

(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

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本乳癌学会)	
	<input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)	
	<input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
優先順位	4 位 (全 5 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ラパチニブトシル酸塩水和物
	販売名	タイケルブ錠 250mg
	会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
	国内関連学会	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
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	HER2 陽性転移・再発乳癌
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	ラパチニブ 1500mg 単独療法
	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) 第 1 回受付時の要望番号 328 と同一要望内容であり、今回、新たなエビデンスを追加して提出した
「医療上の必要性に係る基	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	

<p>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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>乳癌は成人女性において極めて高頻度に発症することが知られている悪性腫瘍である。本邦の女性においても新規患者数の増加が予測されており、2015年には約4.8万人に達すると試算されている。また、乳癌は20代から発症し45歳～49歳の罹患率が最も高く、若年層での罹患率が高い特徴を有する悪性腫瘍であることが報告されている。分子標的薬等の新規治療を含む治療戦略の進歩により、乳癌の予後は他の癌に比べ良好であると考えられているが、若年層での罹患率が高く、乳癌患者の約30%が転移により死に至る現状であり、致死的な疾患に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" 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><input type="checkbox"/> 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>HER2陽性乳癌に対しては、HER2を標的としたモノクローナル抗体であるトラスツズマブが汎用されており、乳癌診療ガイドラインにおいても術前・術後補助療法に始まり転移・再発乳癌に対しても他の化学療法剤との併用により継続使用が推奨されている。HER2陽性乳癌に対する治療戦略においてHER2を標的として分子標的薬の果たす役割は極めて重要であり、その後HER2を標的とした種々低分子チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体等が開発されている。ラパチニブが2剤目のHER2分子標的薬として2009年4月に承認されているが、ラパチニブの使用はカペシタビンとの併用療法に限られているため、転移・再発乳癌に対する進行後の治療として、トラスツズマブが化学療法との併用もしくは単独療法にて十分な検証成績が示されていないレジメンも含めて繰り返し使用されている。ラパチニブ単独療法は、日本人を対象として第II相試験が実施され、有効性及び安全性が示されている¹⁾。当該試験では、HER2陽性乳癌における国際的な標準治療と位置付けられたアントラサイクリン系製剤、タキサン系製剤およびトラスツズマブによる治療を受け、その後転移・再発がみられた患者を対象として有効性が示されており、治療対象の背景を考慮した場合には少なくとも有効な治療となる可能性が示唆されている。加えて、ラパチニブの使用がカペシタビンとの併用に限られていることにより、カペシタビンに特徴的な</p>
--	--

	<p>リスク（手足症候群）により治療が継続できない患者においてはラパチニブの使用機会が得られないこととなる。</p> <p>このように、HER2 陽性転移・再発患者に対してラパチニブ単独療法は医療上の必要性が極めて高いと考えられる。</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 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）</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	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪州	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。)	<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	該当なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	該当なし

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	該当なし
		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	
	豪州	ガイドライン名	該当なし
		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	

	文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1) 以下の方法にて、文献検索を実施した。

検索エンジン：PubMed

検索式："lapatinib"[Supplementary Concept] OR "lapatinib"[All Fields] AND monotherapy[TI] AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) NOT inflammatory[All Fields]

検索時期：未指定

検索結果：3件

1. Lipton A, Leitzel K, Ali SM, et al. Cancer. 2011 Mar 31. Epub ahead of print
2. Toi M, Iwata H, Fujiwara Y, et al. Br J Cancer. 2009 Nov 17;101(10):1676-82.
3. Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, et al. Ann Oncol. 2008 Jun;19(6):1068-74.

2) 乳癌診療ガイドライン 2010年版（日本乳癌学会編）の HER2 陽性転移・再発乳癌に対するクリニカルクエスチョンに記載された検索結果を参考に、引用文献を再考した。

<海外における臨床試験等>

1) Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, et al. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Ann Oncol 2008; 19: 1068-74

化学療法後に再発がみられた転移・再発乳癌患者を対象にラパチニブ 1500mg/日を投与した際の有効性および安全性が第Ⅱ相試験により検討されている。トラスツズマブ前治療が実施された HER2 陽性患者 140 例において得られた奏効率は 1.4%であり、クリニカルベネフィット率は 5.7%、全生存期間は 29.4 週であった。また、主な副作用は下痢、発疹、悪心、嘔吐、疲労および食欲不振であった。当該試験では、ラパチニブ単剤療法は、トラスツズマブ前治療歴を有する HER2 陽性転移・再発乳癌に対して臨床効果が示唆された。

2) Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2999-3005.

HER2 陽性転移・再発乳癌患者に対するラパチニブ 1500mg1 日 1 回投与または 500mg1 日 2 回投与 (1000mg/日) の有効性および安全性が第 II 相試験により検討されている。138 例で検討された奏効率は 23.9% であり、奏効期間中央値は 28.4 週、6 ヶ月無増悪生存率は 43% であったと報告されている。また、副作用の重症度はほとんどがグレード 1 または 2 であり、忍容可能であった。

3) Lin NU, Diéras V, Paul D, et al. Multicenter Phase II Study of Lapatinib in Patients with Brain Metastases from HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(4): 1452-9.

HER2 陽性乳癌脳転移患者にラパチニブ 1500mg/日を投与した際の有効性および安全性が第 II 相試験により検討された。242 例の HER2 陽性乳癌脳転移患者が組み入れられ、脳転移病変に対する有効性として、単独療法を受けた患者の 6% において部分奏効 (全脳転移病巣の体積が 50% 以上縮小し、かつ、中枢神経以外の病変の進行又は新病変を認めず、ステロイド製剤の使用量増加ならびに神経学的徴候・症状の悪化を認めない) が認められ、無増悪生存期間は 2.73 ヶ月、全生存期間は 9.56 ヶ月であった。主な有害事象は下痢、発疹、悪心、嘔吐、疲労および頭痛であった。HER2 陽性乳癌脳転移患者に対してもラパチニブ単独療法は抗腫瘍効果を示した

<日本における臨床試験等>

1) Toi M, Iwata H, Fujiwara Y, et al. Lapatinib monotherapy in patients with relapsed, advanced, or metastatic breast cancer: efficacy, safety, and biomarker results from Japanese patients phase II studies. *Br J Cancer* 2009; 101(10): 1676-82.

アントラサイクリン系、タキサン系およびトラスツズマブ治療後に進行・再発を認めた HER2 陽性転移性乳癌を対象としてラパチニブ 1500mg/日による有効性および安全性が 2 つの第 II 相試験による検討結果が示され、日本人患者に対してトラスツズマブに加えて本邦での転移・再発乳癌患者に対する治療選択肢となり得ること示された。合計 100 例の HER2 陽性転移・再発乳癌患者が組入れられ、奏効率 19.0%、クリニカルベネフィット率 25.0%、無増悪期間中央値は 13.0 週であったことが報告された。当該試験では、HER2 陰性転移・再発乳癌患者 22 例も組入れられており、HER2 陰性例に比較して HER2 陽性例では明らかな抗腫瘍効果が得られていた。また、合計 122 例における主な副作用は、下痢、発疹等の皮膚障害、口内炎、悪心、食欲不振などの消化器症状であった。

--

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

1) 該当なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等> 1) 該当なし
<日本における教科書等> 1) 該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等> 1) 該当なし
<日本におけるガイドライン等> 1) 乳癌診療ガイドライン ⁹⁾ 乳癌診療ガイドライン 1 薬物療法 2010 年版において、トラスツズマブ投与中もしくは投与後に病勢進行となった HER2 陽性転移・再発乳癌に対して、「ラパチニブ単独療法は病勢進行を抑える可能性があるが、予後に対する影響は明らかでない」として、推奨グレード C1（十分な科学的根拠はないが、細心の注意のもと行うことを考慮してもよい）と判断され、臨床使用が推奨されている。

(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

1) 該当なし

(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> 1) ラパチニブは HER2 陽性転移・再発乳癌に対する治療薬として既に本邦にて承認されている。現在はカペシタビンとの併用療法のための承認であるが、既に HER2 陽性乳癌に対する抗腫瘍効果および忍容可能な安全性が示されている。また、トラスツズマブは HER2 陽性転移・再発乳癌に対して汎用されており、国内外で同一の使用法が実施されているが、新たな治療選択肢としてトラスツズマブ治療後の転移・再発例に対する治療選択肢の検討は重要な課題であった。 この臨床的問題に対して、日本人を対象としてラパチニブ単独療法を検討した

第Ⅱ相試験が2試験実施され、有効性および安全性が確認された¹⁾。当該試験では、少なくともアントラサイクリン系製剤、タキサン系製剤およびトラスツズマブによる治療を受けた後に転移・再発を来した患者が対象であったが、19%の奏効率が得られており、ラパチニブがカペシタビンとの併用療法に加えて新たな治療選択肢となり得ることが示された。このように、HER2陽性転移・再発患者に対してラパチニブ単独療法は医療上の必要性が極めて高く、要望効能・効果は妥当と考えられる。

<要望用法・用量について>

1) ラパチニブ単独療法は国内外にて同一の用法・用量（1500mg1日1回）での検討結果が得られており、乳癌診療ガイドラインにおいても同用法・用量が推奨されていることから、要望用法・用量は妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

1) 前述のとおり、HER2陽性乳癌に対しては、トラスツズマブが術前・術後補助療法から転移・再発乳癌に対する長期的な乳癌治療の中で繰り返し継続使用されており、重要な役割を果たしている。一方、ラパチニブはカペシタビンとの併用療法に限られているため、現時点では、転移・再発乳癌に対する治療機会は限られており、さらなる治療成績の向上を実現するためには、ラパチニブの使用方法を拡大する必要がある。

日本乳癌学会では、2010年版乳癌診療ガイドライン作成時にラパチニブの単独療法を含むエビデンスを客観的に評価し、推奨レジメンならびに推奨グレードの検討がなされている。HER2陽性乳癌における国際的な標準治療と位置付けられたアントラサイクリン系製剤、タキサン系製剤およびトラスツズマブによる治療後の転移・再発例に対しては、国内外でラパチニブ単独療法の有用性が検討され、国内で実施された第Ⅱ相試験2試験によりほぼ一定した抗腫瘍効果が示された。このように、HER2陽性転移・再発患者に対してラパチニブ単独療法はトラスツズマブのみをKey drugとしてHER2陽性転移・再発乳癌患者の治療方針を検討せざるを得ない現状を踏まえると極めて医療ニーズの高い知用と位置付けられ、長期的な治療戦略において当該患者への新たな治療選択肢を提供できると考えられる。なお、乳癌診療ガイドラインにも示されており、現時点では長期的な予後改善に対するエビデンスは得られていないことから、その使用範囲は限られ、引き続きトラスツズマブをKey drugとして治療計画が検討されると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 該当なし

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Toi M, Iwata H, Fujiwara Y, et al. Lapatinib monotherapy in patients with relapsed, advanced, or metastatic breast cancer: efficacy, safety, and biomarker results from Japanese patients phase II studies. Br J Cancer 2009; 101(10): 1676-82.

2) Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, et al. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Ann Oncol 2008; 19: 1068-74