

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本乳癌学会)	
	<input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)	
	<input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
優先順位	1 位 (全 5 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ラパチニブトシル酸塩水和物
	販売名	タイケルブ錠 250mg
	会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
	国内関連学会	日本臨床腫瘍学会 (選定理由) 癌薬物療法を担う代表学会であるため
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	HER2 陽性転移・再発乳癌
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	ラパチニブ 1000mg とトラスツズマブの併用療法
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 第 1 回受付時の要望番号 328 と同一要望内容であり、今回、新たなエビデンスを追加して提出した
「医療上の必要性に係る基準」へ	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)	

の該当性

(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)

乳癌は成人女性において極めて高頻度に発症することが知られている悪性腫瘍である。本邦の女性においても新規患者数の増加が予測されており、2015年には約4.8万人に達すると試算されている。また、乳癌は20代から発症し45歳～49歳の罹患率が最も高く、若年層での罹患率が高い特徴を有する悪性腫瘍であることが報告されている。分子標的薬等の新規治療を含む治療戦略の進歩により、乳癌の予後は他の癌に比べ良好であると考えられているが、若年層での罹患率が高く、乳癌患者の約30%が転移により死に至る現状であり、致命的な疾患に該当する。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

ラパチニブは2009年4月にカペシタビンとの併用療法により本邦にて承認され、HER2陽性転移・再発乳癌患者に対する治療選択肢のひとつとなった。しかしながら、トラスツズマブ単独または他の化学療法剤との併用療法に抵抗性を示すHER2陽性転移・再発乳癌患者に対しては、治療効果が検証されたレジメンはない現状にもかかわらず、併用する他の化学療法剤を変更することによりトラスツズマブをKey drugとした治療が継続されており、その治療選択肢は限られている。

ラパチニブとトラスツズマブの併用は、海外第I相試験によりラパチニブ1000mg/日とトラスツズマブ初回投与量4mg/kg、第2週目より2mg/kgを週1回投与の併用が推奨用法・用量とされ、その後海外にて第III相試験が実施された¹⁾。

海外で実施された第III相試験では、アンスラサイクリン系およびタキサン系製剤による前治療後に進行を認めたHER2陽性乳癌患者を対象としてラパチニブ1500mg/日単独投与を対照群とし、ラパチニブ1000mg/日とトラスツズマブ週1回投与（初回投与量4mg/kg、2回目以降2mg/kg）併用の検討が行われた²⁾。無増悪生存期間は、ラパチニブ単独の8.1ヵ月に対してラパチニブ+トラスツズマブ併用では12.0ヵ月であり、統計学的に有意な延長が確認された（HR=0.73、p=0.008）。また、安全性に関しては、忍容可能であることが確認され

	<p>ている。</p> <p>この成績を根拠として、トラスツズマブによる前治療後に転移・再発が認められた HER2 陽性転移・再発乳癌 に対する治療として NCCN guideline (National Comprehensive Cancer Network Practice Guideline) においてラパチニブとトラスツズマブの併用が推奨されている。</p> <p>乳癌診療ガイドライン 1 薬物療法 2010 年版では、ラパチニブとトラスツズマブの併用療法は、トラスツズマブ投与中もしくは投与後に病勢進行となった HER2 陽性転移・再発乳癌 に対して全生存期間の改善が認められたことにより推奨グレード B (科学的根拠があり、実践するよう推奨する) と評価されている。</p> <p>以上、HER2 陽性転移・再発乳癌 に対するラパチニブとトラスツズマブの併用は、国内外にて治療選択肢の一つとして強く推奨されており、医療上の必要性が高い。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 개국での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州																																						
	<p>[欧米等 6 개국での承認内容]</p>																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="408 1218 1372 1254">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1254 504 1451" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="504 1254 759 1308">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="759 1254 1372 1308">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1308 759 1361">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1308 1372 1361"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1361 759 1415">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1361 1372 1415"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1415 759 1451">備考</td> <td data-bbox="759 1415 1372 1451"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1451 504 1648" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="504 1451 759 1505">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="759 1451 1372 1505">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1505 759 1559">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1505 1372 1559"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1559 759 1612">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1559 1372 1612"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1612 759 1648">備考</td> <td data-bbox="759 1612 1372 1648"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1648 504 1845" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="504 1648 759 1702">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="759 1648 1372 1702">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1702 759 1756">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1702 1372 1756"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1756 759 1809">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1756 1372 1809"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1809 759 1845">備考</td> <td data-bbox="759 1809 1372 1845"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1845 504 2020" rowspan="4">仏国</td> <td data-bbox="504 1845 759 1899">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="759 1845 1372 1899">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1899 759 1953">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1899 1372 1953"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1953 759 2007">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1953 1372 2007"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 2007 759 2020">備考</td> <td data-bbox="759 2007 1372 2020"></td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)			米国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考	
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																																							
米国	販売名 (企業名)	承認なし																																					
	効能・効果																																						
	用法・用量																																						
	備考																																						
英国	販売名 (企業名)	承認なし																																					
	効能・効果																																						
	用法・用量																																						
	備考																																						
独国	販売名 (企業名)	承認なし																																					
	効能・効果																																						
	用法・用量																																						
	備考																																						
仏国	販売名 (企業名)	承認なし																																					
	効能・効果																																						
	用法・用量																																						
	備考																																						

	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		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 （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。）</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 ン名	NCCN guideline（National Comprehensive Cancer Network Practice Guideline）
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	浸潤性乳癌 ・ 再発/病期 IV 疾患の全身治療 ・ ER および PR 陰性、もしくは ER および/または PR 陽性かつ内分泌療法不応性； HER2 陽性 上記に該当し、「骨/軟部組織のみまたは内臓症状なし」に該当しない場合は、「トラスツズマブ±化学療法」を実施する。その後の転移・再発例がラパチニブとトラスツズマブ併用の治療対象となる。
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	効能・効果欄に示した転移・再発乳癌患者に対しては、「HER2 標的治療を続ける」「一般的に、トラスツズマブと他の化学療法との併用またはトラスツズマブ+ラパチニブとの併用」が推奨されている。
		ガイドラインの根拠論文	O'Shaughnessy J, Blacjwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2 + metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. J Clin Oncol. 26 (May 20 suppl): Abstract 1015, 2008.
	備考		
	英国	ガイドライ ン名	米国に同じ
		効能・効果	

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	米国に同じ
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	米国に同じ
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	米国に同じ
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用		

		法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	米国に同じ
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		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>

1) 以下の方法にて、文献検索を実施した。

検索エンジン：PubMed

検索式：lapatinib[TI] AND trastuzumab[TI] AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) NOT inflammatory[TI] NOT ("capecitabine"[Supplementary Concept] OR "capecitabine"[All Fields])

検索時期：未指定

検索結果：20件

1. Wu Y, Amonkar MM, Sherrill BH, et al. Ann Oncol. 2011 Mar 15.

2. Morris PG, Chen C, Steingart R, et al. *Clin Cancer Res.* 2011 May 15; 17(10): 3490-9.
3. Suzuki Y, Saito Y, Terao M, et al. *Tokai J Exp Clin Med.* 2010 Dec 20; 35(4): 148-51.
4. Valabrega G, Capellero S, Cavalloni G, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Dec 9.
5. Dave B, Migliaccio I, Gutierrez MC, et al. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10; 29(2): 166-73.
6. Junttila TT, Li G, Parsons K, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Jul; 128(2): 347-56.
7. O'Brien NA, Browne BC, Chow L, et al. *Mol Cancer Ther.* 2010 Jun; 9(6): 1489-502.
8. Dang C, Lin N, Moy B, Come S, et al. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 20; 28(18): 2982-8.
9. Köninki K, Barok M, Tanner M, et al. *Cancer Lett.* 2010 Aug 28; 294(2): 211-9.
10. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Feb; 10(2): 179-84.
11. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 1; 28(7): 1124-30.
12. Collins D, Hill AD, Young L. *Cancer Treat Rev.* 2009 Nov; 35(7): 574-81.
13. Azim H, Azim HA Jr, Escudier B. *Cancer Treat Rev.* 2009 Nov; 35(7): 633-8.
14. Blackwell KL, Pegram MD, Tan-Chiu E, et al. *Ann Oncol.* 2009 Jun; 20(6): 1026-31.
15. Scaltriti M, Verma C, Guzman M, et al. *Oncogene.* 2009 Feb 12; 28(6): 803-14.
16. Montemurro F, Redana S, Viale G, et al. *Clin Breast Cancer.* 2008 Oct; 8(5):436-42.
17. Guarneri V, Frassoldati A, Piacentini F, et al. *Clin Breast Cancer.* 2008 Apr; 8(2): 192-4.
18. Storniolo AM, Pegram MD, Overmoyer B, et al. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 10; 26(20): 3317-23.
19. Nahta R, Yuan LX, Du Y, Esteva FJ. *Mol Cancer Ther.* 2007 Feb; 6(2):667-74. Erratum in: *Mol Cancer Ther.* 2008 Nov; 7(11): 3654.
20. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, et al. *Cancer Res.* 2006 Feb 1; 66(3): 1630-9.

2) 乳癌診療ガイドライン 2010年版（日本乳癌学会編）の HER2 陽性転移・

再発乳癌に対するクリニカルクウエーションに記載された検索結果を参考に、引用文献を再考した。

<海外における臨床試験等>

1) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28. ²⁾

アンスラサイクリン系製剤、タキサン系製剤による前治療後に進行を認めた HER2 陽性転移・再発乳癌患者を対象としてラパチニブ 1500mg/日単独またはラパチニブ 1000mg/日とトラスツズマブ週 1 回投与（初回投与量 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg）併用を実施した際の有効性および安全性を比較する第Ⅲ相試験である。

296 例で検討された無増悪生存期間はラパチニブ単独 8.1 週、ラパチニブ＋トラスツズマブ 12.0 週であり、ラパチニブとトラスツズマブの併用による有意な延長が認められた（HR=0.73、95%CI ; 0.57-0.93、 $p=0.008$ ）。また、忍容可能であることが報告された。

2) Storniolo AM, Pegram MD, Overmoyer B, et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with trastuzumab in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(20): 3317-23.

HER2 陽性転移・再発乳癌患者を対象としたラパチニブとトラスツズマブ併用による第 I 相試験が実施され、ラパチニブ 1000mg/日とトラスツズマブ週 1 回投与（初回投与量 4mg/kg、第 2 週目より 2mg/kg）が推奨レジメンと結論付けられている。当該試験において、ラパチニブとトラスツズマブの併用により 27 例中 7 例の奏効例（CR1 例、PR6 例）及び 3 例の SD（> 6 ヶ月）が得られている。

<日本における臨床試験等>

1) 該当なし

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

1) 該当なし

(3) 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) 該当なし

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(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 practice guideline⁸⁾

浸潤性乳癌に対する治療アルゴリズムにおいて、「再発/病期 IV 疾患の全身治療」として「ER および PR 陰性、もしくは ER および/または PR 陽性かつ内分泌療法不応性; HER2 陽性」に該当し、「骨/軟部組織のみまたは内臓症状なし」に該当しない患者に対して「トラスツズマブ±化学療法」を実施した後の転移・再発例がラパチニブとトラスツズマブ併用の治療対象となる。ガイドラインで推奨される治療選択肢は、「HER2 標的治療を続ける」「トラスツズマブと他の化学療法との併用またはトラスツズマブ+ラパチニブとの併用」である。

<日本におけるガイドライン等>

1) 乳癌診療ガイドライン⁹⁾

乳癌診療ガイドライン 1 薬物療法 2010 年版において、トラスツズマブ投与中もしくは投与後に病勢進行となった HER2 陽性転移・再発乳癌に対して全生存期間の改善が認められたことにより、トラスツズマブ併用療法は推奨グレード B (科学的根拠があり、実践するよう推奨する) と判断され、臨床使用が推奨されている。

(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

1) 該当なし

(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>

1) ラパチニブは HER2 陽性転移性乳癌に対する治療薬として既に本邦にて承認されている。現在はカペシタビンとの併用療法のための承認であるが、既に HER2 陽性乳癌に対する抗腫瘍効果および忍容可能な安全性が示されている。また、トラスツズマブは HER2 陽性転移・再発乳癌に対して汎用されており、国内外で同一の使用法が実施されている。トラスツズマブが HER2 陽性乳癌患者に対して広く使用されている状況を踏まえ、新たな治療選択肢としてトラスツズマブとラパチニブ併用を海外第 III 相試験成績に基づきトラスツズマブを含む前治療後に転移・再発がみられた HER2 陽性乳癌患者を治療対象とすることは妥当である。

<要望用法・用量について>

1) ラパチニブは国内外にて同一の用法・用量での試験成績がラパチニブ単独療法、カペシタビンとの併用療法にて示されている。今般の要望であるトラスツズマブとの併用療法に関しては、トラスツズマブが国内外で同一の用法・用量により汎用されており、十分な有効性および安全性データが得られていることに基づき、海外第Ⅲ相試験で検討され、NCCN guideline で推奨されている用法・用量を国内の用法・用量とすることは妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

1) トラスツズマブは HER2 陽性転移・再発乳癌に対する Key drug として術前・術後補助療法から転移・再発乳癌に対する他の化学療法との併用または単独療法にて、汎用されている。一方で、トラスツズマブを含む併用療法が広く実施されているが、本邦で HER2 を標的として承認されている分子標的薬であるラパチニブとの併用療法は他の治療法とは異なる特徴を有しており、新たな治療選択肢として重要な意義を有している。

一方、HER2 陽性乳癌患者に対しては、ラパチニブとトラスツズマブの併用等同じ標的を持つ分子標的薬を併用すること (Dual blockade) による上乗せ効果が期待されており、SABCS 2010 および ASCO 2011 において相次いで試験成績が報告されている。これにより、世界的な治療戦略の進展において HER2 を標的とした Dual blockade の重要性が指摘されている。

このように、トラスツズマブが Key drug として HER2 陽性乳癌患者に対して広く使用されている現在の治療方針に加えて、新たなエビデンスに基づくトラスツズマブとラパチニブ併用による Dual blockade を新規 Key drugs とした治療が極めて重要な治療選択となり得ることが期待されている。海外では第Ⅲ相試験成績に基づきトラスツズマブによる前治療後の転移・再発乳癌患者に対する使用が世界的な治療方法のコンセンサスとされている NCCN guideline において推奨されていることから、HER2 陽性転移・再発乳癌患者に対する既存の治療選択肢に加えて、化学療法を含まない新たな選択肢に位置付けされる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 該当なし

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Storniolo AM, Pegram MD, Overmoyer B, et al. Phase I dose escalation

and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with trastuzumab in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(20): 3317-23.

- 2) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: