

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

|          |                                  |  |
|----------|----------------------------------|--|
| 会社名      | ブリストル・マイヤーズ株式会社                  |  |
| 要望された医薬品 | 要望番号                             |  |
|          | 成分名<br>(一般名)                     | カルボプラチン  |
|          | 販売名                              | パラプラチン注射液 50mg、同 150mg、同 450mg   |
|          | 未承認薬・適応外薬の分類<br>(該当するものにチェックする。) | <input type="checkbox"/> 未承認薬<br><br><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品<br><br><input type="checkbox"/> 上記以外のもの<br><br><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬<br><br><input checked="" type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B（ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。）にて実施され、結果がまとめられたもの<br><br><input type="checkbox"/> 上記以外のもの |
| 要望内容     | 効能・効果<br>(要望された効能・効果について記載する。)   | 乳癌（HER2 陰性乳癌を含む）   |
|          | 用法・用量<br>(要望された用法・用量について記載する。)   | 通常，成人にはカルボプラチンとして，1日1回 300～400mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を投与し，少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。なお，投与量は，患者の状態により適宜減ずる。   |
|          | 備考<br>(該当する場合はチェックする。)           | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br>(特記事項等)   |

|  |  |
|--|--|
| <p>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>                            | <p>約 _____ 人<br/>         &lt;推定方法&gt;</p>   |
| <p>現在の国内の開発状況</p>  | <p> <input type="checkbox"/>現在開発中<br/>         [ <input type="checkbox"/>治験実施中                      <input type="checkbox"/>承認審査中                      ]<br/> <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない<br/>         [ <input type="checkbox"/>承認済み                      <input type="checkbox"/>国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし                      ]<br/>         (特記事項等)       </p>   |
| <p>企業としての開発意思</p>  | <p> <input checked="" type="checkbox"/>あり      <input type="checkbox"/>なし<br/>         (開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段</u>の理由)       </p>   |
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性<br/>         (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p> | <p>         1. 適応疾病の重篤性<br/> <input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）<br/> <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<br/> <input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患<br/> <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない<br/>         (上記に分類した根拠)<br/>         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<br/> <input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない<br/> <input type="checkbox"/>イ 欧米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<br/> <input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる<br/> <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない<br/>         (上記に分類した根拠)<br/>         本薬は、欧米等 6 カ国において乳癌の適応では承認されていないが、NCCN ガイドライン (v.3.2014) では、再発又は転移乳癌の化学療法レジメンがカテゴリー2A として推奨されていることから、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当す       </p> |

|    |   |
|----|---|
|    | る。  |
| 備考 | <p>第 1 回の要望募集で、日本乳癌学会、日本臨床腫瘍学会他から、本薬の開発要請は「乳癌」に対して行われた（要望番号 100）が、第 5 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）の医療上の必要性に係る基準への該当性に関する専門作業班（WG）の評価において、「本薬の医療上の必要性が高いと判断できるのは、HER2 過剰発現が確認された乳癌患者に対して、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用で用いる場合に限定される」と判断された。</p> <p>第 7 回検討会議において、公知申請への該当性に係る報告書（以下、HER2 陽性乳癌の公知の報告書）<sup>企業-1</sup>が取り纏められ、平成 23 年 4 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会の事前評価に基づき公知申請を行ない、平成 23 年 11 月 25 日に承認された。</p> <p>今般、医師主導治験として、トラスツズマブを併用していない HER2 陰性例を対象とした無作為化第 II 相試験が終了し、2013 年の日本乳癌学会において、HER2 過剰発現のない乳癌に対する本薬の有用性を示す結果が報告されたことより、HER2 陰性乳癌に対する新たなエビデンスを追加して、日本乳癌学会及び日本臨床腫瘍学会より、要望書が提出された。</p> |

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

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

|  |   |                            |  |
|--|---|----------------------------|--|
| 欧米等 6 か国での承認状況<br>（該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。） | <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 |                            |  |
|  | [欧米等 6 か国での承認内容]  |                            |  |
|  |   | 欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線） |  |
|  | 米国  | 販売名（企業名）                   |  |
|  |   | 効能・効果                      |  |
|  |   | 用法・用量                      |  |
|  |   | 備考                         |  |
|  | 英国  | 販売名（企業名）                   |  |
|  |   | 効能・効果                      |  |
|  |   | 用法・用量                      |  |
| 備考   |   |                            |  |
| 独国   | 販売名（企業名）  |                            |  |
|  | 効能・効果   |                            |  |

|    |   |   |  |  |
|----|---|---|--|--|
|    |   | 用法・用量   |  |  |
|    |   | 備考  |  |  |
|    | 仏国  | 販売名（企業名）  |  |  |
|    |   | 効能・効果   |  |  |
|    |   | 用法・用量   |  |  |
|    |   | 備考  |  |  |
|    | 加国  | 販売名（企業名）  |  |  |
|    |   | 効能・効果   |  |  |
|    |   | 用法・用量   |  |  |
|    |   | 備考  |  |  |
|    | 豪国  | 販売名（企業名）  |  |  |
|    |   | 効能・効果   |  |  |
|    |   | 用法・用量   |  |  |
|    |   | 備考  |  |  |
|    | <p>欧米等 6 か国での標準的使用状況<br/> <u>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p> | <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 |  |  |
|    |   | 〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕   |  |  |
|    |   | 欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）   |  |  |
| 米国 |   | ガイドライ<br>ン名   |  |  |
|    |   | 効能・効果<br>（または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所）   |  |  |
|    |   | 用法・用量<br>（または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所）   |  |  |
|    |   | ガイドライン<br>の根拠論文   |  |  |
|    |   | 備考  |  |  |
| 英国 |   | ガイドライ<br>ン名   |  |  |
|    |   | 効能・効果<br>（または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所）   |  |  |
|    |   | 用法・用量<br>（または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所）   |  |  |
|    |   | ガイドライン<br>の根拠論文   |  |  |

|    |  |   |  |
|----|--|---|--|
|    |  | 備考  |  |
| 独国 |  | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|    |  | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所)     |  |
|    |  | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所)     |  |
|    |  | ガイドライ<br>ンの根拠論文                           |  |
|    |  | 備考  |  |
| 仏国 |  | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|    |  | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所)     |  |
|    |  | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所)     |  |
|    |  | ガイドライ<br>ンの根拠論文                           |  |
|    |  | 備考  |  |
| 加国 |  | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|    |  | 効能・効果<br>(または効<br>能・効果に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|    |  | 用法・用量<br>(または用<br>法・用量に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|    |  | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>文                       |  |
|    |  | 備考  |  |

|  |    |   |  |
|--|----|---|--|
|  | 豪州 | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効<br>能・効果に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用<br>法・用量に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|  |    | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>文                       |  |
|  |    | 備考  |  |

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

【データベース】 医中誌データベース、Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1996 to Present> (2014年11月14日検索実施)

#### 【検索式】

日本語：("erbB-2 Receptor"/TH or HER2/AL or トリプル/AL or triple/AL) and (陰性/AL or negative/AL or ネガティブ/AL) and (乳房腫瘍/TH or 乳癌/AL or 乳がん/AL) and (Carboplatin/AL or CBDCA/AL or カルボプラチン/AL or JM8/AL or JM-8/AL or "jm 8"/AL) and CK=ヒト

英語：1 (carboplatin\$ or cbdca or jm8 or jm-8).mp. or 41575-94-4.rn. (10893)

2 (HER2 adj4 negative\$.mp. (1843)

3 (triple adj4 negative\$.mp. (3456)

4 breast cancer.mp. or exp Breast Neoplasms/ (182824)

5 1 and (2 or 3) and 4 (73)

6 5 not HER2-positive\$.mp. (59)

7 limit 6 to (english language and humans and yr="2003 - 2014") (38)

<海外における臨床試験等>

1) A randomized phase III study of iniparib(BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin(G/C) in metastatic triple-negative breast cancer(TNBC). J.Clin.Oncol.29(15\_Suppl):Abstract 1007, 2011.<sup>要望-7)</sup> [NCCN Guidelines Version 3.2014 引用文献番号 28]

概要は要望書のとおりであるため省略する。

2) TBCRC009: A multicenter phase II study of cisplatin or carboplatin for metastatic triple-negative breast cancer and evaluation of p63/p73 as a biomarker of response. J.Clin.Oncol.29(15\_Suppl):Abstract 1025, 2011.<sup>要望-6)</sup> [NCCN Guidelines Version 3.2014 引用文献番号 11]

概要は要望書のとおりであるため省略する。

3) TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 30(21):2615-23, 2012 <sup>要望-9)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略する。

4) Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Annals of Oncology 15: 1517–1526, 2004 <sup>要望-10)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略する。

5) A randomized phase III study comparing three anthracycline-free taxane-based regimens, as first line chemotherapy, in metastatic breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. Breast Cancer Res Treat (2009) 115:87–99 <sup>要望-11)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略する。

6) Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014 Jun;15(7):747-56. <sup>企業-5)</sup>

- ・臨床試験タイプ：無作為化第II相試験。
- ・対象：stage II/III のトリプルネガティブ乳癌もしくは HER2 陽性の乳癌 296 例。
- ・治療法：術前化学療法として全例にパクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup> の毎週投与、non-pegylated liposomal doxorubicin 20 mg/m<sup>2</sup> の毎週投与が 18 週間投与され、トリプルネガティブ症例に対しては更にベバシズマブ 15 mg/kg 3 週毎を、HER2 陽性例に対してはトラスツズマブを初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg

を3週毎、ラパチニブ 750 mg を毎日投与。これらの症例を無作為にカルボプラチン AUC 2.0 の毎週投与を追加投与する群と非投与群に割り付けたが、中間解析後は安全性の観点より AUC 1.5 とした。

- ・有効性評価：主要評価項目は、病理学的寛解（pCR）率。pCR 率は、カルボプラチン投与群が 43.7%、非投与群が 36.9%であった（オッズ比 1.33, p=0.107）。トリプルネガティブ群のサブグループ解析では、カルボプラチン投与群が 53.2%、非投与群 36.9%であった（p= 0.005）。
- ・安全性評価：カルボプラチン投与群、非投与群の副作用はそれぞれ、Grade 3/4 の好中球減少 65%、27%、Grade 3/4 の貧血 15%、<1%、Grade 3/4 の血小板減少 14%、<1%、Grade 3/4 の下痢 17%、11%であった。

7) Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol. 2014. [Epub ahead of print] 企業-6)

- ・臨床試験タイプ：無作為化第 II 相試験。
- ・対象：stage II/III のトリプルネガティブ乳癌。
- ・治療法：術前化学療法として全例にパクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup> の毎週投与を 12 週間投与後、ドキシソルビシン、シクロホスファミドを 2 週毎 4 サイクル投与。これらの症例を無作為にカルボプラチン AUC 6 を 3 週毎 4 サイクル投与する群と非投与群ならびにベバシズマブ 10 mg/kg を 2 週毎 9 サイクル投与する群と非投与群に割り付ける 2 x 2 のファクトリアルデザインとした。
- ・有効性評価：主要評価項目は、病理学的寛解（pCR）率。pCR 率は、カルボプラチン投与群が 60%、非投与群が 46%（p=0.0018）、ベバシズマブ投与群が 59%、非投与群が 48%（p=0.0089）であった。
- ・安全性評価：カルボプラチン投与群では Grade 3 以上の好中球減少と血小板減少が多く、ベバシズマブ群では高血圧、感染、血栓塞栓症、喀血、術後合併症が多かった。

<日本における臨床試験等>

1) Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIA breast cancer without HER2 overexpression. Breast Cancer Research & Treatment. 145(2):401-9, 2014 Jun. 企業-3) [ICH-GCP 遵守の医師主導臨床試験]

- ・臨床試験タイプ：多施設無作為化第 II 相試験。パクリタキセル→CEF（シクロホスファミド+エピルビシン+5-フルオロウラシル）療法とパクリタキセル

+本薬（カルボプラチン）→CEFを比較。

・対象：HER2 過剰発現のない乳癌。乳腺超音波で腫瘍径 2.1cm 以上もしくは腋窩リンパ節転移陽性の臨床病期 II～IIIA、年齢 18～70 歳。登録 181 例。

・治療法：パクリタキセル 80mg/m<sup>2</sup> 週 1 回×12 回→CEF（シクロホスファミド 500mg/m<sup>2</sup>+エピルビシン 100mg/m<sup>2</sup>+5-フルオロウラシル 500mg/m<sup>2</sup>）×4 コース（P 群）とパクリタキセル 80mg/m<sup>2</sup> 週 1 回×12 回+本薬（カルボプラチン）（AUC=5）3 週毎×4 回→CEF×4 コース（CP 群）。

・有効性評価：主要評価項目は、病理学的寛解（pCR）率。pCR 率は、CP 群（n=88）31.8%、P 群（n=91）17.6%（p=0.01）とカルボプラチンを含む CP 群が有意に優れた。

・安全性評価：Grade 3 以上の好中球減少は、CP 群のパクリタキセル/本薬治療中に 58.0%、P 群のパクリタキセル治療中に 9.9%。パクリタキセル/本薬治療中の発熱性好中球減少 2.3%、Grade 3 以上の貧血/血小板減少がそれぞれ 15.9/1.1%。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Platinum-based compounds for the treatment of metastatic breast cancer. [Review] Chemotherapy. 57(6):468-87, 2011 <sup>要望-13)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略する。

2) Breast cancer: review of platinum-based cooperative group trials. [Review] Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2 Suppl 2:S2-9, 2004 <sup>要望-14)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略する。

## （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) DeVita, Lawrence, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 9th edition, 2011: pp.1401-1446, Table 106.25) <sup>要望-15)</sup>

概要は要望書のとおりであるため省略する。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第 3 版（2012 年、日本臨床腫瘍学会編）<sup>要望-16)</sup>  
記載なし

## （4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN Guidelines Version 3.2014<sup>企業-4)</sup>: 米国 National Comprehensive Cancer Network(NCCN)ガイドライン (患者、臨床医師及び他の医療政策立案者たちが使用するのに適した臨床実践ガイドライン)

Invasive Breast Cancer での再発または転移乳癌の化学療法レジメンとして、以下のように記載されている。

• Carboplatin 単剤療法<sup>要望-6)</sup>

Carboplatin AUC6 iv d.1 21-28 日毎

• Gemcitabine+Carboplatin 併用療法<sup>要望-7)</sup>

Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup> d.1,8

Carboplatin AUC2 iv d.1,8 21 日毎

2) ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)<sup>企業-7)</sup>: 欧州臨床腫瘍学会ガイドライン

BRCA 関連トリプルネガティブまたは内分泌耐性の、アンストラサイクリン及びタキサン投与歴のある転移性乳癌には、プラチナを含むレジメンがエビデンスレベル IC で紹介されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン□治療編 2013年版. p.9-12<sup>要望-17)</sup>

クリニカルクエスチョン2の「手術可能な浸潤性乳癌に対して術前化学療法は勧められるか」の「(3) サブタイプ別の薬物治療選択」の項で、トリプルネガティブ乳癌に対してはプラチナ系抗癌剤を用いた第II相試験がいくつか行われ、BRCA1変異を有する乳癌に対して高い奏効率を有したとの報告<sup>要望-18)</sup>もあるが、現時点では標準治療とプラチナ系抗癌剤を用いた治療を比較した第III相試験は行われておらず、このサブタイプに適した化学療法レジメンはいまだ明らかではないことが記載されている。

(5) 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

本邦で、乳癌患者を対象とした、企業による本薬の臨床試験は実施されていない。

一方、本邦での臨床使用実態について、学会抄録として、転移乳癌患者4例でのS-1及び本薬の併用投与に関する報告<sup>要望-19)</sup>、パクリタキセルと併用した

際の症例報告<sup>要望-20)</sup>が各1報報告されており、何れの報告でも腫瘍の縮小がみられている。

また、本薬の再審査期間中に実施した使用成績調査(1990年3月～1994年3月)にて収集された5,786例のうち28例が乳癌患者であり、様々な併用レジメン(何れもトラスツズマブの併用はされていない)が用いられていた。本調査では、一部の症例で効果判定がなされており、腫瘍縮小が認められた乳癌患者も報告されている。

以上より、本邦において、本薬の乳癌患者での使用実態はあると判断することは可能と考えるが、国内で汎用されている本薬の投与方法は不明である。

#### (6) 上記の(1)から(5)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>

変更なし。

本薬の効能・効果において、「乳癌」として既に承認されている。

検討会議が取り纏めたHER2陽性の乳癌に対する本薬とトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与の公知申請の該当性報告書<sup>企業-1)</sup>では、効能・効果上に「HER2陽性」の内容を表記することは適当ではないとの判断より、本薬の効能・効果については「乳癌」と表記した経緯がある。本邦におけるICH-GCP遵守の医師主導臨床試験成績<sup>企業-3)</sup>(「3. (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 <日本における臨床試験等>」の項参照)より、HER2過剰発現のない乳癌患者に対して有用性が認められたことから、効能・効果の表記として、「乳癌」とすることが妥当と考える。

<要望用法・用量について>

下線部を削除する。

#### 2. 乳癌の場合

~~トラスツズマブ(遺伝子組換え)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、~~通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

HER2陰性の乳癌に対して、以下に示す理由より、「300mg～400mg/m<sup>2</sup>の3週間1回投与」と設定することが妥当と考える。

- 本邦におけるHER2陰性乳癌の医師主導臨床試験<sup>企業-3)</sup>において、パクリタキセルとの併用で本薬AUC5の3週間1回投与であった。また、NCCNのガイドライン<sup>企業-4)</sup>では、本薬単剤でAUC6の3～4週間1回投与<sup>要望-6)</sup>、ゲ

ムシタビンとの併用では AUC2 を day1,8 に静注し 3 週間毎の投与<sup>要望-7)</sup> が記載されている。

- 一方、HER2 陽性の乳癌の場合、海外試験報告、教科書やガイドラインの記載内容は、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用で、本薬 AUC6 の 3 週間 1 回投与であった。検討会議では、日常診療では AUC 表記での用量が汎用されていると考えるが、AUC に基づく投与量を算出するために必要となる GFR の数値を正確に算出する方法としてコンセンサスが得られた方法がない等、当該パラメータを用量の設定に必須なものとして用法・用量に記載することは適当ではない。また、AUC6 の用量設定は本邦で実施した製造販売後特別調査（AUC 値に基づく投与における安全性と有効性を確認するために実施した調査において、ほとんどが既承認の用量の範囲内（1 回 300mg～400mg/m<sup>2</sup>）に収まっていたことから、既承認用法・用量の設定が妥当と判断し、既承認用量の mg/m<sup>2</sup> とされた<sup>企業-1)</sup>。
- 医師主導治験より、本薬のトラスツズマブが併用されない場合の有用性が示されたこと、海外ガイドラインより本薬単剤投与のレジメンが選択肢としてあることから、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用の記載を削除する。

#### <臨床的位置づけについて>

HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前・術後化学療法としては、アンス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組み合わせたレジメンが標準療法である<sup>要望-17)</sup>。特に、トリプルネガティブ乳癌は、再発リスクが高い予後不良群であるが、分子標的治療薬での効果増強は望めないサブタイプである一方で、白金製剤に感受性の高いことも知られている<sup>企業-2)、要望-18)</sup>。本邦における医師主導臨床試験において、weekly パクリタキセルと本薬の併用＋CEF 術前化学療法は、標準的化学療法である weekly パクリタキセル＋CEF 療法と比較して、有意に高い病理学的完全奏効率（pCR 率）が得られた。pCR が得られた症例においては生存期間が、pCR を得られなかった症例に比べ良好である<sup>要望-21)</sup> ことから、本薬は、既存の治療に有用性をもたらすと考えられる。骨髄抑制に留意して治療の休薬・減量が適切に行われれば、本薬は HER2 陰性乳癌の術前・術後化学療法として有用な薬剤である。

また、HER2 陰性転移・再発乳癌の治療においては、既存の治療歴を考慮したレジメンが選択される。現在、アンス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投与後の 3 次以降の化学療法の一つとしては、ゲムシタビンが推奨されている<sup>要望-22)</sup>。本薬はゲムシタビンとの併用により、治療効果増強が期待されることから、有用なレジメンの一つとなり得る。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

本邦において、ICH-GCP 遵守の医師主導臨床試験成績より<sup>企業-3)</sup>、HER2 過剰発現のない乳癌患者に対して有用性が認められたことから、HER2 陰性の乳癌患者に対して、本薬の有効性は期待できると考える。また、安全性については、他癌腫であるが、一定の安全性情報が蓄積していると考ええる。

## 5. 備考

<その他>

## 6. 参考文献一覧

### 1) 要望書に記載された文献

要望-1. 財団法人がん研究振興財団編：がんの統計'09

要望-2. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al: Disease of the Breast: Prognostic and predictive markers, p675-696, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004

要望-3. 日本乳癌学会編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 疫学・診療編 2013 年版, p230-231, 金原出版株式会社, 2013

要望-4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al., Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987 Jan 9;235(4785):177-82.

要望-6. Isakoff, SJ, PE Goss, et al. TBCRC009; A multicenter phase II study of cisplatin or carboplatin for metastatic triple-negative breast cancer and evaluation of p63/p73 as a biomarker of response. J.Clin.Oncol.29(15\_Suppl):Abstract 1025, 2011

要望-7. O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA et al. A randomized phase III study of iniparib(BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin(G/C) in metastatic triple-negative breast cancer(TNBC).Clin.Oncol.29(15\_Suppl):Abstract 1007, 2011

要望-9. Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al., TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 30(21):2615-23, 2012

要望-10. Fountzilias G, Kalonofonos HP, Dafni U, et al., Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Annals of Oncology 15: 1517–1526, 2004

要望-11. Fountzilias G, Dafni U, Dimopoulos MA, et al., A randomized phase III study comparing three anthracycline-free taxane-based regimens, as first line chemotherapy, in metastatic breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. Breast Cancer Res Treat (2009) 115:87–99

要望-13. Shamseddine AI, Farhat FS, Platinum-based compounds for the treatment of

- metastatic breast cancer. [Review] *Chemotherapy*. 57(6):468-87, 2011.
- 要望-14. Pegram M, Breast cancer: review of platinum-based cooperative group trials. [Review] *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2 Suppl 2:S2-9, 2004.
- 要望-15. DeVita, Lawrence, and Rosenberg's *Cancer Principles & Practice of Oncology* 9th edition, 2011: p.1401-1446, Table 106.25
- 要望-16. 日本臨床腫瘍学会編, 新臨床腫瘍学 改訂第3版, p.368-380, 南江堂 (2012)
- 要望-17. 日本乳癌学会編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン□治療編 2013年版. p9-12, 金原出版株式会社, 2013
- 要望-18. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al., Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1145-53.
- 要望-19. 公平誠、清水千佳子、友松純一、他, 再発・再燃トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) に対してカルボプラチン+S-1療法を施行した4症例. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集第19回、page 498、abstract P-1162(2011.9)
- 要望-20. 北川大、名古屋ゆり恵、本田弥生、他, PTX+CBDCA 併用療法を術前投与した卵巣癌合併乳癌の1例. *癌と化学療法* 39巻6号 page1013-1016, 2012
- 要望-21. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al., Effect of Preoperative Chemotherapy on the Outcome of Women With Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 16:2672-2685, 1998
- 要望-22. 日本乳癌学会編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン□治療編 2013年版. p79-85, 金原出版株式会社, 2013
- 企業-1. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議, 公知申請の該当性に係る報告書: カルボプラチン (乳癌)  
(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5x.pdf>)
- 企業-2. Brian D. Lehmann<sup>1</sup>, Joshua A. Bauer<sup>1</sup>, Xi Chen<sup>2</sup>, Melinda E. Sanders<sup>3</sup>, A. Bapsi Chakravarthy<sup>4</sup>, Yu Shyr<sup>2</sup> and Jennifer A. Pietenpol<sup>1</sup>  
Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750-2767.  
doi:10.1172/JCI45014.
- 企業-3. Ando M, Yamauchi H, Aogi K, Shimizu S, Iwata H, Masuda N, Yamamoto N, Inoue K, Ohono S, Kuroi K, Hamano T, Sukigara T, Fujiwara Y. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIA breast cancer without HER2 overexpression.  
*Breast Cancer Res Treat* 145(2):401-9, 2014.[Epub]
- 企業-4. NCCN Guidelines Version 3.2014
- 企業-5. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive

early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):747-56.

企業-6. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2014. [Epub ahead of print]

企業-7. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014 25(10):1871-88