

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

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 type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する 医薬品	成 分 名 (一 般 名)	margetuximab-cmkb
	販 売 名	MARGENZA injection
	会 社 名	MacroGenics, Inc
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input 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。)	2 種類以上の抗 HER2 療法を受けた 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。)	3 週間ごと (21 日サイクル) に 15 mg/kg を点滴静注する。
	備 考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対	約 400 人 <推定方法> 1) 年間乳がん罹患数:2022 年の日本における乳がん新規症例数は約 102,453 例であり、そのうち女性患者は 101,793 例 ¹⁾	

<p>象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>2) 乳がん全体のうち、HER2 陽性と診断される割合は約 12.8%⁽¹⁾ⁱ</p> <p>3) 日本の乳がん患者のうち、初診時または再発により転移性と診断される割合は約 5%²⁾</p> <p>4) 転移性 HER2 陽性乳がん患者のうち、2 種類以上の抗 HER2 療法を受けた患者の割合は約 60%³⁾</p> <p>101,793 (女性乳がん患者数) × 12.8% (HER2 陽性率) × 5% (転移性割合) ≒ 652 人</p> <p>このうち、2 種類以上の抗 HER2 療法を受けた患者数として、652 人 × 60% (既治療率) ≒ 391 人 (約 400 人)</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>HER2 陽性乳がんは他のサブタイプと比較して腫瘍の増殖が速く、治療抵抗性が高いため、生命予後に重大な影響を及ぼす重篤な疾患とされている。特に、2 種類以上の抗 HER2 療法を受けた後に進行した患者では、治療選択肢が限られ、疾患の管理が困難となる。2 次治療を中止した患者のうち 20%が治療中または予後不良の診断を受けたとされる⁴⁾。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p>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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>Margetuximab は、FDA で承認され、NCCN ガイドラインでも HER2 陽性転移・再発乳癌に対する第 4 ライン以降の治療として推奨 (カテゴリ 2A) されている。これにより、海外では標準的治療として位置づけられており、国内においても他の治療に対して耐性がある患者に対する有用性が期待される⁵⁾。</p> <p>類薬である Trastuzumab との著しく高い有効性などは示されていない可能性が高いが、治療選択肢を増やすという点から臨床上の有用</p>

	性がある。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" 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に下線)	
	米国 ⁸⁾	販売名 (企業名)	MARGENZA injection (MacroGenics, Inc)
		効能・効果	最低 1 つの転移性疾患のため、過去に 2 つ以上の抗 HER2 療法を受けた成人の化学療法併用転移性 HER2 陽性乳がん
		用法・用量	3 週間ごと (21 日サイクル) に 15 mg/kg を点滴静注する。
		備考	化学療法を同じ日に投与する場合は、化学療法終了後直ちに本剤を投与することが可能である。 併用薬の種類に制限はなく、各薬剤の処方情報に基づいた投与量を参照する必要がある。
	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	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

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。）

☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 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	
	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	
英国	ガイドライン名	
	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	

		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	
		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	
		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 (または効能・効果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	
		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) PubMed にて margetuximab-cmkb または MARGENZA injection を Keyword に検索（2025 年 5 月 26 日時点）し、臨床試験にかかわる論文を特定した。

＜海外における臨床試験等＞

1) PubMed 検索結果

- ① Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al., Margetuximab Versus Trastuzumab in Patients With Previously Treated HER2-Positive Advanced Breast Cancer (SOPHIA): Final Overall Survival Results From a Randomized Phase 3 Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan 10;41(2):198-205. doi: 10.1200/JCO.21.02937. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36332179. ⁶⁾

➤ 試験名：SOPHIA 試験（国際共同治験、NCT02492711）

➤ 実施概要：

- ・ HER2 陽性転移性乳がん患者における margetuximab の安全性と有効性の評価
- ・ 多施設、無作為化、非盲検の第 3 相試験
- ・ 対象患者
 - ✓ HER2 陽性転移性乳がん患者
 - ✓ 1 つ以上の転移性疾患を有し、2 種類以上の抗 HER2 療法を受けた成人
- ・ 治療法
 - ✓ margetuximab 15 mg/kg を 3 週間ごとに静脈内投与
 - ✓ Trastuzumab 8 mg/kg の初回投与後、6 mg/kg を 3 週間に 1 回静脈内投与
 - ✓ 併用する化学療法（カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、ビンOREルビンのいずれか）

➤ 結果

- ・ 無増悪生存期間（PFS）： margetuximab 群で中央値 5.8 か月、trastuzumab 群で 4.9 か月（ハザード比 0.76、95% 信頼区間：0.59-0.98、P=0.033）

- ・ 全生存期間（OS）： margetuximab 群で中央値 21.6 か月、trastuzumab 群で 21.9 か月（ハザード比 0.95、95%信頼区間：0.77-1.17、P=0.620）
- ・ 安全性： 主な副作用は、疲労、悪心、下痢、嘔吐、頭痛などであり、trastuzumab 群と比較して同等の安全性プロファイルを示した

➤ 結論

- ・ margetuximab は、2 種類以上の抗 HER2 療法を受けた HER2 陽性転移性乳がん患者において、無増悪生存期間の延長を示し、治療選択肢としての有用性が示唆された。

＜日本における臨床試験等※＞

- 1) PubMed 検索結果
該当なし

※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) PubMed にて margetuximab-cmkb または MARGENZA injection を Keyword に検索（2025 年 5 月 26 日時点）したところ、メタ・アナリシスに該当する文献の該当はなかった。

（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) 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) （米国）NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2025 — April 17, 2025⁷⁾
推奨事項：HER2 陽性の再発性または転移性乳がん患者に対し、2 種類以上の抗 HER2 療法後の治療として、margetuximab をカペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、またはビノレルビンのいずれかと併用するレジメンが、「カテゴリー2A」として推奨されている（別添ガイドライン p4,および p10）。

＜日本におけるガイドライン等＞

- 1) 該当なし

(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)

(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＞

本疾患（HER2 陽性の転移性乳がん）は、治療抵抗性が高く、進行速度も速いため、患者の生命に重大な影響を及ぼす重篤性の高い疾患である。margetuximab-cmkb は、欧米において 2 種類以上の抗 HER2 療法を受けた後の HER2 陽性転移・再発乳癌に対して使用されており、米国 FDA では 2020 年に承認されている。また、NCCN ガイドラインにおいても、化学療法との併用で第 4 ライン以降の標準的治療の一つ（カテゴリー 2A）として位置づけられている。一方、本邦では該当する患者に対し、選択可能な治療薬は限られており、再発や進行時に治療選択肢が乏しいのが現状である。以上より、米国をはじめとした米国での位置づけを踏まえ、本薬の効能・効果として HER2 陽性転移・再発乳癌（2 種類以上の抗 HER2 療法を受けた後）とすることは、妥当であると考ええる。

＜要望用法・用量について＞

本薬剤は、米国 FDA において 1 回 15mg/kg を 3 週間ごとに静脈内投与する用法・用量で承認されており、海外で実施された第 3 相臨床試験（SOPHIA 試験）でもこの投与レジメンが採用されている⁸⁾。現時点で本邦における臨床試験は実施されていないが、海外データに基づいて用法・用量の妥当性が確認されており、本邦においても同一の投与法を採用することが適切であると考ええる。なお、導入にあたっては、国内での日本人における安全性と薬物動態の確認が必要である。

＜臨床的位置づけについて＞

2 種類以上の抗 HER2 療法を受けた後の HER2 陽性転移・再発乳癌に対する治療薬は、現時点では本邦において tucatinib や trastuzumab deruxtecan に選択肢が限られている⁹⁾。margetuximab-cmkb は、Fc 領域を改変することで抗体依存性細胞傷害活性（ADCC）を強化し、CD16A-158F/F 遺伝子型を有する患者にも治療効果を示す可能性が報告されており、先行治療の効果が不十分な症例に対する新たな治療選択肢となる。国際的にも NCCN ガイドラインで標準的治療として推奨されていることから、本薬は本邦においても臨床的に重要な位置づけとなる治療薬である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Nagahashi M, Kumamaru H, Kinukawa N, et al., Breast cancer statistics for Japan in 2022: annual report of the national clinical database-breast cancer registry-clinical implications including chemosensitivity of breast cancer with low estrogen receptor expression. Breast Cancer. 2025 Mar;32(2):217-226. doi: 10.1007/s12282-025-01671-0. Epub 2025 Feb 6. PMID: 39910023.
- 2) Nakamura K, Okada E, Ukawa S, et al., Characteristics and prognosis of Japanese female breast cancer patients: The BioBank Japan project. J Epidemiol. 2017 Mar;27(3S):S58-S64. doi: 10.1016/j.je.2016.12.009. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28223083.
- 3) Gambaro K, Groleau M, McNamara S, et al., Third-line treatment patterns in HER2-positive metastatic breast cancer: a retrospective analysis of real-world data in Canada. J Pharm Pharm Sci. 2023 Dec 13;26:12078. doi: 10.3389/jpps.2023.12078. PMID: 38152647.
- 4) Tapia M, Hernando C, Martínez MT, et al., Clinical Impact of New Treatment Strategies for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients with Resistance to Classical Anti-HER Therapies. Cancers (Basel). 2023 Sep 12;15(18):4522. doi: 10.3390/cancers15184522. PMID: 37760491.
- 5) MARGENZA® (margetuximab-cmkb) for HER2+ mBC | Guideline Recommendations Available from: <https://www.margenzahcp.com/mbc-treatment-guidelines> [Accessed 2025 May 26]
- 6) Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al., Margetuximab Versus Trastuzumab in Patients With Previously Treated HER2-Positive Advanced Breast Cancer (SOPHIA): Final Overall Survival Results From a Randomized Phase 3 Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan 10;41(2):198-205. doi: 10.1200/JCO.21.02937. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36332179.
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2025 — April 17, 2025.
- 8) U.S. Food and Drug Administration. MARGENZATM

(margetuximab-cmkb) injection, Reference ID:4718099 Available from:
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761150s000
lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761150s000lbl.pdf) [Accessed 2025 Oct 16]

- 9) 虎の門病院 HER2 陽性の乳がん治療. [Online]. Available from:
<http://www.tokyo-breast-clinic.jp/seminar/species/her2-positive/>.
[Accessed 2025 Oct 16].