

エンハーツ点滴静注用 100mg
(トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え))
に関する費用対効果評価【第 1.2 版】

【第一三共株式会社】

【2021年7月2日】
【2021年2月12日(第1.0版提出)】

【目次】

略語一覧	4
0. 要旨	6
1. 対象となる医薬品・医療機器の性質	15
1.1 名称	15
1.2 保険償還価格	15
1.3 治療効果のメカニズム	15
1.4 対象疾患	15
1.4.1 分析対象とする疾患	15
1.4.2 分析対象とする疾患の疫学的性質	16
1.4.3 使用見込者数	16
1.4.4 本剤が使用される患者の主な年齢及び性別	16
1.5 使用方法等	17
1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ	17
1.7 主な有害事象	19
1.7.1 ILD	20
1.7.2 骨髄抑制	22
1.7.3 Infusion reaction	23
1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果	23
2. 費用効果分析における分析条件の設定	25
2.1 分析対象とする集団	25
2.2 比較対照	25
2.3 分析の立場と費用の範囲	28
2.4 効果指標	28
2.5 分析期間	28
2.6 割引率	28
2.7 分析条件の設定の要約	28
3. 追加的有用性	30
3.1 クリニカルクエスチョン	30
3.2 システマティックレビュー	34
3.3 クリニカルクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]	86
3.4 システマティックレビュー (異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ] ..	86
3.5 既存データの再解析	86

3.6	メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]	95
3.7	間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]	95
3.8	追加的有用性の有無に関する評価	105
4.	分析方法の詳細	106
4.1	分析方法	106
4.1.1	費用対効果の算出方法	106
4.1.2	分析モデルで使用した仮定	126
4.2	分析で使用したパラメータ	126
4.2.1	有効性・安全性等のパラメータの詳細	130
4.2.2	QOL 値の詳細	132
4.2.3	費用のパラメータの詳細	134
5.	分析結果	146
5.1	基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果	146
5.1.1	基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	146
5.1.2	感度分析	147
5.1.3	分析の妥当性の検討	154
5.1.4	分析結果の解釈	155
5.1.5	価格調整率の重み [該当する場合のみ]	155
5.1.6	価格の引き上げ [該当する場合のみ]	156
5.2	公的介護費用や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]	157
5.3	その他の分析 [該当する場合のみ]	157
6.	再分析用のデータ	158
7.	実施体制	159
8.	参考文献	160
9.	Appendix	168
9.1	システマティックレビューにおける検索式	168
9.1.a	①2019年4月	168
9.1.b	②2019年11月	178
9.1.c	③2020年10月	194
9.2	MAIC の頑健性の評価	205
9.3	分析対象技術のカプランマイヤー法による経時的生存率	209
9.4	基本分析に用いた統計モデルのパラメータ推定値	223
9.5	確率的感度分析の設定	224

略語一覧

略語	正式名(英語)
5-FU	5-fluorouracil
ADC	Antibody-drug conjugate
AE	Adverse event
AIC	Akaike information criterion
ALT	Alanine aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartate aminotransferase
BIC	Bayesian information criterion
BSA	Body surface area
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CBR	Clinical benefit rate
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence interval
CONSORT	Consolidated Standards Of Reporting Trials
CQ	Clinical question
CR	Complete response
CSR	Clinical study report
CT	Computed tomography
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DB	Database
DCR	Disease control rate
DFS	Disease free survival
DOR	Duration of response
EBCC	European Breast Cancer Conference
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	EuroQol 5 dimension
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESS	Effective sample size
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard ratio
HRQOL	Health-related quality of life
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ILD	Interstitial lung disease

略語	正式名(英語)
IPD	Individual patient data
ITT	Intention-to-treat
KBCSG	Kinki Breast Cancer Study Group
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
MBMA	Model based meta analysis
MEDLINE	MEDical Literature Analysis and Retrieval System Online
mITT	modified intention-to-treat
NA	Not applicable
NE	Not evaluated
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Not reached
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	Progressive disease
PFS	Progression free survival
PK	Pharmacokinetics
PP	Per protocol
PR	Partial response
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PS	Performance status
PT	Preferred term
QALY	Quality-adjusted life year
QOL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
SA	Survival analysis
SABCS	San Antonio Breast Cancer Symposium
SD	Stable disease
SG	Standard gamble
SR	Systematic review
SMC	Scottish Medicines Consortium
STROBE	Strengthen the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
T-DM1	Trastuzumab emtansine
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TTD	Time to treatment discontinuation
TTP	Time to progression
WJOG	West Japan Oncology Group

0. 要旨

分析対象技術名 [1.1 節]	エンハーツ点滴静注用 100mg (トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え))
他国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	2021 年 2 月 10 日現在、他国の医療技術評価機関の評価については、NICE (イギリス-イングランド/ウェールズ)のみが評価を実施中であり、評価結果は存在しない。最終的な結果の公表は 2021 年 5 月 19 日に予定されている。
対象とする疾患・集団 [2.1 節]	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者のうち、抗 HER2 療法を実施した、以下に示す(a)及び(b)の治療を行う集団 (a) 二次治療 (b) 三次治療以降
比較対照技術名 [2.2 節]	分析対象集団、(a)及び(b)について、以下のそれぞれを比較対照技術とする。 (a): トラスツズマブ+化学療法(ビノレルビン) ただし、化学療法については、当該分析対象集団に対し、トラスツズマブと組み合わせて一般的に使用されることのあるもののうち、最も安価なもの (b): トラスツズマブ+化学療法(ビノレルビン) ただし、化学療法については、当該分析対象集団に対し、トラスツズマブと組み合わせて一般的に使用されることのあるもののうち、最も安価なもの また、(a)及び(b)について、感度分析としてラパチニブ+カペシタビンを比較対照技術としたときのシナリオ分析を実施する。
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	分析の立場: 公的医療の立場 費用の範囲: 公的医療費のみ
使用する効果指標 [2.4 節]	QALY
設定した分析期間 [2.5 節]	生涯
割引率 [2.6 節]	費用・効果ともに年率 2%
システマティックレビューのクリニカルクエスチョン [3.1/3.3 節]	① 2019 年 4 月実施(分析対象集団の治療候補薬となり得る 45 剤が対象) P: T-DM1 による治療歴がある二次治療以降の HER2 陽性進行又は転移乳癌患者

I: トラスツズマブ デルクステカン

C:

- ・ 5-FU
- ・ アベマシクリブ
- ・ アルペリシブ
- ・ ドキソルビシン
- ・ エピルビシン
- ・ アテゾリズマブ
- ・ アベルマブ
- ・ ベバシズマブ
- ・ カペシタビン
- ・ シクロホスファミド
- ・ ドセタキセル
- ・ デュルバルマブ
- ・ エリブリン
- ・ エベロリムス
- ・ フルベストラント
- ・ ゲムシタビン
- ・ イパタセルチブ
- ・ イリノテカン
- ・ イクサベピロン
- ・ ラパチニブ
- ・ ラパチニブトシル酸塩水和物
- ・ レトロゾール
- ・ マルゲツキシマブ
- ・ ナブパクリタキセル
- ・ ネラチニブ
- ・ ニボルマブ
- ・ オラパリブ
- ・ パクリタキセル
- ・ パルボシクリブ
- ・ ペグ化リポソームドキソルビシン
- ・ ペンブロリズマブ
- ・ ペルツズマブ
- ・ ピロチニブ

	<ul style="list-style-type: none"> ・ リボシクリブ ・ ルカパリブ ・ サシツズマブ ゴビテカン ・ SYD-985 ・ タラゾパリブ ・ トラスツズマブ ・ T-DM1 ・ TS-1 (テガフル、ギメラシル、オテラシル) ・ ツカチニブ ・ ビノレルビン ・ ZW25 <p>O:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ORR (CR+PR)、DCR (CR+PR+SD) ・ OS (期間、率、HR) ・ PFS (期間、率、HR) ・ DFS ・ ORR と OS、PFS、TTD の関係性 ・ 死亡率 ・ HRQOL ・ AE 発現割合 ・ 治療中断率 <p>② 2019 年 11 月実施、③ 2020 年 10 月実施(日本で HER2 陽性進行又は転移乳癌患者に適応のある、あるいは HER2 陽性適応で開発中の薬剤 27 剤が対象)</p> <p>P: T-DM1 による治療歴がある二次治療以降の HER2 陽性進行又は転移乳癌患者</p> <p>I: トラスツズマブ デルクステカン</p> <p>C:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 5-FU ・ ドキソルビシン ・ エピルビシン ・ カペシタビン ・ シクロホスファミド ・ ドセタキセル
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> ・ エリ布林 ・ ゲムシタビン ・ イリノテカン ・ イクサベピロン ・ ラパチニブ ・ マルゲツキシマブ ・ ナブパクリタキセル ・ ネラチニブ ・ パクリタキセル ・ ペグ化リポソームドキシソルビシン ・ ペルツズマブ ・ ポジオチニブ ・ ピロチニブ ・ SYD-985 ・ トラスツズマブ ・ T-DM1 ・ TS-1 (テガフル、ギメラシル、オテラシル) ・ ツカチニブ ・ ビノレルビン ・ ZW25 <p>O:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ OS (期間、率、HR) ・ PFS (期間、率、HR) ・ TTD ・ AE 発現割合
<p>システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]</p>	<p>3.1 節で定めたクリニカルクエスチョン項目に該当する文献を収集した。</p> <p>(1) 組み入れ基準及び除外基準</p> <p>① 2019 年 4 月実施</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 疾患対象: T-DM1 による治療歴がある二次治療以降の HER2 陽性進行又は転移乳癌患者

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究デザイン・論文タイプ: RCT、RCT の SR 及びメタアナリシス、非 RCT、単群試験、コホート研究 (前向き、あるいは後ろ向き)、リアルワールドデータ研究 ・ 対象技術: 5-FU、アベマシクリブ、アルペリシブ、ドキシソルビシン、エピルビシン、アテゾリズマブ、アベルマブ、ペバシズマブ、カペシタビン、シクロホスファミド、ドセタキセル、デュルバルマブ、エリブリン、エベロリムス、フルベストラント、ゲムシタビン、イパタセルチブ、イリノテカン、イクサベピロン、ラパチニブ、ラパチニブトシル酸塩水和物、レトロゾール、マルゲツキシマブ、ナブパクリタキセル、ネラチニブ、ニボルマブ、オラパリブ、パクリタキセル、パルボシクリブ、ペグ化リポソームドキシソルビシン、ペンブロリズマブ、ペルツズマブ、ピロチニブ、リボシクリブ、ルカパリブ、サシツズマブ ゴビテカン、SYD-985、タラゾパリブ、トラスツズマブ、トラスツズマブ デルクステカン、T-DM1、TS-1 (テガフル、ギメラシル、オテラシル)、ツカチニブ、ビノレルビン、ZW25 ・ アウトカム: ORR (CR+PR)、DCR (CR+PR+SD)、OS (期間、率、HR)、PFS (期間、率、HR)、DFS、ORR と OS、PFS、TTD の関係性、死亡率、HRQOL、AE 発現割合、治療中断率 <p>② 2019 年 11 月実施、③ 2020 年 10 月実施</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 疾患対象: T-DM1 による治療歴がある二次治療以降の HER2 陽性進行又は転移乳癌患者 ・ 研究デザイン・論文タイプ: RCT、RCT の SR 及びメタアナリシス、非 RCT、単群試験、コホート研究 (前向き、あるいは後ろ向き)、リアルワールドデータ研究 ・ 対象技術: 5-FU、ドキシソルビシン、エピルビシン、カペシタビン、シクロホスファミド、ドセタキセル、エリブリン、ゲムシタビン、イリノテカン、イクサベピロン、ラパチニブ、マルゲツキシマブ、ナブパクリタキセル、ネラチニブ、パクリタキセル、ペグ化リポソームドキシソルビシン、ペルツズマブ、ポジオチニブ、ピロチニブ、SYD-985、トラスツズマブ、トラスツズマブ デルクステカン、T-DM1、TS-1 (テガフル、ギメラシル、オテラシル)、ツカチニブ、ビノレルビン、ZW25
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> ・ アウトカム: OS (期間、率、HR)、PFS (期間、率、HR)、TTD、AE 発現割合 <p>(2)使用した DB</p> <p>① 2019 年 4 月実施</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MEDLINE 及び EMBASE (Embase.com 使用) ・ MEDLINE In-Process®(PubMed.com 使用) ・ The Cochrane Library (using wiley.com)(以下を含む) <ul style="list-style-type: none"> - CDSR - CENTRAL <p>また、非公表又は実施中の最新の研究について収集するため、下記の学会に関して、直近 2 回(2017 年~2018 年、EBCC のみ 2016 年、及び 2018 年)のポスターや口頭発表をハンドサーチにより収集した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ASCO ・ ESMO ・ EBCC ・ SABCS <p>加えて、関連する臨床研究すべてを確実に収集するために、特定された主要な SR とメタアナリシス(ネットワークメタアナリシスを含む)の文献の書誌検索を実施した。</p> <p>② 2019 年 11 月実施、③ 2020 年 10 月実施</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MEDLINE ・ EMBASE ・ CENTRAL ・ 医中誌 Web <p>(3)検索式</p> <p>疾患、治療及び研究デザインに関するキーワードを用いて検索式を構成した。</p> <p>(4)システマティックレビューのフローチャート</p> <p>① 2019 年 4 月実施</p>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 検索結果: 計 19,462 件(重複を除く) <ul style="list-style-type: none"> - DB 検索 22,140 件 - 学会検索 5 件 - 参考文献検索 2 件 <p>② 2019 年 11 月実施</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 検索結果: 計 1012 件(重複を除く) <ul style="list-style-type: none"> - MEDLINE 308 件 - EMBASE 336 件 - CENTRAL 238 件 - 医中誌 Web 272 件 <p>③ 2020 年 10 月実施</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 検索結果: 計 1317 件(重複を除く) <ul style="list-style-type: none"> - MEDLINE 644 件 - EMBASE 581 件 - CENTRAL 379 件 - 医中誌 Web 4 件 <p>定性的な評価(質的統合)に組み入れた全文論文 24 件(試験数 14 試験)</p> <p>(5)バイアスリスクの評価</p> <p>RCT は NICE checklist、RCT 以外は Downs and Black checklist に則ってバイアスリスクを評価した。質的統合に組み入れた 14 試験(RCT 2 試験、非 RCT 12 試験)を評価対象とした。</p>
<p>間接比較の結果 [3.7 節]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 分析手法: MAIC により共変量の分布を調整した上で Cox 比例ハザードモデルにより HR を推定 ・ 比較対照エビデンス: WJOG study、KBCSG study、HER2CLIMB trial ・ アウトカム: PFS、TTD ・ 分析結果: 分析対象技術の比較対照技術に対する HR 及びその 95% CI を以下に示す。

	<ul style="list-style-type: none"> - WJOG study <ul style="list-style-type: none"> ・ PFS: ██████████ ・ TTD: ██████████ - KBCSG study <ul style="list-style-type: none"> ・ PFS: ██████████ ・ TTD: ██████████ - HER2CLIMB trial <ul style="list-style-type: none"> ・ PFS: ██████████ ・ TTD: 実施なし - 統合 HR <ul style="list-style-type: none"> ・ PFS: ██████████ ・ TTD: ██████████ <p>結果のまとめ：分析対象技術の比較対照技術に対する PFS 及び TTD の HR はいずれのエビデンスにおいても統計的に有意に予後が良好である結果であった。</p>
追加的有用性の有無 [3.8 節]	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「あるとは判断できない」
費用対効果の分析方法の概要 [4.1.1 項、4.2 節等]	<p>Progression-free on treatment、Progression-free off treatment、Progressed、Death の 4 つの健康状態からなる Partitioned SA モデルにより分析した。各健康状態の移行は OS、PFS、TTD より設定した。</p> <p>本分析モデルの構造は、NICE によるトラスツズマブ デルクステカンの費用対効果評価のために第一三共株式会社が提出した分析モデルに基づくものである。</p>
結果の概要 [5.1 節]	<p>(a) 二次治療の集団</p> <p>二次治療患者を対象としたエビデンスはなく分析不能と判断し、実施していない。</p> <p>(b) 三次治療以降の集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 基本分析 <p>分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 1.110 QALY、増分費用は 8,017,438 円であり、ICER は 7,224,136 円/QALY となった。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ シナリオ分析 1: 分析対象技術の打ち切りなし(全期間)の OS を用いた分析 分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.645 QALY、増分費用は 4,742,195 円であり、ICER は 7,346,700 円/QALY となった。 ・ シナリオ分析 2-1: 比較対照技術の臨床エビデンスを KBCSG study とした分析 分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.922 QALY、増分費用は 5,592,851 円であり、ICER は 6,064,395 円/QALY となった。 ・ シナリオ分析 2-2: 比較対照技術の臨床エビデンスを HER2CLIMB trial とした分析 分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 1.817 QALY、増分費用は 12,302,769 円であり、ICER は 6,772,049 円/QALY となった。 ・ シナリオ分析 3: 比較対照技術をラパチニブ+カペシタビン とした分析 分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 1.110 QALY、増分費用は 8,292,893 円であり、ICER は 7,472,335 円/QALY となった。
<p>ICER の所属する確率が最も高いと考える区間</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い

1. 対象となる医薬品・医療機器の性質

1.1 名称

本費用対効果評価の評価対象品目は以下のとおりである。

【販売名】 エンハーツ®点滴静注用 100mg

【一般名】 トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え)

1.2 保険償還価格

トラスツズマブ デルクステカン(以下、本剤)の算定薬価、算定方式及び補正加算等は表 1-1 のとおりである。

表 1-1. 本剤の保険償還価格(2021年2月13日時点)

算定方式	類似薬効比較方式(I)
比較薬	成分名: トラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え) 会社名: 中外製薬(株)
補正加算	有用性加算(II)(A=5%)
外国平均価格調整	なし
算定薬価	100mg 1瓶 165,074円

1.3 治療効果のメカニズム

本剤は、第一三共株式会社が創製したヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (HER2)を標的とする抗体にトポイソメラーゼ I 阻害作用を有する薬物が結合する抗体薬物複合体(ADC)である。本剤は、HER2 を発現する腫瘍細胞に特異的に結合して細胞内に取り込まれた後、薬物が遊離し、トポイソメラーゼ I 阻害作用により抗腫瘍効果を発揮する。また、抗 HER2 抗体による抗体依存性細胞傷害活性を有する [1]。

1.4 対象疾患

1.4.1 分析対象とする疾患

本剤は以下の効能・効果について保険適用されている。

- 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)
- がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

本分析では上記の効能・効果から「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)」を分析対象の疾患とした。

1.4.2 分析対象とする疾患の疫学的性質

「がんの統計'19」によれば、日本国内では乳癌は女性で最も罹患者数が多く、癌死による原因の9.5%を占める癌種であり、1960年代からの死亡動向を粗死亡率で見ると、女性では乳癌による死亡割合が増加傾向にある [2]。乳癌の罹患率は40歳代後半から60歳代後半で大きく増加する [2]。世界では、2018年時点の推定で、年間約210万人が新たに乳癌と診断され、死亡者数は年間62.7万人に達するとされている [3]。男性では、全がんのうち乳癌が占める割合は1%程度と報告されている [4]。

浸潤性乳癌の場合、多くは発生の比較的早期から全身への微少な転移を伴っていると考えられており、乳癌は固形癌でありながら全身病として捉えられている [5]。遠隔臓器転移を有するステージIVの乳癌は完治することが困難な疾患である。また初回診断時にステージIVの乳癌と診断される患者は多くはないが、初回診断時に早期乳癌であった患者のうち約3割が初期治療後に時間が経過してから遠隔臓器転移を起こす [5]。

HER2は、乳癌患者の約20%で過剰発現しており、予後の低下や高い再発率に関連している [6, 7]。また、HER2の過剰発現はその他の予後増悪因子との相関も報告されており [8]、米国で実施された疫学調査 [9] では、HER2陽性乳癌患者はHER2陰性乳癌患者(トリプルネガティブ乳癌患者を除く)と比較して、若年の患者(65歳未満)及びステージIII又はIVの患者の割合が高いとされている。既に承認されているHER2をターゲットとした治療薬により無増悪生存期間(PFS)や生存期間(OS)が改善されている一方で、再発した場合にはそれらの薬剤に対して抵抗性や耐性を獲得していることも多く、HER2陽性乳癌はいまだ重篤かつ致命的な疾患である [10]。

1.4.3 使用見込者数

分析対象とする疾患である、化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)に対し、本国において本剤が投与される患者の予測数は、ピーク時の2027年度に1300人程度になると見込まれる [11]。

1.4.4 本剤が使用される患者の主な年齢及び性別

トラスツズマブ エムタンシン(T-DM1)による治療歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第II相試験(DS8201-A-U201 試験(以降 U201 試験))の5.4 mg/kg 群の日本人集団において、年齢の中央値(範囲)は59.5 (35~75)歳であり、被験者はすべて女性(30名)であった。[データカットオフ日: 2019年3月21日]

1.5 使用方法等

本剤の使用方法は表 1-2 のとおりである。1 クールを 3 週間とし、1 回 5.4 mg/kg（体重）を点滴静注する。投与期間及び用量強度は U201 試験の 5.4 mg/kg 群での結果を記載した [データカットオフ日：2019 年 3 月 21 日] [1]。分析対象とする疾患における用量は 5.4 mg/kg（体重）であるが、本剤投与により副作用が発現した場合には、休薬・減量・中止することが添付文書上求められている。

表 1-2. 本剤の使用方法

投与経路	静脈内
投与方法	90 分かけて 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。
投与量	5.4 mg/kg（体重）
投与間隔	3 週間間隔
投与期間* ¹ , 中央値(最小値～最大値)	6.90 (0.7～16.1)ヵ月
用量強度* ² , 中央値(最小値～最大値)	5.30 (2.6～5.6) mg/kg/3 週

*1) 1 ヵ月=365.25/12=30.44 日、投与期間(月)=(最終投与日 - 初回投与日 + 21)/30.44

*2) 用量強度(mg/kg/3 週)=累積投与量(mg/kg)/(投与期間 [日]/21)

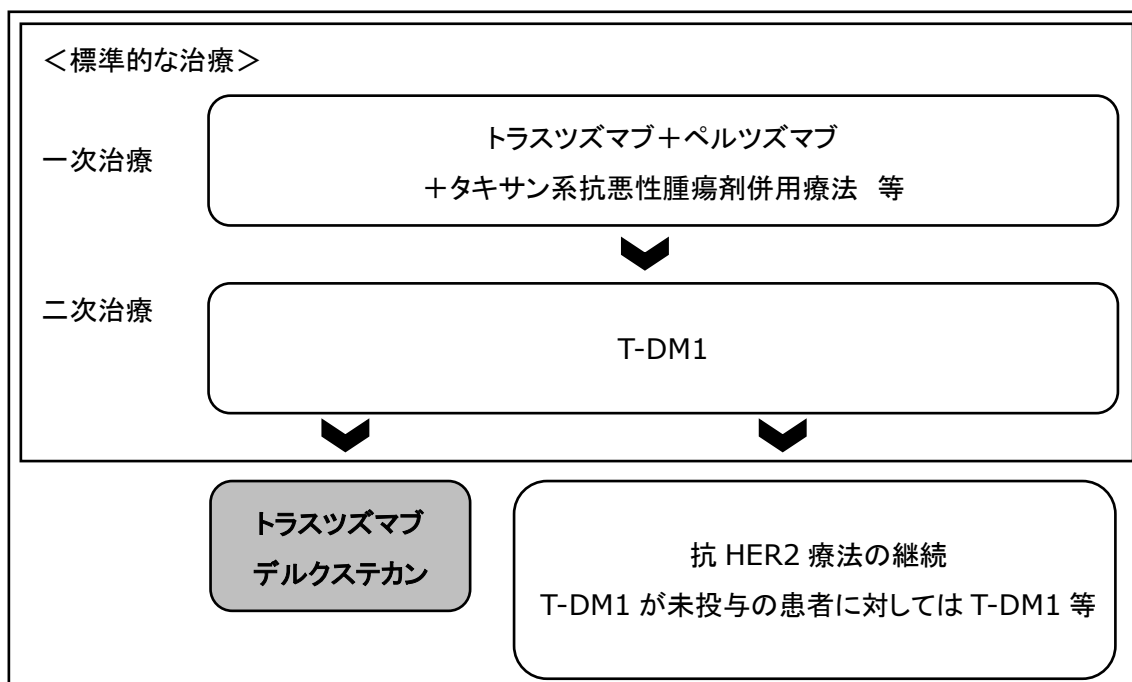
本剤を用いた国内外の臨床試験において、重篤な間質性肺疾患 (ILD) が認められており、死亡に至った症例も報告されている。そのため、本剤の添付文書において、投与中は初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、動脈血酸素飽和度検査、胸部 X 線検査及び胸部コンピュータ断層診断装置 (CT) 検査の定期的な実施等、観察を十分に行うことが警告されている。

1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌の治療における本剤の位置づけは図 1-1 のとおりである。現在、国内で HER2 陽性(免疫組織染色法 3+又は in situ ハイブリダイゼーション法陽性)乳癌患者に対して選択可能な抗 HER2 薬は、トラスツズマブ、ラパチニブ、ペルツズマブ、及び T-DM1 の 4 剤である。

国内の乳癌診療ガイドライン [12] では、HER2 陽性転移・再発乳癌に対する一次治療として、トラスツズマブ + ペルツズマブ + ドセタキセル(又はパクリタキセル)の 3 剤併用療法が推奨されており、二次治療として、T-DM1 単剤療法が推奨されている。三次治療以降では抗 HER2 療法の継続が推奨されているものの、選択されるべきレジメンは明確でない。

図 1-1. HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌の治療における本剤の位置づけ



本剤と HER2 陽性乳癌に係る効能・効果で既に本邦において承認されている ADC、T-DM1 との差異は以下のとおりである。

- 1 抗体あたり約 8 個の薬物リンカーが結合しており、T-DM1 と比較すると約 2 倍の薬物抗体比である [13]
- 遊離した薬物部分の細胞膜透過性が高い [14]

本剤の製造販売承認申請での有効性の主要な評価に用いた、J101 試験及び U201 試験に登録された被験者のうち、本剤の 5.4 mg/kg 群に割り付けられた、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者の併合解析対象集団である、HER2 陽性乳癌 5.4 mg/kg 併合群での奏効率 (ORR) (独立効果判定機関での評価結果) は 58.3% (137/235、95%信頼区間(CI): 51.7~64.7) であり、本剤の高い抗腫瘍効果が示された。また、4.3% (10/235) では最良総合効果が完全奏効 (CR) であり、本剤により腫瘍消失に至った。

HER2 陽性乳癌 5.4 mg/kg 併合群での奏効期間の中央値は 16.9 ヶ月 (95% CI: 9.5~推定不能) であり、トラスツズマブ デルクステカンの抗腫瘍効果が持続的であることが確認された。ただし、併合群での奏効期間は、主に J101 試験の成績を反映しており、U201 試験については、さらなる追跡観察期間が必要である。

HER2 陽性乳癌 5.4 mg/kg 併合群での PFS の中央値は 13.9 ヶ月 (95% CI: 10.9~推定不能) であり、トラスツズマブ デルクステカンの抗腫瘍効果が持続的であることが確認された。

ただし、併合群での PFS は、主に J101 試験の結果を反映しており、U201 試験では PFS は中央値に達しておらず、さらなる追跡観察期間が必要である。

既存治療の有効性について、医療データベース(DB)を用いた分析及びモデルに基づくメタアナリシス(MBMA)により検討した。

医療 DB を用いた分析では、T-DM1 治療後の治療歴を有する転移性乳癌患者での ORR は 12.2%(95% CI: 6.2~18.2)、及び PFS の中央値は 4.7 ヶ月(95% CI: 3.8~6.0)であった。

MBMA では、トラスツズマブ治療歴のある進行性又は転移性乳癌患者での二次治療以降の ORR は 25.5%(95%予測区間: 17.1~36.1)、及び PFS の中央値は 5.8 ヶ月(95%予測区間: 3.2~10.5)であった。

HER2 陽性乳癌 5.4 mg/kg 併合群での本剤の ORR 及び PFS の 95% CI の下限値はそれぞれ、51.7%、及び 10.9 ヶ月であり、いずれも MBMA のこれらの成績よりも高かった。

医療 DB を用いた分析及び MBMA から得られるヒストリカルデータの成績との比較には限界があるが、上述の本剤の有効性の成績は、これらヒストリカルデータの成績を上回った [1]。

高い ORR と、長い PFS を示す本剤の臨床的意義は高いと判断した。

1.7 主な有害事象

U201 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性乳癌患者において、183/184 例(99.5%)に有害事象(AE)が発現した [データカットオフ日: 2019 年 3 月 21 日] [15]。発現割合 10%以上の AE は表 1-3 のとおりであった。

表 1-3. 製造販売承認申請時点の U201 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性乳癌患者における全 Grade で発現割合 10%以上の AE の発現数と発現割合

事象名 ^{*1}	N=184	
	AE (全Grade ^{*2})	Grade 3 ^{*2} 以上のAE
悪心	142 (77.2)	14 (7.6)
疲労 ^{*3}	110 (59.8)	12 (6.5)
脱毛症	88 (47.8)	1 (0.5)
嘔吐	83 (45.1)	7 (3.8)

便秘	63 (34.2)	1 (0.5)
好中球数減少 ^{*3}	57 (31.0)	32 (17.4)
食欲減退	53 (28.8)	3 (1.6)
下痢	49 (26.6)	3 (1.6)
貧血 ^{*3}	48 (26.1)	12 (6.5)
白血球数減少 ^{*3}	36 (19.6)	9 (4.9)
頭痛 ^{*3}	35 (19.0)	0 (0.0)
血小板数減少 ^{*3}	32 (17.4)	6 (3.3)
咳嗽	32 (17.4)	0 (0.0)
腹痛 ^{*3}	31 (16.8)	2 (1.1)
口内炎 ^{*3}	26 (14.1)	2 (1.1)
上気道感染 ^{*3}	25 (13.6)	0 (0.0)
呼吸困難	24 (13.0)	2 (1.1)
AST増加	23 (12.5)	2 (1.1)
リンパ球数減少 ^{*3}	23 (12.5)	10 (5.4)
鼻出血	22 (12.0)	0 (0.0)
消化不良	22 (12.0)	0 (0.0)
眼乾燥	20 (10.9)	1 (0.5)
低カリウム血症	19 (10.3)	6 (3.3)

AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ.

n (%)

*1 医薬品規制調和国際会議 (ICH) 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.20.1) に基づきグループ名及び基本語を記載した。

*2 有害事象共通用語規準 (CTCAE) Grade ver.5.0 に基づく。

*3 グループ化した AE

データカットオフ日: 2019年3月21日

本剤の添付文書において、ILD、及び骨髄抑制、Infusion reaction が、十分な観察及び適切な処置を促すために、重大な副作用に設定された。

1.7.1 ILD

U201 試験を含む本剤の臨床試験では、ILD が疑われる AE を網羅的に評価するために、報告された AE のうち、MedDRA 標準検索式の「間質性肺疾患(狭域用語及び一部の広域用語)」、

MedDRA 基本語(PT)の「呼吸不全」及び「急性呼吸不全」のいずれかに該当する AE を ILD が疑われる事象として取り扱った。ILD が疑われる事象は、ILD 独立判定委員会にて評価された。ILD 独立判定委員会は、日本及び米国の胸部腫瘍専門医、呼吸器専門医及び放射線専門医によって構成され、ILD が疑われる事象を、ILD か否かの診断、診断される場合には発現日、重症度、本薬との因果関係及び死亡との因果関係について治験責任医師とは独立して判定した [16]。

U201 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性乳癌患者における ILD の発現状況は表 1-4、及び表 1-5 のとおりであった [15]。

表 1-4. 製造販売承認申請時点の U201 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性乳癌患者における ILD 発現状況

	CTCAE Grade*1					
	1	2	3	4	5	計
全体 (N=184)	3 (1.6)	8 (4.3)	0	1 (0.5)*2	3 (1.6)	15 (8.2)
日本人 (N=30)	3 (10.0)	4 (13.3)	0	0	0	7 (23.3)

n (%)

*1 CTCAE Grade ver.5.0 に基づく。

*2 当該被験者は、呼吸不全の AE を発現し、その後死亡した。製造販売承認申請時点での ILD 独立判定委員会による呼吸不全の重症度判定は Grade 4 であったが、その後の再判定で Grade 5 に変更され、当該被験者の死亡は ILD によるものと判定された。

データカットオフ日: 2019 年 3 月 21 日

表 1-5. 2019 年 8 月 1 日データカットオフ時点の U201 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性乳癌患者における ILD 発現状況

	CTCAE Grade*1					
	1	2	3	4	5	計
全体 (N=184)	5 (2.7)	15 (8.2)	1 (0.5)	0	4 (2.2)	25 (13.6)
日本人 (N=30)	4 (13.3)	5 (16.7)	0	0	0	9 (30.0)

n (%)

*1 CTCAE Grade ver.5.0 に基づく。

データカットオフ日：2019年8月1日

ILDについて、異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが添付文書上求められている。

1.7.2 骨髄抑制

U201試験で本剤5.4 mg/kgが投与されたHER2陽性乳癌患者における骨髄抑制の発現状況は表1-6のとおりであった[15]。

表1-6. 製造販売承認申請時点のU201試験で本剤5.4 mg/kgが投与されたHER2陽性乳癌患者における骨髄抑制発現状況

グループ名*1	N=184		
	AE (全Grade*2)	Grade 3*2以上の AE	死亡に至った AE
骨髄抑制	90 (48.9)	43 (23.4)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	3 (1.6)	3 (1.6)	0 (0.0)
貧血	48 (26.1)	12 (6.5)	0 (0.0)
好中球数減少	57 (31.0)	32 (17.4)	0 (0.0)
血小板数減少	32 (17.4)	6 (3.3)	0 (0.0)
白血球数減少	36 (19.6)	9 (4.9)	0 (0.0)
リンパ球数減少	23 (12.5)	10 (5.4)	0 (0.0)
汎血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)

*1 グループ名については、それぞれ関連する事象名を、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.20.1)に基づく基本語を用いて以下のとおり定義した。

発熱性好中球減少症：グループ化なし(単一の基本語)

貧血：ヘモグロビン減少、赤血球数減少、貧血、ヘマトクリット減少

好中球数減少：好中球数減少、好中球減少症

血小板数減少：血小板数減少、血小板減少症

白血球数減少：白血球数減少、白血球減少症

リンパ球数減少：リンパ球数減少、リンパ球減少症

汎血球減少症：グループ化なし(単一の基本語)

*2 CTCAE Grade ver.5.0に基づく。

データカットオフ日：2019年3月21日

骨髄抑制の発現時には、本剤の休薬、減量、又は中止が添付文書上求められている。また、必要に応じて、顆粒球コロニー形成刺激因子製剤や抗生物質の使用、輸血等の適切な処置を行うよう適性使用ガイドで勧告している [15]。

1.7.3 Infusion reaction

U201 試験を含む本剤の臨床試験では、Infusion reactionとして、本薬投与日に発現した、MedDRA PT の「注入に伴う反応」、「潮紅」、「アナフィラキシー反応」、「呼吸困難」、「低血圧」、「喘鳴」、「過敏症」、「気管支痙攣」、「そう痒症」、「血管浮腫」、「蕁麻疹」、「皮膚剥脱」、「浮腫」及び「発疹」に該当する事象を集計した [16]。

U201 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性乳癌患者において、Infusion reaction と考えられる事象が 184 例中 6 例に発現した。事象の内訳は、注入に伴う反応が 4 例(2.2%、いずれも Grade 2)、過敏症及び潮紅が各 1 例(0.5%、いずれも Grade 1)であった [データカットオフ日：2019年3月21日] [15]。

重度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察することが添付文書上求められている。

1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果

2021年2月10日現在、他国の医療技術評価機関の評価については、National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(イギリス-イングランド/ウェールズ)のみが評価を実施中であり、評価結果は存在しない。最終的な結果の公表は2021年5月19日に予定されている。

【各国における費用対効果評価の詳細】

1. 評価の有無の一覧

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	あり/ なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明
	SMC	あり/ (なし) 評価中/不明
フランス	HAS	あり/ (なし) 評価中/不明
カナダ	CADTH	あり/ (なし) 評価中/不明

オーストラリア	PBAC	あり/ なし 評価中/不明
---------	------	--------------------------

SMC, Scottish Medicines Consortium; HAS, Haute Autorité de Santé; CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

2. 評価結果の詳細

国名	イギリス
機関名	NICE
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10582
評価対象技術	トラスツズマブ デルクステカン
評価結果	-
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	-
評価対象疾患	2 レジメン以上の抗 HER2 療法後の HER2 陽性の切除不能又は転移性乳癌
使用方法	5.4 mg/kg (体重)を 3 週に 1 回投与する
比較対照	カペシタビン ビノレルビン エリブリン
主要な増分費用効果比の値	-

2. 費用効果分析における分析条件の設定

2.1 分析対象とする集団

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者のうち、抗 HER2 療法を実施した、以下に示す(a)及び(b)の治療を行う集団それぞれについて分析を実施する。

- (a) 二次治療
- (b) 三次治療以降

2.2 比較対照

2020年8月28日に開催された費用対効果評価専門組織の決定事項に基づき、分析対象集団、(a)及び(b)について、以下のそれぞれを比較対照技術とする。

- (a): トラスツズマブ+化学療法※

※化学療法については、当該分析対象集団に対し、トラスツズマブと組み合わせて一般的に使用されることのあるもののうち、最も安価なもの

選定理由:

本分析対象集団では、三次治療として用いられるレジメンを繰り上げて適用すると考えられるため、三次治療での選定法に準じて比較対照技術を選定する必要がある。本邦における乳癌診療ガイドライン [17] に基づくと、三次治療として抗 HER2 療法を用いることは推奨されているが、医学専門家の聴取結果によってもレジメン間での優越に関するエビデンスはないとされる。よって抗 HER2 薬の中で最も安価なトラスツズマブに三次治療として一般的に使用されることのある化学療法のうち最も安価なものを組み合わせたレジメンを二次治療の比較対照技術とした。

- (b): トラスツズマブ+化学療法※

※化学療法については、当該分析対象集団に対し、トラスツズマブと組み合わせて一般的に使用されることのあるもののうち、最も安価なもの

選定理由:

本邦における乳癌診療ガイドライン [17] に基づくと、三次治療として抗 HER2 療法を用いることは推奨されているが、医学専門家の聴取結果によってもレジメン間での優越に関するエビデンスはないとされる。よって抗 HER2 薬の中で最も安価なトラスツズマブに三次治療として一般的に使用されることのある化学療法のうち最も安価なものを組み

合わせたレジメンを三次治療以降の比較対照技術とした。

(a)及び(b)に対し、トラスツズマブと組み合わせて一般的に使用されることのある化学療法のうち、最も安価なものをビノレルビンとした。

選定理由:

U201 試験のトラスツズマブ デルクステカン投与群の平均体表面積(BSA)に基づく1クール(3週間)あたりの薬剤費から、最も安価なものはトラスツズマブ+ビノレルビンの組み合わせであると考え(表 2-1 参照)。トラスツズマブ+ビノレルビンは T-DM1 ((遺伝子組換え), カドサイラ®)治療終了後の患者を対象とした2つの国内レジストリ研究(西日本がん研究機構(WJOG)による「転移性 HER2 陽性乳癌に対する T-DM1 後の次治療の臨床効果に関する多施設共同コホート研究(WJOG12519B)」、Kinki Breast Cancer Study Group (KBCSG)による「切除不能又は転移性 HER2 陽性乳癌に対する抗 HER2 抗体を用いた標準治療後の薬物療法に関する後方視的レジストリ研究(KBCSG-TR 1917)」)[18, 19] において使用が確認されている。

また、(a)及び(b)に対し、感度分析としてラパチニブ+カペシタビンを比較対照技術としたシナリオ分析を実施する。

表 2-1.U201 試験の 5.4 mg/kg 群日本人集団の平均体重(kg)又は平均 BSA(m²)に基づく 1 クール(3 週間)あたりの薬剤費

薬剤	投与量基準	1 日投与量あるいは 1 回投与量*1	使用規格	投与頻度	先発品 1 日薬価 (円)	1 クールあたり薬剤費 合計(円)*2	
						初回	2 回目以降
トラスツズマブ(初回)	8 mg/kg (体重)	406.96	150 mg×2vials + 60 mg×2 vials	初回のみ	121,700	-	-
トラスツズマブ(2 回目以降)	6 mg/kg (体重)	305.22	150 mg×1vial + 60 mg×3 vials	3 週に 1 回	97,464	-	-
カペシタビン	-	1800	300 mg×6 錠	1 日 2 回 2 週間連続投与後、1 週間休薬	3018	163,980	139,740
ゲムシタビン	1250 mg/m ² (BSA)	1854.70	1 g×2 vials	3 週の 1 日目、8 日目	17,890	157,480	133,240
エリ布林	1.4 mg/m ² (BSA)	2.08	1 mg×3 vials	3 週の 1 日目、8 日目	201,363	524,420	500,180
ビノレルビン	25 mg/m ² (BSA)	37.09	40 mg×1 vial	3 週の 1 日目、8 日目	14,748	151,200	126,960
ドセタキセル	60 mg/m ² (BSA)	89.03	20 mg×1 vial + 80 mg×1 vial	3 週に 1 回	51,705	173,400	149,160
パクリタキセル	210 mg/m ² (BSA)	311.59	100 mg×3 vials + 30 mg×1 vial	3 週に 1 回	45,891	167,590	143,350
ナブパクリタキセル	260 mg/m ² (BSA)	385.78	100 mg×4 vials	3 週に 1 回	197,608	319,310	295,070
TS-1	-	50.00	25 mg×2 錠	1 日 2 回 4 週間連続投与後、2 週間休薬	2331	154,320	130,080

*1 U201 試験の 5.4 mg/kg 群日本人集団の平均身長 155.8 cm、及び平均体重 50.87 kg から BSA を 1.484 m² と算出した。

*2 一日薬価を点数に換算(小数点以下一桁を五捨五超入)後、トラスツズマブの薬剤費と足し合わせた。

2.3 分析の立場と費用の範囲

分析の立場： 公的医療の立場

費用の範囲： 公的医療費のみ

2.4 効果指標

Quality-adjusted life year (QALY)

分析ガイドライン 8.1 章 [20] に従い、QALY を用いた。

2.5 分析期間

生涯

2.6 割引率

費用と効果をそれぞれ年率 2% で割り引いた。

2.7 分析条件の設定の要約

項目	要約
分析対象とする集団	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者のうち、抗 HER2 療法を実施した、以下に示す(a)及び(b)の治療を行う集団 (a) 二次治療 (b) 三次治療以降
比較対照	分析対象集団、(a)及び(b)について、以下のそれぞれを比較対照技術とする。 (a): トラスツズマブ+化学療法(ビノレルビン) (化学療法については、当該分析対象集団に対し、トラスツズマブと組み合わせて一般的に使用されることのあるもののうち、最も安価なもの) (b): トラスツズマブ+化学療法(ビノレルビン) (化学療法については、当該分析対象集団に対し、トラスツズマブと組み合わせて一般的に使用されることのあるもののうち、最も安価なもの)

	また、(a)及び(b)について、感度分析としてラパチニブ+カペシタビンを比較対照としたシナリオ分析を実施する。
比較対照を選定した理由	<p>(a):</p> <p>本分析対象集団では、三次治療として用いられるレジメンを繰り上げて適用すると考えられるため、三次治療での選定法に準じて比較対照技術を選定する必要がある。本邦における乳癌診療ガイドラインに基づくと、三次治療として抗 HER2 療法を用いることは推奨されているが、医学専門家の聴取結果によってもレジメン間での優越に関するエビデンスはないとされる。よって抗 HER2 薬の中で最も安価なトラスツズマブに三次治療として一般的に使用されることのある化学療法のうち最も安価なものを組み合わせたレジメンを二次治療の比較対照技術とした。</p> <p>(b):</p> <p>本邦における乳癌診療ガイドラインに基づくと、三次治療として抗 HER2 療法を用いることは推奨されているが、医学専門家の聴取結果によってもレジメン間での優越に関するエビデンスはないとされる。よって抗 HER2 薬の中で最も安価なトラスツズマブに三次治療として一般的に使用されることのある化学療法のうち最も安価なものを組み合わせたレジメンを三次治療以降の比較対照技術とした。</p>
分析の立場と費用の範囲	<p>分析の立場： 公的医療の立場</p> <p>費用の範囲： 公的医療費のみ</p>
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

3. 追加的有用性

トラスツズマブ デルクステカンの追加的有用性評価のためのシステマティックレビュー(SR)は、本分析対象集団である T-DM1 による治療歴がある二次治療以降の HER2 陽性進行又は転移乳癌患者を対象に実施し、日本で HER2 陽性進行又は転移乳癌患者に適応のある、あるいは HER2 陽性適応で開発中の薬剤を対象にエビデンスを幅広く収集する方針とした。

SR は、①2019 年 4 月、②2019 年 11 月、③2020 年 10 月にそれぞれ実施した。①では、分析対象集団の治療候補薬となり得る 45 剤を対象に実施した(検索実施日: 2019 年 4 月 5 日)。②では、①で対象とした 45 剤のうち日本で HER2 陽性進行又は転移乳癌患者に適応のある、あるいは HER2 陽性適応で開発中の薬剤 26 剤について、①のアップデートを目的としたエビデンスの収集を実施した(検索実施日: 2019 年 11 月 15 日)。加えて、①の対象に含まれていなかった HER2 陽性進行又は転移乳癌治療薬として国内開発中のポジオチニブのエビデンスの収集も実施した(検索実施日: 2019 年 11 月 15 日)。③では、ポジオチニブを含む日本で HER2 陽性進行又は転移乳癌患者に適応のある、あるいは HER2 陽性適応で開発中の薬剤 27 剤を対象に、②のアップデートを目的としたエビデンスの収集を実施した(検索実施日: 2020 年 10 月 12 日)。

3.1 クリニカルクエスチョン

T-DM1 による治療歴がある二次治療以降の HER2 陽性進行又は転移乳癌患者におけるトラスツズマブ デルクステカンの追加的有用性に関するクリニカルクエスチョン(CQ)を表 3-1 に示す。比較対照技術は、①2019 年 4 月実施の SR では、分析対象集団の治療候補薬となり得る 44 剤、②2019 年 11 月実施及び③2020 年 10 月実施の SR では、日本で HER2 陽性進行又は転移乳癌患者に適応のある、あるいは HER2 陽性適応で開発中の薬剤 26 剤である。評価対象アウトカムは、①2019 年 4 月実施の SR では、ORR (CR+部分奏効[PR])、病勢コントロール率(DCR) (CR+PR+病勢安定[SD])、OS、PFS、無病生存期間(DFS)、ORR と OS、PFS、治療中止までの時間(TTD)の関係性、死亡率、健康関連 QOL (HRQOL)、AE 発現割合、治療中断率とした。②2019 年 11 月実施及び③2020 年 10 月実施の SR では、医療経済評価モデルの有効性及び安全性のパラメータとして用いるものに限定し、OS、PFS、TTD、AE 発現割合を対象アウトカムとした。エビデンスの収集対象とする AE の種類は、①2019 年 4 月実施の SR では、報告されたすべての AE とし、②2019 年 11 月実施及び③2020 年 10 月実施の SR では、下記の 2 つの観点から好中球減少、呼吸困難、発熱性好中球減少症、駆出率低下、ILD、貧血、悪心、倦怠感、肺炎、嘔吐、血小板減少症、手足症候群をエビデンスの収集対象の AE とした。

- U201 試験の 2019 年 3 月 21 日カットオフのデータにおいて Grade 3*以上で、かつ 5%以上の患者に発現した AE

- 分析対象技術又は比較対照技術において臨床的に関心のある AE

* CTCAE ver.4.03 に準じる

表 3-1. 追加的有用性に関する CQ

項目	内容
対象集団	T-DM1 による治療歴がある二次治療以降の HER2 陽性進行又は転移乳癌患者
介入	トラスツズマブ デルクステカン
比較対照技術	<p>① 2019 年 4 月実施(分析対象集団の治療候補薬となり得る 44 剤が対象)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-フルオロウラシル(5-FU)*¹ • アベマシクリブ • アルペリシブ • ドキソルビシン*¹ • エピルビシン*¹ • アテゾリズマブ • アベルマブ • ベバシズマブ • カペシタビン*¹ • シクロホスファミド*¹ • ドセタキセル*¹ • デュルバルマブ • エリブリン*¹ • エベロリムス • フルベストラント • ゲムシタビン*¹ • イパタセルチブ • イリノテカン*¹ • イクサベピロン*¹ • ラパチニブ*¹ • ラパチニブトシル酸塩水和物 • レトロゾール • マルゲツキシマブ*¹ • ナブパクリタキセル*¹

	<ul style="list-style-type: none"> • ネラチニブ*1 • ニボルマブ • オラパリブ • パクリタキセル*1 • パルボシクリブ • ペグ化リポソームドキシソルビシン*1 • ペンブロリズマブ • ペルツズマブ*1 • ピロチニブ*1 • リボシクリブ • ルカパリブ • サシツズマブ ゴビテカン • SYD-985*1 • タラゾパリブ • トラスツズマブ*1 • T-DM1*1 • TS-1 (テガフル、ギメラシル、オテラシル)*1 • ツカチニブ*1 • ビノレルビン*1 • ZW25*1 <p>② 2019年11月実施、③ 2020年10月実施(日本でHER2陽性進行又は転移乳癌患者に適応のある、あるいはHER2陽性適応で開発中の薬剤26剤*2が対象)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU • ドキシソルビシン • エピルビシン • カペシタビン • シクロホスファミド • ドセタキセル • エリブリン • ゲムシタビン • イリノテカン • イクサベピロン • ラパチニブ
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • マルゲツキシマブ • ナブパクリタキセル • ネラチニブ • パクリタキセル • ペグ化リポソームドキシソルビシン • ペルツズマブ • ポジオチニブ*2 • ピロチニブ • SYD-985 • トラスツズマブ • T-DM1 • TS-1 (テガフル、ギメラシル、オテラシル) • ツカチニブ • ビノレルビン • ZW25
アウトカム	<p>① 2019年4月実施</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (CR+PR)、DCR (CR+PR+SD) • OS (期間、率、ハザード比(HR)) • PFS (期間、率、HR) • DFS • ORRとOS、PFS、TTDの関係性 • 死亡率 • HRQOL • AE発現割合*3 • 治療中断率 <p>② 2019年11月実施、③ 2020年10月実施</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (期間、率、HR) • PFS (期間、率、HR) • TTD • AE発現割合*4
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> • 無作為化比較試験(RCT) • RCTのSR及びメタアナリシス • 非RCT

	<ul style="list-style-type: none"> 単群試験 コホート研究(前向きあるいは後ろ向き) リアルワールドデータ研究
文献検索期間	所蔵開始～2020年10月

*1 日本で HER2 陽性進行又は転移乳癌患者に適応のある、あるいは開発中の薬剤 25 剤

*2 上記の 25 剤^{*1}に HER2 陽性進行又は転移乳癌治療薬として国内開発中のポジオチニブを加えた 26 剤

*3 報告されたすべての AE をエビデンスの収集対象とした

*4 エビデンスを収集する AE の種類は、好中球減少、呼吸困難、発熱性好中球減少症、駆出率低下、ILD、貧血、悪心、倦怠感、肺炎、嘔吐、血小板減少症、手足症候群とした

3.2 システマティックレビュー

3.2.1 臨床試験等の組み入れ基準及び除外基準

SR の組み入れ基準及び除外基準を表 3-2 に示す。対象言語は英語もしくは日本語とした。対象患者は T-DM1 による治療歴がある二次治療以降の HER2 陽性進行又は転移乳癌患者とした。研究デザインは、RCT、RCT の SR 及びメタアナリシス、非 RCT、単群試験、コホート研究(前向きあるいは後ろ向き)、リアルワールドデータ研究を対象とした。対象技術は、CQ で示したとおり、①2019年4月のSRでは、分析対象集団の治療候補薬となり得る45剤、②2019年11月及び③2020年10月のSRでは、日本でHER2陽性進行又は転移乳癌患者に適応のある、あるいはHER2陽性適応で開発中の薬剤27剤である。

表 3-2. SR の組み入れ基準及び除外基準

① 2019年4月実施

項目	組み入れ基準	除外基準
言語	英語及び日本語	-
疾患対象患者	T-DM1 による治療歴がある二次治療以降の HER2 陽性進行又は転移乳癌患者 ^{*1}	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳未満 HER2 陰性患者 非侵襲又はステージ 0 の乳癌患者 T-DM1 による治療歴のない患者
研究デザイン・論文タイプ	<ul style="list-style-type: none"> RCT RCT の SR 及びメタアナリシス 非 RCT 単群試験 	<ul style="list-style-type: none"> In vitro 研究 前臨床試験 症例報告、ケースシリーズ研究

	<ul style="list-style-type: none"> • コホート研究(前向きあるいは後ろ向き) • リアルワールドデータ研究 	<ul style="list-style-type: none"> • 抄録 • エディトリアル • レビュー
治療	<p>以下のいずれかの治療薬によるレジメン(単剤及び併用療法)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU • アベマシクリブ • アルペリシブ • ドキソルビシン • エピルビシン • アテゾリズマブ • アベルマブ • ベバシズマブ • カペシタビン • シクロホスファミド • ドセタキセル • デュルバルマブ • エリブリン • エベロリムス • フルベストラント • ゲムシタビン • イパタセルチブ • イリノテカン • イクサベピロン • ラパチニブ • ラパチニブトシル酸塩水和物 • レトロゾール • マルゲツキシマブ • ナブパクリタキセル • ネラチニブ • ニボルマブ • オラパリブ • パクリタキセル • パルボシクリブ 	-

	<ul style="list-style-type: none"> • ペグ化リポソームドキシソルビシン • ペンブロリズマブ • ペルツズマブ • ピロチニブ • リボシクリブ • ルカパリブ • サシツズマブ ゴビテカン • SYD-985 • タラゾパリブ • トラスツズマブ • トラスツズマブ デルクステカン • T-DM1 • TS-1 (テガフル、ギメラシル、オテラシル) • ツカチニブ • ビノレルビン • ZW25 	
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> • ORR (CR+PR) 、 DCR (CR+PR+SD) • OS (期間、率、HR) • PFS (期間、率、HR) • DFS • ORR と OS, PFS, TTD の関係性 • 死亡率 • HRQOL • AE 発現割合^{*2} • 治療中断率 	-

*1 T-DM1 による治療歴がある HER2 陽性転移乳癌患者が対象集団の 80%以上である研究を収集対象とした

*2 報告されたすべての AE をエビデンスの収集対象とした

② 2019 年 11 月実施、③2020 年 10 月実施

項目	組み入れ基準	除外基準
言語	英語及び日本語	-

疾患対象患者	T-DM1 による治療歴がある二次治療以降の HER2 陽性進行又は転移乳癌患者* ¹	<ul style="list-style-type: none"> • 18 歳未満 • HER2 陰性患者 • 非侵襲又はステージ 0 の乳癌患者 • T-DM1 による治療歴のない患者
研究デザイン・論文タイプ	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • RCT の SR 及びメタアナリシス • 非 RCT • 単群試験 • コホート研究(前向きあるいは後ろ向き) • リアルワールドデータ研究 	<ul style="list-style-type: none"> • In vitro 研究 • 前臨床試験 • 症例報告、ケースシリーズ研究 • 抄録 • エディトリアル • レビュー
治療	<p>以下のいずれかの治療薬によるレジメン(単剤及び併用療法)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU • ドキソルビシン • エピルビシン • カペシタビン • シクロホスファミド • ドセタキセル • エリブリン • ゲムシタビン • イリノテカン • イクサベピロン • ラパチニブ • マルゲツキシマブ • ナブパクリタキセル • ネラチニブ • パクリタキセル • ベグ化リポソームドキソルビシン • ペルツズマブ • ポジオチニブ • ピロチニブ 	-

	<ul style="list-style-type: none"> • SYD-985 • トラスツズマブ • トラスツズマブ デルクステカン • T-DM1 • TS-1 (テガフル、ギメラシル、オテラシル) • ツカチニブ • ビノレルビン • ZW25 	
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> • OS (期間、率、HR) • PFS (期間、率、HR) • TTD • AE 発現割合*2 	-

*1 T-DM1 による治療歴がある HER2 陽性転移乳癌患者が対象集団の 80%以上である研究を収集対象とした

*2 エビデンスを収集する AE の種類は、好中球減少、呼吸困難、発熱性好中球減少症、駆出率低下、ILD、貧血、悪心、倦怠感、肺炎、嘔吐、血小板減少症、手足症候群とした

3.2.2 使用したデータベース

① 2019 年 4 月実施

2019 年 4 月実施の SR については、以下の DB を対象とした。

- MEDical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)®及び Excerpta Medica dataBASE (EMBASE)®(Embase.com 使用)
- MEDLINE In-Process®(PubMed.com 使用)
- The Cochrane Library (using wiley.com)(以下を含む)
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
 - The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

また、非公表又は実施中の最新の研究についての文献を収集するため、下記の学会に関して、直近 2 回(2017 年～2018 年、European Breast Cancer Conference (EBCC)のみ 2016 年、2018 年)のポスターや口頭発表の文献をハンドサーチにより収集した。

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- EBCC

- San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)

加えて、関連する臨床研究すべてを確実に収集するために、特定された主要な SR とメタアナリシス(ネットワークメタアナリシスを含む)の文献の書誌検索を実施した。

文献収集期間は、所蔵開始～2019 年 4 月 5 日とした。

② 2019 年 11 月実施及び③ 2020 年 10 月実施

2019 年 11 月実施及び 2020 年 10 月実施の SR については、以下の DB を対象とした。

- MEDLINE
- EMBASE
- CENTRAL
- 医中誌 Web

2019 年 11 月実施の SR について、MEDLINE、EMBASE、CENTRAL の文献収集期間は 2019 年 4 月～2019 年 11 月 15 日、医中誌 Web の文献収集期間は所蔵開始～2019 年 11 月 15 日とした。2020 年 10 月実施の SR について、文献収集期間は、2019 年 11 月～2020 年 10 月とした。

3.2.3 使用した検索式

①2019 年 4 月実施、②2019 年 11 月実施、③2020 年 10 月実施、のいずれの SR についても、疾患、治療及び研究デザインに関するキーワードを用いて検索式を構成した。

それぞれの DB で使用した検索式を Appendix「9.1 システマティックレビューにおける検索式」に示す。なお、②の MEDLINE、EMBASE 及び CENTRAL の検索式については、①で対象とした薬剤のうち、日本で HER2 陽性進行又は転移乳癌患者に適応のある、あるいは HER2 陽性適応で開発中の薬剤 26 剤の SR のアップデートを目的とした検索式、及び①の対象に含まれていなかったポジオチニブを対象とした検索式をそれぞれ作成した。

3.2.4 システマティックレビューの実施

SR は(1)アブストラクトレビュー、(2)原著を用いたデータ抽出、及び(3)バイアスリスクの評価、の順で行った。

(1) アブストラクトレビュー

2 名の独立したレビュアーにより、アブストラクトレビューを実施した。各レビュアーは、あらかじめ

め定めた評価基準に則って各文献の採否を評価した。両者の採否結果に乖離があった場合は、両者及びもう一名のレビュアーとの協議により最終判定を行った。評価基準を以下に示す。

以下の 12 の不適条件に基づきアブストラクトを評価した。いずれかの不適条件に 1 つでも合致した場合、その文献を不採用とした(1st スクリーニング)。

不適条件:

- ① 動物又は in vitro 研究
- ② レビュー又はエディトリアル
- ③ 小児のみ対象
- ④ 転移乳癌以外の疾患
- ⑤ 乳癌ステージ不適
- ⑥ 治療不適
- ⑦ 研究デザイン不適
- ⑧ 言語不適
- ⑨ HER2 ステータス不適
- ⑩ 重複
- ⑪ 未治療患者
- ⑫ T-DM1 治療歴なし

アブストラクトのみでは上記不適条件に基づく最終判定ができなかった文献に関しては、原著を取り寄せ上記基準に則り再評価を行った(2nd スクリーニング)。

(2) 原著を用いたデータ抽出

「(1) アブストラクトレビュー」によって採択された文献に関しては、原著を取り寄せ、「(1) アブストラクトレビュー」で示した 12 の不適条件に基づく最終判定を行うとともに、あらかじめ定めた項目についてデータ抽出を行った。データ抽出項目は、試験デザイン、対象集団、及びアウトカムとした。データ抽出項目の詳細を表 3-3 に示す。

表 3-3. データ抽出項目

① 2019 年 4 月実施

対象技術	5-FU、アベマシクリブ、アルペリシブ、ドキシソルピシン、エピルビシン、アテゾリズマブ、アベルマブ、ベバシズマブ、カペシタビン、シクロホスファミド、ドセタキセル、デュルバルマブ、エリブリン、エベロリムス、フルベストラント、ゲムシタビン、イパタセルチブ、イリノテカン、イクサベピロン、ラパチニブ、ラパチニブトシル酸塩水和物、レトロゾール、マルゲツキシマブ、ナブパクリタキセル、ネラチニブ、ニボルマブ、オ
------	--

	ラパリブ、パクリタキセル、パルボシクリブ、ペグ化リポソームドキソルビシン、ペンブロリズマブ、ペルツズマブ、ピロチニブ、リボシクリブ、ルカパリブ、サシツズマブ、ゴビテカン、SYD-985、タラゾパリブ、トラスツズマブ、トラスツズマブ デルクステカン、T-DM1、TS-1（テガフル、ギメラシル、オテラシル）、ツカチニブ、ビノレルビン、ZW25
試験デザイン	試験名、試験デザイン、研究目的、研究フェーズ、組み入れ基準、除外基準、盲検化の有無、多施設又は単施設、研究実施国、HER2 ステータス、治療ライン数、前治療の T-DM1 使用有無、登録患者数、無作為割付された患者数、有効性及び安全性の解析方法 (ITT, mITT, 又は PP)、フォローアップ期間、治療群又は比較対照群、投与方法、投与スケジュール、投与量、治療中止の基準、併用療法、前治療の内容
対象集団	平均年齢、閉経前又は閉経後の患者割合、人種、ECOG PS 別の患者割合、対象患者の平均治療ライン数、治療ライン数別の患者割合、エストロゲン受容体ステータス (陽性又は陰性の患者割合)、プロゲステロン受容体ステータス (陽性又は陰性の患者割合)、ホルモン受容体 (エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体) (陽性又は陰性の患者割合)、転移箇所数、脳転移の患者数
アウトカム	ORR (CR+PR)、DCR (CR+PR+SD)、OS (期間、率、HR)、PFS (期間、率、HR)、DFS、ORR と OS、PFS、TTD の関係性、死亡率、HRQOL、AE 発現割合*、治療中断率

ITT, Intention-to-treat; mITT, modified ITT; PP, Per protocol; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, パフォーマンスステータス.

* 報告されたすべての AE をエビデンスの収集対象とした

② 2019年11月実施、③ 2020年10月実施

対象技術	5-FU、ドキソルビシン、エピルビシン、カペシタビン、シクロホスファミド、ドセタキセル、エリブリン、ゲムシタビン、イリノテカン、イクサベピロン、ラパチニブ、マルゲツキシマブ、ナブパクリタキセル、ネラチニブ、パクリタキセル、ペグ化リポソームドキソルビシン、ペルツズマブ、ポジオチニブ、ピロチニブ、SYD-985、トラスツズマブ、トラスツズマブ デルクステカン、T-DM1、TS-1（テガフル、ギメラシル、オテラシル）、ツカチニブ、ビノレルビン、ZW25
試験デザイン	試験名、試験デザイン、研究目的、研究フェーズ、組み入れ基準、除外基準、盲検化の有無、多施設又は単施設、研究実施国、HER2 ステータス、治療ライン数、前治療の T-DM1 使用有無、登録患者数、無作為割付された患者数、有効性及び安全性の解析方法 (ITT, mITT, 又は PP)、フォローアップ期間、治療群又は比較対

	照群、投与方法、投与スケジュール、投与量、治療中止の基準、併用療法、前治療の内容
対象集団	平均年齢、閉経前又は閉経後の患者割合、人種、ECOG PS 別の患者割合、対象患者の平均治療ライン数、治療ライン数別の患者割合、エストロゲン受容体ステータス(陽性又は陰性の患者割合)、プロゲステロン受容体ステータス(陽性又は陰性の患者割合)、ホルモン受容体(エストロゲン受容体及びプロゲステロン受容体)(陽性又は陰性の患者割合)、転移箇所数、脳転移の患者数
アウトカム	OS (期間、率、HR)、PFS (期間、率、HR)、TTD、AE 発現割合*

* エビデンスを収集する AE の種類は、好中球減少、呼吸困難、発熱性好中球減少症、駆出率低下、ILD、貧血、悪心、倦怠感、肺炎、嘔吐、血小板減少症、手足症候群とした

(3) バイアスリスクの評価

「(2) 原著を用いたデータ抽出」において評価対象となった文献(質的統合に組み入れられた臨床試験等)に関して、RCT は NICE checklist [21]、及び RCT 以外は Downs and Black checklist [22] にそれぞれ則ってバイアスリスクを評価した。バイアスリスクの評価項目を以下の表 3-4 に示す。

表 3-4. バイアスリスクの評価項目

A) RCT の評価項目(NICE checklist [21] を和訳)

質問	
	ランダム化の手法が適切であるか
	ランダム割り付けの隠ぺいが十分であるか
	予後因子の観点から、研究開始時点で治療群は同一であるか
	医療者、参加者及びアウトカム評価者は、治療の割り付けについて盲検化されているか
	治療中断について、治療群間での予期しない不均衡はあるか
	著者が、論文で報告されたアウトカム以外のアウトカムを測定したと考えられる根拠はあるか
	ITT 解析が実施されているか、もし実施されているなら、ITT 解析が適切に実施され、欠落データの処理が適切な手法でなされているか
Note: 質問に対する回答は、はい/いいえ/不明/非該当	

B) 非 RCT の評価項目(Downs and Black checklist [22] を和訳)

質問 No.	質問
1	研究の仮説/目的は明確に記載されているか
2	背景または方法のセクションで、測定される主要アウトカムが明確に記載されているか

質問 No.	質問
3	研究の患者背景は明確に記載されているか
4	研究対象の治療内容は明確に記載されているか
5	主要な交絡因子の各治療群における分布が比較できるように明確に記載されているか
6	研究の主要な結果が明確に記載されているか
7	主要アウトカムに対するデータの偶然変動(random variability)の推定値が示されているか
8	治療の結果として生じる重要な AE がすべて報告されているか
9	治療を中断した患者の患者背景が記載されているか
10	主要アウトカムについて実際の p 値($P < 0.05$ ではなく 0.035 など)が報告されているか(0.001 未満の場合を除く)
11	研究への参加を依頼された被験者は募集された集団全体を代表しているか
12	研究への参加準備ができていた被験者は募集された集団全体を代表しているか
13	患者が治療を受けたスタッフ、場所及び施設は大部分の患者が受ける治療を代表しているか
14	研究参加者に対して治療の盲検化の試みがなされているか
15	主要なアウトカムの測定者に対して治療の盲検化の試みがなされているか
16	研究結果が「データの浚渫(data dredging)」に基づいている場合、それが明確になっているか
17	介入試験または観察研究において、患者のフォローアップ期間の差異を調整するための分析が行われているか、また症例対照研究において、介入からアウトカムまでの期間は症例群と対照群で同一であるか
18	主要なアウトカムを評価するための統計的検定は適切か
19	治療の遵守は信頼できるか
20	主要なアウトカムの測定は正確か(妥当かつ信頼できるか)
21	異なった治療群(介入試験または観察研究の場合)、または症例群と対照群(症例対照研究の場合)の患者は、同一集団から募集されているか
22	異なった治療群(介入試験または観察研究の場合)、または症例群と対照群(症例対照研究の場合)の患者は、同一期間において募集されているか
23	研究参加者は各治療群にランダムに割り付けられているか
24	患者の募集が完了し取消不可となるまで、患者及び医療スタッフに対する治療のランダム割り付けの盲検化がなされているか
25	主要な結果を導く分析において、交絡因子の十分な調整はなされているか

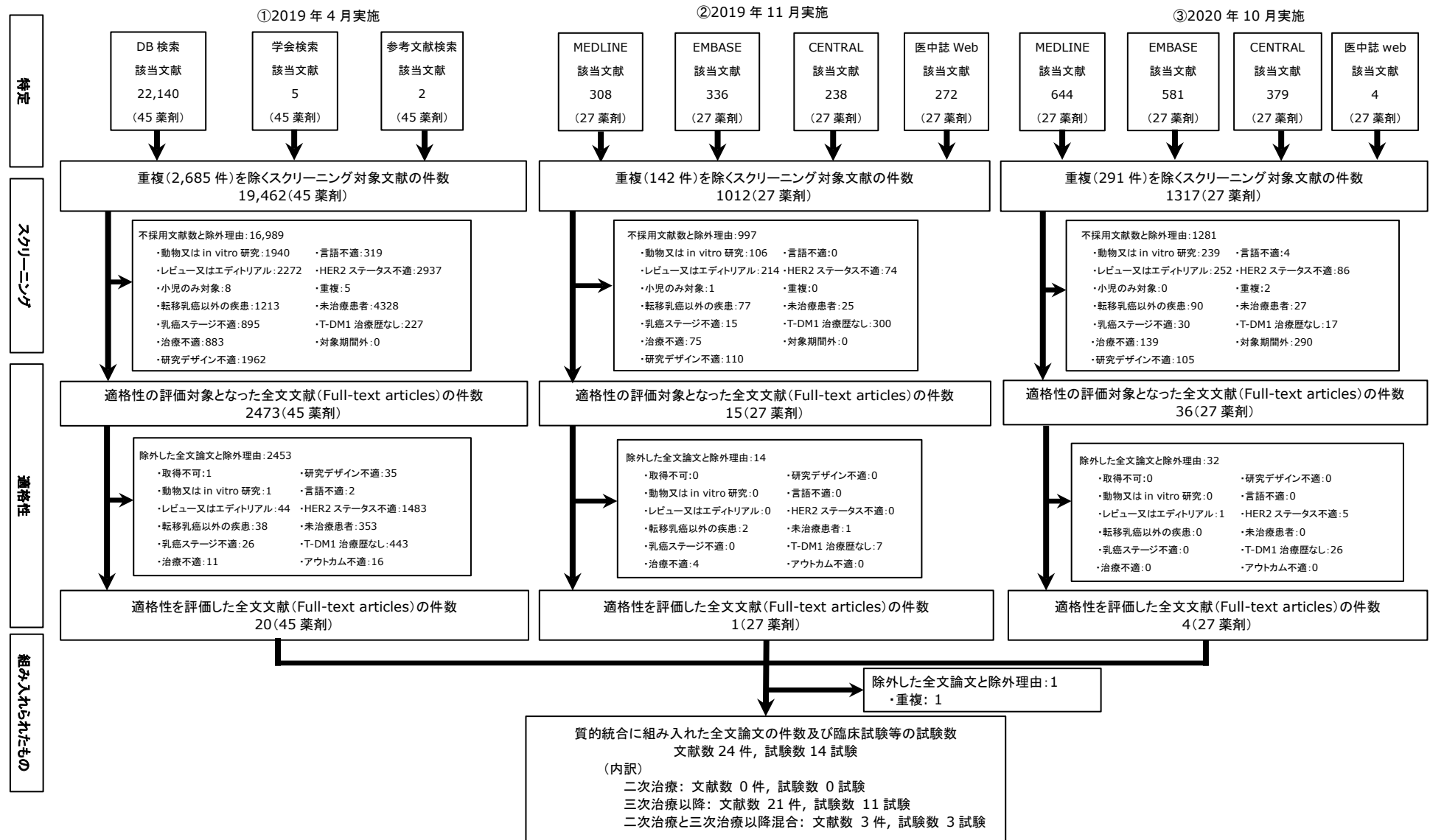
質問 No.	質問
26	追跡不能患者が考慮されているか
Note: 質問に対する回答は、はい/いいえ/不明/非該当/判定不能	

(4) システマティックレビューのフローチャート

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)

声明の推奨 [23] に準じて、SR のフローチャートを図 3-1 に示す。

図 3-1. SR のフローチャート



フローチャートの「特定」、「スクリーニング」及び「適格性」については、①2019年4月実施のSRでは、分析対象集団の治療候補薬となり得る45剤を対象とした件数、②2019年11月、③2020年10月実施のSRでは、日本でHER2陽性進行又は転移乳癌患者に適応のある、あるいはHER2陽性適応で開発中の薬剤27剤を対象とした件数を記載した。組み入れ基準により該当した文献は、①のうち、DB検索22,140件、学会検索5件、参考文献検索2件、重複を除くアブストラクトレビュー対象文献は計19,462件、②のうち、MEDLINE 308件、EMBASE 336件、CENTRAL 238件、医中誌Web 272件であり、重複を除くアブストラクトレビュー対象文献は計1012件、③のうち、MEDLINE 644件、EMBASE 581件、CENTRAL 379件、医中誌Web 4件であり、重複を除くアブストラクトレビュー対象文献は計1317件であった。①2019年4月実施、②2019年11月実施、③2020年10月実施のSRにより対象となった文献を統合した上で、定性的な評価(質的統合)に組み入れた全文論文24件(試験数14試験)に関してデータ抽出を行った。

なお、これらの臨床試験等について対象患者の治療ライン数で見ると、二次治療の患者のみを対象としたアウトカムが報告された試験は0試験、三次治療以降の患者を対象としたアウトカムが報告された試験が11試験 [24-44]、二次治療と三次治療以降のいずれも含む患者集団を対象としたアウトカムが報告された試験が3試験 [45-47] であった。

(5) バイアスリスクの評価結果

質的統合に組み入れた14試験(RCT 2試験、非RCT 12試験)を評価対象とした。対象試験14試験のバイアスリスクの評価結果を表 3-5 に示す。

表 3-5. バイアスリスクの評価結果

A) RCT の評価結果(NICE checklist [21] に基づく)

質問	Modi2020	Murthy2020
ランダム化の手法が適切であるか	はい	はい
ランダム割り付けの隠ぺいが十分であるか	いいえ	はい
予後因子の観点から、研究開始時点で治療群は同一であるか	はい	はい
医療者、参加者及びアウトカム評価者は、治療の割り付けについて盲検化されているか	いいえ	はい
治療中断について、治療群間での予期しない不均衡はあるか	いいえ	いいえ
著者が、論文で報告されたアウトカム以外のアウトカムを測定したと考えられる根拠はあるか	いいえ	いいえ
ITT 解析が実施されているか、もし実施されているなら、ITT 解析が適切に実施され、欠落データの処理が適切な手法でなされているか	はい	はい

B) 非 RCT の評価結果(Downs and Black checklist [22] に基づく)

質問 No.	Modi 2020	Watanuki 2020	Iyenger 2019	Tamura 2019	Frezzini 2018	Jain 2018	Murthy 2018	Wang 2018	Jhaveri 2017	Gupta 2013	Jankowitz 2013	Olson 2012
1	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい
2	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい
3	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい
4	はい	いいえ	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい
5	非該当	非該当	いいえ	はい	いいえ	はい	いいえ	はい	いいえ	はい	いいえ	いいえ
6	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい
7	はい	はい	はい	はい	いいえ	はい	はい	いいえ	いいえ	はい	いいえ	いいえ
8	はい	いいえ	はい	はい	いいえ	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ
9	はい	はい	はい	いいえ	判定不能	いいえ	はい	いいえ	はい	はい	いいえ	いいえ
10	はい	はい	はい	いいえ	いいえ	はい	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ
11	はい	はい	はい	はい	判定不能	判定不能	はい	判定不能	判定不能	はい	判定不能	はい
12	はい	はい	はい	はい	判定不能	判定不能	はい	判定不能	判定不能	はい	判定不能	はい
13	はい	はい	はい	判定不能	判定不能	判定不能	はい	判定不能	判定不能	判定不能	はい	はい
14	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	非該当	いいえ	いいえ	いいえ	非該当	いいえ	いいえ	いいえ
15	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	非該当	いいえ	いいえ	いいえ	非該当	いいえ	いいえ	はい
16	はい	非該当	判定不能	はい	いいえ	はい	いいえ	はい	いいえ	はい	はい	いいえ
17	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ
18	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	はい	いいえ	いいえ
19	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	はい	はい	はい	はい	はい

質問 No.	Modi 2020	Watanuki 2020	Iyenger 2019	Tamura 2019	Frezzini 2018	Jain 2018	Murthy 2018	Wang 2018	Jhaveri 2017	Gupta 2013	Jankowitz 2013	Olson 2012
20	はい	はい	はい	はい	判定不能	はい	はい	判定不能	はい	はい	はい	はい
21	非該当	非該当	はい	非該当	非該当	非該当	はい	判定不能	判定不能	非該当	非該当	はい
22	非該当	非該当	はい	非該当	非該当	非該当	はい	判定不能	判定不能	非該当	非該当	はい
23	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当
24	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当	非該当
25	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	判定不能	いいえ	判定不能	いいえ	いいえ	判定不能
26	はい	はい	はい	はい	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能

(6) システマティックレビューの組み入れ対象となった臨床試験等の詳細

質的統合に組み入れた 14 試験について、一覧及び詳細をそれぞれ、表 3-6, 及び 3-7 に示す。

表 3-6. SR の組み入れ対象となった臨床試験等の一覧

番号	著者発表年	臨床試験名	研究デザイン	介入又は比較対照	サンプルサイズ	アウトカム	Ref
1	Modi2020, U201 試験 CSR	DESTINY- Breast01 (U201 試験) Part 1	Phase II, 多施設, 国際共同, RCT	トラスツズマブ デルクステカン 6.4 mg/kg, 7.4 mg/kg	6.4 mg/kg: n=48, 7.4 mg/kg: n=21	ORR, DOR, PFS, OS 等	[24, 25]
2	Modi2020, U201 試験 CSR	DESTINY- Breast01 (U201 試験) Part 1,2a,2b	Phase II, 多施設, 国際共同, 非 RCT	トラスツズマブ デルクステカン 5.4 mg/kg	n=184	ORR, DOR, PFS, OS 等	[24, 25]
3	Murthy2020	HER2CLIMB (NCT02614794)	多施設, 国際共同, RCT	①ツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン ②プラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン	①n=410 ②n=202	PFS, OS, ORR, 安全性	[26]
4	Watanuki2020	-	単施設, 非 RCT	エリブリン、トラスツズマブ+カペシタビン、ドキシソルビシン+ シクロホスファミド、ラパチニブ+カペシタビン、トラスツズマ ブ+ベルツズマブ+タキサン、トラスツズマブ+ビノレルビ ン、トラスツズマブ単独、トラスツズマブ+タキサン、トラスツ ズマブ+内分泌療法、ゲムシタビン	n=30	PFS, OS, ORR	[45]
5	Iyengar2019	NCT02252887	Phase II, 単施設, 非 RCT	ゲムシタビン+トラスツズマブ+ベルツズマブ	全体: n=45 T-DM1 治療歴あり: n=22	PFS, 安全性, 忍容性, OS	[46]
6	Tamura2019	DS8201-A-J101 (NCT02564900, JapicCTI- 152978)	Phase I, 多施設, 国際共同, 非 RCT	トラスツズマブ デルクステカン 5.4 mg/kg, 6.4 mg/kg	n=118	安全性、ORR、OS、PFS	[27-31]
7	Frezzi2018	-	非 RCT	ラパチニブ+カペシタビン、レトロゾール、又はトラスツズマ ブ	ラパチニブ+カペシタビン: n=30 ラパチニブ+レトロゾール: n=1 ラパチニブ+トラスツズマブ: n=1	ORR, PFS, OS	[47]
8	Jain2018	NCT02038010	Phase I, 単施設, 非 RCT	T-DM1 3.6 mg/kg+アルペリシブ 300 mg, 350 mg, 400 mg, 250 mg, 200 mg, 150 mg	全体: n=17 三次治療以降, T-DM1 治療歴あり: n=10	アルペリシブの最大耐容量、毒性重症度、 PFS, ORR	[32-36]
9	Murthy2018	NCT02025192	Phase Ib, 多施設, 非 RCT	①ツカチニブ 300 mg+カペシタビン 1000 mg/m ² ②ツカチニブ 300 mg+トラスツズマブ 6 mg/kg ③ツカチニブ 300 mg+カペシタビン 1000 mg/m ² +ト ラスツズマブ 6 mg/kg ④ツカチニブ 350 mg+カペシタビン 1000 mg/m ² ⑤ツカチニブ 350 mg+トラスツズマブ 6 mg/kg	①ツカチニブ 300 mg+カペシタビン: n=7 ②ツカチニブ 300 mg+トラスツズマブ: n=18 ③ツカチニブ 300 mg+カペシタビン+トラスツズマブ: n=27 ④ツカチニブ 350 mg+カペシタビン: n=4 ⑤ツカチニブ 350 mg+トラスツズマブ: n=4	ツカチニブの最大耐容量、推奨投与量	[37]
10	Wang2018	NCT03377387	Phase Ib/II, 非 RCT	カペシタビン 1500 mg+ネラチニブ 240 mg	n=4	最大耐容量、有効性、安全性、忍容性	[38]
11	Jhaveri2017	NCT02060253	Phase I, 非 RCT	トラスツズマブ 2 mg/kg+パクリタキセル 80 mg/m ² +ガ ネテスピブ 100 mg/m ² , 150 mg/m ²	n=9	安全性、最大耐容量、有効性	[39, 40]
12	Gupta2013	TDM4688g (NCT00943670)	Phase II, 多施設, 非 RCT	Part 1: T-DM1 3.6 mg/kg Part 2: ベルツズマブ 420 mg+T-DM1 3.6 mg/kg	Part 1: n=51 Part 2 (T-DM1 治療歴あり): n=20	QT 間隔に対する T-DM1 の効果、安全性、 有効性	[41]
13	Jankowitz2013	NSABP FB-8 (NCT01423123)	Phase I, 多施設, 非 RCT	パクリタキセル 80 mg/m ² +トラスツズマブ 4 mg/kg→ 2 mg/kg+ネラチニブ 120-240 mg	全体: n=21 三次治療以降, T-DM1 治療歴あり: n=3	3 薬剤併用の安全性、最大耐容量、Phase II 投与量	[42, 43]
14	Olson2012	-	単施設, 非 RCT	①トラスツズマブ及び/又はラパチニブベースレジメン ②非 HER2 レジメン	①トラスツズマブ及び/又はラパチニブベースレジメン: n=12 ②非 HER2 標的レジメン: n=3	乳癌初診時の日付とステージ、初発/再発 部位、PR、SD 等	[44]

CSR, Clinical Study Report; DOR, 奏効期間。

表 3-7. SR の組み入れ対象となった臨床試験等の詳細

	1	2
試験を実施した場所	ベルギー, フランス, イタリア, 日本, 韓国, スペイン, UK, US	ベルギー, フランス, イタリア, 日本, 韓国, スペイン, UK, US
参加者の募集期間	登録期間: 2017.10~2018.9	登録期間: 2017.10~2018.9
対象集団	T-DM1 治療歴のある切除不能及び/又は転移性の HER2 陽性乳癌患者 (三次治療以降 100%)	T-DM1 治療歴のある切除不能及び/又は転移性の HER2 陽性乳癌患者 (三次治療以降 100%)
主な除外基準	未治療又は症候性の脳転移、非感染性の ILD 又は肺炎の既往歴、ILD 又は肺炎併発又は疑いあり、等	未治療又は症候性の脳転移、非感染性の ILD 又は肺炎の既往歴、ILD 又は肺炎併発又は疑いあり、等
介入方法又は比較対照の詳細	Part 1 PK ステージ: トラスツズマブ デルクステカン 5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、7.4 mg/kg (3 週に 1 回) Part 1 用量設定ステージ: トラスツズマブ デルクステカン 5.4 mg/kg、6.4 mg/kg (3 週に 1 回)	Part 1 + Part 2a, 2b: トラスツズマブ デルクステカン 5.4 mg/kg (3 週に 1 回)
試験デザイン	Phase II, 多施設, 国際共同, RCT	Phase II, 多施設, 国際共同, 非 RCT
盲検化法	オープンラベル	オープンラベル
主要評価項目	ORR	ORR
主な副次評価項目	DOR, PFS, OS, 腫瘍直径の変化率, DCR, CBR, 安全性等	DOR, PFS, OS, 腫瘍直径の変化率, DCR, CBR, 安全性等
統計解析手法	Clopper-Pearson 法, カプランマイヤー法, Brookmeyer-Crowley 法	Clopper-Pearson 法, カプランマイヤー法, Brookmeyer-Crowley 法
サンプルサイズ	6.4 mg/kg 群: n=48 7.4 mg/kg 群: n=21	5.4 mg/kg 群: n=184
フォローアップ期間	6.4 mg/kg 群: 中央値 9.85 カ月 7.4 mg/kg 群: 中央値 11.00 カ月	中央値 11.1 カ月
対象者の主な背景要因	平均年齢: 6.4 群: 55.8 歳、7.4 群: 54.4 歳、性別(女性): 100%	年齢中央値: 55 歳、性別(女性): 100%
主要評価項目の結果	・ORR (%) 6.4 mg/kg 投与群: 68.8 [95% CI 53.8, 81.3] 7.4 mg/kg 投与群: 85.7 [95% CI 63.7, 97.0]	・ORR (%) 5.4 mg/kg 投与群: 60.9% [95% CI 53.4, 68.0]
主な副次評価項目の結果	・PFS 6.4 mg/kg 投与群: NE [95% CI 14.6 カ月, NE] 7.4 mg/kg 投与群: 9.5 カ月 [95% CI 7.4, NE]	・PFS: 16.4 カ月 [95% CI 12.7, NR] ・6 カ月時点の OS: 93.9% [95% CI 89.3, 96.6] ・12 カ月時点の OS: 86.2% [95% CI 79.8, 90.7]
試験の限界	記載なし	記載なし

PK, 薬物動態; CBR, 臨床的有効率; NE, 評価不可; NR, 未到達.

	3	4	5
試験を実施した場所	オーストラリア, オーストリア, ベルギー, カナダ, スイス, チェコ, ドイツ, デンマーク, スペイン, フランス, 英国, イスラエル, イタリア, ポルトガル, US	日本	US
参加者の募集期間	2016.2.23~2019.5.3	2014.4.1~2018.12.31	2015.3~2017.4
対象集団	トラスツマブ,ペルツマブ,及び T-DM1 治療歴のある転移性の HER2 陽性乳癌患者 (三次治療以降 100%)	T-DM1 治療中断後に治療を受けた転移性の HER2 陽性乳癌患者 (三次治療以降 90%)	ペルツマブベース治療歴のある転移性の HER2 陽性乳癌患者 (二次治療 49%, 三次治療以降 51%)
主な除外基準	転移性疾患に対してカベシタピン又は HER2 標的チロシンキナーゼ阻害剤治療歴あり	T-DM1 治療継続、T-DM1 治療後に臨床試験参加、潜在性原発がん	登録後 12 ヶ月以内に心疾患の既往歴、過去のトラスツマブ又はペルツマブ治療に対して Grade 3 以上の毒性反応あり
介入方法/比較対照の詳細	ツカチニブ群: ツカチニブ 300 mg (1 日 2 回)+トラスツマブ 6 mg/kg (21 日に 1 回)+カベシタピン 1000 mg/m ² (1 日 2 回, 1~14 日/21 日サイクル) プラセボ群: プラセボ (1 日 2 回)+トラスツマブ 6 mg/kg (21 日に 1 回)+カベシタピン 1000 mg/m ² (1 日 2 回, 1~14 日/21 日サイクル)	エリブリン、トラスツマブ+カベシタピン、ドキシソルビシン+シクロホスファミド、ラパチニブ+カベシタピン、トラスツマブ+ペルツマブ+タキサン、トラスツマブ+ビンレルビン、トラスツマブ単独、トラスツマブ+タキサン、トラスツマブ+内分泌療法、ゲムシタピン	ゲムシタピン 1200 mg/m ² (1, 8 日/21 日サイクル)+トラスツマブ 6 mg/kg (3 週に 1 回)+ペルツマブ 420 mg (3 週に 1 回)
試験デザイン	多施設, 国際共同, RCT	単施設, 非 RCT	Phase 2, 単施設, 非 RCT
盲検化法	二重盲検	記載なし	記載なし
主要評価項目	最初に無作為化された 480 例(主要有効性評価対象)における PFS	PFS, OS, ORR	3 ヶ月時点の PFS
主な副次評価項目	集団全体の OS, PFS, ORR, 安全性	記載なし	安全性, 忍容性, OS
統計解析手法	カプランマイヤー法, Cochran-Mantel-Haenszel 検定	カプランマイヤー法, 単変量 Cox 比例ハザード回帰モデル	カプランマイヤー法
サンプルサイズ	・主要有効性評価対象 ツカチニブ群: n=320, プラセボ群: n=160 ・集団全体 ツカチニブ群: n=410, プラセボ群: n=202	n=30	全体: n=45 T-DM1 治療歴あり: n=22
フォローアップ期間	中央値 14.0 ヶ月	中央値 21.8 ヶ月	中央値 27.6 ヶ月
対象者の主な背景要因	・主要有効性評価対象 年齢中央値: ツカチニブ群 54.0 歳, プラセボ群 54.0 歳 性別(女性): ツカチニブ群 99.1%, プラセボ群 98.8%	年齢中央値: 56 歳	年齢中央値: 57.1 歳
主要評価項目の結果	・主要有効性評価対象 PFS ツカチニブ群: 7.8 ヶ月 [95% CI 7.5, 9.6] プラセボ群: 5.6 ヶ月 [95% CI 4.2, 7.1]	・T-DM1 治療後の最初の治療 PFS: 6.0 ヶ月 [95% CI 4.1, 6.4] OS: 20.6 ヶ月 [95% CI 13.5, NR]	・PFS 全体: 5.5 ヶ月 [95% CI 5.4, 8.2] T-DM1 治療歴あり: 5.5 ヶ月 [95% CI 5.4, 8.2]
主な副次評価項目の結果	・集団全体 OS ツカチニブ群: 21.9 ヶ月 [95% CI 18.3, 31.0] プラセボ群: 17.4 ヶ月 [95% CI 13.6, 19.9]	NA	治療の忍容性は良好であり、発熱性好中球減少症や症候性左室収縮機能障害は発現しなかった
試験の限界	記載なし	・サンプルサイズが小さいこと ・PFS に有意に関連する因子である脳転移が T-DM1 後の治療の効果によるものか不明であること	・単群、単施設研究であること

NA, 非該当.

	6	7	8
試験を実施した場所	US, 日本	イタリア	US
参加者の募集期間	2015.8.28~2018.8.10	2013.7~2018.6	登録期間: 2014.5~2015.2
対象集団	T-DM1 治療歴のある進行性 HER2 陽性乳癌患者(六次治療以降 82%)	二次治療以降のペルツマブ及び/又は T-DM1 治療歴のある HER2 陽性転移性乳癌患者(三次治療以降 94%, T-DM1 治療歴あり 100%)	トラスツマブ及びタキサン抵抗性の切除不能・局所進行性 HER2 陽性転移性乳癌患者
主な除外基準	症候性慢性心不全、重篤な心臓不整脈、登録前 6 ヶ月以内の心筋梗塞又は不安定狭心症等の既往歴、授乳中又は妊娠、等	-	糖尿病、肝疾患既往歴、その他健康問題
介入方法又は比較対照の詳細	トラスツマブ デルクステカン 5.4 mg/kg、6.4 mg/kg (3 週に 1 回)	ラパチニブベースレジメン(ラパチニブ+カペシタビン、レトロゾール、又はトラスツマブ)	T-DM1 3.6 mg/kg (1 日/21 日サイクル)+アルペリシブ 300 mg, 350 mg, 400 mg, 250 mg, 200 mg, 150 mg (1 日 1 回)
試験デザイン	Phase I, 多施設, 国際共同, 非 RCT	非 RCT	Phase I, 単施設, 非 RCT
盲検化法	オープンラベル	記載なし	オープンラベル
主要評価項目	安全性(TEAE, 中断を伴う TEAE, 等)、ORR	ORR, PFS, OS	アルペリシブの最大耐容量、毒性重症度
主な副次評価項目	OS, PFS	記載なし	PFS, ORR
統計解析手法	カプランマイヤー法, Brookmeyer-Crowley 法	記載なし	Exact binomial 法、カプランマイヤー法、記述統計
サンプルサイズ	n=118	ラパチニブ+カペシタビン: n=30 ラパチニブ+レトロゾール: n=1 ラパチニブ+トラスツマブ: n=1	全体: n=17 三次治療以降, T-DM1 治療歴あり: n=10
フォローアップ期間	中央値 9.9 ヶ月	コース数中央値: 8.5 コース(カットオフ: 2018.6)	全体: 中央値 11.6 ヶ月
対象者の主な背景要因	年齢中央値: 55 歳、性別(女性): 99%	年齢中央値: 55 歳	年齢中央値: 三次治療以降, T-DM1 治療歴あり 53.5 歳
主要評価項目の結果	・ORR: 全体(ITT) 57.4% [95% CI 47.8~66.6]	・ORR: 14/32 例 (44%) ・PFS: 中央値 6.4 ヶ月 ・OS: 中央値 11.8 ヶ月	・アルペリシブの最大耐容量: 250 mg, 1 日 1 回
主な副次評価項目の結果	・OS: NR ・PFS: 中央値 22.1 ヶ月	NA	T-DM1 治療歴あり: ・ORR: 3/10 例 (30%) ・PFS: 中央値 6.2 ヶ月
試験の限界	・不均質な患者集団及びサンプルサイズの少ない非無作為化 Phase I 試験であること ・患者の過去治療の詳細な情報がないこと、等	記載なし	・サンプルサイズが小さく、単群研究であること ・サブグループ解析の臨床効果の算出が事前に特定されていないこと、等

TEAE, 治療中に発現した有害事象.

	9	10	11
試験を実施した場所	US	US	US
参加者の募集期間	2014.1.15~2015.12.15	登録期間: ~2018.7.1	記載なし
対象集団	トラスツマブ, ベルツマブ, 及び T-DM1 治療歴のある脳転移あり又はなしの進行性転移性の HER2 陽性乳癌患者 (四次治療以降 100%, T-DM1 治療歴あり 97%)	四次治療以降の左室駆出率 $\geq 50\%$ の HER2 陽性転移性乳癌患者	トラスツマブ抵抗性の HER2 陽性転移性乳癌患者 (三次治療以降 100%, T-DM1 治療歴あり 89%)
主な除外基準	カベシタピン治療歴あり、ドキシソルビシン累積投与量 360 mg/m ² 以上、ネラチニブ又はアファチニブ治療歴あり、軟髄膜転移あり	記載なし	妊娠・授乳中、クレモフォル又はトラスツマブの Grade 3 過敏症あり、HSP90 阻害剤治療歴あり、等
介入方法又は比較対照の詳細	①ツカチニブ 300 mg (1 日 2 回)+カベシタピン 1000 mg/m ² (1 日 2 回) ②ツカチニブ 300 mg (1 日 2 回)+トラスツマブ 6 mg/kg (21 日に 1 回) ③ツカチニブ 300 mg (1 日 2 回)+カベシタピン 1000 mg/m ² (1 日 2 回)+トラスツマブ 6 mg/kg (21 日に 1 回) ④ツカチニブ 350 mg (1 日 2 回)+カベシタピン 1000 mg/m ² (1 日 2 回) ⑤ツカチニブ 350 mg (1 日 2 回)+トラスツマブ 6 mg/kg (21 日に 1 回)	カベシタピン 1500 mg, 1000 mg (1 日 2 回)+ネラチニブ 240 mg (1 日 1 回)	トラスツマブ 2 mg/kg+パクリタキセル 80 mg/m ² (1 日, 8 日, 15 日, 22 日/28 日サイクル)+ガネテスピブ 100 mg/m ² , 150 mg/m ² (1 日, 8 日, 15 日/28 日サイクル)
試験デザイン	Phase Ib, 多施設, 非 RCT	Phase Ib/II, 非 RCT	Phase I, 非 RCT
盲検化法	オープンラベル	記載なし	記載なし
主要評価項目	ツカチニブの最大耐容量、推奨投与量	最大耐容量、有効性	安全性、最大耐容量
主な副次評価項目	安全性、忍容性、併用療法の予備的な抗腫瘍活性、及びツカチニブとカベシタピンの PK	安全性、忍容性	有効性
統計解析手法	記述統計及びカプランマイヤー法	記載なし	記載なし
サンプルサイズ	①ツカチニブ 300 mg+カベシタピン: n=7, ②ツカチニブ 300 mg+トラスツマブ: n=18, ③ツカチニブ 300 mg+カベシタピン+トラスツマブ: n=27, ④ツカチニブ 350 mg+カベシタピン: n=4, ⑤ツカチニブ 350 mg+トラスツマブ: n=4	n=4	n=9
フォローアップ期間	中央値 6 カ月	記載なし	記載なし
対象者の主な背景要因	年齢中央値: ①52 歳, ②46 歳, ③50 歳, ④51 歳, ⑤64 歳 性別(女性): ①100%, ②100%, ③100%, ④100%, ⑤100%	・登録患者全体 (n=8) 年齢中央値: 63 歳	年齢中央値: 46 歳
主要評価項目の結果	・併用投与の場合の最大耐容量: 300 mg, 1 日 2 回	記載なし	・薬剤関連 AE: 下痢 (78%), 倦怠感 (67%), 貧血 (44%), 発疹 (32%), AST 又は ALT 上昇 (32%), 悪心 (32%)
主な副次評価項目の結果	・Grade 3/4 の AE: ①14%, ②0%, ③19%, ④25%, ⑤0% ・ORR: ①83%, ②40%, ③61%, ④NR, ⑤NR ・PFS (中央値): ①7.1 カ月, ②5.5 カ月, ③7.8 カ月, ④NR, ⑤NR	・Grade 3 の AE: 下痢 (2/4 例), 手足症候群 (1/4 例), 倦怠感 (1/4 例), 悪心 (1/4 例)	・ORR: 2/9 例 (22%) ・CBR: 4/9 例 (44%)
試験の限界	・サンプルサイズが小さい ・3 種類の薬剤の併用治療であること ・特に脳転移のある患者において測定可能な疾患を持つ患者が少数であること、等	記載なし	記載なし

ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ。

	12	13	14
試験を実施した場所	記載なし	US	US
参加者の募集期間	登録期間: 2009.7~2009.12	2011.6.28~2012.10.14	2006.12~2010.4
対象集団	前治療のある再発、局所進行性又は転移性の HER2 陽性乳癌患者 (Part2 三次治療以降, T-DM1 治療歴あり 100%)	HER2 陽性転移性乳癌患者	三次治療以降の T-DM1 治療歴のある転移性の HER2 陽性乳癌患者
主な除外基準	治療開始前 6 ヶ月以内に心疾患の既往歴あり、徐脈、高血圧、QT 延長症候群、等	内服薬を吞み込めない、脳転移あり、肝機能検査異常を伴う活動性 B 型又は C 型肝炎、呼吸困難を引き起こす内因性肺疾患、等	記載なし
介入方法/比較対照の詳細	Part 1 (1-3 サイクル): T-DM1 3.6 mg/kg (3 週に 1 回) Part 2 (4 サイクル以降): ペルツズマブ 420 mg (3 週に 1 回)+T-DM1 3.6 mg/kg (3 週に 1 回)	パクリタキセル 80 mg/m ² (1 日, 8 日, 15 日/28 日サイクル)+トラスツズマブ 4 mg/kg (負荷投与), 2 mg/kg (週 1 回)+ネラチニブ 120-240 mg (1 日 1 回)	①トラスツズマブ及び/又はラパチニブベースレジメン(投与量、投与期間記載なし) ②非 HER2 標的レジメン(投与量、投与期間記載なし)
試験デザイン	Phase II, 多施設, 非 RCT	Phase I, 多施設, 非 RCT	単施設, 非 RCT
盲検化法	オープンラベル	オープンラベル	記載なし
主要評価項目	QT 間隔に対する T-DM1 の効果	3 薬剤併用の安全性、最大耐容量、Phase II 投与量	乳癌初診時の日付とステージ、初発又は再発部位、転移性の診断日、転移性レジメンのタイプと期間、T-DM1 中断後の治療タイプと期間、等
主な副次評価項目	T-DM1 の PK, 安全性及び有効性	ORR、CBR、TTP	記載なし
統計解析手法	線形混合効果モデル	記述統計	カプランマイヤー法
サンプルサイズ	Part 1: n=51 Part 2 (Part1 の 18 週までに進行が見られた患者, T-DM1 治療歴あり): n=20	全体: n=21 三次治療以降, T-DM1 治療歴あり: n=3	② n=12 ②n=3
フォローアップ期間	安全性評価: T-DM1 の投与時から最終投与後 30 日まで	カットオフ: 2012.10.14	ベースラインと経過観察の間隔: 中央値 3.3 ヶ月
対象者の主な背景要因	平均年齢: 全体 53.5 歳、性別(女性): 100%	年齢中央値: 全体 51 歳、性別(女性): 100%	年齢: 平均 44 歳、性別(女性): 100%
主要評価項目の結果	T-DM1 投与の QT 間隔への効果はなかった	・ネラチニブの推奨投与量は 200 mg/日 ・Grade 3 あるいは 4 の AE 発現: 17/21 例	① トラスツズマブ及び/又はラパチニブベースレジメン: ・PR: 4/12 例 (33%) ・SD: 3/12 例 (25%)
主な副次評価項目の結果	ORR: Part 2 10.0% [95% CI 1.8-31.5]	・ORR: 全体 38%, T-DM1 治療歴あり群: 2/3 (66.7%) ・CBR: 全体 52% ・TTP (中央値): 全体 3.7 ヶ月	NA
試験の限界	・サンプルサイズが小さい ・早期の進行患者のみ選定している	・3 薬剤併用の PK の分析は行っていない ・HER2 ステータスの確認方法が十分でない	・対象の単施設で T-DM1 の治療を受けた患者のみの結果であること ・対象患者は T-DM1 の Phase II の臨床試験に選ばれた患者であり、他の HER2 陽性転移性乳癌患者の特性と異なる可能性があること

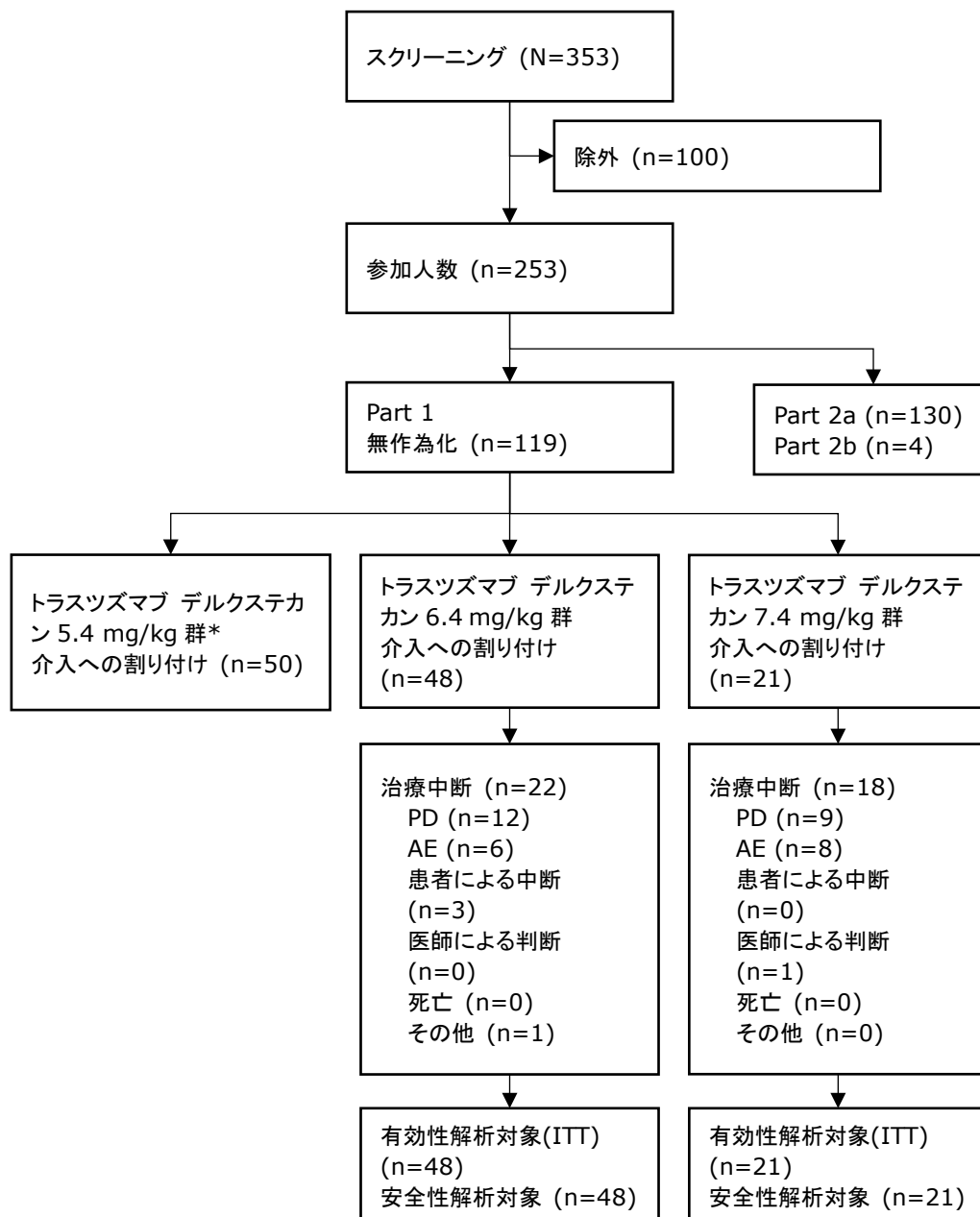
TTP, 無増悪期間.

さらに、質的統合に組み入れた臨床試験等 14 試験のうち、RCT については、Consolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT) 声明の推奨するフローチャート [48]、及び非 RCT については Strengthen the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) 声明の推奨するフローチャート [49] にそれぞれ則り、各試験の対象患者の組み入れから解析までの人数をそれぞれフローチャートに示す。さらに、主な情報として、対象患者のベースライン時の背景情報、OS、PFS、TTD、対象の AE 発現割合についても、それぞれ図 3-2 に示す。表記及び値の桁数は各文献に則り、記載がないものに関しては、「-」と記した。数値は特記がない限り平均値で示した。ただし、対象患者数及び発現患者数より算出した割合の値については小数第一位までの表記とした。

図 3-2. CONSORT 又は STROBE フローチャートとその主要情報

1. Modi2020, U201 試験 CSR (DESTINY Breast01 (U201 試験) Part 1) [24, 25]

① CONSORT フローチャート



PD, 病勢進行.

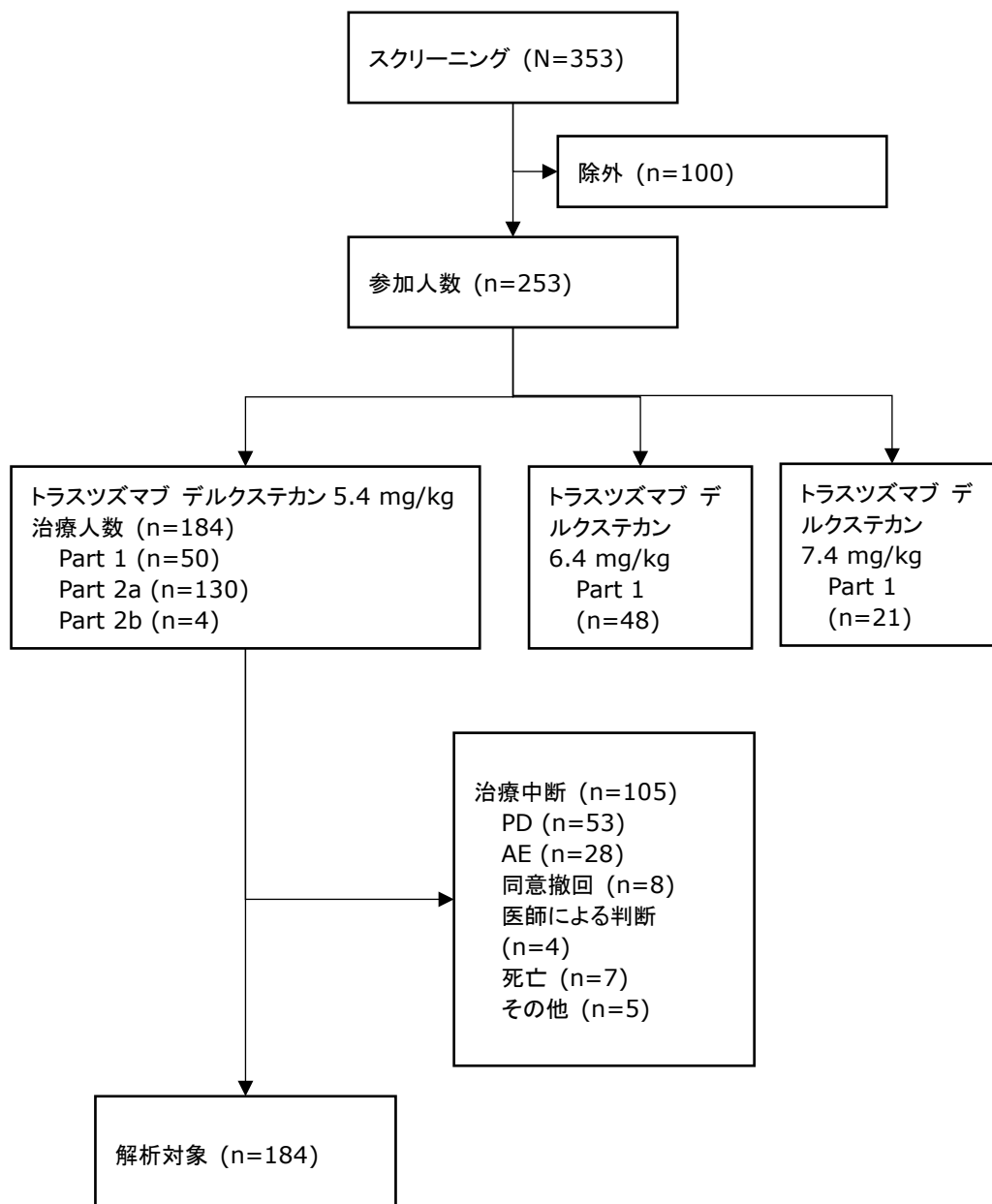
* トラスツズマブ デルクステカン 5.4 mg/kg 群の Part 1 における治療中断及び有効性/安全性解析結果の報告なし

② 主要情報

	治療群	
	トラスツズマブ デルクステカン 6.4 mg/kg	トラスツズマブ デルクステカン 7.4 mg/kg
N	48	21
年齢(歳)	55.8	54.4
性別(女性%)	100	100
ECOG PS, n (%)		
0	30 (62.5)	14 (66.7)
1	18 (37.5)	7 (33.3)
2	0	0
ホルモン療法を除く前治療ライン数, n (%)		
2	1 (2.1)	4 (19.0)
3	8 (16.7)	1 (4.8)
4	6 (12.5)	3 (14.3)
5	8 (16.7)	4 (19.0)
>5	25 (52.1)	9 (42.9)
ホルモン療法を除く前治療ライン数, 平均値±標準偏差	6.1±2.65	6.0±3.96
アウトカム		
OS (月)	NE	NE
PFS (月)	NE	中央値 9.5
TTD	-	-
AE 発現割合 (%)		
好中球減少	35.4	57.1
呼吸困難	0	9.5
発熱性好中球減少症	-	-
駆出率低下	2.1	0
ILD	6.3	23.8
貧血	41.7	47.6
悪心	83.3	61.9
倦怠感	50.0	52.4
肺炎	2.1	9.5
嘔吐	39.6	33.3
血小板減少症	22.9	33.3
手足症候群	-	-

2. Modi2020, U201 試験 CSR (DESTINY Breast01 (U201 試験) Part 1,2a,2b) [24, 25]

① STROBE フローチャート

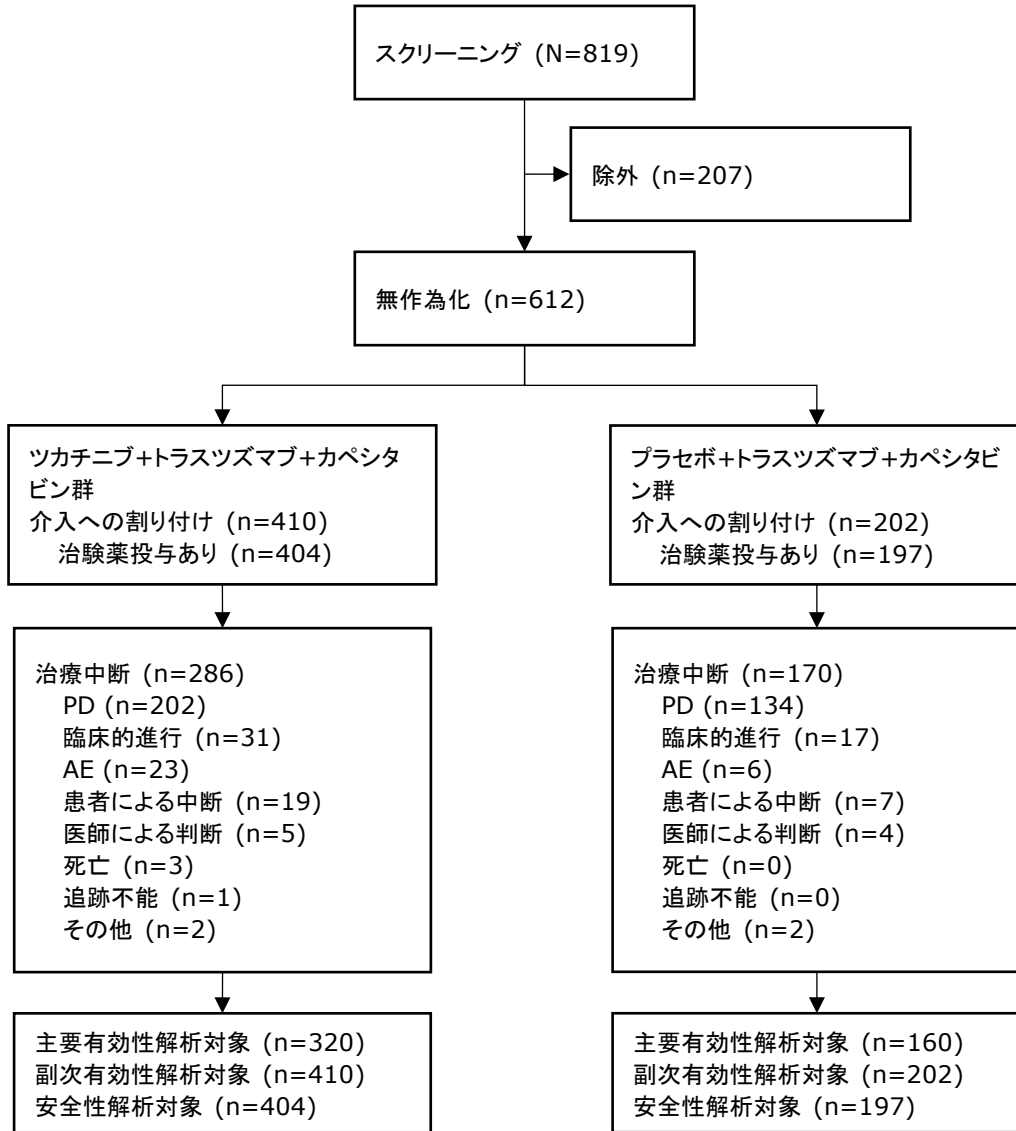


② 主要情報

	治療群
	トラスツズマブ デルクステカン 5.4 mg/kg
N	184
年齢(歳)	中央値 55.0
性別(女性%)	100
ECOG PS, n (%)	
0	102 (55.4)
1	81 (44.0)
2	1 (0.5)
ホルモン療法を除く前治療ライン数, n (%)	
2	17 (9.2)
3	17 (9.2)
4	28 (15.2)
5	23 (12.5)
>5	99 (53.8)
ホルモン療法を除く前治療ライン数, 平均値±標準偏差	6.1±3.14
アウトカム	
OS (%)	6ヵ月時点 93.9, 12ヵ月時点 86.2
PFS (月)	中央値 16.4
TTD	-
AE 発現割合 (%)	
好中球減少	34.8
呼吸困難	-
発熱性好中球減少症	-
駆出率低下	1.6
ILD	13.6
貧血	29.9
悪心	77.7
倦怠感	49.5
肺炎	-
嘔吐	45.7
血小板減少症	21.2
手足症候群	-

3. Murthy2020 (HER2CLIMB) [26]

① CONSORT フローチャート

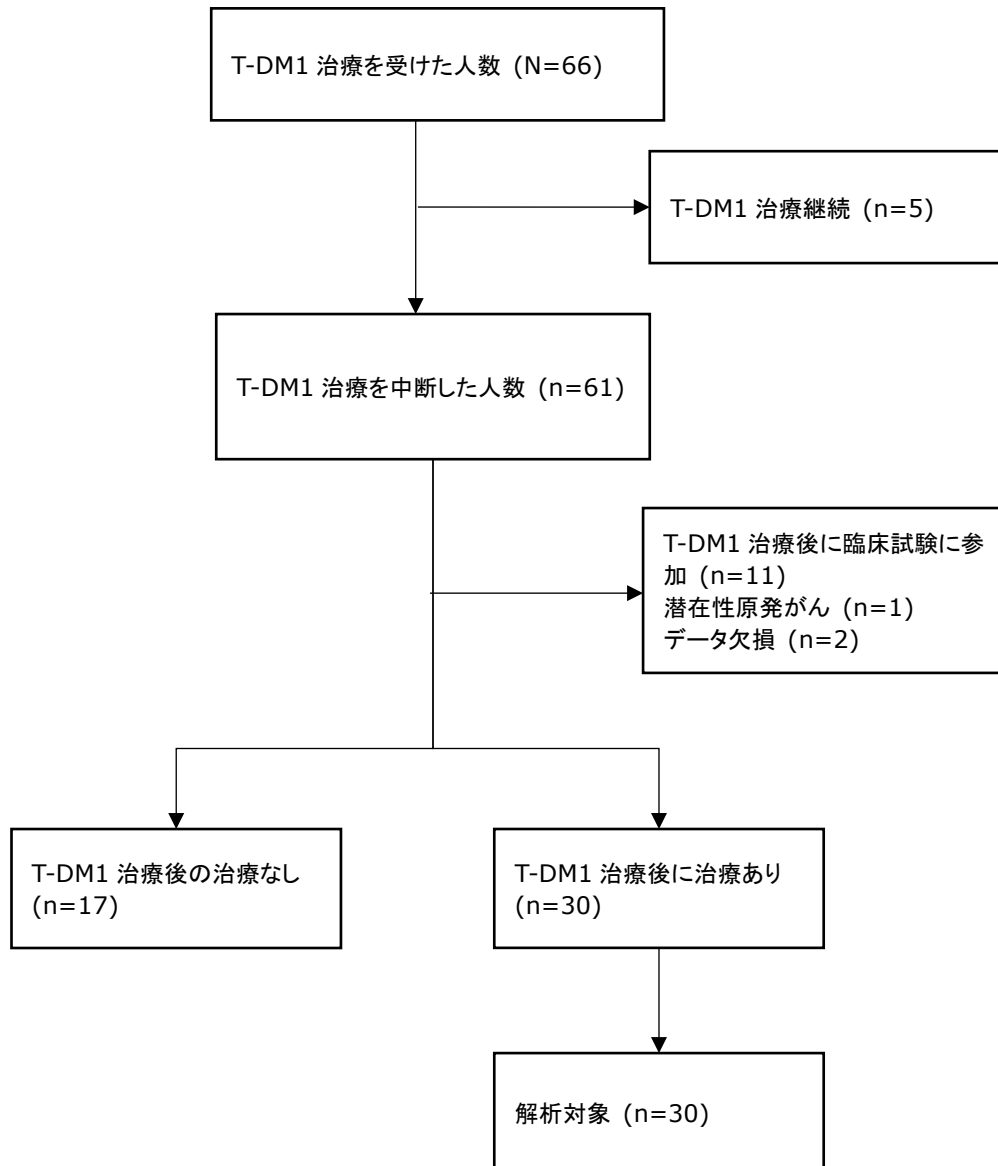


② 主要情報

	治療群	
	ツカチニブ+トラスツズマブ +カペシタビン	プラセボ+トラスツズマブ +カペシタビン
N	410	202
年齢(歳)	中央値 55.0	中央値 54.0
性別(女性%)	99.3	99.0
ECOG PS, n (%)		
0	204 (49.8)	94 (46.5)
1	206 (50.2)	108 (53.3)
2	0	0
前治療		
T-DM1 治療歴あり, n (%)	410 (100)	202 (100)
前治療ライン数, 中央値 (範囲)	4 (2-14)	4 (2-17)
アウトカム		
OS (月)	中央値 21.9 (副次有効性解析対象)	中央値 17.4 (副次有効性解析対象)
PFS (月)	中央値 7.8 (主要有効性解析対象)	中央値 5.6 (主要有効性解析対象)
TTD	-	
AE 発現割合 (%) (安全性解析対象)		
好中球減少	-	
呼吸困難	11.9	11.7
発熱性好中球減少症	-	
駆出率低下	-	
ILD	-	
貧血	19.8	11.7
悪心	58.4	43.7
倦怠感	45.0	43.1
肺炎	-	-
嘔吐	35.9	25.4
血小板減少症	-	-
手足症候群	-	-

4. Watanuki2020 [45]

① STROBE フローチャート

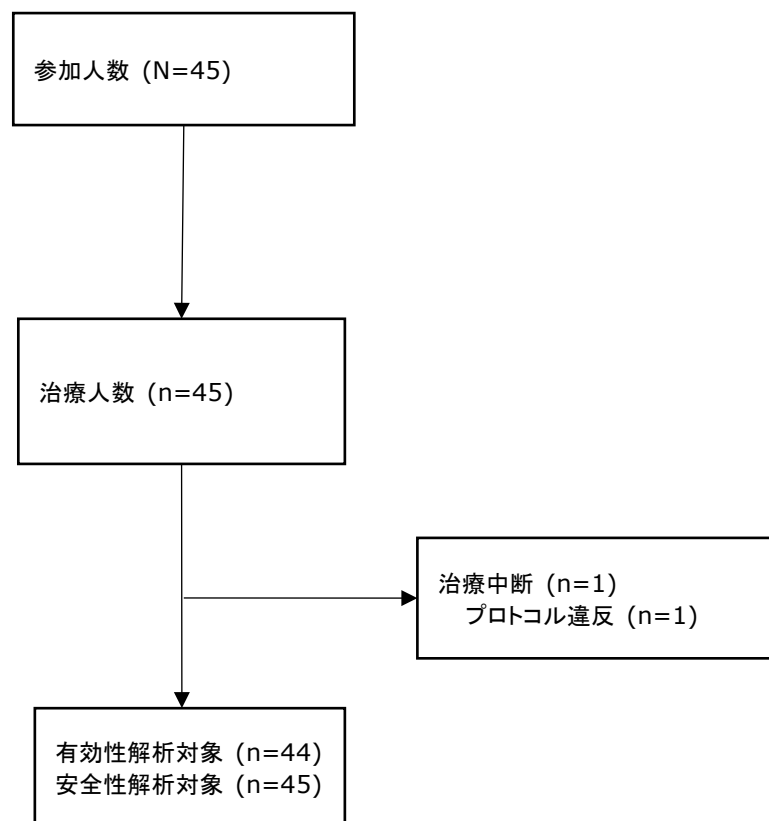


② 主要情報

	治療群
	T-DM1 治療後に治療あり
N	30
年齢(歳)	中央値 56
性別(女性%)	-
ECOG PS, n (%)	
0	16 (53.3)
1	13 (43.3)
2	1 (3.3)
前治療ライン数, n (%)	
1	3 (10)
2	15 (50)
3	8 (26.7)
4	2 (6.7)
≥5	2 (6.7)
T-DM1 治療歴あり, n (%)	30 (100)
アウトカム	
OS (月)	T-DM1 治療後の最初の治療: 中央値 20.6
PFS (月)	T-DM1 治療後の最初の治療: 中央値 6.0
TTD	
AE 発現割合 (%)	
好中球減少	-
呼吸困難	-
発熱性好中球減少症	-
駆出率低下	-
ILD	-
貧血	-
悪心	-
倦怠感	-
肺炎	-
嘔吐	-
血小板減少症	-
手足症候群	-

5. Iyengar2019 (NCT02252887) [46]

① STROBE フローチャート

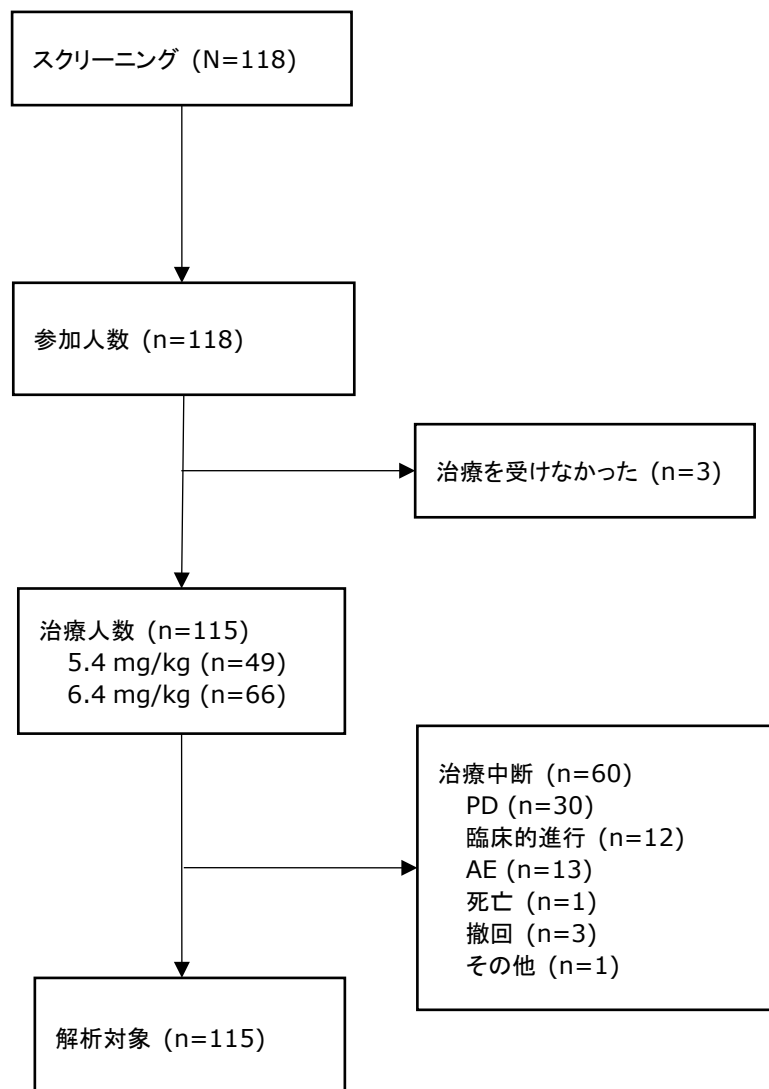


② 主要情報

	治療群
	ゲムシタピン+トラスツズマブ+ペルツズマブ
N	45
年齢(歳)	中央値 57.1
性別(女性%)	-
ECOG PS, n (%)	
0	30 (67)
1	15 (33)
2	0
前治療ライン数, n (%)	
1	22 (49)
2	17 (38)
3	6 (13)
T-DM1 治療歴あり, n (%)	22 (49)
アウトカム	
OS (月)	NR
PFS (月)	全体: 中央値 5.5 T-DM1 治療歴あり: 中央値 5.5
TTD	-
AE 発現割合 (%)	
好中球減少	Grade 1: 2, 2: 18, 3: 47, 4: 4
呼吸困難	Grade 1: 20, 2: 4, 3: 0, 4: 0
発熱性好中球減少症	-
駆出率低下	-
ILD	-
貧血	Grade 1: 36, 2: 38, 3: 13, 4: 0
悪心	Grade 1: 36, 2: 9, 3: 2, 4: 0
倦怠感	Grade 1: 78, 2: 13, 3: 2, 4: 0
肺炎	-
嘔吐	-
血小板減少症	-
手足症候群	-

6. Tamura2019 (DS8201-A-J101) [27-31]

① STROBE フローチャート

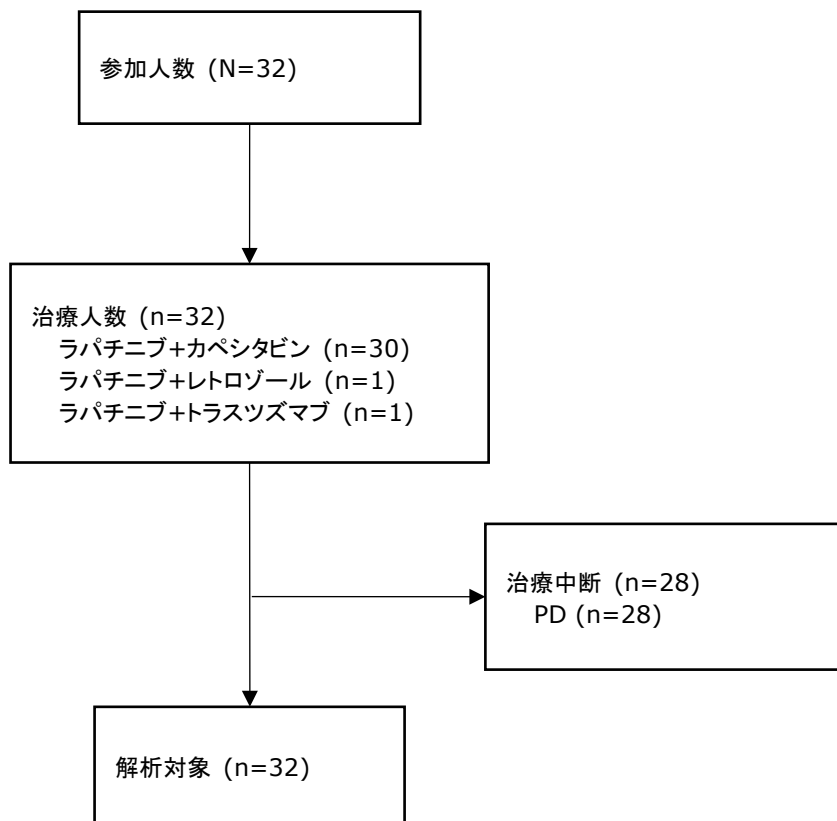


② 主要情報

	治療群
	トラスツズマブ デルクステカン 5.4 mg/kg, 6.4 mg/kg
N	115
年齢(歳)	中央値 55.0
性別(女性%)	99
ECOG PS, n (%)	
0	72 (63)
1	43 (37)
2	0
前治療	
≧五次治療歴あり, n (%)	94 (82)
T-DM1 治療歴あり, n (%)	115 (100)
前治療ライン数, 中央値 (四分位範囲)	7.0 (5.0-11.0)
アウトカム	
OS (月)	NR
PFS (月)	中央値 22.1
TTD	-
AE 発現割合 (%)	
好中球減少	Grade 1 あるいは 2: 14, 3: 11, 4: 3, 5: 0
呼吸困難	Grade 3: 2, 4: 0, 5: 0
発熱性好中球減少症	Grade 3: 1, 4: 0, 5: 0
駆出率低下	Grade 1 あるいは 2: 0, 3: 0, 4: 0, 5: 0
ILD	Grade 1 あるいは 2: 4, 3: 1, 4: 0, 5: 0
貧血	Grade 1 あるいは 2: 23, 3: 16, 4: 1, 5: 0
悪心	Grade 1 あるいは 2: 76, 3: 3, 4: 0, 5: 0
倦怠感	Grade 1 あるいは 2: 40, 3: 4, 4: 0, 5: 0
肺炎	Grade 1 あるいは 2: 5, 3: 0, 4: 0, 5: 2
嘔吐	Grade 1 あるいは 2: 48, 3: 4, 4: 0, 5: 0
血小板減少症	Grade 1 あるいは 2: 20, 3: 6, 4: 2, 5: 0
手足症候群	-

7. Frezzini2018 [47]

① STROBE フローチャート

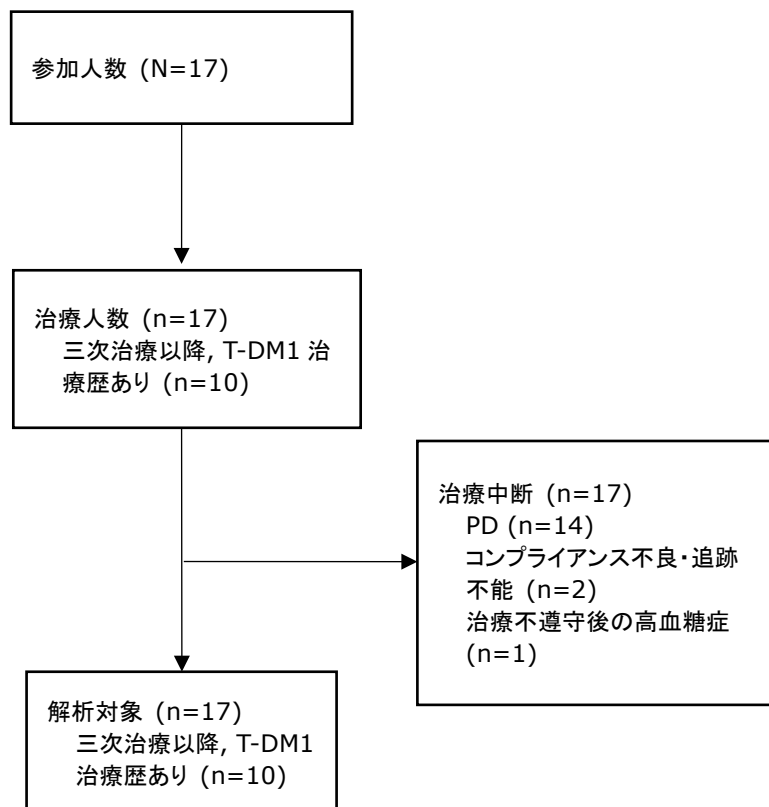


② 主要情報

	治療群
	ラパチニブ+カペシタビン、レトロゾール、又はトラスツズマブ
N	32
年齢(歳)	中央値 55
性別(女性%)	-
ECOG PS, n (%)	
0	-
1	-
2	-
前治療ライン数, n (%)	
1	2 (6)
2	17 (53)
≥3	13 (41)
T-DM1 治療歴あり, n (%)	32 (100)
アウトカム	
OS (月)	中央値 11.8
PFS (月)	中央値 6.4
TTD	-
AE 発現割合	
好中球減少	-
呼吸困難	-
発熱性好中球減少症	-
駆出率低下	-
ILD	-
貧血	-
悪心	-
倦怠感	-
肺炎	-
嘔吐	-
血小板減少症	-
手足症候群	-

8. Jain2018 (NCT02038010) [32-36]

① STROBE フローチャート

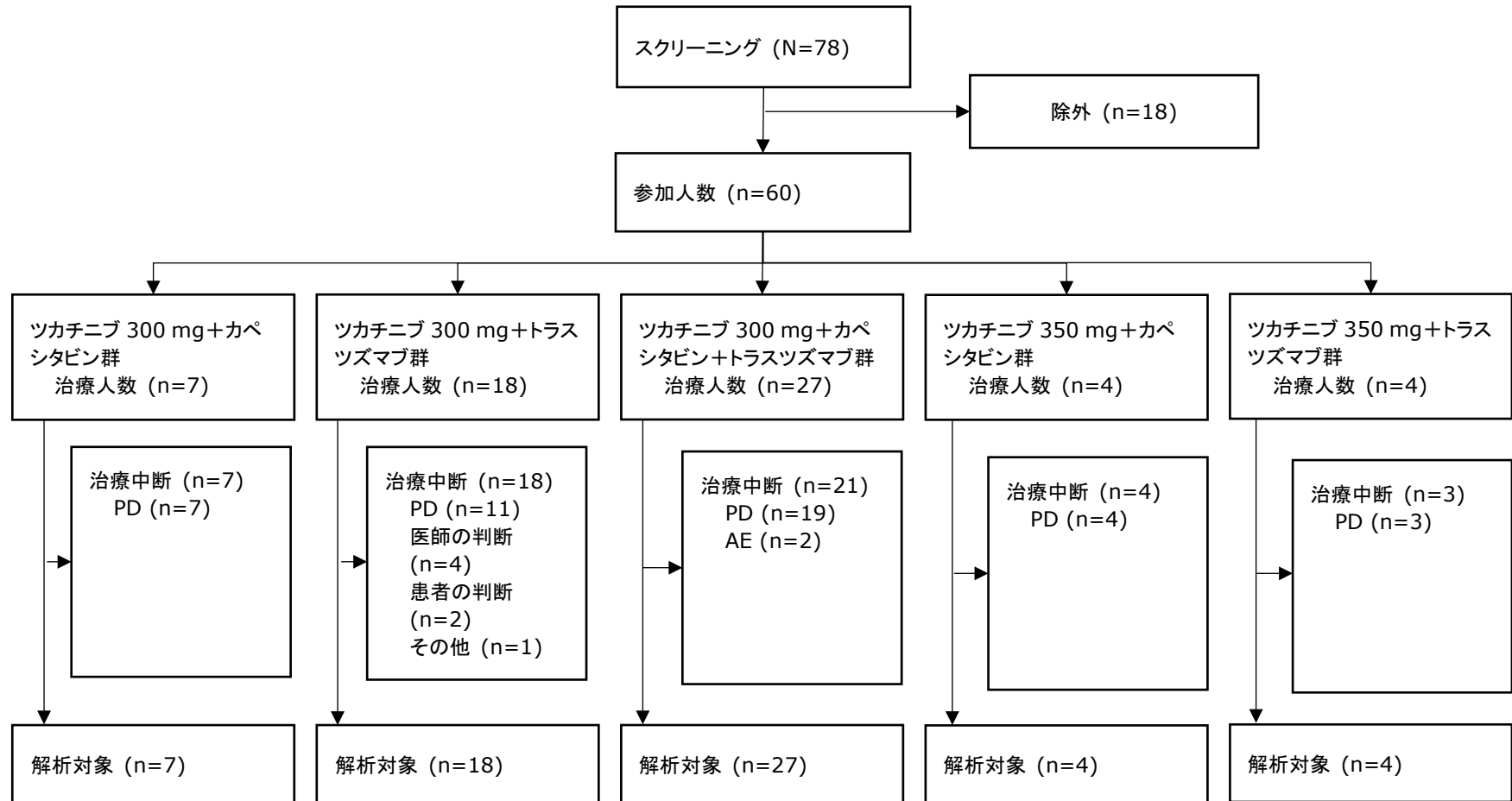


② 主要情報

	治療群	
	T-DM1+アルペリシブ, 全体	T-DM1+アルペリシブ, T-DM1 治療歴あり
N	17	10
年齢(歳)	中央値 53	中央値 53.5
性別(女性%)	-	-
ECOG PS, n (%)		
0	2 (12)	-
1	12 (71)	-
2	3 (18)	-
前治療ライン数, 中央値 (範囲)	3 (0-12)	7 (2-12)
T-DM1 治療歴あり, n (%)	10 (59)	10 (100)
アウトカム		
OS (月)	-	-
PFS (月)	中央値 8.1	中央値 6.2
TTD	-	-
AE 発現割合 (%)		
好中球減少	24	-
呼吸困難	12	-
発熱性好中球減少症	-	-
駆出率低下	-	-
ILD	-	-
貧血	41	-
悪心	41	-
倦怠感	53	-
肺炎	-	-
嘔吐	-	-
血小板減少症	-	-
手足症候群	-	-

9. Murthy2018 (NCT02025192) [37]

① STROBE フローチャート

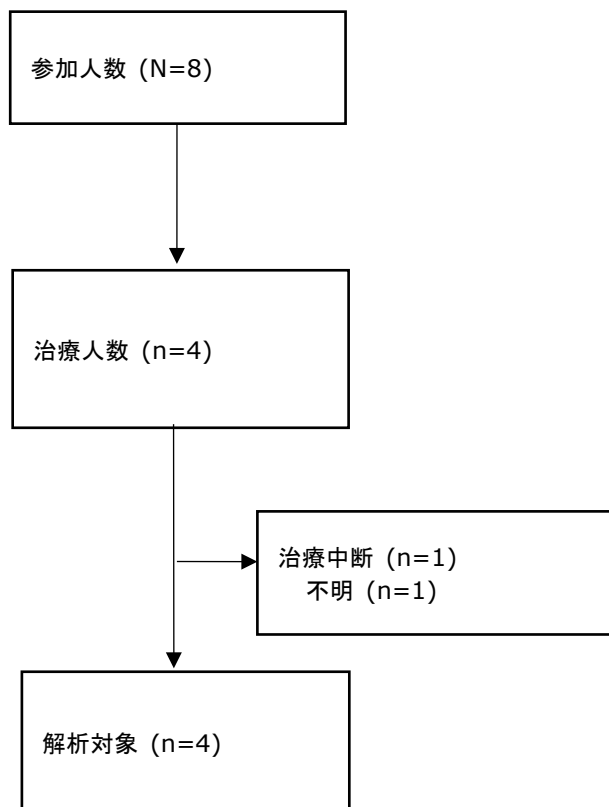


② 主要情報

	治療群				
	ツカチニブ 300 mg+カベシタ ピン	ツカチニブ 300 mg+トラスツ ズマブ	ツカチニブ 300 mg+カベシタ ピン+トラスツズマブ	ツカチニブ 350 mg+カベシタ ピン	ツカチニブ 350 mg+トラスツ ズマブ
N	7	18	27	4	4
年齢(歳)	中央値 52	中央値 46	中央値 50	中央値 51	中央値 64
性別(女性%)	100	100	100	100	100
ECOG PS, n (%)					
0	4 (57)	9 (50)	17 (63)	2 (50)	0
1	3 (43)	9 (50)	10 (37)	2 (50)	4 (100)
2	0	0	0	0	0
前治療ライン数, 中央値(範囲)	3 (3-3)	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)
T-DM1 治療歴あり, n (%)			59 (97)		
アウトカム					
OS (月)	-	-	-	-	-
PFS (月)	中央値 7.1	中央値 5.5	中央値 7.8	NR	NR
TTD	-	-	-	-	-
AE 発現割合 (%)					
好中球減少	-	-	-	-	-
呼吸困難	-	-	-	-	-
発熱性好中球減少症	-	-	-	-	-
駆出率低下	-	-	-	-	-
ILD	-	-	-	-	-
貧血	0	0	8	0	0
悪心	43	22	26	25	25
倦怠感	43	6	19	50	75
肺炎	-	-	-	-	-
嘔吐	14	6	7	50	25
血小板減少症	-	-	-	-	-
手足症候群	-	-	-	-	-

10. Wang2018 (NCT03377387) [38]

① STROBE フローチャート

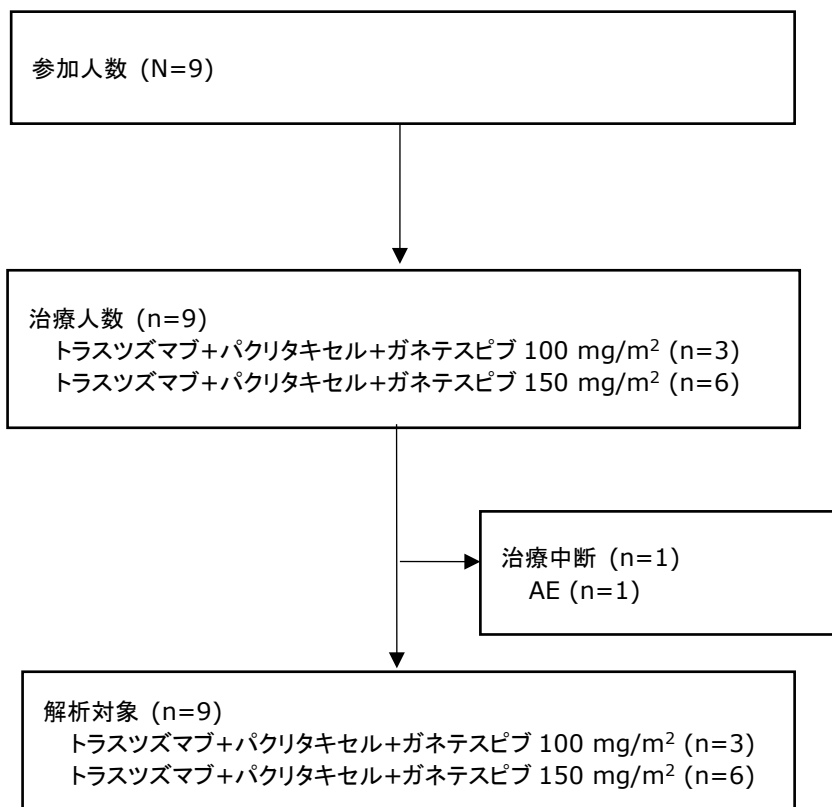


② 主要情報

	治療群
	カベシタピン 1500 mg, 1000 mg+ネラチニブ 240 mg
N	4
年齢(歳)	中央値 63 (参加患者全体)
性別(女性%)	-
ECOG PS, 中央値 (範囲)	0 (0-1)
前治療ライン数, 中央値 (範囲)	-
T-DM1 治療歴あり, n (%)	-
アウトカム	
OS (月)	-
PFS (月)	-
TTD	-
AE 発現割合 (%)	-
好中球減少	-
呼吸困難	-
発熱性好中球減少症	-
駆出率低下	-
ILD	-
貧血	-
悪心	25
倦怠感	25
肺炎	-
嘔吐	-
血小板減少症	-
手足症候群	25

11. Jhaveri2017 (NCT02060253) [39, 40]

① STROBE フローチャート

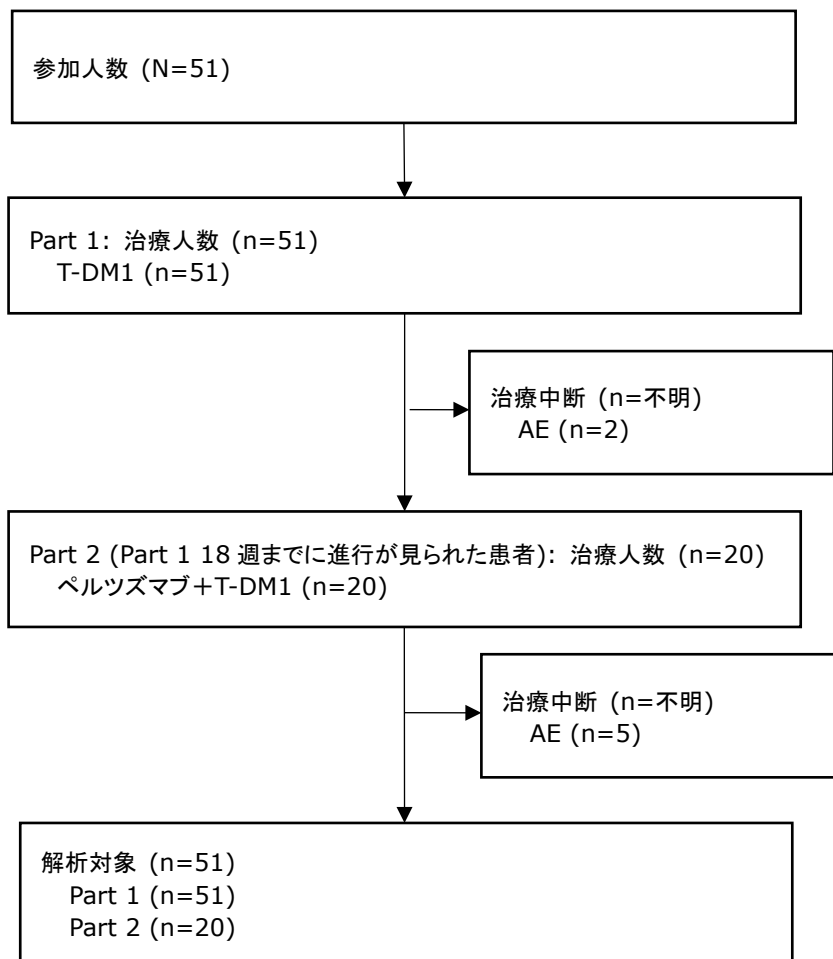


② 主要情報

	治療群
	トラスツズマブ+パクリタキセル+ガネテスビブ 100 mg/m ² , 150 mg/m ²
N	9
年齢(歳)	中央値 46
性別(女性%)	-
ECOG PS, 中央値 (範囲)	0 (0~1)
前治療ライン数, 中央値 (範囲)	3 (2~6)
T-DM1 治療歴あり, n (%)	8 (89)
アウトカム	
OS (月)	-
PFS (月)	-
TTD	-
AE 発現割合 (%)	-
好中球減少	-
呼吸困難	-
発熱性好中球減少症	-
駆出率低下	-
ILD	-
貧血	44
悪心	32
倦怠感	67
肺炎	-
嘔吐	-
血小板減少症	-
手足症候群	-

12. Gupta2013 (TDM4688g) [41]

① STROBE フローチャート

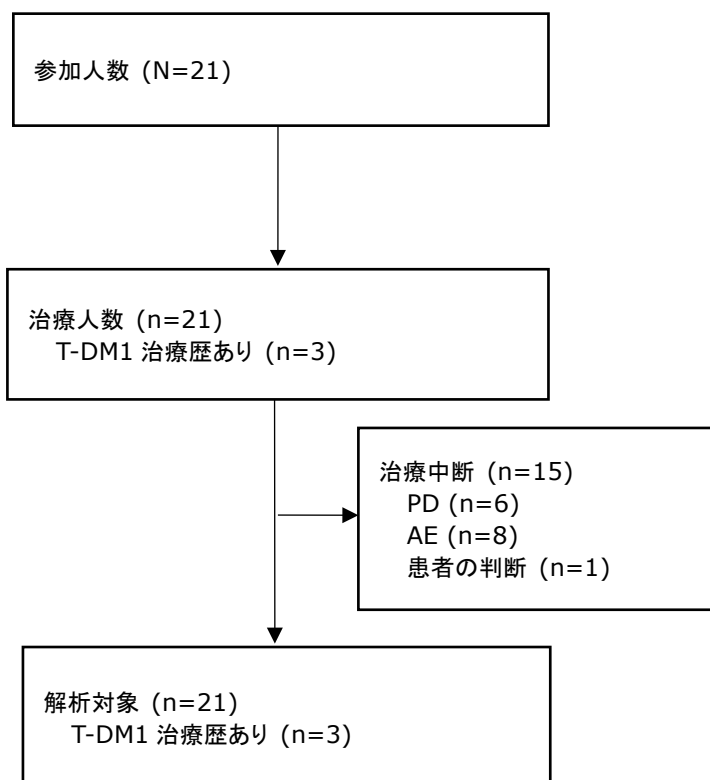


② 主要情報

	治療群	
	T-DM1	ベルツズマブ+T-DM1
N	51	20
年齢(歳)	平均値 53.5	-
性別(女性%)	100	100
ECOG PS, n (%)		
0	28 (54.9)	-
1	23 (45.1)	-
2	0	-
前治療ライン数, 中央値 (範囲)	6 (1-10)	-
T-DM1 治療歴あり, n (%)	-	20 (100)
アウトカム		
OS (月)	-	-
PFS (月)	-	-
TTD	-	-
AE 発現割合 (%)	-	-
好中球減少	-	-
呼吸困難	-	-
発熱性好中球減少症	-	-
駆出率低下	-	-
ILD	-	-
貧血	-	30.0
悪心	64.7	-
倦怠感	64.7	20.0
肺炎	-	-
嘔吐	31.4	20.0
血小板減少症	-	-
手足症候群	-	-

13. Jankowitz2013 (NSABP FB-8) [42, 43]

① STROBE フローチャート

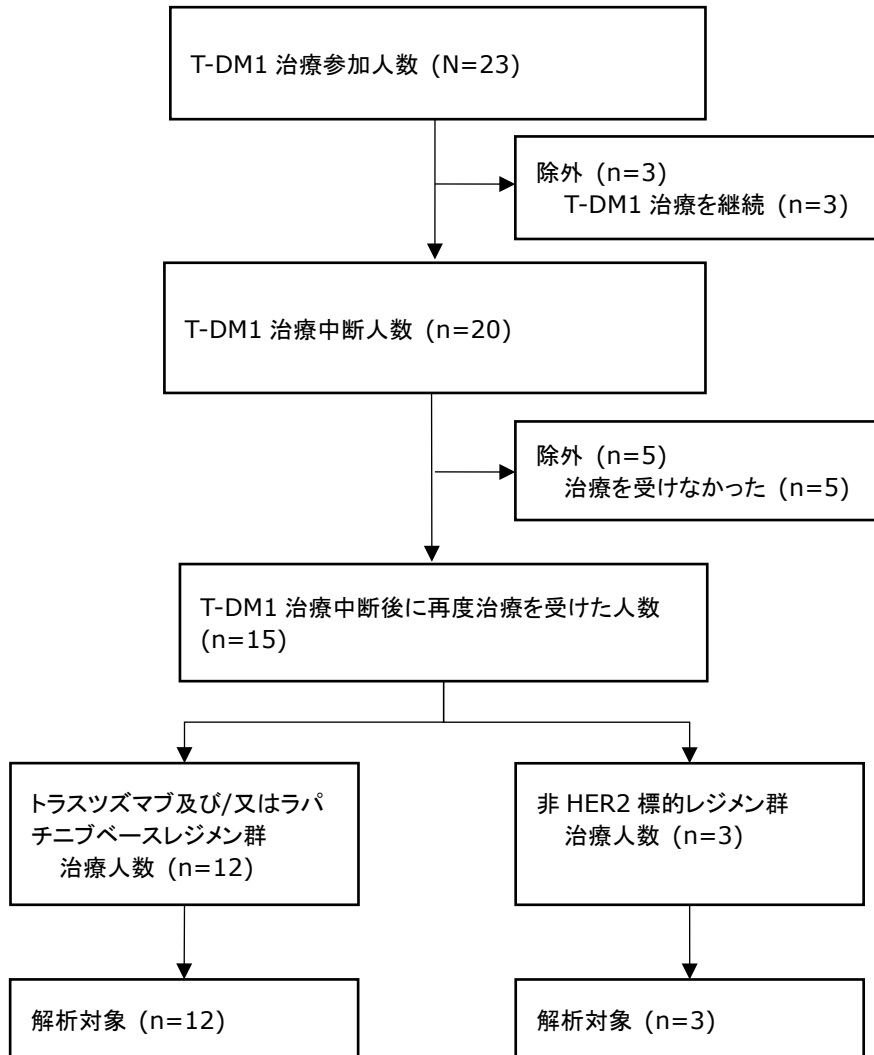


② 主要情報

	治療群	
	全体	T-DM1 治療歴あり
N	21	3
年齢(歳)	中央値 51	-
性別(女性%)	100	100
ECOG PS, n (%)		
0-1	18 (85.7)	-
2	3 (14.3)	-
前治療ライン数, 平均 (範囲)	3 (0-11)	3 (2-5)
T-DM1 治療歴あり, n (%)	3 (14.3)	3 (100)
アウトカム		
OS (月)	-	-
PFS (月)	-	-
TTD	-	-
AE 発現割合 (%)	-	-
好中球減少	Grade 3: 10, 4: 10	-
呼吸困難	-	-
発熱性好中球減少症	-	-
駆出率低下	-	-
ILD	-	-
貧血	-	-
悪心	Grade 3: 10, 4: 0	-
倦怠感	Grade 3: 19, 4: 0	-
肺炎	-	-
嘔吐	-	-
血小板減少症	-	-
手足症候群	-	-

14. Olson2012 [44]

① STROBE フローチャート



② 主要情報

	治療群	
	T-DM1 治療中断	T-DM1 治療中断後に再度治療を受けた
N	20	15
年齢(歳)	平均値 44	-
性別(女性%)	100	100
ECOG PS	-	-
前治療ライン数, 中央値 (範囲)	7 (3-14)	-
T-DM1 治療歴あり, n (%)	20 (100)	15 (100)
アウトカム		
OS (月)	-	-
PFS (月)	-	-
TTD	-	-
AE 発現割合	-	-
好中球減少	-	-
呼吸困難	-	-
発熱性好中球減少症	-	-
駆出率低下	-	-
ILD	-	-
貧血	-	-
悪心	-	-
倦怠感	-	-
肺炎	-	-
嘔吐	-	-
血小板減少症	-	-
手足症候群	-	-

3.3 クリニカルクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]

該当なし

3.4 システマティックレビュー (異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]

該当なし

3.5 既存データの再解析

3.2 節の SR の結果から、分析対象技術(トラスツズマブ デルクステカン)の臨床エビデンスには DESTINY-Breast01 試験(U201 試験)の成績を採用することとした。質的統合に組み入れられた 14 試験のうち、トラスツズマブ デルクステカンを評価した試験は 2 試験(3 報 [24, 25, 27])であり、日本で実施された DS8201-A-J101 試験 [27] は Phase I 試験であるため、Phase II の国際共同試験であり被験者数も多い U201 試験(SR により収集した Modi2020 及び U201 試験 CSR) [24, 25] の成績を臨床エビデンスとして採用することが妥当であると判断した。U201 試験は T-DM1 治療歴のある切除不能及び/又は転移性の HER2 陽性乳癌患者を対象とした、トラスツズマブ デルクステカン単群の Phase II 国際共同試験である。対象患者はすべて三次治療以降であり、PK の評価及び用量設定を目的とする Part 1 と、Part 1 で決定された推奨用量を投与する Part 2 の 2 つのパートで構成されている。

3.2 節の SR の結果、分析対象技術と比較対照技術(トラスツズマブ+ビノレルビン)を直接比較する試験は見つからなかった。トラスツズマブ+ビノレルビンのレジメンを単独の治療群として設定された試験もなかった。2020 年 8 月 28 日に開催された費用対効果評価専門組織の決定事項において、乳癌診療ガイドラインでは三次治療として抗 HER2 療法を用いることは推奨されているものの、医学専門家の聴取結果によってもレジメン間での優越に関するエビデンスはないとされることから、トラスツズマブ+化学療法が比較対照技術として選定された。そこでトラスツズマブ+化学療法のすべてのレジメンを用いて実施された試験の成績を比較対照技術のエビデンスと考え、質的統合に組み入れられた 14 試験の成績が比較対照技術のエビデンスとして利用可能か検討した。

質的統合に組み入れられた 14 試験のうち、トラスツズマブ+化学療法のレジメンが治療群に設定された試験は 2 試験(Murthy2020, Watanuki2020)のみ見つかった [26, 45]。Murthy2020 は三次治療以降の患者を対象にツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビンの有効性評価を目的とした国際共同 RCT (以降、HER2CLIMB trial)であり、比較対照のプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン群の成績を本分析の比較対照技術のエビデンス候補と考えた。Watanuki2020 は日本で実施された単施設の非 RCT であり、T-DM1 後の次治療として複数のレジメンを治療群に設定している。このうち、トラスツズマブ(+化学療法)の治療を受けた被験者

は 9 例、及びトラスツズマブ+ビノレルビン治療を受けた被験者は 1 例であった。

SR により収集された上記の 2 つのエビデンスのほか、第一三共株式会社が資金提供した 2 つの国内レジストリ研究である、WJOG による「転移性 HER2 陽性乳癌に対する T-DM1 後の次治療の臨床効果に関する多施設共同コホート研究(WJOG12519B)」(以降 WJOG study)、及び KBCSG による「切除不能又は転移性 HER2 陽性乳癌に対する抗 HER2 抗体を用いた標準治療後の薬物療法に関する後方視的レジストリ研究(KBCSG-TR 1917)」(以降 KBCSG study)の成績を比較対照技術のエビデンスとして追加した。Watanuki2020 の研究実施施設は WJOG study の研究実施施設に含まれており、Watanuki2020 の研究対象期間(2014 年 4 月 1 日~2018 年 12 月 31 日)は WJOG study の研究対象期間(2014 年 1 月 1 日~2018 年 12 月 31 日)に含まれている。そのため、両研究の対象患者は重複していると考えられた。重複を避けるために両研究のいずれかを採用することとし、対象患者数が多い点及び詳細データの入手可能性の観点から WJOG study を採用した。以上のことから、最終的に比較対照技術のエビデンスとしては WJOG study、KBCSG study 及び HER2CLIMB trial の 3 研究・試験の成績を採用した。

U201 試験が単群試験であるため、Matching adjusted indirect comparison (MAIC)の手法を用いて U201 試験と比較対照技術の間接比較を実施し、分析対象技術の比較対照技術に対する追加的有用性を評価した。HER2CLIMB trial は二重盲検 RCT でありエビデンスレベルが高いと考える。しかし、脳転移症例が多く含まれるため、U201 試験の対象集団の被験者背景と乖離がある(U201 試験, 24 例(13.0%); HER2CLIMB trial, 291 例(47.5%))。そのため本費用効果分析では、国内レジストリ研究でありかつ対象患者数の多い WJOG study を用いた比較を基本分析として取り扱い、KBCSG study 及び HER2CLIMB trial をそれぞれ用いた分析をいずれもシナリオ分析として取り扱った。

(1) 研究概要

A) WJOG study

WJOG study は転移性 HER2 陽性乳癌において T-DM1 による治療が終了した後に実臨床にて選択される次治療の種類とその効果及び予後を明らかにすることを目的とした研究である(UMIN 試験 ID: UMIN000037747)。2014 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までの間に、手術不能もしくは再発後の治療として T-DM1 治療終了後に少なくとも 1 ラインの次治療を開始している患者を対象とした多施設後ろ向き研究である。主要解析評価項目は ORR であり、副次的評価項目として、DCR、PFS、TTD、及び OS を設定した。

登録された被験者 328 例のうち適格例は 325 例であり、治療開始時に標的病変のない 35

例を除外した 290 例が奏効評価対象となった [50, 51]。

B) KBCSG study

KBCSG study は 2014 年 1 月から 2019 年 7 月に国内 5 施設で実施されたレジストリ研究である。切除不能又は転移性 HER2 陽性乳癌患者において、抗 HER2 抗体を用いた標準治療後の実臨床での薬物療法の効果及び予後を明らかにすることを目的としている (UMIN 試験 ID: UMIN000038296)。対象被験者は切除不能又は転移性 HER2 陽性乳癌で T-DM1 治療後に少なくとも 1 ライン以上の治療を実施されている患者である。主な評価項目は PFS、TTD、OS、ORR、及び CBR であった。

T-DM1 投与のあった被験者 205 例のうち、選択基準を満たし除外基準に抵触しなかった 128 例が解析対象となった [52]。

C) HER2CLIMB trial

HER2CLIMB trial はトラスツズマブ、ペルツズマブ、及び T-DM1 治療歴のある HER2 陽性乳癌患者において、ツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビンの有効性評価を目的とした国際共同二重盲検 RCT である。比較対照技術はプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン治療であり、主要評価項目は PFS、及び副次評価項目は OS、脳転移ありの集団での PFS などであった。

2016 年 2 月から 2019 年 5 月までの期間に 15 カ国 155 施設において 612 例の被験者が登録され、410 例がツカチニブ群、202 例がプラセボ群にランダムに割り付けられた。ランダム化された被験者のうち最初の 480 例 (ツカチニブ群, 320 例; プラセボ群, 160 例) が主要評価項目の解析対象集団とされた。

上記 3 研究・試験と U201 試験の被験者背景を表 3-8 に示す。

表 3-8. 3 研究・試験と U201 試験の被験者背景

	U201 試験 解析対象	WJOG study 適格例	KBCSG study 解析対象	HER2CLIMB trial 対象集団全体	
				ツカチニブ群	プラセボ群
N	184	325	128	410	202
性別(女性)	184 (100)	325 (100)	128 (100)	407 (99.3)	200 (99.0)
年齢(歳, 平均値(標準偏差))	56.0 (11.7)	58.8 (11.8)	59.1 (11.8)	55 (median)	54 (median)
ホルモン受容体					
陽性	97 (52.7)	-	83 (64.8)	243 (59.3)	127 (62.9)
陰性	83 (45.1)	-	43 (33.6)	161 (39.3)	75 (37.1)
不明	4 (2.2)	-	2 (1.6)	6 (1.5)	0 (0)
ECOG PS					
0	102 (55.4)	102 (31.4)	67 (52.3)	204 (49.8)	94 (46.5)
1	81 (44.0)	171 (52.6)	25 (19.5)	206 (50.2)	108 (53.5)
≥2	1 (0.5)	18 (5.5)	9 (7.0)	0 (0)	0 (0)
不明	0 (0)	34 (10.5)	27 (21.1)	0 (0)	0 (0)
T-DM1 投与前治療ライン数					
0	2 (1.1)	18 (5.5)	13 (10.2)	-	-
1	32 (17.4)	102 (31.4)	36 (28.1)	-	-
≥2	150 (81.5)	205 (63.1)	79 (61.7)	-	-
治療歴(あり)					
ペルツズマブ	121 (65.8)	217 (66.8)	72 (56.3)	409 (99.8)	201 (99.5)
タキサン系抗がん剤	-	279 (85.8)	64 (50.0)	-	-
アンスラサイクリン系抗がん剤	-	102 (31.4)	108 (84.4)	-	-

転移部位					
脳	24 (13.0)	61 (18.8)	17 (13.3)	198 (48.3)	93 (46.0)
肝	-	110 (33.8)	53 (41.4)	137 (33.4)	78 (38.6)
肺又は胸膜	-	162 (49.8)	59 (46.1)	200 (48.8)	100 (49.5)
T-DM1 後の治療レジメン					
トラスツズマブ+					
タキサン系抗がん剤	NA	9 (2.8)	3 (2.3)	NA	NA
アンスラサイクリン系抗がん剤	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
エリブリン	NA	21 (6.5)	8 (6.3)	NA	NA
ゲムシタビン	NA	13 (4.0)	0 (0.0)	NA	NA
ビノレルビン	NA	21 (6.5)	5 (3.9)	NA	NA
カペシタビン	NA	12 (3.7)	0 (0.0)	NA	NA
TS-1	NA	1 (0.3)	0 (0.0)	NA	NA
その他の化学療法	NA	1 (0.3)	0 (0.0)	NA	NA
内分泌療法	NA	10 (3.1)	9 (7.0)	NA	NA
なし	NA	11 (3.4)	10 (7.8)	NA	NA
トラスツズマブ+ペルツズマブ+					
タキサン系抗がん剤	NA	47 (14.5)	12 (9.4)	NA	NA
アンスラサイクリン系抗がん剤	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
エリブリン	NA	25 (7.7)	12 (9.4)	NA	NA
ゲムシタビン	NA	6 (1.8)	0 (0.0)	NA	NA
ビノレルビン	NA	19 (5.8)	7 (5.5)	NA	NA
カペシタビン	NA	4 (1.2)	1 (0.8)	NA	NA
TS-1	NA	1 (0.3)	0 (0.0)	NA	NA
その他の化学療法	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA

内分泌療法	NA	3 (0.9)	1 (0.8)	NA	NA
なし	NA	2 (0.6)	3 (2.3)	NA	NA
ラパチニブ+					
カペシタビン	NA	63 (19.4)	34 (26.6)	NA	NA
その他の化学療法	NA	1 (0.3)	0 (0.0)	NA	NA
内分泌療法	NA	6 (1.8)	0 (0.0)	NA	NA
なし	NA	1 (0.3)	0 (0.0)	NA	NA
化学療法のみ	NA	41 (12.6)	5 (3.9)	NA	NA
内分泌療法のみ	NA	6 (1.8)	4 (3.1)	NA	NA
その他	NA	1 (0.3)	14 (10.9)	NA	NA

※ 特に断りのない限り n (%) で表記

(2) 統計解析手法

いずれの比較対照技術の研究・試験においても個票データ(IPD)は入手不可能であるため、MAIC の手法により U201 試験と間接比較を実施した [53]。MAIC とは、比較したい治療のうち一部の治療でのみ IPD が利用可能であり、他の治療については集団の平均値(文献からの引用値など)の情報しかない状況において、対象集団の共変量の分布を考慮した間接比較を実施する手法である。NICE の Technical Support Document においても集団の共変量の分布を調整した間接比較の手法の一つとして紹介されている [53]。

MAIC の手法の詳細を手順に沿って以下に示す。

① 共変量の選択

マッチングには治療の予後因子又は効果の修飾因子を共変量として用いる。本解析においては臨床的知見を参考に、U201 試験のベースラインで収集している因子を共変量の候補とした。これらのうち、比較対照技術のエビデンスからもデータが収集可能であるものをマッチングに用いた。MAIC で考慮した共変量を以下に示す。

- ペルツズマブ治療歴(あり/なし)
- ホルモン受容体ステータス(陽性/陰性)
- ベースライン時点の内臓疾患(あり/なし)
- T-DM1 投与以前の治療ライン数*($< 2/\geq 2$)
- 脳転移(あり/なし)
- 年齢(連続量)
- ECOG (0/1+)

* ただし文献より収集できない場合はすべての治療ライン数についても共変量の候補として検討

② Weight の推定

バイアスを最小限とした比較を実施するため、①で同定した共変量について、分析対象技術と比較対照技術における分布をそろえる。本解析では MAIC の手法を用いて IPD のある U201 試験の被験者において統計的 weight を推定し、その weight を用いた共変量の重みづけ平均値が比較対照技術の共変量の要約統計量とバランスがとれるようにした。

MAIC で用いる weight については傾向スコアと同様に、分析対象技術に割り付けられる確率をロジスティックモデルにより推定した。ただし比較対照技術の IPD がないため、モーメント法によるパラメータ推定を行い、推定されたパラメータより weight を計算した。

推定した weight を用いて共変量の重みづけ平均値を算出し、比較対照技術の共変量の要約

統計量とバランスがとれていることを確認した。また以下の式により Rescaled weights 及び Effective Sample Size (ESS)を算出し、頑健性を評価した。Rescaled weights は MAIC で考慮した共変量等に基づくサブグループの一部に重みの大きい被験者が偏って分布していないことの確認に用いる指標である。Rescaled weights が 1 より大きい被験者は、元の解析に比べて weight が大きくなっていることを意味する。ESS は値が小さい場合、2 集団の重なりが少なく weight の推定が不安定であることを示す。

$$\text{Rescaled weight}_i = \frac{\text{weight}_i}{\sum_{i=1}^n \text{weight}_i} \times N$$

$$\text{Effective sample size (ESS)} = \frac{(\sum_{i=1}^n \text{weight}_i)^2}{\sum_{i=1}^n \text{weight}_i^2}$$

③ HR の推定

比較対照技術の IPD は入手不可能であるため、カプランマイヤー法による生存曲線を GetData Graph Digitizer により数値化し、疑似データセットを作成した [54]。U201 試験及び比較対照技術の疑似データセット、②で推定した weight を用いて Cox 比例ハザードモデルにより PFS、及び TTD における治療間の HR をそれぞれ推定した。

④ 不確実性の考慮

③で推定した HR の不確実性を考慮するため、ブートストラップ法により HR の 95% CI を推定した。以下の手順でブートストラップ法を実施した。

- 1) U201 試験の患者をランダムサンプリング(復元抽出)
- 2) 1) でサンプリングされた集団において②で示した方法による weight の推定を実施
- 3) 1) の集団及び 2) で推定した weight を用いて Cox 比例ハザードモデルにより、比較対照技術に対する分析対象技術の HR を推定
- 4) 1)~3) を繰り返し実施

得られた HR の 2.5%点及び 97.5%点を HR の 95% CI と考え、推定値の不確実性を考慮した。

⑤ HR の統合

比較対照技術のエビデンス収集対象として採用された 3 研究・試験についてそれぞれ推定された HR を漸近分散法によって統合した。統合 HR を以下の式により算出した [55, 56]。

$$\widehat{HR} = \exp\left(\frac{\sum_{i=1}^k w_i \log HR_i}{\sum_{i=1}^k w_i}\right)$$

$$w_i = \frac{1}{Var(\log HR_i)}$$

(3) MAIC に用いたデータ

U201 試験に組み入れられた被験者 253 例のうち、トラスツズマブ デルクステカンの投与量が 5.4 mg/kg の群に割り当てられた 184 例を MAIC の解析対象とし、2020 年 6 月 8 日をデータカットオフとした IPD を分析に用いた。比較対照技術の WJOG study については、U201 試験の組み入れ基準を考慮し、適格例 352 例のうち T-DM1 抵抗性又は不応であり、ECOG PS 0 又は 1 の奏効評価対象集団 128 例を MAIC の解析対象とした。また KBCSG study についても同様に解析対象 128 例のうち、T-DM1 治療歴があり、ECOG PS 0 又は 1 かつ測定可能病変を有する患者集団 128 例を MAIC の解析対象とした。HER2CLIMB trial については文献より PFS データの得られる主要評価対象集団のプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン群 160 例を MAIC の解析対象とした。WJOG study、KBCSG study にはトラスツズマブ+ビノレルビン以外のレジメンも含まれるが、専門組織の決定事項においてレジメン間の優劣に関するエビデンスはないとされたことから、いずれのレジメンにおいても治療効果は同等と仮定し、すべてのレジメンを MAIC の解析対象に含めた。

MAIC に用いた各試験の被験者背景を以下の表 3-9 に示す。

表 3-9. MAIC に用いた U201 試験と 3 研究・試験の被験者背景

	U201 試験	WJOG study	KBCSG study	HER2CLIMB trial
N	184	128	128	160
年齢(歳、mean)	56	56	56	54 (median)
ECOG PS 0 の割合(%)	55.4	55.4	55.4	47.5
T-DM1 投与前治療ライン数 ≥2 の割合(%)	81.5	81.5	81.5	-
ホルモン受容体陽性の割合(%)	52.7	52.7	52.7	61.9
ペルツズマブ治療歴ありの割合(%)	65.8	65.8	65.8	99.4
脳転移ありの割合(%)	13.0	13.0	13.0	44.4

(4) アウトカム

U201 試験の 2020 年 6 月 8 日時点のカットオフデータでは OS の追跡状況が十分でないため、追加的有用性の評価は PFS 及び TTD について実施した。また HER2CLIMB trial においては TTD の結果が文献より得られなかったため、PFS についてのみ比較を実施した。

3.6 メタアナリシスの詳細 【該当する場合のみ】

該当なし

3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 【該当する場合のみ】

3.5 節で示したデータ及び解析手法により U201 試験と間接比較を実施した。

(1) MAIC の結果

A) WJOG study

奏効評価対象被験者 290 例のうち、T-DM1 抵抗性又は不応であり、ECOG PS 0 又は 1 の被験者集団 [REDACTED] 例について MAIC による間接比較を実施した。共変量として年齢、ECOG PS、T-DM1 投与前治療ライン数、ペルツズマブ治療歴の有無、脳転移の有無を用いた。U201 試験 (weight による調整前及び調整後) の被験者背景及び WJOG study の被験者背景を表 3-10 に示す。調整後の ESS=[REDACTED] であり、元の U201 対象集団数 (n=184) に対して大きくは下回らなかった。調整前の U201 試験の被験者の平均年齢は WJOG study の平均年齢とほぼ等しく、ECOG PS 0 及び T-DM1 投与前治療ライン数 ≥ 2 の割合は高く、ペルツズマブ治療歴ありの割合はほぼ等しく、脳転移ありの割合は低かった。調整後の U201 試験ではこれらの変数の要約統計量は WJOG study のそれらと類似していることを確認した。Rescaled weight の分布を Appendix 図 9-1 に示す。

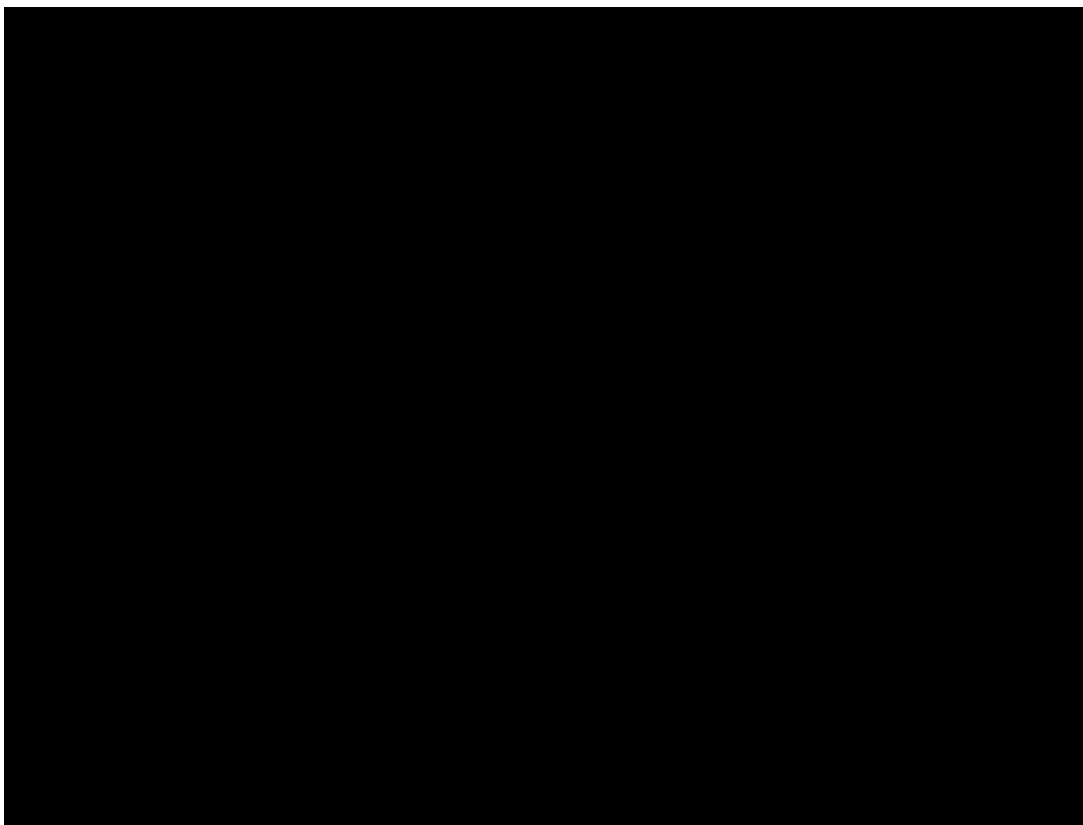
表 3-10. 分析対象技術と WJOG study の被験者背景

	U201 試験		WJOG study
	調整前	調整後	
N or ESS	184	[REDACTED]	[REDACTED]
年齢(歳, mean)	56	[REDACTED]	[REDACTED]
ECOG PS 0 の割合 (%)	55.4	[REDACTED]	[REDACTED]
T-DM1 投与前治療ライン数 ≥ 2 の割合 (%)	81.5	[REDACTED]	[REDACTED]
ペルツズマブ治療歴ありの割合 (%)	65.8	[REDACTED]	[REDACTED]
脳転移ありの割合 (%)	13.0	[REDACTED]	[REDACTED]

分析対象技術(調整前(T-DXd Unadjusted)及び調整後(T-DXd Adjusted))と WJOG study の PFS 生存曲線を図 3-3 に示す。分析対象技術の PFS 中央値は調整前が [REDACTED]、調整後は [REDACTED] であり、調整後のほうがやや長かった(表 3-11)。WJOG study の PFS 中央値は [REDACTED] であった(表 3-11)。

Cox 比例ハザードモデルでの解析結果を表 3-12 に示す。分析対象技術の比較対照技術(WJOG study)に対する PFS の HR は調整前の比較では [REDACTED]、MAIC により調整した比較では [REDACTED] であり、統計的に有意に予後が良好である結果であった。ブートストラップ法による HR は [REDACTED] であった。ブートストラップ法により推定された HR の分布を Appendix 図 9-2 に示す。

図 3-3. PFS 生存曲線(分析対象技術 vs WJOG study)



T-DXd Unadjusted, 分析対象技術(調整前); T-DXd Adjusted, 分析対象技術(調整後).

表 3-11. PFS の要約統計量(分析対象技術 vs WJOG study)

技術名	N or ESS	イベント数	PFS (月, 中央値[95% CI])
U201 (調整前)	184	70	19.38 [14.09, NA]
U201 (調整後)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

WJOG study	■	■	■
------------	---	---	---

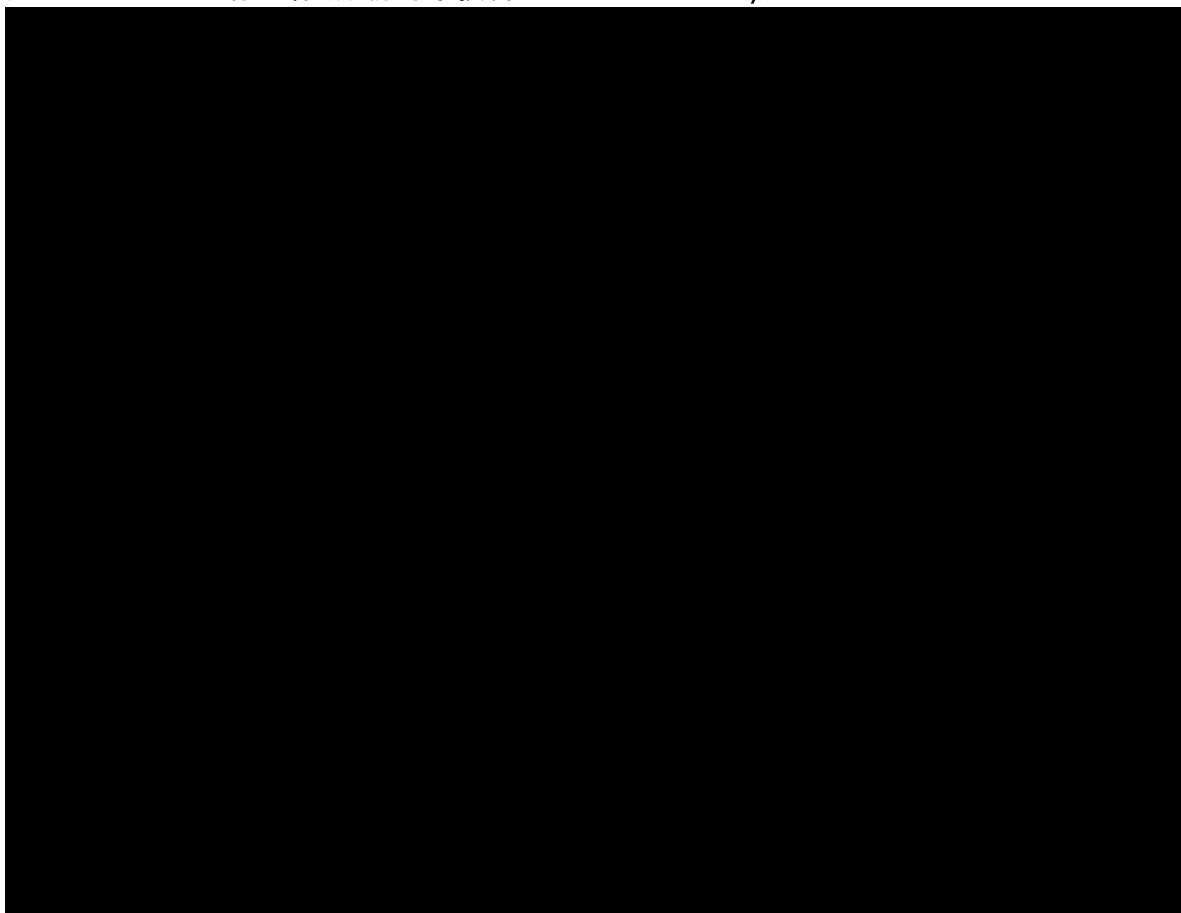
表 3-12. PFS の HR (分析対象技術 vs WJOG study)

	分析対象技術の WJOG Study に対す る PFS の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
調整前	■	■	■
調整後	■	■	■
調整後 (ブートストラップ法)	■	■	■

分析対象技術 (調整前 (T-DXd Unadjusted) 及び調整後 (T-DXd Adjusted)) と WJOG study の TTD 生存曲線を図 3-4 に示す。分析対象技術の TTD 中央値は調整前が ■、■、調整後が ■、■ であり、調整後のほうがやや短かった (表 3-13)。WJOG study の TTD 中央値は ■、■ であった (表 3-13)。

Cox 比例ハザードモデルでの分析結果を表 3-14 に示す。分析対象技術の比較対照技術 (WJOG study) に対する TTD の HR は調整前の比較では ■、MAIC により調整した比較では ■ であり、統計的に有意に予後が良好であった。ブートストラップ法による HR は ■ であった。ブートストラップ法により推定された HR の分布を Appendix 図 9-3 に示す。

図 3-4. TTD 生存曲線(分析対象技術 vs WJOG study)



T-DXd Unadjusted, 分析対象技術(調整前); T-DXd Adjusted, 分析対象技術(調整後).

表 3-13. TTD の要約統計量(分析対象技術 vs WJOG study)

技術名	N or ESS	イベント数	TTD (月, 中央値[95% CI])
U201 (調整前)	■	■	■
U201 (調整後)	■	■	■
WJOG study	■	■	■

表 3-14. TTD の HR(分析対象技術 vs WJOG study)

	分析対象技術の WJOG Study に対す る TTD の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
調整前	■	■	■
調整後	■	■	■
調整後(ブートストラップ法)	■	■	■

B) KBCSG study

T-DM1 治療歴があり、ECOG PS 0 又は 1 かつ測定可能病変を有する患者 例について MAIC による間接比較を実施した。共変量として年齢、ECOG PS、T-DM1 投与前治療ライン数、ホルモン受容体ステータス、ペルツズマブ治療歴、及び脳転移の有無を用いた。調整後の ESS= であり、元の U201 対象集団の被験者数(n=184)に対して大きくは下回らなかった。U201 試験(weight による調整前及び調整後)の被験者背景及び KBCSG study の被験者背景を表 3-15 に示す。調整前の U201 試験の対象患者の平均年齢は KBCSG study の平均年齢より低く、ECOG PS 0 及びホルモン受容体陽性の割合は低く、T-DM1 投与前治療ライン数 ≥ 2 及びペルツズマブ治療歴ありの割合は高く、脳転移ありの割合はほぼ等しかった。調整後の U201 試験ではこれらの変数の要約統計量は KBCSG study のそれらと類似していることを確認した。また Rescaled weight の分布を Appendix 図 9-4 に示す。

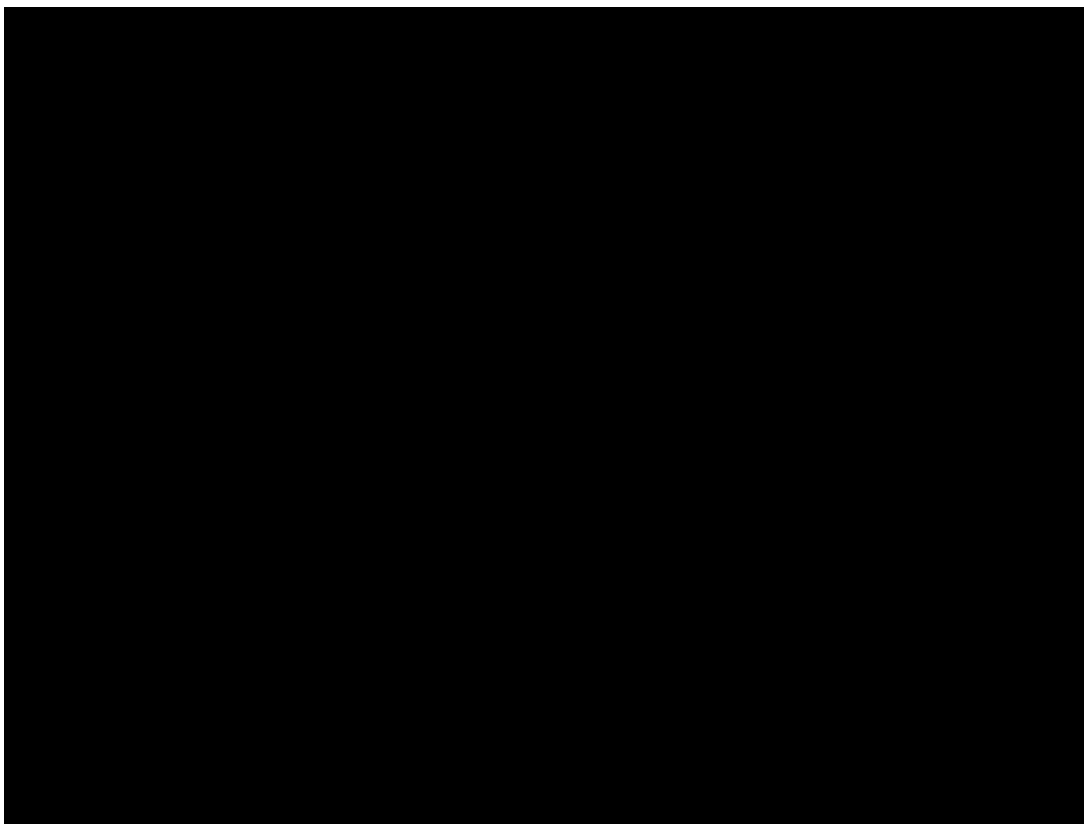
表 3-15. 分析対象技術と KBCSG study の被験者背景

	U201 試験		KBCSG study
	調整前	調整後	
N or ESS	184		
年齢(歳, mean)	56		
ECOG PS 0 の割合(%)	55.4		
T-DM1 投与前治療ライン数 ≥ 2 の割合(%)	81.5		
ホルモン受容体陽性の割合(%)	52.7		
ペルツズマブ治療歴ありの割合(%)	65.8		
脳転移ありの割合(%)	13.0		

分析対象技術(調整前(T-DXd Unadjusted)及び調整後(T-DXd Adjusted))と KBCSG study の PFS 生存曲線を図 3-5 に示す。分析対象技術の PFS 中央値は調整前が 19.38 ヶ月(95% CI: 14.09~NA)、調整後は であり、調整後のほうがやや長かった(表 3-16)。KBCSG study の PFS 中央値は であった(表 3-16)。

Cox 比例ハザードモデルでの分析結果を表 3-17 に示す。分析対象技術の比較対照技術(KBCSG study)に対する PFS の HR は調整前の比較では、MAIC により調整した比較では であり、統計的に有意に予後が良好であった。ブートストラップ法による HR は であった。ブートストラップ法により推定された HR の分布を Appendix 図 9-5 に示す。

図 3-5. PFS 生存曲線(分析対象技術 vs KBCSG study)



T-DXd Unadjusted, 分析対象技術(調整前); T-DXd Adjusted, 分析対象技術(調整後).

表 3-16. PFS の要約統計量(分析対象技術 vs KBCSG study)

技術名	N or ESS	イベント数	PFS (月, 中央値[95% CI])
U201 (調整前)	184	70	19.38 [14.09, NA]
U201 (調整後)	■	■	■
KBCSG study	■	■	■

表 3-17. PFS の HR(分析対象技術 vs KBCSG study)

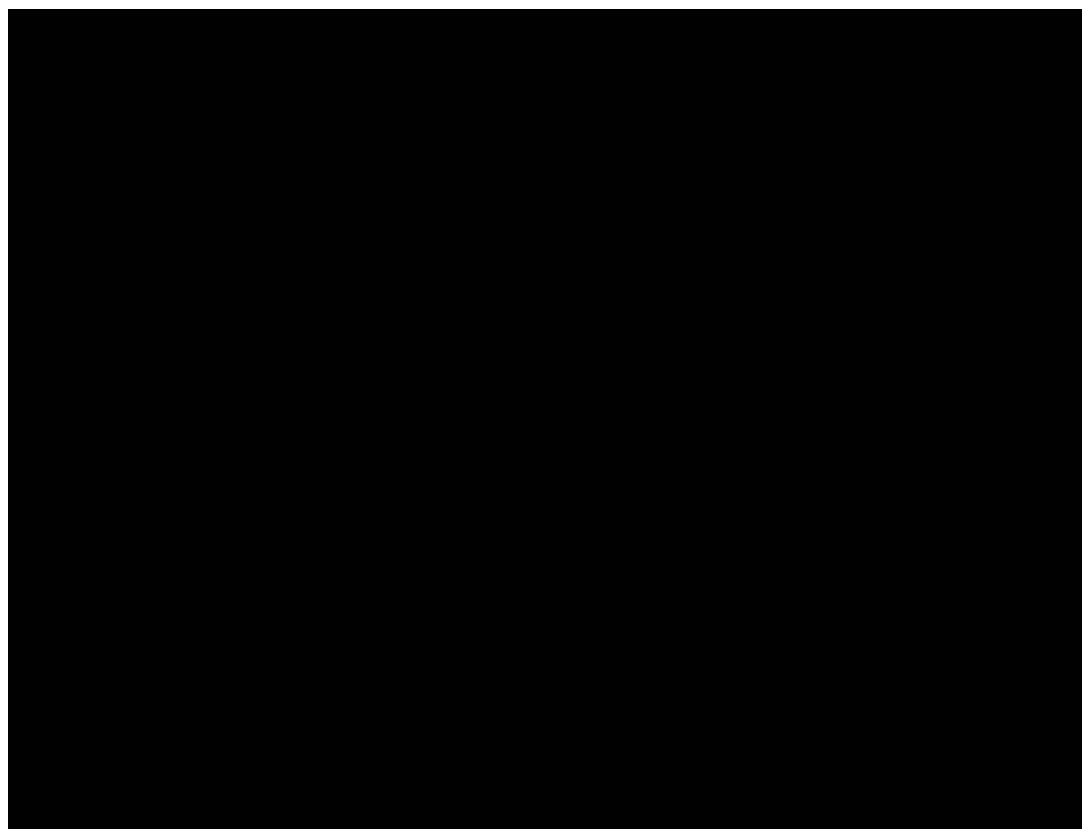
	分析対象技術の KBCSG Study に対 する PFS の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
調整前	■	■	■
調整後	■	■	■
調整後(ブートストラップ法)	■	■	■

分析対象技術(調整前(T-DXd Unadjusted)及び調整後(T-DXd Adjusted))と KBCSG

study の TTD 生存曲線を図 3-6 に示す。分析対象技術の TTD 中央値は調整前が [REDACTED]、調整後は [REDACTED] であり、調整後のほうが長かった(表 3-18)。KBCSG study の TTD 中央値は [REDACTED] であった(表 3-18)。

Cox 比例ハザードモデルでの分析結果を表 3-19 に示す。分析対象技術の比較対照技術 (KBCSG study) に対する PFS の HR は調整前の比較では [REDACTED]、MAIC により調整した比較では [REDACTED] であり、統計的に有意に予後が良好であった。ブートストラップ法による HR は [REDACTED] であった。ブートストラップ法により推定された HR の分布を Appendix 図 9-6 に示す。

図 3-6. TTD 生存曲線(分析対象技術 vs KBCSG study)



T-DXd Unadjusted, 分析対象技術(調整前); T-DXd Adjusted, 分析対象技術(調整後).

表 3-18. TTD の要約統計量(分析対象技術 vs KBCSG study)

技術名	N or ESS	イベント数	TTD (月, 中央値[95% CI])
U201 (調整前)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
U201 (調整後)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
KBCSG study	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

表 3-19. TTD の HR (分析対象技術 vs KBCSG study)

	分析対象技術の KBCSG Study に対 する TTD の HR	95% CI	
		下限	上限
調整前	■	■	■
調整後	■	■	■
調整後(ブートストラップ法)	■	■	■

C) HER2CLIMB trial

主要評価対象集団のうちプラセボ+トラスツマブ+カペシタビン治療に割り付けられた被験者 160 例について MAIC による間接比較を実施した。共変量として年齢、ECOG PS、治療ライン数、ホルモン受容体ステータス、ペルツズマブ治療歴、脳転移の有無を用いた。調整後の ESS=■ であり、元の U201 対象集団被験者数(n=184)に対して小さい値となった。U201 試験(weight による調整前及び調整後)の被験者背景及び HER2CLIMB trial の被験者背景を表 3-20 に示す。調整前の U201 試験の対象患者の平均年齢は HER2CLIMB trial の平均年齢よりやや高く、平均治療ライン数は多く、ECOG PS 0 の割合は高く、ホルモン受容体陽性、ペルツズマブ治療歴あり、及び脳転移ありの割合は低かった。調整後の U201 試験ではこれらの変数の要約統計量は HER2CLIMB trial と類似していることを確認した。また Rescaled weight の分布を Appendix 図 9-7 に示す。

表 3-20. 分析対象技術と HER2CLIMB trial の被験者背景

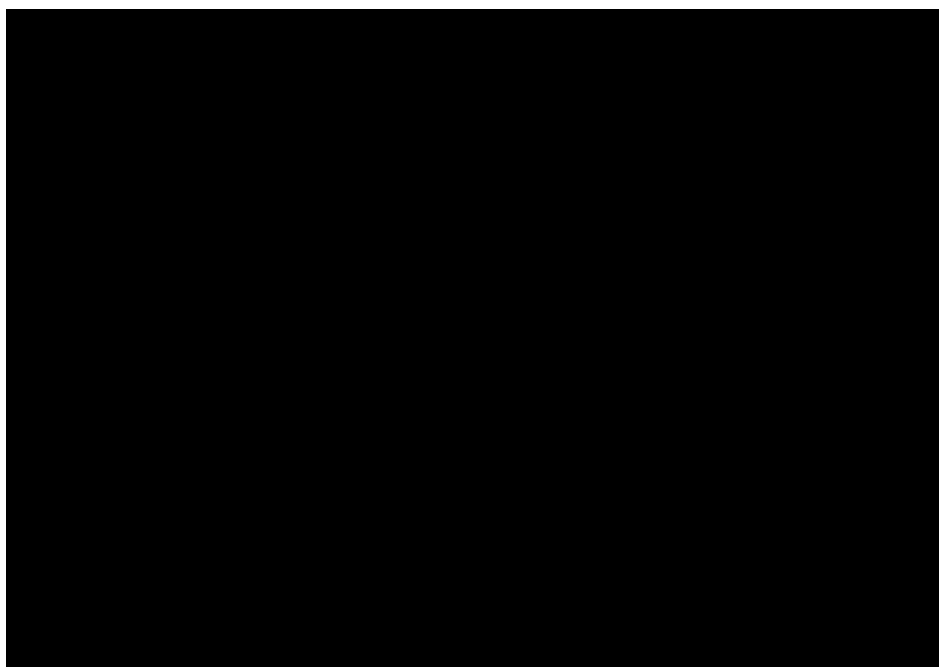
	U201 試験		HER2CLIMB trial
	調整前	調整後	
N or ESS	184	■	160
年齢(歳, mean)	56	■	54
ECOG PS 0 の割合(%)	55.4	■	47.5
治療ライン数(mean)	6.6	■	3.0
ホルモン受容体陽性の割合(%)	54.9	■	61.9
ペルツズマブ治療歴ありの割合(%)	65.8	■	99.4
脳転移ありの割合(%)	13.0	■	44.4

分析対象技術(調整前(T-DXd Unadjusted)及び調整後(T-DXd Adjusted))と HER2CLIMB trial の PFS 生存曲線を図 3-7 に示す。分析対象技術の PFS 中央値は調整前

が 19.38 ヶ月 (95% CI: 14.09~NA)、調整後は [REDACTED] であった (表 3-21)。HER2CLIMB trial の PFS 中央値は 5.64 ヶ月 (95% CI: 4.26~7.34) であった (表 3-21)。

Cox 比例ハザードモデルでの分析結果を表 3-22 に示す。分析対象技術の比較対照技術 (HER2CLIMB trial) に対する PFS の HR は調整なしの比較では [REDACTED]、MAIC により調整した比較では [REDACTED] であり統計的に有意に予後が良好であった。ブートストラップ法による HR は [REDACTED] であった。ブートストラップ法により推定された HR の分布を Appendix 図 9-8 に示す。

図 3-7. PFS 生存曲線 (分析対象技術 vs HER2CLIMB trial)



T-DXd unadjusted, 分析対象技術 (調整前); T-DXd weighted, 分析対象技術 (調整後); Plac+Tras+cap, HER2CLIMB trial.

表 3-21. PFS の要約統計量 (分析対象技術 vs HER2CLIMB trial)

技術名	N or ESS	イベント数	PFS (月, 中央値 [95% CI])
U201 (調整前)	184	70	19.38 [14.09, NA]
U201 (調整後)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
HER2CLIMB	160	96	5.64 [4.26, 7.34]

限界がある。また HER2CLIMB trial では ESS=■ となったように、重みづけた結果サンプルサイズが小さくなってしまふことも限界である。また U201 試験の 2020 年 6 月 8 日時点のカットオフデータでは OS のイベントが評価対象被験者の 35.3%にしか発現しておらず、解析するには不十分であった。比較対照技術のエビデンスの一つである HER2CLIMB trial の成績中には TTD の結果が報告されていなかったため、解析を実施できなかった。

上記のような限界はあるが、分析対象技術は比較対照技術より予後が良好であると示唆された。

3.8 追加的有用性の有無に関する評価

対象集団	T-DM1 による治療歴がある三次治療以降の HER2 陽性進行又は転移乳癌患者
介入	トラスツズマブ デルクステカン
比較対照	トラスツズマブ+ビンレルビン
アウトカム	PFS、TTD
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input checked="" type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	U201 試験と WJOG study、KBCSG study 及び HER2CLILMB trial を MAIC により比較した結果、分析対象技術の比較対照技術に対する PFS 及び TTD の HR はいずれのエビデンスにおいても統計的に有意に予後が良好であったため、追加的有用性ありと判断した

4. 分析方法の詳細

4.1 分析方法

4.1.1 費用対効果の算出方法

(1) 分析モデルの構造

分析対象技術(トラスツズマブ デルクステカン)の費用対効果は、Partitioned survival analysis (Partitioned SA)分析モデル(以下、本分析モデル)によって算出した。NICE Technical Support Documentでも紹介されているように、本分析モデルでは各健康状態に存在する患者割合の経時的な変化を生存曲線の曲線化面積により計算する [57]。本分析モデルではがん領域の費用効果分析で考慮されることの多い健康状態として、「無増悪(治療継続) (以下、Progression-free on treatment)」、「無増悪(治療中断) (以下、Progression-free off treatment)」、「増悪(以下、Progressed)」、及び「死亡(以下、Death)」の 4 つの健康状態を含め、OS、PFS、及び TTD の生存曲線の曲線化面積より各健康状態に存在する患者割合を計算した。

患者は、Progression-free on treatment の健康状態にエントリーし、分析対象技術又は比較対照技術の治療を受ける。Progression-free off treatment、Progressed 又は Death の健康状態に移行した場合は治療を中断する。Progression-free off treatment の患者は Progressed 又は Death にのみ移行、Progressed の患者は Death にのみ移行し、これらの移行過程はいずれも不可逆的とした。

本分析モデルの構造は、NICE によるトラスツズマブ デルクステカンの費用対効果評価のために第一三共株式会社が提出した分析モデルに基づくものである。本分析モデルの構造を図 4-1、図 4-2 に示す。

図 4-1. 分析モデルの構造

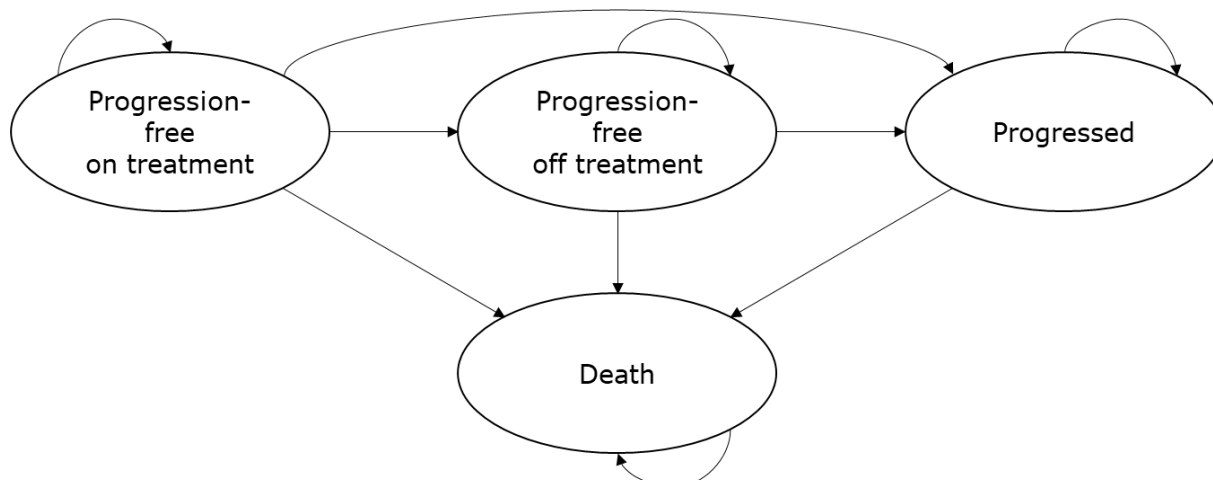
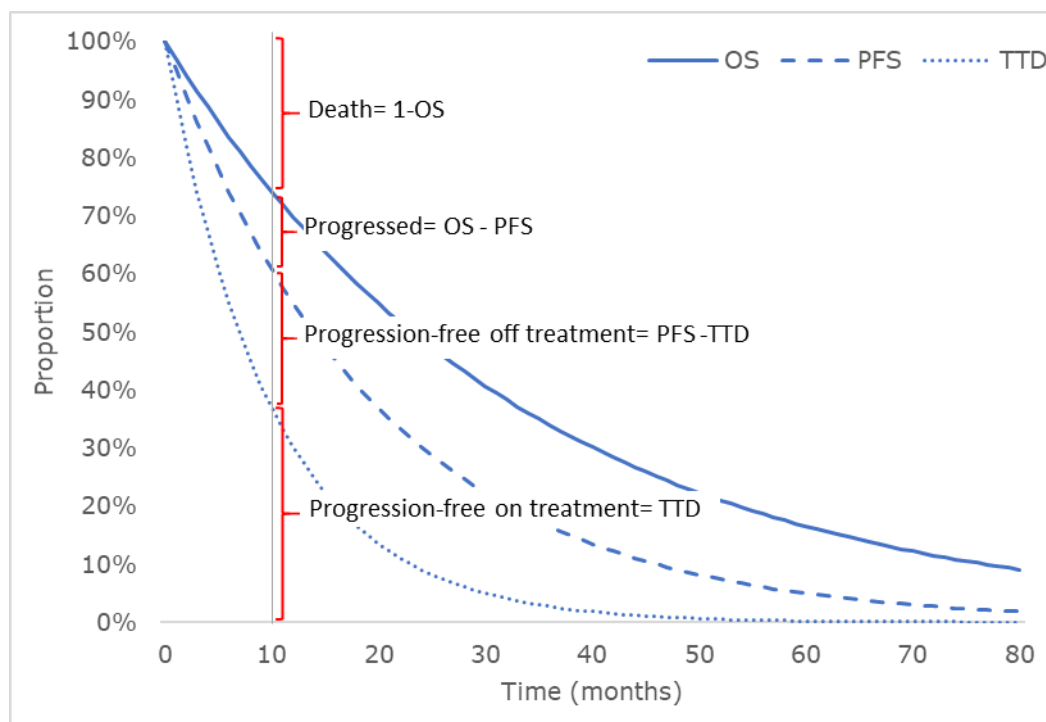


図 4-2. 各健康状態の患者割合



Progression-free on treatment の健康状態では、治療による AE の発現を考慮し、発現割合に基づき治療費用を計算した。U201 試験の 2019 年 3 月 21 日カットオフのデータにおいて Grade 3 以上で、かつ 5%以上の患者に発現した AE 及び分析対象技術又は比較対照技術において臨床的に関心のある AE を治療費用計算の対象とした。好中球減少、貧血、悪心、倦怠感、呼吸困難、発熱性好中球減少症、血小板減少症、ILD/肺臓炎、駆出率低下、肺炎、嘔吐、及び手足症候群を本分析モデルにおける AE として選定した(詳細を 4.2.1 節に記載する)。

Progressed の健康状態では、患者は四次治療又は緩和ケアを受けるとし、その実施割合は乳癌治療を専門とする医師 ■ 名を対象に行った調査から得た(四次治療へ移行, ■; 緩和ケアへ移行, ■)(詳細を 4.2.3 節に記載する)。四次治療は、分析対象技術、比較対照技術のいずれにおいても、WJOG study 及び KBCSG study で T-DM1 治療後の治療レジメンとして最も処方されていたラパチニブ+カペシタビンを設定した。また患者が Death の健康状態に移行する場合には、Death の健康状態前 3 ヶ月間の治療費用を終末期費用として考慮した。

分析開始年齢は U201 試験の日本人対象集団の平均年齢(57.5 歳)とし、1 週間のサイクルで生涯における費用対効果評価を行った。本分析では半サイクル補正を実施した。

(2) 主な分析条件と臨床エビデンス

分析対象技術のエビデンスである U201 試験の 2020 年 6 月 8 日カットオフの OS データではイベントの発現割合が対象集団の 35.3%であり、被験者の追跡が不十分であると考えたため、

追跡期間中央値である 20.5 ヶ月以上の追跡期間が存在する被験者についてはイベント(死亡)発生有無に関わらずすべて最終観察時点で打ち切り(20.5 ヶ月打ち切り)としたデータを用いた分析を基本分析とした(生存曲線の推定詳細を 4.1.1 節(3)A)に記載する)。シナリオ分析として打ち切りなし(全期間)のデータによる分析を実施した。

比較対照技術はトラスツズマブ+ビノレルビンであり、エビデンスは 3.5 節で述べた WJOG study、KBCSG study 及び HER2CLIMB trial の 3 研究・試験の成績とした。このうち国内研究であり、かつ対象被験者数の多い WJOG study の成績を基本分析のエビデンスとして取り扱った。KBCSG study、HER2CLIMB trial の成績についてはシナリオ分析のエビデンスとして取り扱った。

さらにシナリオ分析として、ラパチニブ+カペシタビンを比較対照技術とした分析を実施した。ただし、WJOG study のラパチニブ+カペシタビンを含むすべてのレジメンを対象に追加的有用性を評価しているため、このとき、臨床エビデンスには基本分析の場合と同じ値を使用し、比較対照技術の薬剤費のみを変更した。

主な分析条件を表 4-1 に要約して示す。

表 4-1. 主な分析条件

分析	分析対象技術			比較対照技術			四次治療 レジメン
	臨床エビデンス			レジメン	臨床エビデンス		
	試験	OS	PFS、 TTD		試験	OS、PFS、 TTD	
基本 分析	U201 試験 (2020 年 6 月 8 日カ ットオフ)	20.5 ヶ月 打ち切り	全期間	トラスツズマブ +ビノレルビン	WJOG study	全期間	ラパチニブ+ カペシタビン
シナリオ 分析 1		全期間	全期間	トラスツズマブ +ビノレルビン	WJOG study	全期間	ラパチニブ+ カペシタビン
シナリオ 分析 2-1		20.5 ヶ月 打ち切り	全期間	トラスツズマブ +ビノレルビン	KBCSG study	全期間	ラパチニブ+ カペシタビン
シナリオ 分析 2-2		20.5 ヶ月 打ち切り	全期間	トラスツズマブ +ビノレルビン	HER2CLIMB trial	全期間 (TTD の報 告なし)	ラパチニブ+ カペシタビン
シナリオ 分析 3		20.5 ヶ月 打ち切り	全期間	ラパチニブ+ カペシタビン	WJOG study	全期間	トラスツズマブ +ビノレルビン

(3) 生存曲線の推定

A) 分析対象技術

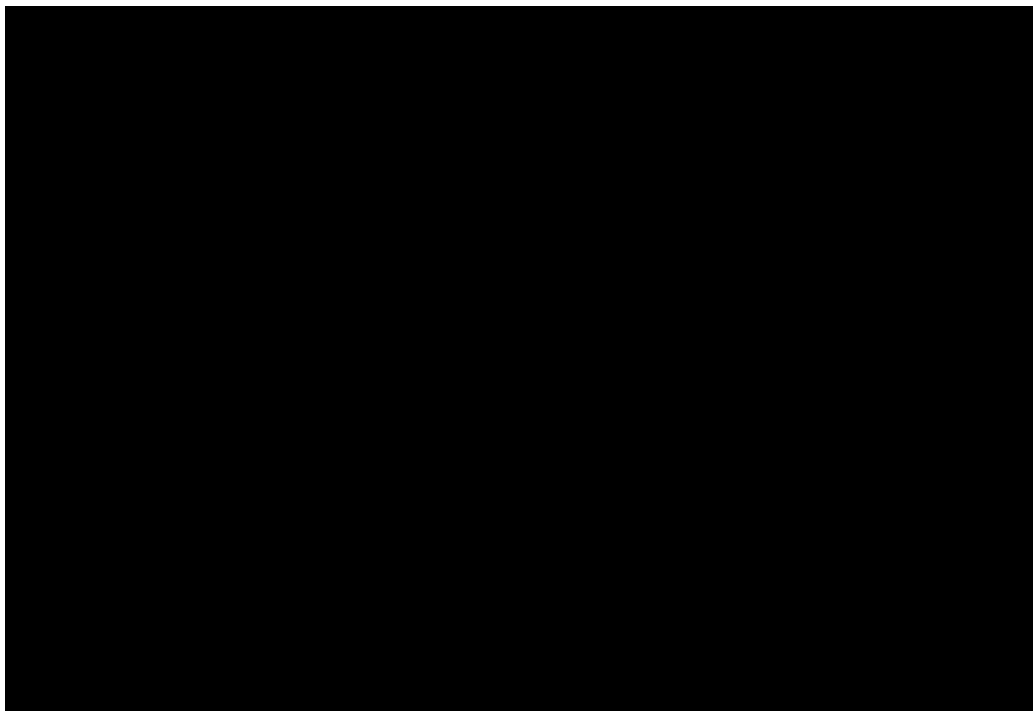
分析対象技術における生存曲線は、3.5 節で述べたように U201 試験の成績をエビデンスとし、PFS、及び TTD については試験データにパラメトリックな確率分布を用いた統計モデルをあてはめて、その統計モデルで長期生存曲線をそれぞれ推定した。OS については U201 試験の 2020 年 6 月 8 日カットオフのデータでは長期のパラメトリックな推定にはデータが不十分と考えた。そこで以下の手順で分析対象技術の長期 OS 生存曲線を推定した。

- ① U201 試験と被験者背景が近い集団を対象とし、分析対象技術と類似した作用機序の薬剤による試験の OS のカプランマイヤー法による生存曲線を数値化して疑似データセットを作成し、そのデータにパラメトリックな確率分布を用いた統計モデルをあてはめる。
- ② ①で作成した疑似データセットと U201 試験の OS データを用い、分析対象技術と類似した作用機序の薬剤に対する分析対象技術の HR を推定する。
- ③ ①の統計モデルに②で推定した HR を用いて変換した統計モデルで得られた生存曲線を、分析対象技術の長期 OS 生存曲線とみなす。

U201 試験の OS、PFS、及び TTD の生存曲線を図 4-3 に示す。またカプランマイヤー法による経時的な生存率及び at risk 数を Appendix 表 9-1~9-3 に示す。

PFS、及び TTD についても試験データにパラメトリックな確率分布を用いた統計モデルをあてはめることで試験期間を超えた長期生存曲線をそれぞれ推定した [58]。基本分析に用いたすべての統計モデルの結果を Appendix 表 9-4~9-9 に示す。

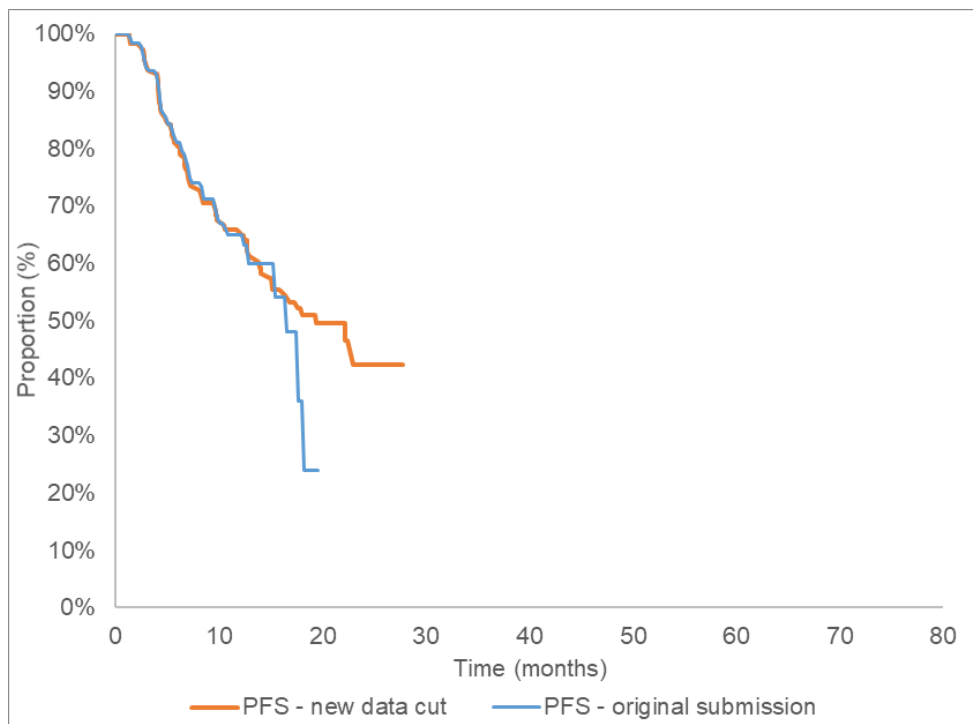
図 4-3. U201 試験の OS、PFS、及び TTD の生存曲線



a) OS

U201 試験の 2020 年 6 月 8 日カットオフのデータにおける OS は中央値に達したばかりであり、対象集団の 35.3% (65/184) がイベントを発現した。また追跡期間中央値である 20.5 ヶ月以降に多くの打ち切りが発生しており、U201 試験の 2020 年 6 月 8 日カットオフのデータを用いた長期 OS 生存曲線の推定は不確実性が高いと考えた。2019 年 8 月 1 日カットオフの PFS データ(original submission)と 2020 年 6 月 8 日カットオフ(new data cut)の PFS データでは生存曲線の概形が大きく異なっていたため(図 4-4)、OS についても長期の追跡データが得られると生存曲線の概形が 2020 年 6 月 8 日カットオフのデータによるものとは異なることが予想された。

図 4-4. 異なるデータカットオフ時点の PFS データにより描出した生存曲線



new data cut, 2020 年 6 月 8 日カットオフ; original submission, 2019 年 8 月 1 日カットオフ.

これらの理由により、分析対象技術の長期 OS 生存曲線については、U201 試験より追跡期間の長い試験のデータにパラメトリックな確率分布を用いた統計モデルをあてはめ、その統計モデルに分析対象技術との HR を用いて変換した統計モデルで推定した。また追跡 20.5 ヶ月以降は打ち切りが多く発生していることから、ここでは、費用効果分析の基本分析に 20.5 ヶ月までの OS (20.5 ヶ月以上の追跡期間が存在する被験者についてはイベント(死亡)発生有無に関わらずすべて最終観察時点で打ち切りと扱う) から推定した HR を用いた。またシナリオ分析として、打ち切りなし(全期間)の OS データから推定した HR を用いた分析を実施した。なお、PFS、及び TTD は長期生存曲線の推定を行うのに十分な追跡期間のデータがあると判断したため、U201 試験のこれらのデータにパラメトリックな確率分布を用いた統計モデルをあてはめ、その統計モデルでそれぞれ推定した。

分析対象技術の長期 OS 生存曲線の推定を行うために用いる U201 試験より追跡期間の長い試験のデータの候補には、UK で開催された医療経済専門家 4 名、臨床専門家 4 名からなるアドバイザリー会議での意見により、抗 HER2 薬である T-DM1 の試験 (TH3RESA (三次治療)、EMILIA (二次治療)) 及びトラスツズマブ + ペルツズマブ治療の試験 (CLEOPATRA (一次治療)) のそれぞれの試験データが挙げられた。これらの試験は長期 OS 生存曲線の推定をするた

めに十分な追跡期間のデータを有していた。また治療ライン数も U201 試験と類似している方が治療効果も類似するとの上記アドバイザリー会議での意見から、三次治療患者を対象とした抗 HER2 薬 (T-DM1) の試験であり、かつ U201 試験より追跡期間が長いことを本国における分析対象技術の長期 OS 生存曲線を推定するために用いる試験データの採用基準とした。この採用基準を満たす試験データの候補として、TH3RESA 試験、WJOG study 及び KBCSG study の OS データが挙げられたが、追跡期間がより長い TH3RESA 試験の OS データを採用した (追跡期間中央値: TH3RESA, 30.5 ヶ月; WJOG study, 16.3 ヶ月; KBCSG study, 15.54 ヶ月)。T-DM1 は日本の乳癌診療ガイドラインにおいて HER2 陽性の転移・再発乳癌患者の二次治療及び三次治療として推奨されている薬剤である。なお TH3RESA 試験の成績は NICE における T-DM1 の費用対効果評価の際に提出されたエビデンスでもある。TH3RESA 試験の概要と被験者背景をそれぞれ、表 4-2、4-3 に示す。

表 4-2. TH3RESA 試験 概要 [59]

試験デザイン	Phase III、多施設、国際共同、2 群間 RCT
対象集団	HER2 陽性の転移・切除不能な進行・再発乳癌患者であり、2 レジメン以上の抗 HER2 薬治療歴のある患者
盲検化法	オープンラベル
無作為化法	2:1 無作為割付
研究期間	26 ヶ月
介入と比較対照	T-DM1 3.6 mg/kg (3 週に 1 回): n=404 医師選択治療: n=198
主要評価項目	PFS、OS
副次評価項目	ORR、1 年生存率、痛み症状増悪までの期間 (EORTC QLQ-C30)、EQ-5D、安全性

EQ-5D, EuroQol 5 Dimension.

表 4-3. TH3RESA 試験 被験者背景 [59]

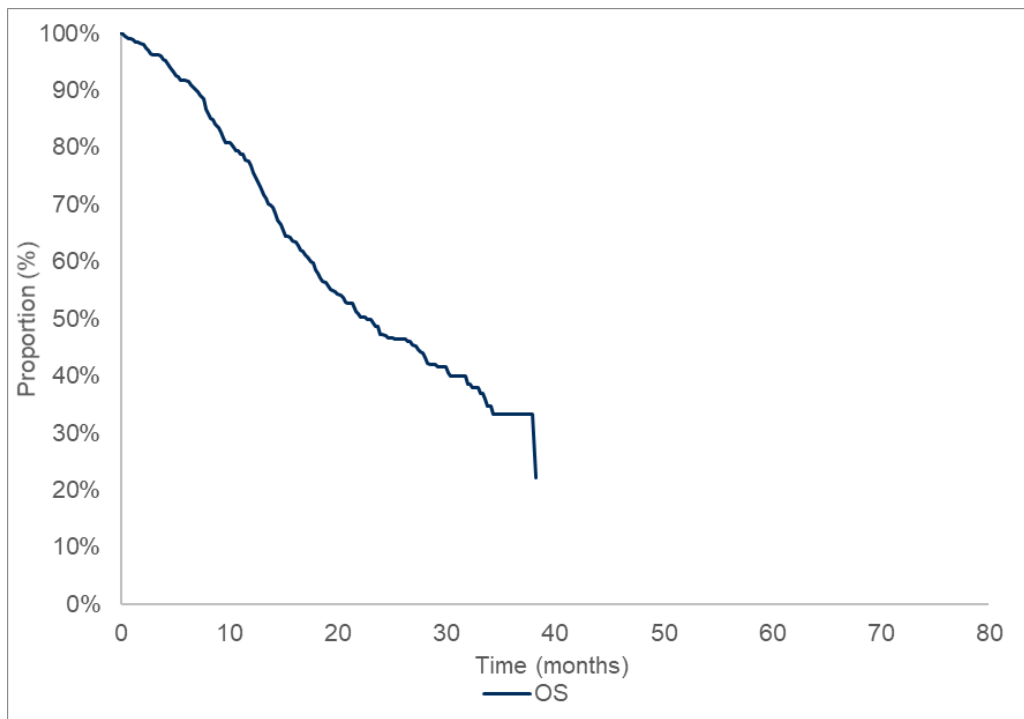
	T-DM1 群	医師選択治療群
N	404	198
年齢(歳)		
<65	85.4	82.8
65-74	11.4	14.1
≥75	3.2	3.0
ホルモン受容体陽性	51.5	52.0

ECOG PS		
0	44.8	41.4
1	49.8	51.0
2	5.5	7.6
内臓併発あり	74.8	75.8
T-DM1 投与前治療ライン数		
≤3	32.6	39.4
4-5	37.1	32.8
>5	30.3	27.8
脳転移あり	9.9	13.6

※ 特に記載のない限り患者割合(%)で表記

本分析では TH3RESA 試験 T-DM1 群の OS の Kaplan-Meier 法による生存曲線を数値化して疑似データセットを作成し、そのデータにパラメトリックな確率分布を用いた統計モデルをあてはめ、その統計モデルに分析対象技術との HR を用いて変換した統計モデルで、分析対象技術の長期 OS 生存曲線を推定した。TH3RESA 試験の T-DM1 群における OS の生存曲線を図 4-5 に示す。

図 4-5. TH3RESA 試験の T-DM1 群における OS 生存曲線



長期生存曲線を推定する統計モデルにおける、生存曲線を描出するための確率分布として指数分布、ワイブル分布、対数正規分布、対数ロジスティック分布、一般化ガンマ分布、及びゴンペルツ分布をそれぞれ選択した場合の、統計モデルの試験データへのあてはまりの良さを、あてはまりの指標として赤池情報量規準(AIC)及びベイズ情報量規準(BIC)を用いて評価し、加えて、視覚的な生存曲線概形との重なり具合、及び臨床的知見から、生存曲線を描出するための確率分布を決定した [58]。TH3RESA 試験の OS データに、各確率分布を選択して統計モデルをあてはめた場合の AIC、及び BIC の値を表 4-4 に示す。

表 4-4. TH3RESA 試験 T-DM1 群の OS データに対する統計モデルのあてはまり

統計モデルで選択する確率分布	AIC	BIC
指数分布	939.05	943.05
ワイブル分布	921.90	929.90
対数正規分布	935.65	943.65
対数ロジスティック分布	917.34	925.35
ゴンペルツ分布	932.01	940.01
一般化ガンマ分布	922.01	934.01

U201 試験の IPD と TH3RESA 試験の文献記載の T-DM1 群のカプランマイヤー法による生存曲線を数値化して作成して得られた疑似データセットのデータから、分析対象技術の T-DM1 に対する HR を Cox 比例ハザードモデルにより推定した。基本分析には U201 試験における 20.5 ヶ月以上の追跡期間が存在する被験者についてはイベント(死亡)発生有無に関わらずすべて最終観察時点で打ち切りとした OS データにより推定した HR を用いた。一方、シナリオ分析には U201 試験における全期間(打ち切りなし)の OS データにより推定した HR を用いた。これらの HR を表 4-5 に示す。

表 4-5. 分析対象技術の TH3RESA 試験(T-DM1)に対する OS の HR

推定に用いた U201 試験の OS データ	分析対象技術の TH3RESA 試験(T-DM1)に対する OS の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
20.5 ヶ月打ち切り	■	■	■
打ち切りなし	■	■	■

分析対象技術の長期 OS 生存曲線を推定するにあたり、TH3RESA 試験 T-DM1 群の OS データにパラメトリックな確率分布を用いた統計モデルをあてはめて、T-DM1 群の長期生存曲線を

推定した。次に推定した統計モデルに分析対象技術との HR を用いて変換した統計モデルで長期 OS 生存曲線を描出し、視覚的に概形の重なり具合を確認した。

T-DM1 群での長期 OS 生存曲線を推定するための統計モデルの AIC 及び BIC がともに最も小さい分布は対数ロジスティック分布であったが、本分析の助言を依頼した医学専門家と OS データのプロットと各統計モデルから描出する生存曲線の概形との重なり具合を視覚的に確認した結果、図 4-6 のとおり、対数ロジスティック分布曲線では外挿した時間範囲での生存割合が高く、臨床的に妥当ではないと判断した。AIC 及び BIC の値が対数ロジスティック分布の次に良いワイブル分布と一般化ガンマ分布が臨床的に妥当であると判断した。

さらに、ワイブル分布及び一般化ガンマ分布を選択した統計モデルに、TH3RESA 試験 T-DM1 群に対する分析対象技術の HR を用いて変換した統計モデルで推定した長期 OS 生存曲線と、TH3RESA 試験 T-DM1 群の生存曲線を描出した結果を図 4-7 (ワイブル分布、20.5 カ月打ち切り)、図 4-8 (一般化ガンマ分布、20.5 カ月打ち切り)、図 4-9 (ワイブル分布、打ち切りなし)、及び図 4-10 (一般化ガンマ分布、打ち切りなし)に示す。これらの結果、本分析の助言を依頼した医学専門家の意見を踏まえ、長期 OS 生存曲線を推定するための統計モデルにおける確率分布は基本分析、シナリオ分析 1 とともに一般化ガンマ分布が妥当であると判断した。

図 4-6. TH3RESA 試験 T-DM1 群での OS 生存曲線と各確率分布を選択した統計モデルで描出した長期 OS 生存曲線

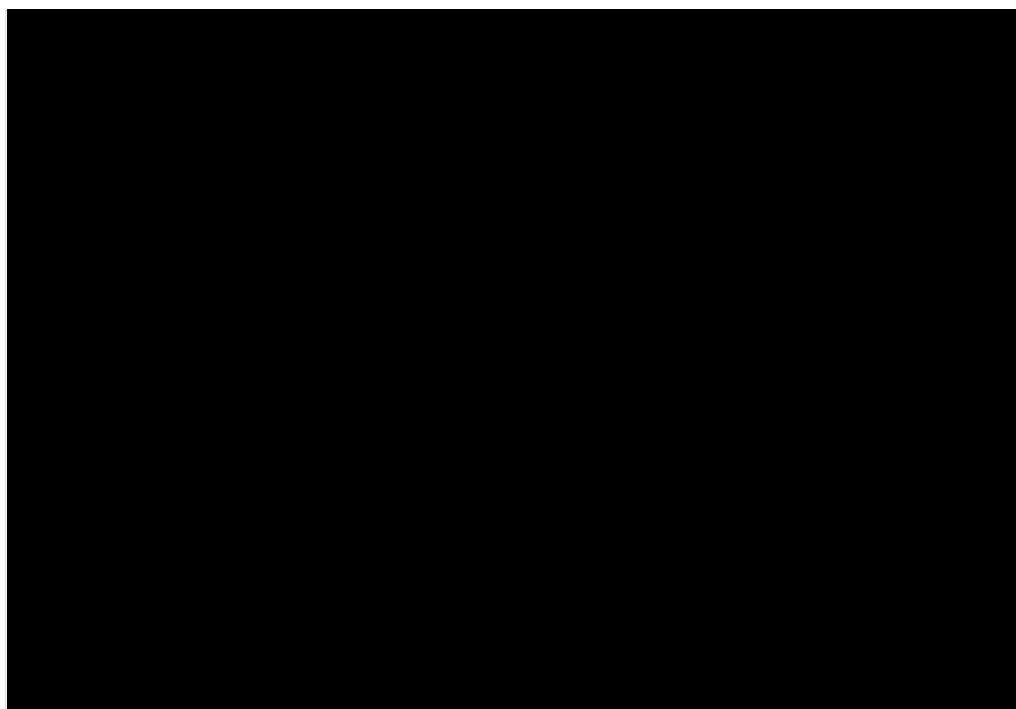


図 4-7. 統計モデルにおける確率分布にワイブル分布を選択した時のトラスツズマブ デルクステカン(T-DXd)群の長期 OS 生存曲線(20.5 ヲ月打ち切り)と TH3RESA 試験 T-DM1 群の OS 生存曲線

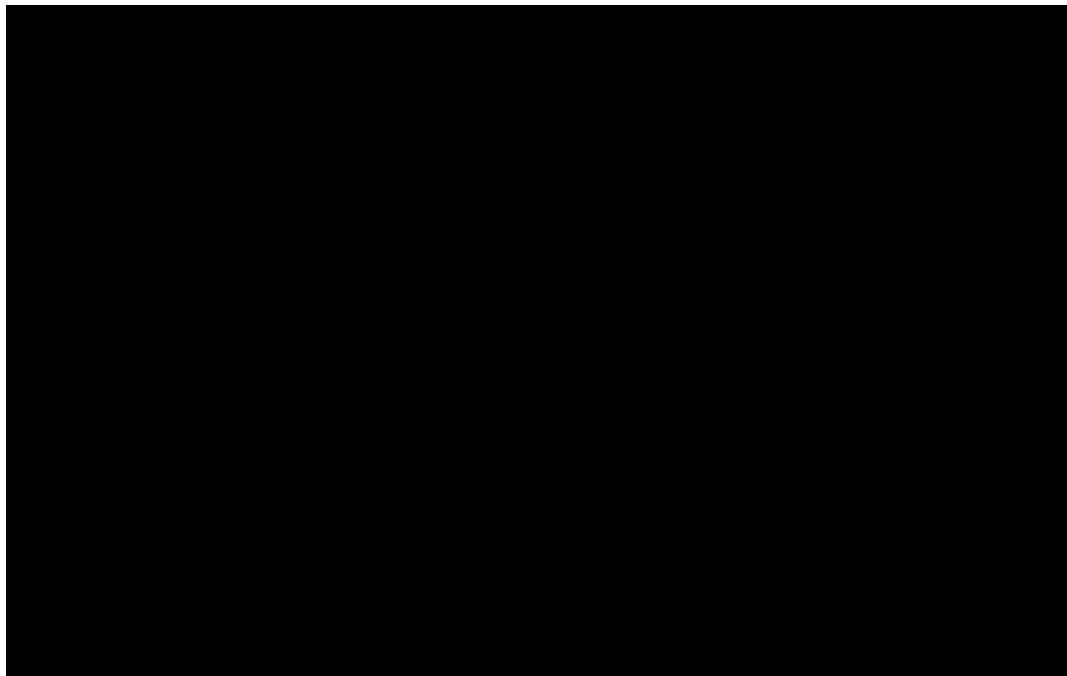


図 4-8. 統計モデルにおける確率分布に一般化ガンマ分布を選択した時のトラスツズマブ デルクステカン(T-DXd)群の長期 OS 生存曲線(20.5 ヲ月打ち切り)と TH3RESA 試験 T-DM1 群の生存曲線

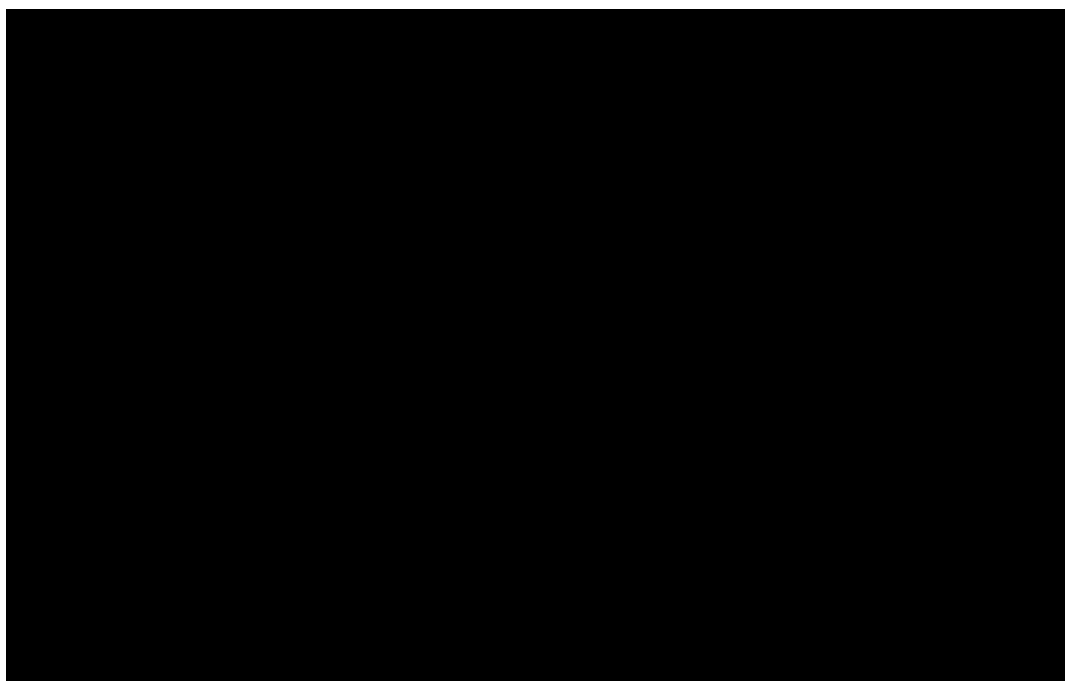


図 4-9. 統計モデルにおける確率分布にワイブル分布を選択した時のトラスツズマブ デルクステカン(T-DXd)群長期 OS 生存曲線(打ち切りなし)と TH3RESA 試験 T-DM1 群の OS 生存曲線

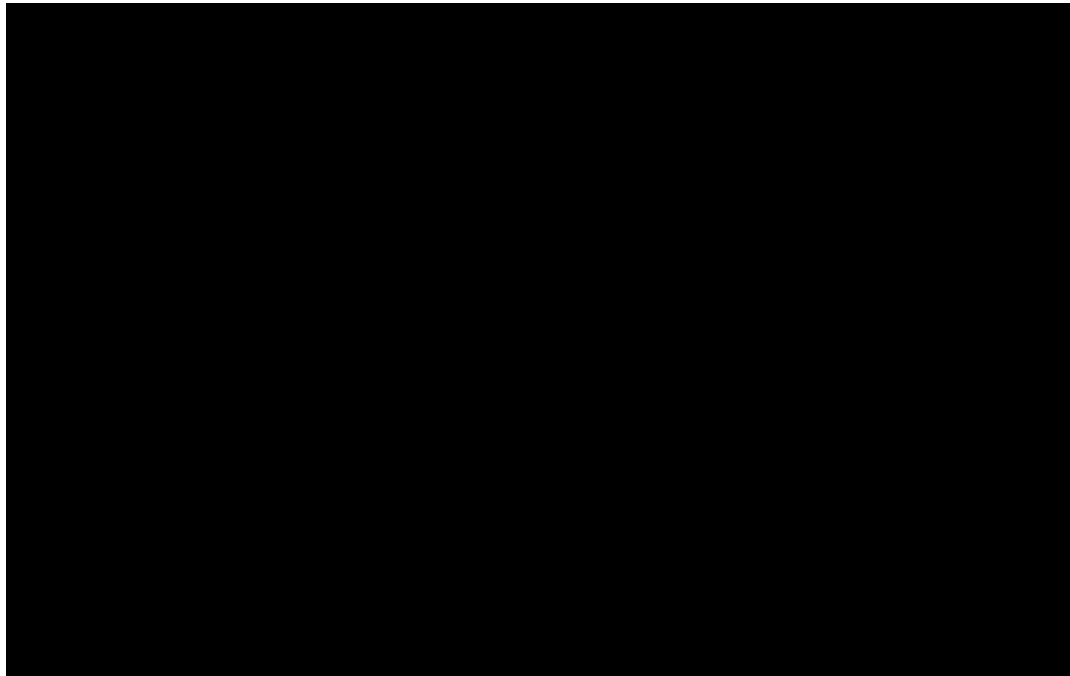
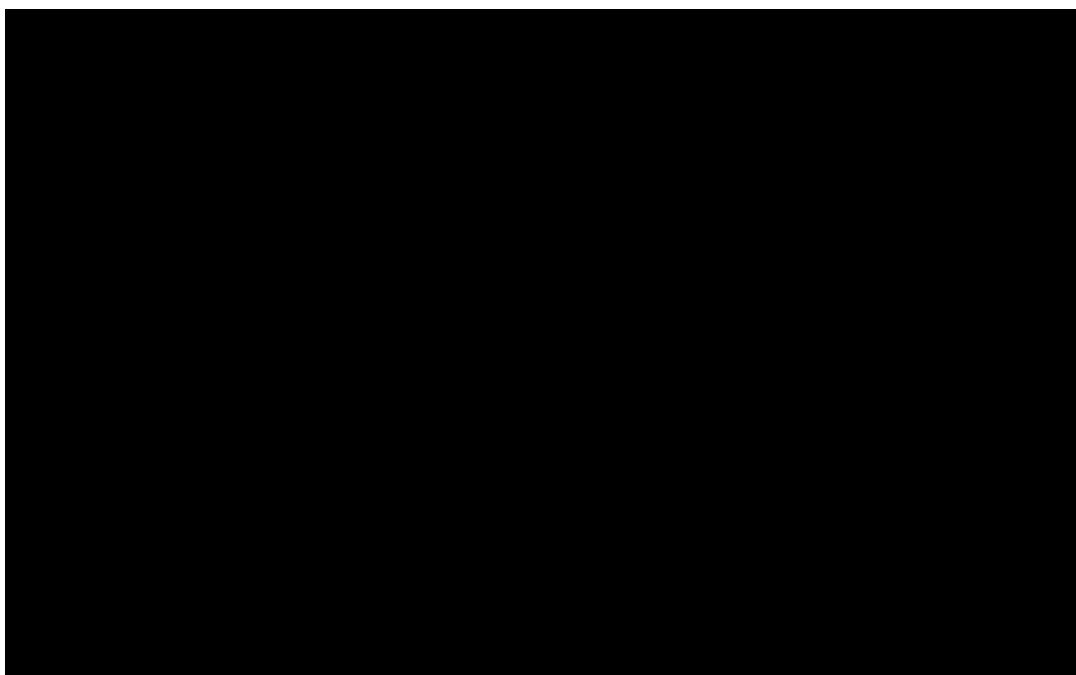


図 4-10. 統計モデルにおける確率分布に一般化ガンマ分布を選択した時のトラスツズマブ デルクステカン(T-DXd)群長期 OS 生存曲線(打ち切りなし)と TH3RESA 試験 T-DM1 群の OS 生存曲線



b) PFS

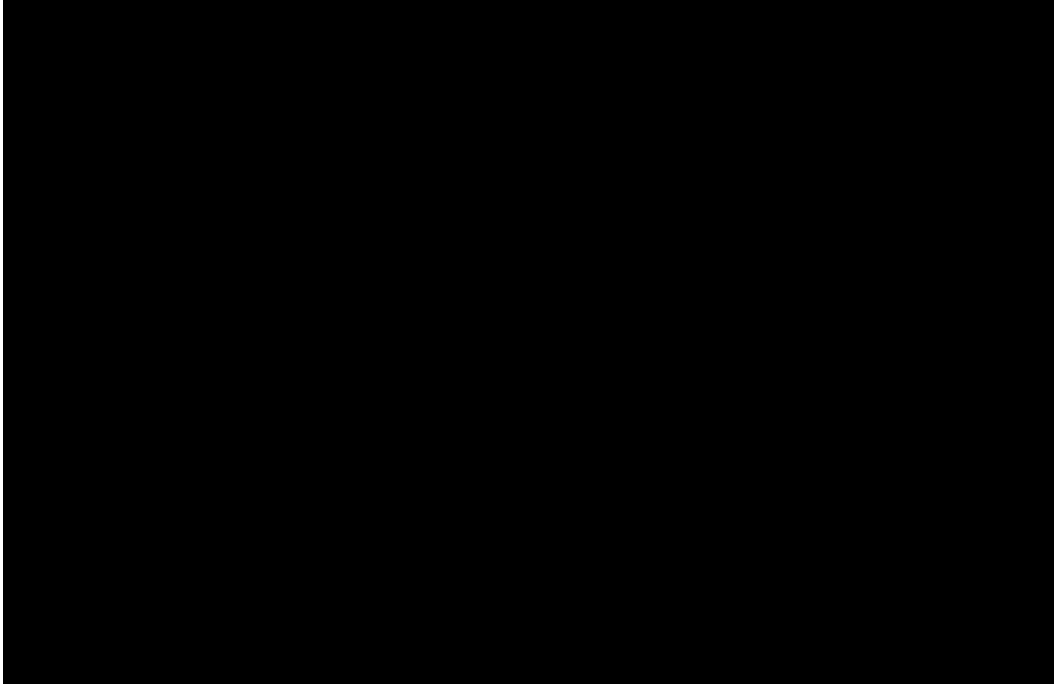
分析対象技術の PFS 中央値は 19.4 ヶ月であった。各確率分布を選択して統計モデルを U201 試験データにあてはめた場合の AIC、及び BIC の値を表 4-6 に示す。

表 4-6. 分析対象技術の PFS データに対する統計モデルのあてはまり

統計モデルで選択する確率分布	AIC	BIC
指数分布	349.21	352.43
ワイブル分布	347.39	353.82
対数正規分布	336.52	342.95
対数ロジスティック分布	341.91	348.34
ゴンペルツ分布	351.15	357.58
一般化ガンマ分布	341.91	348.34

長期 OS 生存曲線を推定するための統計モデル選択と同様に、PFS についても各確率分布を選択して U201 試験データに統計モデルをあてはめた場合の AIC 及び BIC の値と描出した長期 PFS 生存曲線を本分析の助言を依頼した医学専門家が確認した。その結果、AIC 及び BIC が最も小さい値である対数正規分布が臨床的にも妥当と判断されたため、基本分析の統計モデルにおける確率分布に採用した(図 4-11)。

図 4-11. 分析対象技術の PFS 生存曲線と各確率分布を選択した統計モデルで描出した長期 PFS 生存曲線



c) TTD

分析対象技術の TTD 中央値は [redacted] カ月であった。各確率分布を選択して統計モデルを U201 試験データにあてはめた場合の AIC、及び BIC の値を表 4-7 に示す。

表 4-7. 分析対象技術の PFS データに対する統計モデルのあてはまり

統計モデルで選択する 確率分布	AIC	BIC
指数分布	505.98	509.19
ワイブル分布	496.27	502.70
対数正規分布	488.28	494.71
対数ロジスティック分布	490.32	496.75
ゴンペルツ分布	503.86	510.29
一般化ガンマ分布	490.32	496.75

各確率分布を選択して U201 試験データに統計モデルをあてはめて、描出した長期 TTD 生存曲線を見て、その傾向から 2 つのグループに分かれると考えた。1 つは対数正規分布、対数ロジスティック分布、一般化ガンマ分布、指数分布のグループであり、治療開始から 5 年後も治療継

続いている患者がいる推定となっている。もう 1 つはゴンペルツ分布とワイブル分布のグループであり、5 年後にはすべての患者が治療中断している。この点について本分析の助言を依頼した医学専門家と協議した結果、5 年以上治療を継続する患者は一定割合いると考えられるが、どちらのグループがより集団の代表性があるかは判断しかねるという UK で開催されたアドバイザリー会議による意見と同意見であった。そこで 5 年後も治療継続している患者がいるが、その割合が最も低い指数分布が 2 つのグループの中間的な分布であると考え、基本分析の統計モデルにおける確率分布として採用した。

B) 比較対照技術

比較対照技術の長期の PFS、TTD の生存曲線は、分析対象技術の長期の PFS、TTD の生存曲線を推定する統計モデルに 3.7 節で示した MAIC による HR を用いて変換した統計モデルで推定した。OS は文献記載のカプランマイヤー法による生存曲線から疑似データセットを作成し、そのデータにパラメトリックな確率分布を用いた統計モデルをあてはめて、その統計モデルで長期 OS 生存曲線を推定した。

a) OS

比較対照技術の OS データについて、各時点で生存している被験者数 (number at risk) のデータが得られた WJOG study、及び KBCSG study はその成績を用いた。HER2CLIMB trial の OS データは文献に掲載されている OS のカプランマイヤー法による生存曲線を OCR により読み取り、Get Data Graph Digitizer により数値化し、Guyot2012 の方法にならって OS の疑似データセットを作成することで得た [54]。これらの number at risk のデータ、及び疑似データセットから得たデータにパラメトリックな確率分布を用いた統計モデルをあてはめて、その統計モデルで長期 OS 生存曲線を推定した。

i) WJOG study

WJOG study の OS 中央値は カ月であった。各確率分布を選択して統計モデルをあてはめた場合の AIC、及び BIC の値を表 4-8 に示す。

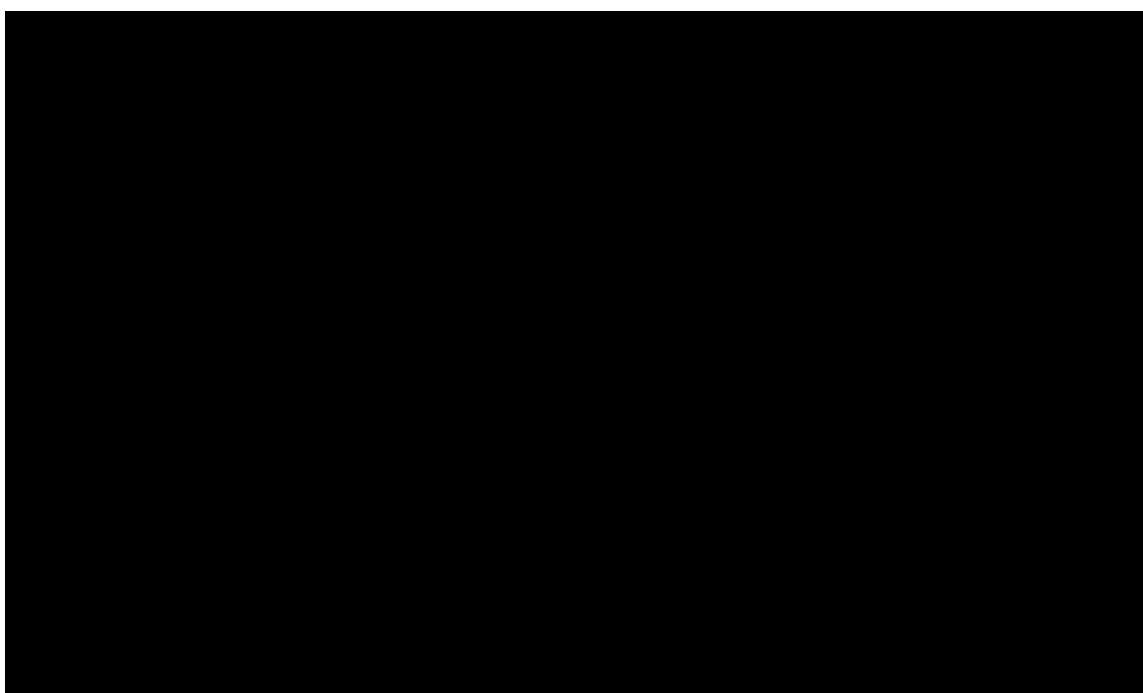
表 4-8. WJOG study の OS データに対する統計モデルのあてはまり

統計モデルで選択する 確率分布	AIC	BIC
指数分布	1093.53	1096.95
ワイブル分布	1081.78	1088.62
対数正規分布	1078.28	1085.12

対数ロジスティック分布	1075.37	1082.21
ゴンペルツ分布	1091.36	1098.20
一般化ガンマ分布	1078.76	1089.02

本分析の助言を依頼した医学専門家の意見も踏まえた上で、AIC 及び BIC が最も小さい値である対数ロジスティック分布を基本分析の統計モデルにおける確率分布に採用した。各確率分布を選択した統計モデルで長期 OS 生存曲線を描出した結果を図 4-12 に示す。

図 4-12. WJOG study の OS 生存曲線と各確率分布を選択した統計モデルで描出した長期 OS 生存曲線



ii) KBCSG study

KBCSG study の OS 中央値は █████ カ月であった。各確率分布を選択して統計モデルをあてはめた場合の AIC、及び BIC の値を表 4-9 に示す。

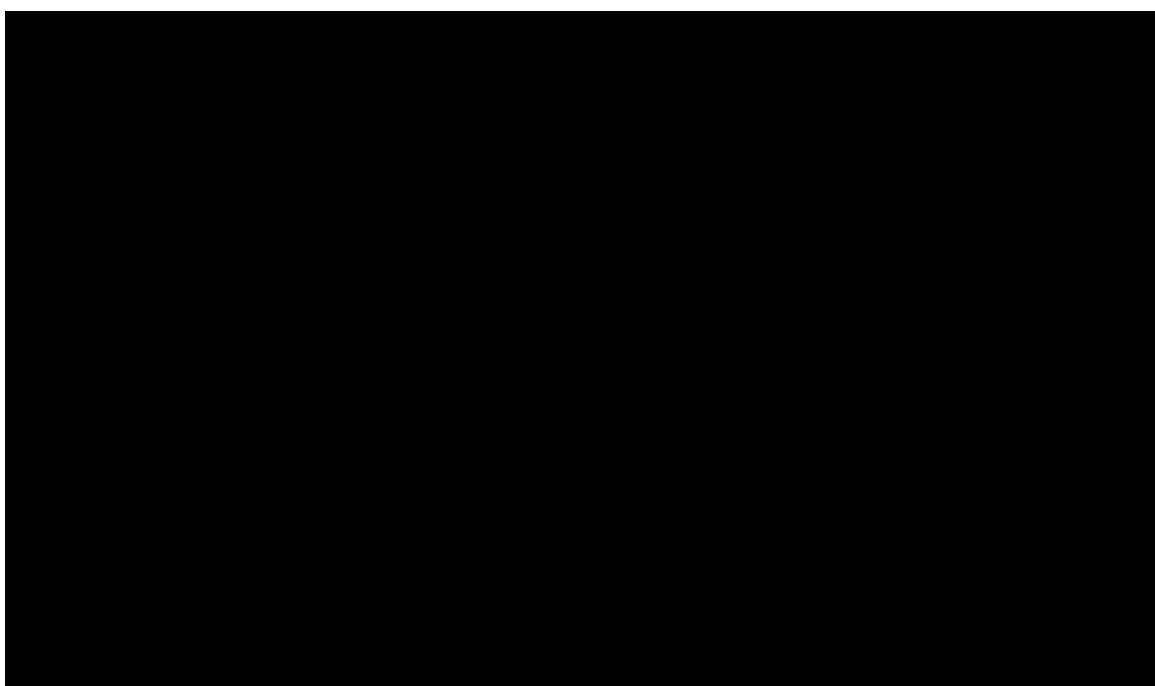
表 4-9. KBCSG study の OS データに対する統計モデルのあてはまり

統計モデルで選択する 確率分布	AIC	BIC
指数分布	276.89	279.11
ワイブル分布	274.82	279.26

対数正規分布	274.37	278.81
対数ロジスティック分布	274.62	279.06
ゴンペルツ分布	276.43	280.86
一般化ガンマ分布	276.20	282.86

医学専門家の意見も踏まえた上で、AIC 及び BIC が最も小さい値である対数正規分布をシナリオ分析 2-1 の統計モデルにおける確率分布に採用した。各確率分布を選択した統計モデルで長期 OS 生存曲線を描出した結果を図 4-13 に示す。

図 4-13. KBCSG study OS 生存曲線と各確率分布を選択した統計モデルで描出した長期 OS 生存曲線



iii) HER2CLIMB trial

HER2CLIMB trial の OS 中央値は 17.3 カ月であった。各確率分布を選択して統計モデルをあてはめた場合の AIC、及び BIC の値を表 4-10 に示す。

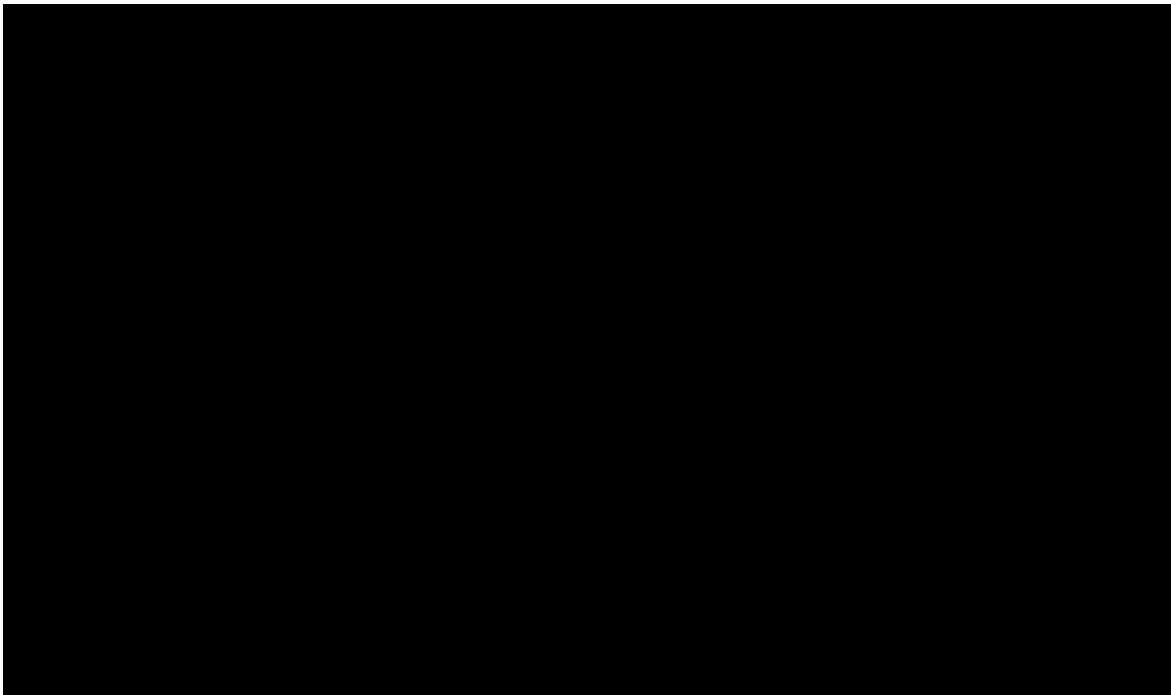
表 4-10. HER2CLIMB trial の OS データに対する統計モデルのあてはまり

統計モデルで選択する 確率分布	AIC	BIC
指数分布	732.51	735.82

ワイブル分布	713.34	719.96
対数正規分布	716.36	722.98
対数ロジスティック分布	711.90	718.52
ゴンペルツ分布	722.22	728.84
一般化ガンマ分布	714.35	724.28

AIC 及び BIC が最も小さい値である対数ロジスティック分布をシナリオ分析 2-2 の統計モデルにおける確率分布に採用した。各確率分布を選択した統計モデルで長期 OS 生存曲線を描出した結果を図 4-14 に示す。

図 4-14. HER2CLIMB trial OS 生存曲線と各確率分布を選択した統計モデルで描出した長期 OS 生存曲線



b) PFS

比較対照技術の長期の PFS の生存曲線は、分析対象技術の長期の PFS の生存曲線を推定する統計モデルに 3.7 節で示した MAIC による HR を用いて変換した統計モデルで推定した。表 4-11 に各研究・試験について MAIC で推定した HR を示す。

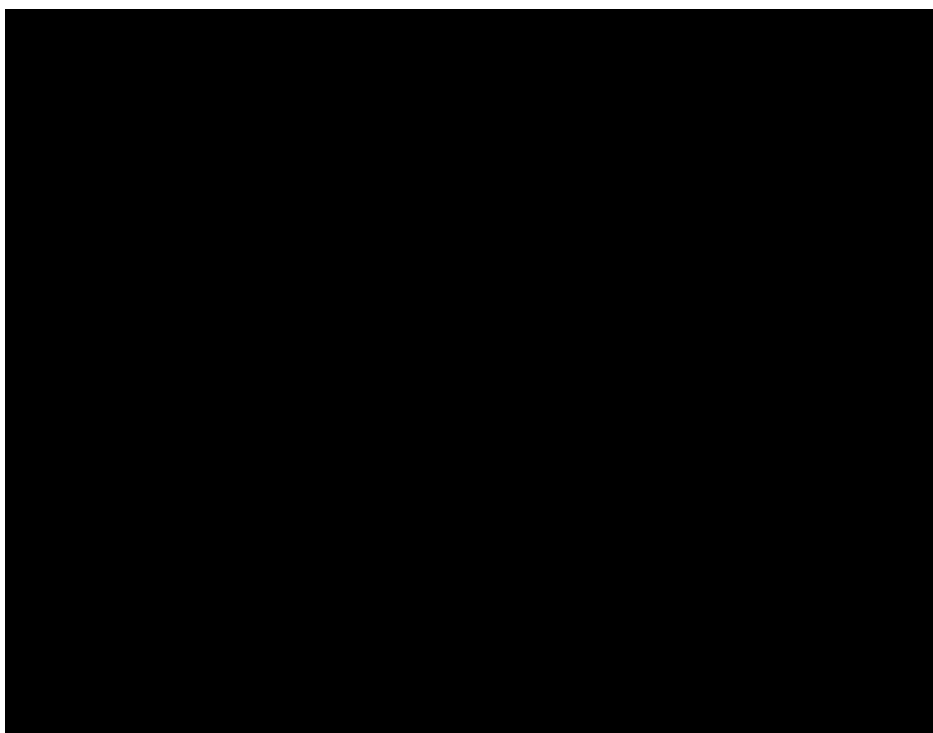
表 4-11. 各研究・試験について MAIC により推定した PFS の HR

研究・試験名	分析対象技術の比較対照技術に対す	HR の 95% CI
--------	------------------	-------------

	る PFS の HR	下限	上限
WJOG study	■	■	■
KBCSG study	■	■	■
HER2CLIMB trial	■	■	■

図 4-15 にトラスツズマブ デルクステカン(T-DXd)群の統計モデルに比較対照技術との HR を用いて変換した統計モデルで推定した比較対照技術の長期 PFS 生存曲線を示す。分析対象技術の長期の PFS の生存曲線を推定するための統計モデルにおける確率分布は、基本分析で用いる対数正規分布とし、これに表 4-11 の MAIC で推定した HR を用いて変換した統計モデルで推定した。

図 4-15. 比較対照技術の長期 PFS 生存曲線



*T-DXd, トラスツズマブ デルクステカン群.

c) TTD

比較対照技術の長期の TTD の生存曲線は、分析対象技術の長期の TTD の生存曲線を推定する統計モデルに 3.7 節で示した MAIC による HR を用いて変換した統計モデルで推定した。ただし HER2CLIMB trial では TTD の報告がなかったため HR は PFS と同等であると仮定した。

表 4-12 に各試験・研究について MAIC で推定した HR を示す。

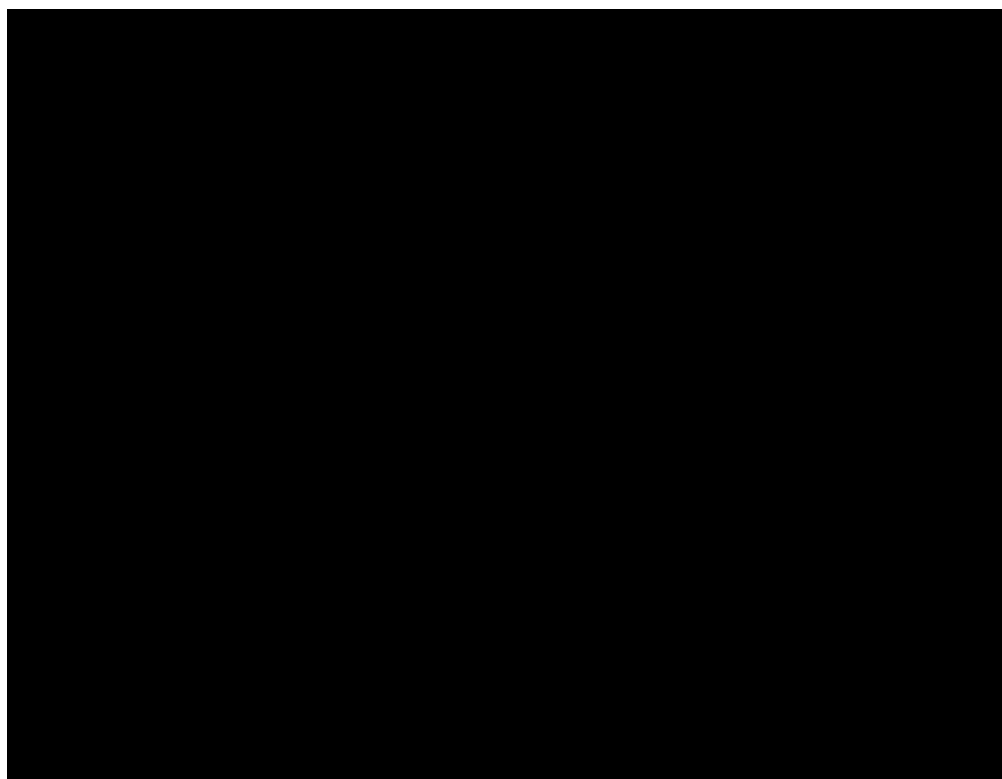
表 4-12. 各研究において MAIC により推定した TTD の HR

研究・試験名	分析対象技術の比較対照技術に対する TTD の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
WJOG study	■	■	■
KBCSG study	■	■	■
HER2CLIMB trial*	■	■	■

* HER2CLIMB trial の文献では TTD の報告がなく、MAIC は実施していないため、HR は PFS と同じと仮定した。

図 4-16 にトラスツズマブ デルクステカン(T-DXd)群の比較対照技術の外挿した統計モデルに比較対照技術との HR を用いて変換した統計モデルで推定した比較対照技術の長期の TTD の生存曲線を示す。分析対象技術の長期の TTD の生存曲線を推定するための統計モデルにおける確率分布は、基本分析で用いる指数分布とし、これに表 4-12 の MAIC で推定した HR を用いて変換した統計モデルで推定した。

図 4-16. 比較対照技術の長期 TTD 生存曲線



*T-DXd, トラスツズマブ デルクステカン群。

4.1.2 分析モデルで使用した仮定

- 分析期間は生涯と設定しているが、すべてのモデルで生存率が 1%未満となる 40 年とした。
- 2020 年 6 月 8 日カットオフの U201 試験の OS データは長期の推定には被験者の予後の追跡期間が不十分であったため、TH3RESA 試験 T-DM1 群の OS の Kaplan-Meier 法による生存曲線を数値化して疑似データセットを作成し、そのデータにパラメトリックな確率分布を用いた統計モデルをあてはめ、その統計モデルを分析対象技術との HR を用いて変換した統計モデルで、分析対象技術の長期 OS 生存曲線を推定した。
- 比較対照技術のエビデンスを HER2CLIMB trial の成績とした分析では、文献に TTD の報告がなかったため、分析対象技術の比較対照技術に対する TTD の HR は PFS のそれと同等であるとした。
- 「Progressed」の健康状態では患者は四次治療か緩和ケアに移行するとし、四次治療のレジメンは三次治療で分析対象技術、比較対照技術のいずれの治療を受けた場合でも共通のレジメンとした(ラパチニブ+カペシタビン、シナリオ分析 3 のみトラスツズマブ+ビノレルビン)。
- AE による Quality of life (QOL) 値の減少はないものとした。また比較対照技術について AE 発現割合のデータが収集できなかった場合は保守的にこの値を 0%とした。

4.2 分析で使用したパラメータ

基本分析及びシナリオ分析で使用したパラメータ及びその設定値をそれぞれ表 4-13、4-14 に示す。感度分析で使用したパラメータについては、「5.1.2 感度分析」の節に記載する。

表 4-13. 基本分析で使用したパラメータと推定値

変数名	値	設定根拠
1. 患者背景		
年齢	57.5 歳	U201 試験の日本人対象集団の平均値を設定
身長	155.8 cm	
体重	50.87 kg	
2. 有効性・安全性		
OS の HR (分析対象技術 vs T-DM1)	■	Cox 比例ハザードモデルより推定
PFS の HR (分析対象技術 vs WJOG study)	■	MAIC の手法を用いて Cox 比例ハザードモデルより推定(3.7 節参照)
TTD の HR (分析対象技術 vs WJOG study)	■	

ORR (分析対象技術)	0.614	U201 試験の ORR より設定
ORR (比較対照技術(WJOG study))	■	WJOG study の ORR より設定
AE 発現例数 (%) (分析対象技術)		
貧血	■	U201 試験における Grade 3 以上の AE 発現割合を設定(4.2.1 節参照)
好中球減少	■	
悪心	■	
倦怠感	■	
呼吸困難	■	
発熱性好中球減少症	■	
血小板減少症	■	
ILD/肺臓炎	■	
駆出率低下	■	
肺炎	■	
嘔吐	■	
手足症候群	■	
AE 発現例数 (%) (比較対照技術)		
貧血	5 (2.54)	HER2CLIMB trial のプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン群における Grade 3 以上の AE 発現割合を設定。報告がない AE は 0%と仮定
好中球減少	9 (4.57)	
悪心	6 (3.05)	
倦怠感	8 (4.06)	
呼吸困難	10 (5.08)	
発熱性好中球減少症	0 (0.00)	
血小板減少症	0 (0.00)	
ILD/肺臓炎	0 (0.00)	
駆出率低下	0 (0.00)	
肺炎	1 (0.51)	
嘔吐	7 (3.55)	
手足症候群	18 (9.14)	
3. 費用		
(1)レジメン費用(円)		
分析対象技術	535,010	薬価及び平均処方量より計算
比較対照技術(初回)	153,430	
比較対照技術(2回目以降)	124,460	

注射手技料	5840	診療報酬点数
四次治療(/週)	73,523	薬価及び平均処方量より計算
(2)健康状態費用(円)		
Progression-free on treatment (分析対象技術)	■	医師を対象とした治療実態調査より集計(4.2.3 節参照)
Progression-free on treatment (比較対照技術)	■	
Progression-free off treatment	■	
Progressed (四次治療へ移行)	■	
Progressed (緩和ケアへ移行)	■	
四次治療移行割合	■	
緩和ケア移行割合	■	
終末期費用 (3 ヶ月、1 回のみ算定)	■	
放射線治療費用(progression-free)(1 回のみ算定)	■	
放射線治療費用(progressed、四次治療へ移行)(1 回のみ算定)	■	
放射線治療費用(progressed、緩和ケアへ移行)(1 回のみ算定)	■	
(3)AE 治療費用(円)		
貧血	■	医師を対象とした治療実態調査より集計(4.2.3 節参照)
好中球減少	■	
悪心	■	
倦怠感	■	
呼吸困難	■	
発熱性好中球減少症	■	
血小板減少症	■	
ILD/肺臓炎	■	
駆出率低下	■	
肺炎	■	
嘔吐	■	
手足症候群	■	

4. QOL 値		
Progression-free on treatment (分析対象技術)	0.835	Lloyd2006 の計算式と各薬剤の奏効割合により設定(4.2.2 節参照) [60]
Progression-free on treatment (比較対照技術)	■	
Progression-free off treatment	0.799	
Progressed	0.559	
一般集団女性 20~29 歳	0.950	Shiroiwa2016 より引用 [61]
一般集団女性 30~39 歳	0.937	
一般集団女性 40~49 歳	0.914	
一般集団女性 50~59 歳	0.928	
一般集団女性 60~69 歳	0.899	
一般集団女性 70 歳以上	0.828	

表 4-14. シナリオ分析で使したパラメータと設定値

分析名	パラメータ	設定値	設定根拠
シナリオ分析 1	OS の HR (分析対象技術 vs T-DM1)	■	Cox 比例ハザードモデルにより推定
シナリオ分析 2-2	PFS の HR (分析対象技術 vs KBCSG study)	■	MAIC の手法を用いて Cox 比例ハザードモデルより推定(3.7 節参照)
	TTD の HR (分析対象技術 vs KBCSG study)	■	
	ORR (KBCSG study)	■	KBCSG study の ORR より設定
シナリオ分析 2-3	PFS の HR (分析対象技術 vs HER2CLIMB trial)	■	MAIC の手法を用いて Cox 比例ハザードモデルより推定(3.7 節参照)
	TTD の HR (分析対象技術 vs HER2CLIMB trial)	■	PFS の HR と同等と仮定
	ORR (HER2CLIMB trial)	0.23	HER2CLIMB trial の ORR より設定

シナリオ分析 3	レジメン費用(ラパチニブ+カペシタビン)(円/3週)	220,570	薬価より計算
	四次治療費用(円/週)	41,487	

4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

(1) OS

医学専門家の意見により同じ治療ライン数の集団における抗 HER2 薬の治療効果に類似していると考え、TH3RESA 試験 T-DM1 群のデータにパラメトリックな確率分布を用いた統計モデルをあてはめ、その統計モデルを分析対象技術との HR を用いて変換した統計モデルで、分析対象技術の長期 OS 生存曲線を推定した。

比較対照技術では文献で報告されているカプランマイヤー法による生存曲線を読み取り数値化し、疑似データセットを作成し、このデータセットをもとにパラメトリックな曲線で OS を外挿した。(詳細は 4.1.1 節参照)

(2) PFS、TTD の HR

「3.8 追加的有用性の有無に関する評価」に記載のとおり、分析対象技術には比較対照技術に対して追加的有用性があると判断したため、PFS、及び TTD は分析対象技術と比較対照技術とで異なると設定した。3.7 節で示すように、基本分析における分析対象技術の比較対照技術に対する PFS、及び TTD の HR はそれぞれ、■■■■、及び ■■■■ と設定した。詳細は 3.7 節及び 4.1.1 節に記載した。

(3) AE 発現割合

分析対象技術における AE 発現割合として、U201 試験の 2020 年 6 月 8 日カットオフのデータにおける Grade 3 (CTCAE ver 4.03) 以上の TEAE の発現割合を用いた(表 4-15)。U201 試験において、治験薬投与開始前に存在しなかった、もしくは治験薬の投与開始後から最終投与の 47 日後までに重症度または重篤度が悪化した AE を TEAE と定義した。治験薬の最終投与の 48 日後以降に発症または悪化した重篤な AE についても治験薬に関連すると考えられる場合はこれを TEAE に含めた。

表 4-15. 分析対象技術の Grade 3 以上の TEAE 及びその発現割合

TEAE	U201 試験対象集団 (N=184) における発現例数 n	割合 (%)

貧血	■	■
好中球減少	■	■
悪心	■	■
倦怠感	■	■
呼吸困難	■	■
発熱性好中球減少症	■	■
血小板減少症	■	■
ILD/肺臓炎	■	■
駆出率低下	■	■
肺炎	■	■
嘔吐	■	■
手足症候群	■	■

WJOG study 及び KBCSG study ではいずれも AE 発現割合の報告は得られなかったため、比較対照技術における AE 発現割合は HER2CLIMB trial のプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン治療群の Grade 3 (CTCAE ver 4.03)以上の AE 及びその例数(ただし、ツカチニブ群で1%以上の患者に発現したイベントを対象)を引用した(表 4-16) [26]。報告のない AE については保守的にその発現割合を 0%とした。

表 4-16. 比較対照技術の Grade 3 以上の AE 及びその発現割合

TEAE	HER2CLIMB trial プラセボ+トラスツズマブ+カ ペシタビン治療群(N=197) における発現例数 n	割合 (%)
貧血	5	2.54
好中球減少	9	4.57
悪心	6	3.05
倦怠感	8	4.06
呼吸困難	10	5.08
発熱性好中球減少症	0	0.00
血小板減少症	0	0.00
ILD/肺臓炎	0	0.00
駆出率低下	0	0.00

肺炎	1	0.51
嘔吐	7	3.55
手足症候群	18	9.14

4.2.2 QOL 値の詳細

分析モデルでは「Progression-free on treatment」、「Progression-free off treatment」、及び「Progressed」の健康状態の QOL 値をそれぞれ考慮した。「Progression-free on treatment」の健康状態では、分析対象技術及び比較対照技術の ORR をいずれも反映し、技術ごとに異なる QOL 値を設定した。

各健康状態の QOL 値については、NICE の T-DM1 の評価 [59] 及びベバシズマブ+カペシタビンの評価 [62] に用いられている Lloyd らの報告の方法を用いて推定した [60]。Lloyd らの報告の方法を用いることで、本分析モデルのすべての健康状態の QOL 値を1つのソースから設定でき、また、本分析対象集団の平均年齢を考慮した QOL 値を設定することができるからである。Lloyd らは、英国の一般集団 100 名を対象に Standard Gamble (SG)法により転移性乳癌患者の 18 の健康状態(「stable」と「Treatment response」)の各状態において AE なし、好中球減少症、口内炎、下痢又は嘔吐、疲労、手足症候群(Grade 3 あるいは 4)、脱毛の AE がある場合の 14 の健康状態に、病勢進行(Disease progression)の状態、「完全な健康状態」、「最悪な状態」、「回答者自身の現在の状態」を加えた 18 の健康状態)について調査を実施し、混合モデルにより各健康状態の QOL 値の以下推定式を構築した(表 4-17)。

$$\frac{\exp(\text{sum_coefficients})}{1 + \exp(\text{sum_coefficients})}$$

表 4-17. Lloyd ら混合モデルの結果(Lloyd らの報告中 Table 2[60] 抜粋)

Parameter	Parameter estimate	standard error	degrees of freedom	t-value	P-value
Intercept	0.008871	0.3196	97	0.03	0.9779
Age	0.0239	0.006946	862	3.44	0.0006
Treatment response	0.4063	0.05521	862	7.36	<0.0001
Disease progression	-1.1477	0.1031	862	-11.14	<0.0001
Febrile neutropenia	-0.6603	0.08501	862	-7.77	<0.0001
Diarrhoea and vomiting	-0.4629	0.09929	862	-4.66	<0.0001
Hand-foot syndrome	-0.5184	0.09929	862	-5.22	<0.0001

Stomatitis	-0.6634	0.09929	862	-6.68	<0.0001
Fatigue	-0.5142	0.09929	862	-5.18	<0.0001
Hair loss	-0.5086	0.09929	862	-5.12	<0.0001

Lloyd らの推定式を用いて、分析対象集団(平均年齢 57.5 歳)での「stable」の健康状態 (Treatment response, 0; Disease progression, 0)の QOL 値を推定すると

$$\frac{\exp(0.008871 + 0.0239 \times 57.5)}{1 + \exp(0.008871 + 0.0239 \times 57.5)} = 0.799$$

となり、「Treatment response」の健康状態 (Treatment response, 1; Disease progression, 0)の QOL 値は

$$\frac{\exp(0.008871 + 0.0239 \times 57.5 + 0.4063)}{1 + \exp(0.008871 + 0.0239 \times 57.5 + 0.4063)} = 0.857$$

となる。

本分析では、Lloyd らが設定した「stable」の健康状態を本分析モデルにおける「Progression-free off treatment」の健康状態と定義した。「Progression-free on treatment」の健康状態には「stable」及び「Treatment response」の両方の健康状態の患者が含まれると想定し、これらの健康状態にある患者割合により「stable」と「Treatment response」の健康状態における QOL 値を加重平均した。「Progression-free on treatment」の健康状態における「Treatment response」の患者の割合については、分析に用いた分析対象技術及び比較対照技術の臨床エビデンスの ORR をもとに設定した。このとき、分析対象技術の QOL 値は 0.614 (2020 年 6 月 8 日カットオフデータ)、及び比較対照技術の QOL 値は、WJOG study、KBCSG study、及び HER2CLIMB trial でそれぞれ、XXXXXXXXXX [63]、XXXXXXXXXX [64]、及び XXXXXXXXXX [26] であった。

ORR により「Treatment response」の患者の割合を考慮した分析対象技術と比較対照技術 (WJOG study)の「Progression-free on treatment」の健康状態における QOL 値をそれぞれ、0.835、及び XXXXXXXXXX とした。KBCSG study、HER2CLIMB trial のエビデンスに基づくシナリオ分析においては、比較対照技術の「Progression-free on treatment」の健康状態における QOL 値をそれぞれ XXXXXXXXXX、及び 0.813 とした。

「Progressed」の健康状態 (Treatment response, 0; Disease progression, 1)における QOL 値を Lloyd らの推定式から

$$\frac{\exp(0.008871 + 0.0239 \times 57.5 - 1.1477)}{1 + \exp(0.008871 + 0.0239 \times 57.5 - 1.1477)} = 0.559$$

とした。

分析モデルでは加齢による QOL 値の減少を考慮し、分析開始時ではある健康状態における QOL 値に対して 100%の値が獲得できるが、経時的に、獲得できる QOL 値の割合が低下する設定とした。獲得できる QOL 値の割合については、分析開始年齢(57.5 歳)の一般集団の QOL 値に対する、経時後の年齢の一般集団の QOL 値の割合に基づいて設定した。これらの年齢の間の任意の QOL 値を年齢区分ごとに線形補完することで算出できる。例えば、分析開始時(57.5 歳)の一般集団の QOL 値は 0.922 であり、65 歳の QOL 値は 0.899 であるため、65 歳の時点では各健康状態の QOL 値の 97.5%(0.899/0.922 × 100%)の QOL 値を獲得することができる。本設定で用いた一般集団の QOL 値については Shiroiwa らの報告を用いた [61]。

なお、本分析では AE による QOL 値の減少が分析結果に与える影響は小さいとし、AE による減少 QOL 値を考慮しなかった。

分析で用いた QOL 値の変数及びその評価尺度を表 4-18 にまとめて示す。

表 4-18. 分析で用いた QOL 値の変数及びその評価尺度

変数名	測定国	測定した集団の詳細	使用した尺度	測定者数	reference
Progression-free on treatment	英国	英国一般集団 平均年齢 40 歳	SG	n=100	[60]
Progression-free off treatment					
Progressed					

4.2.3 費用のパラメータの詳細

(1) 分析対象技術及び比較対照技術の薬剤費

分析対象技術及び比較対照技術の薬剤費は添付文書 [65-68] の用法に従った処方量と薬価を乗算することによりそれぞれ設定した。注射薬は残薬廃棄を考慮し、分析対象集団の身長、体重から計算された処方量をもとに使用されるバイアル数を設定した。分析対象集団の身長、体重はトラスツズマブ デルクステカンの臨床試験(U201 試験)の日本人集団の平均±標準偏差(身長, 155.8±5.55 cm; 体重, 50.87±8.32 kg)の正規分布に従うと設定した(表 4-19)。BSA は平均身長、平均体重より Mosteller の式を用いて算出し、標準偏差は平均 BSA (1.48 m²)の 10%と設定した。

表 4-19. U201 試験日本人対象集団の平均身長、体重及び体表面積

項目	平均値(標準偏差)
身長(cm)	155.8 (5.55)
体重(kg)	50.87 (8.32)
BSA (m ²)	1.48* ¹ (0.15* ²)

*1 Mosteller の式より算出 ; BSA (m²)=(身長(cm)×体重(kg))/3600)^{1/2}

*2 平均値の 10%と仮定

基本分析ではすべての薬剤について先発品の薬価を設定した。中央社会保険医療協議会における費用対効果評価のガイドライン [20] に従い、後発品のある薬剤については後発品の薬価を用いた分析も実施した。各薬剤の規格単位ごとの薬価一覧を表 4-20 に示す。

表 4-20. 薬価一覧 [69]

薬剤	規格単位	先発品 品名	先発品 薬価(円)	後発品 薬価(円)
トラスツズマブ デルクステカン	100mg1 瓶	エンハーツ点滴静注用 100mg	165,074	NA
トラスツズマブ	60mg1 瓶 (溶解液付)	ハーセプチン注射用 60	18,307	12,444
	150mg1 瓶 (溶解液付)	ハーセプチン注射用 150	42,543	28,468
ビノレルビン	10mg1mL1 瓶	ナベルビン注 10	4164	2802
	40mg4mL1 瓶	ナベルビン注 40	14,748	10,127
ラパチニブ	250mg1 錠	タイケルブ錠 250mg	1697.9	NA
カペシタビン	300mg1 錠	ゼローダ錠 300	251.5	111.3

分析対象技術のレジメンについては、臨床エビデンスである U201 試験の用法に基づき、5.4 mg/kg の用量を 3 週に 1 回投与とした。分析対象技術の薬剤の規格単位は 100mg1 瓶のみであり、100 (mg)/5.4 (mg/kg)=18.52 kg までの体重の患者は 1 日 1 バイアルを使用することになり、対象集団の平均体重の正規分布のもとでは体重 18.52 kg 以下の確率は 0.01%であるので、1 日に 1 バイアルが使用される確率を 0.01%と計算した。同様に 18.52～37.04 kg の患者では 1 日に 2 バイアル使用することになり、その確率は 4.81%と計算された。1 日に 3 バイアル以上使用される場合についても同様にして確率を算出し、その加重平均値である 1 日に 3.24 バイアルを 1 日処方数と設定した。

比較対照技術の用法は、薬剤の添付文書に基づき、トラスツズマブについては、初回のみ 8 mg/kg、2 回目以降は 6 mg/kg の用量を 3 週に 1 回投与とした。ビノレルビンについては、25 mg/m² の用量を 3 週に 2 回投与(1、及び 8 日目投与)とした。1 日に使用されるバイアル数については、分析対象技術のそれと同様の方法で算出した。分析対象集団の体重分布の下では、トラスツズマブ初回投与の場合は、1 日に 60mg1 瓶が 2.00 バイアル、及び 150mg1 瓶が 2.01 バイアル使用される。2 回目以降投与の場合は、1 日に 60mg1 瓶が 1.90 バイアル、及び 150mg1 瓶が 1.37 バイアル使用される計算となった。同様に分析対象集団の BSA の分布のもとでは、ビノレルビンの 1 日処方数は 10mg1 瓶が 0.30 バイアル、及び 40mg1 瓶が 0.97 バイアルと計算された。

上述の各薬剤の 1 日処方数に使用されるバイアルあたりの薬価を乗じ、五捨五超入の計算方法に従い 1 日薬価を算出した。各薬剤の用法、処方数、1 日薬価を表 4-21 に示す。

表 4-21. 用法、1 日処方数及び 1 日薬価

薬剤	1 回用量	経路	用法	1 日処方数	1 日薬価(円)*1
トラスツズマブ デルクステカン	5.4 mg/kg	静注	3 週に 1 回	3.24 バイアル	535,010
トラスツズマブ (初回)	8.0 mg/kg	静注	初回のみ	60mg: 2.00 バイアル 150mg: 2.01 バイアル	122,250
トラスツズマブ (2 回目以降)	6.0 mg/kg	静注	3 週に 1 回	60mg: 1.90 バイアル 150mg: 1.37 バイアル	93,280
ビノレルビン	25 mg/m ²	静注	3 週に 2 回 (1、8 日目投与)	10mg: 0.30 バイアル 40mg: 0.97 バイアル	15,590
ラパチニブ	1250 mg	経口	1 日 1 回	5 錠	8490
カペシタビン	1800 mg*2	経口	1 日 2 回 2 週間投与後、 1 週間休薬	12 錠	3020

*1 注射薬に関しては用法に従った投与 1 回あたりに発生する費用

*2 1.33 m² ≤ BSA < 1.57 m² の用量を設定

注射に伴う手技料及び加算の診療報酬をレジメンに応じて表 4-22 のように設定した。点滴注射及び外来化学療法加算は、1 日につき算定されるため、表 4-21 の用法に従い、分析対象技術では 3 週に 1 回、比較対照技術では 3 週に 2 回算定した。ラパチニブ+カペシタビンはいずれも経口剤であるため、上記手技料及び加算の診療報酬は発生しない。

表 4-22. 注射に伴う手技料及び加算診療報酬 [70]

診療行為名	診療報酬区分コード	診療点数(点)	トラスツズマブ デルクステカン	トラスツズマブ +ビノレルビン	ラパチニブ+カペシタビン
点滴注射	G004 3	49	○	○	-
外来化学療法加	G	535*	○	○	-

算 A 15 歳以上					
------------	--	--	--	--	--

* 外来化学療法加算 1 及び 2 の平均値を設定

(2) 四次治療の抗がん剤薬剤費

「Progressed」の健康状態においては四次治療への移行と緩和ケアへの移行を考慮した。基本分析において、分析対象技術、比較対照技術による治療後の四次治療レジメンはいずれもラパチニブ+カペシタビンであると設定した。表 4-21 に示すように、ラパチニブの用法は「1 日 1 回連日投与」であり、カペシタビンの用法は「1 日 1 回、2 週間連日投与後、1 週間休薬」であるため、ラパチニブ+カペシタビンのレジメン費用は

$$8490 \text{ (円)} \times 21 \text{ (日)} + 3020 \text{ (円)} \times 14 \text{ (日)} = 220,570 \text{ (円/3 週)}$$

と計算され、73,523 (円/週)として 1 週薬価を算定した。

なお比較対照技術をラパチニブ+カペシタビンとしたシナリオ分析では、分析対象技術、比較対照技術による治療後の四次治療レジメンとしていずれもトラスツズマブ+ビノレルビンであると設定した。分析モデルでは四次治療のレジメン費用としてトラスツズマブ+ビノレルビンの費用(2 回目以降の費用)を設定した。トラスツズマブ+ビノレルビンのレジメン費用は

$$93,280 \text{ (円)} + 15,590 \text{ (円)} \times 2 \text{ (日)} = 124,460 \text{ (円/3 週)}$$

であり、41,487 (円/週)として 1 週薬価として算定した。

(3) 抗がん剤薬剤費以外の費用パラメータ

「Progression-free」及び「Progressed」の健康状態における抗がん剤以外の費用、「Grade 3 以上の AE」の治療費用は、レセプトにおいて健康状態の定義が困難であるため、乳癌治療を専門とする ■ 名の医師を対象とした治療実態調査結果をもとにそれぞれの治療費用を算出し、設定した。調査を依頼する医師については、本治療領域に造詣が深いこと、及び豊富な経験を有していることを条件に、本調査への参加の承諾を得た医師を選定した。

治療実態調査では「HER2 陽性の再発・転移性乳癌で T-DM1 を含む 2 レジメンの前治療がある患者」に対する以下の項目について調査を行った。

① 三次治療中の治療内容

- 受診・入院頻度
- 抗がん剤以外の薬剤の使用
- 検査、画像診断及び腫瘍マーカーの実施頻度

- がんの症状に対する処置
 - 疼痛管理のための放射線治療
- ② 三次治療進行後の治療方針
- 三次治療進行後に四次治療へ移行する患者と緩和的治療へ移行する患者の割合
- ③ 三次治療進行後の四次治療の治療内容
- 受診・入院頻度
 - 抗がん剤以外の薬剤の使用
 - 検査、画像診断及び腫瘍マーカーの実施頻度
 - がんの症状に対する処置
 - 疼痛管理のための放射線治療
- ④ 三次治療進行後の緩和的治療の治療内容
- 受診・入院頻度
 - 疼痛管理のための薬剤の使用
 - 検査、画像診断及び腫瘍マーカーの実施頻度
 - がんの症状に対する処置
 - 疼痛管理のための放射線治療
- ⑤ 終末期(死亡前3ヵ月)の治療内容
- 受診・入院頻度
 - 疼痛管理のための薬剤の使用
 - 輸血頻度
- ⑥ 三次治療中の Grade 3 以上の下記 AE 発現に対する治療内容
- 好中球減少、貧血、悪心、倦怠感、呼吸困難、発熱性好中球減少症、血小板減少症、ILD、駆出率低下、肺炎、嘔吐、手足症候群発現時の治療内容

分析対象集団と合致した集団の治療方針を調査するため、一次治療又は二次治療において T-DM1、三次治療においてトラスツズマブ＋化学療法による治療を行う患者を想定し、回答を得た。四次治療については、想定される治療が多岐にわたり、個別のレジメンについて回答を得るのは困難であるため、実臨床において前述の想定患者が「Progressed」の健康状態になった場合に、四次治療として一般的に用いられるレジメンを想定した上での回答を得た。

調査票は診療ガイドライン等 [17] から想定され得る治療内容を抽出し作成した。回答医師に対して各処置の実施割合及び頻度を尋ね調査を実施した。調査実施にあたっては、先行して■名の医師に対してプレ調査を実施し(2020年2月実施)、その結果から調査票の妥当性を確認の上、他の■名の医師に対して調査票のレイアウトを修正した版で本調査(2020年10月実施)を実施した。本調査で用いた調査票は別添の「治療実態調査_調査票」、「治療実態調査_別紙

「CTCAE」、及び「治療実態調査_別紙_検査項目リスト」に示した。

各治療の費用の算出には、治療実態調査で得られた治療内容の実施割合及び頻度に当該治療で算定される診療報酬を積算し、各項目の治療費用を積算し、医師ごとに各項目の治療費用を算出した後、■名の治療費用の算出値の平均値を分析パラメータとして設定した。プレ調査実施時は分析枠組み決定前であったため、三次治療のレジメンを指定せずに調査を実施したが、全回答(■名)の結果とプレ調査(■名)を除いた結果との間では算出された費用に著しい乖離は見られなかったため、プレ調査■名の医師の回答も集計対象に含めた。

治療費用の算出には、2020年度診療報酬及び2020年12月11日適用薬価基準[69]を用い、以下の方針に基づき実施した。

① 薬剤費

薬剤費の算出はすべて先発品の利用を想定した。剤型ごとに下記方法で薬剤ごとの単位期間(三次、四次治療では3週間、緩和的治療、終末期では1ヵ月(30日))あたりの薬剤費を算出した後、診療報酬の算定ルールに則り診療報酬点数に変換し、点数を10倍した値を薬剤費とした。

● 錠剤

1日薬価に単位期間あたりの投与日数を乗算し、単位期間あたりの薬剤費とした。1日薬価の算出にあたっては薬剤ごとに1mgあたり薬価を算出後、1日投与量(mg)を乗算し、1日薬価を算出した。なお、複数規格のある錠剤については各規格の1mgあたり薬価を算出後、単純平均した値を1mgあたり薬価とした。

● 注射薬

1バイアルあたり薬価、1回処方数及び単位期間あたりの処方回数を乗算することにより、単位期間あたりの薬剤費を計算した。1回処方数の算出については1回投与量を上回るバイアル数を選択し、残薬廃棄されることを前提とした。

● 外用薬

単位期間あたりの処方数に1本あたり薬価を乗算することにより単位期間あたりの薬剤費とした。

② 入院費用

入院費用については、調査で得られた入院日数に診断群分類に基づく点数又は「診療報酬点数第1章基本診療料 第2部入院料等」で規定された点数を乗算することにより算出した。集計に用いた診断群分類及び診療報酬点数は集計項目ごとに以下のように定義した。

- 三次治療、四次治療中の入院費用

三次治療、四次治療中の入院は乳癌治療の管理目的のための入院であるとし、診断群分類「乳房の悪性腫瘍 手術:なし 手術処置等2:なし」(診断群分類番号:090010xx99x0xx)を用いた。

- 三次治療後の緩和的治療及び死亡 3 ヶ月前の緩和的治療の入院費用
緩和ケア病棟による入院を想定し、「A310 緩和ケア病棟入院料」を用いた。
- AE 発現時の入院費用
AE のうち肺炎、ILD、呼吸困難、及び駆出率低下については、調査実施時に医学専門家から他科への紹介となると回答を得たため、各 AE に最も近いと考えられる DPC 診断群分類の点数として、それぞれ「肺炎等(市中肺炎以外かつ 15 歳以上 65 歳未満) 手術:なし 手術処置等2:なし 定義副傷病:なし」(診断群分類番号:0400800299x00x)、「間質性肺炎 手術処置等2:なし」(診断群分類番号:040110xxxxx0xx)、「心不全 手術:なし 手術処置等1:なし 手術処置等2:なし 定義副傷病:なし」(診断群分類番号:050130xx99000x)(呼吸困難、駆出率低下で同じものを想定)を用いた。肺臓炎の入院費用は ILD と同じと仮定した。
その他の AE については、乳癌治療に付随するものと考え、診断群分類「乳房の悪性腫瘍 手術:なし 手術処置等2:なし」(診断群分類番号:090010xx99x0xx)を用いた。

③ データの補完

治療内容の詳細について、ある医師から回答が得られなかった項目については、他の回答者の平均値によりこれを補完した。

医師別の調査回答の集計結果を表 4-23 に示す。ある医師の回答が、他の回答者の回答と比較して乖離が大きい場合には、その医師の回答を確認した。誤回答(数字の書き間違い、桁違い)と思われるような回答はなかったため、全回答者の回答の集計結果を用いた。なお、調査にあたって、悪心と嘔吐の AE については、まとめて「悪心・嘔吐」として 1 つの AE 項目にまとめた。また、肺臓炎が起きた場合の治療内容は ILD が起きた場合のそれと同等であると考え、分析モデルでは ILD または肺臓炎の発生事象を考慮し、治療実態調査においては ILD が起きた場合の治療内容について回答を収集した。

表 4-23. 回答者別の費用集計結果

医師 No.	Progression-free の健康状態における治療費用(円)	Progression-free での放射線治療費用(円)	三次治療後の治療方針の割合 (%)		増悪後の四次治療(円)	増悪後の緩和的治療(円)	四次治療放射線治療(円)	緩和的治療での放射線治療費用(円)	終末期の治療費用(円)
			四次治療	緩和的治療					
█	███	███	█	█	███	███	███	█	███
█	███	███	█	█	███	███	███	███	███
█	███	███	█	█	███	███	███	███	███
█	███	█	██	█	███	█	█	█	███
█	██	███	█	█	███	███	███	███	███
█	███	███	█	█	███	███	███	███	███
█	███	███	█	█	███	███	███	███	███
█	███	███	██	█	███	█	███	█	███
█	███	███	█	█	███	███	███	███	███
█	███	███	██	█	███	███	███	███	███
███	███	███	██	██	███	███	███	███	███
███	███	███	██	██	███	███	███	███	███

表 4-23. 回答医師別の費用集計結果(続き)

No.	AE (円/イベント)										
	好中球減少	貧血	悪心・嘔吐	倦怠感	呼吸困難	発熱性好中球減少症	血小板減少症	ILD	駆出率低下	肺炎	手足症候群
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

* 他の回答者と集計結果が乖離していたが、誤回答(数字の書き間違い、桁違い)ではないと思われる内容であったため、外れ値の処理は行っていない

治療実態調査をもとに算出した費用パラメータを表 4-24 に示す。

分析モデルでは比較対照技術における「Progression-free on treatment」及び「Progression-free off treatment」の健康状態における抗がん剤以外の治療費用は同等と考え、両健康状態で同じ「Progression-free」の健康状態の治療費用を用いた。

分析対象技術については臨床試験において重篤なILDが発現していることから、実臨床下においてILDに対する慎重な対応が必要と考えられるため、胸部X線検査及び胸部CT検査による定期的なモニタリングを別途考慮した。乳癌医師 ■名(トラスツズマブ デルクステカン処方経験なし ■名、経験あり ■名)を対象としたWeb調査では、処方経験ありの乳癌医師において、「胸部CT検査」、及び「胸部X線検査」のいずれの検査についても、■の医師が投与中に「定期的実施する」と回答し、その実施頻度は胸部CT検査で ■に1回、胸部X線検査で ■に1回と答えた割合が最も高かった [71]*。したがって、本分析ではトラスツズマブ デルクステカンによる治療中は全例で胸部CT検査を ■ おきに、胸部X線検査を ■ 間隔でそれぞれ1回実施するものとした。分析対象技術の「Progression-free on treatment」の健康状態における治療費用は治療実態調査において集計された「Progression-free」の健康状態における治療費用に上記胸部CT検査及び胸部X線検査の費用を別途加えた。ただし、これらの費用の重複を除くため、治療実態調査より得られた「Progression-free」の健康状態における治療費用から、CT検査の費用を除いた後、■に1回の胸部CT検査費用を加算した。胸部X線検査においては、治療実態調査での実施割合が低かったため(■名中 ■名が ■と回答)ため、費用の重複の影響は小さいと考え、治療実態調査で得られたX線検査費用に ■に1回の胸部X線撮影費用を加算した。

「Progressed」の健康状態における治療費用については、四次治療へ移行する場合と緩和ケア治療へ移行する場合を想定した。放射線治療は、対象患者に対して永続的に継続されるとは考えにくいとため、「Progression-free」、及び「Progressed」の各健康状態において1回のみとしてその費用を算定した。

また、終末期費用として、治療実態調査で得た死亡前3ヵ月の治療費用を分析モデルにおいて患者が「Death」の健康状態に移行する際に1回その費用を算定した。

表 4-24. 抗がん剤薬剤費以外の費用パラメータ

		単位	集計結果			
			N	平均	標準偏差	中央値
Progression-free on treatment の健康状態における治療費用	分析対象技術	円/週	■	■	■	■
	比較対照技術	円/週	■	■	■	■
Progression-free off treatment の健康状態における治療費用		円/週	■	■	■	■
Progression-free での放射線治療費用 (1 回のみ適用)		円(1 クール)	■	■	■	■
三次治療後の治療方針	四次治療を実施	%	■	■	■	■
	緩和的治療に移行	%	■	■	■	■
Progressed の健康状態における治療費用						
四次治療の費用		円/週	■	■	■	■
緩和的治療の費用		円/週	■	■	■	■
Progressed の放射線治療費用(1 回のみ適用)						
四次治療での放射線治療費用		円(1 クール)	■	■	■	■
緩和的治療での放射線治療費用		円(1 クール)	■	■	■	■
終末期の治療費用		円(3 ヶ月)	■	■	■	■
AE 費用 (Grade 3 以上)	好中球減少	円/イベント	■	■	■	■
	貧血	円/イベント	■	■	■	■
	悪心	円/イベント	■	■	■	■
	倦怠感	円/イベント	■	■	■	■
	呼吸困難	円/イベント	■	■	■	■
	発熱性好中球減少症	円/イベント	■	■	■	■
	血小板減少症	円/イベント	■	■	■	■
	ILD/肺臓炎	円/イベント	■	■	■	■
	駆出率低下	円/イベント	■	■	■	■
	肺炎	円/イベント	■	■	■	■
	嘔吐	円/イベント	■	■	■	■
手足症候群	円/イベント	■	■	■	■	

- *1 全例が四次へ移行するという回答した■名を除いた■名から回答を得た
- *2 発現頻度が低いことを理由に治療内容について回答が得られなかった回答者がいたため■名とならない

5. 分析結果

5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果

実施した分析

- | |
|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> 費用効果分析 (増分費用効果比(ICER)を算出する) |
| <input type="checkbox"/> 費用最小化分析 (効果は同等として費用を比較する) |

5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

4.1.1 節に示した基本分析条件での結果、分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 1.110 QALY、増分費用は 8,017,438 円であり、ICER は 7,224,136 円/QALY となった。分析結果の要約及び費用の内訳を表 5-1、5-2 に示す。

表 5-1. 基本分析結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
分析対象技術	3.039	1.110	22,790,377	8,017,438	7,224,136
比較対照技術	1.929		14,772,939		

表 5-2. 費用の内訳の詳細

A) 健康状態別

健康状態	分析対象技術(円)	比較対照技術(円)
Progression-free on treatment	12,787,203	2,131,258
Progression-free off treatment	975,597	80,099
Progressed	7,249,444	10,741,915
Death	1,778,132*	1,819,667*

* 「Death」の健康状態前 3 ヶ月間の治療費用を終末期費用として考慮した

B) 費用項目別

項目	分析対象技術(円)	比較対照技術(円)
薬剤費(分析対象技術、比較対照技術、四次治療)	17,285,175	9,757,248
手技料 ^{*1}	127,876	135,140
健康状態費用 ^{*2}	3,567,749	3,042,805
AE 治療費用	31,444	18,078
終末期費用	1,778,132	1,819,667

*1 「Progression-free on treatment」の健康状態において注射に伴う手技料及び加算

*2 抗がん剤以外の薬剤、検査、画像診断、処置、手術及び放射線治療費用

5.1.2 感度分析

主要なパラメータに関する一次元感度分析、確率的感度分析のほか、4.1.1 節で示したシナリオ分析 1、2（2-1、2-2）、3を実施した。

(1) 一次元感度分析

1) 設定範囲

主要なパラメータについて基本分析設定値(基準値)の 95% CI を用いて一次元感度分析の範囲を設定した。95% CI が報告されていない又は推定できない変数については基準値±20%の範囲を設定した。割引率(費用及び効果)として 0%~4%の範囲を設定した。

2) 結果

設定した範囲において一次元感度分析をした結果、ICER への影響が最も大きかったパラメータは「QOL 値_Progression-free off treatment」であった。次いで「PFS の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術」、及び「QOL 値_Progressed」の順で影響が大きかった。パラメータの範囲と分析結果の一覧を表 5-3 に、ICER への影響が大きかった上位 10 変数に対する ICER のトルネード図を図 5-1 に示す。

表 5-3. パラメータの範囲と分析結果

変数名	基準値	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲(円)	
		下限	上限		下限*1	上限*1
割引率(費用)	2%	0%	4%	費用対効果評価ガイドライン	7,067,751	7,232,473
割引率(効果)	2%	0%	4%	費用対効果評価ガイドライン	6,714,404	7,787,430
年齢	57.5 歳	53.7 歳	61.3 歳	95% CI	7,198,697	7,222,604
身長	155.8 cm	153.8 cm	157.8 cm	95% CI	7,226,013	7,222,260
体重	50.87 kg	47.9 kg	53.8 kg	95% CI	6,773,546	7,691,358
OS の HR_分析対象技術 vs T-DM1	■	■	■	95% CI	7,502,884*3	7,531,228*3

PFS の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術				95% CI	6,562,308	8,552,349
TTD の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術				95% CI	7,490,060	7,051,965
ORR_分析対象技術	0.614	0.540	0.685	95% CI	7,258,208	7,191,861
ORR_比較対照技術				95% CI	7,210,921	7,238,850
AE 発現例数_分析対象技術_貧血				±20%	7,223,849	7,224,423
AE 発現例数_分析対象技術_好中球減少				±20%	7,224,076	7,224,196
AE 発現例数_分析対象技術_悪心				±20%	7,223,430	7,224,842
AE 発現例数_分析対象技術_倦怠感				±20%	7,223,724	7,224,548
AE 発現例数_分析対象技術_呼吸困難				±20%	7,223,517	7,224,755
AE 発現例数_分析対象技術_発熱性好中球減少症				±20%	7,223,930	7,224,342
AE 発現例数_分析対象技術_血小板減少症				±20%	7,223,885	7,224,387
AE 発現例数_分析対象技術_ILD/肺臓炎				±20%	7,222,121	7,226,151
AE 発現例数_分析対象技術_駆出率低下				±20%	7,223,967	7,224,305
AE 発現例数_分析対象技術_肺炎				±20%	7,223,195	7,225,078

AE 発現例数_比較 対照技術_貧血	5	4	6	±20%	7,224,220	7,224,052
AE 発現例数_比較 対照技術_好中球減少	9	7.2	10.8	±20%	7,224,164	7,224,108
AE 発現例数_比較 対照技術_悪心	6	4.8	7.2	±20%	7,224,419	7,223,853
AE 発現例数_比較 対照技術_倦怠感	8	6.4	9.6	±20%	7,224,373	7,223,899
AE 発現例数_比較 対照技術_呼吸困難	10	8	12	±20%	7,226,062	7,222,210
AE 発現例数_比較 対照技術_肺炎	1	0.8	1.2	±20%	7,224,429	7,223,843
AE 発現例数_比較 対照技術_嘔吐	7	5.6	8.4	±20%	7,224,466	7,223,806
AE 発現例数_比較 対照技術_手足症候群	18	14.4	21.6	±20%	7,224,213	7,224,059
健康状態における治療費用*2 _Progression-free on treatment_分 析対象技術	■	■	■	95% CI	7,038,188	7,410,084
健康状態における治療費用*2 _Progression- free_比較対照技 術、Progression- free off treatment_分析対 象技術	■	■	■	95% CI	7,124,855	7,323,418
健康状態における治療費用*2	■	■	■	95% CI	7,344,802	7,103,470

_Progressed_四次 治療へ移行						
健康状態における治 療費用*2				95% CI	7,382,128	7,066,144
_Progressed_緩和 ケアへ移行						
四次治療移行割合				95% CI	7,262,025	7,203,760
終末期費用				95% CI	7,233,183	7,215,090
放射線治療費用 progressed_四次 治療へ移行				95% CI	7,224,139	7,224,133
放射線治療費用 _progressed_緩和 ケアへ移行				95% CI	7,224,136	7,224,136
AE 治療費用_貧血				95% CI	7,223,409	7,224,863
AE 治療費用_好中 球減少				95% CI	7,223,977	7,224,356
AE 治療費用_悪心				95% CI	7,222,336	7,225,937
AE 治療費用_倦怠 感				95% CI	7,223,259	7,225,094
AE 治療費用_呼吸 困難				95% CI	7,227,336	7,220,936
AE 治療費用_発熱 性好中球減少症				95% CI	7,223,656	7,224,617
AE 治療費用_血小 板減少症				95% CI	7,223,052	7,225,220
AE 治療費用_ILD/ 肺臓炎				95% CI	7,221,255	7,227,017
AE 治療費用_駆出 率低下				95% CI	7,223,692	7,224,580
AE 治療費用_肺炎				95% CI	7,223,009	7,225,263
AE 治療費用_嘔吐				95% CI	7,225,538	7,222,734

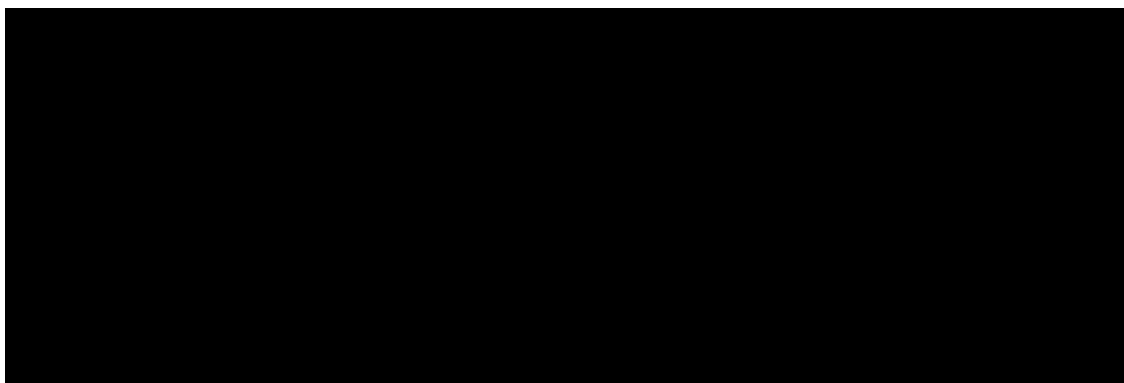
AE 治療費用_手足 症候群	■	■	■	95% CI	7,224,482	7,223,790
QOL 値 _Progression-free off treatment	0.799	0.640	0.959	±20%	8,861,962	6,097,268
QOL 値 _Progressed	0.559	0.447	0.670	±20%	6,711,971	7,820,921
QOL 値_一般集団女 性_50-59 歳	0.928	0.910	0.946	95% CI	7,167,467	7,279,939
QOL 値_一般集団女 性_60-69 歳	0.899	0.879	0.919	95% CI	7,290,645	7,159,402
QOL 値_一般集団女 性_70 歳以上	0.828	0.789	0.867	95% CI	7,226,145	7,222,129

*1 ICER の下限、上限値はパラメータの下限、上限に対応した ICER を記載した

*2 検査、診断費用等を含み、抗がん剤費用は含まない

*3 ICER が最小となる HR に対し、HR を大きくした場合、小さくした場合いずれにおいても ICER は高くなるため、パラメータの下限、上限に対応した ICER の下限、上限値はいずれも基本分析結果より高くなっている

図 5-1. ICER への影響が大きかった上位 10 変数に対する ICER のトルネード図



* :95% CI の範囲を設定、*なし: 基準値±20%の範囲を設定、割引率として 0%~4%の範囲を設定

(2) 確率的感度分析

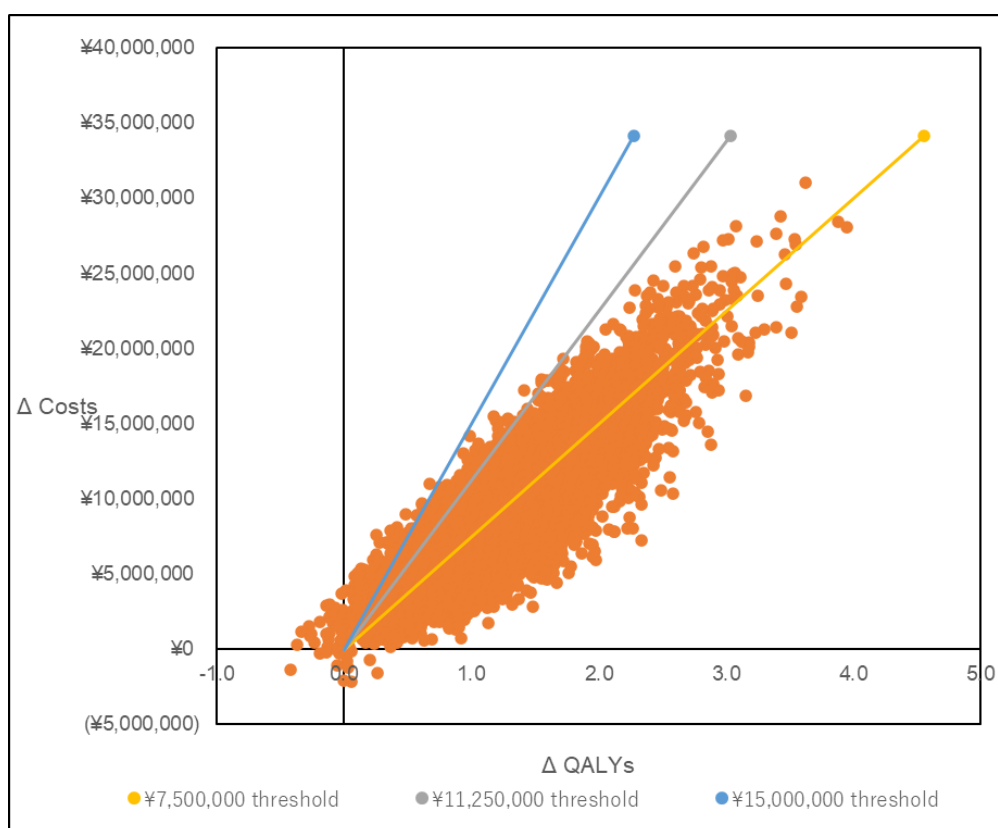
1) 設定範囲

確率及び QOL 値についてはベータ分布、費用及びイベント数についてはガンマ分布、HR については対数正規分布、及び患者背景については正規分布をそれぞれ仮定した。これらのパラメータの分布の範囲については、いずれも基準値の標準誤差をもとに設定したが、標準誤差が報告されていない、又は推定できないパラメータの分布の範囲については、一律に基準値の 10%と設定した。各変数の分布の設定の詳細を Appendix 表 9-10 に示す。

2) 結果

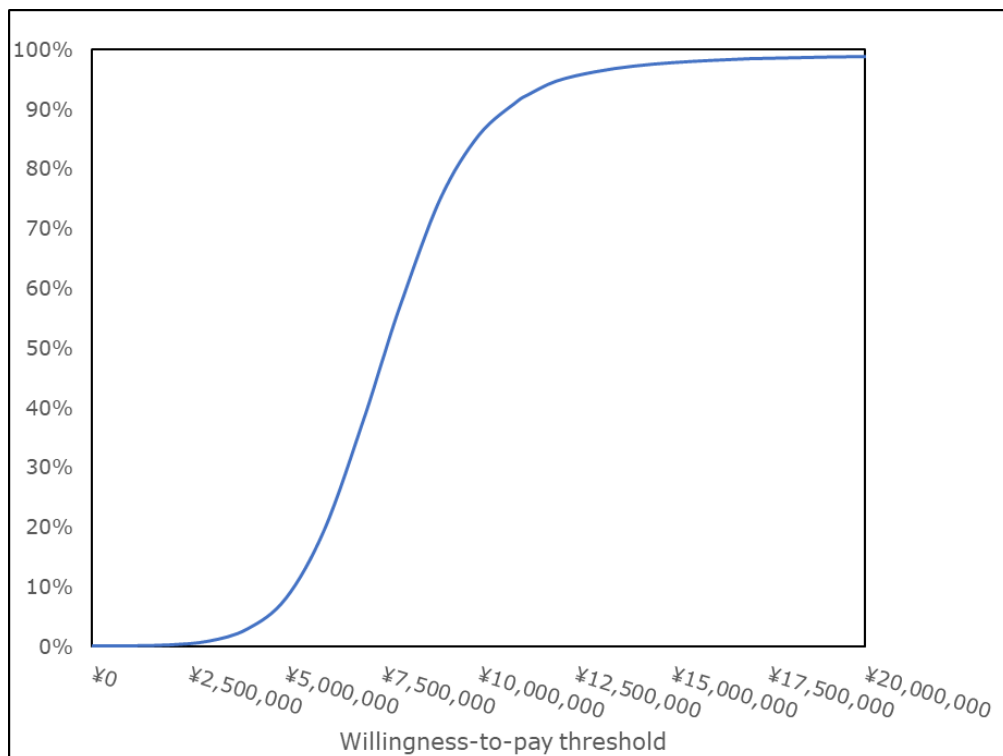
確率的感度分析の結果、分析対象技術の比較対照技術に対する ICER の閾値を 750 万円/QALY、1125 万円/QALY、及び 1500 万円/QALY とした場合の分析対象技術の費用対効果が良好となる確率はそれぞれ、48.0%、92.4%、及び 97.9%であった。増分費用と増分効果の散布図を図 5-2 に、及び費用対効果受容曲線を図 5-3 に示す。

図 5-2. 増分費用と増分効果の散布図



—: 閾値¥15,000,000/QALY、—: 閾値¥11,250,000/QALY、—: 閾値¥7,500,000/QALY

図 5-3. 費用対効果受容曲線



(3) シナリオ分析 1: 分析対象技術の打ち切りなし(全期間)の OS を用いた分析

分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.645 QALY、増分費用は 4,742,195 円であり、ICER は 7,346,700 円/QALY となった。分析結果の要約を表 5-4 に示す。

表 5-4. シナリオ分析 1 の結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
分析対象技術	2.575	0.645	19,515,134	4,742,195	7,346,700
比較対照技術	1.929		14,772,939		

(4) シナリオ分析 2-1: 比較対照技術の臨床エビデンスを KBCSG study とした分析

分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.922 QALY、増分費用は 5,592,851 円であり、ICER は 6,064,395 円/QALY となった。分析結果の要約を表 5-5 に示す。

表 5-5. シナリオ分析 2-1 の結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)

分析対象技術	3.039	0.922	22,790,377	5,592,851	6,064,395
比較対照技術	2.117		17,197,526		

(5) シナリオ分析 2-2: 比較対照技術の臨床エビデンスを HER2CLIMB trial とした分析

分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 1.817 QALY、増分費用は 12,302,769 円であり、ICER は 6,772,049 円/QALY となった。分析結果の要約を表 5-6 に示す。

表 5-6. シナリオ分析 2-2 の結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
分析対象技術	3.039	1.817	22,790,377	12,302,769	6,772,049
比較対照技術	1.222		10,487,607		

(6) シナリオ分析 3: 比較対照技術をラパチニブ+カペシタビンとした分析

分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 1.110 QALY、増分費用は 8,292,893 円であり、ICER は 7,472,335 円/QALY となった。分析結果の要約を表 5-7 に示す。

表 5-7. シナリオ分析 3 の結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
分析対象技術	3.039	1.110	20,363,220	8,292,893	7,472,335
比較対照技術	1.929		12,070,327		

5.1.3 分析の妥当性の検討

本分析では Partitioned SA により分析対象技術の比較対照技術に対する費用対効果を生涯において分析した。

分析対象技術及び比較対照技術ともに薬剤費は対象患者の体重又は BSA に依存する。しかし U201 試験日本人集団の平均身長、体重の正規分布を仮定したもとの処方量を算出することで不確実性を考慮し、日本人に適した処方量となっていると考える。健康状態における治療の費用、AE の治療の費用については医師調査の結果をもとに算出しているため、日本の実臨床を反映していると考えられる。

OS、PFS、及び TTD の不確実性については、感度分析のほかにシナリオ分析 1、2-1、及び 2-2 を実施して検討した。U201 試験は現在進行中の試験であり、OS の長期的推定には被験者

の追跡期間が不十分であったが、20.5 ヶ月以上の追跡期間が存在する被験者についてはイベント(死亡)発生有無に関わらずすべて最終観察時点で打ち切り扱いとした基本分析、及び全期間(打ち切りなし)としたシナリオ分析 1 において算出された ICER の値は大きく異ならなかった。また比較対照技術のエビデンスを KBCSG study、及び HER2CLIMB trial の成績としたそれぞれ、シナリオ分析 2-1、及び 2-2 において、増分 QALY 及び増分費用には差は認められたが、いずれも ICER の値は 750 万円以下であった。

比較対照技術をラパチニブ+カペシタビンとしたシナリオ分析 3 において、比較対照技術の薬剤費は基本分析より高いにもかかわらず ICER の値が基本分析結果のそれよりも高く算出された理由としては、四次治療レジメン費用が基本分析におけるそれよりも安価であったため、と考える。

5.1.4 分析結果の解釈

対象集団	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者のうち、抗 HER2 療法を実施した、以下(a)(b)の次数の治療を行う集団 (a) 二次治療* (b) 三次治療以降
比較対照	トラスツズマブ+ビノレルビン
ICER の基準値	<input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本分析の結果、分析対象技術の比較対照技術に対する ICER は約 722 万円であった。また、いずれのシナリオ分析においても ICER は 750 万円以下であったことから、上記のように判断した。

* 二次治療患者を対象としたエビデンスはなく分析不能と判断し、(a)は実施していない。

5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]

■■■■■に於て 100 床以上の病床を有する病院に勤務する乳癌診療医 ■■■■名を対象に Web 定量調査を行った。調査の結果、直近 6 ヶ月で各次数の薬物治療を開始し HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対し処方した治療ライン別のトラスツズマブ デルクステカンの処方割合は、二次治療、三次治療、及び四次治療以降でそれぞれ、■■■■■

[72]。また、2020年にステージIVの一次治療の薬物治療を受ける推定乳癌患者数はホルモン受容体陽性患者 [73]。 から得られたホルモン受容体別の治療ライン移行率** [74] を一次治療の推定患者数に乗じることにより、治療ライン別の患者数を二次治療 人、三次治療 人、及び四次治療以降 人と推定した(表 5-8)。これらの推定患者数に治療ライン別のトラスツズマブ デルクステカンの処方割合を乗じることにより、トラスツズマブ デルクステカン発売後1年間の患者数を二次治療 人、三次治療以降 人、及び全体 人とそれぞれ推定した。

表 5-8. トラスツズマブ デルクステカン発売後1年間の治療ライン別予測患者数

治療ライン	ホルモン受容体陽性患者		ホルモン受容体陰性患者		①+②	レジメンゴとのトラスツズマブ デルクステカンの処方割合④	発売後1年間の予測患者数 ③×④
	移行率	推定患者数①	移行率	推定患者数②	推定患者数③		
一次治療	-		-			-	-
二次治療							
三次治療							
四次治療以降							

治療ライン別のトラスツズマブ デルクステカンの予測患者数から、本分析における分析対象集団の使用患者数の割合は以下のとおりと判断した。

- (a) [REDACTED]
- (b) [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]

該当なし

5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]

該当なし

5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]

5.1.2 節で示した感度分析のほか、比較対照技術の後発品薬価を用いた分析を実施した。

分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 1.110 QALY、増分費用は 8,498,406 円であり、ICER は 7,657,513 円/QALY となった。分析結果の要約を表 5-9 に示す。

表 5-9. 後発品薬価を用いた分析結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
分析対象技術	3.039	1.110	22,790,377	8,498,406	7,657,513
比較対照技術	1.929		14,291,971		

6. 再分析用のデータ

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■

7. 实施体制

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

8. 参考文献

1. 第一三共株式会社. エンハーツ点滴静注用 100mg 申請資料概要 2.5.1.2 (2020 年 3 月 25 日承認).
2. 公益財団法人がん研究振興財団. がんの統計'19 Cancer statics in Japan-2019 [cited 2020 December 1]. Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2019.pdf
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68 (6):394-424.
4. Ottini L, Capalbo C, Rizzolo P, Silvestri V, Bronte G, Rizzo S, et al. HER2-positive male breast cancer: an update. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2010;2:45-58.
5. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med.* 2013;274 (2):113-26.
6. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemother Res Pract.* 2012;2012:743193.
7. Stuart-Harris R, Dahlstrom JE, Gupta R, Zhang Y, Craft P, Shadbolt B. Recurrence in early breast cancer: Analysis of data from 3,765 Australian women treated between 1997 and 2015. *Breast.* 2019;44:153-9.
8. Taucher S, Rudas M, Mader RM, Gnant M, Dubsy P, Bachleitner T, et al. Do we need HER-2/neu testing for all patients with primary breast carcinoma? *Cancer.* 2003;98 (12):2547-53.
9. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106 (5).
10. Santa-Maria CA, Nye L, Mutonga MB, Jain S, Gradishar WJ. Management of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Where Are We and Where Do We Go From Here? *Oncology (Williston Park).* 2016;30 (2):148-55.
11. 厚生労働省保険局医療課企画法令第1係. 中央社会保険医療協議会 総会(第 458 回) 2020 年 5 月 13 日 [cited 2020 December 14]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000629737.pdf>.
12. 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2018 年版. 東京: 金原出版. p.74-80,

- p.130-40 p.
13. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15 (7):689-99.
 14. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22 (20):5097-108.
 15. 第一三共株式会社. エンハーツ適正使用ガイド.(2020年9月改訂).
 16. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. エンハーツ点滴静注用(乳癌) 第一三共株式会社 審査報告書.
 17. 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 薬物療法 2018年版 Ver 4/2020年8月23日改訂. 2018 [cited 2020 December 21]. Available from: <http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/yakubutu/>.
 18. UMIN-CTR. 臨床試験登録情報の閲覧【転移性 HER2 陽性乳癌に対する T-DM1 後の次治療の臨床効果に関する多施設共同コホート研究(WJOG12519B)】. [cited 2020 December 21]. Available from: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000043048.
 19. UMIN-CTR. 臨床試験登録情報の閲覧【切除不能又は転移性 HER2 陽性乳癌に対する抗 HER2 抗体を用いた標準治療後の薬物療法に関する後方視的レジストリ研究(KBCSG-TR 1917)】. [cited 2020 December 21]. Available from: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000043525.
 20. 政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)「医療経済評価の政策応用に向けた評価手法およびデータの確立と評価体制の整備に関する研究」班(研究代表者: 福田 敬). 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第2版 2019 [cited 2020 December 21]. Available from: https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf.
 21. National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal: User guide for company evidence submission template [cited 2020 October 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg24/chapter/clinical-effectiveness#quality-assessment-of-the-relevant-clinical-effectiveness-evidence>.

22. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377-84.
23. PRISMA. PRISMA Statement [cited 2020 July 15]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Default.aspx>.
24. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382 (7):610-21.
25. Daiichi Sankyo Inc. A Phase 2 Multicenter, Open-label Study of DS 8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated with T DM1 DS-8201a (trastuzumab deruxtecan). Clinical study report DS8201-A-U201. 2019:1-200.
26. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382 (7):597-609.
27. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2019;20 (6):816-26.
28. Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*. 2017;18 (11):1512-22.
29. Doi T, Iwata H, Tsurutani J, Takahashi S, Park H, Redfern CH, et al. Single agent activity of DS-8201a, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in heavily pretreated HER2 expressing solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35 (15_suppl):108-.
30. Tamura K, Modi S, Tsurutani J, Takahashi S, Krop I, Iwata H, et al. Abstract P6-17-10: Dose justification for DS-8201a, a HER2-targeted antibody-drug conjugate, for HER2-positive breast cancer: Observed clinical data and exposure-response analyses. *Cancer Research*. 2019;79 (4 Supplement):P6-17-0-P6--0.

31. Iwata H, Tamura K, Doi T, Tsurutani J, Modi S, Park H, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in subjects with HER2-expressing solid tumors: Long-term results of a large phase 1 study with multiple expansion cohorts. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36 (15_suppl):2501-.
32. Jain S, Shah AN, Santa-Maria CA, Siziopikou K, Rademaker A, Helenowski I, et al. Phase I study of alpelisib (BYL-719) and trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) after trastuzumab and taxane therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;171 (2):371-81.
33. Jain S. Phase I study of BYL719 and trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) patients with progression on trastuzumab and taxane-based therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32 (15_suppl):TPS672-TPS.
34. Jain S, Nye L, Santa-Maria C, Bontemps L, Williams A, Garrett H, et al. Abstract P6-13-11: Phase I study of alpelisib and T-DM1 in trastuzumab-refractory HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Research*. 2016;76 (4 Supplement):P6-13-1-P6--1.
35. Jain S, Nye LE, Santa-Maria CA, Garrett H, Dammrich E, Williams A, et al. Phase I study of alpelisib and T-DM1 in trastuzumab-refractory HER2-positive metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34 (15_suppl):588-.
36. Jain S, Santa-Maria CA, Rademaker A, Giles FJ, Cristofanilli M, Gradishar WJ. Phase I study of alpelisib (BYL-719) and T-DM1 in HER2-positive metastatic breast cancer after trastuzumab and taxane therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35 (15_suppl):1026-.
37. Murthy R, Borges VF, Conlin A, Chaves J, Chamberlain M, Gray T, et al. Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018;19 (7):880-8.
38. Wang R, Singh J, Sterlin V, Goldstein M, Lake D, Wong S, et al. Abstract P6-18-30: Phase Ib/II study of capecitabine 7/7 schedule with neratinib in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research*. 2019;79 (4 Supplement):P6-18-30-P6-18-30.
39. Jhaveri K, Wang R, Teplinsky E, Chandarlapaty S, Solit D, Cadoo K, et al. A phase I trial of ganetespib in combination with paclitaxel and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor-2 (HER2)-positive

- metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2017;19 (1):89.
40. Jhaveri K, Teplinsky E, Chandarlapaty S, Solit D, Cadoo K, Speyer J, et al. Abstract P4-14-21: A phase I trial of ganetespib (heat shock protein 90 inhibitor) in combination with paclitaxel and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor-2 positive (HER2+) metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research.* 2016;76 (4 Supplement):P4-14-21-P4-14-21.
 41. Gupta M, Wang B, Carrothers TJ, LoRusso PM, Chu YW, Shih T, et al. Effects of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) on QT Interval and Safety of Pertuzumab Plus T-DM1 in Patients With Previously Treated Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013;2 (1):11-24.
 42. Jankowitz RC, Abraham J, Tan AR, Limentani SA, Tierno MB, Adamson LM, et al. Safety and efficacy of neratinib in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in women with metastatic HER2-positive breast cancer: an NSABP Foundation Research Program phase I study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72 (6):1205-12.
 43. Jankowitz RC, Abraham J, Tan AR, Limentani SA, Adamson LM, Buyse ME, et al. A phase I dose-escalation study evaluating weekly paclitaxel with neratinib and trastuzumab in women with metastatic HER2-positive breast cancer, NSABP FB-8. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30 (15_suppl):611-.
 44. Olson EM, Lin NU, DiPiro PJ, Najita JS, Krop IE, Winer EP, et al. Responses to subsequent anti-HER2 therapy after treatment with trastuzumab-DM1 in women with HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;23 (1):93-7.
 45. Watanuki R, Shimomura A, Yazaki S, Noda-Narita S, Sumiyoshi-Okuma H, Nishikawa T, et al. Survival outcomes in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer administered a therapy following trastuzumab emtansine treatment. *Medicine (Baltimore).* 2020;99 (38):e22331.
 46. Iyengar NM, Smyth LM, Lake D, Gucalp A, Singh JC, Traina TA, et al. Efficacy and Safety of Gemcitabine With Trastuzumab and Pertuzumab After Prior Pertuzumab-Based Therapy Among Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2 (11):e1916211.

47. Frezzini S, Giarratano T, Dieci M, Giorgi C, Griguolo G, Vernaci G, et al. Abstract P6-18-24: Lapatinib-based therapies after pertuzumab and/or T-DM1 for HER2+ metastatic breast cancer patients. *Cancer Research*. 2019;79 (4 Supplement):P6-18-24-P6-18-24.
48. CONSORT Group. CONSORT 2010. 2010 [cited 2020 Jan 14]. Available from: <http://www.consort-statement.org/>.
49. ISPM - University of Bern. Strengthen the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [cited 2020 October 28]. Available from: <http://strobe-statement.org/>.
50. 西日本がん研究機構. WJOG12519B 転移性 HER2 陽性乳癌に対する T-DM1 後の次治療の臨床効果に関する多施設共同コホート研究 実施計画書. 2019.
51. Yokoe T, Kurozumi S, Nozawa K, Ozaki Y, Maeda T, Yazaki S, et al. Clinical benefit of treatment after trastuzumab emtansine for HER2-positive metastatic breast cancer: a real-world multi-centre cohort study in Japan (WJOG12519B). *Breast Cancer*. 2021.
52. KBCSG-TR. 切除不能又は転移性 HER2 陽性乳癌に対する抗 HER2 抗体を用いた標準治療後の薬物療法に関する後方視的レジストリ研究 研究計画書 第 1.1 版. 2019.
53. Phillippo D, Ades A, Dias S, Palmer S, Abrams K, Welton N. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016 [cited 2020 November 19]. Available from: <http://nicedsu.org.uk>.
54. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:9.
55. 丹後俊郎. メタ・アナリシス入門 エビデンスの統合をめざす統計手法. 東京: 朝倉書店; 2002.
56. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). 2020 [Available from: www.training.cochrane.org/handbook].
57. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU Technical Support Document 19. Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review. 2017 [cited 2021 January 20]. Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>.
58. Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival

- analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011 [cited 2021 January 20]. Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>.
59. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Technology appraisal guidance [TA458]. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane. [cited 2021 January 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta458>.
 60. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006;95 (6):683-90.
 61. Shiroywa T, Fukuda T, Ikeda S, Igarashi A, Noto S, Saito S, et al. Japanese population norms for preference-based measures: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2016;25 (3):707-19.
 62. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of metastatic breast cancer. [cited 2021 January 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta263>.
 63. 西日本がん研究機構. WJOG12519B 転移性 HER2 陽性乳癌に対する T-DM1 後の次治療の臨床効果に関する多施設共同コホート研究 解析図表出力結果. 2019.
 64. KBCSG-TR. 切除不能又は転移性 HER2 陽性乳癌に対する抗 HER2 抗体を用いた標準治療後の薬物療法に関する後方視的レジストリ研究 統計解析報告書 第 2.3 版. 2020.
 65. 中外製薬株式会社. ハーセプチン®注射用 60 ハーセプチン®注射用 150. 2019 年 10 月改訂(第 1 版).
 66. 協和キリン株式会社. ナベルピン®注 10 ナベルピン®注 40. 2019 年 7 月改訂(第 15 版).
 67. ノバルティスファーマ株式会社. タイケルブ®錠 250mg 2019 年 5 月改訂(第 10 版).
 68. 中外製薬株式会社. ゼローダ®錠 300. 2019 年 10 月改訂(第 1 版).
 69. 厚生労働省. 薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について(令和 2 年 8 月 26 日適用). [cited 2021 January 20]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/topics/2020/04/tp20200401-01.html>.
 70. 医学通信社. 診療点数早見表 2020 年 4 月版. 東京: 医学通信社; 2020.
 71. 第一三共株式会社. 社内資料.
 72. 第一三共株式会社. 社内資料.
 73. [REDACTED]

74.

[REDACTED]

[REDACTED]

9. Appendix

9.1 システムティックレビューにおける検索式

9.1.a ①2019年4月

A. Embase.com: EMBASE 及び MEDLINE

最終検索日: 2019年4月5日

S.No.	Query	Results
1	'breast cancer'/exp	360,056
2	(breast NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tum?r* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti	389,794
3	(mammary NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tum?r* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti	34,430
4	'stage 3':ab,ti OR 'stage 3c':ab,ti OR 'stage iiic':ab,ti OR 'stage 3b':ab,ti OR 'stage iiib':ab,ti OR 'stage 4':ab,ti OR 'stage iv':ab,ti OR metasta*:ab,ti OR advanc*:ab,ti OR unresect*:ab,ti OR (((late* OR last) NEAR/2 stag*):ab,ti) OR nonresect*:ab,ti OR ((non NEXT/1 resect*):ab,ti) OR inoperable:ab,ti OR 'un resect*':ab,ti OR 'un-resect*':ab,ti OR 'non resect*':ab,ti OR 'non-resect*':ab,ti OR (('not' NEAR/2 (amenabl* OR suit*) NEAR/2 (surg* OR opera*)):ab,ti)	1,622,864
5	'randomization'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial (topic)'/exp OR 'placebo effect'/exp OR 'placebo'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'control group'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial':ab,ti OR 'controlled clinical trials':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial':ab,ti OR 'randomised controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trials':ab,ti OR 'randomi?ed controlled trial*' OR rct:ab,ti OR ((random NEAR/2 (alloca* OR assign*)):ab,ti) OR	2,019,562

	((single OR double OR triple OR treble) NEAR/2 (blind* OR mask*)):ab,ti) OR placebo*:ab,ti OR 'single blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'triple blind procedure'/exp	
6	'clinical study'/de OR 'clinical article'/mj OR 'clinical trial'/exp OR 'case control study'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR 'comparative study'/exp OR 'follow up'/exp OR retrospectiv*:ab,ti OR 'medical record review'/exp OR 'intervention study'/exp OR 'major clinical study'/de OR 'open study'/exp OR registry:ab,ti OR (((hospital OR medical OR electronic) NEAR/2 (record OR chart)):ab,ti) OR 'cross-sectional study'/exp OR 'non-random*':ab,ti OR 'non random*':ab,ti OR 'single arm*':ab,ti OR 'observational study'/exp OR 'cancer registry'/exp OR 'real world*':ab,ti OR 'real-world*':ab,ti OR 'real life*':ab,ti OR 'real-life*':ab,ti OR 'community trial'/exp OR 'family study'/exp	9,475,943
7	'trastuzumab'/exp OR 'lapatinib'/exp OR 'pertuzumab'/exp OR 'docetaxel'/exp OR 'paclitaxel'/exp OR 'trastuzumab emtansine'/exp OR 'capecitabine'/exp OR 'palbociclib'/exp OR 'neratinib'/exp OR 'margetuximab'/exp OR 'tucatinib'/exp OR 'trastuzumab deruxtecan'/exp OR 'pembrolizumab'/exp OR 'atezolizumab'/exp OR	792,946

	<p>'abemaciclib'/exp OR 'durvalumab'/exp OR 'everolimus'/exp OR 'bevacizumab'/exp OR 'ribociclib'/exp OR 'cyclin dependent kinase inhibitor'/exp OR 'nicotinamide adenine dinucleotide adenosine diphosphate ribosyltransferase inhibitor'/exp OR 'phosphatidylinositol 3 kinase inhibitor'/exp OR 'alpelisib'/exp OR 'avelumab'/exp OR 'doxorubicin'/exp OR 'eribulin'/exp OR 'fulvestrant'/exp OR 'nivolumab'/exp OR 'olaparib'/exp OR 'vinorelbine tartrate'/exp OR 'ts 1'/exp OR 'gimeracil plus oteracil potassium plus tegafur'/exp OR 'gemcitabine'/exp OR 'irinotecan'/exp OR 'epirubicin'/exp OR 'cyclophosphamide'/exp OR 'fluorouracil'/exp OR 'ixabepilone'/exp OR 'letrozole'/exp OR 'talazoparib'/exp OR 'rucaparib'/exp OR 'ipatasertib'/exp OR 'sacituzumab govitecan'/exp OR 'trastuzumab duocarmazine'/exp OR 'pyrotinib'/exp OR 'trastuzumab'/syn OR 'lapatinib'/syn OR 'pertuzumab'/syn OR 'docetaxel'/syn OR 'paclitaxel'/syn OR 'trastuzumab emtansine'/syn OR 'capecitabine'/syn OR 'palbociclib'/syn OR 'neratinib'/syn OR 'margetuximab'/syn OR 'tucatinib'/syn OR 'trastuzumab deruxtecan'/syn OR 'pembrolizumab'/syn OR 'atezolizumab'/syn OR 'abemaciclib'/syn OR 'durvalumab'/syn OR 'everolimus'/syn OR 'bevacizumab'/syn OR 'ribociclib'/syn OR 'cyclin dependent kinase inhibitor'/syn OR 'nicotinamide adenine dinucleotide adenosine diphosphate ribosyltransferase inhibitor'/syn OR 'phosphatidylinositol 3 kinase inhibitor'/syn OR 'alpelisib'/syn OR 'avelumab'/syn OR 'doxorubicin'/syn OR 'eribulin'/syn OR 'fulvestrant'/syn OR 'nivolumab'/syn OR 'olaparib'/syn OR 'vinorelbine tartrate'/syn OR 'ts</p>	
--	--	--

	1'/syn OR 'gimeracil plus oteracil potassium plus tegafur'/syn OR 'gemcitabine'/syn OR 'irinotecan'/syn OR 'epirubicin'/syn OR 'cyclophosphamide'/syn OR 'fluorouracil'/syn OR 'ixabepilone'/syn OR 'letrozole'/syn OR 'talazoparib'/syn OR 'rucaparib'/syn OR 'ipatasertib'/syn OR 'sacituzumab govitecan'/syn OR 'trastuzumab duocarmazine'/syn OR 'pyrotinib'/syn	
8	trastuzumab*:ab,ti OR lapatinib*:ab,ti OR pertuzumab:ab,ti OR docetaxel:ab,ti OR paclitaxel:ab,ti OR 'trastuzumab emtansine':ab,ti OR capecitabine:ab,ti OR palbociclib:ab,ti OR neratinib:ab,ti OR margetuximab:ab,ti OR tucatinib:ab,ti OR 'trastuzumab deruxtecan':ab,ti OR pembrolizumab:ab,ti OR atezolizumab:ab,ti OR abemaciclib:ab,ti OR durvalumab:ab,ti OR everolimus:ab,ti OR bevacizumab:ab,ti OR ribociclib:ab,ti OR 'trastuzumab duocarmazine':ab,ti OR eribulin:ab,ti OR avelumab:ab,ti OR fulvestrant:ab,ti OR nivolumab:ab,ti OR olaparib:ab,ti OR doxorubicin:ab,ti OR vinorelbine:ab,ti OR gemcitabine:ab,ti OR 'ts-1':ab,ti OR irinotecan:ab,ti OR 'nab paclitaxel':ab,ti OR adriamycin:ab,ti OR epirubicin:ab,ti OR cyclophosphamide:ab,ti OR fluouracil:ab,ti OR '5-fu':ab,ti OR ixabepilone:ab,ti OR letrozole:ab,ti OR talazoparib:ab,ti OR rucaparib:ab,ti OR alpelisib:ab,ti OR sacituzumab*:ab,ti OR syd985:ab,ti OR zw25:ab,ti OR pyrotinib:ab,ti OR adrucil:ab,ti OR verzenio:ab,ti OR rubex:ab,ti OR ellence:ab,ti OR tecentriq:ab,ti OR bavencio:ab,ti OR avastin:ab,ti OR xeloda:ab,ti OR cytophosphane:ab,ti OR cytoxan:ab,ti OR neosar:ab,ti OR taxotere:ab,ti OR doxil:ab,ti OR imfinzi:ab,ti OR halaven:ab,ti OR	313,051

	afinitor:ab,ti OR faslodex:ab,ti OR gemzar:ab,ti OR camptosar:ab,ti OR ixempra:ab,ti OR tykerb:ab,ti OR tyverb:ab,ti OR femara:ab,ti OR abraxane:ab,ti OR nerlynx:ab,ti OR opdivo:ab,ti OR lynparza:ab,ti OR taxol:ab,ti OR ibrance:ab,ti OR caelyx:ab,ti OR keytruda:ab,ti OR perjeta:ab,ti OR kisqali:ab,ti OR rubraca:ab,ti OR talzena:ab,ti OR herceptin:ab,ti OR navelbine:ab,ti	
9	#7 OR #8	232,540
10	'second line chemotherapy':ab,ti,kw OR 'third line chemotherapy':ab,ti,kw OR 'fourth line chemotherapy':ab,ti,kw OR 'second-line':ab,ti,kw OR 'second line':ab,ti,kw OR 'third-line':ab,ti,kw OR 'third line':ab,ti,kw OR 'fourth-line':ab,ti,kw OR 'fourth line':ab,ti,kw OR '2nd line':ab,ti,kw OR '2nd-line':ab,ti,kw OR '3rd line':ab,ti,kw OR '3rd-line':ab,ti,kw OR '4th line':ab,ti,kw OR '4th-line':ab,ti,kw OR 'second or later':ab,ti,kw OR 'third or later':ab,ti,kw OR 'fourth or later':ab,ti,kw OR 'previously treated':ab,ti,kw OR 'previously-treated':ab,ti,kw OR 'pre-treated':ab,ti,kw OR 'pretreated':ab,ti,kw OR 'failed':ab,ti,kw OR 'prior treatment':ab,ti,kw OR 'prior-treatment':ab,ti,kw OR 'prior treated':ab,ti,kw OR 'prior-treated':ab,ti,kw OR 'second-':ab,ti,kw OR 'third-':ab,ti,kw OR 'fourth-':ab,ti,kw OR 'prior':ab,ti,kw OR 'failure':ab,ti,kw OR relaps*:ab,ti,kw OR refrac*:ab,ti,kw OR resist*:ab,ti,kw OR recur*:ab,ti,kw OR progress*:ab,ti,kw OR reocur*:ab,ti,kw OR 're occur':ab,ti,kw OR 'post chemo*':ab,ti,kw OR 'post-chemo*':ab,ti,kw OR 're ocur':ab,ti,kw OR '2!':ab,ti,kw OR '3!':ab,ti,kw OR '4!':ab,ti,kw OR 'cancer recurrence'/exp OR 'relapse'/exp OR 'cancer resistance'/exp	7,234,232

11	'case study':it OR 'case report':it OR 'abstract report':it OR editorial:it OR letter:it OR comment:it OR note:it OR 'case report'/exp OR 'case study'/exp OR 'editorial'/exp	4,369,440
12	'animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)	4,804,215
13	(review:it OR 'literature review':it) NOT ('meta-analysis':it OR 'meta-analysis as topic'/mj OR 'systematic review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'meta-analysis':ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti)	2,344,719
14	#11 OR #12 OR #13	11,948,774
15	#1 OR #2 OR #3	531,905
16	#5 OR #6	9,877,671
17	#4 AND #9 AND #10 AND #15 AND #16	26,758
18	#17 NOT #14	17,231

B. Pubmed.com: MEDLINE In-Process

最終検索日: 2019年4月5日

S.No.	Query	Results
1	Search breast cancer	381,370
2	Search ("mammary cancer" OR "breast cancer" OR "breast neoplasm" OR "breast neoplasms" OR "breast carcinoma")	350,045
3	Search ("stage 3" OR "stage 3c" OR "stage iiic" OR "stage 3b" OR "stage iiib" OR "stage 4" OR "stage iv" OR metasta* OR advanc* OR unresect* OR (((late* OR last) AND stag*)) OR nonresect* OR ((non NEXT/1 resect*)) OR inoperable OR "un resect*" OR "un-resect*" OR "non resect*" OR "non-resect*" OR (("not" AND (amenabl* OR suit*) AND (surg* OR opera*))))	1,599,391
4	Search (trastuzumab* OR lapatinib* OR pertuzumab OR docetaxel OR paclitaxel OR "trastuzumab emtansine" OR capecitabine OR palbociclib OR	263,325

	neratinib OR margetuximab OR tucatinib OR "trastuzumab deruxtecan" OR pembrolizumab OR atezolizumab OR abemaciclib OR durvalumab OR everolimus OR bevacizumab OR ribociclib OR "trastuzumab duocarmazine" OR eribulin OR avelumab OR doxil OR fulvestrant OR nivolumab OR olaparib OR doxorubicin OR vinorelbine OR gemcitabine OR "ts-1" OR irinotecan OR "nab paclitaxel" OR adriamycin OR epirubicin OR cyclophosphamide OR fluorouracil OR "5-fu" OR ixabepilone OR letrozole OR talazoparib OR rucaparib OR alpelisib OR sacituzumab* OR syd985 OR zw25 OR pyrotinib)	
5	Search ("second line chemotherapy" OR "third line chemotherapy" OR "fourth line chemotherapy" OR "second-line" OR "second line" OR "third-line" OR "third line" OR "fourth-line" OR "fourth line" OR "2nd line" OR "2nd-line" OR "3rd line" OR "3rd-line" OR "4th line" OR "4th-line" OR "second or later" OR "third or later" OR "fourth or later" OR "2 l" OR "3 l" OR "2 line*" OR "2-line*" OR "previously treated" OR "previously-treated" OR "pre-treated" OR pretreated OR failed OR "prior treatment" OR "prior-treatment" OR "prior treated" OR "prior-treated" OR "prior therap*" OR "prior-therap*" OR "second-" OR "third-" OR "fourth-" OR prior OR failure OR relaps* OR refrac* OR resist* OR recur* OR progress* OR reocur* OR "re occur" OR "re ocur" OR ((post* AND (chemo* OR line OR therap* OR treat*))) OR (((pre* OR prio* OR prev* OR post* OR heav*) AND (treat* OR therap* OR regim* OR progress* OR fail* OR relaps* OR resis* OR refract* OR line* OR chemo*))))	5,964,657
6	Search (#1 OR #2)	383,762

7	Search (#3 AND #4 AND #5 AND #6)	11,843
8	Search ((publisher[sb] NOT pubstatusnihms NOT pubstatuspmcsd NOT pmcbook) OR (pubstatusaheadofprint))	450,658
9	Search (#7 AND #8)	128

C. Cochrane Library: CENTRAL 及び CDSR

最終検索日: 2019年4月5日

S.No.	Query	Results
1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11,500
2	(breast NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti,kw	33,332
3	(mammary NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti,kw	213
4	stage 3:ab,ti,kw OR "stage 3c":ab,ti,kw OR "stage iiic":ab,ti,kw OR "stage 3b":ab,ti,kw OR "stage iiib":ab,ti,kw OR "stage 4":ab,ti,kw OR "stage iv":ab,ti,kw OR metasta*:ab,ti,kw OR advanc*:ab,ti,kw OR unresect*:ab,ti,kw OR (((late* OR last) NEAR/2 stag*):ab,ti,kw) OR nonresect*:ab,ti,kw OR ((non NEXT/1 resect*):ab,ti,kw) OR inoperable:ab,ti,kw OR "un resect*":ab,ti,kw OR "un-resect*":ab,ti,kw OR "non resect*":ab,ti,kw OR "non-resect*":ab,ti,kw OR ("not" NEAR/2 (amenabl* OR suit*) NEAR/2 (surg* OR opera*)):ab,ti,kw	102,017
5	MeSH descriptor: [Trastuzumab] explode all trees	509
6	MeSH descriptor: [Lapatinib] explode all trees	121
7	MeSH descriptor: [Docetaxel] explode all trees	1093
8	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	2807
9	MeSH descriptor: [Capecitabine] explode all trees	934
10	MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees	1146
11	MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees	1489

12	MeSH descriptor: [Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Proteins] explode all trees	64
13	MeSH descriptor: [Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors] explode all trees	32
14	MeSH descriptor: [Phosphatidylinositol 3-Kinase] explode all trees	58
15	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	4376
16	MeSH descriptor: [Fulvestrant] explode all trees	88
17	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	94
18	MeSH descriptor: [Vinorelbine] explode all trees	339
19	MeSH descriptor: [Irinotecan] explode all trees	447
20	MeSH descriptor: [Epirubicin] explode all trees	1074
21	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	5019
22	MeSH descriptor: [Fluorouracil] explode all trees	5422
23	MeSH descriptor: [Letrozole] explode all trees	360
24	trastuzumab*:ab,ti,kw OR lapatinib*:ab,ti,kw OR pertuzumab:ab,ti,kw OR docetaxel:ab,ti,kw OR paclitaxel:ab,ti,kw OR "trastuzumab emtansine":ab,ti,kw OR capecitabine:ab,ti,kw OR palbociclib:ab,ti,kw OR neratinib:ab,ti,kw OR margetuximab:ab,ti,kw OR tucatinib:ab,ti,kw OR "trastuzumab deruxtecan":ab,ti,kw OR pembrolizumab:ab,ti,kw OR atezolizumab:ab,ti,kw OR abemaciclib:ab,ti,kw OR durvalumab:ab,ti,kw OR everolimus:ab,ti,kw OR bevacizumab:ab,ti,kw OR ribociclib:ab,ti,kw OR "trastuzumab duocarmazine":ab,ti,kw OR eribulin:ab,ti,kw OR avelumab:ab,ti,kw OR doxil:ab,ti,kw OR fulvestrant:ab,ti,kw OR nivolumab:ab,ti,kw OR olaparib:ab,ti,kw OR doxorubicin:ab,ti,kw OR vinorelbine:ab,ti,kw OR gemcitabine:ab,ti,kw OR "ts-1":ab,ti,kw OR irinotecan:ab,ti,kw OR "nab paclitaxel":ab,ti,kw OR adriamycin:ab,ti,kw OR epirubicin:ab,ti,kw OR cyclophosphamide:ab,ti,kw OR fluouracil:ab,ti,kw OR "5-fu":ab,ti,kw OR	49,039

	ixabepilone:ab,ti,kw OR letrozole:ab,ti,kw OR talazoparib:ab,ti,kw OR rucaparib:ab,ti,kw OR alpelisib:ab,ti,kw OR sacituzumab*:ab,ti,kw OR syd985:ab,ti,kw OR zw25:ab,ti,kw OR pyrotinib:ab,ti,kw	
25	(Adrucil OR Verzenio OR rubex OR Ellence OR Tecentriq OR Bavencio OR Avastin OR Xeloda OR cytophosphane OR Cytosan OR Neosar OR Taxotere OR doxil OR Imfinzi OR Halaven OR Afinitor OR Faslodex OR Gemzar OR Camptosar OR Ixempra OR Tykerb OR Tyverb OR Femara OR abraxane OR Nerlynx OR Opdivo OR Lynparza OR Taxol OR Ibrance OR Caelyx OR Keytruda OR perjeta OR Kisqali OR Rubraca OR TALZENNA OR Herceptin OR navelbine):ab,ti,kw	3743
26	('second line chemotherapy' OR 'third line chemotherapy' OR 'fourth line chemotherapy' OR 'second-line' OR 'second line' OR 'third-line' OR 'third line' OR 'fourth-line' OR 'fourth line' OR '2nd line' OR '2nd-line' OR '3rd line' OR '3rd-line' OR '4th line' OR '4th-line' OR 'second or later' OR 'third or later' OR 'fourth or later' OR 'previously treated' OR 'previously-treated' OR 'pre-treated' OR 'pretreated' OR 'failed' OR 'prior treatment' OR 'prior-treatment' OR 'prior treated' OR 'prior-treated' OR 'second-' OR 'third-' OR 'fourth-' OR 'prior' OR 'failure' OR relaps* OR refrac* OR resist* OR recur* OR progress* OR reocur* OR 're occur' OR 'post chemo*' OR 'post-chemo*' OR 're ocur' OR '2l' OR '3l' OR '4l'):ab,ti,kw	463,122
27	#1 OR #2 OR #3	33,407
28	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	513,408
29	#4 AND #26 AND #27 AND #28 in Cochrane Reviews	13
30	#4 AND #26 AND #27 AND #28 Trials	4768

9.1.b ②2019年11月

A. MEDLINE

A-1. 2019年4月実施のSRのアップデートを目的とした検索式

最終検索日:2019年11月15日

S.No.	Query	Results
1	breast cancer	395,522
2	("mammary cancer" OR "breast cancer" OR "breast neoplasm" OR "breast neoplasms" OR "breast carcinoma")	362,589
3	#1 or #2	397,958
4	("stage 3" OR "stage 3c" OR "stage iiic" OR "stage 3b" OR "stage iiib" OR "stage 4" OR "stage iv" OR metastas* OR advanc* OR unresect* OR (((late* OR last) AND stag*)) OR nonresect* OR ((non NEXT/1 resect*)) OR inoperable OR "un resect*" OR "un-resect*" OR "non resect*" OR "non-resect*" OR (("not" AND (amenabl* OR suit*) AND (surg* OR opera*))))	1,680,682
5	(trastuzumab* OR lapatinib* OR docetaxel OR paclitaxel OR "trastuzumab emtansine" OR capecitabine OR neratinib OR margetuximab OR tucatinib OR "trastuzumab deruxtecan" OR "trastuzumab duocarmazine" OR eribulin OR doxil OR doxorubicin OR vinorelbine OR vinorelbine OR gemcitabine OR "ts-1" OR irinotecan OR "nab paclitaxel" OR adriamycin OR epirubicin OR cyclophosphamide OR fluorouracil OR fluorouracil OR "5-fu" OR ixabepilone OR syd985 OR zw25 OR pyrotinib)	243,294
6	("second line chemotherapy" OR "third line chemotherapy" OR "fourth line chemotherapy" OR "second-line" OR "second line" OR "third-line" OR "third line" OR "fourth-line" OR "fourth line" OR "2nd line" OR "2nd-line" OR "3rd line" OR "3rd-line" OR	6,187,948

	"4th line" OR "4th-line" OR "second or later" OR "third or later" OR "fourth or later" OR "2 l" OR "3 l" OR "2 line*" OR "2-line*" OR "previously treated" OR "previously-treated" OR "pre-treated" OR pretreated OR failed OR "prior treatment" OR "prior-treatment" OR "prior treated" OR "prior-treated" OR "prior therap*" OR "prior-therap*" OR "second-" OR "third-" OR "fourth-" OR prior OR failure OR relaps* OR refrac* OR resist* OR recur* OR progress* OR reocur* OR "re occur" OR "re ocur" OR ((post* AND (chemo* OR line OR therap* OR treat*)) OR (((pre* OR prio* OR prev* OR post* OR heav*) AND (treat* OR therap* OR regim* OR progress* OR fail* OR relaps* OR resis* OR refract* OR line* OR chemo*))))	
7	#3 and #4 and #5 and #6	10,650
8	#7 Filters: Publication date from 2019/04/06	305

A-2. ポジオチニブを対象とした検索式

最終検索日:2019年11月15日

S.No.	Query	Results
1	breast cancer	395,522
2	("mammary cancer" OR "breast cancer" OR "breast neoplasm" OR "breast neoplasms" OR "breast carcinoma")	362,589
3	#1 or #2	397,958
4	("stage 3" OR "stage 3c" OR "stage iiic" OR "stage 3b" OR "stage iiib" OR "stage 4" OR "stage iv" OR metasta* OR advanc* OR unresect* OR (((late* OR last) AND stag*)) OR nonresect* OR ((non NEXT/1 resect*)) OR inoperable OR "un resect*" OR "un-resect*" OR "non resect*" OR "non-resect*" OR (("not" AND (amenabl* OR suit*) AND (surg* OR opera*))))	1,680,682

5	poziotinib	26
6	("second line chemotherapy" OR "third line chemotherapy" OR "fourth line chemotherapy" OR "second-line" OR "second line" OR "third-line" OR "third line" OR "fourth-line" OR "fourth line" OR "2nd line" OR "2nd-line" OR "3rd line" OR "3rd-line" OR "4th line" OR "4th-line" OR "second or later" OR "third or later" OR "fourth or later" OR "2 l" OR "3 l" OR "2 line*" OR "2-line*" OR "previously treated" OR "previously-treated" OR "pre-treated" OR pretreated OR failed OR "prior treatment" OR "prior-treatment" OR "prior treated" OR "prior-treated" OR "prior therap*" OR "prior-therap*" OR "second-" OR "third-" OR "fourth-" OR prior OR failure OR relaps* OR refrac* OR resist* OR recur* OR progress* OR reocur* OR "re occur" OR "re ocur" OR ((post* AND (chemo* OR line OR therap* OR treat*))) OR (((pre* OR prio* OR prev* OR post* OR heav*) AND (treat* OR therap* OR regim* OR progress* OR fail* OR relaps* OR resis* OR refract* OR line* OR chemo*))))	6,187,948
7	#3 and #4 and #5 and #6	3

B. EMBASE

B-1. 2019年4月実施のSRのアップデートを目的とした検索式

最終検索日:2019年11月15日

S.No.	Query	Results
1	'breast cancer'/exp	453,654
2	(breast NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tum?r* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti	421,410
3	(mammary NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tum?r* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti	35,358

4	#1 OR #2 OR #3	557,626
5	'stage 3':ab,ti OR 'stage 3c':ab,ti OR 'stage iiic':ab,ti OR 'stage 3b':ab,ti OR 'stage iiib':ab,ti OR 'stage 4':ab,ti OR 'stage iv':ab,ti OR metasta*:ab,ti OR advanc*:ab,ti OR unresect*:ab,ti OR (((late* OR last) NEAR/2 stag*):ab,ti) OR nonresect*:ab,ti OR ((non NEXT/1 resect*):ab,ti) OR inoperable:ab,ti OR 'un resect*':ab,ti OR 'un-resect*':ab,ti OR 'non resect*':ab,ti OR 'non-resect*':ab,ti OR (('not' NEAR/2 (amenabl* OR suit*) NEAR/2 (surg* OR opera*)):ab,ti)	1,774,679
6	'randomization'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial (topic)'/exp OR 'placebo effect'/exp OR 'placebo'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'control group'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial':ab,ti OR 'controlled clinical trials':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial':ab,ti OR 'randomised controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trials':ab,ti OR 'randomi?ed controlled trial*' OR rct:ab,ti OR ((random NEAR/2 (alloca* OR assign*)):ab,ti) OR (((single OR double OR triple OR treble) NEAR/2 (blind* OR mask*)):ab,ti) OR placebo*:ab,ti OR 'single blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'triple blind procedure'/exp	2,162,616
7	'clinical study'/de OR 'clinical article'/mj OR 'clinical trial'/exp OR 'case control study'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1	7,945,991

	(study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR 'comparative study'/exp OR 'follow up'/exp OR retrospectiv*:ab,ti OR 'medical record review'/exp OR 'intervention study'/exp OR 'major clinical study'/de OR 'open study'/exp OR registry:ab,ti OR (((hospital OR medical OR electronic) NEAR/2 (record OR chart)):ab,ti) OR 'cross-sectional study'/exp OR 'non-random*':ab,ti OR 'non random*':ab,ti OR 'single arm*':ab,ti OR 'observational study'/exp OR 'cancer registry'/exp OR 'real world*':ab,ti OR 'real-world*':ab,ti OR 'real life*':ab,ti OR 'real-life*':ab,ti OR 'community trial'/exp OR 'family study'/exp	
8	#6 OR #7	8,427,433
9	'trastuzumab'/exp OR 'lapatinib'/exp OR 'pertuzumab'/exp OR 'docetaxel'/exp OR 'paclitaxel'/exp OR 'trastuzumab emtansine'/exp OR 'capecitabine'/exp OR 'neratinib'/exp OR 'margetuximab'/exp OR 'tucatinib'/exp OR 'trastuzumab deruxtecan'/exp OR 'doxorubicin'/exp OR 'eribulin'/exp OR 'vinorelbine tartrate'/exp OR 'tso-1'/exp OR 'gimeracil plus oteracil potassium plus tegafur'/exp OR 'gemcitabine'/exp OR 'irinotecan'/exp OR 'epirubicin'/exp OR 'cyclophosphamide'/exp OR 'fluorouracil'/exp OR 'ixabepilone'/exp OR 'trastuzumab duocarmazine'/exp OR 'pyrotinib'/exp OR 'trastuzumab'/syn OR 'lapatinib'/syn OR 'pertuzumab'/syn OR 'docetaxel'/syn OR 'paclitaxel'/syn OR 'trastuzumab emtansine'/syn OR 'capecitabine'/syn OR 'neratinib'/syn OR 'margetuximab'/syn OR 'tucatinib'/syn OR	684,829

	'trastuzumab deruxtecan'/syn OR 'doxorubicin'/syn OR 'eribulin'/syn OR 'vinorelbine tartrate'/syn OR 'ts 1'/syn OR 'gimeracil plus oteracil potassium plus tegafur'/syn OR 'gemcitabine'/syn OR 'irinotecan'/syn OR 'epirubicin'/syn OR 'cyclophosphamide'/syn OR 'fluorouracil'/syn OR 'ixabepilone'/syn OR 'trastuzumab duocarmazine'/syn OR 'pyrotinib'/syn	
10	trastuzumab*:ab,ti OR lapatinib*:ab,ti OR pertuzumab:ab,ti OR docetaxel:ab,ti OR paclitaxel:ab,ti OR 'trastuzumab emtansine':ab,ti OR capecitabine:ab,ti OR neratinib:ab,ti OR margetuximab:ab,ti OR tucatinib:ab,ti OR 'trastuzumab deruxtecan':ab,ti OR 'trastuzumab duocarmazine':ab,ti OR eribulin:ab,ti OR doxorubicin:ab,ti OR vinorelbine:ab,ti OR vinorelbine:ab,ti OR gemcitabine:ab,ti OR 'ts-1':ab,ti OR irinotecan:ab,ti OR 'nab paclitaxel':ab,ti OR adriamycin:ab,ti OR epirubicin:ab,ti OR cyclophosphamide:ab,ti OR fluorouracil:ab,ti OR fluorouracil:ab,ti OR '5-fu':ab,ti OR ixabepilone:ab,ti OR syd985:ab,ti OR zw25:ab,ti OR pyrotinib:ab,ti OR adrucil:ab,ti OR rubex:ab,ti OR ellence:ab,ti OR xeloda:ab,ti OR cytophosphane:ab,ti OR cytoxan:ab,ti OR neosar:ab,ti OR taxotere:ab,ti OR doxil:ab,ti OR halaven:ab,ti OR gemzar:ab,ti OR camptosar:ab,ti OR ixempra:ab,ti OR tykerb:ab,ti OR tyverb:ab,ti OR abraxane:ab,ti OR nerlynx:ab,ti OR taxol:ab,ti OR caelyx:ab,ti OR perjeta:ab,ti OR herceptin:ab,ti OR navelbine:ab,ti	299,238
11	#9 OR #10	684,838
12	'second line chemotherapy':ab,ti,kw OR 'third line chemotherapy':ab,ti,kw OR 'fourth line chemotherapy':ab,ti,kw OR 'second-line':ab,ti,kw OR	6,783,343

	'second line':ab,ti,kw OR 'third-line':ab,ti,kw OR 'third line':ab,ti,kw OR 'fourth-line':ab,ti,kw OR 'fourth line':ab,ti,kw OR '2nd line':ab,ti,kw OR '2nd-line':ab,ti,kw OR '3rd line':ab,ti,kw OR '3rd-line':ab,ti,kw OR '4th line':ab,ti,kw OR '4th-line':ab,ti,kw OR 'second or later':ab,ti,kw OR 'third or later':ab,ti,kw OR 'fourth or later':ab,ti,kw OR 'previously treated':ab,ti,kw OR 'previously-treated':ab,ti,kw OR 'pre-treated':ab,ti,kw OR 'pretreated':ab,ti,kw OR 'failed':ab,ti,kw OR 'prior treatment':ab,ti,kw OR 'prior-treatment':ab,ti,kw OR 'prior treated':ab,ti,kw OR 'prior-treated':ab,ti,kw OR 'second-':ab,ti,kw OR 'third-':ab,ti,kw OR 'fourth-':ab,ti,kw OR 'prior':ab,ti,kw OR 'failure':ab,ti,kw OR relaps*:ab,ti,kw OR refrac*:ab,ti,kw OR resist*:ab,ti,kw OR recur*:ab,ti,kw OR progress*:ab,ti,kw OR reocur*:ab,ti,kw OR 're occur':ab,ti,kw OR 'post chemo*':ab,ti,kw OR 'post-chemo*':ab,ti,kw OR 're ocur':ab,ti,kw OR '2l':ab,ti,kw OR '3l':ab,ti,kw OR '4l':ab,ti,kw OR 'cancer recurrence'/exp OR 'relapse'/exp OR 'cancer resistance'/exp	
13	#4 AND #5 AND #8 AND #11 AND #12	14,811
14	'case study':it OR 'case report':it OR 'abstract report':it OR editorial:it OR letter:it OR comment:it OR note:it OR 'case report'/exp OR 'case study'/exp OR 'editorial'/exp	4,782,124
15	'animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)	5,352,648
16	(review:it OR 'literature review':it) NOT ('meta-analysis':it OR 'meta-analysis as topic'/mj OR 'systematic review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'meta-analysis':ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti)	2,447,480
17	#14 OR #15 OR #16	12,298,310

18	#13 NOT #17	11,693
19	#18 AND [6-4-2019]/sd	664
20	#18 AND [6-4-2019]/sd AND [conference abstract]/lim	330
21	#19 NOT #20	334

B-2. ポジオチニブを対象とした検索式

最終検索日:2019年11月15日

S.No.	Query	Results
1	'breast cancer'/exp	453,654
2	(breast NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tum?r* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti	421,410
3	(mammary NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tum?r* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti	35,358
4	#1 OR #2 OR #3	557,626
5	'stage 3':ab,ti OR 'stage 3c':ab,ti OR 'stage iiic':ab,ti OR 'stage 3b':ab,ti OR 'stage iiib':ab,ti OR 'stage 4':ab,ti OR 'stage iv':ab,ti OR metasta*:ab,ti OR advanc*:ab,ti OR unresect*:ab,ti OR (((late* OR last) NEAR/2 stag*):ab,ti) OR nonresect*:ab,ti OR ((non NEXT/1 resect*):ab,ti) OR inoperable:ab,ti OR 'un resect*':ab,ti OR 'un-resect*':ab,ti OR 'non resect*':ab,ti OR 'non-resect*':ab,ti OR (('not' NEAR/2 (amenabl* OR suit*) NEAR/2 (surg* OR opera*)):ab,ti)	1,774,679
6	'randomization'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial (topic)'/exp OR 'placebo effect'/exp OR 'placebo'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'control group'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial':ab,ti OR 'controlled clinical trials':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized	2,162,616

	controlled trial':ab,ti OR 'randomised controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trials':ab,ti OR 'randomi?ed controlled trial*' OR rct:ab,ti OR ((random NEAR/2 (alloca* OR assign*)):ab,ti) OR (((single OR double OR triple OR treble) NEAR/2 (blind* OR mask*)):ab,ti) OR placebo*:ab,ti OR 'single blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'triple blind procedure'/exp	
7	'clinical study'/de OR 'clinical article'/mj OR 'clinical trial'/exp OR 'case control study'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR 'comparative study'/exp OR 'follow up'/exp OR retrospectiv*:ab,ti OR 'medical record review'/exp OR 'intervention study'/exp OR 'major clinical study'/de OR 'open study'/exp OR registry:ab,ti OR (((hospital OR medical OR electronic) NEAR/2 (record OR chart)):ab,ti) OR 'cross-sectional study'/exp OR 'non-random*':ab,ti OR 'non random*':ab,ti OR 'single arm*':ab,ti OR 'observational study'/exp OR 'cancer registry'/exp OR 'real world*':ab,ti OR 'real-world*':ab,ti OR 'real life*':ab,ti OR 'real-life*':ab,ti OR 'community trial'/exp OR 'family study'/exp	7,945,991
8	#6 OR #7	8,427,433
9	'poziotinib'/exp OR poziotinib:ab,ti,kw	110

10	'second line chemotherapy':ab,ti,kw OR 'third line chemotherapy':ab,ti,kw OR 'fourth line chemotherapy':ab,ti,kw OR 'second-line':ab,ti,kw OR 'second line':ab,ti,kw OR 'third-line':ab,ti,kw OR 'third line':ab,ti,kw OR 'fourth-line':ab,ti,kw OR 'fourth line':ab,ti,kw OR '2nd line':ab,ti,kw OR '2nd-line':ab,ti,kw OR '3rd line':ab,ti,kw OR '3rd-line':ab,ti,kw OR '4th line':ab,ti,kw OR '4th-line':ab,ti,kw OR 'second or later':ab,ti,kw OR 'third or later':ab,ti,kw OR 'fourth or later':ab,ti,kw OR 'previously treated':ab,ti,kw OR 'previously-treated':ab,ti,kw OR 'pre-treated':ab,ti,kw OR 'pretreated':ab,ti,kw OR 'failed':ab,ti,kw OR 'prior treatment':ab,ti,kw OR 'prior-treatment':ab,ti,kw OR 'prior treated':ab,ti,kw OR 'prior-treated':ab,ti,kw OR 'second-':ab,ti,kw OR 'third-':ab,ti,kw OR 'fourth-':ab,ti,kw OR 'prior':ab,ti,kw OR 'failure':ab,ti,kw OR relaps*:ab,ti,kw OR refrac*:ab,ti,kw OR resist*:ab,ti,kw OR recur*:ab,ti,kw OR progress*:ab,ti,kw OR reocur*:ab,ti,kw OR 're occur':ab,ti,kw OR 'post chemo*':ab,ti,kw OR 'post-chemo*':ab,ti,kw OR 're ocur':ab,ti,kw OR '2l':ab,ti,kw OR '3l':ab,ti,kw OR '4l':ab,ti,kw OR 'cancer recurrence'/exp OR 'relapse'/exp OR 'cancer resistance'/exp	6,783,343
11	#4 AND #5 AND #8 AND #9 AND #10	16
12	'case study':it OR 'case report':it OR 'abstract report':it OR editorial:it OR letter:it OR comment:it OR note:it OR 'case report'/exp OR 'case study'/exp OR 'editorial'/exp	4,782,124
13	'animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)	5,352,648
14	(review:it OR 'literature review':it) NOT ('meta-analysis':it OR 'meta-analysis as topic'/mj OR 'systematic review':ti OR 'systematic literature	2,447,480

	review':ti OR 'meta-analysis':ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti)	
15	#12 OR #13 OR #14	12,298,310
16	#11 NOT #15	10
17	#11 NOT #15 AND [conference abstract]/lim	8
18	#16 NOT #17	2

C. CENTRAL

C-1. 2019年4月実施のSRのアップデートを目的とした検索式

最終検索日:2019年11月15日

S.No.	Query	Results
1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11,954
2	(breast NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti,kw	35,188
3	(mammary NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti,kw	224
4	#1 or #2 or #3	35,271
5	stage 3:ab,ti,kw OR "stage 3c":ab,ti,kw OR "stage iiic":ab,ti,kw OR "stage 3b":ab,ti,kw OR "stage iiib":ab,ti,kw OR "stage 4":ab,ti,kw OR "stage iv":ab,ti,kw OR metasta*:ab,ti,kw OR advanc*:ab,ti,kw OR unresect*:ab,ti,kw OR (((late* OR last) NEAR/2 stag*):ab,ti,kw) OR nonresect*:ab,ti,kw OR ((non NEXT/1 resect*):ab,ti,kw) OR inoperable:ab,ti,kw OR "un resect*":ab,ti,kw OR "un-resect*":ab,ti,kw OR "non resect*":ab,ti,kw OR "non-resect*":ab,ti,kw OR (("not" NEAR/2 (amenabl* OR suit*) NEAR/2 (surg* OR opera*)):ab,ti,kw)	125,866
6	MeSH descriptor: [Trastuzumab] explode all trees	552
7	MeSH descriptor: [Lapatinib] explode all trees	191

8	MeSH descriptor: [Docetaxel] explode all trees	1766
9	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	2935
10	MeSH descriptor: [Capecitabine] explode all trees	990
11	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	4466
12	MeSH descriptor: [Vinorelbine] explode all trees	497
13	MeSH descriptor: [Irinotecan] explode all trees	751
14	MeSH descriptor: [Epirubicin] explode all trees	1101
15	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	5123
16	MeSH descriptor: [Fluorouracil] explode all trees	5557
17	trastuzumab*:ab,ti,kw OR lapatinib*:ab,ti,kw OR pertuzumab:ab,ti,kw OR docetaxel:ab,ti,kw OR paclitaxel:ab,ti,kw OR "trastuzumab emtansine":ab,ti,kw OR capecitabine:ab,ti,kw OR neratinib:ab,ti,kw OR margetuximab:ab,ti,kw OR tucatinib:ab,ti,kw OR "trastuzumab deruxtecan":ab,ti,kw OR "trastuzumab duocarmazine":ab,ti,kw OR eribulin:ab,ti,kw OR doxil:ab,ti,kw OR doxorubicin:ab,ti,kw OR vinorelbine:ab,ti,kw OR vinorelbine:ab,ti,kw OR gemcitabine:ab,ti,kw OR "ts-1":ab,ti,kw OR irinotecan:ab,ti,kw OR "nab paclitaxel":ab,ti,kw OR adriamycin:ab,ti,kw OR epirubicin:ab,ti,kw OR cyclophosphamide:ab,ti,kw OR fluorouracil:ab,ti,kw OR fluorouracil:ab,ti,kw OR "5-fu":ab,ti,kw OR ixabepilone:ab,ti,kw OR syd985:ab,ti,kw OR zw25:ab,ti,kw OR pyrotinib:ab,ti,kw	44,215
18	(Adrucil OR rubex OR Ellence OR Xeloda OR cytophosphane OR Cytoxan OR Neosar OR Taxotere OR doxil OR Halaven OR Gemzar OR Camptosar OR Ixempra OR Tykerb OR Tyverb OR abraxane OR Nerlynx OR Taxol OR Caelyx OR Perjeta OR Herceptin OR navelbine):ab,ti,kw	2713

19	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	44,922
20	('second line chemotherapy' OR 'third line chemotherapy' OR 'fourth line chemotherapy' OR 'second-line' OR 'second line' OR 'third-line' OR 'third line' OR 'fourth-line' OR 'fourth line' OR '2nd line' OR '2nd-line' OR '3rd line' OR '3rd-line' OR '4th line' OR '4th-line' OR 'second or later' OR 'third or later' OR 'fourth or later' OR 'previously treated' OR 'previously-treated' OR 'pre-treated' OR 'pretreated' OR 'failed' OR 'prior treatment' OR 'prior-treatment' OR 'prior treated' OR 'prior-treated' OR 'second-' OR 'third-' OR 'fourth-' OR 'prior' OR 'failure' OR relaps* OR refrac* OR resist* OR recur* OR progress* OR reocur* OR 're occur' OR 'post chemo*' OR 'post- chemo*' OR 're ocur' OR '2l' OR '3l' OR '4l'):ab,ti,kw	489,531
21	#4 and #5 and #19 and #20	4417
22	#4 and #5 and #19 and #20 in Trials	4317
23	#22 with Cochrane Library publication date from Apr 2019 to present	237

C-2. ポジオチニブを対象とした検索式

最終検索日:2019年11月15日

S.No.	Query	Results
1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11,954
2	(breast NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti,kw	35,188
3	(mammary NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti,kw	224
4	#1 or #2 or #3	35,271

5	stage 3:ab,ti,kw OR "stage 3c":ab,ti,kw OR "stage iiic":ab,ti,kw OR "stage 3b":ab,ti,kw OR "stage iiib":ab,ti,kw OR "stage 4":ab,ti,kw OR "stage iv":ab,ti,kw OR metasta*:ab,ti,kw OR advanc*:ab,ti,kw OR unresect*:ab,ti,kw OR (((late* OR last) NEAR/2 stag*):ab,ti,kw) OR nonresect*:ab,ti,kw OR ((non NEXT/1 resect*):ab,ti,kw) OR inoperable:ab,ti,kw OR "unresect*":ab,ti,kw OR "un-resect*":ab,ti,kw OR "nonresect*":ab,ti,kw OR "non-resect*":ab,ti,kw OR (("not" NEAR/2 (amenabl* OR suit*) NEAR/2 (surg* OR opera*)):ab,ti,kw)	125,866
6	Poziotinib:ab,ti,kw	2
7	('second line chemotherapy' OR 'third line chemotherapy' OR 'fourth line chemotherapy' OR 'second-line' OR 'second line' OR 'third-line' OR 'third line' OR 'fourth-line' OR 'fourth line' OR '2nd line' OR '2nd-line' OR '3rd line' OR '3rd-line' OR '4th line' OR '4th-line' OR 'second or later' OR 'third or later' OR 'fourth or later' OR 'previously treated' OR 'previously-treated' OR 'pre-treated' OR 'pretreated' OR 'failed' OR 'prior treatment' OR 'prior-treatment' OR 'prior treated' OR 'prior-treated' OR 'second-' OR 'third-' OR 'fourth-' OR 'prior' OR 'failure' OR relaps* OR refrac* OR resist* OR recur* OR progress* OR reocur* OR 're occur' OR 'post chemo*' OR 'post-chemo*' OR 're occur' OR '2I' OR '3I' OR '4I'):ab,ti,kw	489,531
8	#4 and #5 and #6 and #7	1
9	#8 in Trials	1

D. 医中誌 Web

最終検索日:2019年11月15日

S.No.	Query	Results
1	乳房腫瘍/TH or 乳がん/AL	148,112

2	乳房腫瘍/TH or 乳癌/AL	148,112
3	乳房腫瘍/TH or 乳ガン/AL	148,112
4	#1 or #2 or #3	148,112
5	III期/AL or IIIC期/AL or IIIB期/AL or IV期/AL	4953
6	Ⅲ期/AL or ⅢC期/AL or ⅢB期/AL or IV期/AL	4953
7	3期/AL or 3C期/AL or 3B期/AL or 4期/AL	5453
8	ステージ III/AL or ステージ IIIC/AL or ステージ IIIB/AL or ステージ IV/AL	1410
9	ステージⅢ/AL or ステージⅢC/AL or ステージⅢB/AL or ステージⅣ/AL	1410
10	ステージ 3/AL or ステージ 3C/AL or ステージ 3B/AL or ス テージ 4/AL	768
11	末期/AL	41,369
12	(腫瘍転移/TH or 転移/AL) or 進行性/AL or 切除不能/AL or 手術不能/AL	319,745
13	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	369,037
14	(Trastuzumab/TH or トラスツズマブ/AL) or trastuzumab/AL or (Lapatinib/TH or ラパチニブ/AL) or lapatinib/AL or (Pertuzumab/TH or ペルツズマブ/AL) or Pertuzumab/AL or (Docetaxel/TH or ドセタキセル /AL) or docetaxel/AL or (Paclitaxel/TH or パクリタキセ ル/AL) or paclitaxel/AL or ("Trastuzumab Emtansine"/TH or トラスツズマブエムタンシン/AL) or "trastuzumab emtansine"/AL or (Capecitabine/TH or カペシタビン/AL) or capecitabine/AL or (Neratinib/TH or ネラチニブ/AL) or neratinib/AL or (Margetuximab/TH or マルゲツキシマブ/AL) or margetuximab/AL or (ツカチニブ/AL or tucatinib/AL) or ("Trastuzumab Deruxtecan"/TH or トラスツズマブデルク ステカン/AL) or "trastuzumab deruxtecan"/AL or (トラス ツズマブデュオカルマジン/AL or "trastuzumab duocarmazine"/AL or syd985/AL) or (Eribulin/TH or エリブリン/AL) or eribulin/AL or ("Liposomal Doxorubicin"/TH or ドキシル/AL) or doxil/AL or	139,329

	(Doxorubicin/TH or ドキソルビン/AL) or doxorubicin/AL or (Vinorelbine/TH or ビノレルビン/AL) or vinorelbine/AL or (Gemcitabine/TH or ゲムシタビン/AL) or gemcitabine/AL or (TS-1/TH or ts1/AL) or (TS-1/TH or ts-1/AL) or (Irinotecan/TH or イリノテカン/AL) or irinotecan/AL or ("Albumin-Bound Paclitaxel"/TH or ナブパクリタキセル/AL) or "nab paclitaxel"/AL or (Doxorubicin/TH or アドリアマイシン/AL) or Adriamycin/AL or (Epirubicin/TH or エピルビン/AL) or epirubicin/AL or (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or cyclophosphamide/AL or (Fluorouracil/TH or フルオロウラシル/AL) or 5fu/AL or 5-fu/AL or fluorouracil/AL or fluorouracil/AL or イクサベピロン/AL or (Ixabepilone/TH or ixabepilone/AL) or zw25/AL or (Pyrotinib/TH or ピロチニブ/AL) or pyrotinib/AL or (Pozotinib/AL or ポジオチニブ/AL)	
15	二次治療/AL or 三次治療/AL or 四次治療/AL	1066
16	2 次治療/AL or 3 次治療/AL or 4 次治療/AL	599
17	二次/AL or 三次/AL or 四次/AL	132,875
18	2 次/AL or 3 次/AL or 4 次/AL	23,323
19	二次化学療法/AL or 三次化学療法/AL or 四次化学療法/AL	254
20	2 次化学療法/AL or 3 次化学療法/AL or 4 次化学療法/AL	106
21	二次以降/AL or 三次以降/AL or 四次以降/AL	45
22	2 次以降/AL or 3 次以降/AL or 4 次以降/AL	25
23	前治療/AL or 既治療/AL	4793
24	再発/TH or 再発/AL	230,608
25	腫瘍再発/TH or 腫瘍再発/AL	69,311
26	化学療法後/AL	8083
27	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	384,131
28	#4 and #13 and #14 and #27	1798
29	(#28) and ((PT=症例報告・事例除く) AND (PT=原著論文, 総説))	272

9.1.c ③2020年10月

A. MEDLINE

最終検索日:2020年10月12日

S.No.	Query	Results
1	breast cancer	419,008
2	("mammary cancer" OR "breast cancer" OR "breast neoplasm" OR "breast neoplasms" OR "breast carcinoma")	383,900
3	#1 or #2	421,561
4	("stage 3" OR "stage 3c" OR "stage iiic" OR "stage 3b" OR "stage iiib" OR "stage 4" OR "stage iv" OR metasta* OR advanc* OR unresect* OR (((late* OR last) AND stag*)) OR nonresect* OR ((non NEXT/1 resect*)) OR inoperable OR "un resect*" OR "un-resect*" OR "non resect*" OR "non-resect*" OR (("not" AND (amenabl* OR suit*) AND (surg* OR opera*))))	1,892,679
5	(trastuzumab* OR lapatinib* OR docetaxel OR paclitaxel OR "trastuzumab emtansine" OR capecitabine OR neratinib OR margetuximab OR tucatinib OR "trastuzumab deruxtecan" OR "trastuzumab duocarmazine" OR eribulin OR doxil OR doxorubicin OR vinorelbine OR vinorelbine OR gemcitabine OR "ts-1" OR irinotecan OR "nab paclitaxel" OR adriamycin OR epirubicin OR cyclophosphamide OR fluouracil OR fluorouracil OR "5-fu" OR ixabepilone OR syd985 OR zw25 OR pyrotinib OR poziotinib)	255,539
6	("second line chemotherapy" OR "third line chemotherapy" OR "fourth line chemotherapy" OR "second-line" OR "second line" OR "third-line" OR "third line" OR "fourth-line" OR "fourth line" OR "2nd line" OR "2nd-line" OR "3rd line" OR "3rd-line" OR "4th line" OR "4th-line" OR "second or later" OR	8,716,071

	"third or later" OR "fourth or later" OR "2 l" OR "3 l" OR "2 line*" OR "2-line*" OR "previously treated" OR "previously-treated" OR "pre-treated" OR pretreated OR failed OR "prior treatment" OR "prior-treatment" OR "prior treated" OR "prior-treated" OR "prior therap*" OR "prior-therap*" OR "second-" OR "third-" OR "fourth-" OR prior OR failure OR relaps* OR refrac* OR resist* OR recur* OR progress* OR reocur* OR "re occur" OR "re ocur" OR ((post* AND (chemo* OR line OR therap* OR treat*)) OR (((pre* OR prio* OR prev* OR post* OR heav*) AND (treat* OR therap* OR regim* OR progress* OR fail* OR relaps* OR resis* OR refract* OR line* OR chemo*))))))	
7	#3 and #4 and #5 and #6	12,346
8	#7 Filters: Publication date from 2019/11/15 - 3000/12/12	644

B. EMBASE

最終検索日:2020年10月12日

S.No.	Query	Results
1	'breast cancer'/exp	482,409
2	(breast NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tum?r* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti	447,596
3	(mammary NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tum?r* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti	34,294
4	#1 OR #2 OR #3	589,804
5	'stage 3':ab,ti OR 'stage 3c':ab,ti OR 'stage iiic':ab,ti OR 'stage 3b':ab,ti OR 'stage iiib':ab,ti OR 'stage 4':ab,ti OR 'stage iv':ab,ti OR metasta*:ab,ti OR advanc*:ab,ti OR unresect*:ab,ti OR (((late* OR last) NEAR/2 stag*):ab,ti) OR nonresect*:ab,ti OR	1,912,267

	((non NEXT/1 resect*):ab,ti) OR inoperable:ab,ti OR 'un resect*':ab,ti OR 'un-resect*':ab,ti OR 'non resect*':ab,ti OR 'non-resect*':ab,ti OR (('not' NEAR/2 (amenabl* OR suit*) NEAR/2 (surg* OR opera*)):ab,ti)	
6	'randomization'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial (topic)'/exp OR 'placebo effect'/exp OR 'placebo'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'control group'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial':ab,ti OR 'controlled clinical trials':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial':ab,ti OR 'randomised controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trials':ab,ti OR 'randomi?ed controlled trial*' OR rct:ab,ti OR ((random NEAR/2 (alloca* OR assign*)):ab,ti) OR (((single OR double OR triple OR treble) NEAR/2 (blind* OR mask*)):ab,ti) OR placebo*:ab,ti OR 'single blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'triple blind procedure'/exp	2,283,605
7	'clinical study'/de OR 'clinical article'/mj OR 'clinical trial'/exp OR 'case control study'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies OR trial*)):ab,ti) OR 'comparative study'/exp OR 'follow up'/exp OR retrospectiv*:ab,ti OR 'medical record review'/exp OR 'intervention	8,496,296

	study'/exp OR 'major clinical study'/de OR 'open study'/exp OR registry:ab,ti OR (((hospital OR medical OR electronic) NEAR/2 (record OR chart)):ab,ti) OR 'cross-sectional study'/exp OR 'non-random*':ab,ti OR 'non random*':ab,ti OR 'single arm*':ab,ti OR 'observational study'/exp OR 'cancer registry'/exp OR 'real world*':ab,ti OR 'real-world*':ab,ti OR 'real life*':ab,ti OR 'real-life*':ab,ti OR 'community trial'/exp OR 'family study'/exp	
8	#6 OR #7	8,998,846
9	'trastuzumab'/exp OR 'lapatinib'/exp OR 'pertuzumab'/exp OR 'docetaxel'/exp OR 'paclitaxel'/exp OR 'trastuzumab emtansine'/exp OR 'capecitabine'/exp OR 'neratinib'/exp OR 'margetuximab'/exp OR 'tucatinib'/exp OR 'trastuzumab deruxtecan'/exp OR 'doxorubicin'/exp OR 'eribulin'/exp OR 'vinorelbine tartrate'/exp OR 'ts 1'/exp OR 'gimeracil plus oteracil potassium plus tegafur'/exp OR 'gemcitabine'/exp OR 'irinotecan'/exp OR 'epirubicin'/exp OR 'cyclophosphamide'/exp OR 'fluorouracil'/exp OR 'ixabepilone'/exp OR 'trastuzumab duocarmazine'/exp OR 'pyrotinib'/exp OR 'trastuzumab'/syn OR 'lapatinib'/syn OR 'pertuzumab'/syn OR 'docetaxel'/syn OR 'paclitaxel'/syn OR 'trastuzumab emtansine'/syn OR 'capecitabine'/syn OR 'neratinib'/syn OR 'margetuximab'/syn OR 'tucatinib'/syn OR 'trastuzumab deruxtecan'/syn OR 'doxorubicin'/syn OR 'eribulin'/syn OR 'vinorelbine tartrate'/syn OR 'ts 1'/syn OR 'gimeracil plus oteracil potassium plus tegafur'/syn OR 'gemcitabine'/syn OR 'irinotecan'/syn OR 'epirubicin'/syn OR 'cyclophosphamide'/syn OR 'fluorouracil'/syn OR	722,723

	'ixabepilone'/syn OR 'trastuzumab duocarmazine'/syn OR 'pyrotinib'/syn OR 'poziotinib'/exp	
10	trastuzumab*:ab,ti OR lapatinib*:ab,ti OR pertuzumab:ab,ti OR docetaxel:ab,ti OR paclitaxel:ab,ti OR 'trastuzumab emtansine':ab,ti OR capecitabine:ab,ti OR neratinib:ab,ti OR margetuximab:ab,ti OR tucatinib:ab,ti OR 'trastuzumab deruxtecan':ab,ti OR 'trastuzumab duocarmazine':ab,ti OR eribulin:ab,ti OR doxorubicin:ab,ti OR vinorelbine:ab,ti OR vinorelbine:ab,ti OR gemcitabine:ab,ti OR 'ts-1':ab,ti OR irinotecan:ab,ti OR 'nab paclitaxel':ab,ti OR adriamycin:ab,ti OR epirubicin:ab,ti OR cyclophosphamide:ab,ti OR fluouracil:ab,ti OR fluorouracil:ab,ti OR '5-fu':ab,ti OR ixabepilone:ab,ti OR syd985:ab,ti OR zw25:ab,ti OR pyrotinib:ab,ti OR adrucil:ab,ti OR rubex:ab,ti OR ellence:ab,ti OR xeloda:ab,ti OR cytophosphane:ab,ti OR cytoxan:ab,ti OR neosar:ab,ti OR taxotere:ab,ti OR doxil:ab,ti OR halaven:ab,ti OR gemzar:ab,ti OR camptosar:ab,ti OR ixempra:ab,ti OR tykerb:ab,ti OR tyverb:ab,ti OR abraxane:ab,ti OR nerlynx:ab,ti OR taxol:ab,ti OR caelyx:ab,ti OR perjeta:ab,ti OR herceptin:ab,ti OR navelbine:ab,ti OR poziotinib:ab,ti,kw	316,788
11	#9 OR #10	722,734
12	'second line chemotherapy':ab,ti,kw OR 'third line chemotherapy':ab,ti,kw OR 'fourth line chemotherapy':ab,ti,kw OR 'second-line':ab,ti,kw OR 'second line':ab,ti,kw OR 'third-line':ab,ti,kw OR 'third line':ab,ti,kw OR 'fourth-line':ab,ti,kw OR 'fourth line':ab,ti,kw OR '2nd line':ab,ti,kw OR '2nd-line':ab,ti,kw OR '3rd line':ab,ti,kw OR '3rd-	7,205,596

	line':ab,ti,kw OR '4th line':ab,ti,kw OR '4th-line':ab,ti,kw OR 'second or later':ab,ti,kw OR 'third or later':ab,ti,kw OR 'fourth or later':ab,ti,kw OR 'previously treated':ab,ti,kw OR 'previously-treated':ab,ti,kw OR 'pre-treated':ab,ti,kw OR 'pretreated':ab,ti,kw OR 'failed':ab,ti,kw OR 'prior treatment':ab,ti,kw OR 'prior-treatment':ab,ti,kw OR 'prior treated':ab,ti,kw OR 'prior-treated':ab,ti,kw OR 'second-':ab,ti,kw OR 'third-':ab,ti,kw OR 'fourth-':ab,ti,kw OR 'prior':ab,ti,kw OR 'failure':ab,ti,kw OR relaps*:ab,ti,kw OR refrac*:ab,ti,kw OR resist*:ab,ti,kw OR recur*:ab,ti,kw OR progress*:ab,ti,kw OR reocur*:ab,ti,kw OR 're occur':ab,ti,kw OR 'post chemo*':ab,ti,kw OR 'post-chemo*':ab,ti,kw OR 're ocur':ab,ti,kw OR '2l':ab,ti,kw OR '3l':ab,ti,kw OR '4l':ab,ti,kw OR 'cancer recurrence'/exp OR 'relapse'/exp OR 'cancer resistance'/exp	
13	#4 AND #5 AND #8 AND #11 AND #12	15,741
14	'case study':it OR 'case report':it OR 'abstract report':it OR editorial:it OR letter:it OR comment:it OR note:it OR 'case report'/exp OR 'case study'/exp OR 'editorial'/exp	5,011,885
15	'animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)	5,500,031
16	(review:it OR 'literature review':it) NOT ('meta-analysis':it OR 'meta-analysis as topic'/mj OR 'systematic review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'meta-analysis':ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti)	2,553,259
17	#14 OR #15 OR #16	12,773,457
18	#13 NOT #17	12,479
19	#18 AND [15-11-2019]/sd	956
20	#18 AND [15-11-2019]/sd AND [conference abstract]/lim	375

21	#19 NOT #20	581
----	-------------	-----

C. CENTRAL

最終検索日:2020年10月12日

S.No.	Query	Results
1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	13,009
2	(breast NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti,kw	36,219
3	(mammary NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti,kw	206
4	#1 or #2 or #3	36,307
5	stage 3:ab,ti,kw OR "stage 3c":ab,ti,kw OR "stage iiic":ab,ti,kw OR "stage 3b":ab,ti,kw OR "stage iiib":ab,ti,kw OR "stage 4":ab,ti,kw OR "stage iv":ab,ti,kw OR metasta*:ab,ti,kw OR advanc*:ab,ti,kw OR unresect*:ab,ti,kw OR (((late* OR last) NEAR/2 stag*):ab,ti,kw) OR nonresect*:ab,ti,kw OR ((non NEXT/1 resect*):ab,ti,kw) OR inoperable:ab,ti,kw OR "un resect*":ab,ti,kw OR "un-resect*":ab,ti,kw OR "non resect*":ab,ti,kw OR "non-resect*":ab,ti,kw OR (("not" NEAR/2 (amenabl* OR suit*) NEAR/2 (surg* OR opera*)):ab,ti,kw)	131,428
6	MeSH descriptor: [Trastuzumab] explode all trees	709
7	MeSH descriptor: [Lapatinib] explode all trees	241
8	MeSH descriptor: [Docetaxel] explode all trees	2084
9	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	3449
10	MeSH descriptor: [Capecitabine] explode all trees	1192
11	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	4783
12	MeSH descriptor: [Vinorelbine] explode all trees	545
13	MeSH descriptor: [Irinotecan] explode all trees	872

14	MeSH descriptor: [Epirubicin] explode all trees	1193
15	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	5466
16	MeSH descriptor: [Fluorouracil] explode all trees	6029
17	trastuzumab*:ab,ti,kw OR lapatinib*:ab,ti,kw OR pertuzumab:ab,ti,kw OR docetaxel:ab,ti,kw OR paclitaxel:ab,ti,kw OR "trastuzumab emtansine":ab,ti,kw OR capecitabine:ab,ti,kw OR neratinib:ab,ti,kw OR margetuximab:ab,ti,kw OR tucatinib:ab,ti,kw OR "trastuzumab deruxtecan":ab,ti,kw OR "trastuzumab duocarmazine":ab,ti,kw OR eribulin:ab,ti,kw OR doxil:ab,ti,kw OR doxorubicin:ab,ti,kw OR vinorelbine:ab,ti,kw OR vinorelbine:ab,ti,kw OR gemcitabine:ab,ti,kw OR "ts-1":ab,ti,kw OR irinotecan:ab,ti,kw OR "nab paclitaxel":ab,ti,kw OR adriamycin:ab,ti,kw OR epirubicin:ab,ti,kw OR cyclophosphamide:ab,ti,kw OR fluorouracil:ab,ti,kw OR fluorouracil:ab,ti,kw OR "5-fu":ab,ti,kw OR ixabepilone:ab,ti,kw OR syd985:ab,ti,kw OR zw25:ab,ti,kw OR pyrotinib:ab,ti,kw OR poziotinib:ab,ti,kw	46,441
18	(Adrucil OR rubex OR Ellence OR Xeloda OR cytophosphane OR Cytoxan OR Neosar OR Taxotere OR doxil OR Halaven OR Gemzar OR Camptosar OR Ixempra OR Tykerb OR Tyverb OR abraxane OR Nerlynx OR Taxol OR Caelyx OR Perjeta OR Herceptin OR navelbine):ab,ti,kw	2793
19	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	47,174
20	('second line chemotherapy' OR 'third line chemotherapy' OR 'fourth line chemotherapy' OR 'second-line' OR 'second line' OR 'third-line' OR 'third line' OR 'fourth-line' OR 'fourth line' OR '2nd line' OR	515,562

	'2nd-line' OR '3rd line' OR '3rd-line' OR '4th line' OR '4th-line' OR 'second or later' OR 'third or later' OR 'fourth or later' OR 'previously treated' OR 'previously-treated' OR 'pre-treated' OR 'pretreated' OR 'failed' OR 'prior treatment' OR 'prior-treatment' OR 'prior treated' OR 'prior-treated' 'second' OR 'third' OR 'fourth' OR 'prior' OR 'failure' OR relaps* OR refrac* OR resist* OR recur* OR progress* OR reoccur* OR 're occur' OR 'post chemo*' OR 'post-chemo*' OR 're occur' OR '2l' OR '3l' OR '4l'):ab,ti,kw	
21	#4 and #5 and #19 and #20	4626
22	#4 and #5 and #19 and #20 in Trials	4616
23	#22 with Cochrane Library publication date from Nov 2019 to present	379

D. 医中誌 Web

最終検索日:2020年10月12日

S.No.	Query	Results
1	乳房腫瘍/TH or 乳がん/AL	152,232
2	乳房腫瘍/TH or 乳癌/AL	152,232
3	乳房腫瘍/TH or 乳ガン/AL	152,232
4	#1 or #2 or #3	152,232
5	III期/AL or IIIC期/AL or IIIB期/AL or IV期/AL	5080
6	Ⅲ期/AL or ⅢC期/AL or ⅢB期/AL or Ⅳ期/AL	5080
7	3期/AL or 3C期/AL or 3B期/AL or 4期/AL	5634
8	ステージ III/AL or ステージ IIIC/AL or ステージ IIIB/AL or ステージ IV/AL	1558
9	ステージⅢ/AL or ステージⅢC/AL or ステージⅢB/AL or ステージⅣ/AL	1558
10	ステージ 3/AL or ステージ 3C/AL or ステージ 3B/AL or ステージ 4/AL	818
11	末期/AL	43,230
12	(腫瘍転移/TH or 転移/AL) or 進行性/AL or 切除不能/AL or 手術不能/AL	330,875

13	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	382,288
14	(Trastuzumab/TH or トラスツズマブ/AL) or trastuzumab/AL or (Lapatinib/TH or ラパチニブ/AL) or lapatinib/AL or (Pertuzumab/TH or ペルツズマブ/AL) or Pertuzumab/AL or (Docetaxel/TH or ドセタキセル/AL) or docetaxel/AL or (Paclitaxel/TH or パクリタキセル/AL) or paclitaxel/AL or ("Trastuzumab Emtansine"/TH or トラスツズマブエムタンシン/AL) or "trastuzumab emtansine"/AL or (Capecitabine/TH or カペシタビン/AL) or capecitabine/AL or (Neratinib/TH or ネラチニブ/AL) or neratinib/AL or (Margetuximab/TH or マルゲツキシマブ/AL) or margetuximab/AL or (ツカチニブ/AL or tucatinib/AL) or ("Trastuzumab Deruxtecan"/TH or トラスツズマブデルクステカン/AL) or "trastuzumab deruxtecan"/AL or (トラスツズマブデュオカルマジン/AL or "trastuzumab duocarmazine"/AL or syd985/AL) or (Eribulin/TH or エリブリン/AL) or eribulin/AL or ("Liposomal Doxorubicin"/TH or ドキシル/AL) or doxil/AL or (Doxorubicin/TH or ドキソルビシン/AL) or doxorubicin/AL or (Vinorelbine/TH or ビノレルビン/AL) or vinorelbine/AL or vinorelbine/AL or (Gemcitabine/TH or ゲムシタビン/AL) or gemcitabine/AL or (TS-1/TH or ts1/AL) or (TS-1/TH or ts-1/AL) or (Irinotecan/TH or イリノテカン/AL) or irinotecan/AL or ("Albumin-Bound Paclitaxel"/TH or ナブパクリタキセル/AL) or "nab paclitaxel"/AL or (Doxorubicin/TH or アドリアマイシン/AL) or Adriamycin/AL or (Epirubicin/TH or エピルビシン/AL) or epirubicin/AL or (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or cyclophosphamide/AL or (Fluorouracil/TH or フルオロウラシル/AL) or 5fu/AL or 5-fu/AL or fluouracil/AL or fluorouracil/AL or イクサベピロン/AL or (Ixabepilone/TH or ixabepilone/AL) or	144,036

	zw25/AL or (Pyrotinib/TH or ピロチニブ/AL) or pyrotinib/AL or (Poziotinib/AL or ポジオチニブ/AL)	
15	二次治療/AL or 三次治療/AL or 四次治療/AL	1174
16	2次治療/AL or 3次治療/AL or 4次治療/AL	645
17	二次/AL or 三次/AL or 四次/AL	139,393
18	2次/AL or 3次/AL or 4次/AL	24,151
19	二次化学療法/AL or 三次化学療法/AL or 四次化学療法/AL	280
20	2次化学療法/AL or 3次化学療法/AL or 4次化学療法/AL	114
21	二次以降/AL or 三次以降/AL or 四次以降/AL	47
22	2次以降/AL or 3次以降/AL or 4次以降/AL	26
23	前治療/AL or 既治療/AL	4990
24	再発/TH or 再発/AL	239,138
25	腫瘍再発/TH or 腫瘍再発/AL	72,583
26	化学療法後/AL	8355
27	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	399,698
28	#4 and #13 and #14 and #27	1885
29	(#28) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=原著論文, 総説))	280
30	(#29) and (PDAT=2019/11/15://)	4

9.2 MAIC の頑健性の評価

A) WJOG study

図 9-1. Rescaled weight の分布

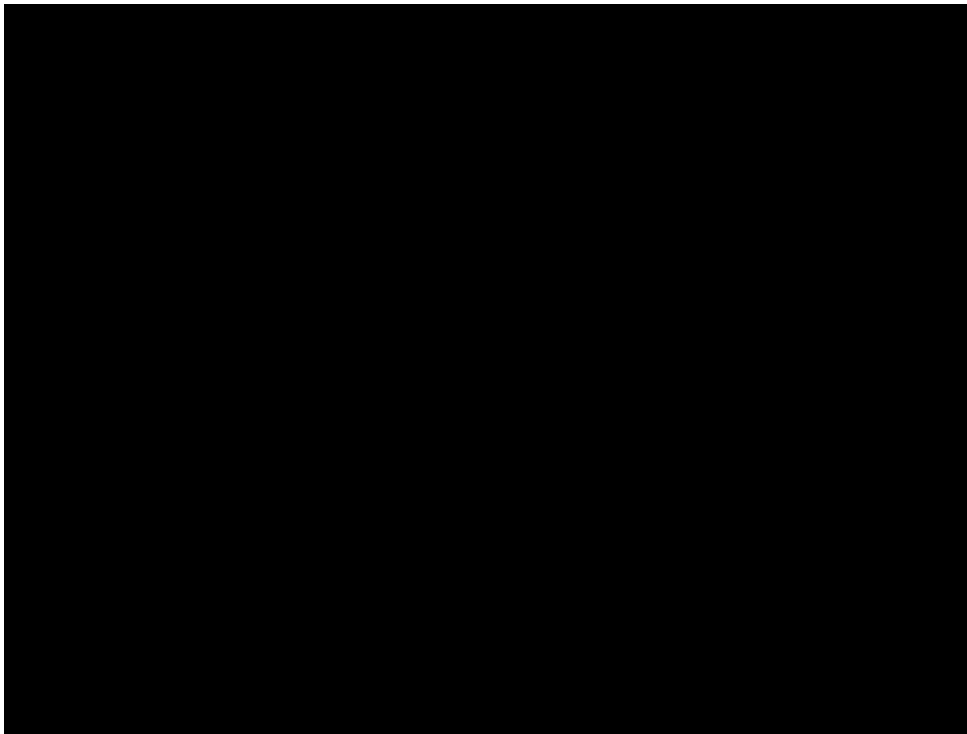


図 9-2. ブートストラップ法により推定された HR の分布 (PFS)

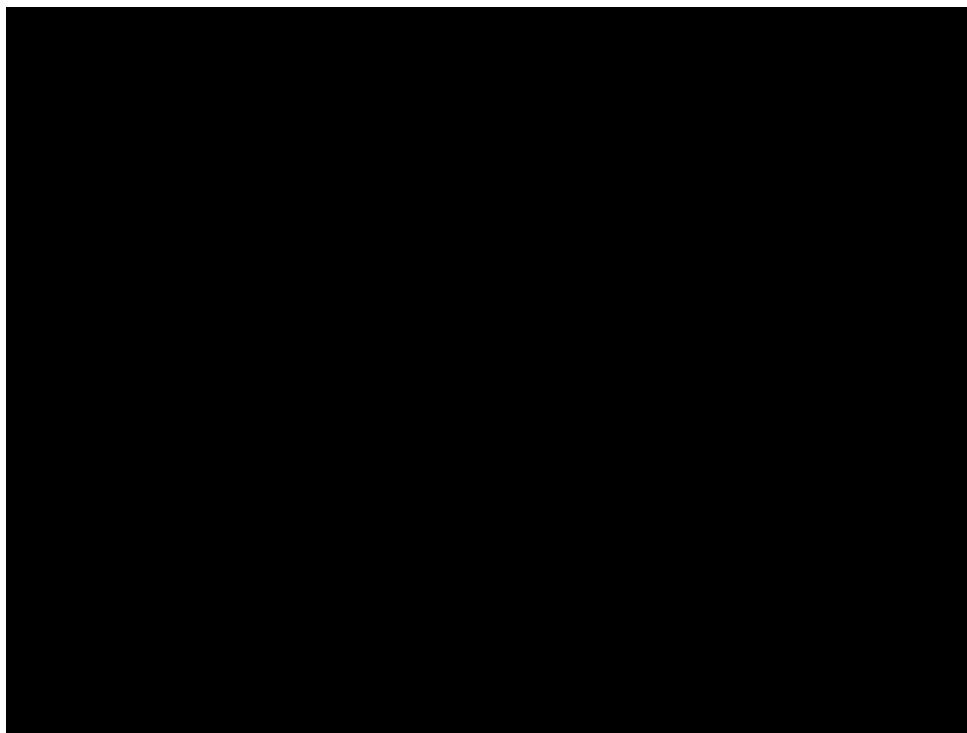
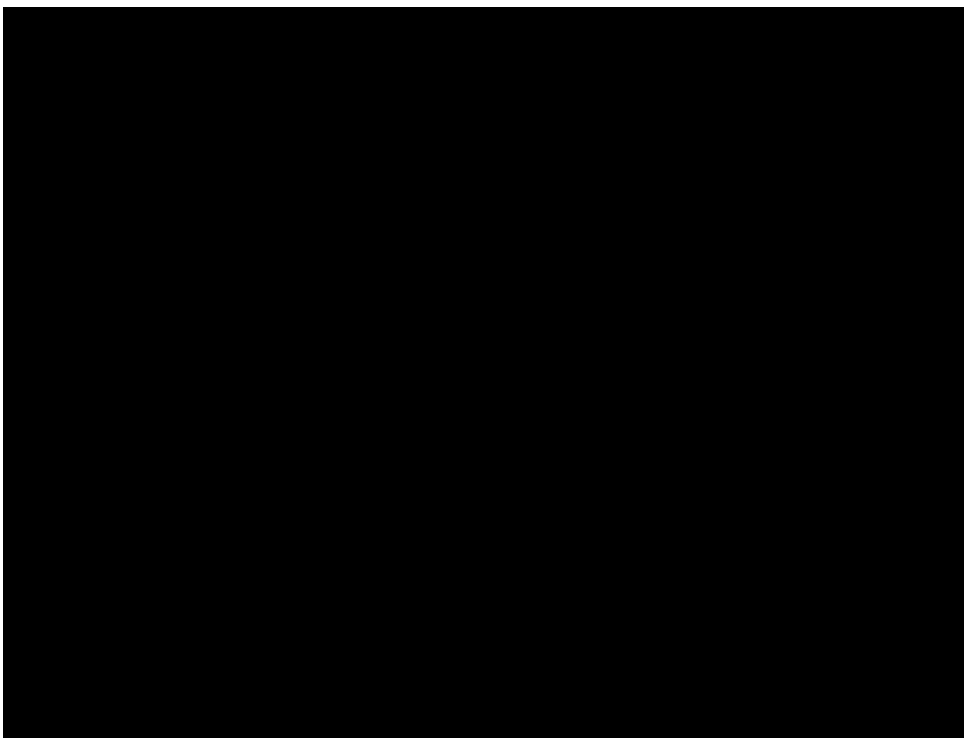


図 9-3. ブートストラップ法により推定された HR の分布 (TTD)



B) KBCSG study

図 9-4. Rescaled weight の分布

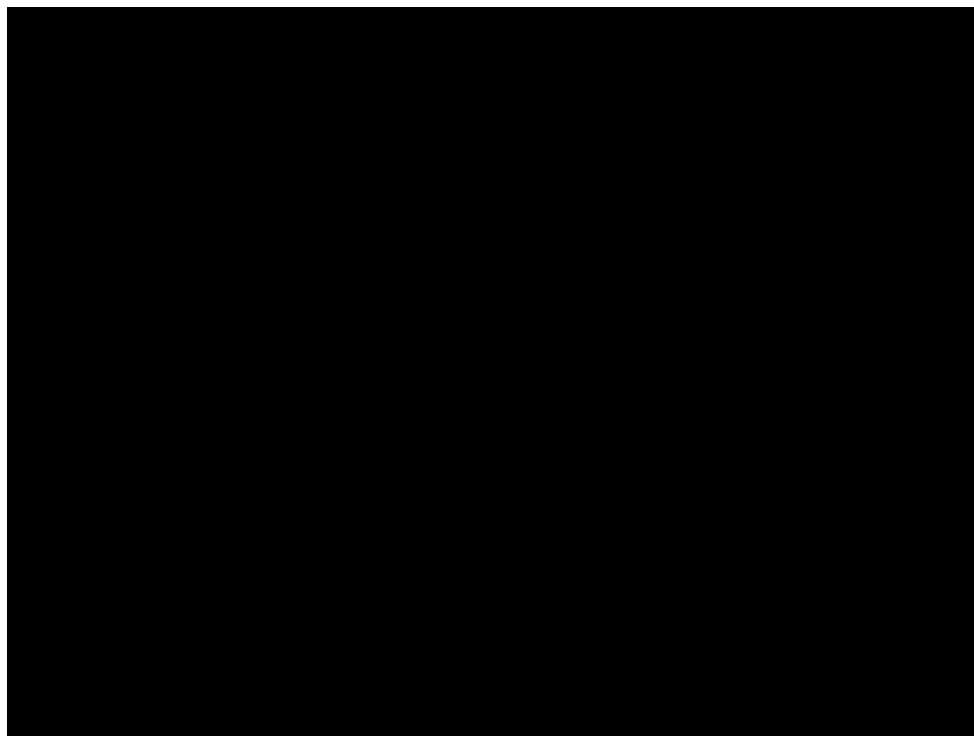


図 9-5. ブートストラップ法により推定された HR の分布 (PFS)

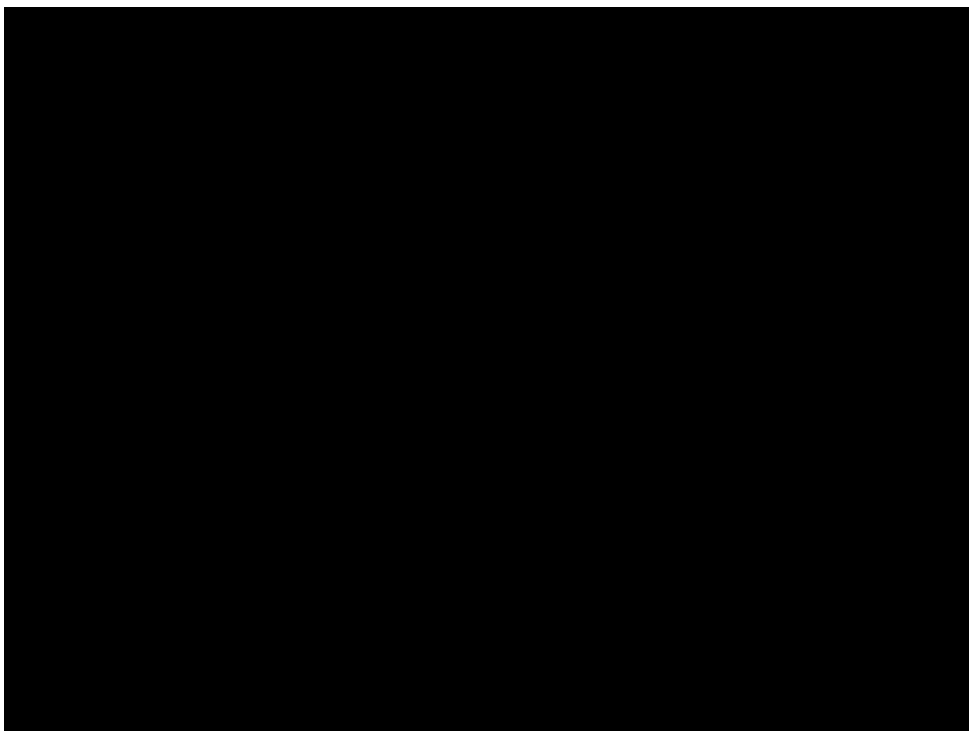
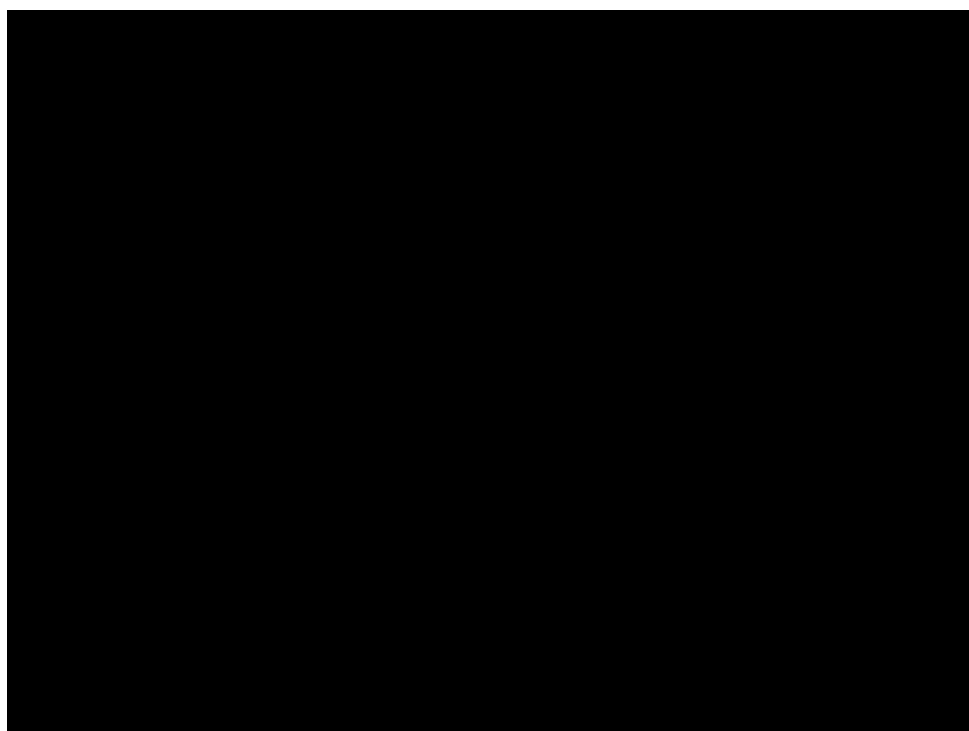


図 9-6. ブートストラップ法により推定された HR の分布 (TTD)



C) HER2CLIMB trial

図 9-7. Rescaled weight の分布

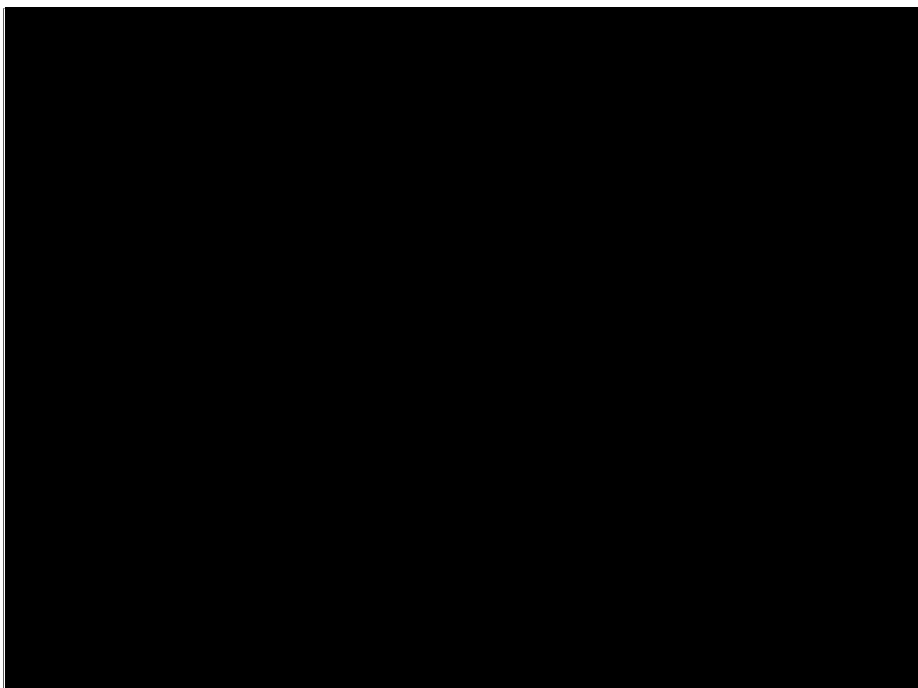
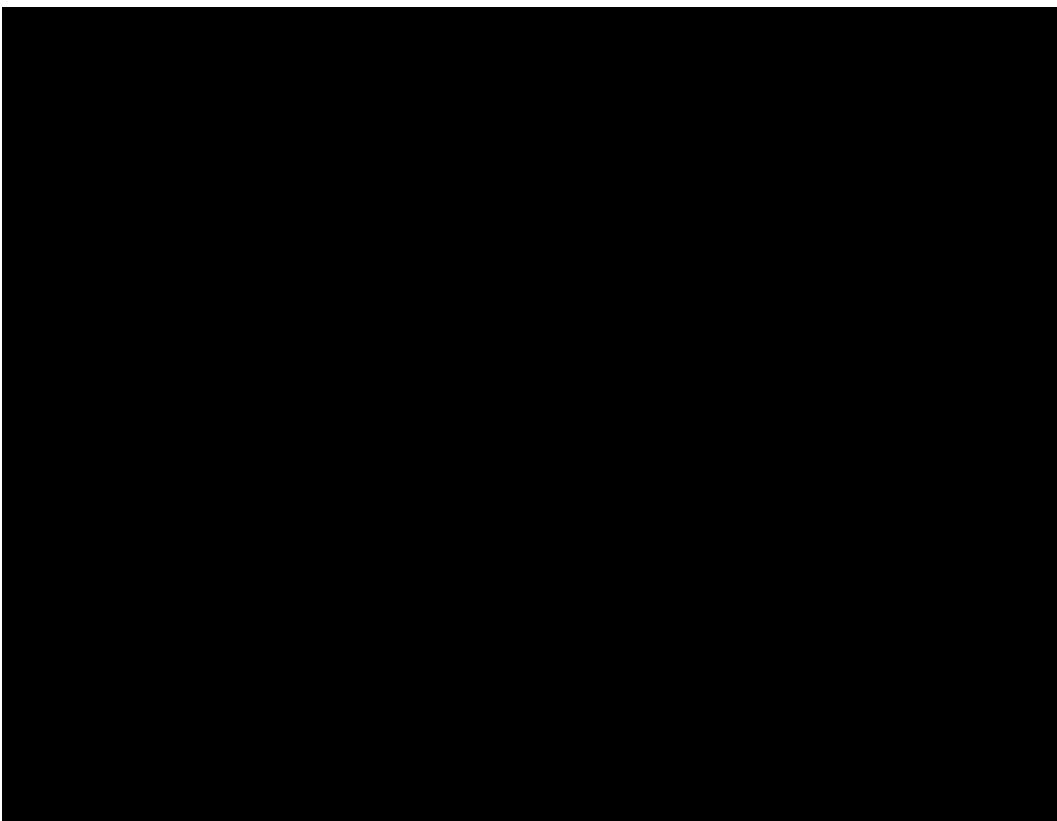


図 9-8. ブートストラップ法により推定された HR の分布 (PFS)



████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██
████	█	██

████	█	████
████	█	████
████	█	████
████	█	████
████	█	████
████	█	████
████	█	████
████	█	████
████	█	████
████	█	████
████	█	████
████	█	████
████	█	████

9.4 基本分析に用いた統計モデルのパラメータ推定値

(1) 分析対象技術(U201 試験)

各分布のパラメータは Stata により推定した

表 9-4. TH3RESA 試験の OS の統計モデル(一般化ガンマ分布)

Parameter	Coefficient	SE	95% CI	
Constant	████████	████████	████████	████████
Ln (sigma)	████████	████████	████████	████████
Kappa	████████	████████	████████	████████

表 9-5. PFS の統計モデル(対数正規分布)

Parameter	Coefficient	SE	95% CI	
Constant	████████	████████	████████	████████
Ln (sigma)	████████	████████	████████	████████

表 9-6. TTD の統計モデル(指数分布)

Parameter	Coefficient	SE	95% CI	
Constant	████████	████████	████████	████████

(2) 比較対照技術の OS

各分布のパラメータは R により推定した。

表 9-7. WJOG study (対数ロジスティック分布)

Parameter	Coefficient	SE	95% CI	
Ln (shape)	████████	████████	████████	████████
Ln (scale)	████████	████████	████████	████████

表 9-8. KBCSG study (対数正規分布)

Parameter	Coefficient	SE	95% CI	
meanlog	████████	████████	████████	████████
sdlog	████████	████████	████████	████████

表 9-9. HER2CLIMB trial (対数ロジスティック分布)

Parameter	Coefficient	SE	95% CI	
Ln (shape)	████████	████████	████████	████████
Ln (scale)	████████	████████	████████	████████

9.5 確率的感度分析の設定

表 9-10. 確率的感度分析の設定

変数名	基準値	分布
年齢	57.5 歳	Normal (57.5, 1.9)
身長	155.8 cm	Normal (155.8, 1)
体重	50.87 kg	Normal (50.9, 1.5)
OS の HR_分析対象技術 vs T-DM1	■	■
PFS の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術	■	■
TTD の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術	■	■
ORR_分析対象技術	0.614	Beta (105.75, 66.45)
ORR_比較対照技術	■	■
AE 発現例数_分析対象技術_貧血	■	■
AE 発現例数_分析対象技術_好中球減少	■	■
AE 発現例数_分析対象技術_悪心	■	■
AE 発現例数_分析対象技術_倦怠感	■	■
AE 発現例数_分析対象技術_呼吸困難	■	■
AE 発現例数_分析対象技術_発熱性好中球減少症	■	■
AE 発現例数_分析対象技術_血小板減少症	■	■
AE 発現例数_分析対象技術_ILD/肺臓炎	■	■
AE 発現例数_分析対象技術_駆出率低下	■	■
AE 発現例数_分析対象技術_肺炎	■	■
AE 発現例数_比較対照技術_貧血	5	Gamma (100, 0.05)
AE 発現例数_比較対照技術_好中球減少	9	Gamma (100, 0.09)
AE 発現例数_比較対照技術_悪心	6	Gamma (100, 0.06)
AE 発現例数_比較対照技術_倦怠感	8	Gamma (100, 0.08)
AE 発現例数_比較対照技術_呼吸困難	10	Gamma (100, 0.1)
AE 発現例数_比較対照技術_肺炎	1	Gamma (100, 0.01)
AE 発現例数_比較対照技術_嘔吐	7	Gamma (100, 0.07)
AE 発現例数_比較対照技術_手足症候群	18	Gamma (100, 0.18)
健康状態における治療費用_Progression-free on treatment_分析対象技術	■	■
健康状態における治療費用_Progression-free_比較対照技術、Progression-free off treatment_分析対象技術	■	■

健康状態における治療費用_Progressed_四次治療へ移行	■	■
健康状態における治療費用_Progressed_緩和ケアへ移行	■	■
四次治療移行割合	■	■
終末期費用	■	■
放射線治療費用_Progressed_四次治療へ移行	■	■
放射線治療費用_Progressed_緩和ケアへ移行	■	■
AE 治療費用_貧血	■	■
AE 治療費用_好中球減少	■	■
AE 治療費用_悪心	■	■
AE 治療費用_倦怠感	■	■
AE 治療費用_呼吸困難	■	■
AE 治療費用_発熱性好中球減少症	■	■
AE 治療費用_血小板減少症	■	■
AE 治療費用_ILD/肺臓炎	■	■
AE 治療費用_駆出率低下	■	■
AE 治療費用_肺炎	■	■
AE 治療費用_嘔吐	■	■
AE 治療費用_手足症候群	■	■
QOL 値_Progression-free off treatment	0.799	Beta (19.25, 4.83)
QOL 値_Progressed	0.559	Beta (43.58, 34.44)
QOL 値_一般集団女性_50-59 歳	0.928	Beta (746.3, 57.9)
QOL 値_一般集団女性_60-69 歳	0.899	Beta (746.9, 83.91)
QOL 値_一般集団女性_70 歳以上	0.828	Beta (293.94, 61.06)

改訂履歴

版番号	提出日	改訂理由
1.0	2021年2月10日	新規作成
1.1	2021年3月30日	文献71の削除
1.2	2021年7月2日	OSデータの20.5ヵ月打ち切りの定義を明記 ILDの発現例数修正と本修正に伴う費用、ICERの修正 文献71の追加 誤記修正