

資料 4 - 3

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書（案）

トラスツズマブ（遺伝子組換え）

HER2 過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としての A 法
（1 週間間隔投与）の用法・用量の追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：トラスツズマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：ハーセプチン注射用 60、同 150	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	日本乳癌学会	
要望内容	効能・効果	HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法との <u>同時併用療法</u>
	用法・用量	<p>HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法には <u>A 法*</u>または <u>B 法**</u>を使用する。</p> <p><u>A 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブとして初回投与時には 4mg/kg（体重）を、2 回目以降は 2mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。</u></p> <p>B 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブとして初回投与時には 8mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</p> <p>*A 法：1 週間 1 回投与（初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg）、 **B 法：3 週間 1 回投与（初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg） 注）要望内容は二重下線</p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	該当なし

備考	本報告書では、各国の添付文書上の表記を除き、「HER2 過剰発現」と「HER2 陽性」の総称として、「HER2 陽性」を用いることとした。
----	---

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性	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」）は、「HER2 陽性乳癌」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。
(2) 医療上の有用性についての該当性	欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米等において標準的療法に位置付けられており、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。したがって、「HER2 陽性乳癌」に対する術後補助化学療法としてのトラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の 1 週間間隔投与法は「ウ 欧米等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」に該当すると検討会議は判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾	
効能・効果	<p><u>乳癌術後補助化学療法</u></p> <p>本薬は、<u>HER2 過剰発現が確認されたリンパ節転移陽性又は陰性（エストロゲン受容体（ER）／プロゲステロン受容体（PR）陰性、又はいずれか 1 つの高リスク要因を有する）乳癌の術後補助化学療法に適応される：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ドキソルビシン、シクロホスファミド、及びパクリタキセル又はドセタキセルから成るレジメンを構成する薬剤の一つ</u> ・ <u>ドセタキセル及びカルボプラチンとの併用投与</u> ・ <u>アントラサイクリン系薬剤を含む集学的治療施行後の単独投与</u> <p><u>転移性乳癌</u></p> <p>本薬は以下のように適応される：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌の一次治療におけるパクリタキセルとの併用投与</u> ・ <u>HER2 過剰発現が確認された乳癌患者のうち、転移病巣に対する化学</u>

	<p>療法歴を有する患者に対する単独投与</p> <p><i>転移性胃癌</i></p> <p>本薬はカペシタビン又はフルオロウラシル（以下、「5-FU」）、及びシスプラチンとの併用投与で、転移病巣に対する治療歴のない HER2 過剰発現が確認された転移性の胃又は胃食道接合部の腺癌に対して適応される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>推奨用量及び投与スケジュール</p> <p>急速静注又はボラス投与は行わないこと。他の薬剤と混合しないこと。</p> <p><u>乳癌術後補助化学療法：</u></p> <p>以下のいずれかの用法・用量により計 52 週間投与すること。</p> <p><u>パクリタキセル、ドセタキセル、又はドセタキセル／カルボプラチンとの併用投与中及び併用投与終了後：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>化学療法施行中の初期 12 週間（パクリタキセル又はドセタキセル）又は 18 週間（ドセタキセル／カルボプラチン）は、初回投与量 4mg/kg を 90 分以上かけて点滴静注し、以降は、1 週間間隔で 2mg/kg を 30 分かけて点滴静注する。</u> ・ 1 週間間隔投与の最終投与 1 週間後からは、3 週間間隔で 6mg/kg を 30～90 分以上かけて点滴静注する。 <p>アントラサイクリン系薬剤を含む集学的治療後 3 週間以内に開始される単独投与：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与量 8mg/kg を 90 分かけて点滴静注する。 ・ 2 回目以降は、3 週間間隔で 6mg/kg を 30～90 分以上かけて点滴静注する。 <p><u>転移性乳癌の治療：</u></p> <p>本薬は単独投与又はパクリタキセルと併用投与する。初回投与量 4mg/kg を 90 分かけて点滴静注し、以降は、1 週間間隔で 2mg/kg を 30 分かけて点滴静注し、病勢が進行するまで投与を繰り返す。</p> <p><u>転移性胃癌の治療：</u></p> <p>本薬は初回投与量 8mg/kg を 90 分かけて点滴静注し、以降は、3 週間間隔で 6mg/kg を 30～90 分以上かけて点滴静注し、病勢が進行するまで投与を繰り返す。</p> <p>用量調節</p> <p><i>Infusion reaction</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 軽度から中等度の infusion reaction が発現した場合は、投与速度を減速すること。 ・ 呼吸困難又は臨床的に重大な低血圧症が生じた患者は投与を中断す

	<p>ること。</p> <ul style="list-style-type: none"> 重篤又は生命を脅かす infusion reaction が発現した場合は、投与を中止すること。 <p>心筋症</p> <p>本薬による治療開始前、及び治療中は定期的に左室駆出率（left ventricular ejection fraction、以下、「LVEF」）を評価すること。</p> <p>下記のいずれかに該当する場合は、投与を4週間以上延期すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> LVEF が投与開始前値を絶対値として16ポイント以上低下 LVEF が施設基準値上限を下回り、投与開始前値を絶対値として10ポイント以上低下 <p>LVEF が4～8週間以内に基準値に回復し、投与開始前値からの低下が絶対値として15ポイント以下の場合は、投与を再開してもよい。</p> <p>持続的（8週間超）なLVEFの低下、又は心筋症による投与中断が3回を超えた場合は、投与を中止する。</p> <p>投与準備</p> <p>溶解</p> <p>440mg バイアルを、1.1%ベンジルアルコールを保存剤として含む米国薬局方（以下、「USP」）無菌注射用水（Bacteriostatic Water for Injection、以下、「BWFI」）20mLに溶解し、本薬21mg/mLを含む複数回使用溶液を調製すること。ベンジルアルコールに過敏症の患者の場合は、保存剤を含まない注射用滅菌水（Sterile Water for Injection、以下、「SWFI」）20mLに溶解し、単回使用溶液とすること。</p> <p>下記の溶解を行う際は適切な無菌操作を実施すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> 滅菌シリンジを用いて、本薬の凍結乾燥塊が入ったバイアルに希釈液20mLを緩徐に注入する。希釈液は凍結乾燥塊に向けて注入すること。 溶解のため、バイアルを静かに回す。振り混ぜてはならない。 溶解時にわずかに泡立ちが認められた場合には、バイアルを約5分間静置してもよい。 注射剤の溶液及び容器は、投与前に微粒子及び変色の有無を目視すること。溶液は目視にて微粒子がなく、透明からわずかに乳白光を有し、無色から微黄色でなければならない。 溶解した本薬は2～8℃で保存し、未使用の溶解液は28日後には廃棄すること。保存剤を含まないSWFIで本薬を希釈した場合は直ちに使用し、残液は廃棄すること。 <p>希釈</p>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> 本薬の投与量 (mg) を決定する。本薬 21mg/mL 溶液の必要量を算出し、必要量をバイアルから抜き取り、USP 0.9%塩化ナトリウム注射用溶液 250mL 入り輸液バッグに加える。ブドウ糖 (5%) 溶液は使用してはならない。 輸液バッグを静かに上下させ、溶液を混合する。 <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または米国における開発の有無)	<p>乳癌術後補助化学療法 (1 週間間隔投与)</p> <p>2006 年 11 月 (パクリタキセルとの併用投与)</p> <p>2008 年 5 月 (ドセタキセル、又はドセタキセル及びカルボプラチンとの併用投与)</p>
備考	
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	<p><u>転移性乳癌 (MBC)</u></p> <p>本薬は、HER2 陽性の転移性乳癌患者の治療に、以下のように適応される：</p> <ul style="list-style-type: none"> 転移病巣に対する 2 レジメン以上の化学療法歴を有する患者における単独投与。なお、前化学療法には、治療不適応の患者以外は、アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤が含まれていること。また、ホルモン受容体陽性患者では、ホルモン療法不適応の患者以外は、ホルモン療法無効患者とすること。 転移病巣に対する化学療法未治療の患者、又はアントラサイクリン系薬剤不適応の患者におけるパクリタキセルとの併用投与。 転移病巣に対して化学療法未治療の患者におけるドセタキセルとの併用投与。 本薬による治療歴のない、ホルモン受容体陽性の閉経後患者におけるアロマターゼ阻害剤との併用投与。 <p><u>早期乳癌 (EBC)</u></p> <p>本薬は、HER2 陽性の早期乳癌患者の治療に適応される：</p> <ul style="list-style-type: none"> 手術、化学療法 (術前又は術後補助化学療法) 及び放射線療法 (適応となる場合) 後。 <u>ドキシルビシンとシクロホスファミドの術後補助化学療法後にパクリタキセル又はドセタキセルとの併用投与。</u> <u>ドセタキセル及びカルボプラチンから構成される術後補助化学療法との併用投与。</u> 局所進行 (炎症性を含む) 又は直径 2cm 超の腫瘍に対して術前補助化学療法と併用投与し、術後、本薬による治療を行う。 <p>信頼される検査法により HER2 過剰発現又は HER2 遺伝子の増幅が確認さ</p>

	<p>れた腫瘍を有する転移性又は早期乳癌患者に対してのみ、本薬を使用すること。</p> <p><u>転移性胃癌 (MGC)</u></p> <p>本薬は、カペシタビン又は 5-FU、及びシスプラチンとの併用により、転移病巣に対する化学療法未治療の、HER2 陽性の転移性の胃又は胃食道接合部の腺癌患者に適応される。</p> <p>HER2 過剰発現が IHC2+と判定され、銀粒子 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法 (SISH) 又は蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法 (FISH) の結果により遺伝子増幅が確認された腫瘍、又は IHC3+と判定された腫瘍を有する転移性胃癌患者に対してのみ、本薬を使用すること。信頼される検査法を用いること。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>本薬による治療開始前に、HER2 検査を実施すること。本治療は、細胞傷害作用を有する化学療法剤の投与に十分な経験を持つ医師のもとでのみ開始すること。</p> <p><u>転移性乳癌</u></p> <p>3 週間間隔投与</p> <p>推奨初回投与量は 8mg/kg (体重) である。推奨維持用量は 3 週間間隔で 6mg/kg (体重) を初回投与の 3 週間後から投与を開始する。</p> <p>1 週間間隔投与</p> <p>推奨初回投与量は 4mg/kg (体重) である。推奨維持用量は 1 週間間隔で 2mg/kg (体重) を初回投与の 1 週間後から投与を開始する。</p> <p>パクリタキセル又はドセタキセルとの併用投与</p> <p>主要な臨床試験 (H0648g 及び M77001 試験) において、パクリタキセル又はドセタキセルは、本薬の初回投与の翌日に投与され (用量については、パクリタキセル又はドセタキセルの添付文書を参照)、以降は、初回投与で良好な忍容性が確認された場合は、本薬投与直後に投与された。</p> <p>アロマターゼ阻害剤との併用投与</p> <p>主要な臨床試験 (BO16216 試験) において、本薬とアナストロゾールは第 1 日目から投与された。本薬とアナストロゾールの投与順序は規定されていなかった (用量については、アナストロゾール又は他のアロマターゼ阻害剤の添付文書を参照)。</p> <p><u>早期乳癌</u></p> <p>3 週間間隔投与及び1 週間間隔投与</p> <p>3 週間間隔投与では、推奨初回投与量は 8mg/kg (体重) である。推奨維持用量は 3 週間間隔で 6mg/kg (体重) を初回投与の 3 週間後から投与を開</p>

	<p>始する。</p> <p><u>1週間間隔投与（初回投与量 4mg/kg後、1週間間隔で 2mg/kg投与）では、ドキシソルビシンとシクロホスファミドの化学療法施行後、パクリタキセルとの併用投与を実施する。</u></p> <p><i>転移性胃癌</i></p> <p>3週間間隔投与</p> <p>推奨初回投与量は 8mg/kg（体重）である。推奨維持用量は 3週間間隔で 1回 6mg/kg（体重）を初回投与の 3週間後から投与を開始する。</p> <p><i>乳癌（MBC、EBC）及び胃癌（MGC）</i></p> <p>治療継続期間</p> <p>転移性乳癌及び転移性胃癌患者には病勢進行まで本薬の投与を繰り返すこと。早期乳癌患者には1年間又は再発までのいずれか早い時期まで本薬の投与を繰り返すこと。</p> <p>減量</p> <p>臨床試験では、本薬の減量は行われなかった。化学療法による可逆的な骨髄抑制の発現中においても投与は継続可能であるが、この期間中は、好中球減少症の合併症に関して慎重に患者を観察すること。パクリタキセル、ドセタキセル、アロマターゼ阻害剤の減量又は投与延期に関する情報は、それぞれの添付文書を参照すること。</p> <p>投与遅延時の用量</p> <p>投与スケジュールからの遅延が1週間以内の場合は、速やかに通常の維持用量（1週間間隔投与：2mg/kg、3週間間隔投与：6mg/kg）を投与すること。次に予定されていたサイクルまで投与を延長しないこと。その後、事前のスケジュールどおりに、維持用量（1週間間隔投与：2mg/kg、3週間間隔投与：6mg/kg）を投与すること。</p> <p>投与スケジュールからの遅延が1週間を超えた場合は、初回投与量（1週間間隔投与：4mg/kg、3週間間隔投与：8mg/kg）を約90分以上かけて投与すること。以降は、維持用量（1週間間隔投与：2mg/kg、3週間間隔投与：6mg/kg）を初回投与量再投与時点から（1週間間隔投与方法：毎週投与；3週間間隔投与方法；3週間毎に投与）投与すること。</p> <p>特別な患者集団</p> <p>本薬の体内動態は年齢や血清クレアチニンの影響がないことが臨床データで示されている。臨床試験において、高齢者に対し、本薬の減量が行われなかった。高齢者並びに腎又は肝機能障害を有する患者を対象とした詳細な薬物動態試験は実施されていない。しかしながら、母集団薬物動態解</p>
--	--

	<p>析では、年齢及び腎機能障害は本薬の体内動態に影響を及ぼさなかった。</p> <p>小児への使用</p> <p>18歳未満の患者への投与は、安全性及び有効性に関する十分なデータがないため、推奨されない。</p> <p>投与方法</p> <p>本薬の初回投与は90分間点滴静注とすること。急速静注やボラス投与を行わないこと。本薬の点滴静注は、応急用用品を準備した上で、過敏症に対する管理体制が整備された医療機関にて行うべきである。初回投与開始後は6時間以上、2回目以降は2時間以上、発熱や悪寒に伴う症状又はその他の投与に伴う症状について患者を観察すること。投与中断や投与速度を減速することで、これらの症状の発現を制御できる場合がある。症状の回復後は、投与を再開してもよい。</p> <p>初回投与で良好な忍容性が認められた場合は、その後の投与は投与時間を30分間に短縮することができる。</p> <p>本薬の使用方法及び取扱方法は 6.6「Special Precautions for disposal and other handling」の項を参照すること。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	<p>乳癌術後補助化学療法（1週間間隔投与）</p> <p>2011年4月（パクリタキセル、ドセタキセル、又はドセタキセル及びカルボプラチンとの併用投与）</p>
備考	
3) 独国 ²⁾	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または独国における開発の有無）	<p>乳癌術後補助化学療法（1週間間隔投与）</p> <p>2011年4月（パクリタキセル、ドセタキセル、又はドセタキセル及びカルボプラチンとの併用投与）</p>
備考	
4) 仏国 ²⁾	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または仏国における開発の有無）	<p>乳癌術後補助化学療法（1週間間隔投与）</p> <p>2011年4月（パクリタキセル、ドセタキセル、又はドセタキセル及びカルボプラチンとの併用投与）</p>

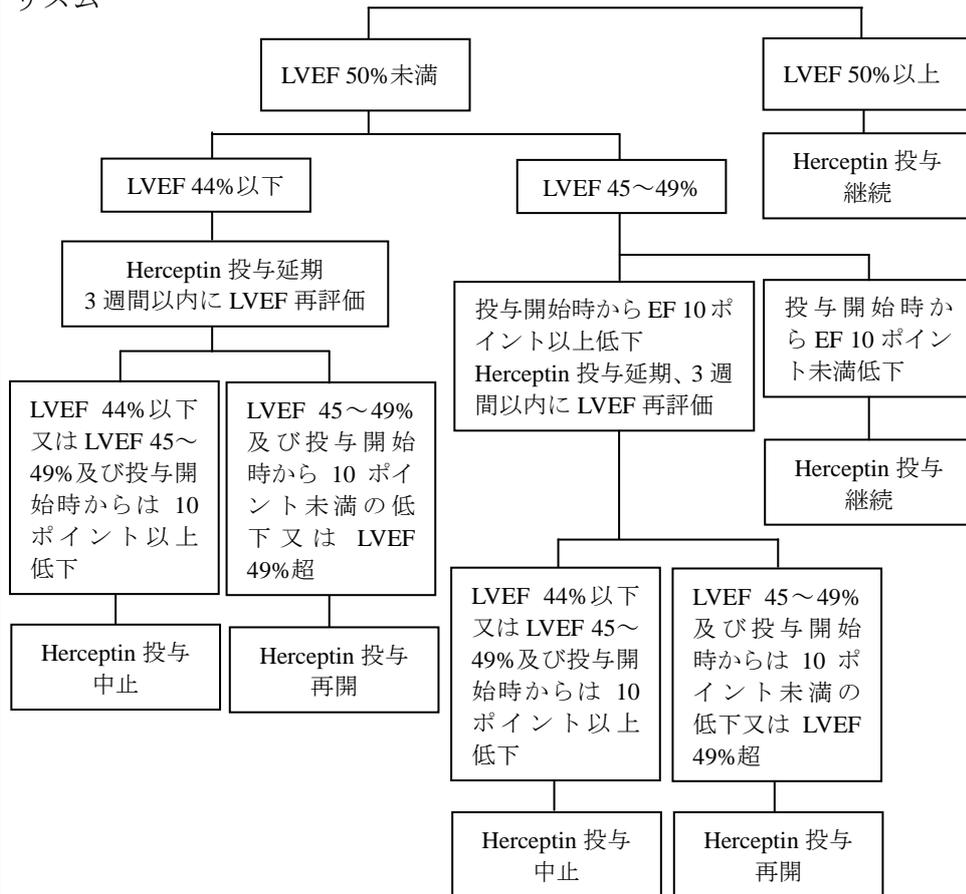
の有無)	
備考	
5) 加国 ³⁾	
<p>効能・効果</p>	<p><i>早期乳癌 (EBC)</i> 本薬は、手術及び化学療法後のHER2過剰発現が確認された早期乳癌患者に適応される。 HERA試験からは、術後補助化学療法の適応とならない低リスク患者に対する本薬の術後補助化学療法としてのベネフィットは不明である。</p> <p><i>転移性乳癌 (MBC)</i> 本薬は、HER2過剰発現が確認された転移性乳癌患者に適応される。 HER2発現が認められない患者や発現が低レベルの患者に対する本薬投与のベネフィットは不明である。</p> <p><i>転移性胃癌 (MGC)</i> 本薬は、カペシタビン又は5-FU点滴、及びシスプラチンとの併用により、転移病巣に対する化学療法未治療のHER2陽性の転移性の胃又は胃食道接合部の腺癌患者に適応される。 信頼される検査法により、HER2 過剰発現が IHC2+かつ FISH+又は IHC3+と確認された腫瘍を有する転移性胃癌患者に対してのみ、本薬を使用すること。</p>
<p>用法・用量</p>	<p><i>推奨用量及び用量調節</i> <i>早期乳癌／転移性胃癌</i> 3週間間隔投与：推奨初回投与量は8mg/kgであり、90分かけて点滴静注する。推奨維持用量は3週間間隔で6mg/kgであり、初回投与3週間後から3週間間隔で6mg/kgを約90分以上かけて点滴静注を繰り返す。初回投与の忍容性が良好であれば、30分間で点滴静注することができる。急速静注又はボラス投与は行わないこと。</p> <p><i>転移性乳癌</i> 1週間間隔投与：推奨初回投与量は4mg/kgであり、90分かけて点滴静注する。推奨維持用量は1週間間隔で2mg/kgであり、初回投与の忍容性が良好であれば、30分間で点滴静注することができる。本薬は外来患者への投与も可能である。急速静注又はボラス投与は行わないこと。</p> <p><i>治療期間</i> 臨床試験では、転移性乳癌及び転移性胃癌患者は病勢進行まで投与された。早期乳癌患者には1年間又は再発するまで投与すること。 減量：臨床試験中に、本薬の減量は行われなかった。 化学療法による可逆的な骨髄抑制の発現中においても本薬投与は継続可能であるが、この期間中は、好中球減少症の合併症に関して慎重に患者を</p>

	<p>観察すること。化学療法の減量又は維持に対する特別な指示に従うこと。</p> <p><i>投与遅延時の用量</i></p> <p>1週間間隔投与：投与スケジュールからの遅延が1週間以内の場合には、速やかに本薬の通常用量（2mg/kg）を投与すること（予定されている次サイクルまで投与を延期しないこと）。その後、以前のスケジュールどおりに、維持用量2mg/kgを、1週間間隔で投与すること。</p> <p>投与スケジュールからの遅延が1週間を超えた場合には、4mg/kgを約90分以上かけて再投与すること。その後、維持用量2mg/kgを、その時点から1週間間隔で投与すること。</p> <p>3週間間隔投与：投与スケジュールからの遅延が1週間以内の場合には、速やかに本薬の通常用量（6mg/kg）を投与すること（予定されている次サイクルまで投与を延期しないこと）。その後、以前のスケジュールどおりに、維持用量6mg/kgを、3週間間隔で投与すること。</p> <p>投与スケジュールからの遅延が1週間を超えた場合、8mg/kgを約90分以上かけて再投与すること。その後、維持用量6mg/kgを、その時点から3週間間隔で投与すること。</p> <p><i>投与準備</i></p> <p>適切な無菌操作を行うこと。本薬1バイアルを添付の1.1%ベンジルアルコール含有のBWFI 20mLに溶解し、本薬21mg/mLの複数回使用溶液を調製すること。BWFIに溶解後、本薬のバイアルのラベルに記されている「以後使用禁止」の箇所に溶解液調製日から28日後の日付を直ちに記入すること。</p> <p>ベンジルアルコール過敏症患者の場合には、SWFIに溶解すること。SWFIに溶解した本薬は直ちに使用し、残液は廃棄すること。他の希釈液に溶解しないこと。</p> <p>溶解時は、注意深く取り扱うこと。溶解時又は本薬の溶液を振り混ぜることによって過剰に泡立ち、バイアルから抜き取れる溶解液量に問題が生じることがある。</p> <p>溶解：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.滅菌シリンジを用いて、凍結乾燥した本薬が入ったバイアル中にBWFI 20mLを凍結乾燥塊に向けて緩徐に注入する。 2.溶解させるために、バイアルを静かに回す。振り混ぜてはならない。 <p>溶解時にわずかに泡立ちが認められた場合には、バイアルを約5分間静置してもよい。溶解した本薬は無色から微黄色の溶液であり、目視可能な粒子が存在してはならない。</p>
--	---

	<p>本薬の溶液の必要量 (mL) を算出すること。</p> <p>1週間間隔投与：初回投与量である本薬4mg/kg (体重)、又は維持用量である本薬2mg/kg (体重) に基づき必要量を算出する。</p> $\text{液量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (初回投与量4mg/kg又は維持用量2mg/kg)}}{21\text{mg/mL (溶解溶液の濃度)}}$ <p>3週間間隔投与：初回投与量である本薬8mg/kg (体重)、又はその後の3週間間隔投与時の用量である本薬6mg/kg (体重) に基づき必要量を算出する。</p> $\text{液量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (初回投与量8mg/kg又は維持用量6mg/kg)}}{21\text{mg/mL (溶解溶液の濃度)}}$ <p>計算した溶液の必要量をバイアルから抜き取り、USP 0.9%塩化ナトリウム注射溶液250mLが入った輸液バッグに加える。ブドウ糖 (5%) 溶液は使用しないこと。バッグを静かに上下させて泡立たないように溶液を混合する。溶解後溶液は無色から微黄色の透明な液体である。注射剤は投与前に微粒子及び変色の有無を目視検査すること。本薬と、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン又はポリプロピレンバッグとの不適合は認められていない。</p> <p>投与</p> <p>1週間間隔投与：外来診療においては、初回用量4mg/kgを90分以上かけて点滴静注する。急速静注やボラス投与は行わないこと。投与中は、発熱や悪寒の症状又はその他の点滴静注に伴う症状について患者を観察すること。投与中断により、これらの症状を制御できる場合がある。症状が改善すれば、投与を再開してもよい。</p> <p>初回投与時の忍容性が良好であれば、次回投与から1週間間隔で2mg/kgを30分以上かけて点滴静注することができる。この場合にも発熱や悪寒の症状又はその他の点滴静注に伴う症状について患者を観察すること。</p> <p>3週間間隔投与：外来診療においては、初回用量8mg/kgを90分以上かけて点滴静注する。急速静注やボラス投与は行わないこと。投与中は、発熱や悪寒の症状又はその他の点滴静注に伴う症状について患者を観察すること。投与中断により、これらの症状を制御できる場合がある。症状が改善すれば、投与を再開してもよい。</p> <p>初回投与時の忍容性が良好であれば、次回投与から3週間間隔で6mg/kgを30分以上かけて点滴静注することができる。この場合にも発熱や悪寒の症</p>
--	---

状又はその他の点滴静注に伴う症状について患者を観察すること。
 本薬を他の薬剤と混合したり、他の薬剤を用いて希釈しないこと。本薬点滴溶液をブドウ糖液とともに、又は混合して投与しないこと。
 心機能のモニタリング：HERA試験のLVEF評価に基づいた本薬の投与継続及び投与中止について図1に示す。

図 1：定期的な LVEF 評価に基づく本薬の投与継続及び投与中止のアルゴリズム



注：LVEF 評価結果を次回の本薬投与日までに入手し、本アルゴリズムに基づき投与を継続するか中断するかを決定すること。

承認年月（または加国における開発の有無）	術後補助化学療法に対する 1 週間間隔投与の用法・用量については、承認されていない〔開発計画なし〕（2012 年 10 月 4 日現在）。
備考	
6) 豪州 ⁴⁾	
効能・効果	<u>局所乳癌</u> 本薬は、HER2陽性の局所乳癌患者の術後補助化学療法として、化学療法、又は適用できる場合には放射線療法とともに、適応される。

	<p><i>局所進行性乳癌</i></p> <p>本薬は、HER2陽性の局所進行性乳癌に対して術前補助化学療法と併用し、その後術後補助療法として適応される。</p> <p><i>転移性乳癌</i></p> <p>本薬は、HER2過剰発現が確認された腫瘍を有する転移性乳癌患者の治療に適応される：</p> <p>a) 転移性乳癌に対し、1レジメン以上の化学療法治療歴を有する患者の治療における単独投与。</p> <p>b) 転移性乳癌に対し、化学療法未治療患者におけるタキサン系薬剤との併用投与。</p> <p>c) ホルモン受容体陽性の転移性閉経後乳癌患者の治療におけるアロマターゼ阻害剤との併用投与。</p> <p><i>進行性胃癌</i></p> <p>本薬は、シスプラチン、カペシタビン又は 5-FU との併用により、転移病巣に対して化学療法未治療の HER2 陽性の進行性の胃又は胃食道接合部の腺癌患者に適応される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>本薬による治療開始前に、HER2 検査を実施すること。</p> <p><i>用法</i></p> <p>急速静注又はボラス投与は行わないこと。</p> <p>投与中は発熱や悪寒、その他点滴静注に伴う症状の有無について患者を観察すること。点滴又は投薬の中止により、その症状を制御できる場合がある。症状が改善すれば、投与を再開してもよい。</p> <p><i>局所乳癌</i></p> <p>最適な投与レジメン、治療期間は確立されていない。以下のレジメンにおいて、リスクに比べて意義のあるベネフィットが認められている。</p> <p><u>3 週間間隔投与 (HERA 試験)</u></p> <p>HERA 試験において、本薬投与は、術前補助化学療法及び手術後、若しくは 4 サイクル以上の術後補助化学療法施行後に開始された。本薬の投与期間は 1 年間であった。</p> <p>投与量：初回投与量は 8mg/kg (体重) であり、約 90 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>維持用量：6mg/kg (体重) であり、初回投与の 3 週間後から、3 週間間隔で、約 90 分以上かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好な場合には、2 回目以降は 30 分間で点滴静注することができる。</p> <p><u>1 週間間隔投与 (B31/N9831/BCIRG 006 試験)</u></p> <p><u>B-31 試験、N9831 試験及びBCIRG 006 試験において、本薬投与は、術後、ドキシソルビシン及びシクロホスファミド (AC) 療法を 4 サイクル (12 週</u></p>

	<p>間) 施行後に開始された。B-31 試験及びN9831 試験においては、本薬はパクリタキセル (1 週間間隔投与又は 3 週間間隔投与スケジュール) とともに 12 週間投与し、その後、単独で更に 40 週間投与した。BCIRG 006 試験においては、本薬はドセタキセル、又はドセタキセルとカルボプラチン (3 週間間隔投与) とともに 6 サイクル (18 週間) 投与し、その後、化学療法施行の間、単独投与された。本薬は化学療法施行後に 3 週間間隔で投与した。</p> <p>投与量：初回投与量は 4mg/kg (体重) であり、90 分かけて点滴静注する。維持用量：2mg/kg (体重) で、初回投与の 1 週間後から、1 週間間隔で投与する。初回投与の忍容性が良好な場合には、2 回目以降は 30 分間で点滴静注することができる。</p> <p><i>局所進行性乳癌</i></p> <p>NOAH 試験において、本薬投与は、ドキソルビシンとパクリタキセルによる術前補助化学療法とともに開始され、手術までの化学療法施行中の全期間を通して行われた。術後は単独投与された。本薬の投与期間は 1 年間であった。</p> <p>投与量：初回投与量は 8mg/kg (体重) であり、約 90 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>維持用量：6mg/kg (体重) で、初回投与の 3 週間後から、3 週間間隔で約 90 分以上かけて投与する。初回投与の忍容性が良好な場合には、2 回目以降は 30 分間で点滴静注することができる。</p> <p><i>転移性乳癌</i></p> <p>投与量：推奨初回投与量は 4mg/kg (体重) であり、90 分かけて点滴静注する。</p> <p>維持用量：推奨される本薬の 1 週間間隔の 1 回投与用量は、2mg/kg (体重) である。初回投与の忍容性が良好な場合には、2 回目以降は 30 分間で点滴静注することができる。</p> <p>臨床試験では、転移性乳癌患者は病勢が進行するまで本薬投与を繰り返した。</p> <p><i>進行性胃癌</i></p> <p>初回投与量は 8mg/kg (体重) であり、3 週間後に 6mg/kg (体重) を投与し、その後、6mg/kg (体重) 投与を 3 週間間隔で繰り返す。約 90 分以上かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好な場合には、2 回目以降は 30 分間で点滴静注することができる。</p> <p>臨床試験では、進行性胃癌患者は病勢が進行するまで本薬投与を繰り返した。</p> <p>化学療法との併用時の用量は、CLINICAL TRIALS 及び Advanced Gastric</p>
--	---

	<p>Cancer の項を参照。</p> <p><i>投与遅延時の用量</i></p> <p>投与スケジュールからの遅延が 1 週間以内の場合、速やかに通常の維持用量（1 週間間隔投与：2mg/kg、3 週間間隔投与：6mg/kg）を投与すること（予定されている次サイクルまで投与を延期しないこと）。その後、以前のスケジュールどおりに、維持用量（1 週間間隔投与：2mg/kg、3 週間間隔投与：6mg/kg）を投与すること。</p> <p>投与スケジュールからの遅延が 1 週間を超えた場合、本薬（1 週間間隔投与：4mg/kg、3 週間間隔投与：8mg/kg）を約 90 分以上かけて再投与すること。その後、以前のスケジュールどおりに、維持用量（1 週間間隔投与：2mg/kg ; 3 週間間隔投与：6mg/kg）を投与すること。</p> <p><i>HER2 蛋白質過剰発現及びHER2 遺伝子増幅の検出</i></p> <p>本薬は HER2 過剰発現又は HER2 遺伝子増幅が確認された患者にのみ使用すること。</p> <p>正確で再現性のある結果を得るためには、検査手順の信頼性が確認された専門機関で検査しなければならない。</p> <p>HER2 過剰発現は、固定された腫瘍塊に対して免疫組織化学染色法（IHC 法）により検出すること。HER2 遺伝子増幅は、固定された腫瘍塊に対して <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法（ISH 法）を用いること。ISH 法の例としては、FISH 法、発色色素 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法（CISH 法）及び SISH 法が含まれる。</p> <p>HER2 蛋白又は遺伝子発現の検査に使用する他の方法については、HER2 の過剰発現を確認する上で、十分に精密、かつ正確な試験法でなければならない（HER2 の中等度（2+と一致）と高度（3+と一致）の過剰発現を区別できなければならない）。</p> <p>これらの試験法の詳細な使用説明書や結果解釈については、信頼される FISH 法、CISH 法及び SISH 法の説明書を参照すること。HER2 検査に関する公式勧告も適用可能である。</p> <p><i>乳癌</i></p> <p>本薬の投与は、IHC スコア 3+、あるいは ISH 法陽性の、高レベルの HER2 過剰発現が認められる場合にのみ適用できる。IHC スコア 2+の患者は、ISH 法によって HER2 陽性であることを確認すること。</p> <p><i>進行性胃癌</i></p> <p>本薬の投与は、IHC スコア 3+の HER2 過剰発現が認められる場合にのみ</p>
--	--

	<p>適用できる。IHC スコア 3+未満の場合は、ISH 法によって HER2 陽性であることを確認すること。</p> <p>腫瘍組織学的評価と形態学的評価を並行して実施するために、進行性胃癌サンプルには明視野 ISH 法の使用が推奨される。進行性胃癌組織の HER2 遺伝子増幅検出には、FISH 法又は SISH 法の使用が推奨される。</p> <p>投与準備</p> <p>粉末の溶解</p> <p>適切な無菌操作を行うこと。</p> <p>溶解時は、注意深く取り扱うこと。溶解時又は溶解液を振り混ぜることによって過剰に泡立ち、バイアルから抜き取れる溶解液量に問題が生じることがある。</p> <p>60mgの各バイアルをSWFI 3.0mLを溶解液として溶解すること。他の溶解液は使用しないこと。本薬約21mg/mLの3.1mLの溶液となる。表示抜き取り量の60mgを担保するために7.5%増し仕込みされている。</p> <p>150mgの各バイアルをSWFI 7.2mLを溶解液として溶解すること。他の溶解液は使用しないこと。本薬が約21mg/mLの7.4mLの溶液となる。表示抜き取り量の150mgを担保するために4%増し仕込みされている。</p> <p>溶解方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 滅菌シリンジを用いて、凍結乾燥した本薬が入ったバイアル中にSWFI 7.2mLを凍結乾燥塊に向けて緩徐に注入する。 2) 溶解させるために、バイアルを静かに回す。本薬はずり応力（例；攪拌、シリンジからの急速な放出）の影響を受けやすい。振り混ぜてはならない。 <p>溶解時にわずかに泡立ちが認められた場合には、バイアルを約5分間静置してもよい。溶解液は無色から微黄色の透明溶液であり、目視可能な粒子が存在してはならない。</p> <p>希釈方法</p> <p>1週間間隔投与：初回投与量である本薬4mg/kg（体重）、又は維持用量である本薬2mg/kg（体重）に基づき溶解液の必要量（mL）を算出すること。</p> $\text{液量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (初回投与量4mg/kg又は維持用量2mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL、溶液の濃度)}}$ <p>3週間間隔投与：初回投与量である本薬8mg/kg（体重）、又はその後の3週間間隔投与の用量である本薬6mg/kg（体重）に基づき溶解液の必要量（mL）を算出すること。</p>
--	---

	<p> $\text{液量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (初回投与量8mg/kg又は維持用量6mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL、溶液の濃度)}}$ </p> <p> 混合液の準備及び安定性 溶解液の必要量をバイアルから抜き取り、0.9%塩化ナトリウム250mL入り輸液バッグに加えること。 蛋白質の凝集を引き起こすため、ブドウ糖（5%）溶液は使用してはならない。本薬を他の薬剤と混合したり、他の薬剤で希釈しないこと。本薬と、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン又はポリプロピレンバッグとの不適合は認められていない。 輸液バッグを静かに上下させて泡立たないように溶液を混合する。注射剤は投与前に微粒子及び変色の有無を目視検査すること。 微生物学的な観点から、本薬の点滴溶液は直ちに使用すること。 無菌的に希釈した場合、2～8℃の冷所で24時間保管可能である。 </p> <p> <i>減量</i> 臨床試験において、本薬の減量が行われなかった。化学療法による可逆的な骨髄抑制の発現中においても本薬投与を継続できるが、この期間中は、好中球減少症の合併症に関して慎重に患者を観察すること。化学療法の減量又は維持に対する特別な指示に従うこと。 高齢者並びに腎又は肝機能障害を有する患者を対象とした詳細な薬物動態試験は実施されていない。H0649g試験の結果から、年齢又は血清クレアチニンは本薬の体内動態に影響を及ぼさないことが示唆されている。また、母集団薬物動態解析においても、推算クレアチニン・クリアランス（Cockcroft-Gault計算式による）が本薬の薬物動態学と関連しないことが示されている。 高齢者への使用：年齢は本薬の体内動態に影響を及ぼさないことが示されている。 本薬の体内動態は年齢又は血清クレアチニンによる影響を受けないことが示唆されている。臨床試験では、高齢者に対して、本薬の減量が行われなかった。 </p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>承認年月（または豪州における開発の有無）</p>	<p> 乳癌術後補助化学療法（1週間間隔投与） 2006年4月（パクリタキセルとの併用） 2012年8月（ドセタキセル、又はドセタキセル及びカルボプラチンとの併用投与） </p>

備考

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) 海外第Ⅲ相試験 (N9831 試験)⁵⁾⁻⁷⁾

HER2 陽性乳癌患者に対する術後補助化学療法として、ドキソルビシン及びシクロホスファミド併用投与 (以下、「AC レジメン」) 後のパクリタキセルと本薬の併用投与、並びに逐次投与の有用性を検討することを目的とした無作為化第Ⅲ相試験 (以下、「N9831 試験」) が実施された。

N9831 試験では、AC レジメン (4 サイクル) 施行後に、パクリタキセル (1 週間間隔投与、12 週間) を投与する群 (以下、「A 群」)、AC レジメン施行後にパクリタキセルを投与し、続いて本薬を投与する群 (以下、「B 群」)、並びに AC レジメン施行後にパクリタキセルと本薬を併用投与する群 (以下、「C 群」) の 3 群が設定された。

B 群及び C 群における本薬の用法・用量は、初回投与時は 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で計 52 週間投与することとされた。なお、乳房温存術後又は乳房切除術後の場合は、パクリタキセル投与終了後 5 週間以内に放射線療法は開始可能とされたが、放射線療法の有無別に無作為化されていない。

主要評価項目は、無病生存期間 (Disease Free Survival、以下、「DFS」) とされ、最終解析に必要な DFS イベント数の 50%、67% 及び 75% に達した時点で中間解析が予定されていた。第 2 回目中間解析時点における、A 群と B 群の比較における解析対象患者数及び DFS イベント数はそれぞれ 2,184 例 (A 群 : 1,087 例、B 群 : 1,097 例) 及び 390 件 (必要 DFS イベント数の 67%)、第 1 回目中間解析時点における B 群と C 群の比較ではそれぞれ 1,903 例 (B 群 : 954 例、C 群 : 949 例) 及び 313 件 (必要 DFS イベント数の 50%) であった。なお、観察期間 (中央値) はいずれも 6 年間であった。

有効性について、A 群に対する B 群の DFS のハザード比は 0.69 [95% 信頼区間 (以下、「CI」) : 0.57, 0.85] (ログランク検定、 $p < 0.001$) であり、5 年 DFS 率 (%) は A 群及び B 群でそれぞれ 71.8 [95% CI : 68.6, 75.1] 及び 80.1 [95% CI : 77.3, 83.0] であった。

B 群に対する C 群の DFS のハザード比は 0.77 [99.9% CI : 0.53, 1.11] (ログランク検定、

p=0.0216)であったが、事前に設定された O'Brien-Fleming boundary of significance (0.00116)を下回らなかった。5年DFS率(%)はB群及びC群でそれぞれ80.1 [95%CI : 77.4, 82.9] 及び84.4 [95%CI : 82.0, 86.5]であった。

安全性について、A群とB群の比較、及びB群及びC群の比較において認められた有害事象の発現率は、下表のとおりであった⁵⁾。

事象名	A群とB群の比較		B群とC群の比較	
	A群(1,087例)	B群(1,097例)	B群(954例)	C群(949例)
不寛容	5.7%	3.9%	5.1%	5.7%
本薬非投与	—	3.1%	2.9%	2.8%
LVEF低下	2.1%	7.9%	9.7%	10.7%
うっ血性心不全	0%	1.5%	1.7%	2.2%
死亡	0.09%	0.7%	0.7%	0.3%

また、N9831試験において、本薬投与に関連する心イベント(うっ血性心不全及び心臓死)、及びその危険因子について検討が行われ、以下の結果が報告されている⁷⁾。

ACレジメン施行以降の治療例において、心イベント(うっ血性心不全及び心臓死)の発現例数はA群3例、B群19例、C群19例であり、観察期間(中央値)が3.75年時点における心イベントの3年間累積発現率はA群、B群及びC群でそれぞれ0.3%、2.8%及び3.3%であった。また、B群及びC群における心イベントの危険因子は、高齢(p=0.003)、降圧薬の服用歴及び併用(p=0.005)、試験開始時のLVEF低値であった(ログランク検定、p=0.033)。

また、N9831試験において、放射線療法と本薬を併用した際の安全性について、以下の報告がなされている⁶⁾。

放射線療法関連有害事象の解析対象2,148例のうち、1,503例(A群521例、B群543例、C群439例)に放射線療法が施行された。A群、B群及びC群の放射線療法施行患者で認められたGrade3以上の各放射線療法関連事象発現率は、それぞれ放射線皮膚炎5.6%、5.9%及び4.3%、肺臓炎又は肺浸潤0%、0.2%及び0%、呼吸困難0.6%、0%及び0%、白血球減少症0.2%、0.6%及び1.1%、好中球減少症又は顆粒球減少症0.2%、0%及び0.5%であった。また、観察期間(中央値)が3.7年間(範囲0~6.5年間)時点における放射線療法の有無別の心イベントの3年間累積発現率は下表のとおりであった。

表.心イベントの累積発現率(解析対象症例1,938例)

	A群(664例)		B群(708例)		C群(566例)	
	有	無	有	無	有	無
放射線療法の有無(症例数)	483	181	522	186	413	153
3年間累積発現率(%)	0.2	0.6	2.7	2.7	1.7	5.9
左胸への放射線照射の有無(症例数)	217	447	259	449	197	369
3年間累積発現率(%)	0.5	0.2	2.3	2.9	2.0	3.3

2) 海外第Ⅲ相試験(BCIRG 006試験)⁸⁾

HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法として、ドセタキセル及び本薬を併用投与し

た際の有用性を検討することを目的とし、AC レジメン施行後にドセタキセルを投与する群 (AC→T 群)、AC レジメン施行後にドセタキセル及び本薬を併用投与する群 (AC→TH) 群、及びドセタキセル、カルボプラチン及び本薬を併用投与する群 (TCH 群) の 3 群からなる無作為化第Ⅲ相臨床試験 (以下、「BCIRG 006 試験」) が実施された。

本薬の用法・用量は、AC→TH 群では初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 12 週間投与し、その後 6mg/kg を 3 週間間隔で、計 1 年間投与することとされた。また、TCH 群では初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 18 週間投与し、その後 6mg/kg を 3 週間間隔で、計 1 年間投与することとされた。

なお、本試験では、化学療法後に本薬と放射線療法と同時併用が可能とされていた。

観察期間 (中央値) が 65 カ月時点において、主要評価項目である DFS の総イベント数は 656 件 (AC→T 群 257 件、AC→TH 群 185 件、TCH 群 214 件)、副次評価項目である全生存期間 (Overall Survival、以下、「OS」) の総イベント数は 348 件であり、DFS イベント数が事前の規定値に到達したため、3 回目の中間解析が実施された。

有効性について、AC→T 群に対する AC→TH 群の DFS ハザード比は 0.64 (ログランク検定、 $p<0.001$)、AC→T 群に対する TCH 群の DFS ハザード比は 0.75 (ログランク検定、 $p=0.04$) であった。また、副次評価項目である OS ハザード比は AC→T 群に対して、AC→TH 群では 0.63 ($p<0.001$)、TCH 群では 0.77 ($p=0.04$) であった。

安全性について、AC→T 群 (1,050 例)、AC→TH 群 (1,068 例) 及び TCH 群 (1,056 例) のうち、Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は、非血液毒性では、関節痛 AC→T 群 3.2%、AC→TH 群 3.3%及び TCH 群 1.4% (以下、同順序)、筋肉痛 5.2%、5.2%及び 1.8%、疲労 7.0%、7.2%及び 7.2%、手足症候群 1.9%、1.9%及び 0.0%、口内炎 3.5%、2.9%及び 1.4%、下痢 3.0%、5.6%及び 5.4%、悪心 5.9%、5.7%及び 4.8%、嘔吐 6.2%、6.7%及び 3.5%、月経不順 27.0%、24.3%及び 26.5%、血液毒性では、好中球減少症 63.3%、71.5%及び 65.9%、白血球減少症 51.8%、60.3%及び 48.2%、発熱性好中球減少症 9.3%、10.9%及び 9.6%、好中球減少を伴う感染 11.1%、11.9%及び 11.2%、貧血 2.4%、3.1%及び 5.8%、血小板減少症 1.6%、2.1%及び 6.1%、白血病 0.6%、0.1%及び 0.1%であった。

また、AC→T 群 (1,073 例)、AC→TH 群 (1,074 例) 及び TCH 群 (1,075 例) のうち、心イベントに関しては、New York Heart Association (以下、「NYHA」) のクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全は 0.7%、2.0%及び 0.4%、LVEF 10 ポイント減少は 11.2%、18.6%及び 9.4%に認められたが、心イベント関連死亡はいずれの群でも認められなかった。

3) FinHER試験⁹⁾

早期乳癌患者に対する術後補助化学療法として、ドセタキセルとビンoreルビンの有用性を検討することを目的とした無作為化第Ⅲ相試験 (以下、「FinHER 試験」) が実施された。

FinHER 試験に登録された 1,010 例のうち 232 例は HER2 陽性であった。HER2 陽性患

者は、①ドセタキセル投与後に 5-FU、エピルビシン及びシクロホスファミドの併用投与（以下、「FEC レジメン」）を施行する群（D→FEC 群）、②ビノレルビン投与後に FEC レジメンを投与する群（V→FEC 群）、③ドセタキセル及び本薬の併用投与後に FEC レジメンを投与する群（DH→FEC 群）、及び④ビノレルビン及び本薬の併用投与後に FEC レジメンを投与する群（VH→FEC 群）の 4 群に割り付けられた。

本薬の用法・用量は、初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 9 週間投与することとされた。

有効性について、観察期間（中央値）が 62 カ月時点における主要評価項目である遠隔無病生存率（Distant Disease Free Survival、以下、「DDFS」）の総イベント数は 53 件（DH→FEC 群及び VH→FEC 群 22 件、D→FEC 群及び V→FEC 群 31 件）であった。

本薬非投与群（D→FEC 群及び V→FEC 群）に対する本薬投与群（DH→FEC 群及び VH→FEC 群）の DDFS ハザード比は 0.65 [95%CI: 0.38, 1.12]（ログランク検定、 $p=0.12$ ）であった。

安全性について、心不全は本薬投与群及び非投与群でそれぞれ 1 例（0.9%）及び 2 例（1.7%）に認められた。

4) B-31 試験^{10),11)}

HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法として、アントラサイクリン系薬剤を含むレジメンを施行した後、本薬を投与した際の心機能障害の発現率等について検討することを目的とし、AC レジメン施行後にパクリタキセルを投与する群（対照群、以下「AC→P」）と AC レジメン施行後にパクリタキセルと本薬の併用投与する群（本薬群、以下、「AC→PH」）を比較する無作為化第Ⅲ相試験（以下、「B-31 試験」）が実施された。

本薬の用法・用量は、初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 51 週間投与することとされた。

B-31 試験において、心機能障害、及びその危険因子について、以下の報告がなされている。

AC レジメン終了後の観察期間（中央値）が 27 カ月時点において、心イベント（NYHA クラスⅢ又はⅣの心不全及び心関連死）は、対照群 814 例及び本薬群 850 例において、それぞれ 5 例及び 31 例であり、心イベントの 3 年間累積発現率 [95%CI] (%) は対照群 0.8 [0.3, 1.9] 本薬群 4.1 [2.9, 5.8] であった。また、うっ血性心不全のリスク因子となる可能性のある左胸への放射線照射の実施患者は 313 例、未実施患者は 526 例であり、このうち、うっ血性心不全の発現例はそれぞれ 10 例（3.2%）及び 21 例（4.0%）であり、左胸への放射線照射によってうっ血性心不全の発現率が高くなる傾向は認められなかった。

AC レジメン終了後の観察期間（中央値）が 87 カ月の時点で、心毒性の評価が可能であった AC→P（対照群）743 例、AC→PH（本薬群）947 例において、心イベントの 7 年

発現率は、AC→P（対照群）1.3%、AC→PH（本薬群）4.0%であった（t検定、 $p<0.001$ ）。本薬群のうち、左胸部への放射線治療の実施患者（354例）及び未実施患者（590例）におけるうっ血性心不全の発現率は、3.7%及び4.1%であり、左胸部への放射線治療はうっ血性心不全発症のリスクを増加させる傾向は認められなかった。なお、当該検討では、心イベントは心臓に関連する死亡、又は、日常の動作又は安静時に認められる息切れ若しくは左室駆出率の低下（開始前より55%を下回り10ポイント以上低下又は正常下限より5ポイントを超える低下）を伴ったうっ血性心不全と定義されていた。

<日本における臨床試験等>

本邦において、HER2陽性乳癌患者に対する術後補助化学療法として、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬を1週間間隔で投与した臨床試験は実施されていない。国内のレトロスペクティブな検討においては、本薬はアントラサイクリン系薬剤投与後にタキサン系薬剤との併用で初回は4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与され、その後は6mg/kgを3週間間隔で1年間投与され、心不全を合併した症例や心拍出率の低下による治療中止例は認められなかったことが報告されている¹²⁾。

（2）Peer-reviewed journal の総説、統合解析等の報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

N9831 試験及びB-31 試験の統合解析^{13),14)}

HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法としての本薬1週間間隔投与の有用性を検討した無作為化第Ⅲ相試験であるN9831試験とB-31試験を統合した中間解析結果が報告された。

N9831試験及びB-31試験における検討レジメンが類似していることから、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) と North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) が作成した両試験の統合解析計画が National Cancer Institute (NCI) と Food and Drug Administration (FDA) により受け入れられたことで統合解析が実施された。

いずれの試験においても、AC→P（対照群）とAC→PH（本薬群）が無作為に割付けられており、各試験の対照群と本薬群をそれぞれ統合して解析が実施された。

本薬の用法・用量は、初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で、計52週間投与することとされた。なお、N9831試験のB群は本解析対象から除外されている。

追跡期間が2年間の段階で中間解析が行われ、2005年3月15日時点までに主要評価項目のDFSイベントは394件報告された。394件の内訳は、本薬群133イベント、対照群261イベントであり、DFSのハザード比 [95%CI] は0.48 [0.39, 0.59]（ログランク検定、 $p<0.0001$ ）であった。また、OSのハザード比 [95%CI] は0.67 [0.48, 0.93]（ログランク検定、 $p=0.015$ ）であった。

本薬群における NYHA クラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全及び心臓関連死の3年間累積発現率は B-31 試験では 4.1% (うっ血性心不全 31 例)、N9831 試験では 2.9% (うっ血性心不全 20 例、うち 1 例が心筋症により死亡) であった。対照群においては、B-31 試験では 0.8% (うっ血性心不全 4 例、心臓関連死 1 例)、N9831 試験では 0% であった。その他の有害事象としては、B-31 試験では、本薬群で間質性肺炎が 4 例発現し、うち 1 例が死亡、N9831 試験では本薬群で肺炎若しくは肺浸潤が計 5 例発現し、うち 1 例が死亡と報告された。

また、両試験の 3.9 年間追跡観察結果の統合解析においては¹³⁾、DFS イベントは本薬群 290 件、対照群 489 件に発現し、DFS のハザード比 [95%CI] は 0.52 [0.45, 0.60] ($p < 0.001$) であり、OS のハザード比 [95%CI] は 0.61 [0.50, 0.75] ($p < 0.001$) であった。

本薬群に割り付けられ、AC 療法終了後に本薬を投与した 1,845 例のうち、本薬投与の中止例とその中止理由には、無症候性の LVEF 低下 259 例、うっ血性心不全 41 例、その他 Grade 3 以上の重症な心毒性 20 例があった。

本薬群に割り付けられた 2,028 例のうち、死亡例とその死因の内訳は乳癌再発や二次性原発癌等 131 例 (6.5%)、治療に関連した理由 3 例 (0.1%未満)、及びその他の理由又は理由不明 12 例 (0.6%) であった。

主治医判定に基づく B-31 試験及び N9831 試験のうっ血性心不全の発現率は、対照群ではそれぞれ 1.3%、0.9%、本薬群では 3.8%、2.3% であった。

(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) Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th edition, 2011; edited by DeVita VT *et al.* Lippincott Williams & Wilkins¹⁵⁾

HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法の項に、本薬 1 週間間隔投与で実施された試験では、B-31/N9831 試験の統合解析結果、FinHER 試験、BCIRG 006 試験成績が記載されている。これらの試験では、術後補助化学療法レジメンや本薬の投与スケジュール及び投与順序の設定が試験間で異なるものの、DFS 及び OS の有意な改善が認められたこと、N9831 試験の結果から、アントラサイクリン系薬剤投与後のタキサン系薬剤と本薬の逐次投与と比較し、タキサン系薬剤と本薬の同時投与が優れた傾向が示されていること、及び BCIRG 006 試験の結果からアントラサイクリン系薬剤を使用しないレジメンにおいても本薬投与が再発リスクを低減させたことが記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために—改訂第 2 版. 日本臨床腫瘍学会 編. 南江堂出版¹⁶⁾

術後補助化学療法の項に、以下の内容が記載されている。また、本薬 1 週間間隔投与

で実施された試験では、B-31 試験と N9831 試験の統合解析結果、FinHER 試験、BCIRG 006 試験成績も記載されている。

浸潤径 1cm 以上の HER2 陽性乳癌に対する本薬の有用性が示されている。現在の標準的投与期間は 1 年間である。同時投与と逐次投与の比較、本薬の至適投与期間についてのデータはまだ得られていない。

(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) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Breast Cancer. Version 3, 2012¹⁷⁾

腫瘍径が 1cm 超、又はリンパ節転移陽性の HER2 陽性乳癌に対して、以下の本薬を含む術後補助化学療法が推奨されている (いずれも Category 1)。

<推奨される術後補助化学療法レジメン>

AC→PH^{注1)}

- ドキソルビシン 60mg/m² (各サイクルの day 1 投与) 及びシクロホスファミド 600mg/m² (各サイクルの day 1 投与) (1 サイクル 21 日間) を 4 サイクル施行後、パクリタキセル 80mg/m² を 1 週間間隔で 12 週間投与との併用で、本薬初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 1 年間投与する^{13),14)}。
- ドキソルビシン 60mg/m² (各サイクルの day 1 投与) 及びシクロホスファミド 600mg/m² (各サイクルの day 1 投与) (1 サイクル 21 日間) を 4 サイクル施行後、パクリタキセル 175mg/m² (各サイクルの day 1 投与) (1 サイクル 21 日間) の 4 サイクル投与との併用で、本薬初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 1 年間投与する^{13),14)}。
- Dose-dense AC レジメン施行後にパクリタキセルと本薬の併用投与
 ドキソルビシン 60mg/m² (各サイクルの day 1 投与) 及びシクロホスファミド 600mg/m² (各サイクルの day 1 投与) (1 サイクル 14 日間) を 4 サイクル施行後、パクリタキセル 175mg/m² (各サイクルの day 1 投与) (1 サイクル 14 日間) の 4 サイクル投与との併用で、本薬初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 1 年間投与する¹⁸⁾。

注1) 本薬投与開始前、3 カ月、6 カ月及び 9 カ月時点において心モニタリングを実施する。

TCH レジメン^{注1)}

ドセタキセル 75mg/m² (各サイクルの day 1 投与) 及びカルボプラチン AUC6 (各サイクルの day 1 投与) (1 サイクル 21 日間) の 6 サイクル投与との併用で、本薬初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 17 週間投与する。それ以降は、本薬 6mg/kg を 3 週間間隔で 1 年間投与する⁸⁾。

注1) 本薬投与開始前、3 カ月、6 カ月及び 9 カ月時点において心モニタリングを実施する。

<他の術後補助化学療法レジメン>

ドセタキセル及び本薬の併用投与後FECレジメン^{注1)}

ドセタキセル 100mg/m² (各サイクルのday 1 投与) (1 サイクル 21 日間) の 3 サイクル投与との併用で、本薬初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 9 週間投与する。以降は、FECレジメンとして、5-FU 600mg/m² (各サイクルのday 1 投与)、エピルビシン 60mg/m² (各サイクルのday 1 投与) 及びシクロホスファミド 600mg/m² (各サイクルのday 1 投与) (1 サイクル 21 日間) を 3 サイクル投与する⁹⁾。

^{注1)} 本薬投与開始前、FECの最終サイクル後、化学療法の 12 カ月及び 36 カ月後に心モニタリングを実施する。

ACレジメン施行後、ドセタキセル及び本薬の併用投与^{注1)}

ドキシロビシン 60mg/m² (各サイクルのday 1 投与) 及びシクロホスファミド 600mg/m² (各サイクルのday 1 投与) (1 サイクル 21 日間) を 4 サイクル施行後、ドセタキセル 100mg/m² (1 サイクル 21 日間) の 4 サイクル投与との併用で、本薬初回 4mg/kg、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間間隔で 11 週間投与する。以降は、本薬 6mg/kg を 3 週間間隔で 1 年間投与する¹⁹⁾。

^{注1)} 本薬投与開始前、3 カ月、6 カ月及び 9 カ月時点において心モニタリングを実施する。

2) Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. S.Aebi *et al.* Annals of Oncology. 2011; 22: vi12-vi24.²⁰⁾

HER2 陽性乳癌患者に対して、本薬を含む術後補助化学療法は有用であること、本薬投与はタキサン系薬剤と並行して開始してもよいが、臨床試験以外ではアントラサイクリン系薬剤と併用すべきではないことが記載されている。

また、汎用されているレジメンとして、以下の記載がなされている。

- AC レジメン (1 サイクル 3 週間) 4 サイクル施行後、パクリタキセル (1 サイクル 3 週間) の 4 サイクル投与との併用で、本薬の 1 週間間隔投与
- ドセタキセル、カルボプラチン及び本薬の併用投与 (1 サイクル 3 週間) を 6 サイクル施行

3) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ), Breast Cancer Treatment (Last Modified: 10/18/2012) ²¹⁾

I 期、II 期、III A 期、及び手術可能な III C 期の乳癌の術後補助化学療法の項に、HER2 陽性乳癌は、通常、他の化学療法と併用で本薬の投与が適用される旨が記載されている。また、HER2 陽性乳癌患者に対する術後補助化学療法としての本薬の有用性を検討した第 III 相試験成績として、他の化学療法の併用下で本薬の 1 週間間隔投与が用いられた B-31 試験、N9831 試験、BCIRG 006 試験及び FinHer 試験成績が記載されている (エビデンスレベル IiiA)。

さらに、HER2 陽性早期乳癌に対する標準的な術後補助化学療法として、本薬を 1 年間投与することが記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 乳癌診療ガイドライン—①治療編. 2011 年版. 日本乳癌学会 編. 金原出版株式会社²²⁾

薬物療法：クリニカルクエスチョン 13 の項で、HER2 陽性術後乳癌に対する化学療法と本薬の投与は強く勧められる（推奨グレード A）と記載されている。

本薬 1 週間間隔投与で実施された試験では、B-31 試験及び N9831 試験の統合解析結果、BCIRG 006 試験、並びに FinHER 試験成績を示した上で、HER2 陽性、リンパ節転移陽性又は再発高リスクのリンパ節転移陰性乳癌では、アントラサイクリン系薬剤投与後、あるいはアントラサイクリン系薬剤投与後タキサンとの同時併用で本薬を用いることが有効であること、及び心機能の定期的評価を行う必要があることが記載されている。

また、術後補助化学療法と本薬の併用により、LVEF 低下や心不全リスクが高まることが知られており、治療開始時の年齢（60 歳以上）や LVEF 55%未満、降圧剤治療歴等がリスク因子と報告されている。術後の胸壁への放射線治療も心毒性を起し得ること、及び術後の本薬投与期間が長期に及ぶため、本薬と放射線療法の適切なタイミングを決定することは重要であると記載されている。N9831 試験では本薬と放射線療法を同時併用しても心毒性の増強はみられなかったが、少数例での後向き短期的調査の報告にとどまるため、長期の安全性が確立しておらず、慎重に対応することが記載されている。

放射線療法：クリニカルクエスチョン 5 の項で、HER2 陽性術後乳癌に対する本薬と放射線療法の同時併用は、短期的には重篤な有害事象は報告されておらず考慮してもよいが、長期的影響が不明なため、心臓への照射線量に十分注意すべきであること（推奨グレード C1）が記載されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

（2）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について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦において、HER2 陽性乳癌患者に対する術後補助化学療法として、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬を 1 週間間隔で投与した臨床試験は実施されていないが、レトロスペクティブな検討として、アントラサイクリン系薬剤投与後にタキサン系薬剤との併用で本薬 1 週間間隔投与の臨床使用実態が報告されている。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法として、本薬の1週間間隔投与を含むレジメンの有効性を検討した海外臨床試験成績の概略を以下に示した（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

- 1) N9831試験⁵⁾⁻⁷⁾では、主要評価項目とされたACレジメン施行後のパクリタキセル単独投与（A群）に対するACレジメン施行後、パクリタキセルを投与し、その後本薬の逐次投与（B群）のDFSのハザード比 [95% CI] は0.69 [0.57, 0.85] であった（ログランク検定、 $p < 0.001$ ）。B群に対するACレジメン施行後のパクリタキセル及び本薬の併用投与（C群）のDFSのハザード比 [99.9% CI] は0.77 [0.53, 1.11] であり（ログランク検定、 $p = 0.0216$ ）であり、事前に設定された有意水準である0.00116を下回らなかった。
- 2) BCIRG006試験⁸⁾では、主要評価項目とされたACレジメン施行後のドセタキセル単独投与（AC→T群）に対するACレジメン施行後のドセタキセル及び本薬の併用投与（AC→TH群）のDFSのハザード比は0.64（ログランク検定、 $p < 0.001$ ）、AC→T群に対するドセタキセル、カルボプラチン及び本薬の併用投与（TCH群）のDFSハザード比は0.75（ログランク検定、 $p = 0.04$ ）であった。
- 3) N9831試験及びB-31試験の統合解析結果^{13),14)}では、主要評価項目とされたACレジメン施行後のパクリタキセル単独投与（本薬群）に対するACレジメン施行後のパクリタキセルと本薬の併用投与（対照群）のDFSのハザード比 [95% CI] は0.48 [0.39, 0.59]（ログランク検定、 $p < 0.0001$ ）、OSのハザード比 [95% CI] は0.67 [0.48, 0.93]（ログランク検定、 $p = 0.015$ ）であった。

以上より、海外臨床試験においては、HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法としての本薬1週間間隔投与による有効性が示されたと考える。

また、当該試験成績に基づき、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインでは、HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法の標準的な化学療法レジメンとして本薬が位置付けられている。

本邦においては、HER2陽性乳癌の術後補助化学療法としての本薬1週間間隔投与の有効性を検討した臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の内容、並びに国内の診療ガイドライン及び教科書の記載内容を踏まえると、日本人HER2陽性患者に対しても、術後補助化学療法としての本薬1週間間隔投与方法の有効性は期待できると考える。

- 本邦で既に承認されているHER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法としての3週間

間隔投与法の国際共同第Ⅲ相試験（HERA試験）では、本薬の有効性は日本人患者と外国人患者との間に明らかな差は認められておらず、一定の有効性が認められていること²³⁾。

- 本邦で既承認のHER2陽性の転移性乳癌に対する1週間間隔投与法、又はHER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法としての1週間間隔投与法と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、日本人患者に対する一定の有効性が認められており、その有効性は日本人患者と外国人患者の間に明らかな差は認められないこと^{24),25)}。

したがって、検討会議は、以上の海外臨床試験成績、国内外の教科書並びに診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法として、本薬の1週間間隔投与法の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

<HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法（1週間間隔投与）の安全性について>

HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法として、本薬の1週間間隔投与を含むレジメンの安全性を検討した海外臨床試験成績の概略を以下に示した（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

- 1) N9831試験⁵⁾⁻⁷⁾では、A群（1,087例）とB群（1,097例）の比較におけるA群及びB群、B群（954例）とC群（949例）の比較におけるB群及びC群で、Grade 4以上の血液毒性として、白血球減少症は8.6%及び7.2%、7.2%及び8.2%、好中球減少症は26.5%及び27.5%、26.7%及び30.6%、Grade 3以上の非血液毒性として、嘔気は5.4%及び4.9%、4.7%及び5.5%、発熱性好中球減少症は4.1%及び4.3%、3.7%及び6.6%に認められ、死亡は0.09%（発熱性好中球減少症/敗血症1例）及び0.7%（肺炎及び肺塞栓症各2例、呼吸促迫症候群、心停止、心膜腔の留置カテーテルによる心臓死及び自動車事故各1例）、0.7%（肺炎2例、肺塞栓症、呼吸促迫症候群、心停止、心膜腔の留置カテーテルによる心臓死及び自動車事故各1例）及び0.3%（肺塞栓症、呼吸不全及び心停止各1例）に認められた。
- 2) BCIRG 006試験⁸⁾では、Grade 3又は4の有害事象は、AC-T群（1,050例）、AC-TH群（1,068例）及びTCH群（1,056例）でそれぞれ、非血液毒性として、関節痛AC-T群3.2%、AC-TH群3.3%及びTCH群1.4%（以下、同順序）、筋肉痛5.2%、5.2%及び1.8%、疲労7.0%、7.2%及び7.2%、手足症候群1.9%、1.9%及び0.0%、口内炎3.5%、2.9%及び1.4%、下痢3.0%、5.6%及び5.4%、悪心5.9%、5.7%及び4.8%、嘔吐6.2%、6.7%及び3.5%、月経不順27.0%、24.3%及び26.5%等が認められ、血液毒性として、好中球減少症63.3%、71.5%

及び65.9%、白血球減少症51.8%、60.3%及び48.2%、発熱性好中球減少症9.3%、10.9%及び9.6%、好中球減少を伴う感染11.1%、11.9%及び11.2%、貧血2.4%、3.1%及び5.8%、血小板減少症1.6%、2.1%及び6.1%、白血病0.6%、0.1%及び0.1%等が認められた。また、心イベントについては、AC-T群（1,073例）、AC-TH群（1,074例）及びTCH群（1,075例）でそれぞれ、クラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全0.7%、2.0%及び0.4%、LVEF10%減少11.2%、18.6%及び9.4%で認められたが、心イベント関連死亡はいずれの群でも認められなかった。

- 3) N9831試験及びB-31試験の統合解析結果^{13),14)}では、本薬群及び対照群におけるうっ血性心不全及び心臓関連死の3年間累積発現率は、B-31試験では4.1%及び0.8%、N9831試験では2.9%及び0%であった。その他の有害事象として、B-31試験では本薬群で間質性肺炎が4例発現し、うち1例が死亡したこと、N9831試験では本薬群で肺炎若しくは肺浸潤が計5例発現し、うち1例が死亡したことが報告された。

以上より、海外臨床試験において発現した Grade 3 以上の主な有害事象のうち、本薬投与群で本薬非投与群と比べて発現率が高かった事象はいずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象であった。

本邦においては、HER2 陽性乳癌の術後補助化学療法としての本薬 1 週間間隔投与法の安全性を検討した臨床試験成績は現時点で存在しない。しかしながら、以下の内容を踏まえると、術後補助化学療法として 1 週間間隔投与を行った場合においても、安全性について国内外で大きな差異が認められる可能性は低いものとする。

- 本邦で既承認のHER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法として本薬の3週間間隔投与法が検討されたHERA試験において、外国人患者に比べて日本人患者で発現率が高い有害事象が認められているものの、当該事象については既に国内添付文書で注意喚起されており、適切な管理下において忍容可能と判断されており²³⁾、乳癌術後補助化学療法としての本薬 3 週間間隔投与において日本人患者と外国人患者で安全性上の差異は認められていないこと。
- 本邦で既承認のHER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法として本薬1週間間隔投与と他の抗悪性腫瘍剤との併用を検討した国内臨床試験成績に関する公表文献において、報告された有害事象の種類、発現率及び重症度については、上記の海外臨床試験成績と比較して特段の安全性上の懸念はないと考えること²⁴⁾。

以上より、検討会議は、以下のとおり考える。

海外臨床試験において発現した Grade 3 以上の主な有害事象のうち、本薬投与群で本薬非投与群と比べて発現率が高かった事象はいずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象であった。また、本薬の特徴的な副作用と考えられる心毒性については、1 週間

間隔投与においても術後補助化学療法レジメンを構成する薬剤の一つとして本薬を加えることで、その発現率は高くなる傾向が認められており、引き続き注意が必要な事象と考えるものの、既承認の適応患者と同様に慎重な心モニタリングが実施されることを前提として管理可能と考える。

国内においては、術後補助化学療法としての本薬 1 週間間隔投与法の臨床試験成績は存在しないものの、既存の安全性情報を踏まえると、安全性について国内外で大きな差異が認められないと考える。また、HER2 陽性の転移性乳癌及び HER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法として、本薬 1 週間間隔投与が本邦では既に承認されており、日本人における本薬 1 週間間隔投与法の一定の安全性情報が蓄積されていることも考慮すると、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の HER2 陽性乳癌術後に対する本薬 1 週間間隔投与法の安全性は管理可能と考える。

<術後放射線療法との同時併用について>

本薬と術後補助放射線療法との同時併用の安全性について、以下の海外臨床試験成績に基づき、検討を行った。

N9831試験では、放射線療法関連有害事象の解析対象2,148例のうち、1,503例（A群521例、B群543例、C群439例）に放射線療法が施行された。A群、B群及びC群の放射線療法施行患者で認められたGrade 3以上の各放射線療法関連事象発現率は、それぞれ放射線皮膚炎5.6%、5.9%及び4.3%、肺臓炎又は肺浸潤0%、0.2%及び0%、呼吸困難0.6%、0%及び0%、白血球減少症0.2%、0.6%及び1.1%、好中球減少症又は顆粒球減少症0.2%、0%及び0.5%であった。また、心イベント（症候性うっ血性心不全又は心臓死）の解析対象となった1,938例のうち、1,418例（A群483例、B群522例、C群413例）に放射線療法が施行された。観察期間（中央値）が3.7年間（範囲0～6.5年間）時点における放射線療法を実施した患者及び実施しなかった患者の心イベントの3年間累積発現率は、A群では0.2%及び0.6%、B群では2.7%及び2.7%、C群では1.7%及び5.9%であった。左胸への放射線療法を実施した患者及びその他の患者（右胸への照射、未照射又は不明）の心イベントの3年間累積発現率は、A群では0.5%及び0.2%、B群では2.3%及び2.9%、C群では2.0%及び3.3%であり、本薬と放射線療法の同時併用では、心毒性の発現率が高くなる傾向は認められなかった⁶⁾。

B-31試験では、化学療法終了後に乳房温存例等に対する放射線治療が行われ、AC→PH（本薬群）では、本薬投与と放射線治療は同時に行われていた。ACレジメン終了後の観察期間（中央値）が27カ月時点において、心イベント（NYHAクラスⅢ又はⅣの心不全及び心関連死）は、対照群814例及び本薬群850例において、それぞれ5例及び31例であり、心イベントの3年間累積発現率 [95%CI] (%) は対照群 0.8 [0.3, 1.9] 本薬群 4.1 [2.9, 5.8] であった。また、うっ血性心不全のリスク因子となる可能性のある左胸への

放射線照射は、対照群 313 例及び本薬群 526 例に施行され、このうち、うっ血性心不全の発現例はそれぞれ 10 例（3.2%）及び 21 例（4.0%）であり、左胸への放射線照射によってうっ血性心不全の発現率が高くなる傾向は認められなかった¹⁰⁾。

ACレジメン終了後の観察期間（中央値）が 87 カ月の時点で、心毒性の評価が可能であったAC→P（対照群）743 例、AC→PH（本薬群）947 例において、心イベントの 7 年発現率は、AC→P（対照群）1.3%、AC→PH（本薬群）4.0%であった（t検定、 $p<0.001$ ）。本薬群のうち、左胸部への放射線治療の実施患者（354 例）及び未実施患者（590 例）におけるうっ血性心不全の発現率は、3.7%及び 4.1%であり、左胸部への放射線治療はうっ血性心不全発症のリスクを増加させる傾向は認められなかった。なお、当該検討では、心イベントは心臓に関連する死亡、又は、息切れ若しくは左室駆出率の低下（開始前より 55%を下回り 10 ポイント以上低下又は正常下限より 5 ポイントを超える低下）を伴ったうっ血性心不全と定義されていた¹¹⁾。

HERA試験では、化学療法終了後に放射線治療が行われ、その後、本薬投与が行われた。観察期間中央値 48.4 カ月の時点で、左室駆出率が治療開始前より 50%を下回り 10 ポイント以上低下した患者は、化学療法単独群（1,719 例）及び化学療法→本薬群（1,682 例）で、それぞれ、1%及び 4%、また、症状のあるうっ血性心不全（NYHAクラス II、III又はIV）の割合は、化学療法単独群（1,719 例）及び化学療法→本薬群（1,682 例）で、それぞれ 0%及び 2%であった²⁶⁾。なお、化学療法単独群のうち、中間解析後に 885 例に対して本薬投与が行われ、うち、3%の患者に左室駆出率低下、1%の患者にうっ血性心不全を認めた。

以上の試験結果より、化学療法終了後に本薬と放射線治療が同時に行われた N9831 試験及び B-31 試験では、それぞれの試験で本薬投与群が化学療法単独群と比較して心イベントの発現率は高いことが示されている。しかし、N9831 試験及び B-31 試験では放射線治療の実施の有無別で心イベントの発現率が高い傾向は認められず、また、放射線治療後に本薬投与後行われた HERA 試験と比較して本薬投与群での心イベントの発現率が明らかに高いとは言えないと考えられる。したがって、患者の状態に応じて放射線療法を含めた適切な治療計画のもと、慎重な対応がなされるのであれば、本薬と放射線療法の同時併用は忍容可能と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外臨床試験において、HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法としての本薬1週間間隔投与法の有効性が示されており、当該試験成績に基づき、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインでは、本薬の1週間間隔投与法は、HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法の標準的な化学療法レジメンとして位置付けられている。また、当該試験成績に基づき、欧米では、HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法として本薬1週間間隔投与法が承認されている。

以上の内容、及び国内の臨床使用実態並びに国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人 HER2 陽性乳癌患者に対しても、術後補助化学療法としての本薬 1 週間隔投与法の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

安全性について、海外臨床試験において発現した Grade 3 以上の主な有害事象のうち、本薬投与群で本薬非投与群と比べて発現率が高かった事象はいずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象であった。本薬の特徴的な副作用の一つと考えられる心毒性については、引き続き、注意が必要な事象ではあると考えるものの、既承認の患者と同様に慎重な心モニタリングの実施により管理可能と考える。

国内においては、HER2 陽性乳癌患者に対する術後補助化学療法としての本薬 1 週間隔投与法の臨床試験成績は得られていないものの、既存の安全性情報を踏まえると、安全性について国内外で大きな差異が認められる可能性は低いものとする。また、転移を有する HER2 陽性乳癌及び HER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法として本薬の 1 週間隔投与法が本邦では既に承認されており、日本人における本薬 1 週間隔投与の一定の安全性情報が蓄積されていることも考慮すると、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の HER2 陽性乳癌患者に対して、術後補助化学療法としての本薬 1 週間隔投与法は管理可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法としての本薬 1 週間隔投与法については、医学薬学上公知と判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

【効能・効果】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

HER2 過剰発現が確認された乳癌

既承認の内容から、効能・効果について変更はない。

(2) 用法・用量について

用法・用量、及び用法・用量に関連する使用上の注意については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（取消線部：削除、下線部：追記）（今回の要望内容に関連する部分のみ抜粋）

HER2 過剰発現が確認された~~転移性乳癌~~にはA法又はB法を使用する。~~HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法にはB法を使用する。HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法にはA法又はB法を使用する。~~

A 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブとして初回投与時には 4mg/kg（体重）を、2 回目以降は 2mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。

B 法：通常、成人に対して 1 日 1 回、トラスツズマブとして初回投与時には 8mg/kg（体重）を、2 回目以降は 6mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法においては、以下の点に注意すること。

(1) 1 年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。

~~(2) 術後放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。~~

(3) 本剤は【臨床成績】の項を熟知した上で投与すること。

3. 本剤をB法にて投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。

(1) 投与予定日より 1 週間以内の遅れで投与する際は、A法では 2mg/kgを、B法では6mg/kgを投与する。

(2) 投与予定日より 1 週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量（A法では 4mg/kg、B法では8mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降はA法では 2mg/kgを 1 週間間隔で、B法では6mg/kgを 3 週間間隔で投与する。

【設定の妥当性について】

海外臨床試験において、HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法としての本薬 1 週間間隔投与法の有用性が示されており、当該試験成績に基づき、国際的な教科書及び海外診療ガイドラインでは、本薬の 1 週間間隔投与法は、HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法の標準的な化学療法レジメンとして位置付けられている。また、当該試験成績に基づき、欧米では、術後補助化学療法としての本薬の 1 週間間隔投与法が承認されている。

国内においても術後補助化学療法としての本薬 1 週間間隔投与法の有効性は期待できる

と考える。安全性については、既存の安全性情報を踏まえると、国内外で大きな差異が認められる可能性は低いものとする。また、転移を有する HER2 陽性乳癌及び HER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法として本薬の 1 週間間隔投与法が本邦では既に承認されており、日本人における本薬 1 週間間隔投与法の一定の安全性情報が蓄積されていることも考慮すると、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人 HER2 陽性乳癌患者に対する術後補助化学療法として本薬 1 週間間隔投与法は管理可能であり、その有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。

以上より、検討会議は、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

なお、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、以下のとおり考える。

<術後放射線療法との同時併用について>

本報告書で検討した海外臨床試験では、本薬と放射線療法の同時併用が許容されている。N9831 試験においては、本薬と術後放射線療法の同時併用の有無別（左胸への照射の有無別を含む）の心イベント等の放射線療法に関連した有害事象について検討がなされているが、同時併用で発現率が高くなる等の傾向は認められておらず（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）、本薬と術後放射線療法の同時併用の有用性について、一定の情報は得られていると考える。

なお、左側乳癌に対する放射線療法については、本薬と放射線療法の同時併用（左胸への照射の有無含む）により心毒性の発現率が高くなる傾向は認められておらず、放射線療法に関する十分な知識・経験を有する医師との連携下において適切な治療計画に基づいて併用されることにより、本薬と放射線療法との同時併用は忍容可能と考える。したがって、現行添付文書に記載されている「放射線療法との同時併用」に関する注意喚起は削除しても差し支えないと判断した。

ただし、長期の安全性情報は十分には得られていないことから、術後放射線療法との同時併用に際しては患者の状態に応じて放射線療法を含めた適切な治療計画が必要である旨を添付文書において注意喚起し、かつ、国内診療ガイドライン等の最新の知見を参照し、症例毎に放射線療法と同時併用する必要性を含めて慎重に対応する必要があると考える。

<投与が遅れた場合の注意事項について>

既に承認されている本薬の 3 週間間隔投与による術後補助化学療法（B法）において規定されている投与スケジュールに加えて、1 週間間隔投与（A法）に関する同様の規定が、本報告書で検討した BCIRG 006 試験において規定されていたことから²⁷⁾、既承認の 3 週間間隔投与における規定と同様に当該 1 週間間隔投与の内容については、用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが妥当と判断した。

投与予定日より 1 週間を超えて延期された場合には、次サイクルまで待たずに可能な限り再開し、負荷用量（1 週間間隔投与では 4mg/kg、3 週間間隔投与では 8mg/kg）を 90 分以上かけて点滴静注する。以降の投与は、1 週間間隔投与では 2mg/kg、3 週間間隔投与では 6mg/kg で継続する。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

要望内容について現時点での国内外のエビデンス又は臨床使用実態が不足している点はないと考える。

（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

（3）その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 欧州添付文書
- 3) 加国添付文書
- 4) 豪国添付文書
- 5) Perez EA, *et al.* Sequential versus Concurrent Trastuzumab in adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 4491-7. Appendix Table A1 (online only)
- 6) Halyard MY, *et al.* Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG phase III Trial N9831, *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2638-44.
- 7) Perez EA, *et al.* Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1231-8.

- 8) Slamon D *et al.* Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-83.
- 9) Joensuu H, *et al.* Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5685-92.
- 10) Tan-Chiu E, *et al.* Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7811-9.
- 11) Romond EH, *et al.* Seven-year follow up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:3792-3799.
- 12) 山下年成, 他. Trastuzumab による Primary systemic therapy を施行した原発性乳癌 75 例の検討. *乳癌の臨床* 2009; 24: 483-8.
- 13) Romond EH, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1673-84.
- 14) Perez EA, *et al.* Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 3366-73.
- 15) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9th edition, 2011; edited by DeVita VT *et al.* Lippincott Williams & Wilkins. 1433-34.
- 16) 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために—改訂第 2 版. 2009; 464-6. 南江堂出版.
- 17) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Breast Cancer. Version 3, 2012
- 18) Chau Dang, *et al.* The Safety of Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel With Trastuzumab in HER-2/*neu* Overexpressed/Amplified Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1217-22
- 19) Joensuu H, *et al.* Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 809-20.
- 20) Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. S.Aebi *et al.* *Annals of Oncology.* 2011; 22: vi12-vi24.
- 21) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ), Breast Cancer Treatment (Last Modified: 10/18/2012)
- 22) 日本乳癌学会／編. 乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2011 年版. 2011; 49-52. 金原出版.

- 23) 平成 20 年 1 月 16 日付審査報告書 ハーセプチン注射用 60、同 150
- 24) 平成 13 年 3 月 8 日付審査報告書 ハーセプチン注射用 150
- 25) 平成 23 年 10 月 19 日付審査報告書 ハーセプチン注射用 60、同 150
- 26) Gianni L, *et al.* Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 236-244
- 27) Slamon D, *et al.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med* 2011; 365: 1273-83.