

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

トラスツズマブ（遺伝子組換え）

HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌について、3 週間 1 回投与の用法・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	有限責任中間法人日本乳癌学会	
要望内容	効能・効果	<p><欧州></p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Metastatic Breast Cancer (MBC)</p> <p>Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive metastatic breast cancer:</p> <p>a) as monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane unless patients are unsuitable for these treatments. Hormone receptor positive patients must also have failed hormonal therapy, unless patients are unsuitable for these treatments.</p> <p>b) in combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable.</p> <p>c) in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease.</p> <p>d) in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive metastatic breast cancer, not previously treated with trastuzumab.</p>

		<p>Early Breast Cancer (EBC)</p> <p>Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive early breast cancer following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable) (see 5.1).</p> <p>Herceptin should only be used in patients with metastatic or early breast cancer whose tumours have either HER2 overexpression or HER2 gene amplification as determined by an accurate and validated assay (see 4.4 and 5.1).</p>
	用法・用量	<p><欧州></p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与時には 4 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 2 mg/kg (体重) を 1 週間間隔で点滴静注 ・<u>初回投与時には 8 mg/kg (体重) を、2 回目以降は 6 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静注</u> <p style="text-align: right;">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)	
備考		

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

以下の根拠より、適応疾病の重篤性についての該当性の判断基準の「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。

乳癌の発症リスクは、加齢並びに遺伝要因や食生活などの環境因子によって増大すると考えられているが、近年早期診断法の進歩もあり、乳癌患者数は国内外で年々増加傾向にある。本邦における乳癌の年間罹患者数は、2002 年で約 4.2 万人と推定され、2020 年には、女性では胃癌を上回って第 1 位になると推計されている。また、死亡者数についても増加傾向にあり、2006 年には約 1.1 万人で、女性においては胃癌、肺癌、結腸癌に次いで第 4 位であった¹⁾。

乳癌に対する治療法は、その病期や患者背景等に応じて選択される。病期が進行していない早期乳癌、すなわち、癌が局所に限定されている場合は外科的切除等により治癒の可能性はあるが、多くの場合は引き続いて転移再発を認め、最終的に病勢の進行により死亡に至ると考えられる。

進行・再発乳癌に対する薬物療法は、内分泌療法剤、化学療法剤あるいは分子標的薬剤により、延命と生活の質 (QOL) の改善を目的として実施される。しかしながら、5 年生存率

は約 30%程度と低く¹⁾、更なる有用性の高い薬剤の開発が望まれている。また、HER2 過剰発現は、乳癌では 20～30%程度に認められ、乳癌における独立した予後不良因子と考えられ²⁾、HER2 分子標的薬剤を中心にした治療が標準的に実施されている。

以上のように、HER2 過剰発現転移性乳癌は治癒が困難であり、その重篤性は高いと判断される。

(2) 医療上の有用性

以下の根拠より、医療上の有用性についての該当性の判断基準の「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

トラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、本邦では HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対して 1 週間 1 回投与（初回導入量：4 mg/kg、維持用量：2 mg/kg）の用法・用量で、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対して 3 週間 1 回投与（初回導入量：8 mg/kg、維持用量：6 mg/kg）の用法・用量で承認されている。現在では数年以上の長期間に亘って本薬の投与を継続中である患者も少なくなく、転移性乳癌患者においても 3 週間 1 回投与の用法・用量で本薬が使用できることは、患者及び医療機関側にとってコンプライアンスの向上と利便性の改善に繋がるものとする。転移性乳癌患者に対する本薬の 3 週間 1 回投与の用法・用量は、教科書やガイドラインに記載されており、一定の有用性はあると考える。

3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

(1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	<p>1.1 Adjuvant Breast Cancer</p> <p>Herceptin is indicated for adjuvant treatment of HER2 overexpressing node positive or node negative (ER/PR negative or with one high risk feature [see Clinical Studies (14.1)]) breast cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • as part of a treatment regimen consisting of doxorubicin, cyclophosphamide, and either paclitaxel or docetaxel • with docetaxel and carboplatin • as a single agent following multi-modality anthracycline based therapy. <p>1.2 Metastatic Breast Cancer</p> <p>Herceptin is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In combination with paclitaxel for first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer • As a single agent for treatment of HER2-overexpressing breast cancer in

	<p>patients who have received one or more chemotherapy regimens for metastatic disease.</p> <p>1.3 Metastatic Gastric Cancer</p> <p>Herceptin is indicated, in combination with cisplatin and capecitabine or 5-fluorouracil, for the treatment of patients with HER2 overexpressing metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma, who have not received prior treatment for metastatic disease.</p>
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	<p>HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対する 3 週間 1 回投与の用法・用量については、承認されていない。</p> <p>〔開発を行っていない〕（2010 年 11 月 22 日現在）</p>
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>Breast Cancer</p> <p>Metastatic Breast Cancer (MBC)</p> <p>Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive metastatic breast cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) as monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane unless patients are unsuitable for these treatments. Hormone receptor positive patients must also have failed hormonal therapy, unless patients are unsuitable for these treatments. b) in combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable. c) in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease. d) in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive metastatic breast cancer, not previously treated with trastuzumab. <p>Early Breast Cancer (EBC)</p> <p>Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive early breast cancer following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable) (see section 5.1).</p>

	<p>Herceptin should only be used in patients with metastatic or early breast cancer whose tumours have either HER2 overexpression or HER2 gene amplification as determined by an accurate and validated assay (see sections 4.4 and 5.1).</p> <p>Metastatic Gastric Cancer (MGC)</p> <p>Herceptin in combination with capecitabine or 5-fluorouracil and cisplatin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction who have not received prior anti-cancer treatment for their metastatic disease.</p> <p>Herceptin should only be used in patients with metastatic gastric cancer whose tumours have HER2 overexpression as defined by IHC2+ and a confirmatory SISH or FISH result, or by an IHC 3+ result. Accurate and validated assay methods should be used (see Sections 4.4 and 5.1).</p>
<p>用法・用量</p>	<p>HER2 testing is mandatory prior to initiation of therapy (see sections 4.4 and 5.1). Herceptin treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of cytotoxic chemotherapy (see section 4.4).</p> <p><u>MBC</u></p> <p><i><u>Three-weekly schedule</u></i></p> <p><u>The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.</u></p> <p><i>Weekly schedule</i></p> <p>The recommended initial loading dose of Herceptin is 4 mg/kg body weight. The recommended weekly maintenance dose of Herceptin is 2 mg/kg body weight, beginning one week after the loading dose.</p> <p><i>Administration in combination with paclitaxel or docetaxel</i></p> <p>In the pivotal trials (H0648g, M77001), paclitaxel or docetaxel was administered the day following the first dose of Herceptin (for dose, see the Summary of Product Characteristics for paclitaxel or docetaxel) and immediately after the subsequent doses of Herceptin if the preceding dose of</p>

Herceptin was well tolerated.

Administration in combination with an aromatase inhibitor

In the pivotal trial (BO16216) Herceptin and anastrozole were administered from day 1. There were no restrictions on the relative timing of Herceptin and anastrozole at administration (for dose, see the Summary of Product Characteristics for anastrozole or other aromatase inhibitors).

EBC

Three-weekly schedule

In the adjuvant setting as investigated in the BO16348 (HERA) trial, Herceptin was initiated after completion of standard chemotherapy (most commonly, anthracycline-containing regimens or anthracyclines plus a taxane).

The recommended initial loading dose of Herceptin is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose of Herceptin at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.

Weekly schedule

In the adjuvant setting Herceptin was also investigated as a weekly regimen (loading dose of 4 mg/kg followed by 2 mg/kg every week for one year) concomitantly with paclitaxel (administered weekly (80 mg/m²) or every 3 weeks (175 mg/m²) for a total of 12 weeks) following 4 cycles of AC (doxorubicin 60 mg/m² IV push concurrently with cyclophosphamide 600 mg/m² over 20–30 minutes).

MGC

Three-weekly schedule

The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose.

Breast Cancer (MBC and EBC) and Gastric Cancer (MGC)

Duration of treatment

Patients with MBC or MGC should be treated with Herceptin until progression of disease. Patients with EBC should be treated with Herceptin for 1 year (18 cycles three-weekly) or until disease recurrence.

Dose reduction

No reductions in the dose of Herceptin were made during clinical trials. Patients may continue therapy during periods of reversible, chemotherapy-induced myelosuppression but they should be monitored carefully for complications of neutropenia during this time. Refer to the Summary of Product Characteristics for paclitaxel, docetaxel or aromatase inhibitor for information on dose reduction or delays.

Missed doses

If the patient misses a dose of Herceptin by one week or less, then the usual maintenance dose (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg) should be given as soon as possible. Do not wait until the next planned cycle. Subsequent maintenance doses (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg respectively) should then be given according to the previous schedule.

If the patient misses a dose of Herceptin by more than one week, a re-loading dose of Herceptin should be given over approximately 90 minutes (weekly regimen: 4 mg/kg; three-weekly regimen: 8 mg/kg). Subsequent Herceptin maintenance doses (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen 6 mg/kg respectively) should then be given (weekly regimen: every week; three-weekly regimen every 3 weeks) from that point.

Special patient populations

Clinical data show that the disposition of Herceptin is not altered based on age or serum creatinine (see section 5.2). In clinical trials, elderly patients did not receive reduced doses of Herceptin. Dedicated pharmacokinetic studies in the elderly and those with renal or hepatic impairment have not been carried out. However in a population pharmacokinetic analysis, age and renal impairment were not shown to affect trastuzumab disposition.

Paediatric population

Herceptin is not recommended for use in children below 18 years of age due to insufficient data on safety and efficacy.

Method of administration

Herceptin loading dose should be administered as a 90-minute intravenous

	<p>infusion. Do not administer as an intravenous push or bolus. Herceptin intravenous infusion should be administered by a healthcare provider prepared to manage anaphylaxis and an emergency kit should be available. Patients should be observed for at least six hours after the start of the first infusion and for two hours after the start of the subsequent infusions for symptoms like fever and chills or other infusion-related symptoms (see sections 4.4 and 4.8). Interruption or slowing the rate of the infusion may help control such symptoms. The infusion may be resumed when symptoms abate.</p> <p>If the initial loading dose was well tolerated, the subsequent doses can be administered as a 30-minute infusion.</p> <p>For instructions on use and handling of Herceptin refer to section 6.6.</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）	2008年9月 HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に係る小児の用法・用量の承認なし。
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月（または独国における開発の有無）	〃
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	〃
承認年月（または仏国における開発の有無）	〃
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

本報告書では、「HER2 過剰発現」と「HER2 陽性」の総称として、「HER2 陽性」を用いる。欧州で承認を取得するために企業により実施された海外臨床試験 4 試験の成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。

1) WO16229 試験³⁾

HER2 陽性が確認された一次治療の転移性乳癌患者を対象に、本薬単独投与による有効性及び安全性を検討する非盲検非無作為化多施設共同第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、初回 8mg/kg、2 回目以降は 6mg/kg を 3 週間に 1 回投与することとされた。

有効性について、最初のデータカットオフ時点で、完全奏効 (CR) は 2 例、部分奏効 (PR) は 18 例、及び病勢安定 (SD) は 53 例であり、主要評価項目である奏効率 (CR 又は PR) は 19% (20/105 例) であった。追加 12 カ月の追跡の後にアップデートされた解析の結果、奏効率は 20% (21/105 例) であった。

安全性について、安全性解析対象 105 例のうち 94 例 (90%) で有害事象が発現した。主な有害事象は infusion reaction に関連する症状であり、頭痛 11 例 (10%)、悪心 10 例 (10%)、発熱 16 例 (15%)、悪寒 19 例 (18%) 等であった。Grade 3 の有害事象は 25 例で認められ、2 例以上に報告された有害事象は呼吸困難 4 例 (4%)、頭痛及び疼痛各 3 例 (3%)、胸水貯留及び病的骨折各 2 例 (2%) であり、呼吸困難及び胸水貯留各 1 例は本薬との因果関係ありと判断された。また、Grade 4 の有害事象が 3 例 (呼吸困難、脳血管発作及び心タンポナーデ) に認められたが、本薬との因果関係はなしと判断された。治験期間中に 15 例の死亡が認められ、14 例は病勢進行によるものであり、1 例は脳血管発作 (本薬との因果関係はなし) によるものであった。本薬の投与中止に至った有害事象は 3 例で認められ、内訳は無症候性の左室駆出率 (LVEF) の低下、胸部圧迫/呼吸困難 (ベースライン時にも認められた)、及び本薬中止後に回復した心不全各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定できないとされた。追加 12 カ月の追跡の後にアップデートされた解析では、新たに 6 例で有害事象が認められたが、重症度はいずれも軽度から中等度であり、主な有害事象の発現状況に大きな変化は認められなかった。

2) MO16982 試験⁴⁾

HER2 陽性が確認された一次又は二次治療の転移性乳癌患者を対象に、本薬単独投与による有効性、安全性等を検討する非盲検非無作為化多施設共同第 I / II 相試験が実施された。

用法・用量は、負荷投与法として本薬 6mg/kg を 1 週間に 1 回の頻度で 3 週間投与し、その後、維持投与法として 6mg/kg を 3 週間に 1 回投与することとされた。

有効性について、測定病変を有する症例 47 例で検討され、CR は 3 例 (6.4%)、PR は 8 例 (17.0%)、SD は 13 例 (27.7%)、病勢進行 (PD) は 20 例 (42.6%) であり、奏効率は 23.4% (11/47 例) であった。なお 3/47 例 (6.4%) は有効性が評価されなかった。

安全性について、本薬が投与された 72 例のうち、65 例 (90%) に有害事象が発現した。主な有害事象は、Infusion reaction に関連する症状であり、疲労 22 例 (31%)、悪心 19 例 (26%)、

悪寒 17 例 (24%)、頭痛 15 例 (21%)、発熱 10 例 (14%) 等であった。Grade 3 の有害事象は 15 例で認められた。2 例以上に報告された有害事象は呼吸困難 3 例、中心静脈カテーテル感染 2 例であり、呼吸困難の 1 例は本薬との因果関係ありと判断された。Grade 4 の有害事象は 2 例 (脳虚血、肝酵素増加) に認められたが、いずれも本薬との因果関係はなしと判断された。治験期間中に 8 例の死亡が認められ、いずれも病勢進行によるものであった。本薬の投与中止に至った有害事象は 3 例で認められ、内訳は左室不全、低酸素症及び健忘が各 1 例に認められ、健忘については本薬との因果関係なしと判断された。

3) BO15935 試験⁵⁾

HER2 陽性が確認された転移性乳癌患者を対象に、本薬とパクリタキセル併用時の有効性、安全性等を検討する非盲検非無作為化第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、本薬は初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を、パクリタキセルは 175mg/m² をそれぞれ 3 週間に 1 回投与することとされ、本薬は 16 サイクル、パクリタキセルは 8 サイクル投与された。

有効性について、奏効率は 59% (19/32 例) であり、CR は 4 例 (12.5%)、PR は 15 例 (46.9%)、SD は 7 例 (22%) であった。

安全性について、安全性解析対象 32 例全例で有害事象が発現した。主な有害事象は、脱毛 23 例 (72%)、筋肉痛 19 例 (59%)、関節痛 18 例 (56%)、錯感覚 12 例 (38%)、疲労 16 例 (50%) 等であった。16 例に高度の有害事象が認められ、2 例以上に報告された有害事象は関節痛 3 例、頭痛、筋肉痛及び背部痛各 2 例であった。このうち、関節痛 3 例、筋肉痛 2 例、及び背部痛 1 例は本薬との因果関係ありと判断された。生命を脅かす有害事象として心嚢液貯留が 1 例で認められたが、本薬との因果関係はなしと判断された。治験期間中に 3 例の死亡が認められ、いずれも病勢進行によるものであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例で認められた。このうち 3 例は、LVEF の低下によるものであり、2 例は本薬との因果関係ありと判断されたが、1 例は主治医による因果関係評価がなされなかった。その他の 1 例は、パクリタキセルの初回投与後、胸部絞扼感及び嘔声が発現し、本薬を投与する前に治験中止となったものであった。

4) MO16419 試験⁶⁾

HER2 陽性が確認された局所進行又は転移性乳癌患者を対象に、一次治療として本薬とドセタキセル併用に対するカペシタビン併用の有効性及び安全性を検討する非盲検無作為化多施設国際共同第 II 相比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬は初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg を、ドセタキセルは 100mg/m² をそれぞれ 3 週間に 1 回投与することとされた (HD 群)。さらに、カペシタビンは 950mg/m² の 1 日 2 回投与を 2 週間連日投与後 1 週間休薬することとされ (HDX 群)、HDX 群におけるドセタキセルの投与量は 75mg/m² とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効率は、HDX 群で 70.5% (79/112 例)、HD 群で

72.7% (80/110 例) であり、両投与群の奏効率に統計学的有意差は認められなかった (P = 0.717)。CR 例の割合は HDX 群 23.2%、HD 群 16.4%、PR 例の割合は HDX 群 47.3%、HD 群 56.4%であった。

安全性について、安全性解析対象である HDX 群の 112 例及び HD 群の 110 例のうち HD 群の 1 例を除いて全例で有害事象が発現した。胃腸障害が HDX 群 99 例 (88%)、HD 群 89 例 (81%) (以下、同順) で認められ、そのうち、下痢 (69%、50%)、悪心 (54%、35%)、嘔吐 (35%、27%) 等が高頻度に認められた。皮膚及び皮下組織障害は、HDX 群 101 例 (90%)、HD 群 87 例 (79%) (以下、同順) で認められ、そのうち、脱毛 (68%、62%) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 (51%、6%) が高頻度に認められた。また、全身障害及び投与局所様態は、HDX 群で 91 例 (81%)、HD 群で 88 例 (80%) に認められた。

Grade 3/4 の有害事象は、HDX 群 91 例 (81%)、HD 群 80 例 (73%) に発現し、いずれかの群で 10%以上に発現した事象は、好中球減少症 (HDX 群 28%、HD 群 25% (以下、同順))、発熱性好中球減少症 (15%、27%)、下痢 (11%、5%) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 (17%、<1%) であり、そのうち、治験薬との因果関係が否定できない事象は、好中球減少症 (27%、24%)、発熱性好中球減少症 (15%、27%)、下痢 (11%、4%) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 (17%、<1%) であった。

データカットオフの 4 週間までに、HDX 群で 40 例 (36%)、HD 群で 46 例 (42%) の死亡が認められた。病勢進行以外の理由による死亡は、HDX 群では気管支肺炎 2 例 (2%)、呼吸器感染症、代謝性アシドーシス及び肺塞栓各 1 例 (<1%) が、HD 群では急性肝不全、発熱性好中球減少症、及び血液量減少性ショック各 1 例 (<1%) が報告された。そのうち、治験薬との因果関係が否定できないとされたのは、HDX 群の気管支肺炎 1 例 (<1%) 及び HD 群の 3 例の有害事象全てであった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、HDX 群で 11 例、HD 群で 14 例認められた。HDX 群の内訳は、両麻痺、末梢性感覚ニューロパチー、四肢麻痺、発熱性好中球減少症、LVEF 低下、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚反応、皮膚毒性、無力症、心不全、黄疸、及び気管支肺炎各 1 例、HD 群の内訳は、発熱性好中球減少症及び LVEF 低下各 3 例、頭痛、末梢性ニューロパチー、顔面浮腫、四肢浮腫、心不全、急性肝不全、急性リンパ性白血病、胃癌、低アルブミン血症、及び呼吸困難各 1 例であった。そのうち、HDX 群では心不全、無力症、四肢麻痺、及び LVEF 低下各 1 例が、HD 群では心不全、低アルブミン血症、顔面浮腫、及び呼吸困難各 1 例、並びに LVEF 低下 3 例が本薬との因果関係が否定できないと判断された。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Phase III Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Trastuzumab With Vinorelbine Plus

Trastuzumab As First-Line Therapy of Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The HERNATA Study. J Clin Oncol 2010; Dec 13.⁷⁾

HER2 陽性の転移性又は局所進行性乳癌患者を対象に、一次治療として本薬とビノレルビン併用群 (V 群) に対する本薬とドセタキセル併用群 (D 群) の優越性を検討する多施設共同無作為化第Ⅲ相比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬は初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kgを、ドセタキセルは 100mg/m²を 3 週間に 1 回投与することとされ、ビノレルビンは 30mg/m²又は 35mg/m²の 1、8 日目投与を 3 週間ごとに繰り返すこととされた。

有効性について、主要評価項目の病勢進行までの期間 (TTP) は、D 群 12.4 カ月に対して V 群 15.3 カ月 (HR = 0.94、P = 0.67) であった。また、副次評価項目である生存期間の中央値はそれぞれ 35.7 カ月対 38.8 カ月 (HR = 1.01、P = 0.98)、測定可能病変のある症例 (D 群 123 例、V 群 118 例) における奏効率はいずれの群も 59.3%であった。

安全性について、安全性解析対象症例 (D 群 139 例、V 群 138 例 (以下、同順)) で発現した Grade 3 の有害事象のうち、いずれかの群で 10%以上に認められた事象は、白血球減少症 (25.2%、12.3%)、好中球減少症 (6.5%、26.1%)、発熱性好中球減少症 (35.2%、10.1%)、感染症 (23.0%、11.6%)、疼痛 (17.3%、17.4%)、倦怠感 (11.5%、6.5%)、感覚ニューロパチー (30.9%、3.6%) であった。また、いずれかの群に発現した Grade 4 の有害事象は、白血球減少症 (15.1%、8.7%)、好中球減少症 (37.4%、15.4%)、発熱性好中球減少症 (2.2%、0.7%)、感染症 (0.7%、1.4%)、疼痛 (0%、0.7%)、倦怠感 (1.4%、1.4%)、呼吸困難 (1.4%、1.4%)、発熱 (0.7%、0%) であった。LVEF の低下について、ベースライン値からの 14%以上の低下は D 群 7.2%、V 群 10.9%、LVEF 値 40%以下への低下は D 群 0.7%、V 群 3.6%であった。

治験薬の投与を中止した患者は、D 群で 128 例、V 群で 120 例であった。内訳は、疾患進行によるものが D 群 77 例、V 群 73 例、疾患進行による死亡が D 群 1 例、V 群 5 例、有害事象によるもの (注：有害事象の詳細は不明) が D 群 28 例、V 群 9 例等であった。何らかの理由で治験薬の投与を中止した症例のうち約 3 分の 2 の症例は引き続き本薬の投与を継続していた。

治験中に 133 例が死亡し、その内 123 例が疾患進行によるものであった。その他の理由による死亡 10 例のうち、D 群の 1 例は初回の化学療法後の敗血症により死亡した。また、V 群の 1 例は重篤な肺感染症を併発し、重篤なうっ血性心不全により死亡したが、うっ血性心不全と本薬及びビノレルビンとの因果関係はなしと評価された。

2) Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study. J Clin Oncol 2009; 27: 1999-2006.⁸⁾

HER2 陽性の局所進行乳癌又は転移性乳癌でタキサン系抗悪性腫瘍剤又はカペシタビン以外の化学療法剤と本薬の併用投与又は本薬の単独投与後に病勢進行した患者を対象として、カペシタビン単独投与 (X 群) に対する本薬とカペシタビンの併用投与 (XH 群) の優越性を検討する多施設

設共同無作為化第Ⅲ相比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬は初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kgを 3 週間 1 回投与、カペシタピンは 2,500mg/m²/日を 2 週間連日投与後 1 週間休薬することとされた。

有効性について、主要評価項目の TTP の中央値は、X 群 5.6 カ月に対して XH 群 8.2 カ月と XH 群の有意な延長が認められた (HR = 0.69、P = 0.0338)。副次評価項目である奏効率は X 群 27.0%、XH 群 48.1%、生存期間の中央値は X 群 20.4 カ月、XH 群 25.5 カ月であった。

安全性について、安全性解析対象症例 (X 群 78 例、XH 群 78 例 (以下、同順)) において発現した Grade 3/4 の有害事象のうち、いずれかの群で 10%以上に認められた事象は、下痢 (18.9%、15.6%) 及び皮膚変化 (手足症候群含む) (24.3%、32.5%) であった。うっ血性心不全、及び LVEF 値の 40%以下への低下又はベースライン値からの 10%以上の低下は XH 群でのみ各 1 例 (1.3%) に認められた。有害事象により治験薬の投与を中止した患者は、X 群で 10 例、XH 群で 8 例であった。両群とも有害事象による死亡は認められなかった。

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

本薬の HER2 陽性乳癌に対する総説の概略について、以下に示す。

1) Anti-erbB-2 antibody trastuzumab in the treatment of HER2-amplified breast cancer. Investigational New Drugs 2005; 23: 391–409⁹⁾

本総説の中で、HER2 陽性転移性乳癌に対しパクリタキセルとの併用で、本薬を初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg で 3 週間に 1 回投与した際の本薬の定常状態の血中濃度は、本薬を単独で初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg で 1 週間に 1 回投与した際の血中濃度とほぼ同様であるとして、本薬は通常 1 週間に 1 回投与で使用されているが、薬物動態試験の結果から、3 週間に 1 回投与においても同様の有効性が期待されるとされている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Breast Cancer, 2006: p.215¹⁰⁾

「3 週間 1 回投与のトラスツズマブ投与の効果は、毎週投与と同様であり、通院回数を軽減することができる。」と記載されている (根拠文献は「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 3) BO15935 試験」)。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology/Breast Cancer V.3.2010¹¹⁾

HER2 陽性の再発又は転移性乳癌のための望ましい化学療法レジメンとして、本薬の使用方法は、毎週投与とともに「トラスツズマブ 8 mg/kg を 1 日目に静脈内投与 (IV)、次に 6 mg/kg を 3 週間毎に IV」と記載されている (根拠文献は「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 3) BO15935 試験」)。

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

本邦において、「HER2 陽性転移性乳癌に対する3週間1回投与法」に対して、企業による臨床試験は実施されていない。また、日本人におけるHER2 陽性転移性乳癌患者に対する本薬の3週間1回投与法での臨床試験又は症例報告等の報告はなされておらず、製造販売後調査においても本薬の3週間1回投与法に関する情報は得られていない。

しかしながら、既に、「HER2 陽性乳癌の術後補助化学療法」において、本薬は3週間1回投与法で承認されており、広く使用されている。

また、臨床使用実態について、企業より提出された医師を対象としたアンケート調査の結果によると、HER2 陽性転移性乳癌患者に対する一次治療での本薬単独投与での使用頻度は、3週間1回投与法及び1週間1回投与法でそれぞれ24%及び76%、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与での使用頻度は、28%及び70%であった。なお、二次治療以降における3週間1回投与法及び1週間1回投与法の使用頻度については、一次治療の状況と大きな違いはないと考えられるとして、アンケート調査は実施されていない。

当該アンケート調査は実施方法等の詳細が不明であるため本邦での使用実態を正確に把握することはできないと考えるものの、転移性乳癌に対する本薬3週間1回投与について一定の使用実態があると判断することは可能と考える。

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

1) HER2 陽性転移性乳癌に対する3週間1回投与法の海外における有効性の評価

EU 諸国では、海外4試験 [WO16229試験、MO16982試験（以上2試験は本薬の単独投与）、BO15935試験（パクリタキセル併用）及びMO16419試験（ドセタキセル又はドセタキセルとカペシタビン併用)]（「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」の項参照）の成績を根拠として、HER2陽性転移性乳癌に対して、「初回8 mg/kg、2回目以降6 mg/kgを3週間1回投与」の用法・用量が2008年9月に承認されている。

上記4試験での奏効率は、単独投与時には19%（WO16229試験）及び23.4%（MO16982試験）に対し、パクリタキセルとの併用時では59%（BO15935試験）、ドセタキセルとの併用時では72.7%（MO16419試験）が得られている。一方、HER2陽性転移性乳癌に対する本薬の国内承認用法である1週間1回で投与した際の奏効率については、単独投与時では15%（H0649g試

験¹²⁾)、パクリタキセルとの併用時では41% (H0648g試験¹³⁾)、及びドセタキセルとの併用時では61% (M77001試験¹⁴⁾) が得られている。以上より、患者背景の差異等、考慮すべき点があり厳密な比較は困難と考えるものの、HER2陽性転移性乳癌に対する本薬の3週間1回投与方法においても、本薬の1週間1回投与方法と同様に一定の有効性が期待できると考える。

2) HER2 陽性転移性乳癌に対する 3 週間 1 回投与方法の日本人における有効性の評価

「HER2陽性転移性乳癌に対する3週間1回投与」の国内臨床試験及び症例報告はなされていない。しかしながら、本邦で既に承認されているHER2陽性乳癌における術後補助化学療法では、本薬の3週間1回投与が使用されており、当該承認根拠となった、国際共同第Ⅲ相試験 (HERA試験) の結果、人種及び地域の違いが本薬の有効性に与える影響は小さくなく、国内でも海外と同様に有効性は期待できるとされている¹⁵⁾。また、本薬は1週間1回投与の使用方法でHER2陽性転移性乳癌患者に対して既に承認されており、広く使用されている。

以上より、HER2陽性転移性乳癌に対して本薬を3週間1回投与した際の日本人患者での情報は得られていないものの、①HER2陽性乳癌の術後補助化学療法において、本薬は日本人患者と外国人患者との間に明らかな民族差はなく一定の有効性が認められていること、②海外試験において、HER 陽性転移性乳癌患者に対する本薬の3週間1回投与での有効性は期待できると考えること、③日本人 HER2陽性転移性乳癌患者に対して1週間1回投与の使用方法では本薬の有効性が確認されていること、を踏まえると、日本人の HER2陽性転移性乳癌患者に対する本薬3週間1回投与の有効性は期待できると考える。

3週間1回投与と1週間1回投与の関係については、直接的な比較試験等は実施されておらず、両投与方法間での有用性の差異、臨床的位置付け等については、不明確と考える。また、教科書、ガイドライン及び文献の内容や、企業から提出されたアンケート調査結果から、転移性乳癌患者に対する本薬の使用方法は3週間1回投与方法よりも1週1回投与方法の方が、使用頻度が高いと考える (「6. (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」の項参照)。しかし、検討会議は、本薬は長期に渡り投与される薬剤であることも考慮すると、併用する他の抗悪性腫瘍剤や患者の状態により投与方法が選択できることにも一定の意義があると判断した。

以上の内容、及び海外での承認状況や使用実態も考慮し、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) では、HER2陽性転移性乳癌に対する3週間1回投与による本薬の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

(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

1) HER2 陽性転移性乳癌に対する 3 週間 1 回投与方法の海外における安全性の臨床成績

欧州での承認根拠資料となった、海外4試験 [WO16229試験、MO16982試験 (以上2試験は本薬の単独投与)、BO15935試験 (パクリタキセル併用) 及び MO16419試験 (ドセタキセル

又はドセタキセルとカペシタビン併用] 成績を基に、以下のとおり考察する（試験内容の詳細は、「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」の項参照）。

本薬の特徴的な副作用と考えられる心障害及び Infusion reaction について、1週間1回投与と3週間1回投与との発現状況の差異は以下のとおりである。

心障害及び infusion reaction の発現頻度（有害事象）

		単独投与	他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
心障害	3週間1回投与法	<ul style="list-style-type: none"> ・ WO16229試験（計105例） 頻脈3%（3例）、心不全、動悸、心嚢液貯留、心タンポナーデ、心血管障害 NOS 及び心室機能不全各1%以下（各1例） LVEF 低下24%（16/67例） ・ MO16982試験（計72例） 動悸、左室不全及び洞性徐脈各1%以下（各1例） LVEF 低下10%（6/61例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ BO15935試験（計32例） 心拍出量低下及び動悸各13%（各4例）、頻脈6%（2例）、心不全、心臓障害 NOS 及び心嚢液貯留各3%（各1例） LVEF 低下40%（10/25例） ・ MO16419試験 －HD 群計110例中、頻脈及び動悸各5%（各5例）、心不全、不整脈、徐脈及び心嚢液貯留各1%以下（各1例） LVEF 低下17%（16/93例） －HDX 群計112例中、頻脈4%（4例）、動悸及び左室機能不全各3%以下（各3例）、心不全、不整脈及び冠動脈疾患各1%以下（各1例） LVEF 低下19%（19/100例）
	1週間1回投与法	<ul style="list-style-type: none"> ・ H0649g試験（計213例）¹²⁾ 頻脈10%（21例）、心悸亢進5%（10例）、心不全4%（8例）、心血管障害3%（6例）、心筋症、心停止及び左心不全各2%（各4例）、不整脈1%（3例）、心膜滲出液1%以下（2例）、狭心症、心肥大及び心室性不整脈各1%以下（各1例） LVEF に関する記述なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ H0648g試験（計234例）^{13)*1} 頻脈11%（26例）、心不全9%（22例）、左心不全8%（19例）、心悸亢進及び心筋症各6%（各13例）、心血管障害3%（6例）、狭心症2%（4例）、心肥大1%以下（2例）、不整脈、心房細動、徐脈、心停止、心電図異常、心筋虚血、心膜滲出液及び心室性頻脈各1%以下（各1例） LVEF に関する記述なし ・ M77001試験（計92例）^{14)*2} 頻脈7%（6例）、動悸3%（3例）、心不全2%（2例）、心毒性、左室不全及び心膜疾患 NOS 各1%以下（各1例）

			LVEF 低下17% (15/86例)、
Infusion reaction	3週間1回投与方法 ^{*3}	<ul style="list-style-type: none"> ・ WO16229試験 54% (57/105例)、うち重篤3例 ・ MO16982試験 58% (42/72例)、うち重篤12例 	<ul style="list-style-type: none"> ・ BO15935試験 13% (4/32例)、うち重篤2例 ・ MO16419試験 HD 群4% (4/110例)、HDX 群<1% (1/112例)、うち重篤1例 (HD 群)
	1週間1回投与方法 ^{*4}	<ul style="list-style-type: none"> ・ H0649g 試験 62% (132/213例)、うち重篤18例 	<ul style="list-style-type: none"> ・ H0648g試験^{*1} 56% (127/229例)、うち重篤不明、投与中止なし ・ M77001試験^{*2} 2% (2/92例)、うち重篤2例

LVEF 低下については、LVEF のベースライン検査以降で1回以上検査された症例を対象に集計された。

*1 : H0648g 試験 ; [パクリタキセル、又はアントラサイクリン系薬剤 (ドキソルビシン又はエビルビシン) + シクロホスファミド] 併用

*2 : M77001試験 ; ドセタキセル併用

*3 : infusion reaction の定義は、24時間以内に発現した悪寒、発熱、頭痛等とされている。

*4 : infusion reaction の定義は、本薬の初回投与日に発現した症状であり、悪寒、発熱、頭痛等とされている。

以上の各試験間では、対象患者や併用薬剤等が異なるため、1週間1回投与方法と3週間1回投与方法の有害事象の発現状況を厳密に比較することは難しいと考える。しかし、上記の結果からは、3週間1回投与方法でも、1週間1回投与方法と同様の割合で心不全及び infusion reaction が認められている。また、両有害事象は既に本薬投与時に注意すべき有害事象として、国内添付文書で注意喚起がなされているが、HER2陽性転移性乳癌に対する3週間1回投与方法においても引き続き注意が必要な事象と考える。

2) HER2 陽性転移性乳癌に対する 3 週間 1 回投与方法の日本人における安全性の評価

「HER2陽性転移性乳癌に対する3週間1回投与」の国内臨床試験は、実施されていない。しかし、本薬の3週間1回投与の用法・用量で既承認の「HER2陽性乳癌の術後補助化学療法」に関して、国際共同第Ⅲ相試験 (HERA試験) が日本を含む39カ国で実施されており、日本人乳癌患者での術後補助化学療法における本薬3週間1回投与方法の安全性情報が得られている。本試験の日本人患者と外国人患者の有害事象を比較したところ、外国人患者に比べて日本人患者において発現率が10%以上高かった有害事象として、鼻咽頭炎 (39.2%)、発熱 (16.4%)、爪の障害 (12.3%)、及び不眠症 (11.4%) が認められているが、当該事象については既に国内添付文書で注意喚起がなされており、適切な管理がなされれば忍容可能な事象と考える¹⁵⁾

また、本邦での「HER2陽性転移性乳癌」の初回承認審査時に提出された本薬を単独で1週間1回投与した国内第I相試験（MKC-454-02試験）での安全性プロファイルは、海外の転移性乳癌患者に本薬を単独で1週間1回投与した臨床試験と同様であると審査報告書に記述されている¹⁶⁾。

海外4試験（WO16229試験、MO16982試験、BO15935試験及びMO16419試験）で認められた発現率10%以上の有害事象のうち、既存の本薬の国内添付文書に記載されていない事象は、WO16229試験及びBO15935試験では認められなかったが、MO16419試験では手掌足底感覚異常症（HDX群51%（57/112例）、HD群6%（7/110例）（以下、同順）、流涙増加（22%（25/112例）、20%（22/110例））及び結膜炎（13%（15/112例）、13%（14/110例））が、MO16982試験では下気道感染（11%（8/72例））が認められた。MO16419試験で認められた手掌足底感覚異常症、流涙増加及び結膜炎は、タキサン系抗悪性腫瘍剤の副作用として知られており、併用薬剤の影響の可能性も考えられる。一方、本薬を単独投与したMO16982試験では下気道感染が8例に認められたが、いずれも非重篤であり、本薬の忍容性について特段の問題はないと考える。

また、本薬の3週間1回投与法はHER2陽性乳癌における術後補助化学療法で国内既承認であり、一定の安全性情報が蓄積されていることを踏まえると、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が適切に実施されるのであれば、日本人のHER2陽性転移性乳癌患者に対する本薬の3週間1回投与法については、管理可能と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

欧州では、4つの海外臨床試験に基づき、HER2陽性転移性乳癌に対して本薬の3週間1回投与が、承認されている。

日本人のHER2陽性転移性乳癌患者において本薬3週間1回投与法の有効性は期待できると考える（「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）。また、本薬の3週間1回投与法はHER2陽性乳癌における術後補助化学療法に対して既承認用法であることから、一定の安全性情報が蓄積されており、日本人のHER2陽性転移性乳癌患者に対する本薬3週間1回投与法については忍容可能と考える（「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）。

以上の内容、及び教科書やガイドライン等の記載内容を踏まえ、検討会議はHER2陽性転移性乳癌に対する本薬の3週間1回投与法の有用性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転移性乳癌

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】(下線部追加部分)

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治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で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4 mg/kg (体重)を、2回目以降は2 mg/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8 mg/kg (体重)を、2回目以降は6 mg/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。

【設定の妥当性について】

「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」に示した判断より、本薬のHER2過剰発現が確認された転移性乳癌に対する用法・用量として、初回投与時8 mg/kg (体重)、2回目以降は6 mg/kg (体重)を3週間間隔で点滴静注(B法)を設定することは適切であると判断した。

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

国内において、「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌に対する3週間1回投与」に関する企業側で実施した臨床試験や症例報告は得られてない。

しかしながら、日本人のHER2過剰発現が確認された転移性乳癌患者において本薬の3週間1回投与方法の有効性は期待できると考える(「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)。

また、「HER2陽性乳癌の術後補助化学療法」では3週間1回投与方法で承認を受け、広く使用されており、一定の安全性情報は蓄積されていると考える(「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)。

したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(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、市販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) がんの統計編集委員会. がんの統計 (2008年版). 財団法人がん研究振興財団, URL: http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2008_jp.html
- 2) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science.1989 May 12;244(4905):707-12.
- 3) Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, Clemens M, Green M, Harvey V, et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. J Clin Oncol.2005 Apr 1;23(10):2162-71.
- 4) Leyland-Jones B, Colomer R, Trudeau ME, Wardley A, Latreille J, Cameron D, et al. Intensive loading dose of trastuzumab achieves higher-than-steady-state serum concentrations and is well tolerated. J Clin Oncol. 2010 Feb 20;28(6):960-6.
- 5) Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, Arnold A, Verma S, Dias R, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. J Clin Oncol.2003 Nov 1;21(21):3965-71.
- 6) Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina LM, de Fatima Dias Gaudi M, Reyes DO, et al. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol.2010 Feb 20;28(6):976-83.
- 7) Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III Randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. J Clin Oncol. 2010 Dec 13.

- 8) von Minckwitz G , du Bios A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced areast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol. 2009 Apr 20;27(12):1999-2006.
- 9) Yeon CH, Pegram MD. Anti-erbB-2 antibody trastuzumab in the treatment of HER2-amplified breast cancer. Invest New Drugs.2005 Oct;23(5):391-409.
- 10) De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles & Practice of Oncology, Breast Cancer Lippincott Williams & Wilkins. 2006; p.215.
- 11) National comprehensive Cancer Network (NCCN) Breast cancer Guideline, Version 3. 2010.
- 12) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 Monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol.1999 Sep 1;9(17):2639-48.
- 13) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- 14) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiano-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as fist-line treatment: the M77001 study group1. J Clin Oncol.2005 Jun 1;23(19):4265-74.
- 15) 一変承認申請「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」の審査報告書(平成 20 年 1 月 16 日付)
- 16) 承認申請「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」の審査報告書 (平成 13 年 3 月 8 日付)
参 1) 米国の添付文書 (Full Prescribing Information), Herceptin
参 2) 欧州の添付文書 (Summary of Product Characteristics), Herceptin