

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本乳癌学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>5 位 (全 5 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>トラスツズマブ (遺伝子組換え)</p>
	<p>販売名</p>	<p>ハーセプチン注射用 60 ハーセプチン注射用 150</p>
	<p>会社名</p>	<p>中外製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本臨床腫瘍学会 (選定理由) 癌薬物療法を担う代表学会であるため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<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との同時併用療法</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<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</u>: 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。</p> <p><u>B 法</u>: 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。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>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 要望の対象は「用法・用量」であり、関連する「効能・効果 (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)」は国内で承認済み。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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（致命的な疾患）」に該当する。</p> <p>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、早期診断報の進歩もあり、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、2002 年で約 4.2 万人と推定され、2020 年には、女性では胃癌を上回って第 1 位になると推計されている。また、死亡者数についても増加傾向にあり、2006 年には約 1.1 万人で、女性においては胃癌、肺癌、結腸癌に次いで第 4 位であった<sup>1)</sup>。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。</p> <p>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、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 陽性は他の因子とは独立した予後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<sup>2)</sup>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。</p> <p>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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p>	

	<p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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。</p> <p>HER2 過剰発現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症で承認され、2008 年 2 月に術後補助化学療法（トラスツズマブ単独投与）の適応症が追加されている。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）であるのに対し、術後補助化学療法では 3 週間 1 回投与（初回導入量：8 mg/kg，維持用量：6 mg/kg）となっている。</p> <p>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 週間週 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（NCCN ガイドライン<sup>3)</sup>，ザンクトガレン国際コンセンサス会議<sup>2)</sup>）及び国内の乳癌診療ガイドライン<sup>4)</sup>にも記載されている。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。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><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</p>						
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>						
	<p>米国<sup>5)</sup></p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="507 1798 1398 1848">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1848 762 1897">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1848 1398 1897">Herceptin [trastuzumab] (Genentech, Inc.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1897 762 2018">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1897 1398 2018"> <p><u>乳癌術後補助療法</u></p> <p><u>ハーセプチンは、HER2 過剰発現が確認されたりリンパ節転移陽性又は陰性（エストロゲン</u></p> </td> </tr> </table>	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）		販売名（企業名）	Herceptin [trastuzumab] (Genentech, Inc.)	効能・効果
欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）							
販売名（企業名）	Herceptin [trastuzumab] (Genentech, Inc.)						
効能・効果	<p><u>乳癌術後補助療法</u></p> <p><u>ハーセプチンは、HER2 過剰発現が確認されたりリンパ節転移陽性又は陰性（エストロゲン</u></p>						

			<p>受容体及びプロゲステロン受容体陰性、又はいずれか1つのハイリスク要因〔臨床試験(14.1)参照〕を有する)乳癌患者の術後補助療法に、以下のように適応される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>ドキソルビシン、シクロホスファミド、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを含む治療レジメンの一環として</u></li> <li>・ <u>ドセタキセル及びカルボプラチンとの併用</u></li> <li>・ アントラサイクリンをベースとした集学的治療後の単剤療法</li> </ul> <p><b>転移性乳癌</b></p> <p>ハーセプチンは以下のように適応される：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌患者の一次治療におけるパクリタキセルとの併用療法</b></li> <li>・ <b>HER2 過剰発現が確認された乳癌患者のうち、転移病巣に対し1レジメン以上の化学療法治療歴がある患者に対するハーセプチン単剤療法</b></li> </ul> <p><b>転移性胃癌</b></p> <p>ハーセプチンはカペシタビン又は5-FU、及びシスプラチンとの併用で転移病巣に対する治療が未施行のHER2 過剰発現が確認された転移性の胃癌又は胃食道接合部癌患者に対して適応される。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>推奨用量及び投与スケジュール</p> <p>急速静注又は静脈内大量投与は行ってはならない。他剤と混合してはならない。</p> <p><b>乳癌術後補助療法：</b></p> <p>以下のいずれかの用法・用量によりハーセプチンを合計52週間投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>パクリタキセル、ドセタキセル、又はドセタキセル／カルボプラチンとの併用投与中及び併用終了後：</u></li> <li>・ <u>併用投与中の12週間（パクリタキセル又はドセタキセル）及び18週間（ドセタキセル／カルボプラチン）は、初回用量4 mg/kg を90分かけて点滴静</u></li> </ul>

			<p>注した後、1週間間隔で、2 mg/kg を30分かけて点滴静注する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1週間間隔投与の最終投与1週間後からは、ハーセプチン 6 mg/kg を3週間間隔で、30～90分かけて点滴静注する。</li> <li>- アントラサイクリンをベースとした集学的治療後3週間以内に単剤療法を行う場合：             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 初回用量 8 mg/kg を90分かけて点滴静注する。</li> <li>・ 2回目以降は、6 mg/kg を3週間間隔で、30～90分かけて点滴静注する [用量調整参照]。</li> </ul> </li> </ul> <p><b>転移性乳癌の治療：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ハーセプチンを単剤又はパクリタキセルとの併用により投与する。初回用量 4 mg/kg を90分かけて点滴静注し、続いて、2 mg/kg を1週間間隔で、30分かけて点滴静注する。ハーセプチンは病勢進行まで投与すること。</li> </ul> <p><b>転移性胃癌の治療：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 初回用量 8 mg/kg を90分かけて点滴静注し、続いて、6 mg/kg を3週間間隔で、30～90分かけて病勢進行まで点滴静注する。 [用量調整参照]</li> </ul>
		備考	
	英国 <sup>6)</sup>	販売名（企業名）	Herceptin 150 mg powder for concentrate for solution for infusion (Roche Registration Ltd.)
		効能・効果	<p><b>転移性乳癌 (MBC)</b></p> <p>ハーセプチンは、HER2陽性の転移性乳癌患者の治療に、以下のように適応される：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 転移性乳癌に対し少なくとも2レジメンの化学療法治療歴を有する患者の治療における単剤療法。前化学療法には、患者に治療が適さない場合を除き、少なくともアントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤が含まれていなければならない。ホルモン受容体陽性の患者では、患者にホルモン療法が適さない場合</li> </ul>

			<p>を除き、ホルモン療法を受けて無効となっていないなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 転移性乳癌に対し化学療法未治療の患者で、アントラサイクリン系薬剤が適さない患者の治療におけるパクリタキセルとの併用療法。</li> <li>- 転移性乳癌に対し化学療法未治療の患者の治療におけるドセタキセルとの併用療法。</li> <li>- トラスツズマブ未治療でホルモン受容体陽性の閉経後の転移性乳癌患者の治療におけるアロマターゼ阻害剤との併用療法。</li> </ul> <p><b><u>早期乳癌 (EBC)</u></b></p> <p>ハーセプチンは、<b>HER2 陽性の早期乳癌患者の治療に適応される：</b></p> <p>手術、化学療法（術前又は術後）及び放射線療法（適応となる場合）後（5.1 項参照）。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>ドキシソルビシンとシクロホスファミドの術後補助化学療法後にパクリタキセル又はドセタキセルとの併用療法。</u></li> <li>- <u>ドセタキセル及びカルボプラチンからなる術後補助化学療法との併用。</u></li> </ul> <p>正確でバリデーション済みの検査法により <b>HER2 過剰発現又は HER2 遺伝子の増幅が確認された腫瘍を有する、転移性又は早期乳癌患者に対してのみ、ハーセプチンを使用すること（4.4 項及び 5.1 項参照）。</b></p> <p><b><u>転移性胃癌 (MGC)</u></b></p> <p>ハーセプチンは、カペシタビン又は 5-FU、及びシスプラチンとの併用により、転移病巣に対し抗癌剤未治療の <b>HER2 陽性の転移性胃癌又は胃食道接合部癌の患者に適応される。</b></p> <p>正確でバリデーション済みの検査法により、<b>HER2 過剰発現が IHC2+と判定され HER2 遺伝子増幅が SISH 又は FISH により確認された腫瘍、又は IHC3+と確認された腫瘍を有する転移性胃癌患者に対してのみ、ハーセプチ</b></p>
--	--	--	---

			<p>ンを使用すること (4.4 項及び 5.1 項参照)。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>ハーセプチン療法開始前に、HER2 検査を必ず実施すること (4.4 項及び 5.1 項参照)</p> <p>ハーセプチン療法は、細胞毒性を有する化学療法剤の投与に十分な経験を持つ医師のもとでのみ開始すること (4.4 項参照)。</p> <p><b>転移性乳癌</b></p> <p><b>3 週間 1 回投与</b></p> <p>推奨初回負荷用量は 8 mg/kg (体重) である。推奨維持用量は 6 mg/kg (体重) で、初回投与 3 週間後から投与を開始し、3 週間間隔で投与する。</p> <p><b>1 週間 1 回投与</b></p> <p>推奨初回負荷用量は 4 mg/kg (体重) である。推奨維持用量は 2 mg/kg (体重) で、初回投与 1 週間後から投与を開始し、1 週間間隔で投与する。</p> <p><b>パクリタキセル又はドセタキセルと併用投与</b></p> <p>主要な臨床試験 (H0648g, M77001) において、パクリタキセル又はドセタキセルは、ハーセプチンの初回投与の翌日に (用量については、パクリタキセル又はドセタキセルに対する製品特性概要を参照)、また前回のハーセプチン投与で忍容性が確認された場合は、次回投与時にはハーセプチン投与直後に投与された。</p> <p><b>アロマターゼ阻害剤との併用投与</b></p> <p>主要な臨床試験 (BO16216) において、ハーセプチンとアナストロゾールは第 1 日目より併用で投与された。ハーセプチンとアナストロゾールの投与のタイミングに関する制限は無かった (用量については、アナストロゾール又は他のアロマターゼ阻害剤の製品特性概要を参照)。</p> <p><b>早期乳癌</b></p> <p><b>3 週間及び 1 週間 1 回投与</b></p> <p>3 週間間隔投与では、推奨初回負荷用量は 8 mg/kg (体重) である。推奨維持用量は 6 mg/kg</p>

		<p>(体重)で、初回投与3週間後から投与を開始し、3週間間隔で投与する。</p> <p><u>1週間1回投与(初回負荷投与量4 mg/kg 後2 mg/kg 毎週投与)では、ドキソルビシンとシクロホスファミドの化学療法後、パクリタキセルとの併用。(化学療法との併用に際しての用量設定については5.1項参照)</u></p> <p><b>転移性胃癌</b></p> <p><b>3週間1回投与</b></p> <p>推奨初回負荷用量は8 mg/kg(体重)である。推奨維持用量は6 mg/kg(体重)で、初回投与3週間後から投与を開始し、3週間間隔で投与する。</p>
	備考	
独 国	販売名(企業名)	英国と同じ
	効能・効果	〃
	用法・用量	〃
	備考	
仏 国	販売名(企業名)	英国と同じ
	効能・効果	〃
	用法・用量	〃
	備考	
加 国	販売名(企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	要望内容(術後補助化学療法に対する1週間1回投与)の承認なし
豪 国 7)	販□名(企業名)	HERCEPTIN (Roche Products Pty Limited)
	効能・効果	<p><b>局所乳癌</b></p> <p><u>ハーセプチンは、HER2陽性の局所乳癌患者の術後の治療に、化学療法、又は放射線療法が適応とされる場合には放射線療法とともに、適応される。</u></p> <p><b>転移性乳癌</b></p> <p>ハーセプチンは、HER2過剰発現が確認された腫瘍を有する転移性乳癌患者の治療に適応される：</p> <p>a) 転移性乳癌に対し1レジメンもしくはそれ</p>



			<p>以上のレジメンの化学療法治療歴を有する患者の治療における単剤療法。</p> <p>b) 転移性乳癌に対し化学療法未治療の患者の治療におけるタキサン系薬剤との併用療法。</p> <p>c) ホルモン受容体陽性の閉経後の転移性乳癌患者の治療におけるアロマターゼ阻害剤との併用療法。</p> <p><b>進行性胃癌</b></p> <p>ハーセプチンは、シスプラチンと、カペシタビン又は 5-FU との併用により、転移病巣に対し抗癌剤未治療の HER2 陽性の進行性胃癌又は胃食道接合部癌の患者に適応される。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>ハーセプチン療法開始前に、HER2 検査を必ず実施すること。</p> <p>用法</p> <p>各初回負荷用量及び維持用量については、単剤療法と併用療法について推奨される。</p> <p>急速静注又は静脈内大量投与は行ってはならない。</p> <p>患者は発熱や悪寒、その他点滴静注に伴う症状を十分に観察すること（副作用の項参照）。そのような症状が認められた場合には、点滴の中止及び／又は適切な処置は、その症状のコントロールに役立つ。</p> <p>投与再開は、症状が回復した後に行うこと。</p> <p><b>局所乳癌</b></p> <p>最適な用量レジメン、治療期間は定められていない。以下のレジメンについて、リスクに比べて有意なベネフィットが認められている（臨床試験の項参照）。</p> <p><b>3 週間 1 回投与（HERA 試験）</b></p> <p>ハーセプチンによる治療は、術前補助療法及び手術後、もしくは少なくとも 4 サイクルの術後化学療法の施行後に、行うこと。</p> <p>推奨初回負荷用量は 8 mg/kg（体重）であり、約 90 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>維持用量は 6 mg/kg（体重）であり、約 90 分以上かけて点滴静注する。初回負荷用量が十分忍容であった場合には、30 分で点滴静注する</p>

			<p>ことも可能である。</p> <p>治療期間は1年である。</p> <p><b>1週間1回投与 (B31/N9831 試験)</b></p> <p><u>ハーセプチンによる治療は、術後、ドキソルビシン及びシクロホスファミド (AC) 療法を 4 サイクル (12 週間) 行った後に、パクリタキセル(1週間1回投与もしくは3週間1回投与)とともに 12 週間、その後、単剤で更に 40 週間行う。</u></p> <p><u>推奨初回負荷用量は 4 mg/kg (体重) である。推奨維持用量は 2 mg/kg (体重) であり、約 90 分以上かけて点滴静注する。</u></p> <p><u>維持用量は 1 週間間隔で、2 mg/kg (体重) である。初回負荷用量が十分忍容であった場合には、維持用量は 30 分で点滴静注することも可能である。</u></p> <p><b>転移性乳癌</b></p> <p>推奨初回負荷用量はハーセプチン 4 mg/kg (体重) であり、約 90 分以上かけて点滴静注する。維持用量はハーセプチン 2 mg/kg (体重) の 1 週間 1 回投与が推奨される。初回負荷用量が十分忍容であった場合には、30 分で点滴静注することも可能である。</p> <p>臨床試験では、転移性乳癌の患者はハーセプチンによる治療を病勢進行が認められるまで行った。</p> <p><b>転移性胃癌</b></p> <p>ハーセプチンの初回負荷用量は 8 mg/kg (体重) であり、3 週間後に 6 mg/kg (体重) を投与、その後、3 週間間隔で、6 mg/kg (体重) を 1 回約 90 分かけて投与する。</p> <p>初回負荷用量が十分忍容であった場合には、維持用量について、30 分で点滴静注することも可能である。</p> <p>臨床試験では、転移性乳癌の患者はハーセプチンによる治療を病勢進行が認められるまで行った。化学療法併用の際の用量については、臨床試験、進行性胃癌の項を参照。</p>
		備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ, 該当国にチェックし, 該当国の標準的使用内容を記載する。)	<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を下線)		
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載□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	欧米等 5 か国で承認を取得しているため, 該当し ない。
	英国	ガイドライ□ 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	欧米等 5 か国で承認を取得しているため, 該当し ない。
	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	欧米等 5 か国で承認を取得しているため, 該当し

			ない。
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		欧米等 5 か国で承認を取得しているため、該当し ない。
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		欧米等 5 か国で承認を取得しているため、該当し ない。
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	欧米等 5 か国で承認を取得しているため、該当しない。

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験，薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)，検索結果，文献・成書等の選定理由の概略等>

無作為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7月27日）

《無作為化比較試験》

#### 1) 海外文献の検索（検索エンジン：PubMed）

術後補助化学療法において他の抗悪腫瘍剤との同時併用によるトラスツズマブの1週間1回投与法の無作為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

39報が検索されで，うち8報<sup>8-15)</sup>が該当し，3報<sup>8-10)</sup>について後述した。残る31報については，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) + (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
- 5報が検索されたが，後述する1報<sup>16)</sup>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) + (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、トラスツズマブと化学療法剤の併用投与と逐次投与の比較試験は 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) 及び Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 006 試験 (以下 BCIRG 006 試験) がある。下記項目①に N9831 試験の学会発表の成績<sup>17)</sup>, 項目②では N9831 試験と B-31 試験の統合解析<sup>8,18)</sup>, 項目③は BCIRG 006 試験の学会発表の成績<sup>19)</sup>, ④, ⑤は各々の試験における心毒性のリスクを評価した報告<sup>9,10)</sup>を記載した。

① N9831 試験<sup>17)</sup>

N9831 試験は HER2 陽性乳癌患者の術後補助化学療法において、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無作為化第 III 相臨床試験である。本試験における AC (ドキシソルビシン+シクロホスファミド) →T (パクリタキセル) →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→TH 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併用群] の成績の比較について、2009 年の米国乳癌学会 (SABCS) で公表されて

いる。本試験における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。

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 312 であった。これは, N9831 試験の最終解析に必要な DFS イベントの計画数の 50% を占める。解析対象症例数は 1,903 例 (AC→T→H 群: 954 例, AC→TH 群: 949 例) であり, 観察期間の中央値は 5.3 年であった。

AC→T→H 群に対する AC→TH 群の DFS ハザード比が 0.77 [95% 信頼区間: 0.61~0.96, P=0.0190 (log-rank)] であり, 再発のリスクが AC→TH 群で 23% 減少した。5 年無病生存率は, AC→TH 群は 84.2%, AC→T→H 群は 79.8% であった。

以上の結果より, トラスツズマブと化学療法の併用療法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。

## ② NCCTG N9831 及び NSABP B-31 の統合解析<sup>8)</sup>

本報告は, 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検証する N9831 試験と B-31 試験との統合解析の結果である。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 NCI と FDA により承認されたことにより実施された。

両試験とも術後療法として, AC 療法後の T 単独投与 (AC→T 群) と AC 療法後の TH 併用療法 (AC→TH 群) を無作為に割付, 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。統合解析では, B-31 試験と N9831 試験の AC→T 群及び AC→TH 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→T→H 逐次投与の有用性について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 年の段階で本解析は行われ, 2005 年 3 月 15 日までに 394 のイベント(再発, 二次原発癌, 又は再発前の死亡)が報告された。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 であった。トラスツズマブ群と対照群の間の無病生存率の絶対偏差は 3 年で 12% であった。OS のハザード比は 0.67, P=0.015 であり, トラスツズマブ療法は死亡リスクを 33% 減少させた。

トラスツズマブ群におけるクラス 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。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。以上の結果

より、AC 療法後の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。

その後、2011 年 7 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。<sup>18)</sup>トラスツズマブ群の DFS のハザード比が 0.52,  $p < 0.001$  (95%信頼区間 (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 3.9 年という長いフォローアップ期間においても、トラスツズマブ併用による DFS と OS の臨床的ベネフィットは、有害事象のリスクを継続し上回る結果であった。

### ③ BCIRG 006 試験<sup>19)</sup>

本試験は HER2 陽性乳癌に対する術後療法として、ドセタキセルとハーセプチン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) →T (ドセタキセル) 群, AC→TH (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 TCH (ドセタキセル+カルボプラチン+トラスツズマブ) 群の 3 群の無作為化第 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→TH 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、TCH 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。2009 年の SABCS で観察期間中央値 65 カ月時点の 3 回目の中間解析結果が公表された。

DFS イベント発現例数は全体で 656 例であり、内訳は AC→T 群が 257 例, AC→TH 群が 185 例, TCH 群が 214 例であった。AC→T 群に対する AC→TH 群の DFS ハザード比は 0.64 [95%信頼区間 (CI) : 0.53~0.78,  $P < 0.001$ ], AC→T 群に対する TCH 群の DFS ハザード比は 0.75 [95%CI : 0.63~0.90,  $P = 0.04$ ] 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→TH 群では 36%及び TCH 群では 25%低下した。また、OS のハザード比は AC→D 群に対して、AC→DH 群では 0.63 [95%CI : 0.48~0.81,  $P < 0.001$ ], TCH 群では 0.77 [95%CI : 0.66~0.99,  $P = 0.038$ ] 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。

特徴的な非血液毒性に関する有害事象 (全グレード) は、感覚性ニューロパシー (AC→T 群 48.6%, AC→TH 群 49.7%, TCH 群 36.1%\*, 以下同様), 爪の変化 (49.3%, 43.6%, 28.7%\*), 筋肉痛 (52.8%, 55.5%, 38.6%\*) 等であり、グレード 3/4 の有害事象は、筋肉痛 (5.2%, 5.2%, 1.8%\*), 疲労 (7%, 7.2%, 7.2%), 下痢 (3.0%, 5.6%, 5.4%), 悪心 (5.9%, 5.7%, 4.8%), 嘔吐 (6.1%, 6.7%, 3.5%\*), 月経不順 (27%, 24.3%, 26.5%) 等であった。グレード 3/4 の血液毒性に関連する有害事象は好中球減少症 (63.5%, 71.6%, 66.2%\*), 白血球減少症 (51.9%, 60.4%, 48.4%\*), 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（11.5%，12.1%，11.2%）等であった（\*：統計的に有意差あり）。心関連の有害事象は Grade3/4 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→TH 群に対して、TCH 群では発現率が有意に低かった（ $P<0.001$ ）。

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 共に有意に改善することが示された。

なお、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、TopoII 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<sup>20)</sup>。

#### ④ B-31 試験 心機能障害に関する報告<sup>9)</sup>

本報告は B-31 試験における心機能障害の報告である。B31 試験は前述 2) の通り、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→T 群（対照群）と AC→TH 群（トラスツズマブ群）とで比較検討する無作為化第 III 相性臨床試験である。

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関連イベントの頻度を両群で比較を行った。

AC 療法後に LVEF 値が正常でその後の治療を開始した患者群を対象とし、その観察期間中央値は 27 カ月であった。心関連イベント数は、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。両群の 3 年の累積発現率の差は 3.3%（トラスツズマブ群 4.1%，対照群 0.8%；95%CI，1.7%～4.9%）であった。トラスツズマブ群における心関連イベント累積発現率は 2 年後以降 4.1%と一定であり、投与終了後は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考えられる。

#### ⑤ N9831 試験 心機能障害に関する報告<sup>10)</sup>

本報告は 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 陽性乳癌の術後補助化学療法におけるトラスツズマブの有用性を 3 群（AC→T 群，AC→T→H 群，AC→TH 群）で比較検討する試験である。左室駆出率（LVEF）は登録時，3，6，9，及び 18～21 カ月に評価された。

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→T 群で 3 例 (CHF2 例, CD1 例), AC→T→H 群で 19 例 (CHF18 例, CD1 例), AC→TH 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。心臓障害のほとんどは CHF でトラスツズマブ投与の中止及び薬物療法により回復した。AC→T→H 群及び AC→TH 群における心イベントの増加リスクは, 高齢 ( $P<0.003$ ), 抗圧薬の服用歴及び併用 ( $P=0.005$ ), 試験開始時の LVEF 低値 ( $P=0.0033$ ) であった。

以上の結果より, トラスツズマブ投与群では対照群に比べ, 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群は逐次投与群と比べて心関連イベントがやや高頻度で発現したが, 両群ともハーセプチンの投与期間終了後からの発現率上昇は認められなかった。トラスツズマブの投与期間中は定期的な心機能のモニタリングが必要と考えられる。

#### <日本における臨床試験等>

本邦においては, 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により, 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全身療法を施行した原発性乳癌 75 例の検討<sup>16)</sup>

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。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 2 mg/kg で 1 週間 1 回投与した。化学療法終了後のトラスツズマブ単剤投与においては, 6 mg/kg で 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 で 3 週間 1 回投与で 1 年間投与した。術前化学療法の成績としては, A 群の方が病期が進行した症例が多かったが, 半数の症例で病理組織効果で Grade 3 が得られ, B 群より多い傾向であった。術後補助化学療法を施行したのは, 化学療法+トラスツズマブ併用が 24 例 (C 群), 化学療法施行後にトラスツズマブの逐次投与を行った症例が 23 例 (D 群) であった。なお, 抗癌剤治療は行わずトラスツズマブの単剤治療が 4 例 (E 群) があった。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, 今回の検討では心不全を合併して中止になった症例や, 心拍出率が低下をして治療中止

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 <sup>21)</sup>

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にトラスツズマブ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(体重)、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。グレード 3,4 の毒性は FEC 期間及び DH 期間でそれぞれ好中球減少症が 29 例、19 例、発熱性好中球減少症が 9 例、8 例であった。384 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。FEC-DH 期間においてグレード 3,4 の毒性のため投与中止となった患者はいなかった。

以上より、HER2 陽性乳癌患者に対し、FEC(100)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認められた。

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

<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>

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 7 月 27 日)

《無作為化比較試験》

1) 海外文献の検索 (検索エンジン：PubMed)

術後補助化学療法におけるメタアナリシスを検索するため、以下の条件を指定した。

・検索式:(Trastuzumab OR Herceptin) AND Adjuvant AND meta-analysis

27 報が検索され、うち該当した文献は 6 報 <sup>22-27)</sup>であり、3 報について後述した。残る 21 報については、以下の理由から重要ではないと判断した。

－術後補助化学療法ではない文献

- トラスツズマブに特化していない文献
- 薬剤費用について検討した文献
- トラスツズマブの記載がない文献

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)  
術後補助化学療法におけるメタアナリシスを検索するため, 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 (メタ/AL and アナリシス/AL) and ((術後期/TH or 術後/AL))

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。

- 海外試験の解説論文

① **Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better.**<sup>22)</sup>

HER2 陽性乳癌の術後補助化学療法において, トラスツズマブを化学療法終了後に逐次投与した場合とアントラサイクリン系薬剤施行後のタキサンとトラスツズマブを同時投与した場合の有効性についてメタアナリシスを行った。トラスツズマブを術後補助化学療法に用いた 6 つの臨床試験を対象に, 無病生存期間 (DFS) 及び全生存期間 (OS) の統合ハザード比を算出した。主要な心イベントの発現率についてもメタアナリシスを実施した。

同時投与群を対象としたメタアナリシスでは, DFS 及び OS の統合ハザード比はそれぞれ 0.62 ( $P < 0.0001$ ) 及び 0.68 ( $P < 0.00001$ ) であった。反対に, 逐次投与群を対象としたメタアナリシスでは, DFS 及び OS の統合ハザード比はそれぞれ 0.74 ( $P < 0.00001$ ) 及び 0.87 ( $P = 0.09$ ) であり, DFS のみが有意な結果となった。主要な心イベント (重篤な心不全, 又は死亡) の相対リスクは, 同時投与群を対象にしたメタアナリシス, 及び逐次投与群を対象にしたメタアナリシスでそれぞれ 2.44 ( $P = 0.007$ ) 及び 8.35 ( $P < 0.0001$ ) であった。

以上より, 術後補助化学療法とトラスツズマブの同時投与は, 逐次投与よりも DFS 及び OS について, 有意で, かつ大きなベネフィットが認められた。また, 重大な心イベントの発現頻度は, 同時投与のほうが, 逐次投与よりも高かった。

② **Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.**<sup>23)</sup>

HER2 陽性乳癌患者を対象とした術後補助化学療法として, トラスツズマブを併用した場合と併用しなかった場合の治療効果を比較するために 5 つの臨床試験 (13,493 例) に関して系統的レビューとメタアナリシスを実施した。

メタアナリシスの結果、トラスツズマブを併用した患者の無病生存期間はトラスツズマブを投与しなかった場合に比べ有意に良好であった（リスク比：0.62, 95%信頼区間 (CI) : 0.56~0.68）。トラスツズマブを併用した患者では、死亡（リスク比：0.66, 95%CI:0.57~0.77）、局所再発（リスク比：0.58, 95%CI:0.43~0.77）、及び遠隔転移（リスク比：0.60, 95%CI:0.52~0.68）でも、同様にリスクが低下した。トラスツズマブを併用した患者では、うっ血性心不全（リスク比：7.60, 95%CI:4.07~14.18）及び左室駆出率低下（リスク比：2.09, 95%CI:1.84~2.37）のリスクが高かった。また、トラスツズマブを併用した患者では、初発の脳転移のリスクが高かった（リスク比：1.60, 95%CI:1.06~2.40）。

③ Bria E, 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.<sup>24)</sup>

術後補助化学療法におけるトラスツズマブ 1年間投与による有効性及び安全性を検討するため、5つのランダム化比較試験（11,187例）のメタアナリシスを実施した。

安全性のエンドポイントは、(1) Grade III/IV の慢性心不全の割合、(2) 左室駆出率の有意な低下の割合、(3) 脳転移の割合とし、有効性のエンドポイントは、(1) 無病生存期間、(2) 全生存期間とした。

平均フォローアップ期間は2年間であった。脳転移に対する解析の結果は、3つのランダム化臨床試験（合計被験者数：6,738例）を対象とした。Grade III/IV の慢性心不全の有意な増加が認められた。リスク差は 1.61% (P < 0.00001) であり、これを1例の患者が治療による恩恵を受けるのに要する患者数 (NNH) に換算すると 62例となった。無症候性の左室駆出率の有意な低下を検討すると、トラスツズマブ投与群で有意に増加した。不均質な結果ではあったが、リスク差は 7.20% (P < 0.00001) であり、これを NNH に換算すると 14例であった。脳転移もトラスツズマブ投与群で有意に増加していた。リスク差は 0.62% (P = 0.033) であり、NNH は 161例であった。

DFS, DDFS, 及び OS はトラスツズマブ投与群が有意に良好で、リスク差はそれぞれ 6.00%, 4.80%, 及び 1.96%であり、NNT に換算すると 16例, 21例, 及び 51例であった。

以上より、トラスツズマブの長期の安全性プロファイル及び特有の再発パターンを探るためには、より大規模かつ広範に調査する必要があることが示された。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) De Vita, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Breast Cancer p.251-260 <sup>28)</sup>

HER2 陽性乳癌のトラスツズマブの術後療法として NSABP B-31, NCCTG N9831, HERA, FinHER, BCIRG 006 試験及び NSABP B-31/ NCCTG N9831 の統合解析の成績が記載されている。また、課題としては、心毒性、投与期間、経済的な影響が挙げられている。

2) De Vita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9<sup>th</sup> edition. 2011 p.1433-1434<sup>29)</sup>

HER2 陽性乳癌に対する術後トラスツズマブ療法の項に、NSABP B-31/NCCTG N9831, HERA, FinHER, BCIRG 006 試験の成績が記載されている。これらの試験では、術後補助化学療法レジメンやトラスツズマブの投与スケジュール及び投与順序も異なるが、DFS 及び OS の有意な改善が認められている、また、NCCTG N9831 試験の結果から、アントラサイクリン系薬剤投与後のタキサン系薬剤とトラスツズマブの逐次投与と比較し、タキサン系薬剤とトラスツズマブの同時投与が優れた傾向が示されており、BCIRG 006 試験の結果からアントラサイクリン系薬剤を使用しないレジメンにおいても再発リスクを低減させた、と記載されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために—改訂第2版(2009年, 日本臨床腫瘍学会編 p.464-466) <sup>30)</sup>

術後トラスツズマブに関する臨床試験として、NSABP B-31/NCCTG N9831, HERA, FinHER, BCIRG 006 試験の成績が記載されている。

#### (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>

1) NCCN ガイドライン 2011 <sup>3)</sup>

HER2 陽性乳癌の術後補助化学療法として、N9831 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 療法が推奨(Preferred Adjuvant Regimens)されている。その他のレジメ(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。

2) ザンクトガレン国際コンセンサス会議 <sup>2)</sup>

2011 年のザンクトガレンコンセンサス会議では、HER2 陽性乳癌において、化学療法との同時併用又は逐次併用が推奨されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 乳癌診療ガイドライン—薬物療法 2010<sup>4)</sup>

「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 NSABP B-31, NCCTG N9831, HERA, BCIRG 006, FinHer である。「HER2 陽性、リンパ節転移陽性あるいはリンパ節転移陰性かつ再発高リスクの乳癌では、アンスラサイクリン系薬剤投与後の逐次併用、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

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 回投与法) について本邦では臨床試験が行われていない。

なお、HER2 陽性乳癌の術後補助化学療法として BCIRG 006 試験で用いられた TCH (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 18 日に開催された検討会議で、乳癌への適応拡大について公知申請に該当すると評価された。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では、乳癌への適応拡大に関する事前評価が行われ、公知申請を行って差し支えないと判断され、その後公知申請がなされた。また、当該適応拡大は、2011 年 4 月 28 日付けで保険適用の対象とされた。したがって、TCH 療法は既に乳癌において保険償還され、実地臨床で使用可能となっている。TCH 療法におけるトラスツズマブは、カルボプラチンと併用とされていること及び BCIRG006 試験の投与法から、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

1) 要望効能・効果について

変更なし

【効能・効果】

- 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後補助化学療法
- 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

●HER2 過剰発現が確認された治癒切除不要な進行・再発の胃癌

2) 要望用法・用量について

術後補助化学療法に対し、A 法（1 週間 1 回投与方法）を追加する。

【用法・用量】

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、A 法または 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。

<臨床的位置づけについて>

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る。トラスツズマブの投与方法には 2 種類あり、化学療法終了後にトラスツズマブを逐次投与方法とトラスツズマブと化学療法を同時併用する方法があるが、いずれ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 NSABP B-31 試験と NCCTG 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。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（TCH 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。

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において、海外患者と日本人患者における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において、互いの薬物動態に影響を与えないと推察されると共に、安全性について新たな懸念は認められていないことから、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する。

更に NCCTG N9831 試験においては、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なし（TCH）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 陽性乳癌における術後補助化学療法に対して、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において優れている。更に、乳癌患者の個別化治療が進んできている現状において、トラスツズマブの 1 週間 1 回投与は、再発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 陽性乳癌の術後補助化学療法において 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において 1 週間 1 回投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用に関しても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。以上より、更なる試験の実施は不要と考える。

#### 5. 備考

<その他>

##### 1) 乳癌患者数<sup>1)</sup>

日本人女性の乳癌罹患患者数は約 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

- 1) 「がんの統計」編集委員会編. がんの統計'10
- 2) 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 Jun 27. [Epub ahead of print].
- 3) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines.  
[www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
- 4) 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.52-56.
- 5) 米国の添付文書
- 6) 欧州の添付文書
- 7) 豪国の添付文書
- 8) Romond EH, Perez EA, Bryant J et al., Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
- 9) Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E 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 Nov 1;23 (31) :7811-9.
- 10) Perez EA, Suman VJ, Davidson NE 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 Mar 10;26(8):1231-8.
- 11) Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, Utriainen T, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkiö S, Möykkynen K, Helle L, Ingalsuo S, Pajunen M, Huusko M, Salminen T, Auvinen P, Leinonen H, Leinonen M, Isola J, Kellokumpu-Lehtinen PL., 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 Dec 1;27(34):5685-92.
- 12) Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L, Marks L, Davidson N, Martino S, Kaufman P, Kutteh L, Dakhil SR, Perez EA., Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG phase III Trial N9831, J Clin Oncol. 2009 Jun 1;27(16):2638-44.
- 13) Guarneri V, Frassoldati A, Bruzzi P, D'Amico R, Belfiglio M, Molino A, Bertetto O, Cascinu S, Cognetti F, Di Leo A, Pronzato P, Crinó L, Agostara B, Conte P., Guarneri V, Frassoldati A, Bruzzi P, D'Amico R, Belfiglio M, Molino A, Bertetto O, Cascinu S, Cognetti F, Di Leo A, Pronzato P, Crinó L, Agostara B, Conte P., 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 Oct;8(5):453-6.
- 1 4 ) Jones LW, Haykowsky M, Peddle CJ, Joy AA, Pituskin EN, Tkachuk LM, Courneya KS, Slamon DJ, Mackey JR., 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 May;16(5):1026-31.
- 1 5 ) Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR, Ingle JN, Rodeheffer RJ, Gersh BJ, Jaffe AS., 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 Sep 15;22(18):3700-4.
- 1 6 ) 山下年成, 藤田崇史, 林裕倫, 安藤由明, 都築則正, 堀尾章代, 波戸ゆかり, 岩田広治 : 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(0911-2251)24 巻 4 号 Page483-488(2009.08)
- 1 7 ) Perez EA, Suman V, Davidson NE, Gralow J, Kaufman PA, Ingle JN, Dakhil SR, Zujewski JA, Pisansky TM, Jenkins RB., Results of Chemotherapy Alone, with Sequential or Concurrent Addition of 52 Weeks of Trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-Positive adjuvant Breast Cancer trial. SABCS 2009 Abst#80
- 1 8 ) Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, Martino S, Mamounas EP, Kaufman PA, Wolmark N., 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 Jul 18. [Epub ahead of print]
- 1 9 ) Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Rolski J, Chan A, Mackey J, Liu M, , Pinter T, Valero V, Falkson C, Fornander T, Shiftan T, Olsen S, Buyse M, Kiskartalyi T, Landreau V, Wilson V, Press M, Crown J, on behalf of the BCIRG 006 Investigators., Phase III Trial Comparing AC→T with AC→TH and with TCH in the Adjuvant Treatment of HER2-Amplified Early Breast Cancer Patients: Third Planned Efficacy Analysis. SABCS SABCS 2009 Abst#62
- 2 0 ) Press MF, Sauter G, Buyse M, Bernstein L, Guzman R, Santiago A, Villalobos IE, Eiermann W, Pienkowski T, Martin M, Robert N, Crown J, Bee V, Taupin H, Flom KJ, Tabah-Fisch I, Pauletti G, Lindsay MA, Riva A, Slamon DJ., 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.
- 2 1 ) Tanaka M, Anan K, Umeda S, Yamaguchi M, Sasaki H, Rai Y, Ohno S, Toh U, Tamura K, Mitsuyama S and KBC-SG (Kyushu Breast Cancer Study Group)., Feasibility study of adjuvant fluorouracil/epirubicine/cyclophosphamide(FEC100) followed by triweekly docetaxel (D) plus trastuzumab (H) in Her2/neu positive early breast cancer; 12<sup>th</sup> international St. Gallen

Breast Cancer Conference 2011 p278

- 2 2 ) 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.
- 2 3 ) Dahabred IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas 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 Jun,; 13(6):620-30.
- 2 4 ) Bria E, Cuppone F, Fornier M, Nistico C, Carlini P, Milella M, Sperduti I, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D., 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 May;109(2):231-9.
- 2 5 ) 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. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2007 Aug;32(4):684-9. Chinese.
- 2 6 ) 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 Aug 8;7:153.
- 2 7 ) 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.
- 2 8 ) Vincent T DeVita Jr., Steven A Rosenberg., *Cancer: Principles and Practice of Oncology, Breast Cancer.* Lippincott Williams & Wilkins. 2005 p.251-260
- 2 9 ) Vincent T. DeVita Jr., Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, Ronald A. DePinho. De Vita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2011 p.1433-1434
- 3 0 ) 新臨床腫瘍学－がん薬物療法専門医のために－改訂第2版（2009年，日本臨床腫瘍学会編 p.464-466）