

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

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：カルボプラチン	
	販売名：パラプラチン注射液50mg、同150mg、同450mg	
	会社名：ブリistol・マイヤーズ株式会社	
要望者名	有限責任法人日本乳癌学会 日本臨床腫瘍学会 あけぼの神奈川 個人	
要望内容	効能・効果	乳癌
	用法・用量	<p>&lt;有限責任法人日本乳癌学会&gt; カルボプラチンとパクリタキセル(及びHER2/neu陽性疾患におけるトラスツズマブ)の併用投与にてベネフィットが示されている用量・用法がいくつか有るため、個々の用法・用量は記載しない。用法・用量は医学文献及び/又は癌治療の専門医の意見を参考にすること。</p> <p>&lt;日本臨床腫瘍学会&gt;&lt;個人&gt; 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。</p> <p>&lt;あけぼの神奈川&gt;&lt;個人計3名&gt; 記載なし</p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考	開発要請は、「乳癌」に対して行われているが、医療上の必要性に係る基準への該当性に関する専門作業班(WG)の評価において、「本薬の医療上の必要性が	

	高いと判断できるのは、HER2 過剰発現が確認された乳癌患者に対して、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用で用いる場合に限定される。」と、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）は判断しており、本報告書では、当該対象患者及び使用方法における有効性及び安全性について検討を行った（詳細は「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」及び「8. (1) 効能・効果について」の項参照）。
--	---

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

1) 適応疾病の重篤性についての該当性	本疾患は悪性腫瘍であることから、「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。
2) 医療上の有用性についての該当性	以下の根拠より、「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。 HER2過剰発現が確認された乳癌患者に対して、カルボプラチン（以下、本薬）とトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の併用療法は、海外臨床試験の結果に基づき、教科書やガイドラインにおいて記載されている。

## 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>進行性卵巣癌の第一次治療</p> <p>PARAPLATIN は他の承認を受けた化学療法剤との確立した併用として、進行性卵巣癌の第一次治療に適用される。確立した併用レジメンの 1 つは PARAPLATIN とシクロホスファミド (CYTOXAN) である。NCIC と SWOG が行なった 2 つの無作為化対照研究では、いずれもシクロホスファミドとの併用で PARAPLATIN 対シスプラチンの比較が行なわれており、両グループ間の全体としての生存率は同等であったことが実証されている（「臨床研究」参照）。</p> <p>全体としての病理学的完全反応率や長期の生存（3 年以上）では、これらの成果を有する患者の数が少数であるため、同等性を実証する統計学的な検出力としては限界がある。初回手術後 2 センチ未満の残存腫瘍を有する患者の数が少ないこともまた、この小グループにおける同等性を実証する統計学的説明力を限定するものである。</p> <p>進行性卵巣癌の第二次治療</p>

	<p>PARAPLATIN は以前にシスプラチンで治療されたことがある患者を含め、これまでの化学療法後再発をみた卵巣癌患者の緩和治療に適用される。以前にシスプラチンで治療された患者グループのうち、シスプラチン療法を受けている間に進行性疾患が進行してしまった患者では、反応率が低下することもある。</p>
用法・用量	<p>注意：アルミニウムがカルボプラチンと反応すれば沈殿を生じ、力価は低下する。それゆえ本剤の調製ないし投与に際し、薬剤に接触する部分がアルミニウムで出来ている注射針や静注器を使ってはならない。</p> <p>単剤療法</p> <p>単剤として、再発性卵巣癌患者に有効であることが示されている PARAPLATIN の用量としては、1 日あたり投与量 <math>360\text{mg}/\text{m}^2</math> の静注、4 週ごとに 1 回である（代替の用量については「処方用量」参照）。しかし一般に、好中球値が少なくとも 2,000、血小板値が少なくとも 100,000 に達しないかぎり、本剤の単剤・断続的コースを繰り返してはならない。</p> <p>シクロホスファミドとの併用療法</p> <p>進行性卵巣癌の化学療法において、これまでに治療されることがなかった患者に対する有効な併用療法としては、次のような用量である。すなわち、PARAPLATIN 1 日あたり投与量 <math>300\text{mg}/\text{m}^2</math> の静注、4 週ごとに 1 回、6 サイクルである（代替の用量については「処方用量」参照）。シクロホスファミド (CYTOXAN) 1 日あたり投与量 <math>600\text{mg}/\text{m}^2</math> の静注、4 週ごとに 1 回、6 サイクルである。シクロホスファミドの投与指針に関しては同薬の添付文書を参考にされたい（「臨床研究」参照）。好中球値が少なくとも 2,000、血小板値が少なくとも 100,000 に達しないかぎり、シクロホスファミドと併用する本剤の断続的コースを繰り返してはならない。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	<p>乳癌の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕（2010 年 11 月 30 日現在）。</p>
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>下記疾患の治療に用いる抗悪性腫瘍薬：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・上皮性卵巣癌</li> <li>・小細胞肺癌</li> </ul>
用法・用量	<p>正常な腎機能を有する前治療のない成人患者に対しては、カルボプラチン <math>400\text{mg}/\text{m}^2</math> を 15～60 分かけて単回静注することが推奨される。投</p>

	<p>与量を決定する際は、以下に示すカルバートの式も用いられる。:</p> <p>用量(mg)=目標 AUC(mg/ml×min)×[GFR ml/min+25]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>目標 AUC</th> <th>実施する化学療法</th> <th>治療歴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-7mg/ml・min</td> <td>カルボプラチン単独</td> <td>前治療なし</td> </tr> <tr> <td>4-6mg/ml・min</td> <td>カルボプラチン単独</td> <td>前治療あり</td> </tr> <tr> <td>4-6mg/ml・min</td> <td>カルボプラチン+シクロホスファミド</td> <td>前治療なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>注釈：カルバートの式から算出するカルボプラチンの用量は mg/m<sup>2</sup>ではなく、mg。</p> <p>前回のカルボプラチン療法から 4 週間経過するまで、また、好中球数が少なくとも 2,000 個/mm<sup>3</sup>、血小板値が少なくとも 100,000/mm<sup>3</sup>に達しない場合は、次の投与を行ってはならない。以前に骨髄抑制療法を行っている患者や全身状態不良の患者等、リスクファクターを抱えている患者に対しては、初期用量を 20～25%減量すること。初期療法においては、毎週血液学的検査を行うことにより最低値を把握することにより、カルボプラチンの投与量及び投与スケジュールを調節することを推奨する。</p>	目標 AUC	実施する化学療法	治療歴	5-7mg/ml・min	カルボプラチン単独	前治療なし	4-6mg/ml・min	カルボプラチン単独	前治療あり	4-6mg/ml・min	カルボプラチン+シクロホスファミド	前治療なし
目標 AUC	実施する化学療法	治療歴											
5-7mg/ml・min	カルボプラチン単独	前治療なし											
4-6mg/ml・min	カルボプラチン単独	前治療あり											
4-6mg/ml・min	カルボプラチン+シクロホスファミド	前治療なし											
承認年月（または英国における開発の有無）	乳癌の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕(2010年 11 月 30 日現在)。												
備考													
3) 独国													
効能・効果	<p>カルボプラチンは下記の効能・効果を有する。</p> <p>1.進行期上皮性卵巣癌</p> <p>2.小細胞肺癌</p>												
用法・用量	<p>Carboplatin-ratiopharm<sup>®</sup> 10mg/mL 注射液は、点滴静注用であり、血管外に漏出した場合は、直ちに投与を中止すること。腎機能が正常な未治療の患者にはカルボプラチンとして 400mg/m<sup>2</sup>を 15～60 分かけて点滴静注する。または、糸球体ろ過率：Glomerular filtration rate (GFR) から、カルバートの式を用いて投与量を決定する。</p> <p>カルバートの式を用いた投与量</p> <p>用量(mg) = AUC (mg/mL・min) × (GFR mL/min+25)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AUC</th> <th>化学療法</th> <th>患者の治療状況</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-7mg/mL・min</td> <td>カルボプラチン単剤療法</td> <td>未治療</td> </tr> <tr> <td>4-6mg/mL・min</td> <td>カルボプラチン単剤療法</td> <td>既治療</td> </tr> <tr> <td>4-6mg/mL・min</td> <td>カルボプラチン+シクロホスファミド</td> <td>未治療</td> </tr> </tbody> </table> <p>注意：カルバートの式では、カルボプラチンの投与量は mg で計算され、mg/m<sup>2</sup>ではない。</p>	AUC	化学療法	患者の治療状況	5-7mg/mL・min	カルボプラチン単剤療法	未治療	4-6mg/mL・min	カルボプラチン単剤療法	既治療	4-6mg/mL・min	カルボプラチン+シクロホスファミド	未治療
AUC	化学療法	患者の治療状況											
5-7mg/mL・min	カルボプラチン単剤療法	未治療											
4-6mg/mL・min	カルボプラチン単剤療法	既治療											
4-6mg/mL・min	カルボプラチン+シクロホスファミド	未治療											

下記の化学療法を高用量で受けた患者にはカルバートの式を適用しない。

- マイトマイシンC
- ニトロソウレア
- シクロホスファミド/シスプラチン/ドキシソルビシンの併用療法
- 5つ以上の薬剤との併用療法
- 照射範囲が20×20cmまたは一範囲以上の $\geq 4500\text{rad}$ の放射線療法

悪性腫瘍に対して無効・増悪及び/又は不耐容な副作用が見られる場合は、カルボプラチンによる治療を中止すること。

前回のカルボプラチン投与後4週間は投与を再開しないこと。また、好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以下及び血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以下の場合は、投与を再開しないこと。骨髄抑制のある薬剤による前治療歴を有する及び/又は放射線による前治療歴を有する又は全身状態が不良（ECOG-Zubrod 指標 2-4 又はカルノフスキー(Karnofsky)指標 80 未満)の患者には初回の投与量を20～25%減量することを推奨する。

初回投与サイクル中に、毎週血液検査を実施し、白血球数及び/又は血小板数の最小値により、以後の投与量を調節すること。

#### 腎機能障害

クレアチニンクリアランスが $60\text{mL}/\text{min}$ 以下の患者は骨髄抑制が強くあらわれることがある。腎機能障害を有する患者にはカルボプラチンの投与量を調節し、頻回に血液検査値及び腎機能を観察すること。明らかな腎機能の悪化が見られた場合には、減量又は中止することが推奨される。

糸球体ろ過率が $20\sim 59\text{mL}/\text{min}$ の場合、血小板のベースライン値によりカルボプラチンの投与量を下記の通り調節する。

血小板ベースライン値	カルボプラチン投与量
$>200,000/\mu\text{L}$	450mg
$100,000\text{-}200,000/\mu\text{L}$	300mg

糸球体ろ過率が $20\text{mL}/\text{min}$ 以下の場合、Carboplatin-ratiopharm<sup>®</sup> 10mg/mL注射液を使用しないこと。

#### 併用療法

他の骨髄抑制のある薬剤と併用する場合、選択した療法及び投与スケジュールによりカルボプラチンの投与量を調節すること。

#### 小児

小児への投与に関する十分なデータがないため、小児に対する推奨用量は

	<p>確立されていない。</p> <p>高齢者 65歳以上の患者には状態により、初回及びその後の投与量を調節すること。</p> <p>薬剤調製 6.6項を参照のこと</p>						
承認年月（または独 国における開発の有 無）	乳癌の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕（2010年11月30日現在）。						
備考							
4) 仏国							
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 上皮性卵巣癌</li> <li>● 小細胞肺癌</li> <li>● 上気道扁平上皮癌</li> </ul>						
用法・用量	<p><b>用量</b></p> <p><u>単剤化学療法</u>： 細胞障害性薬剤による化学療法の治療歴のない腎機能が正常な患者に対しては、カルボプラチン 400mg/m<sup>2</sup>の短時間（15分～60分）静脈内投与が推奨される。カルボプラチンの前回投与後3～4週間が経過するまで、また好中球数が 2,000/mm<sup>3</sup>以上で血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup>以上ではない場合、投与を繰り返してはならない。</p> <p>化学療法の前治療または全身状態の不良など危険因子のある患者においては、初回投与量から20～25%の減量が推奨される。用量を変更する場合は、血液学的パラメータの定期的なモニタリングによって決定する。</p> <p><u>多剤併用化学療法</u>： カルボプラチンの用量は、特に腎及び血液毒性、併用薬剤に応じて変更する。</p> <p><u>腎機能不全</u>： 単剤化学療法におけるカルボプラチンの至適用量を決定するには、血液および腎パラメータの定期的なモニタリングが必要である。腎機能不全患者における推奨用量は、以下の通りである。：</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">単剤化学療法</th> </tr> <tr> <th>クレアチニン・クリアランス(mL/min)</th> <th>用量(mg/m<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>41～60mL/min</td> <td>250mg/m<sup>2</sup></td> </tr> </tbody> </table>	単剤化学療法		クレアチニン・クリアランス(mL/min)	用量(mg/m <sup>2</sup> )	41～60mL/min	250mg/m <sup>2</sup>
単剤化学療法							
クレアチニン・クリアランス(mL/min)	用量(mg/m <sup>2</sup> )						
41～60mL/min	250mg/m <sup>2</sup>						

20~40mL/min	200mg/m <sup>2</sup>
20mL/min 未満	用量を推奨するには、データが不十分

用量を決定する別の方法（腎機能不全の例を含め、単剤化学療法あるいは多剤併用化学療法において）：

また、Calvert の式あるいは Egorin の式を用いて、カルボプラチン用量を算出することもできる。

- Calvert の式は、糸球体濾過率（GFR：mL/min）と血中濃度曲線下面積（AUC：mg/mL・min）を用いて算出する。：

$$\text{用量(mg)} = \text{AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

（Calvert の式では、投与量が mg/m<sup>2</sup> 単位ではなく mg 単位で算出される）。

糸球体濾過率（GFR）を決定するための標準的な方法は、放射性同位元素の 51-Cr で標識した EDTA のクリアランスの測定による。実際には、当該率はクレアチニン・クリアランス（CL<sub>cr</sub>）により算出され、CL<sub>cr</sub> 自体も年齢、性別、血清クレアチニン（P<sub>cr</sub>）から算出する Jelliffe の予測手法によって推算される：

$$\text{GFR(男性)} \div \text{CL}_{\text{cr}} = \frac{98 - 16(\text{年齢} - 20) / 20}{\text{Pcr (mg/100 mL)}}$$

$$\text{GFR(女性)} = 0.9 \times \text{GFR(男性)}$$

目標 AUC は、前治療があればその前治療と、カルボプラチンの単独療法または併用療法による治療プロトコルに応じて決定される。：

目標 AUC	予定する化学療法	前治療
6-8mg/mL・min	カルボプラチン単剤投与	前治療を受けていない患者
4-6 mg/mL・min	カルボプラチン単剤投与	前治療を受けた患者
4-6 mg/mL・min	カルボプラチン併用投与	前治療を受けていない患者

備考：AUC 値を用いて、前治療を受けていない患者におけるシクロホスファミド併用時、また前治療の有無にかかわらずエトポシド併用時のカルボプラチンの用量を算出する。

- Egorin の式では、mg/m<sup>2</sup> 単位で投与量が計算される：

化学療法の前治療を受けていない患者：

	<p>用量(mg/m<sup>2</sup>)=0.091×[CL<sub>cr</sub>(mL/min)/体表面積(m<sup>2</sup>)]×  <math display="block">\frac{(\text{血小板数}-\text{目標血小板数最低値}) \times 100}{\text{血小板数}} + 86</math> <p>単剤化学療法：実際には、目標血小板数最低値を 50,000/mm<sup>3</sup> とする。または治療目標（治癒 vs 緩和）に応じてこれを調節すること。</p> <p>化学療法の前治療を受けた患者：</p> <p>用量(mg/m<sup>2</sup>) =  <math display="block">0.091 \times [\text{CL}_{\text{cr}} (\text{mL}/\text{min})/\text{体表面積}(\text{m}^2)] \times \frac{(\text{血小板数}-\text{目標血小板数最低値}) \times 100 - 17}{\text{血小板数}} + 86</math> <p>単剤化学療法：実際には、目標血小板数最低値を 50,000/mm<sup>3</sup> とする、また治療目標（治癒 vs 緩和）に応じてこれを調節すること。</p> <p><u>小児</u>：  現状の知見では、カルボプラチンの小児に対する投与は推奨できない。</p> <p><u>投与方法</u>  投与経路：静脈内投与  カルボプラチン 10mg/mL 注射液を、5%ブドウ糖液に混和して、0.5mg/mL の濃度まで希釈して投与することができる。カルボプラチンを投与した後、5%ブドウ糖液でのウォッシュアウトを推奨する。  血管外に漏出した場合、投与を直ちに中断すること。</p> <p><u>備考</u>：  カルボプラチンの静脈内投与に用いる医療用具については、部分的であってもアルミニウムを含有したものをを用いてはならない。アルミニウムとプラチンの相互作用により、溶液の調製後に黒色沈殿物が観察されることがある。</p> </p></p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	乳癌の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕(2010年11月30日現在)。
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>〔Centers for Medicare &amp; Medicaid Services (CMS)]<sup>1)</sup></p> <p>【一般名】 Carboplatin</p> <p>【製剤名】 Paraplatin®, Paraplatin-AQ®</p> <p>【剤形】 注射剤</p>



	【効能・効果】 乳癌 【用法・用量】 記載なし
備考	
2) 英国	
公的医療保険制度における記載内容	【MIMS】 なし
備考	
3) 独国	
公的医療保険制度における記載内容	【Rote Liste】 なし
備考	
4) 仏国	
公的医療保険制度における記載内容	【VIDAL】 なし
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」や「HER2 陽性」等の総称として、「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。

##### 【海外における報告】

1) Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer J Clin Oncol 2006; 24: 2786-92<sup>2)</sup>

HER2 陽性の転移性乳癌患者（196 例）を対象として、トラスツズマブ及びパクリタキセルの併用に対する本薬併用の有効性及び安全性を検討する無作為化第Ⅲ相比較試験が実施された。

用法・用量は、トラスツズマブは初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg を毎週投与、パクリタキセルは 175 mg/m<sup>2</sup> を 3 週間 1 回投与、本薬は AUC 6 を 3 週間 1 回投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である奏効率は、トラスツズマブ、パクリタキセル及び本薬併用 (TPC) 群で 52% (48/92 例)、トラスツズマブ及びパクリタキセル併用 (TP) 群で 36% (34/94 例) であった (P=0.04)。また、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は TPC 群 10.7 カ月、TP 群 7.1 カ月であった。

安全性について、Grade 3/4 の副作用は TPC 群、TP 群でそれぞれ好中球数減少 21%/36%、15%/12%、疲労 10%/1%、5%/0、神経障害 10%/1%、8%/1%、血小板減少症 9%/0、1%/0、疼痛 8%/0、11%/1%、悪心/嘔吐 6%/0、2%/0、貧血 5%/0、2%/0、アレルギー反応 2%/2%、2%/0、下痢 3%/0、2%/0、発熱性好中球減少 3%/0、1%/0、食欲不振 2%/0、0/0、発熱 2%/0、1%/0、感染症 2%/0、2%/0、低マグネシウム血症 2%/0、0/0、呼吸困難 2%/0、2%/1%、うっ血性心不全 0/0、1%/1% であった。

2) Multicenter Phase III Randomized Trial Comparing Docetaxel and Trastuzumab With Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab As First-Line Chemotherapy for Patients With HER2-Gene-Amplified Metastatic Breast Cancer(BCIRG 007 Study):Two Highly Active Therapeutic Regimens. J Clin Oncol 2011; 29: 149-56<sup>3)</sup>

HER2 陽性の転移性乳癌患者 (263 例) を対象として、初回治療におけるトラスツズマブ及びドセタキセルの併用に対する本薬併用の有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、それぞれの投与群で以下のとおりとされた。

・TH 群：ドセタキセル 100mg/m<sup>2</sup> の 3 週間 1 回投与、トラスツズマブ初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg の毎週投与を 24 週間投与する。その後、増悪するまでトラスツズマブ 6mg/kg を 3 週間 1 回投与する。

・TCH 群：ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup> 及び本薬 AUC 6 の 3 週間 1 回投与、トラスツズマブ初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg の毎週投与を 24 週間投与する。その後、増悪するまでトラスツズマブ 6mg/kg を 3 週間 1 回投与する。

有効性について、主要評価項目である無増悪期間 (TTP) 中央値は TH 群で 11.1 カ月、TCH 群で 10.4 カ月 (ハザード比 0.91、P=0.57) であった。また、奏効率は何れの投与群でも 72%、生存期間中央値は TH 群で 37.1 カ月、TCH 群で 37.4 カ月であった。

安全性について、何れかの投与群で 5%以上に認められた Grade 3 又は 4 の毒性は、TH 群、TCH 群でそれぞれ感染が 29%、23%、血小板減少症が 2%、15%、貧血が 5%、11%、疲労が 5%、12%、下痢が 2%、10% であった。また、LVEF 絶対値の 15%を超える減少が 5.5%、6.7% に認められた。投与中止は、TH 群 47 例、TCH 群 29 例に認められ、主な原因は、TH 群、TCH 群でそれぞれ疾患進行が 21 例、14 例、非心毒性 17 例、11 例であった。3 例が治療期間中に死亡し、死因は TCH 群の 2 例が好中球減少に伴う感染症による敗血症、TH 群の 1 例が原因不明の心停止であった。

3) Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, Docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. J Clin Oncol 2007; 25: 2678-84<sup>4)</sup>

HER2 陽性で stage II 又は III の切除可能乳癌患者 (70 例) を対象として、本薬、トラスツズマブ及びドセタキセルによる術前補助化学療法の有効性及び安全性を検討した第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、トラスツズマブ初回 4mg/kg、2 回目以降 2mg/kg の毎週投与、ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup>、及び本薬 AUC 6 の 3 週間 1 回投与を 6 コース実施することとされた。

有効性について、主要評価項目である病理学的完全奏効 (pCR) は 27/70 例 (39%) で得られた。また、奏効率は 95% (完全奏効 85%、部分奏効 10%) であり、45 例 (64%) が乳房温存手術を受けた。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象は、GGT 上昇が 8%、便秘及び AST 上昇が各 7%、ALT 上昇及び ALP 上昇が各 6%、無力症が 4%、悪心・嘔吐及び発熱性好中球減少症が各 3%、好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少が各 2%、白血球数減少、粘膜炎及びビリルビンが各 1% に認められた。また、2 例が LVEF の低下のため投与を中止した。

また、学会抄録ではあるが、HER2 陽性の乳癌患者を対象とした第 III 相試験 (BCIRG 006 試験 ; J Clin Oncol 2007; 25(18S): 19647<sup>5)</sup>) が 1 報報告されている。本試験では、ドセタキセル及び本薬 6 コースとトラスツズマブ 48 週間併用投与 (TCH 群) による術後補助化学療法の有効性及び安全性が検討され、ドキシソルピシン及びシクロホスファミド 4 コース投与後にドセタキセル 4 コース投与した群 (AC-T 群) に比較して、TCH 群及び AC-T にトラスツズマブ 48 週間併用投与した群 (AC-TH 群) で無再発期間 (DFS) 及び全生存期間の改善が認められ、うっ血性心不全は AC-TH 群よりも TCH 群で発現率が低かったとの報告がなされている。

#### 【国内における報告】

国内では、乳癌患者を対象とした本薬の臨床試験の報告が 2 報<sup>6, 7)</sup>、症例報告が 5 報<sup>8~12)</sup> (注 : 引用文献 9) 及び 10) は同一症例に関する報告の可能性がある。) あった。このうち、トラスツズマブ併用例に関する報告は症例報告の 1 報<sup>8)</sup> (学会抄録) であり、当該報告では、転移性乳癌患者 1 例で本薬、トラスツズマブ及びパクリタキセルが併用され、腫瘍の縮小が確認されたこと、有害事象が認められなかったことが記載されている。

## (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) Carboplatin in Combination Therapy for Metastatic Breast Cancer. Oncologist 2004; 9: 518-27<sup>13)</sup>

アントラサイクリンを含むレジメンは、蓄積性の心毒性及び日常的に術後補助化学療法に使われているため、転移性乳癌での使用は制限される。したがって、アントラサイクリンを

含まないレジメンの必要性が増してきているとして、本薬を含む第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験に基づき、以下の内容が記載されている。

本薬は転移性乳癌初回治療に対して、単剤で 20～35%の奏効率を示すが、パクリタキセル併用により奏効率は 53～62%に上昇し、忍容性も高く、両剤の単剤投与よりも良好な成績であった。ドセタキセル及び本薬併用についても同様の結果が得られている。また、最近の第Ⅲ相試験では HER2 陽性の転移性乳癌において、パクリタキセル及びトラスツズマブ併用に本薬を追加併用した方がパクリタキセル及びトラスツズマブ併用に比較して優れた有効性が得られるという報告がある。

最近の複数の臨床試験の結果により、本薬は転移性乳癌の初回治療における標準的治療薬の一つであると考えられる。転移性乳癌患者に対する本薬、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ併用は、予備的な試験成績では有望であり、本薬と他の薬剤との併用についても第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験で検討されており、結果が待たれる。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition, 2008: p.1640、1648<sup>14)</sup>

術後補助化学療法の項で、BCIRG006 試験 (AC-T 群、AC-TH 群、TCH 群の第Ⅲ相比較試験) の予備的な結果より、アントラサイクリンを含まない、トラスツズマブ、ドセタキセル及び本薬の併用レジメンは、特にアントラサイクリンを含むレジメンの投与ができない患者における代替治療として許容される、と記載されている。

転移性乳癌の項で、トラスツズマブに化学療法を併用することに関してはまだ結論は出ていないとした上で、トラスツズマブと種々の化学療法との併用による有効性及び安全性のデータがあるとし、その併用薬としてタキサン、ビノレルビンと並んで白金系抗悪性腫瘍剤が記載されている。

また、進行乳癌に対する望ましい化学療法の一覧表の中で、タキサン系抗悪性腫瘍剤及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用が記載され、例としてパクリタキセル及び本薬併用、ドセタキセル及び本薬併用のレジメンが紹介されている。

2) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 (2009年、日本臨床腫瘍学会編) <sup>15)</sup>

術後トラスツズマブに関する臨床試験の一覧表中に BCIRG006 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

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Breast Cancer. V.2.2011<sup>16)</sup>

乳癌に対する術後補助療法として、トラスツズマブを含む Preferred レジメンの一つに、ドセタキセル、本薬及びトラスツズマブの併用が推奨されている。

HER2 陽性の再発又は転移性乳癌に対する一次治療の化学療法レジメンとして、トラスツズマブと併用が推奨されるレジメンの一つに、パクリタキセル及び本薬の併用が記載されている。

2) Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v15-19<sup>17)</sup>

転移性乳癌に対する治療選択肢の一覧表の中で、Taxane-containing Regimen としてパクリタキセル及び本薬併用が記載されている。

3) 乳癌診療ガイドライン（薬物療法）（2010年版、日本乳癌学会編）<sup>18)</sup>

・術後化学療法

クリニカルクエスチョン 12 の「(1) 術後治療としてのトラスツズマブ」の項で「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」、とした上で無作為化比較試験について記載されている。その中の一つとして BCIRG006 試験成績が、以下のように記載されている。

BCIRG006 (n=3,222) では、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患者を、AC 療法→ドセタキセル順次投与 (ACT)、AC 療法後ドセタキセル開始時からトラスツズマブ 1 年併用投与 (ACTH)、ドセタキセル+本薬併用療法開始時からトラスツズマブ 1 年併用投与 (TCH) の 3 群に割り付けた。追跡期間中央値 65 ヶ月の時点で、トラスツズマブが投与された 2 つの群は非投与群に比し、DFS (HR : ACTH 群で 0.64、TCH 群で 0.75)、OS (HR : ACTH 群で 0.63、TCH 群で 0.77) いずれも有意に良好であった。また、非アンスラサイクリン系レジメンである TCH 群は、アンスラサイクリン系レジメン群 (ACT 群と ACTH 群) より心関連有害事象や白血病の発症が少なかった。

・転移・再発乳癌化学療法

クリニカルクエスチョン 16 の「(2) 化学療法と抗 HER 療法との併用療法」の項で「化学療法とトラスツズマブ併用療法は、HER2 陽性転移・再発乳癌に対する一次治療として勧められる」、とした上でその中の一つとしてタキサン・プラチナ製剤の併用療法などが臨床試験にて行われていることが記載されている。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### (1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

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、乳癌患者を対象とした、企業による本薬の臨床試験は実施されていない。一方、

本邦での臨床使用実態について、学会抄録として、転移性乳癌患者 5 例でのドセタキセル及び本薬の併用投与に関する報告<sup>6)</sup>、乳癌患者における術前補助化学療法又は転移性乳癌患者各 10 例でのエピルビシン、本薬及びメドロキシプロゲステロンの併用投与に関する報告<sup>7)</sup>、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用した際の症例報告が各 1 報報告されており、何れの報告でも腫瘍の縮小がみられている。また、本薬の再審査期間中に実施した使用成績調査（1990 年 3 月～1994 年 3 月）にて収集された 5,786 例のうち 28 例が乳癌患者であり、様々な併用レジメンが用いられていたが、トラスツズマブ併用例はいなかった。本調査では、一部の症例で効果判定がなされており、腫瘍縮小が認められた乳癌患者も報告されている。

以上より、本邦において、本薬の乳癌患者での使用実態はあると判断することは可能と考えるが、国内で汎用されている本薬の投与方法は不明である。

## 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

海外で実施された、HER2 陽性の乳癌患者を対象とした文献報告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）。

- ① HER2 陽性の転移性乳癌患者において、本薬、トラスツズマブ及びパクリタキセルの併用（TPC）の奏効率（52%）はトラスツズマブ及びパクリタキセル（TP）の併用の奏効率（36%）よりも高く（ $P=0.04$ ）、また PFS の延長が認められた（TPC 群 10.7 ヶ月、TP 群 7.1 ヶ月）（第Ⅲ相試験；J Clin Oncol 2006; 24: 2786-92<sup>2)</sup>）。
- ② HER2 陽性の転移性乳癌患者において、ドセタキセル及びトラスツズマブ（TH）に比較して本薬、トラスツズマブ及びドセタキセルの併用（TCH）により TTP の有意な延長は認められず（TH 群で 11.1 ヶ月、TCH 群で 10.4 ヶ月；ハザード比 0.91、 $P=0.57$ ）、奏効率（両群 72%）、全生存期間（TH 群で 37.1 ヶ月、TCH 群で 37.4 ヶ月）についても両群で同程度であった（第Ⅲ相試験（BCIRG007 試験）；J Clin Oncol 2011; 29: 149-56<sup>3)</sup>）。
- ③ HER2 陽性で stage II 又はⅢの切除可能乳癌患者において、本薬、トラスツズマブ及びドセタキセルによる術前補助化学療法としての有効性について、pCR 率は 39%、奏効率は 95% であった（第Ⅱ相試験；J Clin Oncol 2007; 25: 2678-84<sup>4)</sup>）。

また、海外学会報告からは、HER2 陽性の乳癌患者に対する術後補助化学療法について検討した第Ⅲ相試験（BCIRG006 試験）の結果では、本薬、ドセタキセル及びトラスツズマブの併用等、トラスツズマブを含む併用投与の有効性が示されたと報告されている（J Clin Oncol 2007; 25(18S): 19647<sup>5)</sup>）。

一方、本邦では、学会抄録として、乳癌患者を対象に本薬を投与した際の臨床試験に關す

る報告が2報あり、本薬をトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用した際の症例報告が1報あった。また、使用成績調査において、28例の乳癌患者に本薬を含む化学療法（何れもトラスツズマブの併用はされていない。）が投与され、一部の症例で効果判定が行われたが、腫瘍の縮小が認められた症例が報告されている（「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）。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外試験成績より、本薬はトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用で、HER2陽性の乳癌患者において一定の有効性を示すものと考え。日本人乳癌患者での本薬とトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用による情報は1例の症例報告のみであり、有効性を直接的に考察することはできない。しかし、国内外のガイドラインや教科書における、HER2陽性の乳癌患者に対する本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与に関する記載内容から、一定の有効性はあるとは認知されており、HER2陽性の乳癌患者に対して、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性は医学薬学上公知であると判断可能である。

なお、本薬のトラスツズマブ及びドセタキセルとの併用については、HER2陽性の転移性乳癌患者を対象とした試験（上記②の試験）ではTTP、奏効率及び全生存期間について本薬の上乗せ効果が認められなかった（第Ⅲ相試験（BCIRG007試験）；J Clin Oncol 2011; 29: 149-56<sup>3)</sup>）。しかし、HER2陽性の乳癌患者における術後補助化学療法に関する試験（上記学会報告）では、本薬併用によりDFS及び全生存期間の改善が認められている。当該状況から本薬のトラスツズマブ及びドセタキセルとの併用での有効性について、現時点で明確な結論を出すことは難しいと考えるが、教科書やガイドラインの記載を考慮すると有効性は認知されていると考える。

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

海外で実施された、HER2陽性の乳癌患者を対象とした文献報告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）。

① HER2陽性の転移性乳癌患者を対象として、TP群〔トラスツズマブ（初回4mg/kg、2回目以降2mg/kg毎週投与）とパクリタキセル（175mg/m<sup>2</sup>3週間1回投与）〕、TPC群〔トラスツズマブ（初回4mg/kg、2回目以降2mg/kg毎週投与）、パクリタキセル（175mg/m<sup>2</sup>3週間1回投与）及び本薬（AUC 63週間1回投与）〕の何れかの投与群で5%以上に認められたGrade 3/4の副作用の発現率（%）はそれぞれ好中球数減少 15/12、21/36、疲労 5/0、10/1、神経障害 8/1、10/1、血小板減少症 1/0、9/0、疼痛 11/1、8/0、悪心/嘔吐 2/0、6/0、貧血 2/0、5/0であった。なお、Grade 4の好中球減少はTPC群で多く発現していた(P<0.01)。（第Ⅲ相試験；J Clin Oncol 2006; 24: 2786-92<sup>2)</sup>）

② HER2陽性の転移性乳癌患者において、TH群〔ドセタキセル 100mg/m<sup>2</sup>（3週間1回投与

を8コース)とトラスツズマブ初回4mg/kg、2回目以降後2mg/kg(毎週投与を24週間)を併用投与し、その後、増悪するまでトラスツズマブ6mg/kg(3週間1回投与)、TCH群[ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>及び本薬AUC6(3週間1回投与を8コース)とトラスツズマブ初回4mg/kg、2回目以降2mg/kg(毎週投与を24週間)、その後、増悪するまでトラスツズマブ6mg/kg(3週間1回投与)]の何れかの投与群で5%以上に認められたGrade3又は4の有害事象の発現率はそれぞれ感染29%及び23%、血小板減少症2%及び15%、貧血5%及び11%、疲労5%及び12%、下痢2%及び10%であった(第Ⅲ相試験(BCIRG007試験); J Clin Oncol 2011; 29: 149-56<sup>3)</sup>)。

- ③ HER2陽性でstageⅡ又はⅢの切除可能乳癌患者における術前補助化学療法[トラスツズマブ初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgの毎週投与、ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>と本薬AUC6の3週間1回投与を6コース併用投与]の検討で、5%以上に認められたGrade3又は4の有害事象は、GGT上昇が8%、便秘及びAST上昇が各7%、ALT上昇及びALP上昇が各6%であった(第Ⅱ相試験; J Clin Oncol 2007; 25: 2678-84<sup>4)</sup>)。

また、海外学会報告から、HER2陽性の乳癌患者に対する術後補助化学療法について検討した第Ⅲ相試験(BCIRG006試験)の結果では、AC-T群[ドキシソルビシンとシクロホスファミド4コース投与後にドセタキセル4コース投与]、AC-TH群[AC-Tとトラスツズマブ48週間投与]、及びTCH群[ドセタキセル及び本薬6コースとトラスツズマブ48週間の併用投与]の有害事象を比較した結果、うっ血性心不全の発現率はAC-TH群に比べ、TCH群で低かった、と報告されている(J Clin Oncol 2007; 25(18S): 19647<sup>5)</sup>)。

上記の海外試験で報告されている有害事象又は副作用の種類は、本薬又は各試験の併用薬剤の国内添付文書に既に記載されている副作用と同様であり、乳癌患者でも他癌腫と比較して安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

一方、日本人乳癌患者における本薬の安全性情報について、学会抄録として、本薬を含む化学療法が投与された患者での臨床試験に関する報告が2報、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用で投与した際の症例報告が1報あるが、安全性情報の詳細は不明である(「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)。また、使用成績調査にて収集された5,786例のうち安全性解析対象症例であった5,598例の検討から、乳癌患者(28例)のみで発現した副作用は、紅斑性皮疹1件であり、他癌腫の患者でも紅斑2件及び紅斑性発疹1件の類似の副作用がみられていることから、乳癌患者に特異的な有害事象ではないと考える。

以上より、①トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用における海外試験で報告されている有害事象又は副作用は国内の各薬剤の添付文書で既に報告されている事象であること、②本邦において本薬は他癌腫でタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用で汎用され一定の安全性情報が蓄積されていること、③使用成績調査において本薬を含む化学療法投与時(何



れもトラスツズマブの併用はされていない。)に乳癌患者のみで認められる特異的な副作用は報告されていないことを踏まえると、日本人乳癌患者で本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用時の安全性を検討した試験成績はなく1例の症例報告に関する学会抄録の情報のみと限られているものの、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、日本人の乳癌患者に対する本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用は忍容可能と考える。なお、非小細胞肺癌や卵巣癌で、一定の安全性情報が蓄積されている本薬とタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用に、更にトラスツズマブを併用した日本人患者での安全性情報は極めて限られているため、併用する各薬剤の添付文書を熟読し、安全性に十分配慮される必要があると考える(「8. (2) 用法・用量について」の項参照)。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

日本人のHER2陽性の乳癌患者に対して、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性は認知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)。また、HER2陽性の乳癌患者に対して、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用した際の日本人の安全性情報は極めて限られているものの、①トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用における海外試験で報告されている有害事象又は副作用は国内の各薬剤の添付文書で既に報告されている事象であること、②非小細胞肺癌や卵巣癌でタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において一定の安全性情報が蓄積されていること、③使用成績調査において本薬を含む化学療法投与時(何れもトラスツズマブの併用はされていない。)に乳癌患者のみで認められる特異的な副作用は報告されていないことを踏まえ、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、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与は忍容可能と考える(「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)。

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HER2陽性の乳癌患者に対する、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与の有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

なお、第5回検討会議において報告したとおり、検討会議はトラスツズマブが併用されていない場合の本薬の有用性を示す第Ⅲ相試験成績は存在せず、教科書やガイドラインでも治療選択肢の一つとしての記載はあるものの根拠文献は掲載されていないため、本薬のトラスツズマブが併用されない場合の投与については、更なる検討が要される状況と考える。したがって、現時点において、乳癌患者に対して、本薬のトラスツズマブが併用されない場合の投与での有用性については医学薬学上公知であるものとして確立していない状況と考える。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすること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】

乳癌

#### 【設定の妥当性について】

海外試験の報告等より、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用における HER2 陽性の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）。

なお、検討会議は、「HER2陽性の乳癌患者」に対する有用性は認められると判断しており、①効能・効果上に「HER2陽性」の内容を表記すること、②HER2陽性の乳癌患者における術前補助化学療法については第Ⅱ相試験成績が得られているのみであることから、当該対象での本薬の有効性、の2点について以下のとおり検討した。

#### ①効能・効果上に「HER2陽性」の内容を表記することについて

本薬の作用機序を考慮した場合、本薬の効能・効果において「HER2陽性」の内容を表記することは適当でないとする。検討会議は、トラスツズマブと併用した際に、HER2陽性の乳癌患者に対する有用性は認められると判断しており、用法・用量においてトラスツズマブと併用することが明示されていれば、本薬の効能・効果については「乳癌」と表記することで、本薬の対象として適切な患者選択がなされるものと判断した。

#### ②術前補助化学療法としての本薬の有効性について

本薬の HER2 陽性の乳癌患者における術前補助化学療法としての有効性について、第Ⅱ相試験において一定の pCR 率が得られている。さらに、当該対象患者と治療時期の差異はあるが HER2 陽性の転移性乳癌患者を対象とした第Ⅲ相試験、及び乳癌患者における術後補助化学療法での第Ⅲ相試験において、time-to-event に関して有効性が期待される成績が得られている。以上を踏まえ、術前補助化学療法に対する有効性及び安全性が確立していないとの注意喚起を行う必要性は低いと検討会議は判断した。

なお、pCR 率は術前補助化学療法の有効性評価指標として良く用いられているとは理解しているが、当該指標の意義等については慎重な議論が必要と考えており、本来、術前補助化学療法における有効性を示すためには、time-to-event データが得られてい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、用法・用量に関連する使用上の注意とともに以下の記載が妥当と判断した。

### 【用法・用量】

トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

乳癌患者に本剤を投与する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

### 【設定の妥当性について】

海外試験の報告、教科書やガイドラインの記載内容から、本薬は乳癌に対して、トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用で、AUC 6の3週間1回投与とされている。既承認用法・用量は何れもmg/m<sup>2</sup>表記であるが、日常診療ではAUC表記での用量が汎用されていることから、本薬の用法・用量として、「AUC 6の3週間1回投与」の設定とすることについて検討を行った。当該検討の結果、以下に示す理由から、「300～400mg/m<sup>2</sup>の3週間1回投与」の設定とすることが妥当と検討会議は判断した。

- ・ 既承認用法・用量は何れも mg/m<sup>2</sup>表記であるが、日常診療では AUC 表記での用量が汎用されていると考える。しかし、AUC に基づく投与量を算出するために必要となる GFR の数値を正確に算出する方法としてコンセンサスが得られた方法がない等、当該パラメータを用量の設定に必須なものとして用法・用量中に記載することは適当でないと思われる。
- ・ 本薬の有用性を示す海外試験の報告で用いられていた AUC 6 での用量設定は、本邦で実施した製造販売後特別調査（AUC 値に基づく投与における安全性と有効性を確認するために実施された調査）において、15 例の情報ではあるが、ほとんどが既承認の用量の範囲内（1回 300～400mg/m<sup>2</sup>）に収まっていたことから、用法・用量の設定としては、既承認用量である 1回 300～400mg/m<sup>2</sup>での設定とすることが適当であると考えられる。

なお、本薬はトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与において有用性があると検討会議は判断しており、投与時には併用する各薬剤の添付文書を熟読し、安全性に十分配慮される必要があると考えるため、用法・用量に関連する使用上の注意にて当該内容を注意喚起することが妥当と考えた（「5. (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）。

## 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

国内において、HER2 陽性の乳癌患者に対して本薬をトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用した際の情報は得られていない。しかしながら、HER2 陽性の乳癌患者に対して、本薬のトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効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」の項参照）。また、安全性については、他癌腫であるが、日本人患者で本薬とタキサン系抗悪性腫瘍剤の併用は汎用され、一定の安全性情報が蓄積していると考えており、また海外試験で報告されている有害事象又は副作用は国内で既知の事象である（「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）。

したがって、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) Centers for Medicare & Medicaid Services
- 2) Robert N, et al: Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 24: 2786-92, 2006
- 3) Multicenter Phase III Randomized Trial Comparing Docetaxel and Trastuzumab With Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab As First-Line Chemotherapy for Patients With HER2-Gene-Amplified Metastatic Breast Cancer(BCIRG 007 Study): Two Highly Active Therapeutic Regimens. J Clin Oncol 29(2):149-56, 2011
- 4) Coudert BP, et al: Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, Docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast

cancer: results of the GETN(A)-1 trial. J Clin Oncol 25(16):2678-84,2007

- 5) BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up. J Clin Oncol 25(18S): 19647, 2007
- 6) 北野滋久 他. 転移性乳癌に対する Docetaxel/Carboplatin 併用療法の pilot study. 日本癌治療学会誌 40(2):511, 2000
- 7) 横田良一 他. 進行、再発乳癌に対する化学療法の効果の検討. 日本癌治療学会誌 35(2):434, 2005
- 8) 加藤克己. 種々の薬剤に対して耐性となった乳癌肝転移例に対してハーセプチン + タキソール + カルボプラチンが有効であった 1 例. 日本癌治療学会誌 40(2):509, 2005
- 9) 内田尚孝 他. 術前化学療法が奏効せず急速な臨床経過をとった乳腺原発性扁平上皮癌の 1 例. 癌と化学療法 36(13):2619-22, 2009
- 10) 須田多香子 他. 術前化学療法に抵抗し急速増大した乳腺扁平上皮癌の 1 例. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集 17 回:369, 2009
- 11) 北村祥貴 他. 転移性乳癌に対するカルボプラチン併用化学療法の使用経験. 日本癌治療学会誌 44(2):932, 2009
- 12) 仲秀司 他. カルボプラチン、ドセタキセルの乳癌肺転移に対する third line 治療の有効性. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集 13 回:228, 2005
- 13) Perez EA. Carboplatin in Combination Therapy for Metastatic Breast Cancer. Oncologist 9: 518-527, 2004
- 14) De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8<sup>th</sup> edition
- 15) 日本臨床腫瘍学会／編、新臨床腫瘍学 改訂第 2 版; 2009: p.466
- 16) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology<sup>TM</sup> Breast Cancer. V.2.2011
- 17) ESMO Guidelines (Ann Oncol 21 (Suppl 5): v15-19, 2010)
- 18) 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: p.52-53、79-80

参考 1) 米国添付文書

参考 2) 英国添付文書

参考 3) 独国添付文書

参考 4) 仏国添付文書