

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
ドセタキセル水和物
乳癌（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：ドセタキセル水和物	
	販売名：	
	タキソテール点滴静注用 20 mg、同点滴静注用 80 mg ワンタキソテール点滴静注 20 mg/1 mL、同点滴静注 80 mg/4 mL	
	会社名：サノフィ株式会社	
要望者名	一般財団法人 日本乳癌学会	
要望内容	効能・効果	乳癌
	用法・用量	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして 60 mg/m^2 （体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は 100 mg/m^2 とする。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第60回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和6年9月27日）において、別添のとおり医療上の必要性の基準に該当すると判断した。

3. 公知申請の妥当性について

企業見解を提出した企業は、公知申請の妥当性について、下記のとおり説明している。

- 有効性について、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験（別紙の企業見解 p10～p35）、国内第Ⅰ相試験及び国内臨床試験（別紙の企業見解 p35～38）、並びに国内外の教科書、診療ガイドライン、公表文献等から、乳癌に対するドセタキセル水和物（以下、「本薬」） 100 mg/m^2 投与の有効性は期待できる。
- 安全性について、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験（別紙の企業見解 p10～p35）、国内第Ⅰ相試験及び国内臨床試験（別紙の企業見解 p35～38）、並びに公表文献において、

乳癌に対して本薬を 100 mg/m² 投与した際に認められた主な有害事象は既知の有害事象であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

- ・ 以上より、乳癌に対する本薬 100 mg/m² 投与の有用性は医学薬学上公知である。

以上より、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、乳癌に対する本薬 100 mg/m² 投与の有用性は、医学薬学上公知であると判断した。

4. 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・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

乳癌

（既承認の内容から変更なし）

【設定の妥当性について】

本報告書に記載した情報に基づき、乳癌に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（「3. 公知申請の妥当性について」の項参照）こと、本薬は乳癌に係る効能・効果で既に承認されていることから、効能・効果の変更を行わないことが適切と判断した。

（２）用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして 60 mg/m²（体表面積）を 1 時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は 100 mg/m² とする。

（下線部を既承認の 75 から 100 に変更）

【用法・用量に関連する注意】

〈効能共通〉

7.1 本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が 2,000/mm³ 未満であれば、投与を延期すること。

7.2 本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。

〈乳癌〉

7.3 本剤の用量の選択等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

(既承認の内容に下線部追加)

【設定の妥当性について】

本報告書に記載した情報に基づき、乳癌に対する本薬 100 mg/m² の臨床的有用性は説明可能と考える（「3. 公知申請の妥当性について」の項参照）ことから、上記のとおり設定することが適切と判断した。なお、国内外の診療ガイドラインにおいて、手術不能又は再発乳癌と術後の乳癌に対する本薬の推奨投与量が異なること等から、国内外の最新のガイドライン等を参考にする旨の注意喚起を設定することが適切と考える。

5. 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

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

（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

6. 備考

なし

7. 参考文献一覧

なし

（添付資料）

別紙 開発要請に対する企業見解

別添 第 60 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 6 年 9 月 27 日）資料 3-4（抄）

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企業見解
ドセタキセル水和物（一般名）
乳癌（用量の追加）（開発要請内容）

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ドセタキセル水和物	
	販売名： タキソテール点滴静注用 20mg、同 80mg ワンタキソテール点滴静注 20mg/1mL、同 80mg/4mL	
	会社名：サノフィ株式会社	
	一般財団法人 日本乳癌学会	
要望内容	効能・効果	乳癌
	用法・用量	通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして $60\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 時間以上かけて 3 ～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ とする。
	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

第 60 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 6 年 9 月 27 日）において、参考資料³⁶⁾のとおり評価された。

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	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 ・本剤は化学療法治療後に局所進行又は転移性の乳癌患者を対象とする。 ・本剤のドキソルビシン及びシクロホスファミドとの併用療法は手術

	可能なリンパ節転移陽性乳癌患者における術後補助療法に適用する。
用法・用量	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 ・通常、化学療法治療後の局所進行又は転移性の乳癌患者において、ドセタキセルとして $60\text{mg}/\text{m}^2 \sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間かけて 3 週間毎に静脈内投与する。 ・手術可能なリンパ節転移陽性乳癌患者の術後補助療法の場合は、ドキソルビシン $50\text{mg}/\text{m}^2$ とシクロホスファミド $500\text{mg}/\text{m}^2$ 投与 1 時間後にタキソテール $75\text{mg}/\text{m}^2$ を投与、これを 3 週間毎に 6 コース投与する。血液学的毒性のリスクを軽減するために予防的 G-CSF を検討する。
承認年月（または米国における開発の有無）	1996 年 5 月（初回承認）
備考	
2) 英国 ²⁾	
効能・効果	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 本剤、ドキソルビシン、シクロホスファミドとの併用は術後補助療法において、以下の患者を対象とする： ・手術可能なリンパ節転移陽性乳癌 ・手術可能なリンパ節転移陰性乳癌 手術可能なリンパ節転移陰性乳癌患者について、術後補助療法は、国際的に確立された早期乳癌の一次治療の基準に従って化学療法を受けるのに適した患者に限ること。 本剤とドキソルビシンの併用療法は、細胞毒性のある薬剤による治療を受けたことのない局所進行性又は転移性乳癌患者の治療に適用される。 本剤単剤投与は、アントラサイクリン又はアルキル化剤を含む化学療法が無効であった局所進行性又は転移性乳癌患者に適用する。 本剤とトラスツズマブの併用療法は、HER2 が過剰発現し、かつ転移性疾患に対し化学療法歴のない転移性乳癌患者に適用する。 本剤とカペシタビンの併用療法は、細胞毒性のある薬剤による治療が無効となった局所進行性又は転移性乳癌患者に適用する。前化学療法には、アントラサイクリンを含めるものとする。
用法・用量	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 手術可能なリンパ節転移陽性及びリンパ節転移陰性乳癌患者の術後補助療法において、本剤の推奨用量は、ドキソルビシン $50\text{mg}/\text{m}^2$ とシクロホスファミド $500\text{mg}/\text{m}^2$ 投与 1 時間後にドセタキセルとして

	75mg/m²を投与、これを 3 週間毎に 6 コース投与する (TAC レジメン)。 局所進行性又は転移性乳癌患者の治療の場合、ドセタキセルの推奨用量は、単剤投与において 100mg/m² である。一次治療では、ドセタキセルとして 75mg/m²をドキソルビシン (50mg/m²) との併用療法で投与する。 トラスツズマブと併用する場合のドセタキセルの推奨用量は 3 週間毎に 100mg/m² とし、トラスツズマブは毎週投与する。主要試験で、トラスツズマブ初回投与の翌日からドセタキセルの初回投与を開始した。その後のドセタキセルの用量は、トラスツズマブの先行用量の忍容性が良好であった場合、トラスツズマブ注入終了直後に投与する。トラスツズマブの投与量・投与方法については、SmPC (summary of product characteristics) を参照のこと。 カペシタビンと併用する場合のドセタキセルの推奨用量は 3 週間毎に 75mg/m² であり、1250mg/m² のカペシタビンと 1 日 2 回 (食後 30 分以内)、2 週間併用し、その後 1 週間の休薬をする。カペシタビンの投与量は、体表面積によるため、カペシタビンの SmPC を参照のこと。
承認年月 (または英国における開発の有無)	1995 年 11 月 (初回承認)
備考	
3) 独国	
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)	英国と同じ
備考	
4) 仏国	
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)	英国と同じ
備考	
5) 加国 ³⁾	

効能・効果	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 本剤（注射用ドセタキセル）とドキソルビシン及びシクロホスファミドとの併用療法は、術後補助療法として手術可能なリンパ節転移陽性乳癌患者を対象とする。 ただし、本剤とドキソルビシン及びシクロホスファミド（TAC）の併用療法の有効性は、フルオロウラシル、ドキソルビシン及びシクロホスファミド（FAC）の併用療法と比較した無病生存期間及び全生存期間の改善に基づく。しかしながら、TAC と FAC の間の無病生存期間（DFS）及び全生存期間（OS）の差は 4+リンパ節層で統計的有意ではなかったため、4+リンパ節の患者における TAC の陽性ベネフィットは完全には実証されなかった。 本剤は、局所進行性又は転移性乳癌患者を対象とする。本剤は、一次治療としてドキソルビシンと併用し、生活を脅かす可能性のある疾患（内臓又は肺転移性疾患等）を有する患者のみを対象とすべきである。 本剤とゼローダ®（カペシタビン）の併用療法は、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法による治療が無効であった進行性又は転移性乳癌患者を対象とする。
用法・用量	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 転移性乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、及び頭頸部扁平上皮癌: タキソテール（注射用ドセタキセル）の推奨用量は、ドセタキセルとして $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間以上かけて 3 週間毎に点滴静注する。併用する場合、ドセタキセルとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ を推奨用量とする。 手術可能なリンパ節転移陽性の乳癌の術後補助療法： ドキソルビシン及びシクロホスファミドとの併用療法 3 週間毎にドキソルビシン $50\text{mg}/\text{m}^2$ 及びシクロホスファミド $500\text{mg}/\text{m}^2$ の投与 1 時間後にドセタキセルとして $75\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注し、それを計 6 サイクル投与する。
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	サノフィは加国で既に本剤の承認を有していないため、後発医薬品の添付文書より、上記を記載した。
6) 豪州⁴⁾	
効能・効果	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 転移性乳癌 本剤は、化学療法が無効であった局所進行性又は転移性乳癌患者を対

	象とする。 本剤とカペシタビンの併用療法は、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法による前治療が無効であった局所進行性又は転移性乳癌患者を対象とする。 本剤とトラスツズマブの併用療法は、HER2 を過剰発現する転移性乳癌患者で、化学療法を受けていない患者を対象とする。 乳癌の術後療法 ドセタキセル注射液とドキソルビシンおよびシクロホスファミドの併用は、リンパ節転移陽性乳癌患者の術後補助療法に適応される。 ドキソルビシンおよびシクロホスファミドに続くドセタキセルとトラスツズマブ（AC-TH）の併用は、腫瘍が HER2 を過剰発現する手術可能な乳癌患者の術後補助療法に適応される。 ドセタキセルとカルボプラチンおよびトラスツズマブ（TCH）の併用は、腫瘍が HER2 を過剰発現する手術可能な乳癌患者の術後補助療法に適応される。 ドセタキセルとシクロホスファミドの併用は、$\geq 1\text{cm}$ および $< 7\text{cm}$ の原発腫瘍を伴う手術可能な乳癌の術後補助療法に適応される。
用法・用量	承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋 転移性乳癌単剤投与 本剤の推奨用量は、ドセタキセルとして $75\sim 100\text{mg/m}^2$ を 3 週間毎に 1 時間点滴静注する。ドセタキセルとして 100mg/m^2 の投与では、75mg/m^2 と比較して腫瘍縮小効果が中等度に増加するが、より強い毒性との相関が示されている。 カペシタビンとの併用療法 本剤の推奨用量はカペシタビンと併用した場合、ドセタキセルとして 75mg/m^2 を 3 週間毎に 1 時間点滴静注する。その際、カペシタビン 1250mg/m^2 を 1 日 2 回（食事終了後 30 分以内）、2 週間経口投与した後、1 週間の休薬期間をおき 3 週間を 1 サイクルとする。体表面積に応じたカペシタビンの投与量計算については、カペシタビン製品情報を参照のこと。 トラスツズマブ（HER2+）との併用療法 本剤の推奨用量はトラスツズマブと併用の場合、ドセタキセルとして 100mg/m^2 を 3 週間毎に点滴静注する。トラスツズマブは週 1 回投与される。トラスツズマブの用法・用量については、トラスツズマブ製品情報パンフレットを参照のこと。 乳癌の術後補助療法 ドキソルビシン及びシクロホスファミドとの併用療法

	乳癌の術後補助療法における本剤の推奨用量は、3 週間毎にドキソルビシン 50mg/m²及びシクロホスファミド 500mg/m² の投与 1 時間後にドセタキセルとして 75mg/m² を点滴静注し、それを計 6 サイクル投与する。 ドキソルビシン及びシクロホスファミド (HER2+) - AC-TH に続くトラスツズマブとの併用療法: AC (サイクル 1~4) :ドキソルビシン (A) 60mg/m²、続いてシクロホスファミド (C) 600mg/m²を 3 週間隔で 4 サイクル投与する。 TH (サイクル 5~8) :ドセタキセル (T) として 100mg/m²を 3 週間隔で 4 サイクル投与し、併せてトラスツズマブ (H) を以下のスケジュールに従って週 1 回投与: - サイクル 5 (AC の最後のサイクルの 3 週間後に開始)) Day 1:トラスツズマブ 4mg/kg (ローディング投与) 2 日目:ドセタキセル 100 mg/m² Day 8 及び 15:トラスツズマブ 2mg/kg - サイクル 6~8: 1 日目:ドセタキセル 100mg/m²及びトラスツズマブ 2mg/kg Day 8 及び 15:トラスツズマブ 2mg/kg サイクル 8 の 1 日目から 3 週間後:トラスツズマブ 6mg/kg を 3 週間毎に投与する。 トラスツズマブは合計 1 年間投与される。 カルボプラチン及びトラスツズマブ (HER2+) - TCH との併用療法: TCH (サイクル 1~6) :ドセタキセル (T) として 75mg/m²及びカルボプラチン (C) 6mg/mL/min の AUC で 3 週間毎に投与し、トラスツズマブ (H) を以下のスケジュールに従って週 1 回投与: - サイクル 1: Day 1:トラスツズマブ 4mg/kg (ローディング投与) 2 日目:ドセタキセル 75mg/m²とカルボプラチンの AUC が 6mg/mL/min Day 8 及び 15:トラスツズマブ 2mg/kg - サイクル 2~6: 1 日目:ドセタキセル 75mg/m²に続いてカルボプラチン 6mg/mL/min の AUC 及びトラスツズマブ 2mg/kg を投与 Day 8 及び 15:トラスツズマブ 2mg/kg サイクル 6 の 1 日目から 3 週間後:トラスツズマブ 6mg/kg を 3 週間毎に投与する。 トラスツズマブは合計 1 年間投与される。
--	--

	シクロホスファミドとの併用療法 推奨用量は、ドセタキセルとして 75mg/m ² を 1 時間、シクロホスファミド 600mg/m ² を 21 日周期の 1 日目に 30～60 分間、計 4 回静脈内投与する。経口デキサメタゾン 8mg はドセタキセル投与前日から 1 日 2 回の前投薬を開始し、計 5 回継続する。
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	サノフィは豪州で既に本剤の承認を有していないため、後発医薬品の添付文書より、上記を記載した。

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer ⁵⁾
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)	周期術期の化学療法として、AC 療法に引き続き、ドセタキセル 100mg/m² (1 サイクル 21 日) を 4 サイクル投与の推奨が記載されている。転移再発治療として、ドセタキセル 60–100mg/m² (1 サイクル 21 日) での推奨が記載されている。
ガイドラインの根拠論文	・ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 5.2024 October 15, 2024 ・ Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. J Clin Oncol⁸⁾ ・ Marty M, Cignetti F, Maraninchi D, 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 first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005;23:4265-4274.¹⁰⁾ ・ Swain SM, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA) : end-of-study results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2020;21:519-30.¹¹⁾ ・ Von Minckwitz G1, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with

	cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005;23:2676-2685.¹²⁾ • Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol.¹⁶⁾ • Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809-820.²⁰⁾ • Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. Semin Oncol 1999;26:1-6.²⁸⁾
備考	ASCO ガイドライン、ESMO ガイドライン、NCI-PDQ 中に本剤の乳癌に対する要望内容の具体的な用法用量の記載なし
2) 英国	
ガイドライン名	米国に同じと考えられる。
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) 独国	
ガイドライン名	米国に同じと考えられる。
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	

4) 仏国	
ガイドライン名	米国に同じと考えられる。
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	
5) 加国	
ガイドライン名	米国に同じと考えられる
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	米国に同じと考えられる
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	

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

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

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は以下のとおりである。

＜海外における臨床試験等＞

Docetaxel の乳癌患者を対象とした無作為化比較試験等に関する公表論文を以下の方法で検索した。

検索日：2024 年 10 月 25 日

検索式：docetaxel and breast cancer

検索結果：5417 件

5417 件のうち、要望書に記載されている docetaxel 100mg/m²を使用した臨床試験の他、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＞

海外で実施された転移性乳癌を対象とした第Ⅱ相及びⅢ相臨床試験

6) Chan S, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:2341-54.

第Ⅲ相試験において、アルキル化剤を含む化学療法歴がある転移性乳癌患者を対象に、ドセタキセルとドキソルビシンを比較した。患者を、ドセタキセル 100 mg/m²又はドキソルビシン 75 mg/m²の点滴静注を3週間毎に最大7サイクル投与する治療に無作為に割り付けた。

ドキソルビシン群に165例、ドセタキセル群に161例（合計326例）を無作為に割り付けた。全体として、ドセタキセルはドキソルビシンよりも客観的奏効率が有意に高かった（それぞれ47.8%及び33.3%、 $p=0.008$ ）。また、内臓転移及び前化学療法に対する抵抗性など否定的な予後因子を有する患者でも、ドセタキセルはドキソルビシンよりも有意に有効であった（それぞれ客観的奏効性が46%及び29%、47%及び25%）。進行までの期間の中央値はドセタキセル群（26週間）の方がドキソルビシン群（21週間）よりも長かった（有意差なし）。全生存期間の中央値は群間で同様であった（ドセタキセル群が15ヵ月、ドキソルビシン群が14ヵ月）。ドキソルビシン群では5例が死亡し、うち1例は最終投与から30日以内の感染によって死亡、4例はドキソルビシン関連の心毒性により最終投与から30日以上経過後に死亡した（うち3例はうっ血性心不全〔CHF〕、1例は高血圧と心肥大の既往があり、同時に疾患進行による心膜炎性癌腫症が認められた）。

ドセタキセル群では2例が死亡し、うち1例は感染によって死亡、1例は肝酵素値が基準値を超えていた患者が肝不全を伴う疾患進行により死亡した。なお、治療が肝不全発症に寄与した可能性は否定できない。

本剤に関連する血液毒性有害事象を以下に示す。

表 1 血液毒性有害事象

Adverse Event	Docetaxel		Docetaxel + Eribulin	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Neutropenia				
Overall	154	91.4	153	99.7
Grade 3	154	94.0	153	99.1
Grade 4	154	95.8	153	99.8
Febrile neutropenia†	109	5.71	163	12.3
Infection (grade 3/4)	168	2.5	168	4.3
Anemia				
Overall	158	88.5	161	93.2
Grade 3/4	158	4.42	161	98.1
RBC transfusion	158	6.88	163	20.9
Thrombocytopenia				
Overall	158	4.48	161	40.4
Grade 4	158	1.32	161	2.5

*本剤に起因または関連がある可能性のあるイベントの発生率

+発熱（グレード2以上）かつグレード4好中球減少症、入院および/または静脈抗生剤治療が必要

‡ P ≤ .05

本剤に関連する非血液毒性有害事象を以下に示す。

表 2 非血液毒性有害事象

Adverse Event	No. of Events†			
	Docetaxel (n = 158)		Docetaxel + Eribulin (n = 163)	
	Docetaxel (n = 158)	Docetaxel (n = 158)	Docetaxel (n = 158)	Docetaxel (n = 163)
Diarrhea				
Mild	39.8†	29.1	5.5†	14.1
Severe	21.8†	9.3	5.5†	12.3
Constipation	49.3	98.3	5.0†	12.3
Cholestasis	95.3†	17.2	16.3†	1.2
Swallowing difficulty	17.7†	1.4	1.0	0.6
Ataxia	17.8†	0.5	2.5	1.2
Clinical				
Anged	91.2	90.8	94.8	94.8
Anemia	93.3	98.4	14.3	12.3
Headache	44.2†	4.0	2.3	0
Fluorimetry	42.3†	0.3	0.0	0
Fluorimetry	18.2†	2.3	0.0	0

*本剤に起因する、または関連すると考えられる事象の発生率

† P ≤ .05.

累積毒性については、ドキソルビシン群では6名（3.7%）が心不全（うち3名は治療中、3名は追跡中）を発症した。ドキソルビシン群で Schwartz 基準を満たす LVEF 低下が認められた29名のうち、16名には心不全のリスク要因がなく、5名は高血圧の既往、4名は疾患に関

連した心膜または胸膜の液貯留、3名は左乳房への放射線治療、1名は縦隔腫瘍の浸潤があった。

ドセタキセル群で Schwartz 基準を満たす LVEF 低下が認められた7名のうち、3名は高血圧、左胸壁への放射線治療、Grade 4 の心膜液貯留を合併していた。

ドセタキセル群では浮腫を経験した95名のうち、74.7%は浮腫のみ、15.8%は浮腫と体重増加、6.3%は浮腫と胸膜液貯留を経験し、残りの患者は全症状、体重増加のみ、浮腫及び心膜液貯留等であった。

治療中止に至った事象について、ドキソルビン群では心毒性（15名、9%）、血液毒性（6名、4%）、ドセタキセル群では神経毒性（5名、3%）、アレルギー性（3名、2%）、末梢性浮腫（3名、2%）により治療中止となった。心毒性によりドキソルビン治療を中止した15名のうち3名はうっ血性心不全（CHF）、12名は Schwartz 基準による LVEF（左室駆出率）の低下が認められたため中止した。これら12名のうち2名は追跡期間中に臨床的な CHF を発症した。本試験は、米国 TAXOTERE 添付文書¹⁾の「14.1 Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer」、欧州 TAXOTERE 添付文書²⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」、加国 TAXOTERE 添付文書³⁾の「Locally-Advanced or Metastatic Breast Cancer」、及び豪州 TAXOTERE 添付文書⁴⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」の”Patients treated at 100 mg/m². Phase III trials”に記載されており、米国、欧州、加国、及び豪州における承認の根拠となった主要な臨床試験の一つである。

7) Nabholz JM, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. J Clin Oncol 1999;17:1413-24.

転移性乳癌患者 392 例を無作為化し、D 群（203 例（解析可能例は 179 例）： docetaxel 100 mg/m²、3 週 1 回投与）又は MV 群（189 例（解析可能例は 171 例）： mitomycin 12 mg/m²、6 週 1 回投与；vinblastine 6mg/m²、3 週 1 回投与）に割付けた。3 週を 1 サイクルとして最高 10 サイクルまで投与を行った。フォローアップ期間の中間値は 19 か月で、治療サイクルの中央値は D 群で 6 サイクル、MV 群で 4 サイクルであった。奏効率は D 群が MV 群に有意に改善していた（解析可能症例の比較で 33.0% vs 12.3%、P<.0001）。多変量解析により共変量の影響を加味した解析でも、D 群の方が MV 群よりも有効との成績が得られた（odds ratio: 3.52; 95% CI: 2.0 to 6.18; P<.001）。安全性では、Grade3/4 の好中球減少は D 群の方が有意に多く（93% v 62%； P≤.05）、発熱性好中球減少と感染症も有意に D 群で多くみられた。

治療中止に最も多く至った有害事象は、MV 群では血小板減少症（5.3%）と便秘（1.6%）、ドセタキセル群では神経毒性（5.5%）と体液貯留（2.9%）であった。

治療関連死の発生率はドセタキセル群で 4 例（2.0%）、MV 群で 3 例（1.6%）であった。（表 3）

表 3 治療関連死

	Overall (n = 207)		MM (n = 106)	
	No.	%	No.	%
Overall	4	2.0	3	3.0
On treatment	4	2.0†	3	3.7†
Off treatment	0		1	1.9‡

*敗血症、肺炎、原因不明の感染、説明できない呼吸不全

† 溶血性尿毒症症候群および進行性リンパ管性癌腫症（ミトマイシン毒性による可能性あり）

‡ 間質性肺毒性

本剤に関連する血液毒性有害事象を以下に示す。

表 4 血液毒性有害事象

Adverse Event	Overall		MM	
	No.	%	No.	%
Neutropenia				
Overall	166	89.9	175	89.2
Grade 3/4	166	89.9‡	175	89.9
Fever neutropenic	200	9.0‡	187	8.8
Infected w/ grade 3/4	200	11.0‡	187	1.1
Thrombocytopenia				
Overall	104	5.0	103	34.4‡
Grade 3/4	104	4.1	103	32.0‡

‡ Incidence of events possibly/probably related to study medication.
 † Fever > grade 2 and grade 4 neutropenia requiring hospitalization and/or transfusion.
 ‡ p < .05.

*治療関連イベントの発生率

† 発熱 グレード2およびグレード4の好中球減少症で入院、及び/もしくは、抗生物質を必要とするもの。

本剤に関連する非血液毒性有害事象を以下に示す。

表 5 非血液毒性有害事象

Adverse Event	Docetaxel (N of patients)		Docetaxel + ECF (N of patients)	
	Docetaxel	MV	Docetaxel	MV
Acute				
Fatigue	32.5	41.7	4.5	2.1
Nausea	15.0	23.0	2.0	2.7
Somnolence	55.0†	18.2	9.0†	0.5
Diarrhea	37.0†	7.3	3.0†	0
Stomatitis	33.0†	1.8	4.0†	0
Local toxicity	9.0	11.0	1.0	2.1
Chronic				
Asthma	62.0†	20.0	16.0†	8.4
Conjunctivitis	7.0	21.4†	0.5	3.2†
Fluid overload	41.0†	2.1	2.0†	0
Neuropathy	46.0†	10.0	5.0†	0.5

*ドセタキセル、n=200 ; MV、n=187 ; 治験薬と関連する可能性のある/おそらく関連するイベントの発生率

† P≥0.05

投与量累積による本剤特有の毒性として、MV群では重篤な肺毒性が5%で発生し、2例の治療関連死につながった。ドセタキセル群では重篤な体液貯留が8%で発生した。

ドセタキセル特有の有害事象として、爪の変化や体液貯留といった毒性がMV群よりも多く認められたが、重篤な症状は一部の患者のみで発生した。

また、ドセタキセル群ではMV群と比較して、最も典型的なタキサン関連毒性（例：アレルギー反応および神経学的影響）がより頻繁に発生した。神経感覚毒性については一般的に軽度かつ可逆的であった。

本試験は、米国 TAXOTERE 添付文書¹⁾の「14.1 Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer」、欧州 TAXOTERE 添付文書²⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」、加国 TAXOTERE 添付文書³⁾の「Locally-Advanced or Metastatic Breast Cancer」、及び豪州 TAXOTERE 添付文書⁴⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」の”Patients treated at 100 mg/m². Phase III trials”に記載されており、米国、欧州、加国、及び豪州における承認の根拠となった主要な臨床試験の一つである。

8) Harvey V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:4963-70.

進行性乳癌患者の治療におけるドセタキセル用量と臨床反応の関係の有無を評価。進行性乳癌に対する前化学療法レジメン後に進行したか又は術後補助化学療法から6ヵ月以内に再発した乳癌患者を、ドセタキセル 60、75 又は 100 mg/m²を3週間毎に点滴静注する治療に無作為に割り付けた。患者 527 例に治療を無作為に割り当て（治療企図 [ITT] 解析対象集団）、524 例が毒性評価可能であった。有効性解析対象集団（407 例）でロジスティック回帰分析を行った結果、ドセタキセル用量が高いほど臨床反応が高く（P=0.007）、進行までの期間（TTP）が長かった（P=0.014）。ITT 解析において、腫瘍反応では有意な用量-反応関係が認められたが（P=0.026）、TTP では有意では用量-反応関係が認められなかった（P=0.067）。血液学的毒性及び非血液学的毒性のほとんどは用量-反応関係を示した。

治療関連有害事象による治療中止は、60 mg/m²群で 5.3%、75 mg/m²群で 6.9%、100 mg/m²群で 16.5%の患者に発生した。

1例の死亡が治療関連死と判断された。60 mg/m²群で4回目の投与後10日目にGrade 4の下痢を発症し死亡した。他の治療関連死はなかった。

Grade 3～4 の主要な有害事象を以下に示す。

表 6 Grade3-4の血液毒性有害事象

Event	Doxorubicin Treatment Group					
	40 mg/m ² n = 149		75 mg/m ² n = 100		100 mg/m ² n = 100	
	No.	%	No.	%	No.	%
Leukopenia	77	51.3	132	55.9	162	87.4
Neutropenia	112	76.4	159	63.7	170	90.7
Febile neutropenia†	7	4.7	14	7.4	26	14.0
Infection	3	2.0	6	3.2	12	6.5
Anemia	9	6.0	17	8.9	25	13.3
Thrombocytopenia	2	1.3	8	4.2	10	5.4

*評価可能な患者は 148 名であった（少なくとも 1 サイクルにおいて、2 日目から 19 日目の間に血球数が測定された患者）

† 評価可能な患者は 182 名でした（少なくとも 1 サイクルにおいて、2 日目から 19 日目の間に血球数が測定された患者）

※ 全体的な割合についてコクラン-マンテル-ヘンゼル検定を使用した結果、 $P=.002$

§全体的な割合についてコ克蘭-マンテル-ヘンゼル検定を使用した結果、 $p=.035$

表 7 治療に起因する可能性のある／おそらく起因する非血液学的有害事象

Date	General Ledger Entry					
	Debit		Credit		Debit	
	Dr.	Cr.	Dr.	Cr.	Dr.	Cr.
Balance, December 31, 1999						
Assets	100				100	
Liabilities						100
Equity						100
Retained Earnings						100
Common Stock						100
Preferred Stock						100
Dividends						100
Income Statement						100
Expenses						100
Revenue						100
Net Income						100
Retained Earnings						100
Assets	100				100	
Liabilities						100
Equity						100
Retained Earnings						100
Common Stock						100
Preferred Stock						100
Dividends						100
Income Statement						100
Expenses						100
Revenue						100
Net Income						100
Retained Earnings						100

本試験は、米国 TAXOTERE 添付文書¹⁾の「14.1 Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer」に記載されており、米国における承認の根拠となった主要な臨床試験の一つである。

9) Jones SE, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:5542-51.

アントラサイクリン療法不応の進行性・転移性乳癌患者 449 例を D 群 (225 例; docetaxel 100 mg/m²; 3 週 1 回投与) と P 群 (224 例; paclitaxel 175 mg/m²; 3 週 1 回投与) に無作為に割り付け、疾患の進行或いは毒性発現若しくは被験者からの申し入れがあるまで投与を継続した。投与回数の中央値は D 群で 6 回、P 群で 4 回であった。全般生存率 (中央値: 15.4 vs 12.7 か月; HR :1.41; 95% CI: 1.15 to 1.73; P = .03) 及び無増悪期間は (中央値: 5.7 months vs 3.6 か月; HR:1.64; 95% CI: 1.33 to 2.02; P<.0001) であり、いずれも D 群が P 群より有意に改善した。神経毒性は D 群に多くみられたが、暴露期間を 4 サイクルとしたときには両群とも Grade3/4 の感覚神経毒性は 2%程度で同様であった。

治療中止に至った事象は、ドセタキセル群で 26%、パクリタキセル群で 8%であった (P = .001)。このうち、主な有害事象として、ドセタキセル群では神経感覚毒性 (8%)、神経運動毒性 (5%)、末梢浮腫 (5%)、感染症 (3%)、無力症 (3%)、パクリタキセル群では神経感覚毒性 (4%)、神経運動毒性 (1%)、無力症 (1%) が認められた。

治療関連死はドセタキセル群で 4 例 (感染症による死亡 3 例、血小板減少を伴わない消化管出血による死亡 1 例)、パクリタキセル群では 0 例であった。

血液毒性有害事象を以下に示す。

表 8 血液毒性有害事象

Toxicity	Docetaxel (n = 225)		Paclitaxel (n = 224)		P
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	
Neutropenia					
Grade 3/4	108	48.0	108	48.2	> .9999
Grade 1/2	117	52.0	116	51.8	
Thrombocytopenia					
Grade 3/4	1	0.4	1	0.4	> .9999
Grade 1/2	124	55.1	124	55.3	
Anemia					
Grade 3/4	104	46.2	104	46.4	> .9999
Grade 1/2	121	53.8	120	53.6	
Febrile neutropenia					
Grade 3/4	118	52.0	75	33.5	.0008
Grade 1/2	107	47.9	149	66.5	

非血液毒性有害事象を以下に示す。

表 9 治療に関連している可能性のある／おそらく関連している非血液学的有害事象*

Adverse Event	Reported Cases								p
	Domestic (n = 200)				Foreign (n = 200)				
	Cases		Cases (%)		Cases		Cases (%)		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Any adverse event	110	55.0	10	5.0	100	50.0	10	5.0	< 0.001
Fat	10	5.0	10	5.0	80	40	0	0.0	0.001
Headache	100	50.0	0	0.0	100	50.0	10	5.0	< 0.001
Nausea and vomiting	10	5.0	0	0.0	10	5.0	0	0.0	< 0.001
Musculoskeletal	10	5.0	0	0.0	10	5.0	0	0.0	0.001
Fever	10	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	< 0.001
Dizziness	10	5.0	0	0.0	10	5.0	0	0.0	< 0.001
Chest pain	0	0.0	0	0.0	10	5.0	0	0.0	< 0.001
Allergic reaction	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	< 0.001
Anxiety	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0.001
Mental health	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	< 0.001
Other symptoms	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	< 0.001
Unknown	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0.001

*いずれかの治療群で 3%以上の発生率の事象

+グレード3/4の有害事象

パクリタキセル群では過敏反応および神経毒性がより多く報告されており、ドセタキセル群では浮腫および倦怠感が特徴的に認められた。神経毒性はドセタキセル群で多く認められたが、4 サイクル終了時の Grade 3/4 神経感覚毒性の発生率は両群とも 2%であった。

本試験は、欧州 TAXOTERE 添付文書²⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」、加国 TAXOTERE 添付文書³⁾の「Locally-Advanced or Metastatic Breast Cancer」、及び豪州 TAXOTERE 添付文書⁴⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」の”Patients treated at 100 mg/m². Phase III trials”に記載されており、欧州、加国、及び豪州における承認の根拠となった主要な臨床試験の一つである。

10) Marty 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 first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005;23:4265-74

無作為化多施設共同試験において、ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) 陽性転移性乳癌 (MBC) 患者を対象に、一次治療としてのトラスツズマブとドセタキセルの併用療法とドセタキセル単剤療法を比較した。患者を、ドセタキセル 100 mg/m²を 3 週間毎に 6 サイクル単独投与する治療、又はこれと併用してトラスツズマブ負荷用量 4 mg/kg に続いて 2 mg/kg を病勢進行まで週 1 回投与する治療に無作為に割り付けた。患者 186 例に治験薬を 1 回以上投与した。トラスツズマブとドセタキセルの併用はドセタキセル単独と比較して、全奏効率 (61%及び 34%、P=0.0002)、全生存期間 (中央値が 31.2 ヶ月及び 22.7 ヶ月、P=0.0325)、病勢進行までの期間 (中央値が 11.7 ヶ月及び 6.1 ヶ月、P=0.0001)、治療失敗までの期間 (中央値が 9.8 ヶ月及び 5.3 ヶ月、P=0.0001) 及び奏効期間 (11.7 ヶ月及び 5.7 ヶ月、P=0.009) が有意に優れていた。有害事象の発現件数及び重症度の群間差は小さかった。グレード 3/4 の好中球減少症は併用群 (32%) の方がドセタキセル単独群 (22%) よりも多く、発熱性好中球減少症の発現頻度は併用群の方がやや高かった (23%及び 17%)。併用群の 1 例で症候性心不全が発現した (1%)。別の 1 例ではトラスツズマブ中止から 5 ヶ月後、アントラサイクリンによる治験治

療を4ヵ月間受ける間に病勢進行のため症候性心不全が発現した。

有害事象により治療中止に至った例数はトラスツズマブ+ドセタキセル併用群で9例、ドセタキセル単独群で20例であった。

また、重篤な有害事象についてドセタキセル単独群では29例(42件)、トラスツズマブ+ドセタキセル併用群では38例(64件)認められた。

重篤な注射関連反応は3例発生し、ドセタキセル単独群で1例、トラスツズマブ+ドセタキセル併用群で2例認められた。トラスツズマブ+ドセタキセル併用群の2例はそれぞれドセタキセル、トラスツズマブに関連したものであった。

死亡に至った事象に関してドセタキセル単独群で敗血症による治療関連死が2例認められた。トラスツズマブ+ドセタキセル併用群では2例の死亡が認められた。うち1例は進行性の転移性乳がんによる死亡とされたが、担当医はトラスツズマブに関連する心毒性を否定できなかった。1例は病勢進行によりトラスツマブ治療を中止した1か月後にアントラサイクリン系薬剤の治験に参加し、4か月後に心不全で死亡した。担当医より死因は新規アントラサイクリン系薬剤に起因すると判断された。

CTCAE Grade3/4の有害事象を以下に示す。

表 10 非血液毒性有害事象

Adverse Event	Toxicity Grade		Grade 3/4	
	Toxicity Grade 3/4 (n/N)	Toxicity Grade 3/4 (n/N)	Toxicity Grade 3/4 (n/N)	Toxicity Grade 3/4 (n/N)
Neutropenia	10/42	10/42	10/42	10/42
Anemia	10/42	10/42	10/42	10/42
Thrombocytopenia	10/42	10/42	10/42	10/42
Diarrhea	10/42	10/42	10/42	10/42
Constipation	10/42	10/42	10/42	10/42
Abdominal pain	10/42	10/42	10/42	10/42
Headache	10/42	10/42	10/42	10/42
Fatigue	10/42	10/42	10/42	10/42
Weight loss	10/42	10/42	10/42	10/42
Hot flashes	10/42	10/42	10/42	10/42
Joint pain	10/42	10/42	10/42	10/42
Back pain	10/42	10/42	10/42	10/42
Myalgia	10/42	10/42	10/42	10/42
Arthralgia	10/42	10/42	10/42	10/42
Pruritus	10/42	10/42	10/42	10/42
Rash	10/42	10/42	10/42	10/42
Injection site reaction	10/42	10/42	10/42	10/42
Respiratory infection	10/42	10/42	10/42	10/42
Upper respiratory tract infection	10/42	10/42	10/42	10/42
Lower respiratory tract infection	10/42	10/42	10/42	10/42
Urinary tract infection	10/42	10/42	10/42	10/42
Gastrointestinal infection	10/42	10/42	10/42	10/42
Respiratory system infection	10/42	10/42	10/42	10/42
Genital system infection	10/42	10/42	10/42	10/42
Other infections	10/42	10/42	10/42	10/42

少なくとも1つの治療群において、患者の $\geq 20\%$ に報告されている。

表 11 血液毒性有害事象 (Grade3/4)

Toxicity	Trastuzumab + Docetaxel (n = 92)	Docetaxel Alone (n = 94)
Anemia	1	1
Thrombocytopenia	0	0
Leukopenia	20	15
Neutropenia	32	22
Febrile neutropenia/neutropenic sepsis	23	17

本試験は、欧州 TAXOTERE 添付文書²⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」の“TAXOTERE in combination with trastuzumab”及び豪州 TAXOTERE 添付文書⁴⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」の“Combination with trastuzumab (HER2+)”に記載されており、欧州及び豪州における承認の根拠となった主要な臨床試験の一つである。

11) Swain SM, et al. CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA) : end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:519-30.

2008 年 2 月から 2010 年 7 月に掛けて 25 か国 204 施設で実施された、化学療法及び生物製剤の投与歴のない HER2 陽性の転移性乳癌患者を対象とした無作為化二重盲検試験である。Pertuzumab/Trastuzumab/docetaxel 群 (PTD 群 : 402 症例) と placebo/Trastuzumab/docetaxel 群 (TD 群 : 406 症例) に割付け、全生存期間を主要評価項目としている(ただし、50 症例が途中で TD 群から PTD 群に移動)。この試験で Docetaxel は 75 mg/m² で投与開始し、忍容であれば 100 mg/m² まで増加する設定となっている。抗体製剤は増悪がみられるか毒性が現れるまで継続し、Docetaxel は 3 週間隔で 6 サイクル(責任医師の判断で延長可)の投与を行う。結果として、治療期間の中央値は PTD 群で 99.9 か月、TD 群で 98.7 か月、全生存期間の中央値は PTD 群が 57.1 か月、TD 群が 40.8 か月 (HR:0.69: 95% CI:0.58-0.82) であった。最も頻度の高い Grade3/4 の有害事象は好中球減少症で PTD 群で 200 例 (408 例中)、TD 群で 183 例 (396 例中) に認められている。

投与前クロスオーバー集団のうちペルツズマブ群で 39 例、プラセボ群で 24 例が有害事象により治療を中止した。クロスオーバー後は 4 例が中止した。中止例のうち、ペルツズマブ群 31 例、プラセボ群 21 例、クロスオーバー群 1 例で発現した有害事象が治験薬との関連があると考えられた。

死亡に至った事象はペルツズマブ群で 8 例 (2%)、プラセボ群で 12 例 (3%) であった。最も多かった死因は、ペルツズマブ群で発熱性好中球減少症 (3 例、1%)、プラセボ群で心筋梗塞 (3 例、1%) であった。治療関連有害事象による死亡は、ペルツズマブ群で発熱性好中球減

少症（3 例、1%）、呼吸器感染症および傾眠（各 1 例、<1%）、プラセボ群で腸穿孔（2 例、1%）、肺炎、敗血症、心筋梗塞、脳卒中（各 1 例、<1%）であった。

クロスオーバー群（50 例）では、14 例（28%）が死亡し、その内訳は病勢進行による死亡が 12 例（24%）、治療期間中の転移性乳がんによる死亡が 1 例（<1%）、治療後期間の原因不明死が 1 例（<1%）であった。

また、CTCAE Grade3-4 を含む有害事象一覧を以下に示す。

表 12 有害事象一覧

	Percutaneous, intratumoral, and intravenous group (per protocol, safety population, n=433)			Percutaneous, intratumoral, and intravenous group (per protocol, safety population, n=433)			Percutaneous, intratumoral, and intravenous group (per protocol, safety population, n=433)		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 1	Grade 2	Grade 3
General disorders and administration site conditions									
Adverse	120 (27%)	8 (2%)	1 (0.2%)	120 (27%)	8 (2%)	0	120 (27%)	8 (2%)	0
Infusion	100 (23%)	12 (3%)	0	100 (23%)	12 (3%)	0	100 (23%)	12 (3%)	0
Injection site pain	100 (23%)	2 (0.5%)	0	100 (23%)	2 (0.5%)	0	100 (23%)	2 (0.5%)	0
Injection site reaction	100 (23%)	4 (1%)	0	100 (23%)	4 (1%)	0	100 (23%)	4 (1%)	0
Fatigue	100 (23%)	4 (1%)	1 (0.2%)	100 (23%)	4 (1%)	1 (0.2%)	100 (23%)	4 (1%)	0
Swelling	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Neutropenia and anemia (hematologic)									
Neutropenia	120 (27%)	0	0	120 (27%)	1 (0.2%)	0	120 (27%)	0	0
Thrombocytopenia	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Platelet count	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Platelet	100 (23%)	0	0	100 (23%)	0	0	100 (23%)	0	0
Leukopenia	100 (23%)	0	0	100 (23%)	0	0	100 (23%)	0	0
Laboratory abnormalities									
Neutrophils	120 (27%)	12 (3%)	0	120 (27%)	12 (3%)	0	120 (27%)	12 (3%)	0
Platelets	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Urea nitrogen	100 (23%)	4 (1%)	0	100 (23%)	4 (1%)	0	100 (23%)	4 (1%)	0
Creatinine	100 (23%)	0	0	100 (23%)	0	0	100 (23%)	0	0
Prothrombin time	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Partial thromboplastin time	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Respiratory system disorders									
Cough	120 (27%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	120 (27%)	1 (0.2%)	0	120 (27%)	1 (0.2%)	0
Shortness of breath	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Wheezing	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Stridor	100 (23%)	0	0	100 (23%)	0	0	100 (23%)	0	0
Respiratory distress	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Respiratory failure	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Neurologic disorders									
Headache	120 (27%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	120 (27%)	1 (0.2%)	0	120 (27%)	1 (0.2%)	0
Neuropathic pain	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Dizziness	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Neurological disorder	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Parosmia	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Cardiovascular and systemic blood flow disorders									
Headache	120 (27%)	1 (0.2%)	0	120 (27%)	1 (0.2%)	0	120 (27%)	1 (0.2%)	0
Infusion	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Injection site reaction	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Swelling	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Neutropenia	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Infections and infestations									
Upper respiratory tract infection	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Neutropenia	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Parosmia	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Cough	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0
Infusion	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0	100 (23%)	1 (0.2%)	0

Breast cancer (overall)									
Overall	83 (34%)	1 (2%)	0	22 (28%)	4 (1%)	0	11 (9%)	0	0
Neuropathic pain	82 (33%)	0 (0%)	0	21 (27%)	3 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Depression	75 (30%)	0	0	23 (29%)	0	0	4 (4%)	0	0
Anxiety	84 (34%)	0 (0%)	0	20 (25%)	0	0	4 (4%)	0	0
Postoperative nausea/vomiting	34 (13%)	0 (0%)	0	28 (35%)	1 (1%)	0	0 (0%)	0	0
Headache	41 (16%)	1 (1%)	0	28 (35%)	0 (0%)	0	4 (4%)	0	0
Neutropenic febrile episodes (all grades)									
Overall	22 (12%)	1 (2%)	0	46 (14%)	2 (1%)	0	12 (4%)	0	0
Antibiotics	21 (11%)	1 (1%)	0	46 (14%)	1 (1%)	0	12 (4%)	0	0
Not ascertained	0 (0%)	0 (0%)	0	0 (0%)	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0
Red pain	42 (17%)	0 (0%)	1 (1%)	44 (13%)	4 (1%)	0	0 (0%)	0 (0%)	0
Red pain severe	42 (17%)	0 (0%)	0	44 (13%)	0	0	0 (0%)	0	0
Infections and colonization									
Upper respiratory tract infection	52 (21%)	0 (0%)	0	57 (18%)	0	0	11 (4%)	0	0
Neutropenic	25 (10%)	0	0	25 (7%)	1 (1%)	0	12 (4%)	0	0
Respiratory	20 (8%)	0	0	24 (7%)	1 (1%)	0	6 (2%)	0	0
Catheter	46 (19%)	0	0	4 (1%)	0	0	0 (0%)	0	0
Infection	24 (10%)	1 (1%)	0	22 (7%)	0	0	11 (4%)	1 (1%)	0
Respiratory distress, and need for mechanical ventilation									
Cough	51 (21%)	1 (1%)	0	27 (8%)	1 (1%)	0	6 (2%)	0	0
Aspiration	54 (22%)	4 (1%)	0	33 (10%)	4 (1%)	0	7 (3%)	0	0
Tracheostomy	41 (16%)	0	0	18 (5%)	0	0	4 (2%)	0	0
Hematologic and coagulation disorders									
Thrombocytopenia	11 (4%)	1 (1%)	0	44 (13%)	0 (0%)	0	1 (1%)	0	0

	Preoperative treatment with doxorubicin and cyclophosphamide (n=100)			Preoperative treatment with doxorubicin and cyclophosphamide (n=100)			Preoperative treatment with doxorubicin and cyclophosphamide (n=100)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Controlled subgroup (n=100)									
Neutropenic febrile episodes (all grades)									
Overall	52 (52%)	5 (5%)	1 (1%)	44 (44%)	5 (5%)	1 (1%)	4 (4%)	2 (2%)	0
Antibiotics	45 (45%)	4 (4%)	0 (0%)	39 (39%)	4 (4%)	0 (0%)	0	0	0
Not ascertained	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neutropenic febrile episodes (all grades)									
Overall	49 (49%)	0	0	35 (35%)	0	0	0	0	0
Respiratory distress									
Cough	51 (51%)	0	0	25 (25%)	0	0	1 (1%)	0	0
Respiratory distress									
Overall	45 (45%)	4 (4%)	0	35 (35%)	0	0	0 (0%)	0 (0%)	0

データは患者数 (%) である。いずれかの群で10%以上の患者に発生したグレード1～2の有害事象と対応するグレード3～4の事象、またはいずれかの群で10%以上の患者に発生したグレード3～4の事象と対応するグレード1～2の事象を示している。

海外で実施された早期乳癌を対象とした第Ⅱ相及びⅢ相試験

12) Von Minckwitz G et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005;23:2676-85.

細胞傷害性薬の用量強化療法及び逐次療法は、早期乳癌患者の転帰を改善する現在のアプローチである。第Ⅲ相試験において、未治療の手術可能な乳癌（T2～3、N0～2、M0）を有する女性患者 913 例を、ドキソルビシン 50 mg/m² とドセタキセル 75 mg/m² を 14 日間毎に 4 サイクルとフィルグラスチム支持療法を併用する治療（ADOC）又はドキソルビシン 60/mg² とシクロホスファミド 600 mg/m² を 21 日間毎に 4 サイクル投与した後にドセタキセル 100

mg/mg²を21日間毎に4サイクル投与する治療(AC-DOC)に無作為に割り当てた。主要評価項目は、胸部及び腋窩リンパ節における病理学的(侵襲的及び非侵襲的)完全奏功(pCR)率とした。副次評価項目は、pCRの予測因子、臨床反応、乳房温存率及び安全性とした。pCRが94例(10.6%)で達成されたが、pCR率はAC-DOC群(14.3%、63例)の方がADOC群(7.0%、31例)よりも有意に高かった(オッズ比2.22、90%CI:1.52~3.24、P<0.001)。pCR達成の独立した予測因子には、逐次療法の使用、高い腫瘍グレード、ホルモン受容体陰性などがある。触診及び画像診断による奏効率はAC-DOC群(それぞれ85.0%及び78.6%)の方がADOC群(75.2%及び68.6%)よりも有意に高かった(いずれもP<0.001)。乳房温存手術施行率はAC-DOC群が63.4%でADOC群が58.1%であった(P=0.05)。主なグレード3/4の毒性は白血球減少症(AC-DOC群74.2%、ADOC群53.7%)及び好中球減少症(AC-DOC群66.4%、ADOC群44.7%)であったが、発熱の頻度は低かった(AC-DOC群4.6%、ADOC群3.1%)。

136 例の患者で早期に中止された（ADOC 群：34 例 [7.5%]、AC-DOC 群：102 例 [22.6%]）。中止理由には、毒性/有害事象（ADOC 群：25 例、AC-DOC 群：57 例）、患者からの希望・コンプライアンス不良（ADOC 群：11 例、AC-DOC 群：43 例）、疾患進行（ADOC 群：4 例、AC-DOC 群：10 例）、死亡（AC-DOC 群：2 例）、その他（ADOC 群：1 例、AC-DOC 群：9 例）が含まれた。治療中止に至った有害事象として、発熱/感染症（ADOC 群：9 例、AC-DOC 群：11 例、うち発熱性好中球減少症は ADOC 群：3 例、AC-DOC 群：4 例）、骨髄抑制（ADOC 群：2 例、AC-DOC 群：15 例）、皮膚変化（ADOC 群：4 例、AC-DOC 群：10 例）、過敏反応（ADOC 群：1 例、AC-DOC 群：5 例）、口内炎（ADOC 群：1 例、AC-DOC 群：3 例）、神経障害（ADOC 群：1 例、AC-DOC 群：2 例）、血栓塞栓症（ADOC 群：1 例、AC-DOC 群：2 例）、その他重篤な有害事象（ADOC 群：6 例、AC-DOC 群：9 例、いずれも 3 例未満発生）が認められた。死亡に至った事象は 3 例であり、うち 2 例は肺塞栓症による死亡、1 例は死因不明であった。

WHO Grade 3-4の有害事象を以下に示す。特にAC-DOC群で皮膚変化（7.1%）、爪の変化（5.1%）、神経障害、過敏反応の頻度が高かった。

表 13 WHO Grade 3及び4の有害事象の発生率 (>5%) (n=903)

Treatment	AUC		SPICE F1 Score		AUROC East-Asian			
					AC		AUC	
	Se.	Sp.	Se.	Sp.	Se.	Sp.	Se.	Sp.
Neurological disorder								
Alzheimer's	0.85	0.97	0.88	0.93	0.88	0.93	0.76	0.84
Dementia	0.87	0.97	0.88	0.93	0.87	0.93	0.79	0.83
Parkinson's	0	0.9	0	0.9	0	0.9	0	0.9
Neurological disorder								
Depression	0.78	0.7	0.77	0.7	0.77	0.69	0.65	0.67
Fatigue	0.77	0.63	0.74	0.73	0.7	0.64	0.67	0.62
Loss of appetite	0.7	0.73	0.7	0.69	0.7	0.69	0.67	0.67
Nausea, vomiting	0.6	0.62	0.6	0.64	0.6	0.6	0.6	0.6
Not feeling	0.6	0.6	0.6	0.63	0.6	0.6	0.6	0.6
Constipation	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Chest pain	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Diarrhea	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Headache	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Not feeling	0	0.9	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6

略語：

ADOC : ドセタキセルをドキソルビシンと高密度用量で併用したレジメン

AC-DOC : ドキソルビシンおよびシクロホスファミドの逐次投与後にドセタキセルを投与するスケジュール

*発熱性好中球減少症の発生率は、ADOCで5%未満 (n=14、3.1%)、AC-DOCで5%未満 (n=21、4.6%) であった。発熱性好中球減少症は、好中球数がWHOグレード3以上、発熱がWHOグレード2超、かつ同時感染がない (WHO=0) と定義された。

13) Sparano JA, et al. Long-term follow up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. J Clin Oncol. 2015;33:2353-60.

米国東海岸臨床試験グループが実施した試験 E1199 の 10 年フォローアップ成績の報告。E1199 試験では 5,052 人の手術可能なリンパ節転移陽性の乳癌患者もしくは手術可能でリンパ節転移陰性の再発ハイリスク乳癌患者 (Stage II-III) を対象に、paclitaxel と docetaxel の 2 種のタキサンと 3 週 1 回投与 (4 サイクル) と毎週 1 回投与 (12 週) の 2 種の用法を 2 x 2 のファクトリアルデザインで検討した試験がある。基本となる化学療法として、すべての被験者は doxorubicin 60 mg/m²、cyclophosphamide 600 mg/m² を 3 週 1 回で 4 サイクルの投与を受けた後タキサン投与を開始する。レジメンは、(P3) paclitaxel 175 mg/m² を 3 週 1 回、4 サイクル ; (P1) paclitaxel 80 mg/m² を毎週 1 回、12 週 ; (D3) docetaxel 100 mg/m² を 3 週 1 回、4 サイクル ; (D1) docetaxel 35 mg/m² を毎週 1 回、12 週であり、それぞれ 1,272 例 (解析対象例 1253 例)、1258 例 (同 1232 例)、1262 例 (同 1236 例)、1260 例 (同 1233 例) が割付けられた。2008 年の報告では、フォローアップ期間の中央値が 5.3 年で、paclitaxel の毎週投与 (P1) のレジメンを AC 化学療法に追加することが乳癌治療に有効という成績であった。この報告では 2014 年 5 月にカットオフを行い、フォローアップ期間の中央値が 12.1 年での解析を実施している。結果として P3 群に比べて、D3 群及び P1 群は無病生存率では有意であったが、P1 群の効果は若干弱まり (P1 は HR: 0.84; P = .011 ; D3 は HR: 0.79; P = .001)、P1 群の全生存率での効果の程度は 5 年のフォローアップ時のときより小さくなった (P1 は HR: 0.87; P = .09 ; D3 は HR: 0.86; P = .054)。

本論文は長期にわたる生存および再発アウトカムの解析が中心であり、「投与中止に至った有害事象」「死亡に至った有害事象」「CTCAE Grade 3 以上の有害事象」「薬剤に特徴的な有害事象」などの詳細な安全性データについては直接的な記載がなかった。唯一、D3 群は P1 群と比較して全体的な毒性が高いことが示された。

14) Eiermann W, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. J Clin Oncol 2011;29:3877-84.

腋窩リンパ節転移のある 3,298 例の HER2 陰性で手術可能な乳癌患者で、術後化学療法の効果を比較検討した試験である。化学療法としては、AC>T 群 (doxorubicin 60 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m² を 3 週間隔で 4 サイクル、その後 docetaxel 100 mg/m² を 3 週間隔で 4 サイクル) と TAC 群 (doxorubicin 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m², docetaxel 75 mg/m² を 3 週間隔で 6 サイクル) を比較し、フォローアップの中央値が 65 か月の時点

で両群の推定 5 年無病生存率はいずれも 79%であり、5 年全生存率はそれぞれ 88%と 89%であり、差は認められなかった。TAC 群の方が発熱性好中球減少症が多く発現し、AC>T 群の方が末梢神経炎が多く認められた。

治療中止に至った事象は、AC>T 群で 97 例、TAC 群で 61 例であった。主な要因となった有害事象は、AC>T 群で感覚性ニューロパチー (14 例)、過敏反応 (10 例)、下痢 (8 例)、筋肉痛 (7 例)、好中球減少症 (7 例)、TAC 群で過敏反応 (7 例)、発熱性好中球減少症 (7 例)、好中球減少性感染症 (6 例)、悪心 (6 例) であった。

治療に起因した死亡は 5 例であり、AC>T 群で 2 例 (うち 1 例はうっ血性心不全)、TAC 群で 3 例 (うち 1 例は敗血症による死亡) が報告された。

CTCAE Grade3-4 の有害事象を以下に示す。

表 14 Grade 3-4の有害事象

Adverse Event ^a	No. of Patients (%)		P
	AC>T (n = 1024)	TAC (n = 1024)	
Hematologic toxicity and infection			
Neutropenia	63.8	66.9	.25
Febrile neutropenia ^b	2.1	2.4	<.0001
Infection			
All-cause infection	2.6	3.7	.26
Infection with unknown pathogen ^c	11.1	9.3	<.0001
Infection without neutropenia	2.6	2.9	.23
Aspergillus	2.6	2.9	.27
Thrombocytopenia	1.2	2.4	.65
Lymphopenia/lymphocyte dysfunction	3.28	3.76	.58
Neutropenic colony			
Diarrhea	2.1	2.3	.76
Fatigue	1.6	1.2	.66
Fever	4.2	5.7	.18
Headache (see summary)	1.6	2.4	.01
Hypotension	1.6	0	<.0001
Hypertension	1.2	1.2	.86
Hyperkalemia	1.6	1.6	.86
Myalgia	4.6	3.9	<.0001
Severe leukopenia	1.6	3.2	.0004
Swallowing difficulties	1.6	1.6	.86
Thrombosis	2.9	2.9	.86
Typhoid	1.6	2.3	.27
Thrombocytopenia	1.2	1.2	.86
Nausea	2.9	4.4	.49
Shivering	9.2	4.1	.12
Conjunctivitis/blepharitis	3.4	3.1	.86

略語 : AC>T はドキソルビンおよびシクロホスファミド投与後にドセタキセルを投与する治療法、TAC はドセタキセル、ドキソルビン、シクロホスファミドの併用療法、ANC は絶対好中球数を指します。

※少なくとも 1 つの治療群で発生率が 1%以上の有害事象および重要な長期毒性が示されています。

+ ANC<1.0 × 10⁹/L かつ発熱 (38.5℃以上)

15) Slamon D, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273-83.

トラスツズマブは HER 陽性乳癌の術後補助療法における生存期間を改善するが、アントラサイクリン系レジメンとの併用療法は心毒性を生じる可能性がある。トラスツズマブを使用する新たな非アントラサイクリン系レジメンの有効性及び安全性を評価することを目的とした。HER2 陽性の早期乳癌女性患者 3222 例を、ドキソルビシンとシクロホスファミドの併用投与に続いてドセタキセルを 3 週間毎に投与する治療 (AC-T)、これに加えてトラスツズマブを 52 週間投与する治療 (AC-T + トラスツズマブ)、又はドセタキセルとカルボプラチンの併用投与に加えてトラスツズマブを 52 週間投与する治療 (TCH) に無作為に割り当てた。主要評価項目は無病生存率とした。副次評価項目は全生存率及び安全性とした。追跡期間中央値の 65 ヶ月時点で 656 件の事象が報告され、治験実施計画書に規定する解析を実施した。5 年無病生存率は AC-T 群が 75%、AC-T + トラスツズマブ群が 84%、TCH 群が 81% と推定された。全生存率はそれぞれ 87%、92% 及び 91% と推定された。有効性 (無病生存率又は全生存率) はトラスツズマブを使用した 2 つのレジメン間で有意差がなく、この両レジメンは AC-T よりも優れていた。うっ血性心不全及び心機能障害の発現率は AC-T + トラスツズマブ群の方が TCH 群よりも有意に高かった ($P < 0.001$)。急性白血病が 8 件報告され、うち 7 件はアントラサイクリン系レジメン群で、1 件は TCH 群の 1 例で試験終了後のアントラサイクリン治療中に発現した。

1073 例中 23 例 (2.1%) は、AC-T + トラスツズマブ群に割り付けられたが、アントラサイクリン投与後に左室駆出率 (LVEF) が許容範囲を下回ったため、トラスツズマブを投与されなかった。心臓関連死は 0 件で、急性白血病を発症した 8 例中 5 例が死亡した。また、追跡期間中 (中央値 65 ヶ月) に 348 例の患者が死亡した。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象については、以下に示す。

表 15 有害事象 (CTCAE Grade 3-4 を含む)

Event	AC-T (N=1750)	AC-T plus Trastuzumab (N=1668)	TCH (N=1668)	P-value [†]
Number of patients (percent)				
Grade 3 or 4 hematologic events				
Leukopenia	34 (1.9)	33 (1.9)	11 (0.6)	0.008
Neutropenia	33 (1.9)	34 (2.0)	19 (1.1)	<0.001
Thrombocytopenia	11 (0.6)	11 (0.6)	16 (0.9)	0.14
Grade 3 or 4 anemia	20 (1.1)	20 (1.2)	9 (0.5)	<0.001
Granulocytopenia	17 (1.0)	11 (0.6)	11 (0.6)	0.42
Diarrhea	30 (1.7)	30 (1.8)	37 (2.2)	0.05
Nausea	42 (2.4)	41 (2.4)	31 (1.8)	0.18
Vomiting	36 (2.0)	31 (1.8)	31 (1.8)	<0.001
Any grade	284 (16.2)	280 (16.8)	240 (14.4)	0.25
Specific hematologic events				
Neutropenia, any grade				
Severe	110 (6.3)	111 (6.7)	100 (6.0)	<0.001
Moderate	20 (1.1)	17 (1.0)	19 (1.1)	0.94
Any grade	130 (7.4)	128 (7.7)	119 (7.1)	<0.001
Grade 3 or 4	111 (6.3)	111 (6.7)	111 (6.7)	<0.001
Grade 5 or 6	0	0	0 (0.0)	0.99
Grade 3 or 4 creatinine elevation	4 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	0.42
Grade 3 or 4 hematologic events				
Neutropenia	90 (5.1)	79 (4.7)	88 (5.3)	0.01
Leukopenia	344 (19.6)	444 (26.6)	399 (23.9)	<0.001
Platelet neutropenia	38 (2.2)	116 (6.9)	111 (6.6)	0.01
Neutropenia infection	117 (6.7)	127 (7.6)	116 (6.9)	0.88
Anemia	20 (1.1)	11 (0.6)	61 (3.6)	<0.001
Thrombocytopenia	17 (1.0)	12 (0.7)	64 (3.8)	<0.001
Leukemia	4 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)	0.19

† AC-T denotes doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel, and TCH denotes trastuzumab, carboplatin, and trastuzumab. P-values are for the comparison between the group receiving AC-T plus trastuzumab and the group receiving TCH. Grade 3 or 4 creatinine elevation was defined according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.0.

本試験は豪州 TAXOTERE 添付文書⁴⁾の「5.1 Pharmacodynamic properties」の”Combination with doxorubicin, cyclophosphamide and trastuzumab and with carboplatin and trastuzumab (HER2+)”に記載されており、豪州における承認の根拠となった主要な臨床試験の一つである。

16) Gianni L, et al.Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial .Lancet Oncol 2012; 13: 25-32

新規の抗 HER2 抗体であるペルツズマブの試験において、乳癌治療で確立された HER2 標的化抗体のトラスツズマブと併用したとき有効性が向上することが示されている。術前補助化学療法を使用せずに、ペルツズマブ又はトラスツズマブの一方又は両方とドセタキセルの併用療法を検討した。多施設共同非盲検第Ⅱ相試験において、未治療の HER2 陽性乳癌女性患者を、手術可能局所進行炎症性乳癌及びホルモン受容体発現状況により中央で層別化し、ト

ラスツズマブ（8 mg/kg の負荷用量に続いて 6 mg/kg を 3 週間毎、以下同じ）とドセタキセル（75 mg/m²、忍容性が確認されれば 100 mg/m² まで漸増し 3 週間毎、以下同じ）を併用する A 群、ペルツズマブ（840 mg の負荷用量に続いて 420 mg を 3 週間毎、以下同じ）及びトラスツズマブとドセタキセルを併用する B 群、ペルツズマブとトラスツズマブを併用する C 群、又はペルツズマブとドセタキセルを併用する D 群に 1:1:1:1 の比率で無作為に割り当てた。主要評価項目は、ITT 解析対象集団における胸部の病理学的完全奏効率とした。患者及び治験担当医師に対して割り付け治療を非盲検とした。適格患者 417 例のうち、107 例を A 群、107 例を B 群、107 例を C 群、96 例を D 群に無作為に割り当てた。ペルツズマブ及びトラスツズマブとドセタキセルを併用した患者（B 群）の病理学的完全奏効率（107 例中 49 例、45.8% [95% CI : 36.1~55.7]）は、トラスツズマブとドセタキセルを併用した患者（A 群）の病理学的完全奏効率（107 例中 31 例、29.0% [95% CI : 20.6~38.5]）よりも有意に高かった（ $p=0.0141$ ）。ペルツズマブとドセタキセルを併用した患者（D 群）の病理学的完全奏効は 96 例中 23 例（24.0% [15.8~33.7]）、ペルツズマブとトラスツズマブを併用した患者（C 群）の病理学的完全奏効は 107 例中 18 例（16.8% [10.3~25.3]）であった。最も多かったグレード 3 以上の有害事象は好中球減少症（A 群で 107 例中 61 例、B 群で 107 例中 48 例、C 群で 108 例中 1 例、D 群で 94 例中 52 例）、発熱性好中球減少症（それぞれ 8 例、9 例、0 例及び 7 例）及び白血球減少症（それぞれ 13 例、5 例、0 例及び 7 例）であった。重篤な有害事象の発現件数は A 群、B 群及び D 群で同様であったが（各群 15~20 件、10%~17%）、C 群では低かった（4 件、4%）。

治療中止例を含む全体概要を以下に示す。

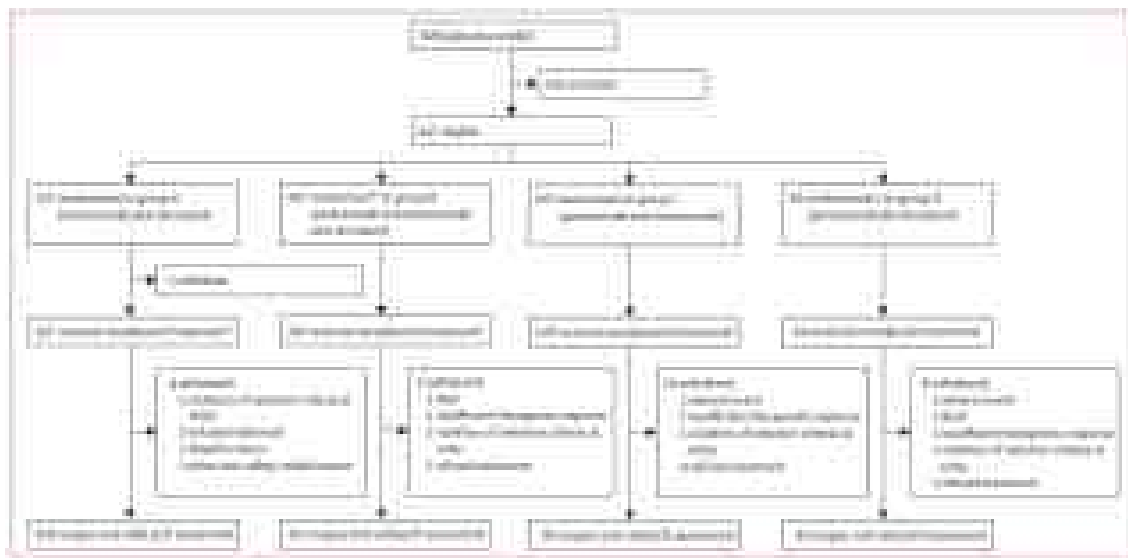


図 1 全体概要

術前治療期間中に 2 例の死亡が認められた。うち 1 例は B 群（ペルツズマブ＋トラスツズマブ＋ドセタキセル）で治療に関連した劇症肝炎による死亡、もう 1 例は D 群（ペルツズマブ＋ドセタキセル）で肺転移および進行病変による死亡であった。また、治療中止に至った事

象は C 群（ペルツズマブ+トラスツズマブ）で 2 例、D 群（ペルツズマブ+ドセタキセル）で 2 例認められ、C 群のうち 1 例はうっ血性心不全による中止である。
CTCAE Grade 3 以上の有害事象を以下に示す。

表 16 Grade 3以上の有害事象および重篤な有害事象

	Trastuzumab, placebo/docetaxel (group A, n=102)	Peritumoral, trastuzumab, and docetaxel (group B, n=102)	Peritumoral plus trastuzumab (group C, n=100)	Peritumoral placebo/docetaxel (group D, n=94)
Neutropenia	61 (59%)	48 (47%)	1 (1%)	37 (39%)
Fatally neutropenia	0 (0%)	0 (0%)	0	1 (2%)
Leucopenia	33 (32%)	2 (2%)	0	3 (3%)
Diarrhea	4 (4%)	6 (6%)	0	4 (4%)
Anemia	0	2 (2%)	0	2 (2%)
Granulocytopenia	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (2%)
Rash	2 (2%)	2 (2%)	0	2 (2%)
Mucocutaneous toxicity	1 (1%)	1 (1%)	0	4 (4%)
Drug Hypersensitivity	0	1 (1%)	2 (2%)	0
ALT increased	3 (3%)	0	0	1 (1%)
Total number of serious adverse events	20	45	4	46
Number of patients with ≥ 2 serious adverse events	10 (12%)	14 (14%)	4 (4%)	10 (12%)
Neutropenia	1 (1%)	0 (0%)	0	0 (0%)
Fatally neutropenia	1 (1%)	0 (0%)	0	0 (0%)
Neutropenic infection	0	1 (1%)	0	0
Neutropenic sepsis	1 (1%)	0	0	0
Pyrexia	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Diarrhea	2 (2%)	0	0	1 (1%)
Compulsive (hallucinations)	0	0	1 (1%)	0
Mucocutaneous toxicity	0	1 (1%)	0	0
Other	0 (0%)	2 (2%)	1 (1%)	2 (2%)
Deaths	0	1 (1%)	0	1 (1%)

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; *Neutropenic infection, febrile neutropenia; †Death occurred in the treatment setting on day 70. ‡Deaths were associated with a new occurrence of toxic neutropenia, granulocytopenia, and pyrexia during the treatment setting on day 115.

17) Untch M, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study .J Clin Oncol 2010;28:2024-31.

抗 HER2 ヒト化抗体のトラスツズマブは、乳癌治療において高い有効性を示す。アントラサイクリン系-タキサン系による術前補助化学療法と併用したときのトラスツズマブの有効性を前向きに検討した。手術可能又は局所進行性の HER2 陽性乳癌患者に、エピルビシン/シクロホスファミド (EC) を 4 サイクル投与に続いてドセタキセルを単独又はカペシタビンとの併用で 4 サイクル投与 (EC-T[X])、これに加えて全化学療法サイクルでトラスツズマブ 6 mg/kg (負荷用量 8 mg/kg) を 3 週間毎に投与する術前療法を行った。参照群として、HER2 陰性乳癌患者に同じ化学療法をトラスツズマブと併用せずに行った。1509 例中 445 例の HER2 陽性乳癌患者にトラスツズマブと化学療法の併用療法を行った。病理学的完全奏効 (pCR、

侵襲的又は in situ の胸部残存腫瘍消失) 率は 31.7%で、参照群の 15.7%よりも 16.0%高かった。EC の最初の 4 サイクルが奏効しなかった HER2 陽性患者における pCR 率は 16.6%と予想外に高かった (参照群は 3.3%)。乳房温存率は 63.1%であり、参照群の 64.7%と同等であった。EC-T[X]とトラスツズマブの併用では、発熱性好中球減少症及び結膜炎の発現頻度は高かったが、短期的な心毒性プロファイルは参照群と同等であった。治療中止に至った事象を含む、患者経過を以下に示す。

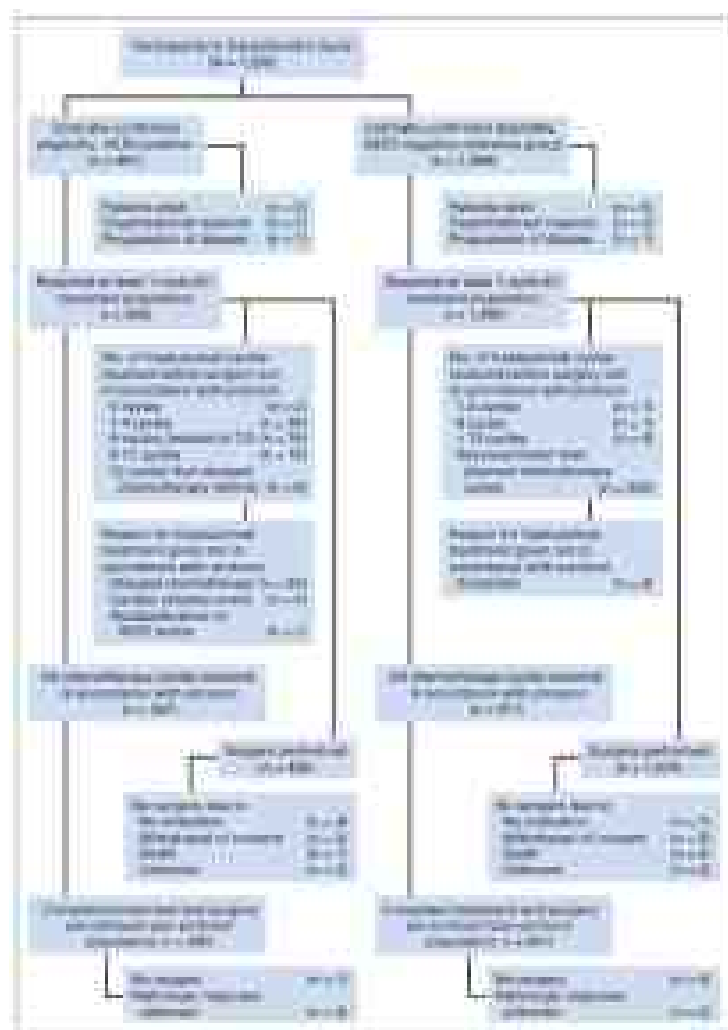


図 2 患者経過 (治療中止に至った事象を含む)

HER2 陽性群で 1 例が死亡 (死因不明)、HER2 陰性群で 5 例が敗血症 (n=4) および進行 (n=1) で死亡した。

CTCAE Grade3-4 の有害事象を以下に示す。

表 17 CTCAE Grade 3-4 の有害事象

Signature	Champion as 100% Performance from 2010 to 2011		Champion as 100% Performance from 2011 to 2012		Total % Gain in Profit
	No.	%	No.	%	
Overall	36	6.2	44	6.4	100
Manufacturing	40	5.2	37	5.7	100
Engineering	236	46.8	244	46.8	700
Marketing	260	46.2	245	46.2	100
Human Resources	44	6.0	41	5.7	100
Non-related functions	0	0.0	0	0.0	1,000
Finance	36	10.2	100	10.0	100
Accounting	30	4.1	30	3.8	100
Operations	20	4.8	20	3.8	100
Logistics	20	4.8	20	3.8	100
IT/Security	10	3.8	10	3.7	1,000
Administrative/Support	1	0.0	0	0.0	100
Manufacturing	40	2.8	4	0.8	100
Adaptive Function	0	0.0	0	0.0	100
Overall	6	4.8	30	4.2	1,000
Marketing	40	2.8	40	4.2	100
Human Resources	40	3.0	30	3.8	100
Finance	40	3.0	30	3.0	100
Operations	20	3.0	20	3.0	100
Logistics	20	3.0	20	3.0	100
IT/Security	10	3.0	10	3.0	100
Administrative/Support	0	0.0	0	0.0	1,000

18) Von Minckwitz G, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:299-309.

血管内皮増殖因子（VEGF）A に対するモノクローナル抗体のベバシズマブは、HER2 陰性転移性乳癌患者においてその臨床的有効性が示されている。早期乳癌患者を対象として、術前補助化学療法にベバシズマブを追加したときの病理学的完全奏効（胸部及び腋窩リンパ節における侵襲的及び乳管内病変消失）率による有効性及び安全性を評価した。触診による腫瘍サイズ中央値が 40 mm の患者 1948 例を、エピルビシンとシクロホスファミドの投与に続いてドセタキセルを単独又はベバシズマブと併用投与する術前補助療法に無作為に割り当てた。未治療の HER2 陰性乳癌患者は、腫瘍サイズが大きくホルモン受容体陰性、又はホルモン受容体陽性で触診可能なリンパ節腫脹又はセンチネルリンパ節生検で転移陽性、かつ心血管又は出血リスクが高くない場合に適格とした。全体集団における病理学的完全奏効率は、エピルビシンとシクロホスファミドの投与に続いてドセタキセルを単独投与した群で 14.9%、エピルビシンとシクロホスファミドの投与に続いてドセタキセルとベバシズマブを併用投与した群で 18.4%であり（ベバシズマブ併用のオッズ比が 1.29、95% CI : 1.02~1.65、P=0.04）、トリプル陰性乳癌患者 663 例ではそれぞれ 27.9%及び 39.3%（P=0.003）、ホルモン受容体陽性乳癌患者 1262 例ではそれぞれ 7.8%及び 7.7%であった（P=1.00）。両群とも 66.6%の患者で乳房温存手術が可能であった。術前補助療法単独と比較して、ベバシズマブを追加するとグレード 3/4 の毒性作用（発熱性好中球減少症、粘膜炎、手足症候群、感染及び高血圧）の発現頻度は高かったが手術合併症の発現頻度は同様であった。

化学療法中止例を以下に示す。

表 18 化学療法中止例

中止理由	EC-T (n=969)	EC-T + Bev (n=956)
Group 2 へ移行	221	150
ドセタキセル投与中の有害事象	32	67
エピルビシンおよびシクロホスファミド投与中の有害事象発生した	—	1
医師判断による中止	36	18
患者都合による中止	18	29
腫瘍進行	23	11
死亡	1*	—
原因不明	1	0
化学療法中止例（合計）	332	276

*敗血症性ショック

また、ベバシズマブ単独中止例（EC-T + Bev 群のうち、化学療法は継続しつつ Bev のみ中止した 47 例）を以下に示す。

表 19 ベバシズマブ単独中止例

中止理由	EC-T + Bev (n=956)
エピルビシン-シクロホスファミド投与中の有害事象	10
ドセタキセル投与中の有害事象	16
医師判断による中止	3
患者都合による中止	9
その他	4
原因不明	5
ベバシズマブのみ中止例（合計）	47

治療中に死亡に至った事象は 2 例で、うち EC-T 群で 1 例（敗血症ショックによる死亡）、EC-T + ベバシズマブ群で 1 例（原因不明）であった。

CTCAE Grade 3 以上の事象については以下に示す。

表 20 CTCAE Grade 3-4 の有害事象

例及び TC 群の 1178 例)のうちそれぞれ 87.5%及び 93.0%が治療を完了した。追跡期間中央値の 60 ヶ月時点で、EC-T 群と TC 群の 5 年転帰は同様であった (DFS が 89.6% [95% CI : 87.9%~91.5%] 及び 89.9% [95% CI : 88.1%~91.8%]、OS が 94.5% [95% CI : 93.1%~95.9%] 及び 94.7% [95% CI : 93.3%~96.1%])。DFS の差は当初の試験デザインの非劣性マージン内であった。治療に関連した死亡が TC 群で 5 例 (EC-T 群で 1 例) 報告されたが、EC-T 群では有害事象がより重度の傾向があった。相互作用分析により、トリプル陰性、ルミナール A/B 様、pN、年齢及び RS 状態などの重要な要因に関して、予測傾向はみられなかった。治療中止に至った事象及びその理由を以下に示す。

表 21 治療中止に至った事象

中止理由	TC 群 (n=1,178)	EC-T 群 (n=1,167)
有害事象	46	77
死亡	5	1
二次性悪性腫瘍	1	1
その他	7	9
再発	1	-
患者の希望	23	58

本試験において治療関連死は 6 例認められた。TC 群で 5 例 (0.4%) が死亡し、死因は尿路敗血症が 1 例、Streptococcus 菌敗血症が 1 例、腹膜炎／憩室炎が 1 例、Staphylococcus epidermidis 菌敗血症が 1 例、肺塞栓症が 1 例であった。EC-T 群で 1 例 (0.1%) が死亡し、死因は敗血症であった。

Grade 3-5 の有害事象を以下に示す。

表 22 Grade 3-5 の有害事象

Adverse Event	Docetaxel		Vinorelbine		P
	No.	%	No.	%	
Death	106	21.8	67	12.9	<.001
Neutropenia	128	25.8	67	12.9	<.001
Febrile neutropenia	4	0.8	7	1.3	.56
Myelosuppression	69	13.7	44	8.6	.01
Leukopenia	101	20.2	50	9.7	<.001
Thrombocytopenia	10	2.0	14	2.8	.001
Stomatitis	10	2.0	14	2.8	.001
Diarrhea	10	2.0	14	2.8	.001
Constipation	10	2.0	14	2.8	.001
Peripheral neuropathy	10	2.0	14	2.8	.001
Hand-foot syndrome	10	2.0	14	2.8	.001
Arthralgia	10	2.0	14	2.8	.001
Musculoskeletal pain	10	2.0	14	2.8	.001
Headache	10	2.0	14	2.8	.001
Insomnia	10	2.0	14	2.8	.001
Depression	10	2.0	14	2.8	.001
Anxiety	10	2.0	14	2.8	.001
Weight loss	10	2.0	14	2.8	.001
Decreased appetite	10	2.0	14	2.8	.001
Fatigue	10	2.0	14	2.8	.001
Weakness	10	2.0	14	2.8	.001
Back pain	10	2.0	14	2.8	.001
Joint pain	10	2.0	14	2.8	.001
Hot flashes	10	2.0	14	2.8	.001
Nausea	10	2.0	14	2.8	.001
Vomiting	10	2.0	14	2.8	.001
Diarrhea	10	2.0	14	2.8	.001
Constipation	10	2.0	14	2.8	.001
Abdominal pain	10	2.0	14	2.8	.001
Headache	10	2.0	14	2.8	.001
Dizziness	10	2.0	14	2.8	.001
Blurred vision	10	2.0	14	2.8	.001
Decreased vision	10	2.0	14	2.8	.001
Decreased hearing	10	2.0	14	2.8	.001

20) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. N Engl J Med 2006;354:809-20.

本試験は、腋窩リンパ節陽性または高リスクのリンパ節陰性乳がん患者を対象に、術後補助療法としてドセタキセルまたはビノレルビンの有効性・安全性、および HER2 陽性例におけるトラスツズマブ併用の有効性・安全性を検討した多施設共同無作為化第 III 相試験（FinHer 試験）である。患者 1,010 例をドセタキセル群（502 例；100mg/m²または途中から 80mg/m²、3 週毎 3 サイクル）またはビノレルビン群（508 例；25mg/m²、週 1 回×3、3 週毎 3 サイクル）に無作為割付し、いずれの群においてもフルオロウラシル、エピルビシン、シクロホスファミド（FEC）3 サイクルを実施した。HER2/neu 遺伝子増幅を有する 232 例は、トラスツズマブ 9 回（週 1 回、化学療法 1 サイクル目より併用）併用群 116 例、非併用群 116 例に無作為割付された。主要評価項目は無再発生存率で、中央値 36 ヶ月フォローアップ時点で解析された。

3 年の無再発生存率は、ドセタキセル群がビノレルビン群よりも高く（91% vs. 86%）、再発または死亡のハザード比は 0.58（95%信頼区間：0.40～0.85、P=0.005）であった。全生存率については群間で有意な差は認められなかった（P=0.15）。HER2/neu 陽性乳がん患者のサブグループでは、トラスツズマブを投与された患者は投与されなかった患者よりも 3 年無再発生存率が高かった（89% vs. 78%、再発または死亡のハザード比 0.42、95%信頼区間：0.21～0.83、P=0.01）。

治療中止に至った事象及び死亡に至った事象は示されていない。

CTCAE Grade 3-4 の有害事象については以下に示す。

表 23 有害事象

Adverse Event	Docetaxel, 100 mg/m ² (N=47)		Docetaxel plus Trastuzumab (N=47)		Docetaxel, 100 mg/m ² (N=47)		Docetaxel plus Trastuzumab (N=47)	
	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
Neutropenia	100%	17%	100%	3%	100%	17%	100%	3%
Thrombocytopenia	13%	19%	4%	200%	100%	19%	100%	19%
Leucopenia	4%	4%	4%	0%	4%	0%	4%	0%
Febrile neutropenia	100%	4%	100%	4%	100%	4%	100%	4%
Diarrhea	100%	13%	100%	3%	100%	13%	100%	3%
Stomatitis	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
Constipation	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
Hyperbilirubinemia	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
Aspartate aminotransferase	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
Alanine aminotransferase	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
Gamma-glutamyl transaminase	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
Alkaline phosphatase	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
Prothrombin time	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
Partial thromboplastin time	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
International normalized ratio	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
Prothrombin time	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
Partial thromboplastin time	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
International normalized ratio	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
Prothrombin time	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
Partial thromboplastin time	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%
International normalized ratio	100%	17%	100%	4%	100%	17%	100%	4%

1. Grade 3 or 4 events were not reported.
 2. Data were not reported for these events because they were not reported.
 3. Data were not reported for these events because they were not reported.

＜日本における臨床試験等＞

21) Hirata T, et al. A Multicenter Study of Docetaxel at a Dose of 100 mg/m² in Japanese Patients with Advanced or Recurrent Breast Cancer. Intern Med 2021;60:1183-90.

日本人の進行性或いは再発性の乳癌患者を対象とした非盲検の第 I 相試験で、6 症例に docetaxel 100 mg/m² を 3 週間隔で投与し、投与サイクルの中央値が 6 回、合計 27 サイクルの投与が行われた。PK は最初のサイクルで実施し、C_{max} が 3,417.5 ng/mL であり AUC が 4.35 μg・hr/mL (mean) であった。有害事象は、好中球減少症、血小板減少症などが多くみられた。Grade 3/4 の有害事象では好中球減少症などの骨髄抑制の症状がみられたが、すべて回復した。また、PK での国内外差はなく、Docetaxel 100 mg/m² は日本人でも忍容可能であると報告者は結論している。6 名中 5 名は本人希望により治療を中止し、1 名は病勢進行にて中止となった。1 名はエタノール含有ドセタキセルに耐えられず、第 1 サイクル 16 日目に同意撤回 (中止) となった。

本試験期間中、死亡に至った事象は報告されていない。

有害事象 (CTCAE Grade 3-4 を含む) を以下に示す。

表 24 有害事象および検査値異常 (2例以上認めた事象及び1例以上のGrade3-4の事象)

		All grade	Grade 3	Grade4
Hematological adverse events	Neutropenia	6 (100%)	2 (33%)	3 (50%)
	Thrombocytopenia	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	Thrombocytosis	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
	Anemia	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)
	Lymphopenia	2 (33%)	1 (17%)	1 (17%)
	Lymphopenia	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)
non hematological adverse events	Anorexia	1 (17%)		
	Rash	4 (67%)	0 (0%)	0 (0%)
	Diarrhea	4 (67%)	0 (0%)	0 (0%)
	Nausea/vomiting	4 (67%)	0 (0%)	0 (0%)
	Fatigue	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
	Stomach	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
	Fever	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
	Hypotension	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
	ALT increased	1 (50%)	1 (17%)	0 (0%)
	Constipation	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
	Taste alteration	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
	Decreased appetite	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)
	Insomnia	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
	Conjunctivitis	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
	Utic/blast	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
	γ-GTP increased	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)
	AST increased	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)
	Edema	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
	Myalgia	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
	Tricoma	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
	Hypertension	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)
	Celulitis	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)

また、治療に参加した6名全員が第1サイクルでペグフィルグラスチム 3.6mg の投与を受けた。ペグフィルグラスチムは予防目的で合計 21 サイクル投与されており、日常的な G-CSF 製剤は治療目的で担当医の判断により合計 5 サイクル投与された。

医中誌報文データベースで"docetaxel"、"乳癌"又は"breast cancer"、"100" をキーワードにし、国内（日本語）で報告された代表的な文献を 2 件以下に要約する。

22) 阿部 元、他：乳癌術後補助化学療法としての FEC100 Followed by Docetaxel 100 の認容性の検討: 癌と化学療法 2010;37:1483-87.

日本人の腋窩リンパ節転移陽性又は陰性の乳癌術後症例で高度若しくは中等度のリスクの患者を対象に非盲検で FEC 療法 (5-FU 500 mg/m², EPI 100 mg/m², CPA 500 mg/m²) を 3 週間隔で 3 サイクル行い、その後 DOC 療法 (docetaxel 100 mg/m²) を 3 週間隔で 3 サイクル行う。21 例の患者が登録され、全例が治療を完遂した。白血球減少および好中球減少は FEC 療法期に全 Grade で 50%、Grade3/4 で 38%、DOC 療法でそれぞれ 43%と 19%であった。

発熱性好中球減少は FEC 療法で 14%、DOC 療法で 5%であった。

本試験では有害事象による治療中止例はなかった。

また、死亡に至った事象は報告されていない。

CTCAE Grade 3-4 を含む、血液学的有害事象及び非血液学的有害事象を以下に示す。

表 25 血液学的有害事象

	FEC 100×3		DOC 100×3	
毒性発現数 (%)	全 grade	grade 3/4	全 grade	grade 3/4
白血球減少	11 (50%)	8 (38%)	9 (43%)	4 (19%)
好中球減少	11 (50%)	8 (38%)	9 (43%)	4 (19%)
発熱性好中球減少	3 (14%)	3 (14%)	1 (5%)	0 (0%)
ヘモグロビン減少	2 (10%)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)
血小板減少	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

表 26 非血液学的有害事象

	FEC 100×3		DOC 100×3	
毒性発現数 (%)	全 grade	grade 3/4	全 grade	grade 3/4
全身倦怠感	13 (62%)	0 (0%)	7 (33%)	0 (0%)
アレルギー	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
悪心・嘔吐	9 (43%)	2 (9%)	5 (24%)	0 (0%)
口内炎	14 (67%)	0 (0%)	5 (24%)	0 (0%)
食欲不振	11 (52%)	1 (5%)	5 (24%)	0 (0%)
脱毛	21 (100%)	—	21 (100%)	—
知覚障害	1 (5%)	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)
浮腫	0 (0%)	0 (0%)	6 (29%)	0 (0%)

23) 中村 清吾、他：原発乳癌に対する FEC followed by docetaxel 100 mg/m² 併用療法による術前化学療法の検討 - JBCRG02 - : 乳癌の臨床 2008;23:111-7.

JBCRG (Japan Breast Cancer Research Group) は、原発乳癌に対する FEC を 4 サイクル投与した後 Docetaxel 100 mg/m² を投与し有効性と安全性を評価する多施設前向き試験を行った。50 例の患者が登録され、主要評価項目である pCR は 27 %であった。pCR と near pCR を含めた Quasi-pCR は 31 %であった。Overall clinical response は 67 %であった。84 %の患者が 8 サイクルの投与を完了し、そのうち 52 %の患者は減量することなく完了した。本試験の中間解析にて Docetaxel 100mg/m² の筋肉痛・関節痛により 6 例が減量、1 例が中止例していたことが判明し、これらに対して鎮痛剤などの支持療法を早期に使用することによりド

セタキセルの減量や中止例がなくなったと報告した。ドセタキセル投与中の主な有害事象は、下痢、好中球減少、浮腫、筋肉痛、関節痛であり対応可能であった。これらの結果から、本併用療法は、原発乳癌に有効であり、日本人患者において適切な支持療法により安全に投与できることを示した。Docetaxel 100mg/m² 投与中に筋肉痛・関節痛により減量する症例が 6 例あり、1 例は投与中止に至った。死亡に至った事象については示されていない。CTCAE Grade 3-4 を含む有害事象を以下に示す。

表 27 有害事象

	E101 (n=38)				Docetaxel (n=47)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血液毒性								
白血球減少	3	8	12	6	5	11	12	3
好中球減少	0	12	19	3	6	23	7	15
血小板減少	1	2	1	2	1	7	1	3
ヘモグロビン減少	0	0	23	3	0	0	23	4
赤血球減少	0	0	2	4	0	6	9	0
ASPT	0	0	27	2	0	0	15	32
ALT	0	0	10	3	0	0	12	26
AST/ALT	0	0	1	1	0	0	0	0
非血液毒性								
吐瀉	0	0	17	7	0	0	34	24
悪心	3	4	44	6	1	2	20	42
嘔吐	3	0	29	3	0	0	4	11
食欲不振	1	3	23	11	1	3	11	10
体重減少	0	0	23	11	0	0	24	22
口内炎	0	0	24	6	0	0	24	40
便秘	4	0	22	6	1	0	15	34
下痢	0	0	17	3	3	0	15	32
皮膚炎	0	0	11	1	0	0	4	0
関節痛	0	0	1	12	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	12	0	0	0	0
浮腫	0	0	3	11	0	0	2	4
アレルギー	0	0	4	0	0	0	4	0
神経障害(知覚性)	0	0	0	15	0	0	11	24
神経障害(運動性)	0	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	11	20	1	2	12	6
喉内炎	0	0	0	10	0	11	26	16
胃腸炎	0	0	3	0	0	16	27	12
皮膚の乾燥	0	0	26	12	0	0	11	12
皮膚硬化	0	0	1	2	0	0	0	17
貧血	0	0	0	0	0	0	3	15
体重増加	0	0	3	0	0	0	0	17
体重減少	0	0	0	0	0	0	2	4
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

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

PubMed research (2024 年 10 月 25 日) において Docetaxel、Breast Cancer を含む、Meta-analysis 或いは Systematic Review は 91 件ヒットする。要望書に記載されている代表的な 4 件を記載する。

24) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) . Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomized trials. *Lancet* 2019;393:1440-52.

早期乳癌患者に対して、用量増強化学療法（高用量、投与間隔が短い：2 週間/サイクル）と標準化学療法（3 週間/サイクル）のメタアナリシス、及びアントラサイクリン系化学療法とタキサン系化学療法の同時併用と逐次投与のメタアナリシスを実施した。個別の評価データが利用可能な 26 試験を解析対象として 37,298 症例の早期乳癌患者が解析された。10 年の乳癌再発率は用量増強化学療法で有意に低下（10-year recurrence risk 28.0% vs 31.4%; RR: 0.86, 95% CI: 0.82-0.89; $p < 0.0001$ ）しており、10 年の乳癌による死亡率（18.9% vs 21.3%; RR: 0.87, 95% CI: 0.83-0.92; $p < 0.0001$ ）、および全死因死亡率（22.1% vs 24.8%; RR: 0.87, 95% CI: 0.83-0.91; $p < 0.0001$ ）も同様に低下していた。このうち、同じ化学療法の投与間隔が 2 週のものとは 3 週の間隔を比較した試験は 7 試験（10,004 例）あり、再発率は 2 週の治療の方が低かった（10-year risk 24.0% vs 28.3%; RR: 0.83, 95% CI: 0.76-0.91; $p < 0.0001$ ）。また、逐次治療と同時併用の比較は 6 試験（11,028 例）あり、再発率は逐次治療の方が低下した（28.1% vs 31.3%; RR: 0.87, 95% CI: 0.80-0.94; $p = 0.0006$ ）。これらの試験で docetaxel は 75 - 100 mg/m² の用量で使用されており、単独投与時は概ね 100 mg/m² であった。

25) Fujii T et al. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1:1311-8.

早期乳癌患者の代表的な術後補助化学療法をネットワークメタアナリシスした。2015 年以前に公表された文献のうち以下の化学療法を 2 つ以上比較した 24 試験を選定し解析をした：no adjuvant chemotherapy; sequential anthracycline-cyclophosphamide and taxane (AC-T) ; concurrent anthracycline-cyclophosphamide and taxane (ACT) ; anthracycline cyclophosphamide without taxane (AC) ; docetaxel and cyclophosphamide (TC) ; cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) ; and platinum-containing regimens。結果として、TC と platinum-containing regimens は全生存率で AC-T と同程度であり（TC hazard ratio [HR]: 0.93; 95% CI: 0.62-1.40; and platinum HR: 0.93; 95% CI: 0.66-1.31）、CMF 或いは AC は sequential AC-T より全生存率が悪かった（CMF HR: 1.56; 95% CI: 1.32-1.85; and AC HR: 1.22; 95% CI: 1.10-1.37）。Platinum-containing regimens は AC-T より毒性がきつく、TC と sequential AC-T は同程度の毒性であった。このことから、著者は術後補助化学療法としては AC-T が最も有効であろうと結論している。これらの試験で docetaxel 単独投与時は 100 mg/m² であった。

26) Ghersi D, et al. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015 (6) .

転移性乳癌患者にタキサン有無の化学療法の効果（他剤との併用あり）について 28 試験を精査し、全生存等の効果を精査した。タキサンとしては 13 試験で paclitaxel、14 試験で docetaxel が使われ、1 試験は治験責任医師に選択が任されていた。全生存率（HR: 0.93, 95% confidence interval (CI) : 0.88 to 0.99, $P = 0.002$, deaths = 4477）と無増悪期間（HR: 0.92, 95% CI: 0.87 to 0.97, $P = 0.002$ ）は、タキサンが含まれる化学療法を用いた方が好ましい結果が得ら

れている。一次治療に限定すると、全生存率 (HR: 0.93, 95% CI: 0.87 to 0.99, $P = 0.03$) は有意差を示すが無増悪期間 (HR: 0.96, 95% CI: 0.90 to 1.02, $P = 0.22$) では有意差を示さなかった。腫瘍反応率はタキサンを含む治療が優っていた (RR: 1.20, 95% CI: 1.14 to 1.27, $P < 0.00001$)。有害事象としては、神経毒性 (RR: 4.84, 95% CI: 3.18 to 7.35, $P < 0.00001$, 24 studies) と脱毛 (RR: 2.37, 95% CI: 1.45 to 3.87, $P = 0.0006$, 11 studies) が顕著に増加していたが、嘔吐や悪心はタキサンを含まない治療よりも発生頻度が低い (RR: 0.62, 95% CI: 0.46 to 0.83, $P = 0.001$, 26 studies) 傾向があった。著者達は、評価した試験ごとのばらつきはあるものの、全生存率、無増悪期間、腫瘍反応率でタキサンを含む治療は優れていると結論している。これらの試験で docetaxel 単独投与時は 100 mg/m^2 であった。

27) Zaheed M, et al. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 2. Art. No.: CD012873.

早期乳癌ではアントラサイクリンとタキサン系制がん剤が術前あるいは術後化学療法として頻用されるが、この順番について評価したシステマティックレビューである。評価指標についてデータが開示されている 5 試験で 1415 例の術前補助化学療法の報告、4 試験で 280 例の術後補助化学療法の報告を対象に、生存期間、無再発期間、治療完遂率、治療の副作用を比較した。何れの評価項目についても差が認められなかったことから、著者は現在の治療方針を変更する必要はないと結論している。これらの試験で docetaxel 単独投与時は 100 mg/m^2 であった。

28) Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. Semin Oncol 1999;26:1-6.

本試験は、アントラサイクリン系薬剤治療歴を有する転移性乳がん患者を対象に、単剤ドセタキセル (Taxotere) の有効性および安全性を検討したランダム化第Ⅲ相試験 (複数試験の総括) である。計 800 例以上の患者が組み入れられ、いずれもアントラサイクリン系薬剤治療歴を有していた。主要な 3 試験では、ドセタキセル (100 mg/m^2 、3 週毎、1 時間点滴) 単剤投与群と、以下の併用化学療法レジメンとを比較した。Nabholtz らは、単剤ドセタキセルと、従来確立されていた二次治療レジメンであるミトマイシン C 12 mg/m^2 (6 週ごと) + ビンブラスチン 6 mg/m^2 (3 週ごと) (MV) との比較結果を報告しました。Sjöström らは、単剤ドセタキセルと、メトトレキサート 200 mg/m^2 + 5-FU 600 mg/m^2 (MF) を 3 週ごとの 1 日目と 8 日目に投与する併用療法との比較試験を実施した。病勢進行時には他方の治療へのクロスオーバーが推奨された。Bonneterre らは、単剤ドセタキセルと、5-FU 750 mg/m^2 (1~5 日目持続投与) + ビノレルビン 25 mg/m^2 (1 日目・5 日目) (NAF) との第Ⅲ相比較試験を実施した。また、別試験においてはドセタキセル単剤 100 mg/m^2 とドキソルビシン単剤 75 mg/m^2 を 3 週間ごとに投与する比較試験が実施された。主要評価項目は全奏効率および無増悪生存期間、全生存期間とした。

単剤ドセタキセル (100 mg/m^2) 群 vs MV 併用群において、単剤ドセタキセル群は全奏効率 30% と、MV 群 (12%) に比べて有意に高く ($P=0.001$)、病勢進行までの期間も有

意に延長した（中央値 19 週 vs 11 週、 $P=0.001$ ）。全生存期間中央値も単剤ドセタキセル群で有意に延長した（11.4 ヶ月 vs 8.7 ヶ月、 $P=0.001$ ）。

単剤ドセタキセル（100mg/m²）群 vs MF 併用群において、単剤ドセタキセル群の全奏効率は 42%であり、MF 群（21%）に対して有意に高かった。無増悪生存期間中央値は 27 週で、MF 群（13 週）を上回った。

単剤ドセタキセル（100mg/m²）群 vs NAF 併用群において、全奏効率は単剤ドセタキセル群で 43%、NAF 群で 39%、無増悪生存期間中央値はそれぞれ 6.5 ヶ月、5.1 ヶ月であった。全生存期間中央値は 19.1 ヶ月（単剤ドセタキセル） vs 13.9 ヶ月（NAF）であったが、症例数が少なく統計学的有意差は認められなかった。

また、単剤ドセタキセル 100mg/m²と単剤ドキソルビン 75mg/m²を比較した第Ⅲ相試験では、全奏効率がドセタキセル群で 48%、ドキソルビン群で 33%と、ドセタキセル群で有意に高かった（ $P=0.008$ ）。特に予後不良因子（肝転移、臓器多発）を有する患者サブグループでも、ドセタキセル群の優位性が認められた。

投与中止に至った事象について具体的内容や割合は示されていない。

単剤ドセタキセルと、5-FU 750mg/m²（1～5 日目持続投与）＋ビンOREルビン 25mg/m²（1 日目・5 日目）（NAF）との第Ⅲ相比較試験において、NAF 群において 5 例の有害事象による死亡が報告されたが、ドセタキセル群では有害事象による死亡は認められなかった。

Grade 3-4 の有害事象を以下に示す。

Table 1 Adverse event (Grade 3-4)

Adverse Event	Docetaxel + MV ^a		Docetaxel + MF ^b		Docetaxel + NAF ^c	
	Docetaxel	MV	Docetaxel	MF	Docetaxel	NAF
No. of patients	200	198	148	129	84	88
Hematologic (%)						
Neutropenia	93	43	77	14	83	67
Feverile neutropenia	9	1	NR	NR	13	21
Infection (grade 3/4)	11	1	36	6	23	44
Thrombocytopenia	4	12	3	4	1	10
Anemia	NR	NR	2	3	0	0
Nonhematologic (%)						
Nausea/vomiting	43	2	6	11	5	4
Stomatitis	9	0.5	9	5	5	40
Diarrhea	7.5	0	10	30	7	1
Asthenia	16	6	13	9	13	9
Pain (recession)	7.5	0	3	2	3.5	0
Skin toxicity	3.5	0	3	3	NR	NR
Nail toxicity	2.5	0	5	0	3.5	0

Abbreviation: NR, not reported.
^a Nabholz et al.¹
^b Sparano et al.²
^c Bonneton et al.³

(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>

Cancer: Principles & Practice of Oncology 12 th edition, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2022. ²⁹⁾

早期乳癌の臨床試験においてドセタキセル 100mg/m² (1 サイクル 21 日) の論文が記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 (改訂第 7 版): がん薬物療法専門医のために 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2024 年) ³⁰⁾

術後化学療法として AC 療法に引き続き、ドセタキセル 75mg/m² を 4 サイクル投与の記載されている。

2) がん診療レジデントマニュアル (第 9 版) (医学書院 2022 年) ³¹⁾

初期治療として AC 療法に引き続き、ドセタキセル 75–100mg/m² (1 サイクル 21 日) での推奨が記載されている。転移再発治療として、ドセタキセル 60–100mg/m² (1 サイクル 21 日) での推奨が記載されている。

(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>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 5.2024 October 15, 2024⁵⁾

周術期の化学療法として、AC 療法に引き続き、ドセタキセル 100mg/m² (1 サイクル 21 日) を 4 サイクル投与の推奨が記載されている。転移再発治療として、ドセタキセル 60–100mg/m² (1 サイクル 21 日) での推奨が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

乳がん診療ガイドライン 治療編 2022 年度版 ³²⁾

初期治療としてドセタキセル 75–100mg/m² (1 サイクル 21 日) での推奨が記載されている。転移再発治療として、ドセタキセル 60–70mg/m² (1 サイクル 21 日) での推奨が記載されている。

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

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

(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

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

「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」の項に記載のとおり、海外で実施された転移性乳癌及び早期乳癌を対象とした第Ⅲ相試験では、総じて乳癌に対する本剤の 100mg/m² の有効性が示されている。海外で実施された転移性乳癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、ドセタキセル 100 mg/m² が他のレジメンに対して全般的抗腫瘍効果が有意に改善し、全生存率及び無増悪期間が有意に改善を示している。早期乳癌を対象とした第Ⅲ相試験では、ドセタキセル 100mg/m² が他レジメンに対して主要評価項目である無病生存率を有意に改善することが検証されている。10 年間のフォローアップの結果でも、無病生存率は有意を維持していた。また、本邦において乳癌に対するドセタキセル 100mg/m² の臨床試験において薬物動態、有効性及び安全性が評価されている。薬物動態での国内外差がなく、本剤 100mg/m² は日本人でも忍容性が認められたこと、並びに有効性及び安全性が報告されている。以上、国内外の教科書やガイドラインでも同用量が推奨されていることを踏まえると、ドセタキセル 100mg/m² は、本邦において乳癌に対する治療の選択肢の一つとして位置付けられると考える。

(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

乳癌の本剤の 100mg/m² に対する用法・用量は、米国、英国、独国、仏国及び加国の 6 カ国で承認されており、安全性情報が蓄積されている。また、既報の代表的な論文における有害事象の発現状況は「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」の項に記載のとおりであり、国内外における新たな安全性上の懸念は認められていない。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記（1）及び（2）での有効性及び安全性の総合評価、欧米における要望内容に対する承認状況、欧米でのガイドラインの状況及び本邦での本剤の投与経験等から、本要望に関して公知申請を行うことは妥当と考える。

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

「(2) 用法・用量について」に記載

(2) 用法・用量について

海外で実施された転移性乳癌を対象とした第Ⅲ相試験では、ドセタキセル 100mg/m² が他レジメンに対して全生存期間を有意に改善することが検証されている。また、早期乳癌を対象とした第

III相試験では、ドセタキセル 100mg/m² が他レジメンに対して主要評価項目である無病生存期間を有意に改善することが検証されている。主としてこれらの試験成績をもとに、国内外の教科書やガイドラインにもドセタキセル 100mg/m² が推奨されている。本剤の乳癌に対する適応症は、米国、英国、独国、仏国、加国、豪州で取得しており、その最高用量は 100mg/m² が承認されている。また、本邦で乳癌に対するドセタキセル 100mg/m² の臨床試験が実施され、日本人の有効性及び安全性が報告されていること等を踏まえると、乳癌に対するドセタキセル 100mg/m² の有用性が期待できると考える。

(3) 上記 (1) 及び (2) 以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容（注意喚起等）の異同について

なし

2) 上記 1) 以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

本剤に対する非アジア人及びアジア人の安全性を比較した研究では、アジア人の方がグレード 3/4 の好中球減少症および発熱性好中球減少症の頻度が高いことが報告されている³³⁾。日本²⁰⁾及び中国で実施された本剤 100mg/m² を用いた乳癌に対する臨床試験³⁴⁾ では、G-CSF 製剤の予防投与が行われている。また、韓国で実施された、本剤 75mg/m² を用いた乳癌患者に対する術後補助療法の臨床試験では、G-CSF 予防投与により、好中球減少症の平均持続期間、入院リスク及び平均総入院費用が有意に減少したことが報告されている³⁵⁾。

以上から、本剤の乳癌に対する 100mg/m² の投与の際、骨髄抑制の事象に対する支持療法として、各サイクルでの G-CSF の予防投与を考慮する必要があると考える（添付文書 使用上の注意 8.重要な基本的注意 8.1 項の下線部）。

<添付文書（抜粋）>

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な骨髄抑制が高頻度にかかるので、下記の点に留意すること。[1.、7.2、9.1.1、11.1.1、11.1.15 参照]

- ・投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- ・特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP 上昇、発熱等の有無を確認すること。
- ・本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

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

なし

(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 (Revised: 01/2023)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020449s086lbl.pdf
- 2) 欧州添付文書 (Last updated: 31/07/2024) (英国、独国、仏国)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_en.pdf
- 3) 加国添付文書 (revised :June 15, 2020) https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00056863.PDF
- 4) 豪州添付文書 (24 September 2024)
<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2017-PI-01159-1>
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 5.2024 October 15, 2024
- 6) Chan S, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:2341-54.
- 7) Nabholz JM, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. J Clin Oncol 1999;17:1413-24.
- 8) Harvey V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:4963-70.
- 9) Jones SE, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:5542-51.
- 10) Marty 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 first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005;23:4265-74.
- 11) Swain SM, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast

- cancer (CLEOPATRA) : end-of-study results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:519-30.
- 12) Von Minckwitz G et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676-85.
 - 13) Sparano JA, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 2353 - 60.
 - 14) Eiermann W,et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3877-84.
 - 15) Slamon D, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.
 - 16) Gianni L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32
 - 17) Untch M, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28:2024-31.
 - 18) Von Minckwitz G, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:299-309.
 - 19) Nitz U et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:799-808.
 - 20) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-20.
 - 21) Hirata T, et al. A Multicenter Study of Docetaxel at a Dose of 100 mg/m² in Japanese Patients with Advanced or Recurrent Breast Cancer. *Intern Med* 2020;60: 1183-90.
 - 22) 阿部 元、他 : 乳癌術後補助化学療法としての FEC100 Followed by Docetaxel 100 の認容性の検討: *JPn J Cancer Chemother* 2010;37:1483-87.
 - 23) 中村 清吾、他 : 原発乳癌に対する FEC followed by docetaxel 100 mg / m² 併用療法による術前化学療法の検討 - JBCRG02 - : 乳癌の臨床 2008;23:111-7.
 - 24) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) . Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomized trials. *Lancet* 2019;393:1440-52.
 - 25) Fujii T, et al. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1:1311-18.
 - 26) Gherzi D,et al. Taxanecontaining regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst*

Rev 2015;2015 (6) .

- 27) Zaheed M, et al. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 2. Art. No.: CD012873.
- 28) Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. Semin Oncol 1999;26:1-6.
- 29) Cancer: Principles & Practice of Oncology 12 th edition, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2022.
- 30) 新臨床腫瘍学 (改訂第 7 版) : がん薬物療法専門医のために 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2024 年)
- 31) がん診療レジデントマニュアル (第 9 版) (医学書院 2022 年)
- 32) 日本乳癌学会.乳がん診療ガイドライン 治療編 2022 年度版
https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/y_index/app1/
- 33) Yano R,et al. Pharmacoefficacy of docetaxel-induced severe neutropenia: integrated analysis of published phase II and III trials. Int J Clin Oncol 2013;18: 96-104.
- 34) Wu J, et al. Neoadjuvant pyrotinib, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive breast cancer (PHEDRA): a double-blind, randomized phase 3 trial. BMC Med 2022;20:498.
- 35) Ye Won Jeon et al. Clinical Impact of Primary Prophylactic Pegfilgrastim in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Docetaxel-Doxorubicin-Cyclophosphamide Chemotherapy. J Breast Cancer 2020;23:521-32
- 36) 第 60 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (令和 6 年 9 月 27 日) 参考資料

第 60 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 6 年 9 月 27 日）資料 3-4（抄）

要望番号	IV-159	要 望 者 名	一般社団法人 日本乳癌学会
要望された医薬品	一 般 名	ドセタキセル水和物	
	会 社 名	サノフィ株式会社	
要 望 内 容	効能・効果	乳癌	
	用法・用量	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして 60 mg/m ² （体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は 100 mg/m ² とする。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ア 〔特記事項〕 乳癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」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 ウ 〔特記事項〕 ドセタキセル水和物（以下、「ドセタキセル」）は、欧米等において、乳癌に対する単独投与又は併用投与時に1回最高用量として 100 mg/m ² で承認されている。また、海外診療ガイドライン及び海外における教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績から、乳癌に対するドセタキセルの単独投与又は併用投与時の1回最高用量としての 100 mg/m ² 投与は、欧米等において標準的治療の一つに位置付けられていると考えられ、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、「ウ」に該当すると判断した。	
備 考			