

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-141
	成分名 (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 ハーセプチン注射用 150
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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との同時併用療法
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<p>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 <u>A 法*</u>または <u>B 法**</u>を使用する。</p> <p><u>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。</u></p> <p>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 4 mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>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。(要望内容は下線)</p> <p>*A 法：1 週間 1 回投与 (初回 4 mg/kg, 2 回目以降 2 mg/kg), **B 法:3 週間 1 回投与 (初回 8 mg/kg, 2 回目以降 6 mg/kg)</p>
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)

<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし (特記事項等) 効能・効果に対する要望「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との同時併用療法」については、2011年11月時点で承認された効能・効果が「HER2 過剰発現が確認された乳癌」であるため変更する必要ないと考える。今回の要望の対象は術後補助化学療法における用法・用量へのA法の追加となる。</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 以下の根拠により、適応疾病の重篤性についての該当性の判断基準の「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当する。 乳癌の発症リスクは、加齢並びに遺伝要因や食生活などの環境因子によって増大すると考えられているが、近年、早期診断法の進歩もあり、乳癌患者数は国内外で年々増加傾向にある。本邦における乳癌の年間罹患患者数は2005年には5万人を超え、女性における部位別の罹患数としては最も多くなっている。また、死亡者数についても増加傾向にあり、2009年には約1.2万人で、女性においては肺癌、胃癌、結腸癌、膵臓癌に次いで第5位であった¹⁾。この事実からも、乳癌は多岐にわたる診断・治療法の整備とともに標準的な診療体系の確立が急務である癌腫の一つであると判断される。 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ず、更</p>

なる有用性の高い薬剤開発が期待される一方で、既存の薬剤を組み合わせて、再発率を少しでも下げるような治療レジメンの検討が積極的に進められているのが現状である。また、乳癌における HER2 過剰発現（以下、「HER2 陽性」）は他の因子とは独立した予後不良因子と考えられており、ザンクトガレン国際コンセンサス会議²⁾では、HER2 陽性患者に対する術前・術後全身療法の重要性が支持されている。

以上のとおり、HER2 陽性の手術可能乳癌の重篤性は高いと判断される。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

以下の根拠により、医療上の有用性についての該当性の判断基準の「イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」及び「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当する。

HER2 陽性乳癌の治療薬であるトラスツズマブは、本邦では 2001 年 4 月に転移性乳癌の適応で承認され、2008 年 2 月に術後補助化学療法（トラスツズマブ単独投与）の適応が追加されている。転移性乳癌の承認用法・用量は 1 週間 1 回投与（初回導入量：4 mg/kg，維持用量：2 mg/kg）及び 3 週間 1 回投与（初回導入量：8 mg/kg，維持用量：6 mg/kg）であるのに対し、術後補助化学療法では 3 週間 1 回投与のみとなっている。

一方、欧米においては、術後補助化学療法の効能に対してトラスツズマブの 3 週間 1 回投与法に加え、大規模臨床試験の結果から他の抗悪性腫瘍剤との併用による 1 週間 1 回投与法の有用性が認められ承認を得ている。更に国際的な臨床ガイドライン（米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン³⁾、ザンクトガレン国際コンセンサス会議²⁾、等）及び国内の乳癌診療ガイドライン⁴⁾にもその有用性が記載されている。以上より、トラスツズマブの術後補助化学療法の用法・用量に他の抗悪性腫瘍剤との併用による 1 週間 1 回投与法を追加することにより、患者の状態に応じた

	治療が可能となり，より高い有効性を示すと考えられ，乳癌治療の成績の一層の向上に繋がると考えられる。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国 5)	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容と同じ。
	英国 6)	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容と同じ。
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容と同じ。
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容と同じ。
	加国	販売名（企業名）	
効能・効果			
用法・用量			
備考		日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容と同じ。	
豪国	販売名（企業名）		

	7)	<table border="1"> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容と同じ。</td> </tr> </table>	効能・効果		用法・用量		備考	日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容と同じ。
効能・効果								
用法・用量								
備考	日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容と同じ。							
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州							
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕							
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）						
	米国	ガイドライ ン名						
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)						
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)						
		ガイドライン の根拠論文						
		備考	日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容と同じ。					
	英国	ガイドライ ン名						
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)						
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)						
		ガイドライン の根拠論文						
		備考	日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容と同じ。					
	独国	ガイドライ ン名						
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)						
用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ								

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の 記載内容と同じ。
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の 記載内容と同じ。
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 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	日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の 記載内容と同じ。
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連	

	のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容と同じ。

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容を引用した上で、当該記載内容からの主要な追加・修正箇所に下線を付した。

<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>

ランダム化比較試験及び薬物動態試験の報告状況を調査するため、海外文献及び国内文献について、それぞれ以下の方法で文献検索を行った（検索実施日：2011年11月17日）

《無作為化比較試験》

1) 海外文献の検索（検索エンジン：PubMed）

術後補助化学療法として他の抗悪腫瘍剤とトラスツズマブの1週間1回投与法を同時併用したランダム化比較試験を検索するため、以下の条件を指定した。

- ・ 検索式: (Trastuzumab OR Herceptin) AND Adjuvant AND (cancer OR carcinoma)
- ・ 制限条件: Randomized Controlled Trial

42報が検索され、うち10報^{8-15,18,19)}が該当した。そのうち9報^{8-12,14,15,18,19)}を後述し、残る1報¹³⁾は現在実施中の臨床試験のデザインに関する論文（試験成績の記載はなし）であるため記載を省略した。その他の32報は、以下の理由から重要ではないと判断した。

- － 転移性乳癌や術前補助化学療法等の術後補助化学療法以外の論文
- － 3週間1回投与法に関する論文
- － トラスツズマブ以外の薬剤に関する論文
- － トラスツズマブがベースの薬剤として実施された比較試験の論文

2) 国内文献の検索（検索エンジン：医学中央雑誌刊行会のデータベース）
トラスツズマブの乳癌術後補助化学療法の比較試験を検索するため、以下の条件を指定した。

- ・ 検索式：(Trastuzumab/TH or トラスツズマブ/AL) or (Trastuzumab/TH or ハーセプチン/AL) and (術後期/TH or 術後/AL)
- ・ 研究デザイン：ランダム化比較試験，準ランダム化比較試験，比較研究
6報が検索されたが，後述する1報¹⁶⁾以外は，以下の理由から重要ではないと判断した。
 - －トラスツズマブの初回投与量の違いが Infusion reaction の発現に与える影響について検討した論文
 - －術後補助化学療法以外の論文
 - －HER2 検査法に関する論文

《薬物動態試験》

1) 海外文献の検索（検索エンジン：PubMed）

日本人と欧米人の薬物動態を比較検討した文献を検索するため，以下の条件を指定した。

- ・ 検索式：(Trastuzumab OR Herceptin) AND pharmacokinetics AND Japanese
 - ・ 制限条件：Clinical Trial
- 2報が検索されたが，以下の理由から重要ではないと判断した。
- －術後補助化学療法以外の論文
 - －開発中の薬剤の薬物動態を検討した論文

2) 国内文献の検索（検索エンジン：医学中央雑誌刊行会のデータベース）

日本人と欧米人の薬物動態を比較検討した文献を検索するため，以下の条件を設定したが，該当論文は認められなかった。

- ・ 検索式：(Trastuzumab/TH or トラスツズマブ/AL) or (Trastuzumab/TH or ハーセプチン/AL) and (薬物動態/TH or 薬物動態/AL)
- ・ 研究デザイン：ランダム化比較試験，準ランダム化比較試験，比較研究

<海外における臨床試験等>

海外において，化学療法剤単独投与と，トラスツズマブと化学療法剤の併用投与又は逐次投与との比較試験は North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N9831 試験（以下 N9831 試験），National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-31 試験（以下 B-31 試験），Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 006 試験（以下 BCIRG 006 試験）及び FinHer 試験がある。下記項目①に N9831 試験の成績¹²⁻¹⁷⁾，項目②では N9831 試験と B-31 試験の統合解析^{8,18)}，項目③は BCIRG 006 試験の成績¹⁹⁾，項目④，⑤，⑥は各々，

B-31 試験, N9831 試験, BCIRG 006 試験における心毒性のリスクを評価した報告^{9, 10, 14, 15)}, 項目⑦は FinHer 試験の成績¹¹⁾を記載した。

① N9831 試験^{12, 17)}

(報告 1)

N9831 試験は HER2 陽性乳癌患者に対する術後補助化学療法として、トラスツズマブの併用投与と逐次投与の有用性を検討することを目的としたランダム化第 III 相臨床試験である。本試験では、AC (ドキシソルビシン + シクロホスファミド) → P (パクリタキセル) 群 [AC 療法後のパクリタキセル単独投与群], AC → P → H (トラスツズマブ) 群 [AC 療法後にパクリタキセルを単独投与し、続いてトラスツズマブを単独投与する逐次投与群] と AC → PH 群 [AC 療法後にパクリタキセルとトラスツズマブを併用投与する同時併用群] の 3 群に割り付けた。AC → P → H 群と AC → PH 群の成績を比較したフォローアップ期間 6 年の結果が報告された¹⁷⁾。本試験でのトラスツズマブの用法・用量は、初回投与時には 4 mg/kg (体重), 2 回目以降は 2 mg/kg を 1 週間 1 回, 合計 52 週間投与することとされた。主要評価項目は無病生存期間 (DFS) であった。なお、本試験では、トラスツズマブは必要に応じてパクリタキセル投与後に放射線療法と同時併用投与が実施されている。

解析のためのデータカットオフ日は 2009 年 11 月 3 日であり、DFS イベント数は 313 件であった。これは、N9831 試験の最終解析時の必要 DFS イベント数の 50% であった。解析対象被験者数は 1,903 例 (AC → P → H 群: 954 例, AC → PH 群: 949 例) であり、フォローアップ期間の中央値は 5.3 年であった。

AC → P → H 群に対する AC → PH 群の DFS ハザード比が 0.77 [99.9% 信頼区間 (CI) : 0.53 ~ 1.11, P = 0.0216 (log-rank)] であり、再発のリスクが AC → PH 群で 23% 減少した。5 年無病生存率は、AC → PH 群は 84.4%, AC → P → H 群は 80.1% であった。以上の結果より、トラスツズマブと化学療法の同時併用群は逐次投与群と比較して DFS が延長することが認められている。

Grade 4 以上の血液毒性に関する有害事象は、白血球減少症 (AC → P → H 群 7.2%, AC → PH 群 8.2%, 以下同様), 好中球減少症 (26.7%, 30.6%) 等であり、Grade 2 以上の特徴的な非血液毒性に関する有害事象は、関節痛 (11.6%, 8.5%), 左室駆出率 (LVEF) (9.7%, 10.7%), 筋肉痛 (11.7%, 5.4%), 爪の変化 (7.7%, 4.7%), 運動神経障害 (6.1%, 2.3%), 感覚神経障害 (19.7%, 8.7%) であった。Grade 3 以上の他の非血液毒性に関する有害事象は、悪心 (4.7%, 5.5%), 発熱性好中球減少症 (3.7%, 6.6%) であった。

(報告 2)

本試験では、原発性乳癌の乳房温存術後、また乳房切除術後の場合はオプションで、放射線療法を行った。放射線療法はパクリタキセル投与終了後 5 週間以内に開始し、トラスツズマブを投与する群ではトラスツズマブと併用した。

本試験において放射線療法とトラスツズマブを併用した際の忍容性及び有害事象について、報告された¹²⁾。

解析対象とした 2,148 例のうち 1,503 例に放射線療法が実施され、その内訳は AC→P 群 521 例、AC→P→H 群 543 例、AC→PH 群 439 例であった。Grade 3 以上の有害事象は AC→P 群、AC→P→H 群、AC→PH 群でそれぞれ、放射線皮膚炎 (5.6%, 5.9%, 4.3%)、肺臓炎/肺浸潤 (0%, 0.2%, 0%)、呼吸困難 (0.6%, 0%, 0%)、白血球減少症 (0.2%, 0.6%, 1.1%)、好中球減少症 (0.2%, 0%, 0.5%) が発現したが、各群の発現率に有意差を認めなかった。

心イベントに関しては 1,938 例を解析対象とし、フォローアップ期間の中央値 3.7 年 (0~6.5 年) の時点で解析した。放射線療法を実施した症例と実施しなかった症例の内訳は AC→P 群 (483 例, 181 例)、AC→P→H 群 (522 例, 186 例)、AC→PH 群 (413 例, 153 例) であり、各群での心イベントの累積発現率は、AC→P 群 (0.2%, 0.6%)、AC→P→H 群 (2.7%, 2.7%)、AC→PH 群 (1.7%, 5.9%) であった。また、左胸への放射線照射を実施した症例と実施しなかった症例の内訳は AC→P 群 (217 例, 447 例)、AC→P→H 群 (259 例, 449 例)、AC→PH 群 (197 例, 369 例) であり、各群での心イベントの累積発現率は、AC→P 群 (0.5%, 0.2%)、AC→P→H 群 (2.3%, 2.9%)、AC→PH 群 (2.0%, 3.3%) であった。放射線療法とトラスツズマブ投与の併用は、いずれの群においても心イベントの発現を増加させることはなかった。

② N9831 試験及び B-31 試験の統合解析^{8, 18)}

(報告 1)

本報告は、HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法としてのトラスツズマブの有用性を検証するランダム化第Ⅲ相臨床試験である N9831 試験と B-31 試験との統合中間解析の結果である。これらの試験は試験群のレジメンが類似していることから、NSABP と NCCTG が作成した統合解析案が National Cancer Institute (NCI) と Food and Drug Administration (FDA) により承認されたことで実施された。

両試験とも術後療法として、AC 療法後の P 単独投与 (AC→P 群) と AC 療法後の P と H の併用投与 (AC→PH 群) をランダムに割付け、有効性及び安全性が比較検討された。両試験におけるトラスツズマブの用法・用量は、初回 4 mg/kg、2 回目以降は 2 mg/kg を 1 週間 1 回、合計 52 週間投与することとされた。両試験とも、トラスツズマブは必要に応じてパクリタキセル投与後に放射線療法と同時併用投与が実施されている。統合解析では、B-31 試験と N9831 試験の AC→P 群及び AC→PH 群をそれぞれ組み合わせ、前者を対照群、後者を試験群 (トラスツズマブ群) として解析が行われた。なお、N9831 試験では AC→P→H 逐次投与の有用性も検討されているが、本解析では除外されている。

追跡期間が 2 年の段階で統合中間解析が行われ、2005 年 3 月 15 日までに主要評価項目の DFS イベントが 394 件報告された⁸⁾。トラスツズマブ群では 133

イベント, 対照群では 261 イベントであり, DFS のハザード比が 0.48, $P < 0.0001$ (95% CI : 0.39~0.59) であった。全生存期間 (OS) のハザード比は 0.67, $P = 0.015$ (95% CI : 0.48~0.93) であった。以上の結果より, AC 療法後にパクリタキセルとトラスツズマブを同時併用することで, 術後 HER2 陽性乳癌患者において予後の改善が認められた。

トラスツズマブ群における New York Heart Association (NYHA) クラス III 又は IV のうっ血性心不全及び心臓関連死の 3 年の累積発現率は B-31 試験では 4.1% (うっ血性心不全 31 例), N9831 試験では 2.9% (うっ血性心不全 20 例, うち 1 例が心筋症により死亡) であった。対照群においては, B-31 試験では 0.8% (うっ血性心不全 4 例, 心臓関連死 1 例), N9831 試験では 0% であった。その他の有害事象としては, B-31 試験では, トラスツズマブ群で間質性肺炎が 4 例で発現, うち 1 例が死亡, N9831 試験ではトラスツズマブ群で肺炎若しくは肺浸潤が 5 例で発現し, うち 1 例が死亡したと報告された。

(報告 2)

2011 年 9 月には両試験の 3.9 年間フォローアップの統合解析結果が報告された¹⁸⁾。トラスツズマブ群では 290 イベント, 対照群は 489 イベントが発現し, DFS のハザード比が 0.52, $P < 0.001$ (95% CI : 0.45~0.60) であり, OS のハザード比は 0.61, $P < 0.001$ (95% CI : 0.50~0.75) であった。今回の長いフォローアップ期間においても, 化学療法とトラスツズマブの併用によるベネフィットは維持されていた。

心イベント (症候性うっ血性心不全又は心臓死) の, N9831 試験の追跡調査 (中央値 3.75 年) における 3 年累積発現率は, AC→P 群では 0.3%, AC→PH 群では 3.3%, AC→P→H 群では 2.8% であった。B-31 試験における 5 年累積発現率は, AC→P 群では 0.9%, AC→PH 群では 3.8% であった。また, 循環器専門医の独立委員会で N9831 試験と B-31 試験の心イベント ($n = 173$) のデータレビューを行ったところ, 症候性の心不全の発現率が AC→P 群では 0.5% であったが, AC→PH 群では 2.0% であった。トラスツズマブ投与群で心イベントを発現した症例のうち 86% (36 例中 31 例) において, 追跡期間中に症状が回復又は軽快した。

トラスツズマブ群に割り付けられた 1,845 例のうち, 無症候性の LVEF 低下 259 例, うっ血性心不全と診断された 41 例, その他 Grade 3 以上の重症な心毒性が発現した 20 例は, ハーセプチンの投与を中止した。

トラスツズマブ投与症例 2,028 例のうち, 131 例 (6.5%) が疾患進行や二次性原発癌等により, 3 例 ($< 0.1\%$) が治療に関連した理由により, 12 例 (0.6%) がその他の不明な理由により死亡した。

③ BCIRG 006 試験^{19, 20)}

(報告 1)

本試験は HER2 陽性乳癌に対する術後療法として、ドセタキセルとトラスツズマブを併用投与した際の有用性を検討する試験で、AC (ドキシソルビシン+シクロホスファミド) →D (ドセタキセル) 群, AC→DH (ドセタキセル+トラスツズマブ) 群, 及びアントラサイクリン系薬剤を用いない DCarboH (ドセタキセル+カルボプラチン+トラスツズマブ) 群の 3 群のランダム化第 III 相臨床試験である。本試験におけるトラスツズマブの用法・用量は、AC→DH 群では初回 4 mg/kg, 2 回目以降は 2 mg/kg を 1 週間 1 回で 12 週間投与し、その後 6 mg/kg を 3 週間 1 回、合計 1 年間投与することとされた。また、DCarboH 群では初回 4 mg/kg, 2 回目以降は 2 mg/kg を 1 週間 1 回で 18 週間投与し、その後 6 mg/kg を 3 週間 1 回、合計 1 年間投与することとされた。なお、本試験では、トラスツズマブは必要に応じて化学療法後に放射線療法と同時併用投与が実施されている。

観察期間中央値 65 カ月時点の 3 回目の中間解析結果が報告された¹⁹⁾。主要評価項目は DFS, 副次的評価項目は OS であった。

DFS イベント数は全体で 656 件であり、内訳は AC→D 群が 257 件, AC→DH 群が 185 件, DCarboH 群が 214 件であった。AC→D 群に対する AC→DH 群の DFS ハザード比は 0.64 [P < 0.001], AC→D 群に対する DCarboH 群の DFS ハザード比は 0.75 [P = 0.04] であった。トラスツズマブ投与により DFS イベントの発現リスクが AC→DH 群では 36% 及び DCarboH 群では 25% 低下した。また、OS ハザード比は AC→D 群に対して、AC→DH 群では 0.63 [P < 0.001], DCarboH 群では 0.77 [P = 0.04] であり、トラスツズマブ併用により死亡リスクがそれぞれ 37%, 23% 低下した。以上の結果より、HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法にトラスツズマブを併用することで、アントラサイクリン系化学療法の有無にかかわらず、DFS 及び OS とともに有意に改善することが示された。

特徴的な非血液毒性に関する有害事象 (全グレード) は、感覚ニューロパチー (AC→D 群 48.6%, AC→DH 群 49.7%, DCarboH 群 36.0%*, 以下同様), 爪の変化 (49.3%, 43.6%, 28.7%*), 筋肉痛 (52.9%, 55.5%, 38.9%*) 等であり、Grade 3/4 の有害事象は、筋肉痛 (5.2%, 5.2%, 1.8%*), 疲労 (7.0%, 7.2%, 7.2%), 下痢 (3.0%, 5.6%, 5.4%), 悪心 (5.9%, 5.7%, 4.8%), 嘔吐 (6.2%, 6.7%, 3.5%*), 月経不順 (27.0%, 24.3%, 26.5%) 等であった。Grade 3/4 の血液毒性に関連する有害事象は好中球減少症 (63.3%, 71.5%, 65.9%*), 白血球減少症 (51.8%, 60.3%, 48.2%*), 発熱性好中球減少症 (9.3%, 10.9%, 9.6%) 好中球減少を伴う感染 (11.1%, 11.9%, 11.2%) 等であった (* : AC→DH 群と DCarboH 群の比較において統計的に有意差あり)。心臓関連の有害事象は Grade 3/4 のうっ血性心不全 (7 例, 21 例, 4 例) が報告されたが、死亡例はなかった。AC→DH 群に対して、DCarboH 群では発現率が有意に低かった (P < 0.001)。

(報告 2)

BCIRG 006 試験では、トポイソメラーゼ II (Topo II) 遺伝子の増幅について測定し、遺伝子増幅状況と治療反応性の関係について検討された。その結果は、他の試験で行われた Topo II に関する検討の結果と類似しており、Topo II がアントラサイクリン系薬剤の治療効果予測因子の可能性があることが報告されている²⁰⁾。

④ B-31 試験 心機能障害に関する報告⁹⁾

本報告は B-31 試験における心機能障害の報告である。B-31 試験は前述②のとおり、HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法におけるトラスツズマブの有用性を AC→P 群 (対照群) と AC→PH 群 (トラスツズマブ群) とで比較検討するランダム化第 III 相臨床試験である。

心機能の評価については、うっ血性心不全 (CHF) を示す症状が発現した場合、心臓内科医の独立評価委員会で評価され、NYHA クラス III, IV の CHF 又は心臓死などの心イベントの頻度を両群で比較を行った。

トラスツズマブは AC 療法終了時点で LVEF 値が正常な被験者を対象に投与を開始した。AC 療法終了後の観察期間中央値は 27 カ月であった。心イベントの発現例数は、対照群 814 例中 5 例 (CHF 4 例, 心臓死 1 例), トラスツズマブ群 850 例中 31 例 (CHF 31 例, 心臓死なし) であった。両群における AC 療法終了後の心イベントの 3 年の累積発現率の差は 3.3% ([95%CI: 1.7%~4.9%] トラスツズマブ群 4.1%, 対照群 0.8%) であった。トラスツズマブおよび化学療法による CHF 発現のリスク因子としては、AC 療法開始前及び AC 療法終了後の LVEF 低値が考えられた。また、登録時の年齢もリスク因子と考えられた。トラスツズマブ群における心イベント累積発現率は 2 年後以降 4.1% と一定であり、長期累積発現率の上昇は認められていない。

以上の結果より、AC 療法後にパクリタキセルとトラスツズマブを併用投与することにより、再発のリスクが低減される一方で、心機能障害発現のリスクが上昇することが認められており、リスクとベネフィットを十分に考慮すべきと報告されている。

⑤ N9831 試験 心機能障害に関する報告^{10, 15)}

(報告 1)

本報告¹⁰⁾は N9831 試験における心機能障害とそのリスクファクターを評価する報告である。N9831 試験は前述の①, ②のとおり HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法としてのトラスツズマブの有用性を 3 群 (AC→P 群, AC→P→H 群, AC→PH 群) で比較するランダム化第 III 相臨床試験である。LVEF は登録時, 3, 6, 9, 及び 18~21 カ月の時点で評価された。

心イベント [うっ血性心不全 (CHF) 又は心臓死 (CD)] のイベント数は AC

→P 群で 3 例 (CHF2 例, CD1 例), AC→P→H 群で 19 例 (CHF18 例, CD1 例), AC→PH 群で 19 例 (全例 CHF) であった。3 年の累積発現率はそれぞれ 0.3%, 2.8% 及び 3.3% であった。ただし, CHF が発現した被験者の大部分はトラスツズマブ投与の中止及び薬物療法により心機能が回復した。以上の結果より, トラスツズマブを投与した AC→P→H 群及び AC→PH 群では投与しなかった AC→P 群に比べ, AC 療法後の心イベントの 3 年間累積発現率が高いことが認められた。加えて, パクリタキセルとトラスツズマブを同時併用した AC→PH 群は逐次投与した AC→P→H 群と比べて心イベントがやや高頻度で発現した。

AC→P→H 群及び AC→PH 群における心イベント増加のリスク因子は, 高齢 ($P < 0.003$), 降圧薬の服用歴及び併用 ($P = 0.005$), 試験開始時の LVEF 低値 ($P = 0.033$) であった。

(報告 2)

本報告¹⁵⁾は N9831 試験における AC 療法 4 サイクル投与後の LVEF を評価する報告である。LVEF は心エコー (ECHO) あるいは心電図同期放射性核種血管造影 (MUGA) を用いて登録時, 3, 6, 9, 及び 18~21 カ月の時点で実施した。本報告では登録時及び AC 療法後の LVEF 変化を, AC 療法前後の LVEF を評価した方法別に評価した。N9831 試験では試験期間を通じ同じ方法を用いて LVEF 評価を行うことを推奨していた。

多くの被験者では LVEF は施設基準値下限を超えていた。AC 療法前後の LVEF を同じ方法を用いて評価した 1,458 例のうち, 37 例 (2.5%) は AC 療法後の LVEF 低下が 15% を超え, 42 例 (2.9%) は LVEF 低下が 15% 以下でかつ施設基準値下限以下まで低下した。AC 療法前後の LVEF を異なる方法を用いて評価した 80 例のうち, 3 例 (3.8%) は AC 療法後の LVEF が施設基準値下限未満まで低下した。

1,536 例のうち 359 例 (23.4%) で, Grade1 又は 2 (16.8%, 6.6%) の LVEF 低下を伴う心毒性が発現した。Grade2 の心毒性が発現した被験者と発現しなかった被験者の間で, 年齢 ($P = 0.5177$) 及び降圧薬の服用歴及び併用 ($P = 0.4884$) に関して有意な差は認められなかった。

⑥ BCIRG 006 試験 心血管系リスクに関する報告¹⁴⁾

本報告は, BCIRG 006 試験に参加した HER2 陽性乳癌患者を対象に心血管系リスクを評価した報告である。BCIRG 006 試験の試験デザイン及び試験方法は前述の③に記載したとおりである。カナダの医療機関 (Cross Cancer Institute, Edmonton) で BCIRG 006 試験に参加した 41 例のうちの 26 例 (以下, 患者とする), 及び同年齢の健康女性 10 例を対象に, 心血管リスク, 肥満指数, 心肺持久力及び左室収縮機能が測定された。健康女性の定義は心血管系疾患, 腫瘍及び持病がないことであった。

患者の平均年齢は 48.0 ± 8.5 歳, BCIRG 006 試験の治験薬最終投与からの

期間は 20 ± 10 カ月であった。BCIRG 006 試験で DCarboH 療法が施行された患者は 11 例 (42%)、AC→DH 療法が施行された患者は 8 例 (31%)、AC→D 療法が施行された患者は 7 例 (27%) であった。放射線治療施行例は 65%、乳房切除例は 52%、タモキシフェン治療例は 62% であった。健康女性の平均年齢は 45.2 ± 8.3 歳であった。本試験に登録されたすべての被験者が再発又は進行乳癌又は症候性の心機能障害を有していなかった。

・心血管系リスクの概要

健康女性 (10 例) と比べ患者 (26 例) の方がいずれの心血管系リスクも高く、幾つかの因子で統計学的有意差が認められた。安静時心拍数及びトリグリセリド値は患者の方が有意に高く、心肺持久力、最大作業負荷量、及び高密度リポ蛋白質は患者の方が有意に低かった ($P < 0.05$)。心機能に関しては、LVEF が 50% 以下に低下した患者は 8.0%、LVEF が 10% 以上低下した患者の割合は 38.4%、洞性頻脈が発現した患者の割合は 50.0% であった。患者の 40% で脳性ナトリウム利尿ペプチドが著しく上昇し、LVEF との相関が認められた ($r = -0.72$, $P < 0.001$)。心血管リスクが「高い」に分類された割合は、患者と健康女性で同程度 (35~60%) であった。しかしながら、心肺持久力低下 ($\leq 18.0 \text{ mL/kg/min}^{-1}$) の割合は健康女性と比べ患者の方が有意に高く (健康女性: 0%, 患者: 46.2%, 以下同順, $P < 0.01$)、過体重/肥満 (肥満指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) (50%, 72%; $P < 0.05$)、洞性頻脈 (安静時心拍数 $\geq 110 \text{ bpm}$) (0%, 50%, $P < 0.01$) の割合も患者の方が有意に高かった。

・LVEF, 最高酸素摂取量 ($\text{VO}_{2\text{peak}}$), 肥満指数と心血管系リスクの関連性

単変量解析の結果、LVEF と幾つかの心血管系リスク因子との間に中程度 (> 0.40) から顕著 (> 0.60) な関連性が認められた。LVEF の独立予測因子は脳性ナトリウム利尿ペプチド (-0.41) 及び心肺持久力 (0.42) であった。心肺持久力及び肥満指数と大多数の心血管系リスク因子との間には相関が認められた (それぞれ, $r = -0.64 \sim 0.63$, $P < 0.05$; $r = -0.63 \sim 0.67$, $P < 0.05$)。

・化学療法間の心血管系リスク比較

AC→D 療法あるいは DCarboH 療法と比べ、AC→DH 療法の方が全般に各リスク因子との関連性は強かったが、いずれのリスク因子についても化学療法間に統計学的な有意差は認められなかった ($P > 0.05$)。

⑦ Fin-HER 試験¹¹⁾

本報告は HER2 陰性及び HER2 陽性の早期乳癌患者に対する術後補助化学療法として、ドセタキセルとビンoreルビンの有用性を比較することを目的としたオープン多施設共同ランダム化第 III 相臨床試験である。試験全体で 1,010 例が登録され、そのうち 232 例が HER2 陽性であった。HER2 陽性早期乳癌患者は、

ドセタキセル (D) 又はビンOREルビン (V) とトラスツズマブ (H) を併用投与した際の有用性を検討するため、D→FEC (フルオロウラシル+エピルビシン+シクロホスファミド) 群、V→FEC 群、DH→FEC 群、及び VH→FEC 群に割り付けられた。トラスツズマブの用法・用量は、初回 4 mg/kg, 2 回目以降は 2 mg/kg を 1 週間 1 回で 9 回投与することとされた。なお、トラスツズマブは FEC 療法開始後は投与されなかった。

割り付け後のフォローアップ期間の中央値は 62 カ月であった。主要評価項目は遠隔無病生存期間 (DDFS), 副次的評価項目は副作用, 治療の LVEF への影響及び OS 等であった。

HER2 陽性早期乳癌患者における DDFS イベント数は 53 件であり、内訳はトラスツズマブ投与群 (DH→FEC 群及び VH→FEC 群) が 22 件、トラスツズマブ非投与群 (D→FEC 群及び V→FEC 群) が 31 件であった。トラスツズマブ非投与群に対するトラスツズマブ投与群の DDFS ハザード比は 0.65 (95% CI: 0.38~1.12, P=0.12) であった。また、トラスツズマブ非投与群に対するトラスツズマブ投与群の OS ハザード比は 0.55 (95% CI: 0.27~1.11, P=0.094) であった。

HER2 陽性早期乳癌患者では、登録後 2~35 カ月後にトラスツズマブ投与群の 1 例 (0.9%), トラスツズマブ非投与群の 2 例 (1.7%) が心不全と診断された。フォローアップ期間中の LVEF 中央値は、トラスツズマブ投与群では変化がみられなかった (65%) が、トラスツズマブ非投与群ではわずかに低下した (66%から 62%)。

<日本における臨床試験等>

日本では、HER2 陽性乳癌の術後補助化学療法に対して他の抗悪性腫瘍剤との併用で、トラスツズマブを 1 週間 1 回投与した臨床試験は報告されていない。

参考までに、レトロスペクティブに検討した文献及びトラスツズマブを 3 週間 1 回投与で他の抗悪性腫瘍剤と併用した文献を記載した。

① トラスツズマブによる一次療法を施行した原発性乳癌 75 例の検討¹⁶⁾

本報告は、一次全身療法としてトラスツズマブを 1 年投与した原発性乳癌症例 75 例を対照に、トラスツズマブの効果についてレトロスペクティブに解析した結果である。

術前化学療法を施行した症例は 24 例であり、そのうち術前にトラスツズマブと化学療法を併用した症例が 14 例 (A 群)、術後にトラスツズマブ単剤投与を行った症例が 10 例 (B 群) であった。

術後化学療法を施行した症例は 47 例であり、そのうちトラスツズマブと化学療法を併用した症例が 24 例 (C 群)、化学療法施行後にトラスツズマブ単剤投与を行った症例が 23 例 (D 群) であった。化学療法は行わず術後のトラスツズマブ単独治療のみを施行した症例が 4 例 (E 群) あった。

トラスツズマブは、化学療法と併用中は初回 4 mg/kg で投与し、2 回目以降

は 2 mg/kg で 1 週間 1 回投与した。化学療法併用後のトラスツズマブ単独投与においては、6 mg/kg を 3 週間 1 回投与で 1 年間投与した。化学療法を併用しない場合は初回 8 mg/kg で投与し、2 回目以降は 6 mg/kg を 3 週間 1 回投与で 1 年間投与した。

観察期間中央値は 2.1 年 (0.7~4.1 年) で、再発は A 群で 3 例、B 群で 1 例、C 群で 4 例、D 群で 0 例、E 群で 1 例認め、病期別では stage IIA が 2 例、IIIA が 2 例、IIIB が 2 例、IIIC が 3 例であった。なお、術前化学療法を施行した症例の患者背景は、B 群に比べて A 群では術前の病期が進行した症例が多かったが、術前化学療法の成績としては A 群の半分 (50%) の症例でグレード 3 (完全消失) の病理学的効果が得られており、B 群でグレード 3 の効果を得た症例数の割合 (20%) より多い傾向にあった。

また、今回の検討では心不全を合併した症例や、心拍出率が低下して治療中止となった症例は認められなかった。

② Feasibility study of adjuvant fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC100) followed by triweekly docetaxel (D) plus trastuzumab (H) in Her2/neu positive early breast cancer ²¹⁾

本報告は、HER2 陽性早期乳癌患者における術後補助療法として FEC 療法後ドセタキセル (D) にトラスツズマブ (H) を併用した場合の忍容性について検討した結果である。治療スケジュールは FEC 療法を 3 週間隔で 4 サイクル後、ドセタキセルとトラスツズマブを 3 週間間隔で 4 サイクル投与し、その後はトラスツズマブ単剤で 14 サイクル投与した。トラスツズマブの用法・用量は、初回投与時には 8 mg/kg、2 回目以降は 6 mg/kg を 3 週間 1 回、合計 1 年間投与することとされた。

主要評価項目は治療完遂率、副次評価項目は安全性、忍容性、投与スケジュールの遅延率、減量率であった。

登録症例数は 45 例であり、FEC 投与中の完遂率は 100%、DH 投与中の完遂率は 91.1%であった。Grade 3/4 の毒性は FEC 期間及び DH 期間でそれぞれ白血球減少症が 22 例、17 例、好中球減少症が 24 例、18 例、ヘモグロビンが 0 例、1 例、血小板が 1 例、0 例、AST が 2 例、0 例、ALT が 4 例、0 例、低カリウム血症が 1 例、0 例、発熱性好中球減少症が 9 例、8 例、好中球 Grade 3/4 を伴う感染症が 0 例、1 例、発熱が 1 例、1 例、倦怠感が 2 例、0 例、嘔吐が 1 例、0 例、食欲不振が 0 例、1 例、感覚性ニューロパシーが 0 例、1 例、発疹/落屑が 0 例、1 例、四肢浮腫が 0 例、1 例であった。各症例の FEC 及び DH 期間の合計サイクル数 348 サイクルのうち、スケジュールから投与が遅れたのは 25 サイクル (7.2%) であり、有害事象のため、減量が必要となったのは 9 サイクル (3.6%) であった。全期間で Grade 3/4 の毒性のため投与中止となった患者はいなかった。1 例で DH 期間後に LVEF が 40%以下となり、トラスツズマブの投与を中止したが、心不全の徴候は認められなかった。

以上より、HER2 陽性乳癌患者に対し、FEC 療法後にドセタキセルとトラスツズマブの3週間1回投与による併用投与の忍容性は良好であることが報告された。

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

日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容と同じ。²²⁻²⁷⁾

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容と同じ。²⁸⁻³⁰⁾

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容を引用した上で、当該記載内容からの主要な追加・修正箇所を太字斜体で記載した。

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン 2011³⁾
HER2 陽性乳癌の術後補助化学療法として、N9831 試験及び B-31 試験の結果より AC 療法後にパクリタキセルとトラスツズマブを併用する療法が、BCIRG006 試験より TCH 療法 (ドセタキセル+カルボプラチン+トラスツズマブ, DCarboH と同じ) がカテゴリー1として推奨 (Preferred Adjuvant Regimens) されている。その他のレジメン (Other Adjuvant Regimens) としては化学療法後のトラスツズマブ逐次投与などが推奨されている。

・ *NCCN Categories of Evidence and Consensus*

Category 1 : Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

2) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 診療ガイドライン

ASCO ガイドラインでは、トラスツズマブの術後補助化学療法に関して記載されていない。

3) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 診療ガイドライン³¹⁾

ESMO ガイドラインでは、HER2 陽性乳癌に対する全身薬物療法として、トラスツズマブが取り上げられており、体内薬物動態解析を基に、3週間1回投与 (6 mg/kg) と1週間1回投与 (2 mg/kg) は同等であると考えられている。

トラスツズマブはタキサン系薬剤と並行して開始してもよいが、アントラサイクリン系薬剤とは、臨床試験以外で同時併用するべきではない、とされている。

4) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)³²⁾

「乳癌の治療/I 期, II 期, IIIA 期, および手術可能な IIIC 期の乳癌補助全身療法」の項に, HER2 過剰発現は通常は化学療法と併用する補助トラスツズマブ使用の適応であると記載されている。また, トラスツズマブの役割を検討した5つの臨床試験の結果が示されており, その中には化学療法と併用した試験 (B31 試験, N9831 試験, BCIRG 006 試験, FinHER 試験) が含まれている。

更に, 補助療法でのトラスツズマブによる心毒性について, これら5試験の発現率が記載されている。

5) ザンクトガレン国際コンセンサス会議²⁾

2011年のザンクトガレン国際コンセンサス会議では, HER2 陽性乳癌の標準的な術後補助療法として, トラスツズマブと化学療法の同時併用又は逐次投与が推奨されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 乳癌診療ガイドラインー①治療編 2011年版⁴⁾

「推奨グレード A : HER2 陽性術後乳癌に対する化学療法+トラスツズマブ投与は強く勧められる。」と記載されている。

その基となった試験は B-31, N9831, HERA, BCIRG 006, FinHer である。「HER2 陽性, リンパ節転移陽性あるいは再発高リスクのリンパ節転移陰性乳癌では, アンスラサイクリン系薬剤投与後, あるいはアンスラサイクリン系薬剤投与後タキサンとの同時併用でトラスツズマブを用いることが有効である。ただし, 心機能を定期的に評価することを怠ってはならない。」とされている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容を引用した上で, 当該記載内容からの主要な追加・修正箇所を下線を付した。

今回の要望内容にある「HER2 陽性乳癌の術後補助化学療法」(他の抗悪性腫瘍剤との併用におけるトラスツズマブの1週間1回投与方法) について本邦では臨床試験は行われていない。

なお, 弊社にて2011年10月3日~11月4日に実施した乳腺外科医を対象にした市場調査(重複回答有)³³⁾では, 術後補助化学療法でトラスツズマブを使用していると答えた延べ210人の医師のうち, 34人(16.2%)がトラスツズマブの1週間1回投与方法を施行していた。特にタキサンと同時併用している医師においては, 延べ92人中21人(22.8%)が1週間1回投与方法を施行している

との結果が得られており，本剤の1週間1回投与方法はすでに実地医療においても浸透していることが推察された。

また，HER2陽性乳癌の術後補助化学療法としてBCRIG 006試験で用いられたDCarboH（ドセタキセル+カルボプラチン+トラスツズマブ）療法のカルボプラチンは，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受け，2011年4月28日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会の乳癌への適応拡大に関する事前評価において，公知申請を行って差し支えないと判断され，同日付けで保険適用の対象とされた³⁴⁾。その後2011年11月25日に本剤との併用による乳癌の承認を取得している。以上のようにDCarboH療法は既に乳癌において承認され，実地臨床で使用可能となっている。したがって，トラスツズマブは，HER2陽性乳癌の術後補助化学療法として，カルボプラチン，タキサン系薬剤と併用及び1週間1回投与の用法・用量で使用されている可能性が考えられる。

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

現行の記載に変更なし。

2011年11月時点で，効能・効果が「HER2過剰発現が確認された乳癌」となったことから，現行の記載から変更する必要がないと考える。

【効能・効果】

- HER2過剰発現が確認された乳癌
- 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

<要望用法・用量について>

現行では「HER2陽性の転移性乳癌」及び「HER2陽性乳癌の術前補助化学療法」に対してA法（1週間1回投与方法）及びB法（3週間1回投与方法）の用法・用量が承認されており，一方「HER2陽性乳癌の術後補助化学療法」の用法・用量はB法のみである。今回HER2陽性乳癌の術後補助化学療法に対し，A法を追加することにより，全乳癌適応について，用法・用量を纏めて記載することが適切であると考える。

なお，<用法・用量に関連する使用上の注意>には「1(2).術後放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない」と記載されている。しかしながら，N9831試験，B-31試験及びBCIRG 006試験においてトラスツズマブは術後放射線療法との併用投与が実施されており，当該試験においてトラスツズマブの有効性・安全性が確認されていることから，術後放射線療法との併用に関する当該記載は削除することが妥当だと考える。

【用法・用量】

HER2 過剰発現が確認された乳癌には **A 法** 又は **B 法** を使用する。HER2 過剰発現が確認された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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1.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は，以下の点に注意すること。

(1)1 年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。

(2)術後放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。

(3)本剤は【臨床成績】の項を熟知した上で投与すること。

(以下，略)

<臨床的位置付けについて>

HER2 陽性乳癌における術後補助化学療法において，トラスツズマブ療法は標準治療であり，化学療法終了後にトラスツズマブを逐次投与する方法とトラスツズマブと化学療法を同時併用する 2 種類の方法があるが，海外ではいずれの方法も標準治療となっている。

トラスツズマブの 1 週間 1 回投与の併用の有無について比較検討した B-31 試験と N9831 試験の統合中間解析結果において，AC 療法後にパクリタキセルを単独投与した場合 (AC→P 群) と比べ，AC 療法後にパクリタキセルとトラスツズマブを併用投与した場合 (AC→PH 群) に乳癌の再発リスクを 52% 低減，死亡リスクを 33% 低減する結果が示された。

また，N9831 試験では，トラスツズマブの逐次投与 (AC→P→H 群) と同時併用投与 (AC→PH 群) の比較も検討され，AC→P→H 群に対する AC→PH 群の DFS ハザード比が 0.77 [99.9% 信頼区間：0.53～1.11，P = 0.0216 (log-rank)] であり，再発のリスクが AC→PH 群で 23% 減少した。一方，BCIRG 006 試験においても AC 療法後にドセタキセルを単独投与した場合 (AC→D 群) と比べ，AC 療法後に 3 週間 1 回投与のドセタキセルと 1 週間 1 回投与のトラスツズマ

ブを併用した場合（AC→DH 群）に乳癌の再発リスクを 36%，死亡リスクを 37%低減し，また，ドセタキセル，カルボプラチン及びトラスツズマブ（1 週間 1 回）を投与するレジメン（DCarboH 群）においても乳癌の再発リスクを 25%，死亡リスクを 23%低減する結果が示された。なお，これらの試験ではトラスツズマブと術後放射線療法との併用投与が実施されている。これら 3 試験には日本から参加していないため日本人の成績はないが，これまでに得られているデータの比較では，海外患者と日本人患者の間でトラスツズマブの薬物動態に差がないこと，トラスツズマブとタキサン系薬剤の併用では互いの薬物動態に影響を与えないと推察されるとともに，安全性の新たな懸念は認められていないことから^{35,36)}，これら 3 試験の結果が日本人患者でも同様に期待できるものと考ええる。

前述したとおり，N9831 試験では，術後補助化学療法として AC 療法（3 週間 1 回投与 4 サイクル）後にパクリタキセル（1 週間 1 回投与 12 週間）を投与し，その後トラスツズマブ（1 週間 1 回投与 52 週間）を投与する「逐次投与群」とパクリタキセルとトラスツズマブを併用投与する「同時併用群」の比較が行われ，「同時併用群」の DFS が良好である結果が示された。一方，「同時併用群」の治療期間は約 1 年 3 カ月であり，「逐次投与群」の治療期間約 1 年 6 カ月と比較し，約 3 カ月治療期間を短縮することが可能となる。また BCIRG 006 試験で用いられたアントラサイクリン系薬剤の投与を行わない（DCarboH）群では治療期間は約 1 年間であり，「逐次投与群」と比較し約 6 カ月，「同時併用群」と比較しても約 3 カ月，治療期間を短縮することが可能である。治療期間の短縮は，患者の利便性及び QOL の向上に寄与できる可能性が高いと考えられる。

以上より，HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法として，他の抗悪性腫瘍剤との併用によるトラスツズマブの 1 週間 1 回投与は既存の投与方法（トラスツズマブ単剤投与）に比べ有効性及び利便性で優れている。更に，乳癌患者の個別化治療が進んできている現状で，トラスツズマブの 1 週間 1 回投与は，リスクの高い患者に対する重要な治療オプションの一つである。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

トラスツズマブは既に HER2 陽性乳癌に対する術後補助化学療法として 3 週間 1 回投与で広く使用されており，その有効性・安全性が確認されている。また，HER2 陽性転移性乳癌の適応で 1 週間 1 回投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用にて広く使用されており，その有効性・安全性が確認されている。一方，弊社は現在実施している安全対策を継続実施する予定であり，追加で実施すべき試験・調査等はないと考える。

5. 備考

<その他>

1) 乳癌患者数¹⁾

日本人女性の年間罹患者数は約 5 万人であり，女性癌患者の 18%を占める (2005 年)。

6. 参考文献一覧

日本乳癌学会の「未承認薬・適応外薬の要望」の記載内容を引用した上で，差換え・追加した文献に下線を付し，併せて各文献名の冒頭に「差換え／追加」の別を追記した。

- 1) (差換え)「がんの統計」編集委員会編. がんの統計'10
- 2) (差換え) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011;22(8):1736-47.
- 3) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines.
www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 4) (差換え) 日本乳癌学会／編. 乳癌診療ガイドライン1 治療編2011年版. 金原出版株式会社;2011. p.49-52.
- 5) 米国の添付文書
- 6) (差換え) 欧州の添付文書
- 7) 豪国の添付文書
- 8) 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;353(16):1673-84.
- 9) Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. J Clin Oncol. 2005;23 (31):7811-9.
- 10) Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. J Clin Oncol. 2008;26(8):1231-8.
- 11) Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the

- FinHer Trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5685-92.
- 12) Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG phase III Trial N9831, *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2638-44.
 - 13) Guarneri V, Frassoldati A, Bruzzi P, D'Amico R, Belfiglio M, Molino A et al. Multicentric, Randomized Phase III Trial of Two Different Adjuvant Chemotherapy Regimens plus Three Versus Twelve Months of Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Breast Cancer (Short-HER Trial; NCT00629278)., *Clin Breast Cancer.* 2008;8(5):453-6.
 - 14) Jones LW, Haykowsky M, Peddle CJ, Joy AA, Pituskin EN, Tkachuk LM et al. Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(5):1026-31.
 - 15) Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR et al., Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3700-4.
 - 16) 山下年成, 藤田崇史, 林裕倫, 安藤由明, 都築則正, 堀尾章代, 他. Trastuzumab による Primary systemic therapy を施行した原発性乳癌75例の検討. *乳癌の臨床* 2009;24(4):483-8.
 - 17) (差換え) Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, et al. Sequential versus Concurrent Trastuzumab in adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(34):4491-7.
Appendix Table A1 (online only):
<http://jco.ascopubs.org/content/29/34/4491/T4.expansion.html> [cited 2011 Dec 19].
 - 18) (差換え) Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, et al. Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3366-73.
 - 19) (差換え) Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273-83.
 - 20) Press MF, Sauter G, Buyse M, Bernstein L, Guzman R, Santiago A, et al. Alteration of topoisomerase II-alpha gene in human breast cancer: association with responsiveness to anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(7):859-67.
 - 21) Tanaka M, Anan K, Umeda S, Yamaguchi M, Sasaki H, Rai Y, et al. Feasibility

- study of adjuvant fluorouracil/epirubicine/cyclophosphamide(FEC100) followed by triweekly docetaxel (D) plus trastuzumab (H) in Her2/neu positive early breast cancer; 12th international St. Gallen Breast Cancer Conference 2011 p278.
- 22) Petrelli F, Barni S. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Med Oncol.* 2011 Mar 13, doi: 10.1007/s12032-011-9897-9 [cited 2011 Dec 19].
 - 23) Dahabred IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilias G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist.* 2008;13(6):620-30.
 - 24) Bria E, Cuppone F, Fornier M, Nistico C, Carlini P, Milella M, et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;109(2):231-9.
 - 25) Wu F, Hu CH, Jiang SA, Lu FG, Lin MH, Deng XG. Herceptin plus adjuvant chemotherapy for the prognosis of patients with human epithelial growth factor receptor 2 positive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *J Cent South Univ (Med Sci).* 2007;32(4):684-9.
 - 26) Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer.* 2007;7:153.
 - 27) Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2011;6(6):e21030, doi: 10.1371/journal.pone.0021030 [cited 2011 Dec 19].
 - 28) DeVita VT Jr., Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology, Breast Cancer.* Lippincott Williams & Wilkins. 2006:p.251-60
 - 29) DeVita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition.* Lippincott Williams & Wilkins. 2011:p.1433-4
 - 30) 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために—改訂第2版. 南江堂;2009. p.464-6.
 - 31) (追加) Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F, on behalf of the the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi12-24.
 - 32) (追加) cancer.gov [homepage on the Internet] National Cancer Institute (US). Breast Cancer Treatment [health professional]. Breast Cancer Treatment (PDQ®): [updated 2011 Nov 21], Stage I, II, IIIA, and Operable IIIC Breast Cancer [Web page] Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page6>

- 33) (追加) 市場調査, 社内資料, 2011.
- 34) (追加) 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: カルボプラチン (乳癌)
- 35) (追加) ハーセプチン注射用150 審査報告書 (平成13年4月承認)
- 36) (追加) ハーセプチン注射用60, 同150審査報告書 (平成20年1月承認)