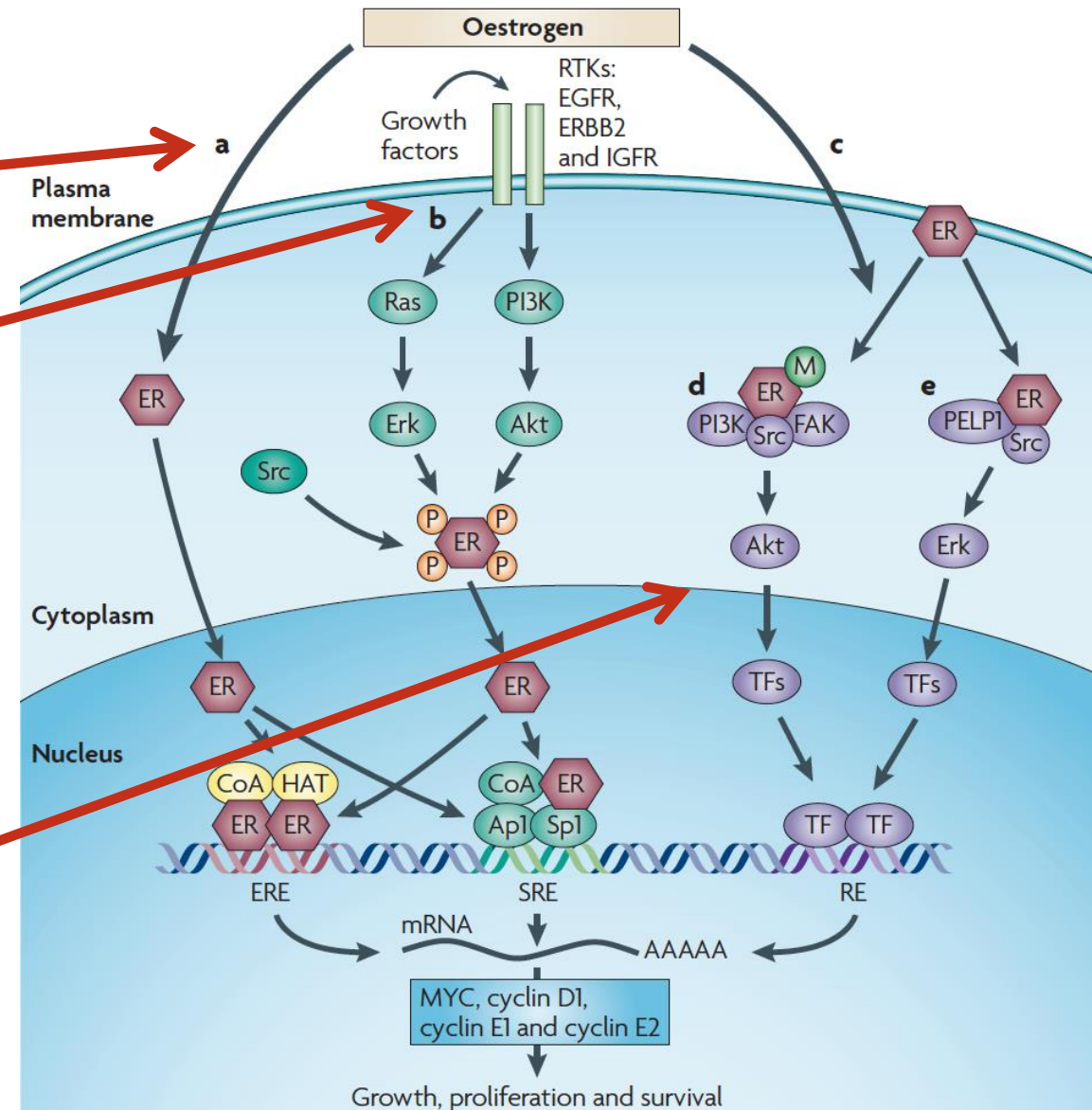
転写因子としてのエストロゲン受容体（ER）が
エストロゲンと結合してDNAに結合

b リン酸化経路

細胞表面のHER2タンパクなどからリン酸化を
受け（ER含めた）転写因子の活性を持ちDNA
に結合

c その他の経路

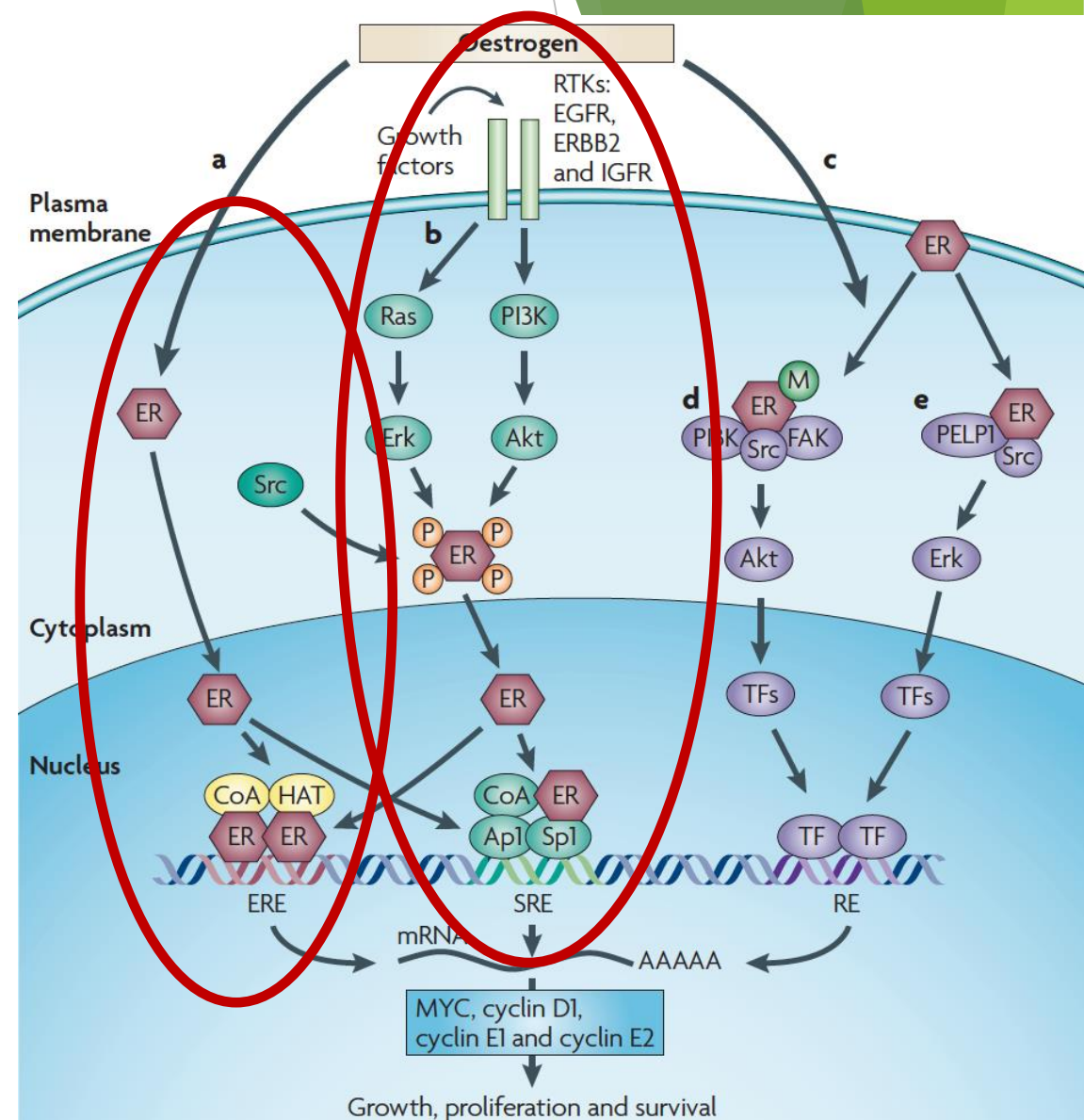
ER以外の転写因子がDNAに結合



乳がん診療における サブタイプとは 4:治療

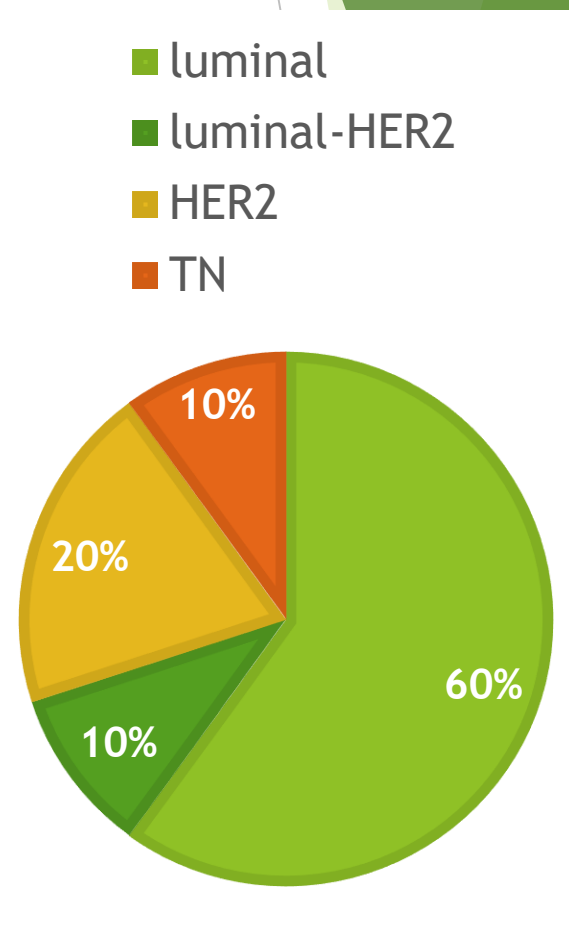
ERが陽性かどうか（依存しているかどうか）
HER2タンパクが陽性かどうか
この2つで治療が決まる

1. ER陽性、HER2陰性：luminal type
→主に内分泌治療
2. ER陽性、HER2陽性：luminal HER2 type
→抗がん剤＋抗HER2療法＋内分泌治療
3. ER陰性、HER2陽性：HER2 type
→抗がん剤＋抗HER2療法
4. ER陰性、HER2陰性：Triple Negative type
→抗がん剤



乳がん診療における サブタイプとは 5 : 予後

	HER2陰性	HER2陽性
ER陽性	Luminal type: 予後良好	Luminal-HER2 type : 一般的に 予後良好
ER陰性	Triple Negative (TNBC)type : 予後不良	HER2 type : 一般的に予後良好



今日のテーマ

- ▶ 乳癌診療における薬物療法の位置づけ
- ▶ 治療選択に必要な「サブタイプ」とは？
- ▶ 大きく変わった周術期治療について
～副作用を中心に～

乳がんの治療薬の分類

- ▶ 内分泌治療薬
- ▶ 抗がん剤
- ▶ 分子標的薬

乳がんの治療薬の分類：内分泌治療薬

術前後の治療

- ▶ 閉経前：LHRHアゴニスト＋タモキシフェン
- ▶ 閉経後：アロマターゼ阻害薬，タモキシフェン

再発・stageIV治療

- ▶ 閉経前：LHRHアゴニスト＋タモキシフェン/フルフベストラント
- ▶ 閉経後：アロマターゼ阻害薬，タモキシフェン，フルベストラント，
高容量トレミフェン
- ▶ プロゲステロン製剤

乳がんの治療薬の分類：抗がん剤

術前後の治療：閉経前後の区別なし

- ▶ アンスラサイクリン系薬剤（エピルビシン+エンドキサン）
- ▶ タキサン系薬剤（ドセタキセル, パクリタキセル）
- ▶ TNBCのカペシタビン（半年）, **カルボプラチン+パクリタキセル（ペンブロリズマブと併用）**
- ▶ **luminal typeのTS-1（1年）**

再発・stageIV治療：閉経前後の区別なし

- アンスラ+タキサンに加え
- 5-FU系経口薬、エリブリン、ゲムシタビン、nab-パクリタキセルなど
- プラチナ系薬剤（ペンブロリズマブとの併用）

乳がんの治療薬の分類：分子標的薬

術前後の治療

- ▶ 抗HER2治療：トラスツズマブ±ペルツズマブ、トラスツズマブ エムタンシン（T-DM1）
- ▶ TNBCのペンブロリズマブ、オラパリブ
- ▶ Luminal のT3N1：アベマシクリブ、オラパリブ

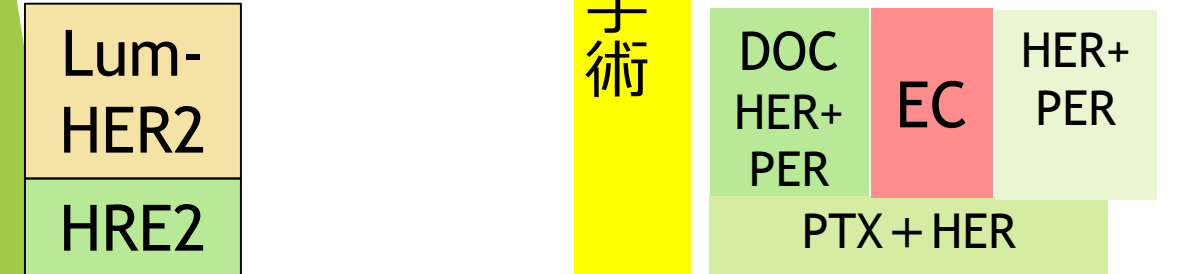
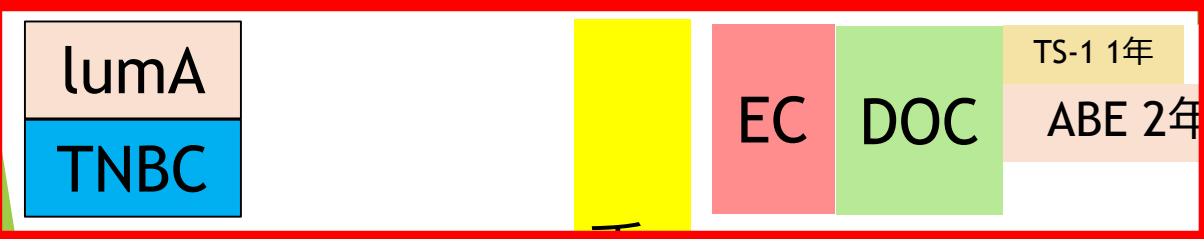
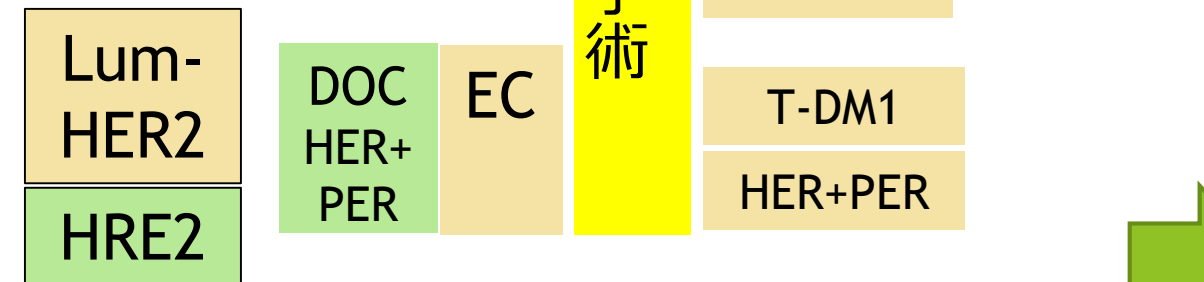
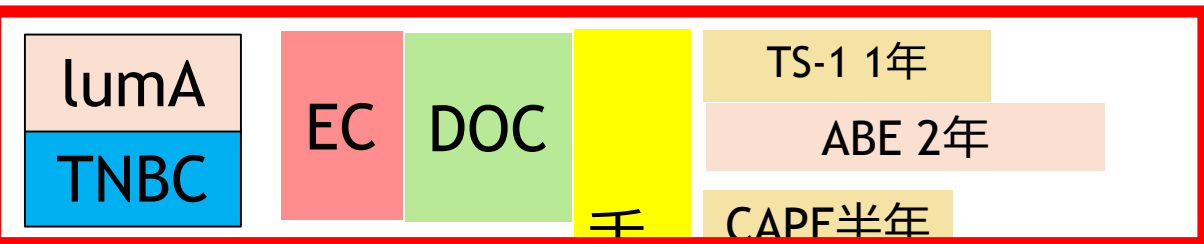
再発・stageIV治療

- ▶ トラスツズマブ±ペルツズマブ、T-DM1、トラスツズマブ デルクステカン
- ▶ CDK4/6阻害薬：アベマシクリブ・パルボシクリブ
- ▶ mTOR阻害薬：アフィニトール
- ▶ PARP阻害薬：（BRCA遺伝子変異あり）：オラパリブ
- ▶ 免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-1/PD-L1抗体陽性）：アテゾリツマブ、ペンブロリズマブ

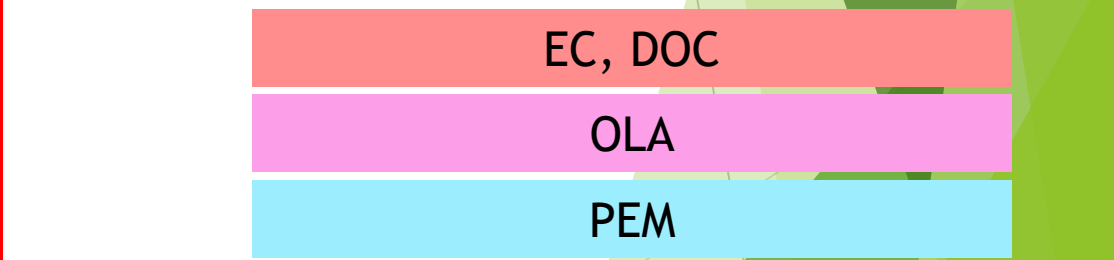
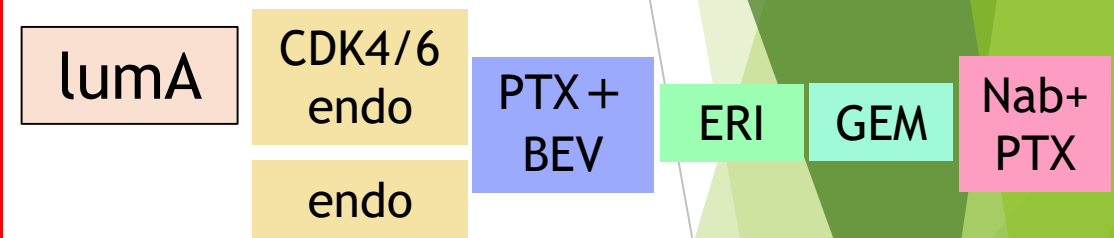
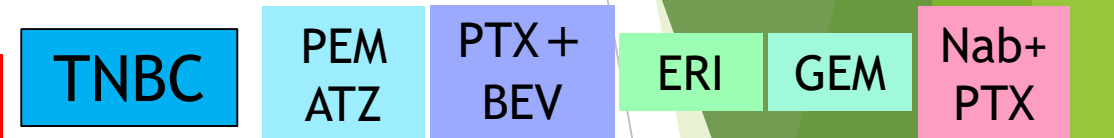
乳癌の自然史から見る薬物の適応

早期乳がん：治癒可能

進行乳がん：治癒困難



再発/StageIV



約1年前から周術期治療が大きく変化

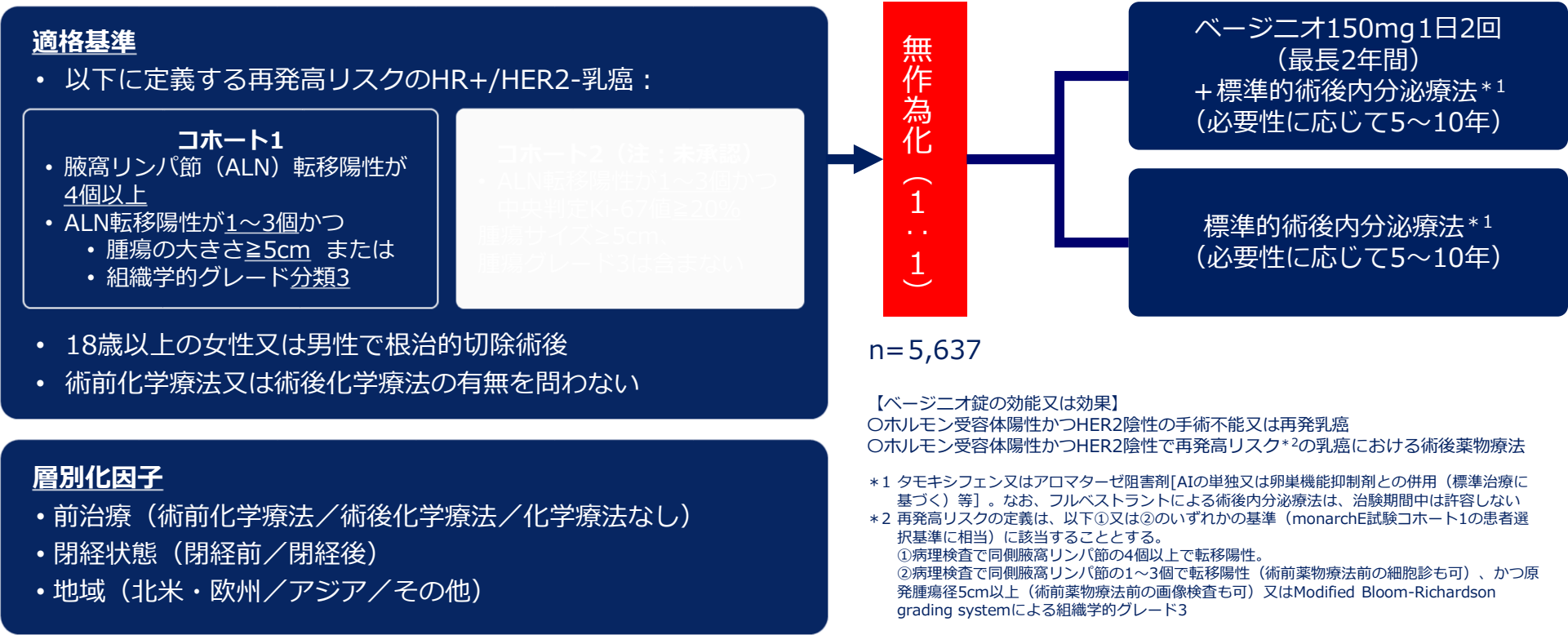
- ▶ monarchE
- ▶ OlympiA
- ▶ KEYNOTE-522
- ▶ POTENT

約1年前から周術期治療が大きく変化

- ▶ monarchE
- ▶ OlympiA
- ▶ KEYNOTE-522
- ▶ POTENT

第Ⅲ相臨床試験（国際共同試験：JPCF試験/monarchE試験） 試験デザイン

目的：ベージニオと内分泌療法併用におけるIDFSを内分泌療法単独と比較



主要評価項目	ITT集団（コホート1及びコホート2）の無浸潤疾患生存期間（IDFS*3） *3 同側の浸潤性乳房腫瘍再発、浸潤性乳癌の領域再発、遠隔再発、あらゆる原因による死亡、対側の浸潤性乳癌、乳癌以外の二次性原発性浸潤がんのいずれかの無作為割付日から初回発現日までとして測定
副次評価項目	Ki-67高値（ $\geq 20\%$ ）集団のIDFS、無遠隔再発生存期間（DRFS*4）、全生存期間（OS）、安全性 等 *4 無作為化から遠隔再発又はあらゆる原因による死亡のいずれか早いほうまでの期間
探索的評価項目	Ki-67低値（ $< 20\%$ ）集団のIDFS 等

Johnston SRD, et al. J Clin Oncol 38 (34) , 3987-3998, 2020
[利益相反：本試験はイーライリリー社の支援により行われました。著者の中にイーライリリー社のアドバイザーや社員、同社と金銭授受のある人等が含まれています]
社内資料：早期乳癌患者を対象としたアバマシクリブの無作為化非盲検Ⅲ相国際共同試験（JPCF試験/monarchE試験）（効能又は効果追加承認時評価資料）
Elston CW, Ellis IO: Histopathology 19(5), 403-410, 1991

第Ⅲ相臨床試験（国際共同試験：JPCF試験/monarchE試験）

患者背景（ITT集団）①

	ページニオ+内分泌療法群 (n=2808)	内分泌療法群 (n=2829)
性別		
男性	21 (0.7)	15 (0.5)
女性	2787 (99.3)	2814 (99.5)
年齢（歳）		
中央値（最小値～最大値）	51.0 (23～89)	51.0 (22～86)
年齢別グループ		
<65歳	2371 (84.4)	2416 (85.4)
≥65歳	437 (15.6)	413 (14.6)
人種		
白人	1947 (69.3)	1978 (69.9)
アジア人	675 (24.0)	669 (23.6)
アメリカ又はアラスカ先住民	64 (2.3)	58 (2.1)
黒人/アフリカ系米国人	57 (2.0)	53 (1.9)
ハワイ又はその他の太平洋諸島先住民	3 (0.1)	4 (0.1)
多民族	22 (0.8)	25 (0.9)
不明	40 (1.4)	42 (1.5)
地域		
北米/欧州	1470 (52.4)	1479 (52.3)
アジア	574 (20.4)	582 (20.6)
その他	764 (27.2)	768 (27.1)
ベースライン時のECOG PS		
0	2405 (85.6)	2369 (83.7)
1	401 (14.3)	455 (16.1)
2	0 (0.0)	2 (0.1)
3	1 (0.0)	0 (0.0)
不明	1 (0.0)	3 (0.1)

n (%)

Johnston SRD, et al. J Clin Oncol 38 (34), 3987-3998, 2020

【利益相反：本試験はイーライリリー社の支援により行われました。著者の中にイーライリリー社のアドバイザーや社員、同社と金銭授受のある人等が含まれています】

社内資料：早期乳癌患者を対象としたアベマシクリブの無作為化非盲検第Ⅲ相国際共同試験（JPCF試験／monarchE試験）（効能又は効果追加承認時評価資料）

第Ⅲ相臨床試験（国際共同試験：JPCF試験/monarchE試験） 患者背景（ITT集団）②

	ベージニオ+内分泌療法群 (n=2808)	内分泌療法群 (n=2829)
化学療法歴*1		
術前化学療法	1039 (37.0)	1048 (37.0)
術後化学療法	1642 (58.5)	1647 (58.2)
化学療法なし	127 (4.5)	134 (4.7)
放射線療法歴		
術前放射線療法	71 (2.5)	82 (2.9)
術後放射線療法	2620 (93.3)	2628 (92.9)
閉経状態*1,2		
閉経前	1221 (43.5)	1232 (43.5)
閉経後	1587 (56.5)	1597 (56.5)
転移陽性リンパ節の数		
0個	7 (0.2)	7 (0.2)
1～3個	1119 (39.9)	1143 (40.4)
4～9個	1105 (39.4)	1125 (39.8)
≥10個	575 (20.5)	554 (19.6)
不明	2 (0.1)	0 (0.0)
原発腫瘍径（根治手術後の病理検査）		
<2cm	780 (27.8)	765 (27.0)
2≤, <5cm	1369 (48.8)	1419 (50.2)
≥5cm	610 (21.7)	612 (21.6)
不明	49 (1.7)	33 (1.2)

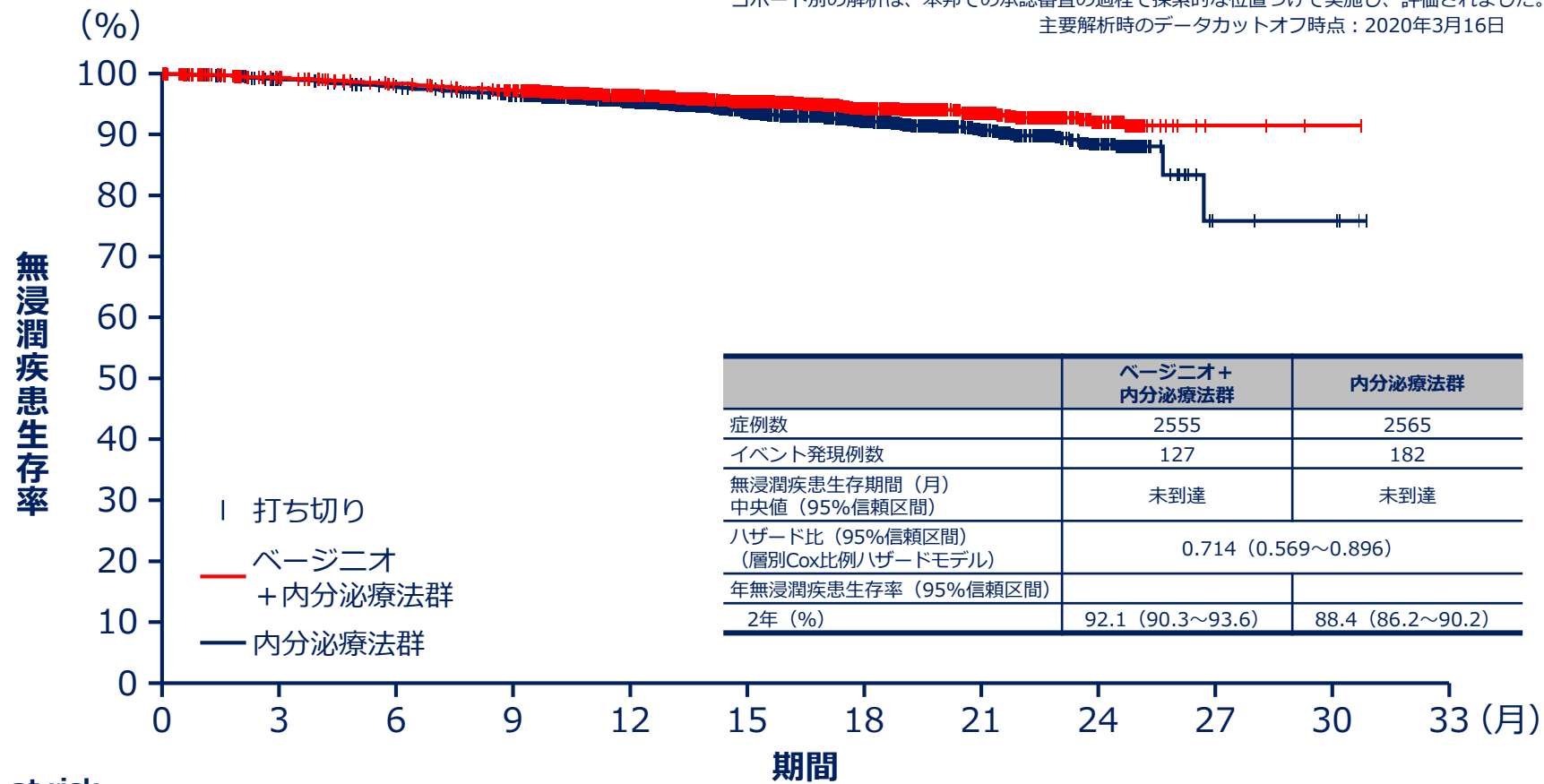
n (%)

*1 interactive web response system (IWRS) をベースに集計

*2 診断時。男性は閉経後とみなす

第Ⅲ相臨床試験（国際共同試験：JPCF試験/monarchE試験）
無浸潤疾患生存期間（探索的評価項目、コホート1集団、サブグループ解析、主要解析時点）

コホート別の解析は、本邦での承認審査の過程で探索的な位置づけで実施し、評価されました。
主要解析時のデータカットオフ時点：2020年3月16日



No. at risk

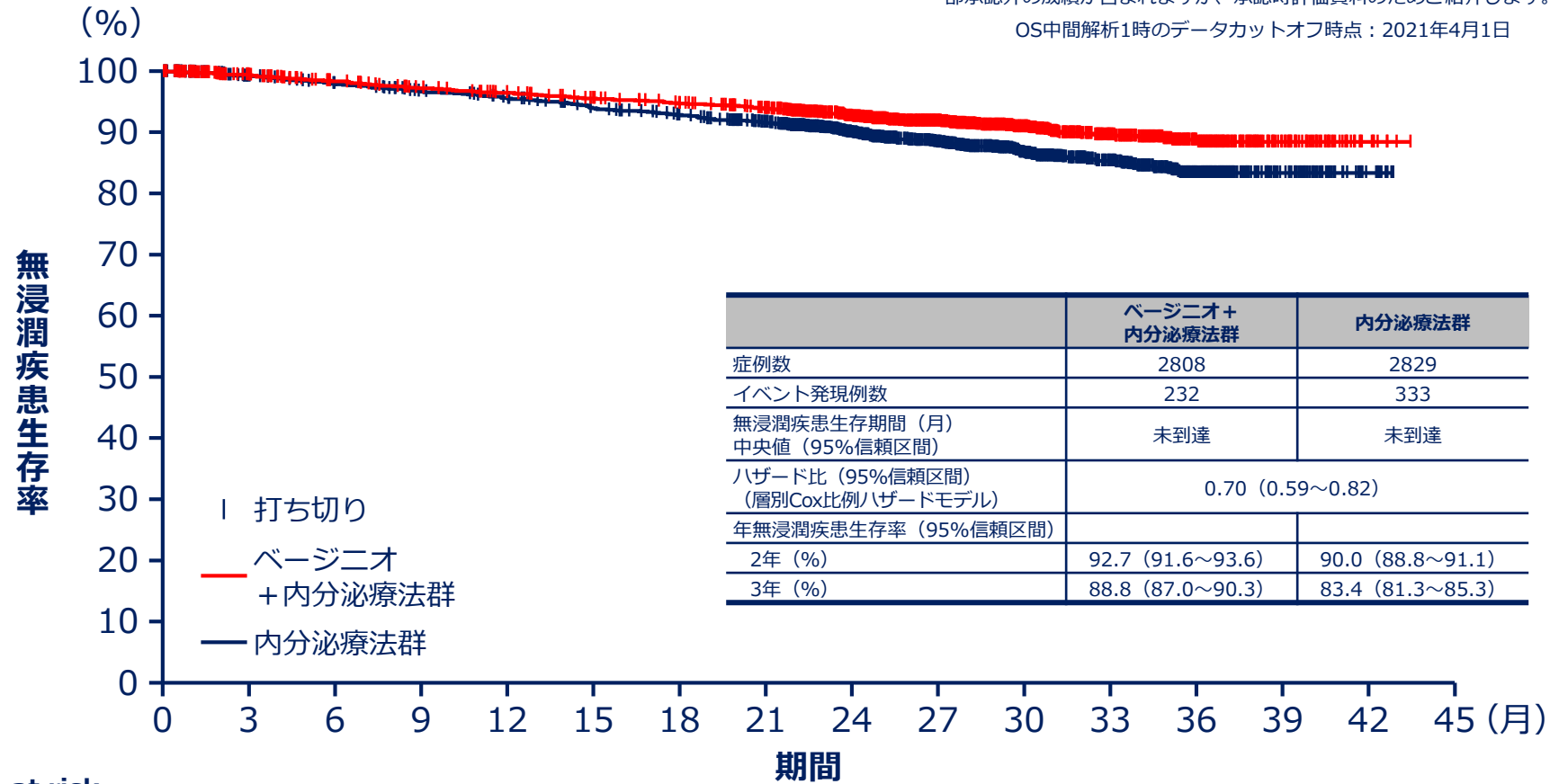
ベジニオ+内分泌療法群	2,555	2,437	2,383	2,332	1,860	1,300	895	566	245	3	1	0
内分泌療法群	2,565	2,448	2,401	2,346	1,873	1,327	907	586	262	7	6	0

層別因子：前治療（術前化学療法あり、術後化学療法あり、化学療法なし）、閉経状態（閉経前、閉経後）及び地域（北米/欧州、アジア、その他）

第Ⅲ相臨床試験（国際共同試験：JPCF試験/monarchE試験）

<参考>無浸潤疾患生存期間（主要評価項目、ITT集団、OS中間解析1時点）

一部承認外の成績が含まれますが、承認時評価資料のためご紹介します。
OS中間解析1時のデータカットオフ時点：2021年4月1日



No. at risk

ベージニオ+内分泌療法群	2,808	2,680	2,621	2,579	2,547	2,508	2,477	2,430	1,970	1,287	919	522	275	67	8	0
内分泌療法群	2,829	2,700	2,652	2,608	2,572	2,513	2,472	2,400	1,930	1,261	906	528	281	64	10	0

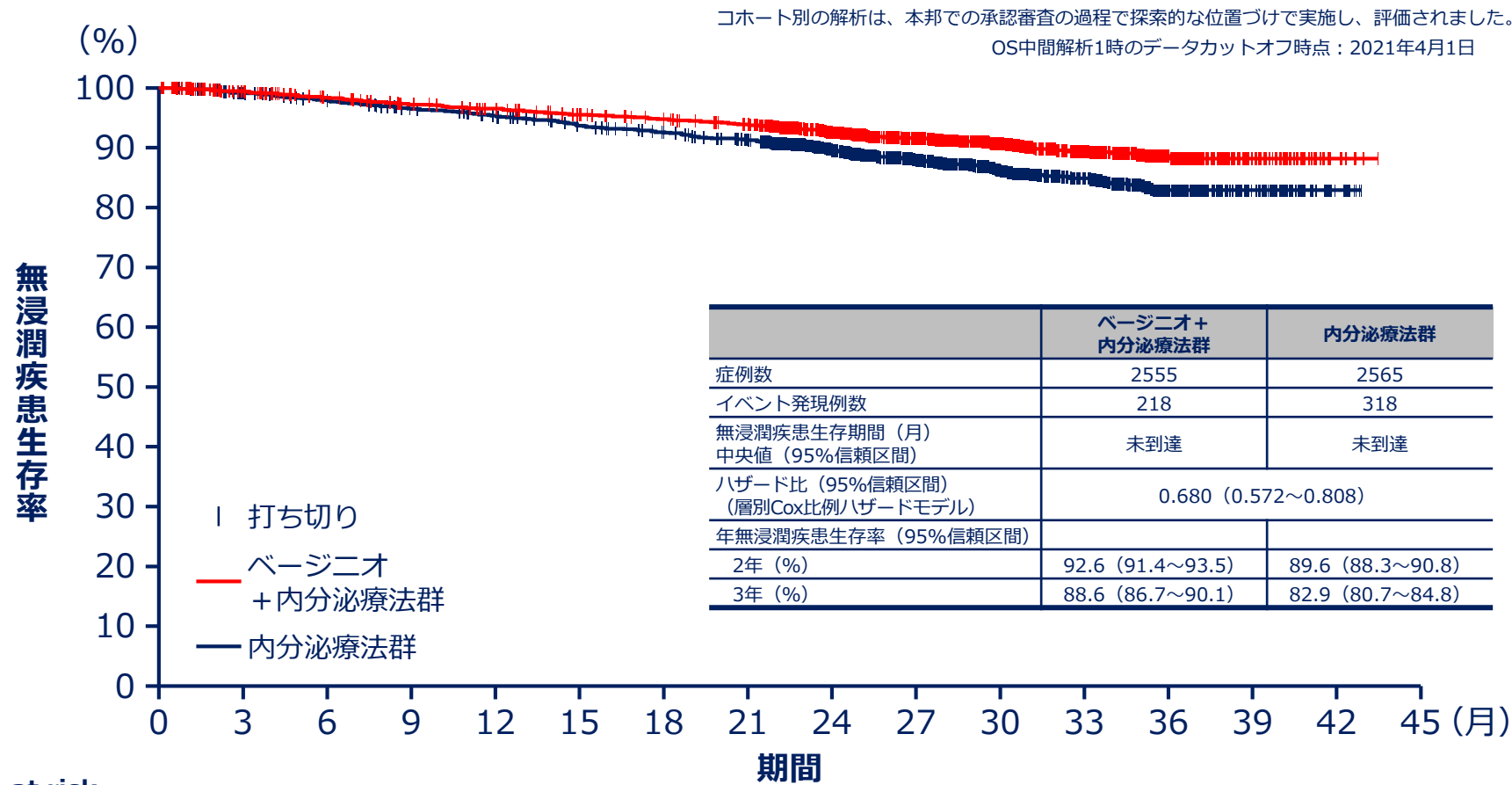
層別因子：前治療（術前化学療法あり、術後化学療法あり、化学療法なし）、閉経状態（閉経前、閉経後）及び地域（北米/欧州、アジア、その他）

- 【4. 効能又は効果】
- ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

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

Harbeck N, et al: Ann Oncol 32（12）, 1571-1581, 2021から引用
【利益相反：本試験はイーライリリー社の支援により行われました。著者の中にイーライリリー社のアドバイザーや社員、同社と金銭授受のある人等が含まれています】
社内資料：早期乳癌患者を対象としたアベマシクリブの無作為化非盲検第Ⅲ相国際共同試験（JPCF試験／monarchE試験）（効能又は効果追加承認時評価資料、審査報告書）

第Ⅲ相臨床試験（国際共同試験：JPCF試験/monarchE試験）
＜参考＞ 無浸潤疾患生存期間（探索的評価項目、コホート1集団、サブグループ解析、OS中間解析1時点）



No. at risk																
ベージニオ+内分泌療法群	2,555	2,441	2,388	2,351	2,321	2,284	2,255	2,223	1,828	1,223	888	522	275	67	8	0
内分泌療法群	2,565	2,449	2,404	2,363	2,327	2,273	2,235	2,186	1,785	1,194	871	527	281	64	10	0

層別因子：前治療（術前化学療法あり、術後化学療法あり、化学療法なし）、閉経状態（閉経前、閉経後）及び地域（北米/欧州、アジア、その他）

ページニオ 使用にあたっての注意事項

重大な副作用

間質性肺疾患

1.2%

肝機能障害

ALT増加（8.1%）、AST増加（7.9%）等

骨髄抑制

好中球減少（42.2%）、白血球減少（32.0%）、貧血（19.1%）、血小板減少（11.0%）、リンパ球減少（10.6%）等

重度の下痢

7.5%^注

静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.7%）、肺塞栓症（0.6%）等

注：NCI-CTCAE ver. 4.0のグレード3以上の副作用

間質性肺疾患

- 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されています。
- 好発時期は同定されていません。
- 投与開始前に、胸部CT等の検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断してください。
- 投与開始前に、患者又はその家族に対して、間質性肺疾患（初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等）について説明するとともに、初期症状が発現した場合には、本剤を休薬し、速やかに医療機関を受診するよう説明してください。
- 投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、動脈血酸素飽和度（SpO₂）の検査及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合には、速やかに本剤を休薬し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、胸部CT等の検査を実施するとともに、適切な処置を考慮してください。
- 本剤による間質性肺疾患と診断された場合は、本剤の投与を中止してください。

間質性肺疾患の臨床試験での発現状況（承認申請時）⑤

■ 間質性肺疾患関連事象の発現例数及び割合③

monarchE試験（データカットオフ時点：2020年3月16日）①

投与群		全体集団		日本人集団	
		本剤＋内分泌療法 (N＝2791)	内分泌療法 (N＝2800)	本剤＋内分泌療法 (N＝181)	内分泌療法 (N＝196)
全間質性肺疾患関連事象		75 (2.7)	33 (1.2)	13 (7.2)	6 (3.0)
肺臓炎	全グレード	40 (1.4)	10 (0.4)	6 [*] (3.3)	1 (0.5)
	グレード3	5 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード5	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線肺臓炎 ^a	全グレード	24 (0.9)	13 (0.5)	7 (3.9)	5 (2.6)
	グレード3	2 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	グレード4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	全グレード	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード3	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺線維症	全グレード	4 (0.1)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

例数 (%)

a：全体集団における放射線肺臓炎の2例はそれぞれ器質化肺炎の1例、放射線肺線維症（日本人）の1例と同一症例であった。

間質性肺疾患の臨床試験での発現状況（承認申請時）⑥

monarchE試験（データカットオフ時点：2020年3月16日）②

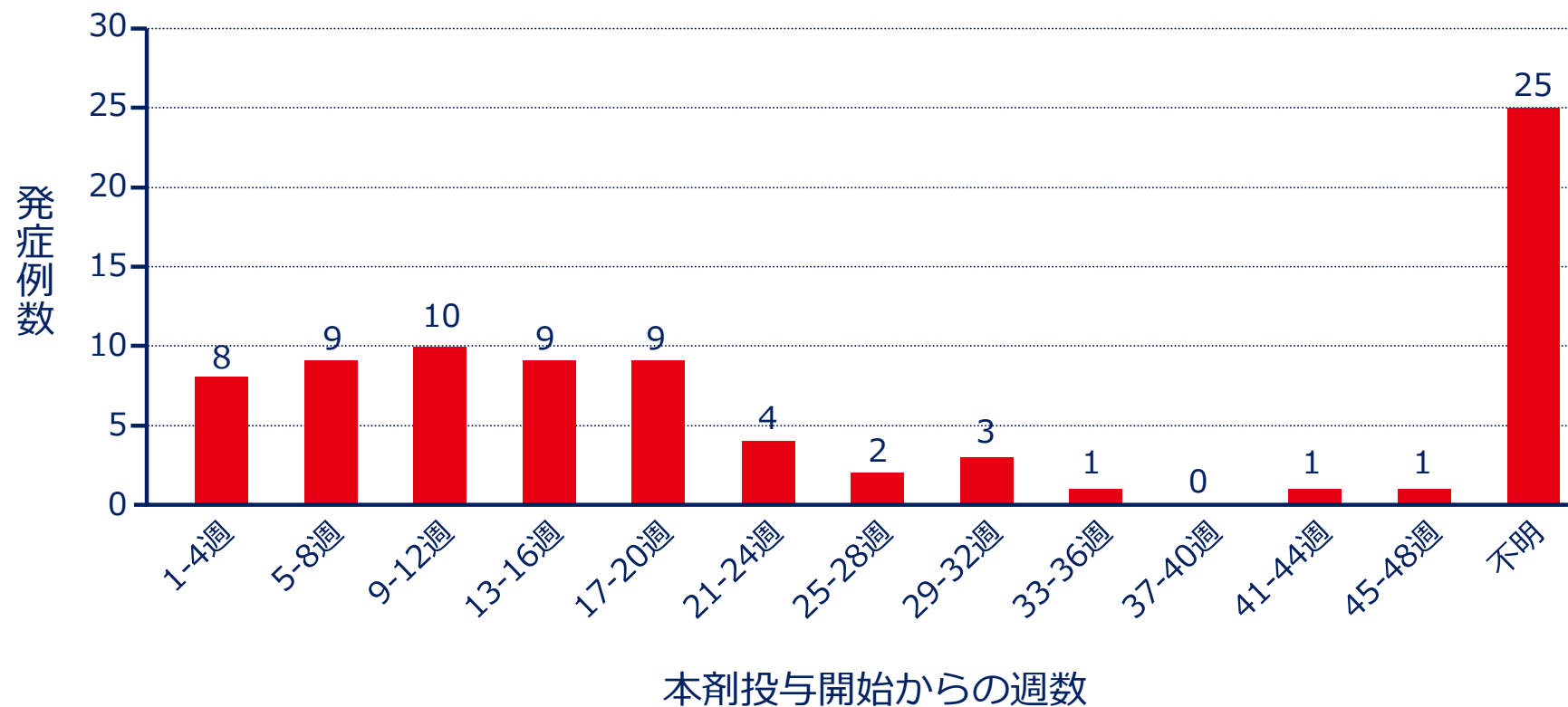
投与群		全体集団		日本人集団	
		本剤＋内分泌療法 (N=2791)	内分泌療法 (N=2800)	本剤＋内分泌療法 (N=181)	内分泌療法 (N=196)
器質化肺炎	全グレード	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード3	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線肺線維症	全グレード	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	グレード3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺陰影	全グレード	1 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サルコイドーシス ^b	全グレード	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

例数 (%)

b：サルコイドーシスはSMQ集計において間質性肺疾患関連事象に含まれる。

間質性肺疾患の市販後の発症時期②



間質性肺疾患の対処方法①

投与開始前の注意事項

□ 適切な患者選択

- 市販後に報告された間質性肺疾患による死亡例の多くは、PS、前治療歴等の点で臨床試験の組み入れ基準を満たさない患者でした。本剤の投与にあたっては、臨床試験の組み入れ基準を参考に適切な患者選択を行ってください。
- 間質性肺疾患の合併や既往歴、薬剤性肺障害の非特異的なリスク因子を有する患者では、間質性肺疾患の発症又は重症化のリスクが高いと考えられるため、呼吸器疾患に精通した医師と相談の上、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。

□ 投与開始前のモニタリング

- 間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断してください。
 - ▷ 臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）・身体所見（SpO₂、胸部聴診）の確認
 - ▷ 胸部CT（可能な場合は高分解能CT）検査等
 - ▷ 問診

□ 患者指導

- 患者又はその家族に対して、間質性肺疾患（初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等）について説明するとともに、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）が発現した場合には、本剤を休薬し、速やかに医療機関を受診するよう説明してください。
- 症状が認められてから数日で重篤化し、死亡に至った症例も報告されています。患者又はその家族には、緊急時の連絡先をご案内の上、間質性肺疾患は早期発見と早期治療が大切であることを十分に説明してください。

本剤投与開始

- ALT増加、AST増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあります。
- 日本人で発現割合が高い傾向が認められます。
- 投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
投与開始後2ヵ月間は特に注意してください。
- 異常が認められた場合には休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。

肝機能障害の発現状況④

■ ALT増加、AST増加の発現例数及び割合②

monarchE試験（データカットオフ時点：2020年3月16日）

投与群		全体集団		日本人集団	
		本剤 + 内分泌療法 (N=2791)	内分泌療法 (N=2800)	本剤 + 内分泌療法 (N=181)	内分泌療法 (N=196)
ALT増加	全グレード	265 (9.5)	119 (4.3)	30 (16.6)	10 (5.1)
	グレード3	59 (2.1)	16 (0.6)	7 (3.9)	2 (1.0)
	グレード4	5 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST増加	全グレード	257 (9.2)	106 (3.8)	27 (14.9)	8 (4.1)
	グレード3	43 (1.5)	13 (0.5)	5 (2.8)	1 (0.5)
	グレード4	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トランス アミナーゼ 上昇関連 事象 ^a	全グレード	325 (11.6)	159 (5.7)	—	—
	グレード3	76 (2.7)	22 (0.8)	—	—
	グレード4	6 (0.2)	1 (0.0)	—	—

例数はNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。
a: MedDRAの基本語を用い、ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能異常、肝酵素上昇、薬物性肝障害、肝毒性、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇について解析した。

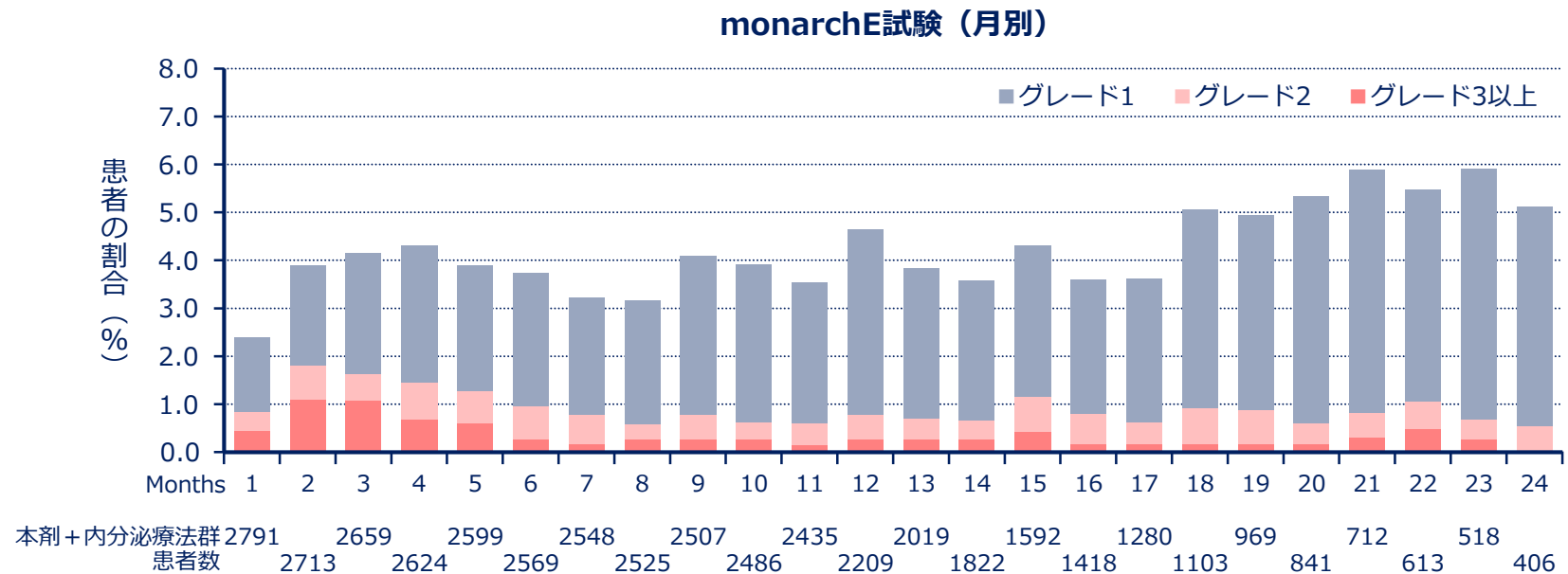
monarchE試験（データカットオフ時点：2021年4月1日）

投与群		全体集団	
		本剤 + 内分泌療法 (N=2791)	内分泌療法 (N=2800)
ALT増加	全グレード	343 (12.3)	157 (5.6)
	グレード3	72 (2.6)	19 (0.7)
	グレード4	5 (0.2)	0 (0.0)
AST増加	全グレード	330 (11.8)	137 (4.9)
	グレード3	49 (1.8)	15 (0.5)
	グレード4	3 (0.1)	0 (0.0)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

例数 (%)

月別のトランスアミナーゼ上昇関連事象^aの発現割合の推移



グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

a : MedDRA の基本語を用い、ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能異常、肝酵素上昇、薬物性肝障害、肝毒性、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇について解析した。

集計方法：（各月中にトランスアミナーゼ上昇関連事象を発現している患者） / （各月でアベマシクリブが投与された患者）

社内資料

- 下痢が高頻度（80%以上）に認められます。
- 臨床試験における初回発現時期（中央値）は6.0～8.0日でした。
投与開始後早期は特に注意してください。
- 下痢の徴候（軟便傾向）が認められた場合には、止瀉薬及び水分補給にて対処してください。
- グレード2以上の下痢が継続する場合は、休薬又は減量するなど、適切な処置を行ってください。
- 患者に対してあらかじめ下痢が発現する可能性があることを説明し、症状が認められた場合の対処方法について指導してください。

下痢の発現状況③

■ 下痢の発現例数及び割合②

monarchE試験（データカットオフ時点：2020年3月16日）

投与群	全体集団		日本人集団	
	本剤＋内分泌療法 (N=2791)	内分泌療法 (N=2800)	本剤＋内分泌療法 (N=181)	内分泌療法 (N=196)
全グレード	2294 (82.2)	199 (7.1)	162 (89.5)	9 (4.6)
グレード1	1248 (44.7)	156 (5.6)	112 (61.9)	8 (4.1)
グレード2	833 (29.8)	40 (1.4)	40 (22.1)	1 (0.5)
グレード3	212 (7.6)	3 (0.1)	10 (5.5)	0 (0.0)
グレード4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

例数 (%)

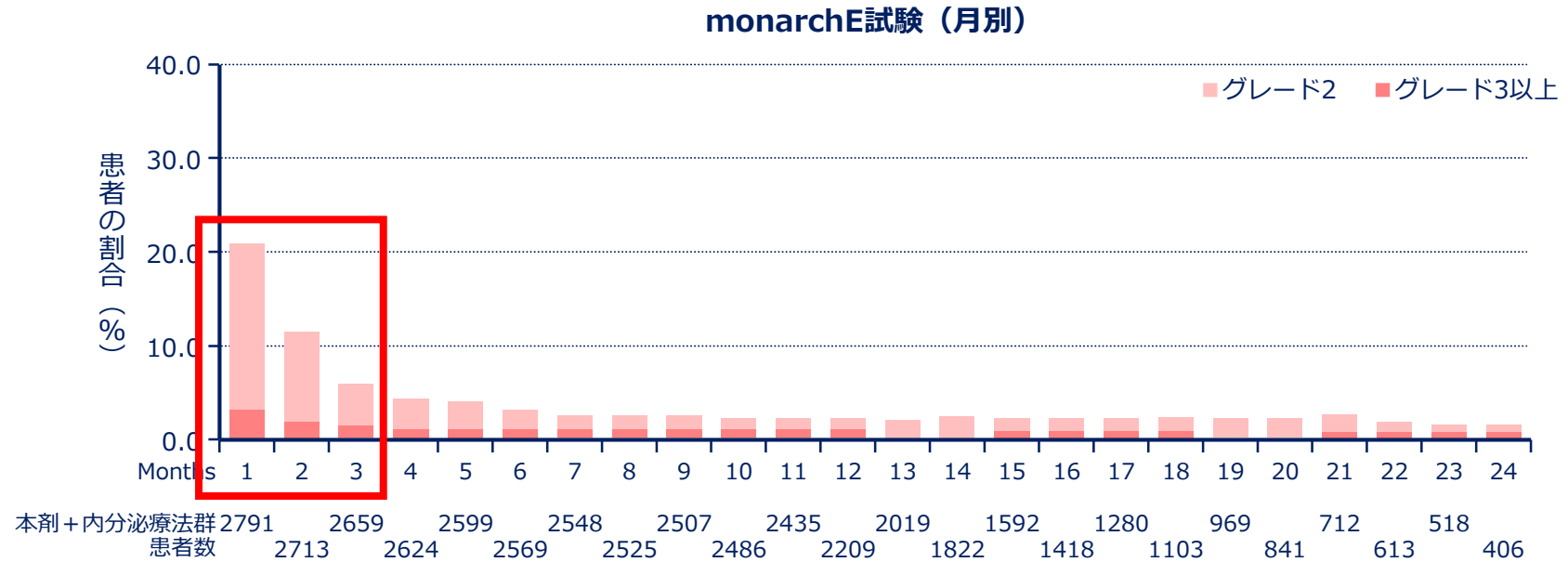
monarchE試験（データカットオフ時点：2021年4月1日）

投与群	全体集団	
	本剤＋内分泌療法 (N=2791)	内分泌療法 (N=2800)
全グレード	2331 (83.5)	242 (8.6)
グレード3	218 (7.8)	6 (0.2)
グレード4	0 (0.0)	0 (0.0)
グレード5	1 (0.0)	0 (0.0)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

例数 (%)

月別の下痢（グレード2以上）の発現割合の推移



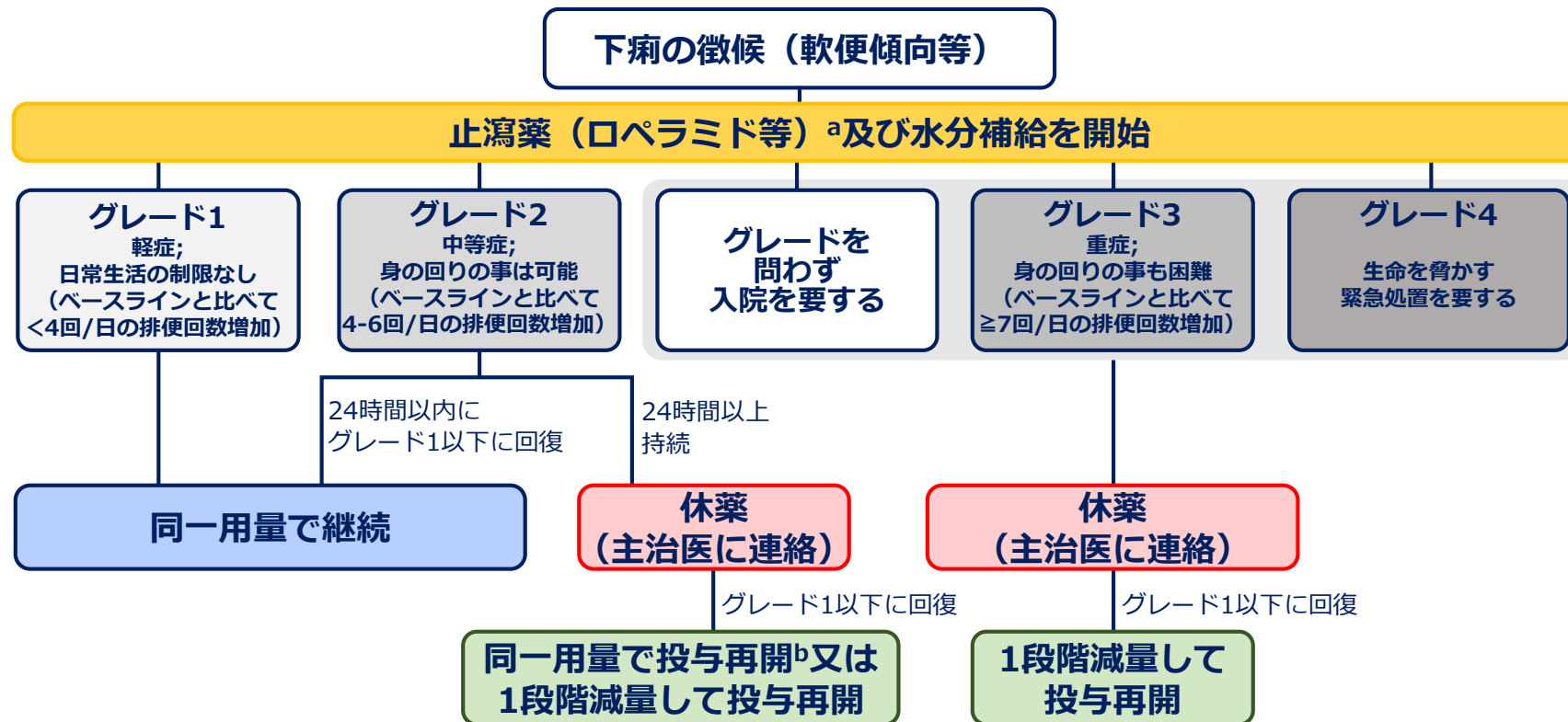
グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

集計方法：（各月中にグレード2以上の下痢を発現している患者） / （各月でアベマシクリブが投与された患者）

社内資料

下痢の対処方法②

■ 下痢発現時に推奨される本剤の用量調節



グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。

a : 止瀉薬の用法・用量は各薬剤の添付文書に従う。

b : 同一用量で投与再開後にグレード2の下痢が再発する場合には、グレード1以下に回復するまで休薬し、1段階減量して投与再開する。

副作用の発現により、本剤を減量する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて1回あたり50mgずつを目安に減量を考慮する（「減量の基準」の項参照）。

（添付文書に基づき設定）

関連 Q&A

「Q17. 下痢に対する止瀉薬の使い方は？ 予防内服は推奨されるか？」

「Q18. グレード2の下痢が発現した場合、次の投与タイミング（24時間以内）には予定通り本剤を投与すべきか？
グレード2の下痢により減量を考慮するのはどのような場合か？」

- 好中球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、リンパ球減少等を含む骨髄抑制があらわれることがあります。
- グレード3以上の好中球数減少（臨床検査値異常）の初回発現時期（中央値）は29～33日（MONARCH 2試験及びMONARCH 3試験）、グレード3以上の好中球減少症（統合語）の初回発現時期（中央値）は29日（monarchE試験）でした。
- 投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合には、休薬又は減量する等、適切な処置を行ってください。

静脈血栓塞栓症

- 深部静脈血栓症、肺塞栓症等があられることがあります。
- 投与中は、臨床症状〔手足（主に下肢）の腫脹・疼痛、息切れ、胸苦しさ〕の確認等、患者の状態を十分に観察してください。
- 静脈血栓塞栓症の発現に関与があるリスク因子についての検討の結果は以下の通りでした。
 - ・ MONARCH 2試験及びMONARCH 3試験では、静脈血栓塞栓症の発現が認められた患者の多くが、静脈血栓塞栓症の発症の素因となる可能性がある既存のリスク因子（年齢が65歳以上、BMI> 35kg/m²又は肥満、高血圧・高コレステロール血症・糖尿病の既往歴等）を有していました。
 - ・ monarchE試験では、最初に投与された薬剤がタモキシフェンの患者の方がアロマターゼ阻害薬の患者より静脈血栓塞栓症の発現割合が高く、BMI> 25kg/m²の集団でグレード3又は4の静脈血栓塞栓症の発現割合が高い傾向が認められました。
- 異常が認められた場合は、投与を中止する、又は適切な治療を行い、状態が安定するまで休薬してください。

約1年前から周術期治療が大きく変化

▶ monarchE

▶ OlympiA

▶ KEYNOTE-522

▶ POTENT

国際共同第Ⅲ相試験(OlympiA)

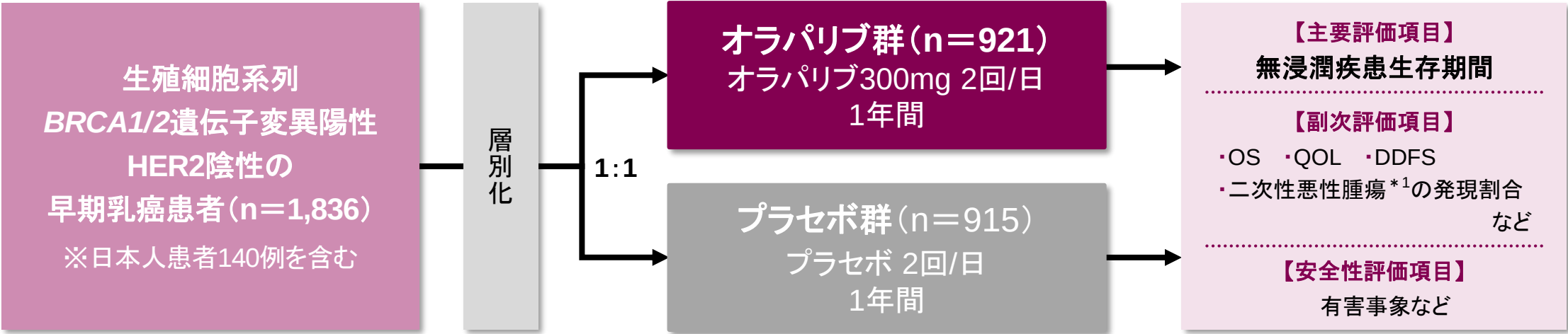
試験概要

目的

gBRCA変異(+)¹かつHER2陰性高リスク早期乳癌患者を対象として化学療法後のオラパリブによる術後薬物療法の有効性と安全性を比較検討

試験デザイン

国際共同第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験



* 1: 対側浸潤性乳癌、対側非浸潤性乳癌、二次性卵巣癌、二次性卵管癌、および二次性腹膜癌

gBRCA変異(+): 生殖細胞系列BRCA1/2遺伝子変異陽性

◆治療薬投与期間は最大12ヵ月 ◆同時併用が許容された薬剤
・HR陽性の場合、内分泌療法の併用が可能 ・ビスホスフォネート製剤

- 〈主な選択基準〉
- HER2陰性(HR+ or TNBC)
 - gBRCA1/2遺伝子変異陽性
 - 以下いずれかの化学療法を受けた患者
 - ◆ネオアジュバント化学療法
 - ・TNBC: non-pCR
 - ・HR+ : non-pCRかつCPS+EG スコア ≥3
 - 6サイクル以上のNAC後、手術±放射線療法
 - ◆アジュバント化学療法
 - ・TNBC: pT2以上 もしくは pN1以上
 - ・HR+ : リンパ節転移4個以上*
 - 手術後、6サイクル以上のアジュバント化学療法±放射線療法

* : 病理学的に確認した陽性リンパ節が4個以上

- 〈層別化因子〉
- HR発現状況(陽性/陰性: TNBC)、化学療法の実施時期(術前/術後)、白金系化学療法薬による治療歴(あり/なし)
- 〈解析計画〉
- 主要項目であるIDFSにおいて、オラパリブの優越性を検証した。また、3年時点での無浸潤疾患生存率を算出した。主要評価項目(IDFS)と、重要な副次的評価項目(DDFSとOS)については多重検定手順が設定された。第1種の過誤を両側5%に厳格に制御するため、まず全ての有意水準(両側5%)を用いてIDFSを検定し、有意な結果が得られた場合、重み付けした有意水準(DDFSの検定では両側4%、OSの検定では両側1%)を用いてDDFSおよびOSを検定した。仮説が棄却されていない副次的評価項目には有意水準を再利用し、棄却されていない評価項目に全ての有意水準が割り当てられたとき、検定を中止することとした。IDFS、DDFSおよびOSについては、あらかじめ規定されていた17項目について、サブグループ解析を行った。副次評価項目のQOLは、化学療法の実施時期により影響が出ると推測されたため、術前化学療法を受けた患者と術後化学療法を受けた患者を分けて評価した。

国際共同第Ⅲ相試験(OlympiA)

患者背景①

		オラパリブ群 (n=921)	プラセボ群 (n=915)
年齢中央値(範囲)		42歳(22-77)	43歳(24-78)
HRの発現	HR+	168(18.2%)	157(17.2%)
	TNBC	753(81.8%)	758(82.8%)
閉経状態(女性のみ)	閉経前	572(62.1%)	553(60.4%)
	閉経後	347(37.7%)	358(39.1%)
gBRCA遺伝子変異	BRCA1のみ	656(71.2%)	669(73.1%)
	BRCA2のみ	260(28.2%)	238(26.0%)
	BRCA1かつBRCA2	2(0.2%)	5(0.5%)

国際共同第Ⅲ相試験(OlympiA)

患者背景②

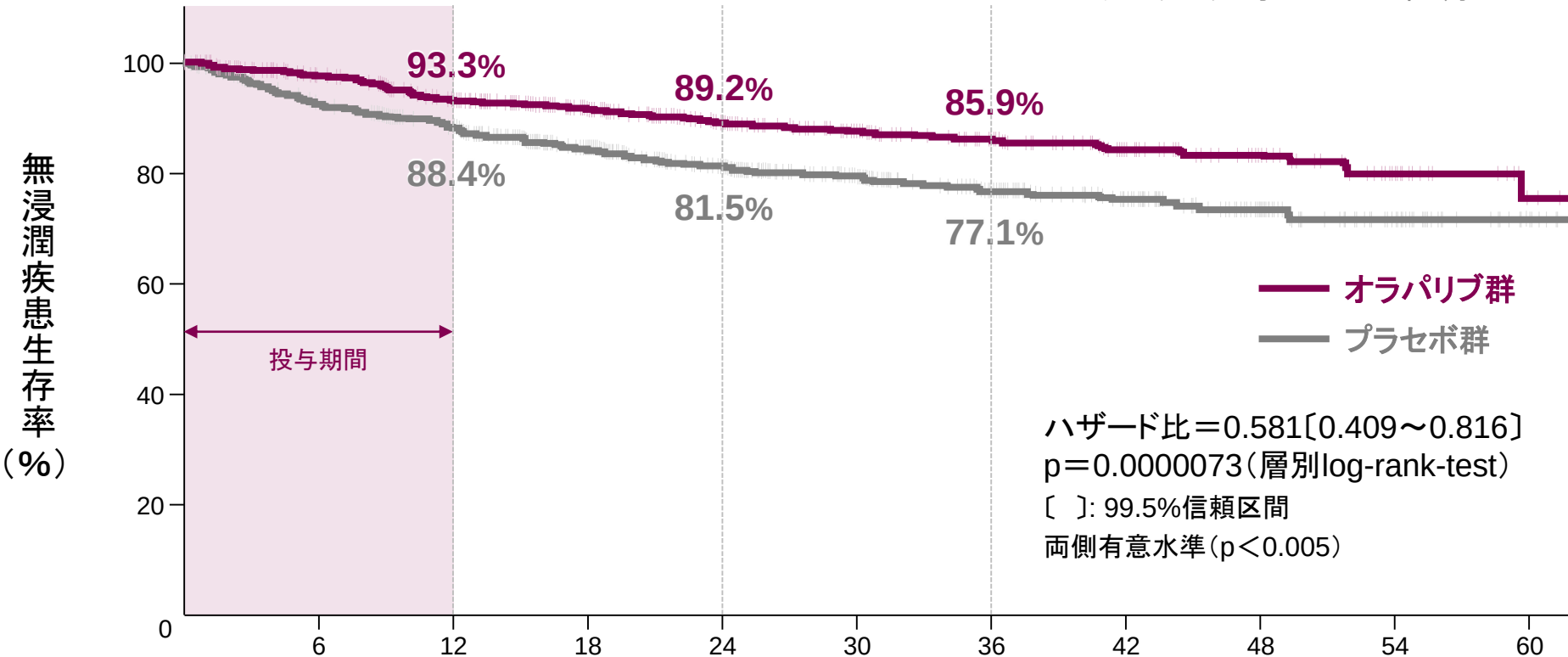
		オラパリブ群 (n=921)	プラセボ群 (n=915)
化学療法の実施時期	アジュバント	461 (50.1%)	455 (49.7%)
	ネオアジュバント	460 (49.9%)	460 (50.3%)
化学療法薬の投与歴	アントラサイクリン系 & タキサン系	871 (94.6%)	849 (92.8%)
	アントラサイクリン系のみ	7 (0.8%)	13 (1.4%)
	タキサン系のみ	43 (4.7%)	52 (5.7%)
白金系化学療法薬 の投与歴	あり	247 (26.8%)	238 (26.0%)
	なし	674 (73.2%)	677 (74.0%)
ホルモン療法の併用 (HR+症例のみ)	併用あり	146/168 (86.9%)	142/157 (90.4%)
原発巣に対する手術	乳房切除術(両側または)	698 (75.8%)	673 (73.6%)
	乳房温存手術	223 (24.2%)	240 (26.2%)
両側乳房切除術	ランダム化前に実施	332 (36.0%)	317 (34.6%)
	ランダム化後に実施	98 (10.6%)	108 (11.8%)
両側卵巣卵管摘出術および/ または卵管切除術	ランダム化前に実施	185 (20.1%)	166 (18.1%)
	ランダム化後に実施	375 (40.7%)	386 (42.2%)

国際共同第Ⅲ相試験(OlympiA)

無浸潤疾患生存期間(IDFS): 主要評価項目

IDFSのKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、盲検下独立中央評価)

<データカットオフ: 2020年3月27日>



評価症例数

オラパリブ群
プラセボ群

921	820	737	607	477	361	276	183	108	55	15
915	807	732	585	452	353	256	173	101	49	12

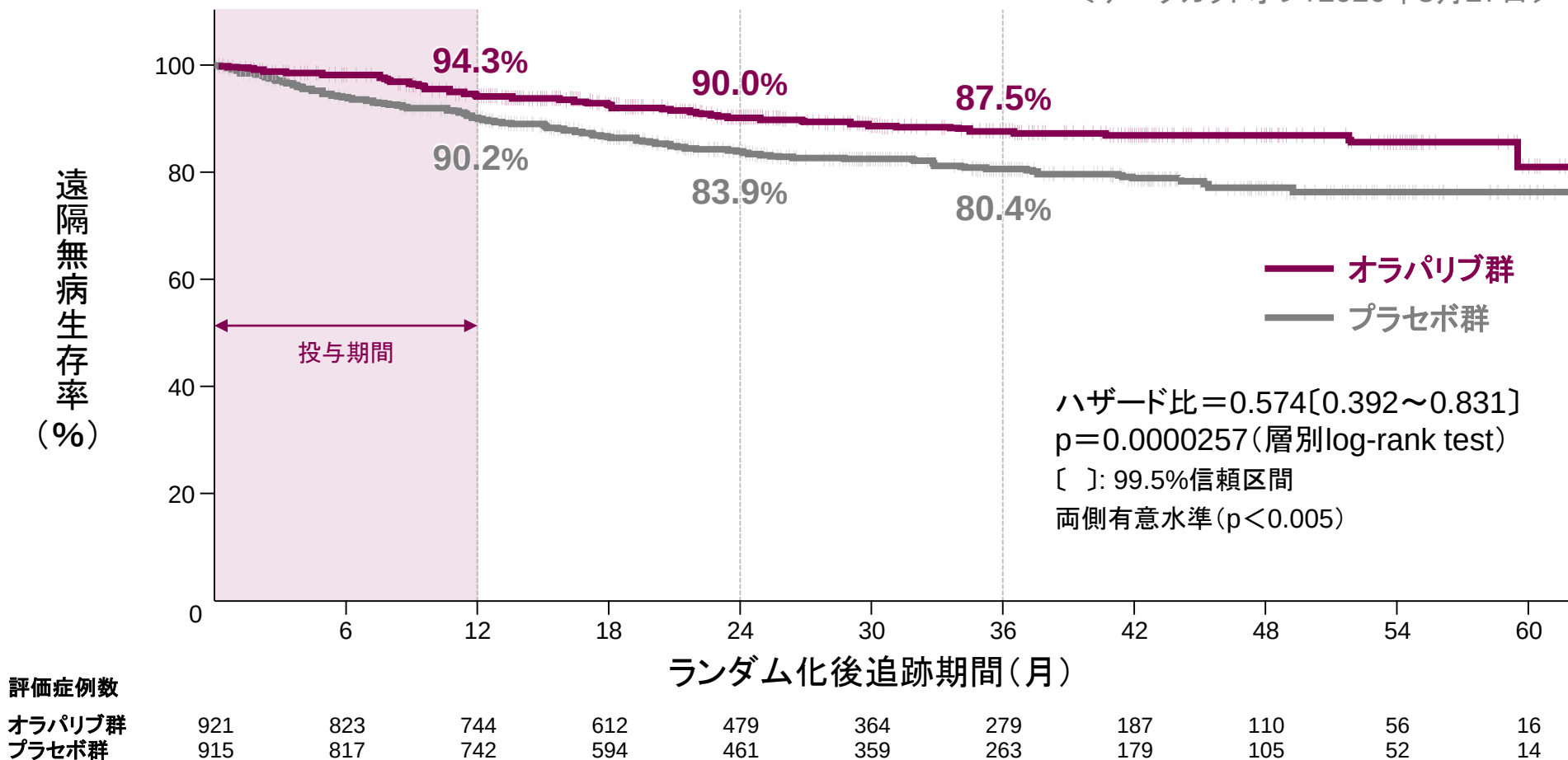
観察期間中央値: オラパリブ群 2.3年、プラセボ群 2.5年

Tutt ANJ, et al. N Engl J Med. 2021; 384(25): 2394-2405. [アストラゼネカ社による研究支援あり]
アストラゼネカ株式会社 社内資料(生殖細胞系列BRCA1/2遺伝子変異陽性HER2陰性高リスク原発乳癌患者に術後薬物療法としてオラパリブを投与する国際共同第Ⅲ相試験)[承認時評価資料]

国際共同第Ⅲ相試験(OlympiA)
遠隔無病生存期間(DDFS): 副次評価項目

DDFSのKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、盲検下独立中央評価)

<データカットオフ: 2020年3月27日>



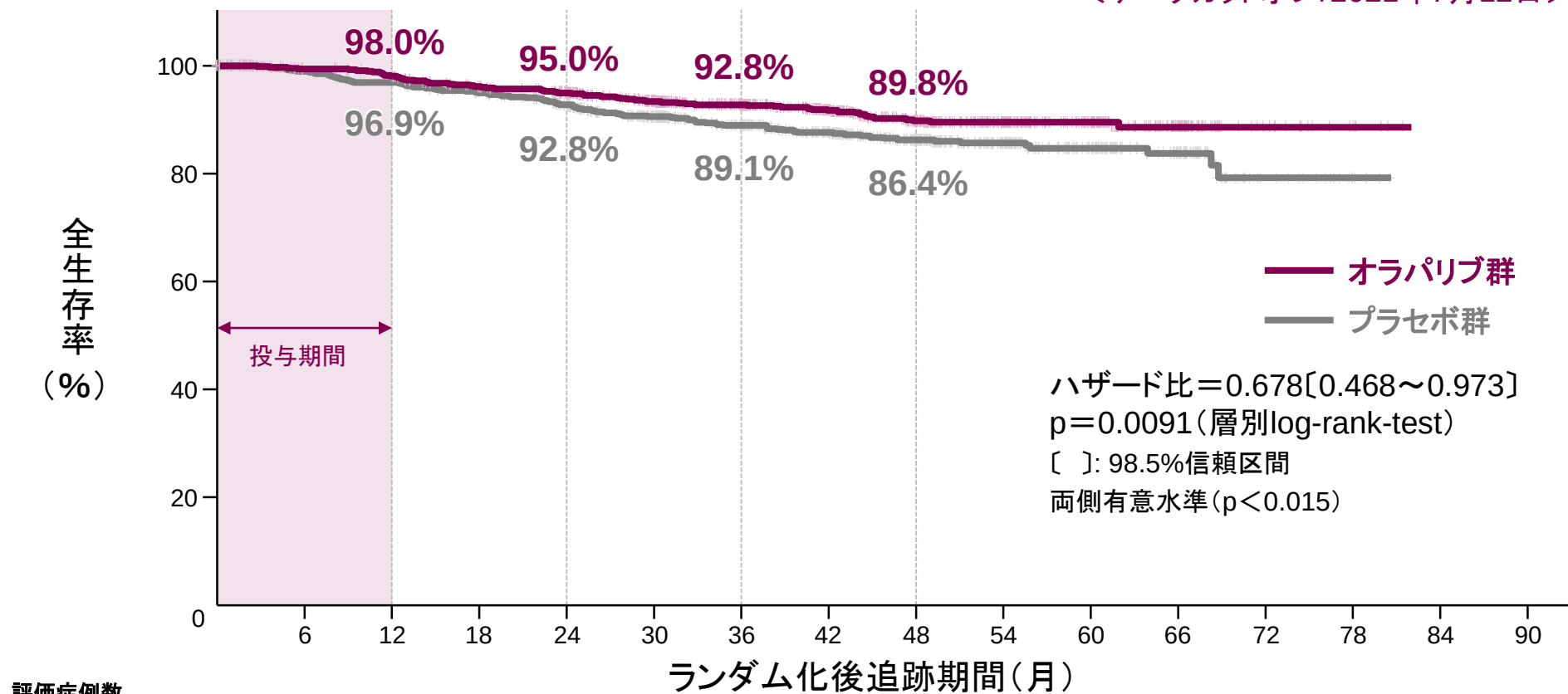
観察期間中央値: オラパリブ群 2.3年、プラセボ群 2.5年

Tutt ANJ, et al. N Engl J Med. 2021; 384(25): 2394-2405. [アストラゼネカ社による研究支援あり]
アストラゼネカ株式会社 社内資料(生殖細胞系列BRCA1/2遺伝子変異陽性HER2陰性高リスク原発乳癌患者に術後薬物療法としてオラパリブを投与する国際共同第Ⅲ相試験)[承認時評価資料]

国際共同第Ⅲ相試験(OlympiA)
全生存期間(OS): 副次評価項目

OSのKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、盲検下独立中央評価)

<データカットオフ: 2021年7月12日>



観察期間中央値:オラパリブ群 3.5年、プラセボ群 3.6年

国際共同第Ⅲ相試験(OlympiA)
安全性の概要

<データカットオフ:2021年7月12日>

	オラパリブ群 (n=911)	プラセボ群 (n=904)
有害事象発現例数* ¹	836 (91.8%)	756 (83.6%)
グレード3以上の有害事象	223 (24.5%)	102 (11.3%)
死亡に至った有害事象* ²	1 (0.1%)	2 (0.2%)
死亡を含む重篤な有害事象* ³	79 (8.7%)	78 (8.6%)
投与中止に至った有害事象* ⁴	97 (10.6%)	42 (4.6%)
減量に至った有害事象	213 (23.4%)	33 (3.7%)
休薬に至った有害事象	284 (31.2%)	99 (11.0%)

*¹ オラパリブまたはプラセボの最後の投与日から30日以内の有害事象が含まれた。
 *² オラパリブ群では心停止が1例、プラセボ群ではAMLと卵巣癌が各1例であった。
 *³ オラパリブ群の主な重篤な有害事象(5例以上)は貧血15例、プラセボ群の主な重篤な有害事象は乳腺炎6例であった。
 *⁴ オラパリブ群で投与中止に至った主な有害事象(5例以上)は、悪心19例、貧血16例、疲労14例、好中球数減少9例、嘔吐、白血球数減少、および頭痛7例、プラセボ群で5例以上発現した投与中止に至った有害事象はなかった。

国際共同第Ⅲ相試験(OlympiA)
安全性：主な有害事象

いずれかの治療群で10%以上の頻度で認められた有害事象

＜データカットオフ：2021年7月12日＞

	オラパリブ群 (n=911)		プラセボ群 (n=904)	
	全グレード	≥グレード3	全グレード	≥グレード3
悪心	519 (57.0%)	7 (0.8%)	212 (23.5%)	0 (0%)
疲労	366 (40.2%)	16 (1.8%)	248 (27.4%)	6 (0.7%)
貧血	215 (23.6%)	79 (8.7%)	35 (3.9%)	3 (0.3%)
嘔吐	206 (22.6%)	6 (0.7%)	74 (8.2%)	0 (0%)
頭痛	179 (19.6%)	2 (0.2%)	152 (16.8%)	1 (0.1%)
下痢	160 (17.6%)	3 (0.3%)	124 (13.7%)	3 (0.3%)
好中球数減少	147 (16.1%)	45 (4.9%)	59 (6.5%)	7 (0.8%)
白血球数減少	144 (15.8%)	27 (3.0%)	52 (5.8%)	3 (0.3%)
食欲減退	119 (13.1%)	2 (0.2%)	53 (5.9%)	0 (0%)
味覚不全	107 (11.7%)	0 (0%)	38 (4.2%)	0 (0%)
浮動性めまい	104 (11.4%)	1 (0.1%)	66 (7.3%)	1 (0.1%)
関節痛	89 (9.8%)	2 (0.2%)	115 (12.7%)	2 (0.2%)

国際共同第Ⅲ相試験(OlympiA)

安全性：投与中止に至った有害事象

いずれかの群で3例以上に発現

<データカットオフ:2021年7月12日>

	患者数(%)	
	オラパリブ群 (n=911)	プラセボ群 (n=904)
投与中止に至った有害事象	97(10.6%)	42(4.6%)
胃腸障害	29(3.2%)	8(0.9%)
悪心	19(2.1%)	3(0.3%)
嘔吐	7(0.8%)	0(0%)
下痢	4(0.4%)	1(0.1%)
血液およびリンパ系障害	17(1.9%)	0(0%)
貧血	16(1.8%)	0(0%)
一般・全身障害および 投与部位の状態	17(1.9%)	4(0.4%)
疲労	14(1.5%)	4(0.4%)

	患者数(%)	
	オラパリブ群 (n=911)	プラセボ群 (n=904)
神経系障害	12(1.3%)	6(0.7%)
頭痛	7(0.8%)	2(0.2%)
臨床検査	12(1.3%)	4(0.4%)
好中球数減少	9(1.0%)	1(0.1%)
白血球数減少	7(0.8%)	1(0.1%)
免疫系障害	6(0.7%)	0(0%)
薬物過敏症	3(0.3%)	0(0%)
代謝および栄養障害	3(0.3%)	2(0.2%)
食欲減退	3(0.3%)	2(0.2%)

国際共同第Ⅲ相試験(OlympiA)
安全性評価：日本人データ

日本人の発現割合が外国人より5%以上多かった有害事象

＜データカットオフ：2020年3月27日＞

		オラパリブ群			
		日本人 (n=64)		日本人以外 (n=847)	
		全グレード	≥グレード3	全グレード	≥グレード3
有害事象発現例数		64 (100.0%)	22 (34.4%)	771 (91.0%)	199 (23.5%)
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	11 (17.2%)	0 (0%)	20 (2.4%)	0 (0%)
血液およびリンパ系障害	貧血	29 (45.3%)	9 (14.1%)	185 (21.8%)	70 (8.3%)
神経系障害	味覚不全	14 (21.9%)	0 (0%)	93 (11.0%)	0 (0%)
胃腸障害	悪心	41 (64.1%)	0 (0%)	478 (56.4%)	7 (0.8%)
	口内炎	14 (21.9%)	0 (0%)	67 (7.9%)	0 (0%)
	嘔吐	23 (35.9%)	0 (0%)	183 (21.6%)	6 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	7 (10.9%)	0 (0%)	15 (1.8%)	0 (0%)
	発熱	7 (10.9%)	0 (0%)	41 (4.8%)	1 (0.1%)
臨床検査	好中球数減少	21 (32.8%)	7 (10.9%)	125 (14.8%)	37 (4.4%)
	白血球数減少	23 (35.9%)	5 (7.8%)	120 (14.2%)	22 (2.6%)

約1年前から周術期治療が大きく変化

▶ monarchE

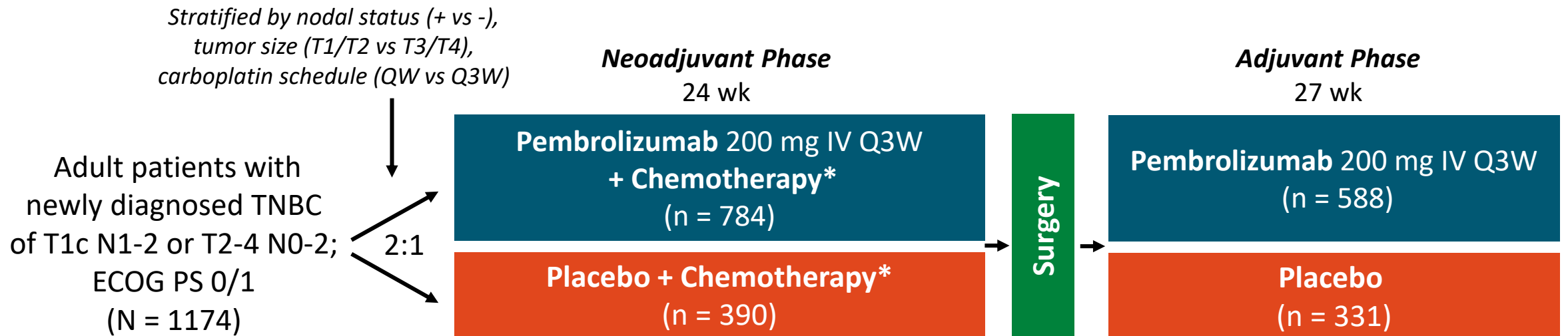
▶ OlympiA

▶ KEYNOTE-522

▶ POTENT

KEYNOTE-522: Neoadjuvant Pembrolizumab + CT Followed by Adjuvant Pembrolizumab in TNBC

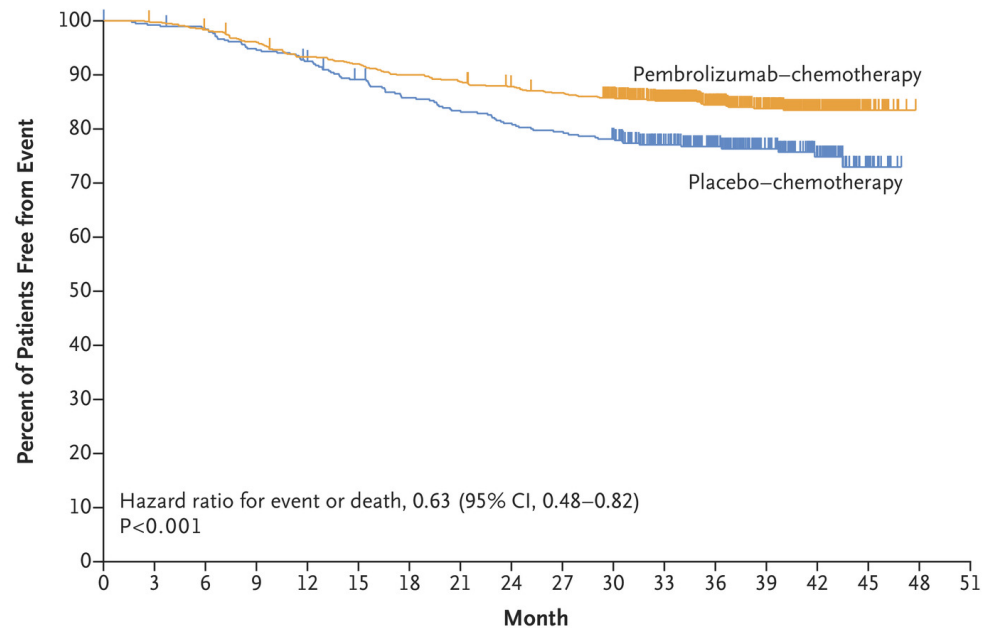
- Randomized, double-blind, multicenter phase III trial



*Chemotherapy consisted of:

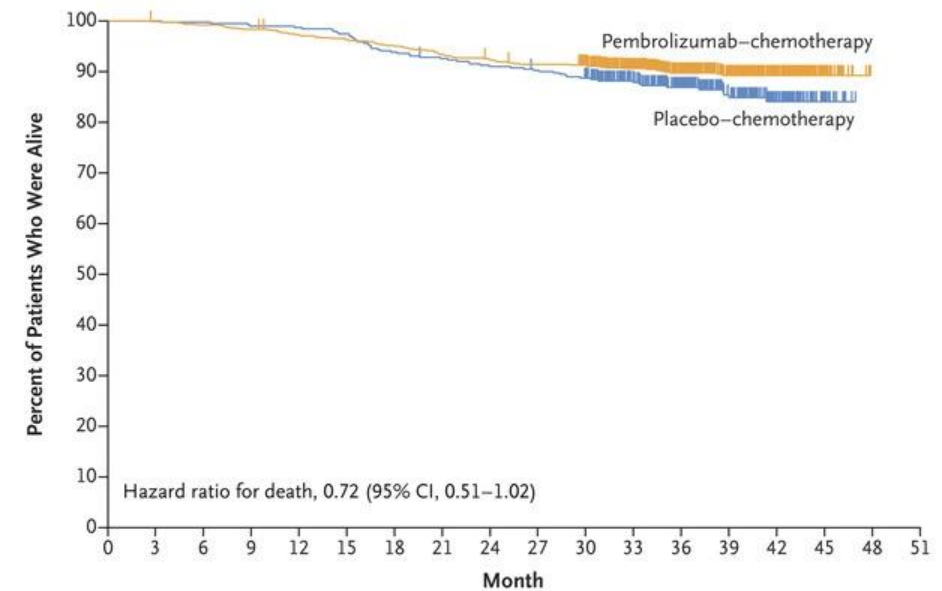
- Carboplatin AUC 5 Q3W or 1.5 QW + paclitaxel 80 mg/m² QW for cycles 1-4
 - Doxorubicin 60 mg/m² Q3W + epirubicin 90 mg/m² Q3W + cyclophosphamide 600 mg/m² Q3W for cycles 5-8
- Primary endpoints: pCR (ITT), EFS (ITT)
 - Data previously reported
- Secondary endpoints: pCR (alternate definitions); OS; pCR, EFS, OS in PD-L1+; safety
- Exploratory analyses: EFS sensitivity analysis, EFS in patient subgroups
- Median follow-up: 39.1 mo for both arms

Primary Endpoint and Secondary Endpoints



No. at Risk

Pembrolizumab–chemotherapy	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Placebo–chemotherapy	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0



No. at Risk

Pembrolizumab–chemotherapy	784	782	777	770	759	752	742	729	720	712	701	586	461	323	178	30	0	0
Placebo–chemotherapy	390	390	389	386	385	380	366	360	354	350	343	286	223	157	89	17	0	0

with stage ypT0/T1s have no invasive cancer in the breast, irrespective of ductal carcinoma in situ or nodal involvement. CI denotes confidence interval.

† The estimated treatment difference is based on the Miettinen and Nurminen method, stratified according to nodal status (positive or negative), tumor size (T1 to T2 or T3 to T4), and administration of carboplatin (once weekly or once every 3 weeks).

注意を要する副作用と主な症状^{注1)}（1/2）

注意を要する副作用		主な症状
間質性肺疾患		咳（特に乾性）、息切れ・呼吸困難、発熱 等
肝機能障害、肝炎		倦怠感、発熱、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、黄疸、発疹、そう痒感 等
大腸炎、重度の下痢		頻回の下痢、重度の腹痛、泥状便、粘液便、血便、脱水による口渇、倦怠感 等
膵炎		上腹部痛、悪心、嘔吐、背部痛 等
1型糖尿病		口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感 等 糖尿病性ケトアシドーシスでは、激しい上記の症状に加え、消化器症状（悪心、嘔吐、腹痛）、意識障害 等
甲状腺機能障害	甲状腺機能低下症	倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加 等
	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎によって引き起こされる一過性の甲状腺中毒症が主病態であり、Grade 2以上では、びまん性甲状腺腫大に加えて、動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感などの症状を呈する。一方、Grade 1（軽症例）では、無症状で検査値の異常だけを呈する。全Gradeにおいて、亜急性甲状腺炎の際にみられる頸部痛はない。
副腎機能障害		易疲労感、食欲不振、無気力、体重減少、消化器症状（悪心、嘔吐、下痢、腹痛）、低ナトリウム血症、低血糖、好酸球上昇、低血圧 等
下垂体機能障害		ACTH分泌低下のための続発性副腎皮質機能低下症による倦怠感・食欲不振や、好酸球増多、電解質異常、低血糖 等 頭痛、視野障害、乳汁分泌、疲労感、無月経、頻尿、多飲、口渇 等
脳炎、髄膜炎		発熱、頭痛、悪心、嘔吐、意識障害 等
神経障害	末梢性ニューロパチー	感覚障害、運動障害、運動麻痺、自律神経障害 等
	ギラン・バレー症候群	筋力低下、運動障害、感覚障害、自律神経障害 等

注1) 各事象の詳細については、最新のテセントリク適正使用ガイドの各項をご参照ください。

国内における使用経験は現時点では限られているため、本適正使用ガイドに記載されていない副作用についても十分注意してください。

注意を要する副作用と主な症状^{注1)} (2/2)

(つづき)

注意を要する副作用		主な症状
重症筋無力症		眼瞼下垂、複視、四肢筋力低下、嚥下困難、呼吸困難 等
重度の皮膚障害	中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)	高熱、全身倦怠感、口唇・口腔、眼、外陰部等を含む全身における紅斑や水疱、びらん、表皮剥離等の表皮の壊死性障害 等
	皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)	発熱、眼粘膜、口唇、外陰部等の皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹、紅斑、水疱、びらん等の表皮の壊死性障害 等
	多形紅斑	四肢伸側の関節部（手背、足背、肘、膝等）に対称性に生じる環状浮腫性紅斑
腎機能障害	急性腎障害	尿量減少、浮腫 等
	腎不全	尿量増加、浮腫、易疲労感、食欲不振、息切れ、そう痒感 等
	尿細管間質性腎炎	発熱、発疹、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、体重減少（脱水が原因）、側腹部痛等の非特異的アレルギー症状の後、尿量減少、浮腫、体重増加（尿量減少による体液量増加が原因）、呼吸困難 等
筋炎、横紋筋融解症	筋炎	発熱、全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、体重減少、筋力低下 等
	横紋筋融解症	筋力低下、疲労感、筋痛、呼吸困難 等
心筋炎		動悸、息切れ、胸部圧迫感などの一般的な胸部症状に加え、脈拍異常（頻脈、徐脈、不整）、末梢循環不全ならびに心不全症状として全身倦怠感、奔馬調律、肺うっ血徴候、頸静脈怒張、下腿浮腫、低血圧 等
Infusion reaction		悪心、嘔吐、熱感・疼痛、そう痒感、血圧低下、呼吸困難、意識低下、発疹 等

注1) 各事象の詳細については、最新のテセントリク適正使用ガイドの各項をご参照ください。

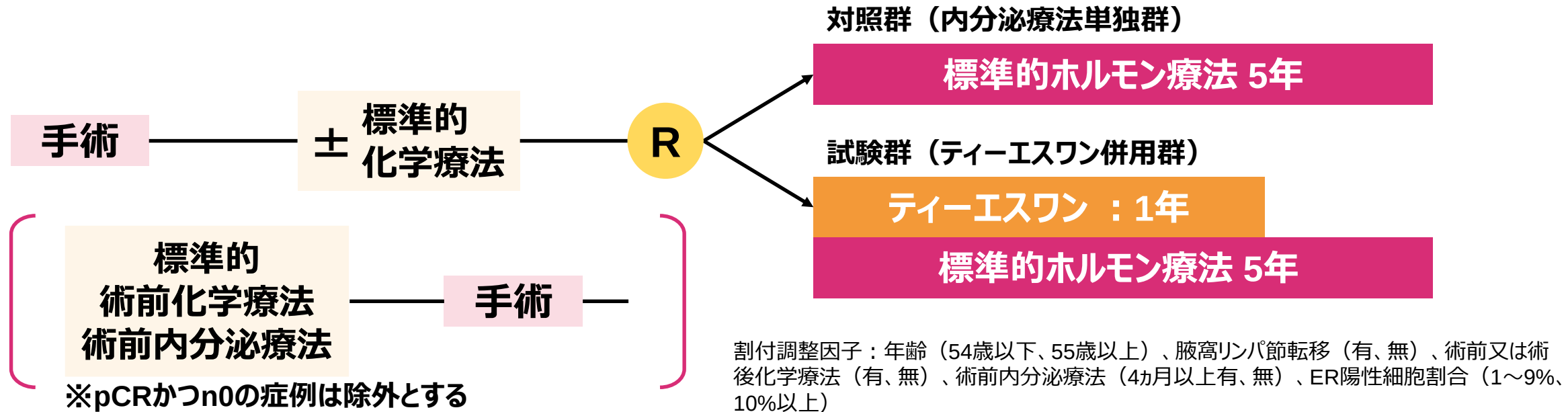
国内における使用経験は現時点では限られているため、本適正使用ガイドに記載されていない副作用についても十分注意してください。

約1年前から周術期治療が大きく変化

- ▶ monarchE
- ▶ OlympiA
- ▶ KEYNOTE-522
- ▶ **POTENT**

試験シエーマ

- 対象：ER陽性HER2陰性乳癌で根治手術が施行された20～75歳の女性患者



- 主要評価項目：iDFS
- 副次評価項目：OS、dDFS、DFS、有害事象の発現頻度と程度 など
- 有効性解析対象集団（FAS）：1,930例（ティーエスワン併用群954例、内分泌療法単独群973例）
- 安全性解析対象集団：1,924例（ティーエスワン併用群954例、内分泌療法単独群970例）

患者背景

患者背景

■ 患者背景（人口統計学的及び他の基準値の特性）

	ティーエスワン併用群 (n=957) n (%)	内分泌療法単独群 (n=973) n (%)
年齢 (歳)		
中央値 (四分位範囲)	52.0 (45.0-61.0)	51.0 (45.0-61.0)
54歳以下	544 (57)	557 (57)
55歳以上	413 (43)	416 (43)
体重 (kg)		
中央値 (四分位範囲)	55.1 (50.0-61.7)	55.4 (50.0-63.0)
閉経状況		
閉経前	457 (48)	480 (49)
閉経後	500 (52)	493 (51)
組織学的グレード		
グレード1	109 (11)	106 (11)
グレード2	587 (61)	585 (60)
グレード3	249 (26)	264 (27)
不明あるいは欠落	12 (1)	18 (2)
腋窩リンパ節転移の有無		
有	612 (64)	616 (63)
無	345 (36)	357 (37)
腋窩リンパ節転移の個数 (個)		
1~3	344 (36)	313 (32)
4以上	80 (8)	109 (11)
不明あるいは欠落	188 (20)	194 (20)
術前療法 (化学療法*又は内分泌療法) なしの浸潤径 (cm)		
2未満	298 (31)	299 (31)
2~3	256 (27)	237 (24)
3以上	173 (18)	198 (20)
不明あるいは欠落	1 (<1)	6 (<1)
脈管侵襲の有無		
有	453 (47)	431 (44)
無	299 (31)	333 (34)
不明あるいは欠落	205 (21)	209 (22)

	ティーエスワン併用群 (n=957) n (%)	内分泌療法単独群 (n=973) n (%)
Ki-67 (%)		
14未満	527 (55)	523 (54)
14~30	299 (31)	305 (31)
30以上	120 (13)	128 (13)
不明 (欠落)	11 (1)	17 (2)
ER陽性細胞割合 (%)		
1~10%未満	11 (1)	12 (1)
10%以上	946 (99)	961 (99)
前治療の種類		
術後化学療法	338 (35)	346 (36)
術前化学療法	195 (20)	197 (20)
術前内分泌療法	34 (4)	36 (4)
手術		
乳房全摘術	488 (51)	523 (54)
乳房部分切除術	469 (49)	450 (46)

データはn (%) 中央値 (四分位範囲)

※：化学療法はプロトコルで事前に指定されていた。

注意) 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、ティーエスワンと放射線療法と同時併用及びティーエスワン投与終了後の放射線療法は行わないこととされた。

■ 患者背景（内分泌療法）

薬剤名	ティーエスワン併用群 (n=954)	内分泌療法単独群 (n=970)
タモキシフェン	359	372
トレミフェン	2	6
LH-RHアナログ+タモキシフェン	120	136
LH-RHアナログ+トレミフェン	5	2
アナストロゾール	225	227
レトロゾール	222	211
エキセメスタン	21	16

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した。

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。アロマトラ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した。

Toi, M. et al. : Lancet Oncol. 2021 ; 22 (1) : 74-84 (承認時評価資料)

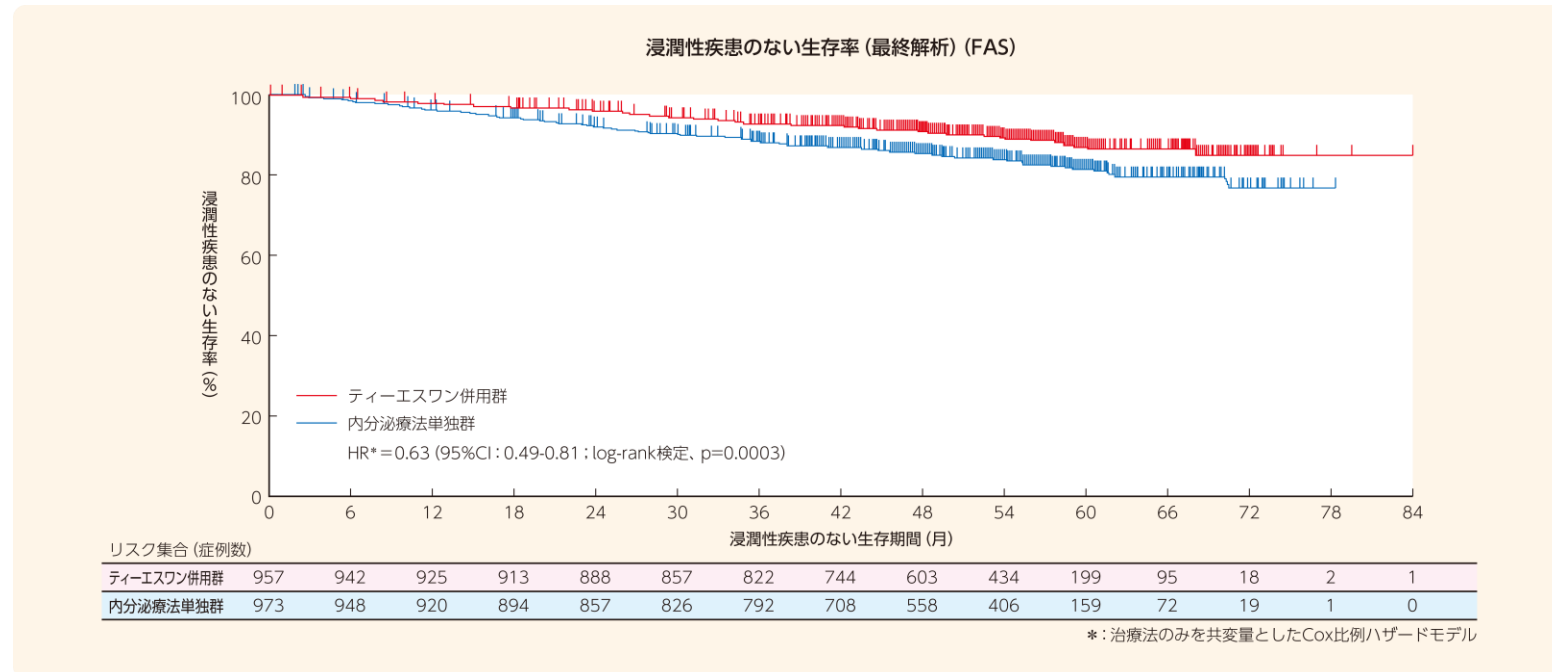
エストロゲン受容体陽性HER2陰性乳癌に対するS-1術後療法ランダム化比較第Ⅲ相試験、大鵬薬品社内資料 (2022) (承認時評価資料)

浸潤性疾患のない生存期間（iDFS） 最終解析

■ 浸潤性疾患のない生存期間（iDFS）（主要評価項目）

最終解析※の60ヵ月時点のiDFSに対する累積生存率は、ティーエスワン併用群で86.86%（95%CI：83.96-89.27）、内分泌療法単独群で81.60%（95%CI：78.56-84.26）であり、iDFSにおいて両群間に有意な差が認められました（log-rank検定、 $p=0.0003$ ）。

iDFSについての治療法のみを共変量としたCox比例ハザードモデルによる割付群のハザード比は0.63（95%CI：0.49-0.81）でした（観察期間の中央値：52.2ヵ月、四分位範囲：42.1～58.9）。



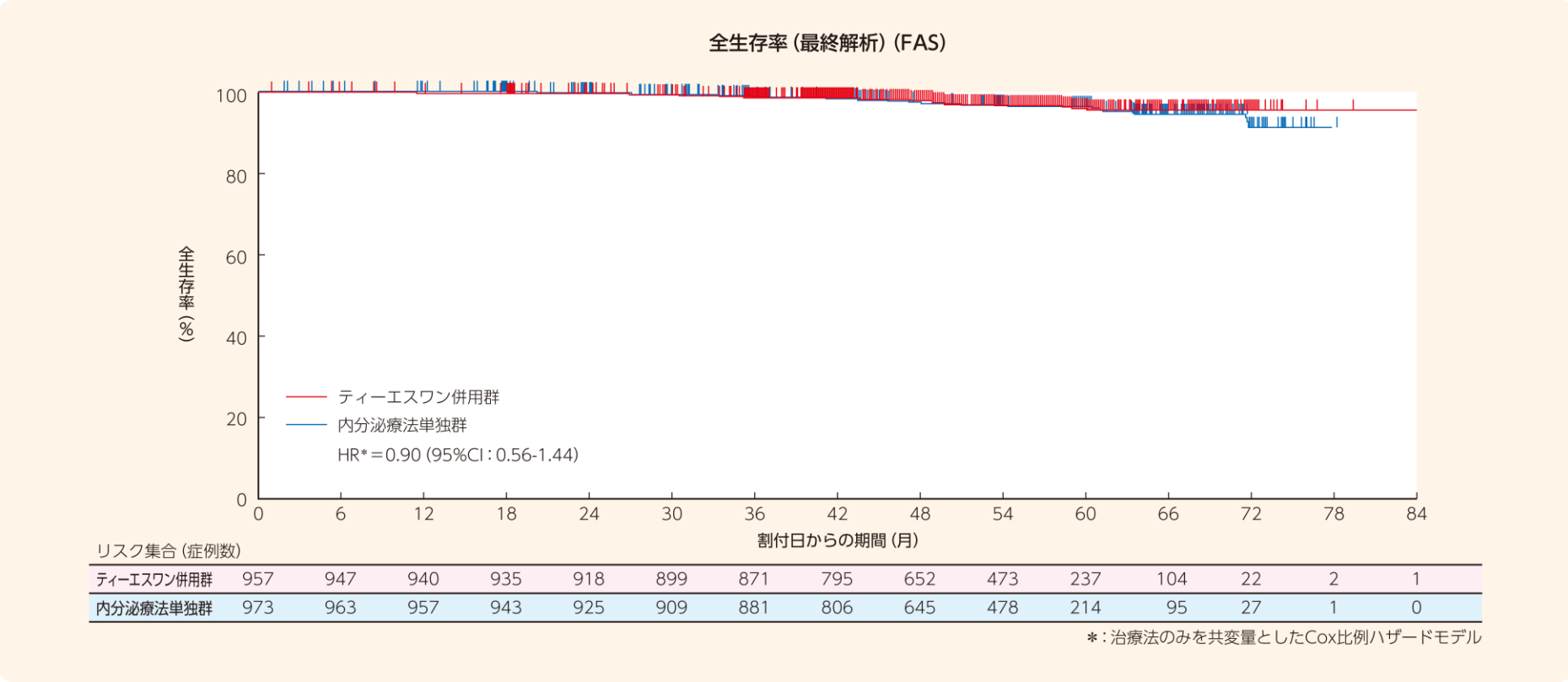
※：中間解析において、割付後60ヵ月で両群間に有意な差（log-rank検定、 $p=0.0002$ ）が認められたことから、独立データモニタリング委員会にて審議のうえ有効中止が勧告され、試験の早期中止が決定された。

早期中止後に実施した最終解析のデータカットオフ日は2019年1月31日であった。

全生存期間（OS）

■ 全生存期間（OS）（副次評価項目）

ティーエスワン併用群及び内分泌療法単独群の60ヵ月時点のOSに対する累積生存率は95.45%（95%CI：93.39-96.88）及び95.87%（95%CI：94.14-97.09）、OSについての治療法のみを共変量としたCox比例ハザードモデルによる割付群のハザード比は0.90（95%CI：0.56-1.44）でした。



安全性

安全性

■ 有害事象の発現割合（副次評価項目）

有害事象（いずれかの群で発現割合が10%以上）

症状名	ティーエスワン併用群 (n=954) n (%)		内分泌療法単独群 (n=970) n (%)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
口腔粘膜炎	261 (27.4)	4 (0.4)	34 (3.5)	0
食欲不振	274 (28.7)	3 (0.3)	36 (3.7)	0
悪心	329 (34.5)	2 (0.2)	35 (3.6)	0
下痢	308 (32.3)	18 (1.9)	24 (2.5)	0
皮膚色素過剰	480 (50.3)	—	33 (3.4)	—
斑状丘疹状皮疹	123 (12.9)	1 (0.1)	32 (3.3)	0
疲労	373 (39.1)	6 (0.6)	88 (9.1)	0
貧血	333 (34.9)	3 (0.3)	151 (15.6)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	409 (42.9)	6 (0.6)	197 (20.3)	10 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	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)
クレアチニン増加	134 (14.0)	0	137 (14.1)	1 (0.1)
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)
白血球減少	519 (54.4)	15 (1.6)	277 (28.6)	2 (0.2)
味覚異常	101 (10.6)	0	2 (0.2)	0

安全性解析対象集団 グレードはCTCAE Ver.4.0 日本語訳JCOG版に基づく。

連携が功を奏した1症例症例

症例提示 72歳女性

- ▶ 右乳がん T1N1M0 ER+($\geq 90\%$), PgR+(20%), Ki-67($\leq 70\%$), HER2(2+), FISH(0.9)
- ▶ 202X/05/26 乳房温存術+センチネルリンパ節生検+腋窩郭清術
18mm, NG3, 筋肉浸潤あり, リンパ節転移 2/15個
- 202X/07/14 EC90療法 4サイクル
- 09/15 トレーシングレポート
- 10/16 化学療法中止

患者氏名		様	女	1949年 06月 05日生(72歳)
薬剤師からの情報等				
いつも大変お世話になっております。 抗がん剤治療情報提供書に基づき、EC90療法 4コース目(9/15)の電話フォローアップを9/24に行いましたので、結果をご報告いたします。				
① 有害事象について				
要心(呼吸器・循環器・消化器・泌尿器・神経系・血液系・免疫系・内分泌系・皮膚科・眼科・耳鼻科・歯科・小児科・産婦人科・外科・内科・腫瘍科・放射線科・検査科・薬剤科・看護科・理学療法科・作業療法科・言語聴覚科・臨床工学技士科・臨床検査科・臨床薬理科・臨床栄養科・臨床工学技士科・臨床検査科・臨床薬理科・臨床栄養科)				

倦怠感 : グレード3。ほとんど横になっている。入浴も困難、トイレに行くのも途中で2~3回休む状態。(グレード3は寝たきりの状態とのことですが、明らかに日常生活に支障が出ている様子だったため、グレード3とさせていただきます。)

関節痛・筋肉痛 : グレード1。ジーラスタ投与後、筋肉に力が入らず動作に時間がかかる。

末梢性感覚 : グレード2。指や手の平、足の裏が痺れたような感じが悪化。箸やペンを使うのも大変。

吐き気、下痢、倦怠感、口腔内から喉にかけての潰瘍状態などひどく、体力の消耗が激しい様子。トイレに行くのも大変な様子で、明らかに日常生活に支障出ているようです。座っているだけでも辛いとのことでした。
以上になります。よろしくお願いいたします。

症例提示 72歳 lumA 術後化学療法

	EC1	2 day7	3 day9	4 day9	中止
悪心		2	2	2	
嘔吐		0	0	0	
口内炎		1	2	2	
味覚異常		1	1	1	
便秘・下痢		0	2	2	
倦怠感		2	2	3	
関節痛・筋肉痛		1	1	1	
末梢神経		2	2	2	
EC90					DOC

症例提示 62歳 lumA 術後化学療法

	1 day12	2 day8	3 day12	4 day10
悪心	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0
味覚異常	0	0	2	0
便秘・下痢	3	1	1	0
倦怠感	0	0	0	0
関節痛・筋肉痛	2	2	2	2
末梢神経	0	0	0	0

規定通り終了

DOC

まとめ

- ▶ Luminal typeとTNBCで周術期治療が変わった
- ▶ アベマシクリブ：下痢、間質性肺炎、血栓症
オラバリブ：消化器症状、貧血
ペンブロリツマブ：免疫関連有害事象
- ▶ 薬物治療においても連携が非常に重要である

おわり