

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 トラスツズマブ（遺伝子組換え）
 HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法

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	HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法
	用法・用量	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。
	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等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 位と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 位であったり。

乳癌に対する治療は、その病期や患者背景等に応じて選択されるが、手術可能乳癌に対する治療としては、一般的に局所療法である手術療法及び放射線療法に加えて、微小転移の根絶を目指した全身療法（化学療法及び内分泌療法）を組み合わせた集学的治療が実施される。全身療法は、患者背景と腫瘍の特性に基づいて有用とされる治療レジメンが選択される。し

かしながら、こうした治療を実施したとしても、依然としてその再発率は高いと言わざるを得ない。

(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。

術前補助化学療法は、術後補助化学療法と同様にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤やタキサン系抗悪性腫瘍剤を組み合わせた治療レジメンが汎用されているが、HER2 陽性の手術可能乳癌に対しては 2005 年以降にトラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の術前及び術後補助化学療法の有用性を示唆する臨床試験成績²⁻⁷⁾が示され、本邦でも本薬を用いた術前補助化学療法について医師主導治験として実施された結果が 2009 年の ASCO において発表されている⁸⁾。また、国際的な臨床ガイドライン^{9、10)}で HER2 陽性の術前補助化学療法における本薬を含めた治療レジメンの使用が推奨されている。

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 patients who have received one or more chemotherapy regimens for metastatic disease. <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</p>

	metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma, who have not received prior treatment for metastatic disease.
用法・用量	<p>2.1 Recommended Doses and Schedules</p> <p>Do not administer as an intravenous push or bolus. Do not mix Herceptin with other drugs.</p> <p><i>Adjuvant Treatment, Breast Cancer:</i></p> <p>Administer according to one of the following doses and schedules for a total of 52 weeks of Herceptin therapy:</p> <p>During and following paclitaxel, docetaxel, or docetaxel/carboplatin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initial dose of 4 mg/kg as an intravenous infusion over 90 minutes then at 2 mg/kg as an intravenous infusion over 30 minutes weekly during chemotherapy for the first 12 weeks (paclitaxel or docetaxel) or 18 weeks (docetaxel/carboplatin). • One week following the last weekly dose of Herceptin, administer Herceptin at 6 mg/kg as an intravenous infusion over 30-90 minutes every three weeks. <p>As a single agent within three weeks following completion of multi-modality, anthracycline-based chemotherapy regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initial dose at 8 mg/kg as an intravenous infusion over 90 minutes • Subsequent doses at 6 mg/kg as an intravenous infusion over 30-90 minutes every three weeks. <p>[see Dose Modifications (2.2)]</p> <p><i>Metastatic Treatment, Breast Cancer:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administer Herceptin, alone or in combination with paclitaxel, at an initial dose of 4 mg/kg as a 90 minute intravenous infusion followed by subsequent once weekly doses of 2 mg/kg as 30 minute intravenous infusions until disease progression. <p><i>Metastatic Gastric Cancer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administer Herceptin at an initial dose of 8 mg/kg as a 90 minute intravenous infusion followed by subsequent doses of 6 mg/kg as an intravenous infusion over 30-90 minutes every three weeks until disease progression [see Dose Modifications (2.2)]. <p>2.2 Dose Modifications</p> <p><i>Infusion Reactions</i></p> <p>[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decrease the rate of infusion for mild or moderate infusion reactions • Interrupt the infusion in patients with dyspnea or clinically significant

hypotension

- Discontinue Herceptin for severe or life-threatening infusion reactions.

Cardiomyopathy

[see *Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)*]

Assess left ventricular ejection fraction (LVEF) prior to initiation of Herceptin and at regular intervals during treatment. Withhold Herceptin dosing for at least 4 weeks for either of the following:

- $\geq 16\%$ absolute decrease in LVEF from pre-treatment values
- LVEF below institutional limits of normal and $\geq 10\%$ absolute decrease in LVEF from pretreatment values.

Herceptin may be resumed if, within 4–8 weeks, the LVEF returns to normal limits and the absolute decrease from baseline is $\leq 15\%$.

Permanently discontinue Herceptin for a persistent (> 8 weeks) LVEF decline or for suspension of Herceptin dosing on more than 3 occasions for cardiomyopathy.

2.3 Preparation for Administration

Reconstitution

Reconstitute each 440 mg vial of Herceptin with 20 mL of Bacteriostatic Water for Injection (BWFI), USP, containing 1.1% benzyl alcohol as a preservative to yield a multi-dose solution containing 21 mg/mL trastuzumab. In patients with known hypersensitivity to benzyl alcohol, reconstitute with 20 mL of Sterile Water for Injection (SWFI) without preservative to yield a single use solution.

Use appropriate aseptic technique when performing the following reconstitution steps:

- Using a sterile syringe, slowly inject the 20 mL of diluent into the vial containing the lyophilized cake of Herceptin. The stream of diluent should be directed into the lyophilized cake.
- Swirl the vial gently to aid reconstitution. **DO NOT SHAKE.**
- Slight foaming of the product may be present upon reconstitution. Allow the vial to stand undisturbed for approximately 5 minutes.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Inspect visually for particulates and discoloration. The solution should be free of visible particulates, clear to slightly opalescent and colorless to pale yellow.

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Store reconstituted Herceptin at 2-8°C</u>; discard unused Herceptin after 28 days. <u>If Herceptin is reconstituted with SWFI</u> without preservative, use immediately and discard any unused portion. <p><i>Dilution</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Determine the dose (mg) of Herceptin [<i>see Dosage and Administration (2.1)</i>]. Calculate the volume of the 21 mg/mL reconstituted Herceptin solution needed, withdraw this amount from the vial and add it to an infusion bag containing 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. DO NOT USE DEXTROSE (5%) SOLUTION. • Gently invert the bag to mix the solution.
承認年月（または米国における開発の有無）	HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法については、承認されていない。 〔開発を行っていない〕（2010年11月22日現在）
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p><u>Breast Cancer</u></p> <p><u>Metastatic Breast Cancer (MBC)</u></p> <p>Herceptin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive metastatic breast cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. - 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. - in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease. - 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><u>Early Breast Cancer (EBC)</u></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><u>Metastatic Gastric Cancer (MGC)</u></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 gastro-esophageal 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>4.2 Posology and method of administration</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>Three-weekly schedule</i></p> <p>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.</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</p>

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 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

	<p>Herceptin is not recommended for use in children below 18 years of age due to insufficient data on safety and efficacy.</p> <p><i>Method of administration</i></p> <p>Herceptin loading dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. Do not administer as an intravenous push or bolus. Herceptin intravenous infusion should be administered by a health-care 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>
承認年月（または英国における開発の有無）	HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法については、承認されていない。 〔開発中〕（2010年11月22日現在）
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	

(2) 欧米4カ国の公的医療保険制度の適用状況について

1) 米国	
公的医療保険制度における記載内容	<p>[NCCN Drugs & Biologics Compendium] ¹⁾</p> <p>【一般名】 Agent: Trastuzumab</p> <p>【製剤名】 Brand Name(s): Herceptin®</p> <p>【剤形】 Route(s): IV</p> <p>【効能・効果】 Indication: Breast Cancer - Invasive</p> <p>Recommended Use: Preoperative chemotherapy in combination with paclitaxel followed in combination with FEC/CEF regimen (fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide), for patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive stage IIA, IIB, or T3, N1, M0 disease (ductal, lobular, mixed type, or metaplastic histologies) that is node-positive or node-negative and 1.0 cm or greater, who desire breast preservation and fulfill criteria for breast-conserving surgery except for tumor size, or for patients with locally advanced disease (stage IIIA, IIIB, or IIIC, including inflammatory breast cancer)</p> <p>【用法・用量】 記載なし</p>
備考	
2) 英国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	
3) 独国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	
4) 仏国	
公的医療保険制度における記載内容	なし

おける記載内容	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

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。代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

【海外報告】

1) Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 3676-85⁵⁾

HER2 陽性乳癌患者を対象に、化学療法に本薬を併用した際の術前補助化学療法としての有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験が実施された。

用法・用量は、化学療法群では、パクリタキセル (225mg/m² の 3 週間 1 回投与) を 4 サイクル実施後に FEC 療法 (フルオロウラシル 500mg/m²、エピルビシン 75mg/m² 及びシクロホスファミド 500mg/m² の併用投与) が 4 サイクル実施され、本薬併用群では化学療法群に併用で本薬 (初回 4 mg/kg、2 回目以降 2 mg/kg) の 1 週間 1 回投与が 24 週間行われた。

34 例の pCR が得られた時点で、本薬併用群の効果が確認されたことから、独立データモニタリング委員会の勧告に従い試験が中止された。

有効性について、主要評価項目である pCR 率は、化学療法群で 25% (4/16 例)、本薬併用群で 66.7% (12/18 例) であった (P = 0.05)。なお、全登録例 42 例の pCR 率は、化学療法群で 26.3% (5/19 例)、本薬併用群で 65.2% (15/23 例) であった (P = 0.016)。

安全性について、Grade 4 の好中球減少症が、化学療法群で 11/19 例 (57.9%)、本薬併用群で 21/23 例 (91.3%) に認められた。また、発熱性好中球減少症が、化学療法群で 8/19 例 (42.1%)、本薬併用群で 8/23 例 (34.8%) に認められた。減量は、化学療法群で 8/19 例 (42.1%)、本薬併用群で 13/23 例 (56.5%) で行われ、そのうち、好中球減少症による減量は化学療法群で 5/19 例 (26.3%)、本薬併用群で 10/23 例 (43.5%) であった。うっ血性心不全はいずれの群においても認められず、10 ポイント以上の左室駆出率 (LVEF) の低下は、化学療法群で 5/19 例 (26.3%)、本薬併用群で 7/23 例 (30.4%) に認められた。アレルギー反応は、化学療法群で 4/19 例 (21.1%)、本薬併用群で 4/23 例 (17.4%) に認められたが、治療は不要であった。また、両群とも有害事象による死亡は認められなかった。

2) Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res 2007; 13: 228-33⁶⁾

本報告は、前述 1) の試験の追加報告であり、有効性及び安全性の評価については、1) の各治療群の内容も含まれている。

1) の試験の早期中止後、1) と同様の対象患者 22 例に、本薬併用群と同一レジメンの投与が行われた（追加本薬併用群）。

有効性について、追加本薬併用群の pCR 率は 54.5% (12/22 例) であり、本薬併用群と追加本薬併用群を合わせた pCR 率は 60% (27/45 例) であった。再発は、化学療法群の 3 例に認められ（そのうち 1 例は死亡）、本薬併用群では認められなかった。化学療法群の 1 年無再発生存率 94.7%、3 年無再発生存率 85.3% に対し、本薬併用群と追加本薬併用群を合わせた 1 年及び 3 年無再発生存率は 100% と推定された（化学療法群及び本薬併用群の観察期間中央値は 36.1 カ月、追加本薬併用群の観察期間中央値は 16.3 カ月である。）。

安全性について、化学療法群の 1 例で LVEF が 35% に低下し、急性心筋梗塞が認められた。当該患者は、高血圧、糖尿病及び僧帽弁逆流を有していた。追加本薬併用群では、投与前の心電図で心房性不整脈及び左脚ブロックが認められた 1 例で、治療終了後、New York Heart Association (NYHA) 分類の評価により Grade 1 と判定された心機能障害が認められた。本薬併用群及び追加本薬併用群の合計 45 例において、臨床的なうっ血性心不全は認められず、心臓に関連した死亡は認められなかった。なお、死亡に至った有害事象に関する情報は記載されていない。

3) Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial) : a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010; 375: 377-84⁷⁾

局所進行性乳癌患者を対象に、化学療法に本薬を併用した際の術前補助化学療法としての有効性及び安全性を検討する無作為化比較第Ⅲ相試験（医師主導治験）が実施された。

用法・用量は、化学療法群は、ドキソルビシン (60mg/m²) 及びパクリタキセル (150mg/m²) の 3 週間 1 回投与を 3 サイクル実施後、パクリタキセル (175mg/m²) の 3 週間 1 回投与を 4 サイクル実施し、更にシクロホスファミド (600mg/m²)、メソトレキセート (40mg/m²) 及びフルオロウラシル (600mg/m²) の 1 及び 8 日目投与を 4 週間毎に 3 サイクル実施することとされた。また、本薬併用群は、これらの化学療法に本薬（初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg）を化学療法の投与間隔に合わせて 3 週間 1 回又は 4 週間 1 回の投与間隔で 10 サイクル併用することとされた。術後は、放射線療法に加えて、ホルモンレセプター陽性の患者にはタモキシフェン (20mg) が 5 年間連日投与された。また、本薬も放射線療法の開始前又は同時に、合計投与期間が 1 年間となるまで投与された。

なお、本試験では HER2 陰性の局所進行性乳癌患者も組み入れられ化学療法が投与されたが、主要目的は HER2 陽性患者における化学療法群と本薬併用群の比較であるため、以下の記載は HER2 陽性患者のデータに限定する。

有効性について、主要評価項目である無病生存期間について、HER2 陽性患者における 3 年無病生存率は、化学療法群で 56%、本薬併用群で 71%であり、本薬併用群で無病生存期間が有意に改善された（ハザード比 0.59、P = 0.013）。また、pCR 率はそれぞれ 22%（26/118 例）、43%（50/117 例）であった。

安全性について、有害事象は、化学療法群では 113 例全例（100%）で認められ、本薬併用群では 113/115 例（98%）で認められた。Grade 3 の LVEF の低下（うっ血性心不全、NYHA class III）は、本薬併用群でのみ 2/115 例（2%）に認められた。Grade 3/4 の有害事象は、化学療法群、本薬併用群でそれぞれ、発熱性好中球減少症が両群ともに 2 例（2%）、好中球減少症が 5 例（4%）、3 例（3%）、下痢及び胃炎が各 4 例（4%）、1 例（1%）、肺炎が 0 例（0%）、1 例（1%）、関節痛が 3 例（3%）、0 例（0%）、筋肉痛が両群ともに 1 例（1%）、末梢性ニューロパチーが 2 例（2%）、1 例（1%）に認められた。有害事象による投与中止は化学療法群の 2 例（注：有害事象の詳細は不明）、本薬併用群の 1 例に認められており、本薬併用群の 1 例は心臓関連事象によるものであった。なお、死亡に至った有害事象に関する情報は記載されていない。

4) A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2010; 122: 429-37
12)

局所浸潤性乳癌を対象に、本薬を含む術前補助化学療法の有効性及び安全性を検討する無作為化第 II 相比較試験が実施された。

用法・用量は、エピルビシン（75mg/m²）及びシクロホスファミド（750mg/m²）の 3 週間 1 回投与を 4 サイクル実施後、ドセタキセル（100mg/m²）の 3 週間 1 回投与を 4 サイクル実施し（以下、化学療法）、HER2 陽性患者のうち本薬併用群（ドセタキセルと併用）には本薬（初回 8mg/kg、2 回目以降 6mg/kg）が 3 週間 1 回投与された。なお、HER2 陰性患者のうちセレコキシブ併用群にはセレコキシブ（800mg/day）が投与されているが、今般の要望とは異なる検討結果のため、以下の記載は HER2 陽性患者のデータに限定する。

有効性について、主要評価項目の pCR 率は、化学療法のみ投与患者（化学療法群）で 19%（11/58 例）、本薬併用群で 26%（16/62 例）であった。

安全性について、主な有害事象として、化学療法群（58 例）、本薬併用群（62 例）でそれぞれ、Grade 3 の好中球減少症が 9 例（15.5%）、9 例（14.5%）、Grade 4 の好中球減少症が 19 例（32.8%）、28 例（45.2%）、Grade 3 の発熱性好中球減少症が 7 例（12.0%）、11 例（17.7%）、Grade 3 の皮膚及び爪が 0 例（0%）、2 例（3.2%）、Grade 4 の皮膚及び爪が 0 例（0%）、2 例（3.2%）に認められ、Grade 3/4 に集計された有害事象として、疲労が 2 例（3.4%）、0 例（0%）、粘膜炎症が 4 例（6.9%）、2 例（3.2%）に認められた。本薬併用群の 1 例で、LVEF の 50% 以下（45%）

までの低下が認められた。いずれの投与群においても有害事象による死亡や未知重篤な有害事象は認められなかった。

【国内報告】

本薬を術前補助化学療法として用いており、かつ投与レジメンの詳細が明確である報告は10報（症例報告、レトロスペクティブな検討を含む）あった。当該10報における術前補助化学療法のレジメンは以下のとおりであった。

- ・本薬（初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg）1 週間 1 回投与及びパクリタキセル 1 週間 1 回投与又は 3 週間 1 回投与、12 サイクル：8 報¹³⁻²⁰⁾
- ・本薬（初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg）1 週間 1 回投与及びドセタキセル 3 週間 1 回投与、4 サイクル：2 報^{21、22)}

それぞれのレジメンの試験について、代表例を以下に示す。

1) Neoadjuvant Weekly Paclitaxel with and without Trastuzumab in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Anticancer Research* 2009; 29: 517-24¹³⁾

進行又は転移性の乳癌患者を対象に、パクリタキセルの術前補助化学療法に本薬を併用した際の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、HER2 陰性の 32 例には、パクリタキセル 80mg/m² の 1 週間 1 回投与が 4 サイクル実施され、HER2 陽性の 17 例にはパクリタキセル 80mg/m² の 1 週間 1 回投与の 4 サイクルと併用で本薬初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg が 1 週間に 1 回計 16 回投与された。

HER2 陰性及び HER2 陽性で病理学的に無反応であった患者では、FEC 療法（5-FU 500mg/m²、エピルビシン 75mg/m² 及びシクロホスファミド 500mg/m² の 3 週間 1 回併用投与）が実施された。術後内分泌療法はホルモン受容体陽性腫瘍の患者に実施された。

有効性について、奏効率は、パクリタキセル群で 65.6%、本薬併用群で 94.1%であった。また、pCR は本薬併用群でのみ 5 例に認められた。

安全性について、間質性肺炎の疑いのため除外された症例が 1 例あったが（注：除外されたとの意図は不明瞭であるが、文献どおりの表記である。）、本症例は副腎皮質ホルモンで治療され、すぐに回復した。発現した有害事象は全て Grade 2 以下であり、貧血（パクリタキセル群 12 例、本薬併用群 8 例（以下、同順））、白血球減少症（15 例、7 例）、血小板減少症（0 例、1 例）、脱毛症（29 例、16 例）、末梢性ニューロパチー（16 例、9 例）、筋肉痛／関節痛（6 例、5 例）、悪心（12 例、7 例）、疲労（9 例、7 例）、発疹（6 例、2 例）、下痢（4 例、2 例）、便秘（7 例、3 例）、味覚変化（2 例、2 例）、食欲不振（0 例、2 例）、粘膜炎（0 例、1 例）、咽頭炎（0 例、2 例）、爪の変化（0 例、1 例）、潮紅（1 例、0 例）、過敏症（1 例、0 例）であった。

2) Phase II study of preoperative systemic treatment with the combination of docetaxel and

trastuzumab in patients with locally advanced HER-2-overexpressing breast cancer. *The Breast* 2010; 19: 370-6²¹⁾

局所進行性 HER2 陽性乳癌患者 (stage III B or III C) を対象に、術前補助化学療法としてドセタキセルと本薬を投与した際の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、本薬は初回 4mg/kg を、2 回目以降は 2mg/kg を 1 週間 1 回投与、ドセタキセルは 75mg/m² を 3 週間 1 回投与し、これを 1 サイクルとして術前に 4 サイクル実施された。

有効性について、主要評価項目である奏効率 68%、pCR 率は 22% であった。

安全性について、心毒性については症候性の心臓関連事象はなかった。Grade 3/4 の有害事象は白血球減少症 10 例 (40%)、好中球減少症 12 例 (48%)、発熱性好中球減少症 5 例 (20%)、悪心、食欲不振、疲労、間質性肺炎、脱水、消化管穿孔、及び低酸素症各 1 例 (4%) であった。投与中止に至った有害事象は、間質性肺炎の 1 例と脱水を伴う食欲不振の 1 例の計 2 例であった。間質性肺炎は保存的治療 (安静と酸素療法のみ) で回復した。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Incorporating trastuzumab into the neoadjuvant treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 77-80²³⁾

本研究では、2002～2004 年に公表された HER2 陽性の局所進行乳癌に対する本薬の術前補助化学療法の結果 (下表) が、Medline 検索及び ASCO と SABCS の両学会報告の要旨集から調査・レビューされた。その結果、いくつかの第 II 相試験と一つの第 III 相試験において、本薬を含む治療レジメンは忍容性があり、臨床的又は病理学的に高い奏効率を得られることが示されたとされている。また、長期予後及び安全性のデータは現時点で得られておらず、本薬を用いた術前補助化学療法の確立のために、良く計画された臨床試験の実施が必要とも記載されている。

本薬を含む術前補助化学療法の成績 (2002-2004 年)

報告者	患者数 (例)	補助化学療法レジメン		奏効率 (%)	pCR (%)
		術前	術後		
Hurley	34	DTX+CDDP+H	AC	報告なし	21
Burstein	40	PTX+H	AC	IHC3+ : 84 IHC2+ : 38	18
Harris	28	Vinorelbine+H	AC、 or AC+PTX	93	29
Schiffhauer	16	DTX+H	特定せず	60	25
Bines	33	DTX+H	特定せず	70	12
Van Pelt	22	DTX+H	AC+H	77	報告なし
Coudert	33	DTX+H	なし	73	41
Buzdar	19	PTX→FEC	なし	報告なし	23
	23	PTX+H→FEC+H	なし		65

FEC : フルオロウラシル + エピルピシン + シクロホスファミド、PTX : パクリタキセル、DTX : ドセタキセル、AC : ドキソルピシン + シクロホスファミド、CDDP : シスプラチン、H : 本薬

2) Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: Accumulating evidence of efficacy, synergy and safety. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 66: 31-41²⁴⁾

本研究では、2000～2006年に公表されたHER2陽性の局所進行乳癌に対する本薬の術前補助化学療法の結果（下表）が、PubMed検索及びASCO、SABCS、ESMOの学会報告の要旨集から調査・レビューされた。その結果、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験の23報、計585例において、本薬を含む治療レジメンにより臨床的又は病理学的に高い奏効率が得られ、良好な安全性プロファイルが示されたとされている。

本薬を含む術前補助化学療法の成績（2000-2006年）

報告者	患者数 (例)	補助化学療法レジメン		奏効率 (%)	pCR (%)
		術前	術後		
Steger	9	H + E + DTX			22
Wenzel	14	H + E + DTX			7
Carey	22	AC→PTX + H		32	22
Mehta	8	AC + GM-CSF→TCH			71
Untch	119	EC→PTX + H	H		37
Buzdar	19	PTX→FEC			23
	23	PTX + H→FEC + H			65
Buzdar	22	PTX + H→FEC + H			54.50
Burstein	40	PTX + H	AC	IHC3+:84 IHC2+:38	18
Schiffhauer	16	DTX + H		60	25
Bines	33	DTX + H		70	12
Van Pelt	22	DTX + H	AC + H	77	
Molucon	18	DTX + H		67	28
Limentani	31	H + DTX + Vinorelbine		84	*breast : 39 breast and axilla : 45
Jahanzeb	31	DTX + Vinorelbine + H		65	*breast : 45 breast and axilla : 39
Griggs	18	DTX + H	AC		33
Coudert	26	DTX + H			47
Lybaert	13	Capecitabine + DTX + H	FEC ± H		54
Fenton	18	Carboplatin + PTX + H			78
Chang	11	DTX + Carboplatin + H	DTX + Carboplatin + H		36.4
	11	DTX + Carboplatin	DTX + Carboplatin + H		9
Hurley	30	DTX + CDDP + H	AC		in breast : 23 breast and axilla : 13
Harris	28	Vinorelbine + H	AC、 or AC + PTX	93	29
Gennari	11	H			9
Torrise	30	H + Vinorelbine		73	10.7

E : エピルビシン、FEC : フルオロウラシル + エピルビシン + シクロホスファミド、PTX : パクリタキセル、DTX : ドセタキセル、TCH : パクリタキセル + カルボプラチン + 本薬、AC : ドキソルビシン + シクロホスファミド、CDDP : シスプラチン、H : 本薬

* : NSABP の基準

3) Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. Cancer 2010; 116: 2856-67 ²⁵⁾

本研究では、2002～2008年に公表されたHER2陽性の局所進行乳癌に対する本薬の術前補助化学療法の結果（下表）が、PubMed検索及び学会報告の要旨集から調査・レビューされた。その結果、いくつかの第Ⅱ相試験及び三つの第Ⅲ相試験において、本薬を含む治療レジメンにより臨床的又は病理学的に高い奏効率が得られ、一定の安全性が確認できていることが示されたとされている。また、更なる試験により、本薬を含む術前補助化学療法の臨床的有用性が確定するであろうとも記載されている。

本薬を含む術前補助化学療法（第Ⅲ相試験）の成績（2005-2008）

報告者	患者数 (例)	補助化学療法レジメン		奏効率 (%)	pCR (%)	
		術前	術後			
Buzdar	19	PTX→FEC	なし		26.3	
	23	PTX + H→FEC + H	なし		60	
Gianni	115	A + PTX→PTX + CMF	なし	77	23	
	113	A + PTX + H →PTX + CMF + H	H	89	43	
von Minckwitz	445	EC + H→DTX + H→X + H	H + Tamoxifen		31.7	
		EC + H→DTX + X + H				
		EC + H→DTX + H				
		EC→DTX →X	H + Tamoxifen			15.7
		EC→DTX + X				
EC→DTX						

A：ドキシゾルピシン、E：エピルピシン、FEC：フルオロウラシル + エピルピシン + シクロホスファミド、PTX：パクリタキセル、DTX：ドセタキセル、CMF：シクロホスファミド + メトトレキサート + フルオロウラシル、EC：エピルピシン + シクロホスファミド、X：カペシタビン、H：本薬

（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 8th edition, 2008 ²⁶⁾

海外第Ⅲ相試験成績（J Clin Oncol 2005; 23: 3676-85）、及びその追加試験成績（Clin Cancer Res 2007; 13: 228-33）が記載され（「5.（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」の項参照）、本薬を加えた術前化学療法を用いることで、手術可能なHER2陽性乳癌の乳房温存率を高めると考えられる、と記載されている。

2) 新臨床腫瘍学 改訂第2版（2009年、日本臨床腫瘍学会編）²⁷⁾

乳癌の治療法の項において、「HER2陽性乳癌に対する小規模なランダム化比較試験で、術前化学療法に本薬を加えることにより、本薬非併用群のpCR率26.3%に対し、併用群のpCR率は54.5%と有意に高まった。術前本薬の長期予後に関するデータは僅少であるが、少なくとも乳房温存率の向上には寄与すると考えられている。」と記載されている。

3) 米国臨床腫瘍学会（ASCO）2007エデュケーショナルブック ²⁸⁾

HER2陽性乳癌の術前補助化学療法において、本薬を含めた治療レジメンが推奨されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 乳癌診療ガイドライン（薬物療法）（2010年、日本乳癌学会編）²⁹⁾

クリニカルクエスチョン12の「(2) 術前治療でのトラスツズマブ」の項に、以下のとおり記載されている。

M. D. Anderson Cancer Center で HER2 陽性患者に対する術前化学療法に本薬を上乗せするランダム化第Ⅲ相比較試験が行われた。パクリタキセル 4 サイクル後に FEC4 サイクルを投与し、化学療法に本薬を併用する群と併用しない群について検討された。中間解析の段階で、本薬併用群で有意に病理学的完全奏効率（pCR 率；65.2% vs 26.3%、P = 0.016）が高かったため、試験は中止に至っているが、その後継続された試験外治療でも本薬併用により同等の pCR 率が得られている。ただし、FEC などのアンストラサイクリン系薬剤に本薬を加える場合、長期的な心機能の安全性については証明されていない。わが国で行われたランダム化第Ⅱ相比較試験でも、アンストラサイクリン後のタキサンに本薬を併用することにより、46.3%と高い pCR 率が得られている。

2) National Comprehensive Cancer Network（NCCN ガイドライン）Clinical Practice Guideline in Oncology/Breast Cancer V.3.2010⁹⁾

HER2 陽性乳癌における術前補助化学療法に対して本薬を含めた治療レジメンが推奨されている。

3) St. Gallen 国際コンセンサス会議 2009¹⁰⁾

「術前補助化学療法に関しては、主として乳房温存の可能性を高めるため適応の十分な根拠が示されていると考えられる。大多数のパネリストが、必要であれば術前補助化学療法にはタキサン系薬剤とアントラサイクリン系薬剤が含まれるべきであり、また、HER2 陽性乳癌では抗 HER2 療法が含まれるべきである。」との見解が示されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

本邦では、「HER2陽性乳癌における術前補助化学療法」に対して、企業による臨床試験は実施されていないが、医師主導治験として NCC-IDC-003試験が実施されており、以下に本試験の概略を示す。

1) NCC-IDC-003 試験⁸⁾

HER2 陽性乳癌に対して、本薬を含む術前補助化学療法レジメンの有効性を探索的に比較

検討する目的で実施された。

用法・用量は、CEF 療法（シクロホスファミド 500mg/m²/エピルビシン 100mg/m²/フルオロウラシル 500mg/m²）を 3 週間間隔で 4 サイクル投与した後、本薬について初回は 8mg/kg（体重）、2 回目以降は 6mg/kg が 3 週間間隔で計 4 回点滴静注された。本薬とパクリタキセルを併用した群（PTX-T 群）では本薬に加え、パクリタキセル 80mg/m² が 1 週間間隔で 12 週間、ドセタキセルを併用投与した群（DTX-T 群）では本薬に加え、ドセタキセル 75mg/m² が 3 週間間隔で 4 回点滴静注された。治療を完了した患者は後治療として手術療法及び適応の場合は放射線療法、内分泌療法を実施し、続いて術後本薬投与を実施した。

有効性について、主要評価項目である FAS 対象の pCR 率は PTX-T 群が 46.9%（23/49 例）、DTX-T 群が 44.7%（21/47 例）であり、pCR 率は PTX-T 群でわずかに高かったが、治療群間に 10%以上の差が認められなかったことから、群間差はないものと判断された。

安全性について、有害事象（医師記載用語に対し「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」（CTCAE）を用いた読み替えが行われた。）は、CEF 療法実施期間では両治療群とも 100%、PTX-T・DTX-T 期間では PTX-T 群で 91.8%（45/49 例）、DTX-T 群で 95.7%（45/47 例）に発現が認められた。PTX-T・DTX-T 期間で両治療群間の発現率に最も大きな差が認められた有害事象は、「神経障害：感覚性」（PTX-T 群：89.8%（44/49 例）、DTX-T 群：48.9%（23/47 例）（以下、同順））であり、次いで「白血球^{*1}」（61.2%（30/49 例）、21.3%（10/47 例））、「粘膜炎／口内炎（機能／症状）-選択：^{*2}」（18.4%（9/49 例）、55.3%（26/47 例））の順で両治療群間の差が大きかった。Grade 3 以上の有害事象は、CEF 療法実施期間で PTX-T 群で 49.0%（24/49 例）、DTX-T 群で 38.3%（18/47 例）、PTX-T・DTX-T 期間では、PTX-T 群で 12.2%（6/49 例）、DTX-T 群で 21.3%（10/47 例）に認められた。PTX-T・DTX-T 期間では Grade 3 以上の有害事象は、白血球^{*3}（6.1%（3/49 例）、17.0%（8/47 例））、好中球／顆粒球^{*4}（2.0%（1/49 例）、8.5%（4/47 例））、発熱性好中球減少（ANC<1.0×10⁹/L、発熱≥38.5°C）（0%（0 例）、6.48%（3/47 例））、神経障害：感覚性（4.1%（2/49 例）、0%（0 例））、ヘモグロビン^{*5}（0%（0 例）、2.1%（1/47 例））、リンパ球減少（0%（0 例）、2.1%（1/47 例））、左室収縮機能不全（2.0%（1/49 例）、0%（0 例））、浮腫（0%（0 例）、2.1%（1/47 例））、血糖値上昇（高血糖）（0%（0 例）、2.1%（1/47 例））であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全ての期間で PTX-T 群で 10.2%（5/49 例）、DTX-T 群で 8.5%（4/47 例）で認められた。CEF 療法実施期間での投与中止は、PTX-T 群で 3 例、DTX-T 群で 2 例に認められ、内訳は PTX-T 群では自殺による死亡、嘔吐及び悪心各 1 例、DTX-T 群では、2 例とも好中球／顆粒球^{*6}であった。

死亡例は、PTX-T 群の 1 例のみに認められ、CEF 療法 4 コース終了直後の PTX-T 療法開始予定日に自殺の報告があった。担当医師は、術前化学療法との因果関係は「関連が疑われる」と判定した。

本薬投与に関連すると考えられる有害事象（PTX-T・DTX-T 期間）である Infusion reaction で最も発現率が高かったのは、両治療群とも「悪寒戦慄」（PTX-T 群：14.3%（7/49 例）、DTX-T 群：21.3%（10/47 例））であり、全て Grade 1 であった。なお、これ以外の Infusion reaction

も全て Grade 1 又は 2 であった。また、心臓障害（CTCAE 大分類の「心臓全般」及び「不整脈」）の発現率は、PTX-T 群で 16.3%（8/49 例）、DTX-T 群で 17.0%（8/47 例）であり、重篤な有害事象は、PTX-T 群の左室収縮機能不全及び DTX-T 群の「上室性及び結節性不整脈-選択：*7」の各 1 例であった。

総括報告書に記載された CTCAE でコーディングされた事象を、企業が MedDRA v12.1 に読み替えたものを以下に示す。

*1 「白血球」（全 Grade）：「白血球数減少」（PTX-T 群：61.2%（30/49 例）、DTX-T 群：21.3%（10/47 例））

*2 「粘膜炎／口内炎（機能/症状）-選択：」（全 Grade）：

「口内炎」（16.3%（8/49 例）、51.1%（24/47 例））、「咽頭の炎症」（0%（0 例）、6.4%（3/47 例））、「扁桃炎」（0%（0 例）、2.1%（1/47 例））、及び「口唇炎」（2.0%（1/49 例）、2.1%（1/47 例））

*3 「白血球」（Grade 3 以上）：「白血球数減少」（6.1%（3/49 例）、17.0%（8/47 例））

*4 「好中球／顆粒球(ANC/AGC)」（Grade 3 以上）：「好中球数減少」（2.0%（1/49 例）、8.5%（4/47 例））

*5 「ヘモグロビン」（Grade 3 以上）：「ヘモグロビン減少」（0%（0 例）、2.1%（1/47 例））

*6 「好中球／顆粒球(ANC/AGC)」（投与中止に至った有害事象（CEF 療法実施期間））

：「好中球数減少」（0%（0 例）、4.3%（2/47 例））

*7 「上室性及び結節性不整脈-選択：」（重篤な有害事象）：「洞性頻脈」（0%（0 例）、2.1%（1/47 例））

2) 臨床使用実態について

本邦において、本薬は HER2陽性乳癌の術前補助化学療法として、パクリタキセル又はドセタキセルとの併用で1週間1回投与又は3週間1回投与の使用方法にて用いられていることが確認された（「5.（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」、本項の「1）NCC-IDC-003試験」の項参照）。したがって、本薬の HER2陽性乳癌の術前補助化学療法に対する使用実態はあると考える。

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 陽性乳癌に対する術前補助化学療法の海外における有効性の臨床成績

本薬の HER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法に対して、企業主導の海外臨床試験は実施されていないが、本薬の有効性及び安全性を検討した文献報告がされており、概略を以下に示す（詳細は、「5.（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」の項参照）。なお、本薬の投与方法は、①及び②の試験では1週間1回投与方法が、③及び④の試験は3週間1回投与方法が用いられている。

① パクリタキセル単剤投与後に FEC 療法を施行する化学療法群では 25%、化学療法群に本薬を併用した本薬併用群で 66.7%の pCR 率が得られた（本試験は 34 例の投与が終了した時点で、本薬併用群の有効性が確認されたとしてデータモニタリング委員会の勧告により試験が中止されており、当該 pCR 率は中止時点の結果である）（J Clin Oncol 2005; 23:

3676-85⁵⁾。

- ② ①の試験の早期中止後に、追加登録された本薬併用群の pCR 率は 54.5%であり、①の試験との合計症例での pCR 率は 60%であった (Clin Cancer Res 2007; 13: 228-33⁶⁾)。
- ③ HER2 陽性乳癌患者において (注: 本試験には HER2 陽性例以外にも登録されている。), 「ドキシソルビシン+パクリタキセル」 → 「パクリタキセル」 → 「シクロホスファミド+メソトレキセート+フルオロウラシル」の化学療法群で 22%、化学療法に本薬を併用した本薬併用群で 43%の pCR 率が得られた (NOAH 試験 ; Lancet 2010; 375: 377-84⁷⁾)。
- ④ HER2 陽性乳癌患者において (注: 本試験には HER2 陽性例以外にも登録されている。), 「エピルビシン+シクロホスファミド」 → 「ドセタキセル」の化学療法群で 19%、化学療法群に本薬を併用した本薬併用群で 26%の pCR 率が得られた (Breast Cancer Res Treat 2010; 122: 429-37¹²⁾)。

以上のとおり、本薬の HER2陽性乳癌の術前補助化学療法に対する有効性について、海外各試験の pCR 率から一定の有効性は認められると考える。なお、NOAH 試験では、本薬と併用される化学療法レジメンが通常本邦で用いられるレジメンとは異なることや術後にも一部の症例で本薬の投与が行われていること等、結果解釈に注意が必要な点があるものの、本薬併用で無病生存期間の延長効果が示されている。

2) HER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法の日本人における有効性の臨床成績

本薬の HER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法に対して、企業主導の国内臨床試験は実施されていない。一方、医師主導の国内治験 (NCC-IDC-003試験) で、HER2陽性手術可能乳癌を対象に、CEF 療法後の本薬の有効性についての検討が行われている。その結果、pCR 率は、本薬にパクリタキセルを併用投与する群で46.9%、ドセタキセルを併用投与する群で44.7%であった (詳細は、「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)。また、本薬の日本人患者に対する有効性が示唆されている国内臨床試験・研究の報告が複数されている (「5. (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」の項参照)。

以上より、日本人患者においても一定の有効性が認められると判断した。

なお、要望用法・用量は3週間1回投与であるが、本邦では、パクリタキセル又はドセタキセルとの併用で本薬は1週間1回投与又は3週間1回投与の用法にて用いられている (「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)。両投与法の有用性の差異等については明確でないものの、両投与法ともに使用実態があり、かつ一定の有効性が示されていることを考慮し、検討会議は、3週間1回投与のみならず1週間1回投与についても有効性はあると判断した。

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、上記の

国内外試験成績、及び教科書やガイドライン等の記載内容を踏まえ、本薬（1週間1回投与及び3週間1回投与）の HER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法としての有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

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

1) HER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法の海外における安全性の臨床成績

本薬の HER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法に対して、企業による海外臨床試験は実施されていないが、本薬の有効性及び安全性を検討した文献報告がされており、安全性の結果の概略を以下に示す（詳細は、「5.（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」の項参照）。なお、本薬の投与方法は、①及び②の試験では1週間1回投与方法が、③及び④の試験では3週間1回投与方法が用いられている。

- ① 本試験では、化学療法群及び本薬併用群で（以下、同順）、Grade 4 の好中球減少症が 57.9% 及び 91.3%に、発熱性好中球減少症が 42.1%及び 34.8%に認められた。薬剤の減量を必要とした好中球減少症は、化学療法群で 26.3%、本薬併用群で 43.5%に認められた。10 ポイント以上の LVEF の低下は、化学療法群で 26.3%、本薬併用群で 30.4%に認められたが、うっ血性心不全は両群とも認められなかった。また、両群とも有害事象による死亡は認められなかった（J Clin Oncol 2005; 23: 3676-85⁵⁾）。
- ② ①の試験のフォローアップの安全性に関する結果が示されている。化学療法群では急性心筋梗塞が 1 例に認められた。新たに症例を追加した本薬併用群（以下、追加本薬併用群）では治療終了後に NYHA Grade 1 の心機能障害が 1 例に認められた。しかし、本薬併用群及び追加本薬併用群において、うっ血性心不全は認められず、心臓に関連した死亡は認められなかった（Clin Cancer Res 2007; 13: 228-33⁶⁾）。
- ③ NOAH 試験では、化学療法群及び本薬併用群で（以下、同順）、Grade 3/4 の発熱性好中球減少症がともに 2%に、Grade 3/4 の好中球減少症が 4%及び 3%に認められた。Grade 3 の LVEF の低下（うっ血性心不全、NYHA class III）については、本薬併用群でのみ 2%認められた。その他の心関連イベント及び Grade 3/4 の有害事象の発現率に群間で大きな差は認められなかった（NOAH 試験 ; Lancet 2010; 375: 377-84⁷⁾）。
- ④ 本試験では、化学療法群及び本薬併用群で（以下、同順）、Grade 3 の好中球減少症が 15.5% 及び 14.5%に、Grade 3 の発熱性好中球減少症が 12.0%及び 17.7%に、Grade 4 の好中球減少症が 32.8%及び 45.2%に、認められた。本薬併用群でのみ LVEF が 50%以下まで低下した症例が 1 例に認められた。両群とも有害事象による死亡は認められなかった（Breast Cancer Res Treat 2010; 122: 429-37¹²⁾）。

2) HER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法の日本人における安全性の臨床成績

医師主導の国内治験（NCC-IDC-003試験⁸⁾）では、Grade 3以上の有害事象の発現率は本薬

とパクリタキセル併用群（PTX-T 群：49例）で12.2%、本薬とドセタキセル併用群（DTX-T 群：47例）で21.3%に認められた。本薬投与で infusion reaction に関連する有害事象で最も発現率が高かった事象は、両群とも悪寒戦慄（PTX-T 群：14.3%、DTX-T 群：21.3%）であったが、当該事象は全て Grade 1であり、これ以外の Infusion reaction 関連事象についても Grade 1 又は2であった。また、心障害の有害事象発現率としては、PTX-T 群で16.3%及び DTX-T 群で17.0%に認められていた。また、重篤な有害事象は、PTX-T 群では左室収縮機能不全が、DTX-T 群では上室性及び結節性不整脈が各1例に認められた。なお、本薬併用期間中に死亡例は認められなかった。

また、医師主導の国内治験（NCC-IDC-003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有害事象は、色素沈着、注射部位反応及び体重変動であった。これらの事象については、タキサン系薬剤の添付文書に副作用として既に記載されており、併用薬剤の影響が考えられることから、併用薬剤の添付文書も熟読した上で、本薬が適切に使用される場合には特段問題ないと考える。

本項1) ①～④に示した海外試験、及び医師主導の国内治験（NCC-IDC-003試験）で確認された有害事象の種類は、添付文書に記載されている副作用と同様と考えられ、乳癌における術後補助化学療法でも安全性プロファイルに大きな差はないと考える。なお、心障害については、既に本薬投与時に注意すべき有害事象として、添付文書の警告欄でも注意喚起がなされているが、上記の各試験において、本薬の併用により化学療法単独と比較して心障害の発現割合が高い傾向がみられるため、引き続き注意が必要な事象と考える。

以上より、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陽性乳癌の術前補助化学療法に対する本薬の併用については、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

国内外の報告より、HER2陽性乳癌における術前補助化学療法に対して、本薬は化学療法と併用した際に、一定の有用性が認められており、日本人患者においても本薬の有用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」、「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）。

なお、国内外の報告より、本薬は1週間1回投与又は3週間1回投与で用いられており、両投与法の有用性の差異等については不明であるものの、両投与法ともに使用実態があり、かつ一定の有効性が示されていると考える（「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）。

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、3週間1回投与及び1週間1回投与の両投与法において、本薬の HER2陽性乳癌の術前補助化学療法として

の有用性は、医学薬学上公知であるとするは可能と判断する。

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・効果については、以下の記載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。

【効能・効果】（下線部追加部分）

- HER2過剰発現が確認された転移性乳癌
- HER2過剰発現が確認された乳癌における術前又は術後補助化学療法
- HER 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>（下線部変更、取り消し線削除部分）

1. HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
2. HER2過剰発現が確認された乳癌の場合
~~—本剤による術前補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。~~
2. HER2過剰発現が確認された胃癌の場合
 - (1) 本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
 - (2) 接合部領域における原発部位、組織型等に関して【臨床成績】の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

【設定の妥当性について】

医師主導の国内治験（NCC-IDC-003 試験）や海外臨床試験より、本薬の HER2 陽性乳癌患者に対する有用性は認められると判断した（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。

したがって、現行の添付文書の<効能・効果に関連する使用上の注意>に記載されている「2. 本剤による術前補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない」は削除し、【効能・効果】に「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」の内容を追加することは妥当と考えるが、効能・効果の表記として、「乳癌」とすることも検討されるべきと考えており、この点については承認申請後に検討されることが望ましいと考える。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載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法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法にはB法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法にはA法又はB法を使用する。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】

国内外の報告において、HER2 陽性乳癌の術前補助化学療法に対する本薬の投与方法は 1 週間 1 回投与又は 3 週間 1 回投与であり、両投与方法について一定の有用性はあると検討会議は判断した（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。

なお、要望番号 197 では、「トラスツズマブの HER2 陽性転移性乳癌に対する本薬の B 法の用法・用量の追加」の要望があげられている。当該内容が設定された場合、今般の用法・用量追加に伴い、HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法でのみ A 法が設定されていない状況となる。しかし、当該内容について要望内容に含まれていないため術後補助療法は検討対象としていない。

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

本適応症に対して企業が実施した臨床試験はないものの、国内で実施された医師主導治験（NCC-IDC-003 試験）、海外で実施された臨床試験の報告において、本薬の HER2 陽性乳癌に対する術前補助化学療法の有用性が示唆されている。また、既承認の「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」及び「HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」において、本薬の 1 週間 1 回投与又は 3 週間 1 回投与は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。

以上から、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) Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
- 3) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
- 4) Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M, et al. Phase III Trial Comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the Adjuvant Treatment of HER2 positive Early Breast Cancer Patients: Second Interim Efficacy Analysis. Breast Cancer Res Treat 2006 Dec;100(Supple 1):52.
- 5) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005 Jun 1;23(16):3676-85.
- 6) Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res 2007 Jan 1;13(1):228-33.
- 7) Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010 Jan 30;375(9712):377-84.
- 8) Masuda N, Ando M, Aogi K, Ino H, Iwata H, Tokuda Y, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab for operable breast cancer with overexpression of

- HER2. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009 May 20, 2009;27(15S):565.
- 9) National comprehensive Cancer Network (NCCN) Breast cancer Guideline, Version 3. 2010.
 - 10) Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009 Aug;20(8):1319-29.
 - 11) NCCN Drugs & Biologics Compendium.
 - 12) Pierga JY, Delaloue S, Espie M, Brain E, Sigal-Zafrani B, Mathieu MC, et al. A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Jul;122(2):429-37.
 - 13) Horiguchi J, Oyama T, Koibuchi Y, Yokoe T, Takata D, Ikeda F, et al. Neoadjuvant Weekly Paclitaxel with and without Trastuzumab in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Anticancer Research* 2009;29:517-24.
 - 14) Tamura K, Shimizu C, Hojo T, Akashi-Tanaka S, Kinoshita T, Yonemori K, et al. FcγR2A and 3A polymorphisms predict clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic settings in patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2010 Nov
 - 15) Tanioka M, Shimizu C, Yonemori K, Yoshimura K, Tamura K, Kouno T et al. Predictors of recurrence in breast cancer patients with a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2010;103:297-302.
 - 16) Shimizu T, Hirano A, Watanabe O, Kinoshita J, Kimura K, Kamimura M et al. Successful neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin for an elderly patient with inflammatory breast cancer. *Anticancer Res* 2010;30:581-6.
 - 17) Rai Y, Sagara Y, Ooi Y, Sagara Y, Sagara Y, Baba S et al. Preoperative therapy using trastuzumab and weekly paclitaxel in a stage IIIB inoperable locally advanced HER2-positive breast cancer with complete pathologic response. *Jpn J Cancer Chemother* 2009 Mar;36(3):471-3.
 - 18) Shien T, Shimizu C, Seki K, Shibata T, Hojo T, Ando M et al. Comparison among different classification systems regarding the pathological response of preoperative chemotherapy in relation to the long-term outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:307-13.
 - 19) Shimizu C, Masuda N, Yoshimura K, Tsuda H, Mano M, Ando M, et al. Long-term outcome and pattern of relapse after neoadjuvant chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009 Aug;39(8):484-90.
 - 20) Yonemori K, Tsuta K, Shimizu C, Hatanaka Y, Hirakawa A, Ono M, et al. Immunohistochemical Expression of HER1, HER3, and HER4 in HER-2 Positive Breast Cancer Patients Treated With Trastuzumab-Containing Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Surgical Oncology* 2010;101:222-7.
 - 21) Sawaki M, Iwata H, Sato Y, Wada M, Toyama T, Sasaki E, et al. Phase II study of preoperative systemic treatment with the combination of docetaxel and trastuzumab in patients with locally

- advanced HER-2-overexpressing breast cancer. *The Breast* 2010;19:370-6.
- 22) Sano M, Tabei T, Suemasu K, Tanagita Y, Yamamoto N, Asaga T et al. Multicenter phase II trial of thrice-weekly docetaxel and weekly trastuzumab as preoperative chemotherapy in patients with HER2-overexpressing breast cancer – Japan East Cancer Center Breast Cancer Consortium (JECBC) 02 trial. *Jpn J Cancer Chemother* 2006 Oct;33(10):1411-5.
- 23) Montemurro F, Aglietta M. Incorporating trastuzumab into the neoadjuvant treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005 Apr;6(1):77-80.
- 24) Lazaridis G, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: Accumulating evidence of efficacy, synergy and safety. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 Apr;66(1):31-41.
- 25) Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2010 Jun 15;116(12):2856-67.
- 26) Pisters PWT, et al. De Vita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer : Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2008;p.1625.
- 27) 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学. 第2版. 南江堂 ; 2009;p.464-6.
- 28) Edward H. Romond. *AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY EDUCATIONAL BOOK*, 2007:85-9.
- 29) 日本乳癌学会／編. 乳癌診療ガイドライン 1 薬物療法. 2010年版. 金原出版株式会社 ; 2010;p.52-6.