

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧34）

評価委員 主担当： 平田  
副担当： 伊藤 技術専門委員： -

先進医療 の名称	トラスツズマブ静脈内投与及びドセタキセル静脈内投与の併用療法
申請医療 機関	慶應義塾大学病院
医療技術 の概要	<p>乳房外パジェット病は外陰部や肛門周囲、腋窩の皮膚に好発する上皮内腺癌で、真皮内浸潤し、転移を来すと治療抵抗性で死に至る疾患である。高齢者に好発し、希少がんにあたる。切除不能ないし遠隔転移を有する進行期の症例では一般的に予後不良であるにも関わらず、いずれも一時的な効果は認めるものの根治に至る例は未だ少なく、治療法の確立が必要とされている。近年、乳房外パジェット病においてもHER2陽性の報告が蓄積されつつある。転移症例の解析では、転移巣の37.1%（13/35例）にHER2遺伝子の増幅があり、抗HER2療法の対象となりうる進行期症例が一定数存在することが報告されている。本研究ではHER2陽性転移性乳房外パジェット病におけるトラスツズマブ、ドセタキセル療法の第II相臨床試験を実施し、本併用療法の有効性・安全性を評価することを目的とする。</p> <p>○主要評価項目： 安全性評価基準：有害事象の種類、頻度および重症度 有効性評価基準：3クール終了時点での奏効率</p> <p>○副次評価項目： 有効性評価基準：奏効期間、安定期間、無増悪生存期間、全生存期間、治療完遂率</p> <p>○目標症例数：13例（登録症例数：13例）</p> <p>○試験期間：2017年1月～2021年9月</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果： 有効性の主要評価項目である3サイクル後の奏効率は76.9%（10/13例、両側90%CI：50.5%，93.4%）で、5例が完全奏効（complete response：CR）、5例が部分奏効（partial response：PR）であった。奏効率の信頼下限がプロトコールにて事前に設定した閾値（35%）を</p>

	<p>上回り、ドセタキセル、トラスツズマブ併用療法の有効性が示された。</p> <p>○安全性の評価結果：</p> <p>試験薬開始後の有害事象は、13例中13例に認められた。未知かつ重篤な事象の発現および治療関連死はみられなかった。最も頻繁に観察された有害事象は、好中球減少症（Grade4：12例、Grade2：1例）と貧血（Grade 3：2例、Grade1/2：7例）を含む血液毒性であった。好中球減少症はいずれもドセタキセル併用療法中に出現し、G-CSF投与によって回復した。その他に多く観察された事象として、低アルブミン血症（84.6%）、脱毛症（76.9%）、および好中球減少症下の粘膜皮膚感染症（69.2%）などがあったが、これらの多くは軽度または中等度であり、いずれも試験薬において既知の事象であった。また、トラスツズマブの注意を要する副作用として心障害の報告があることより、適正使用ガイドに準じ定期的な心エコー、心電図を用いた心機能モニタリングを行ったが、観察期間内において、投与延期や中止となるようなLVEFの低下はみられなかった。</p> <p>○結論</p> <p>本試験は、標準治療が確立されていない転移性乳房外パジェット病における初めての前向き試験である。本試験におけるドセタキセルの投与量は、国内外の主要な試験の投与量および他がん種における承認用量に倣い 75mg/m<sup>2</sup> と設定したが、これまでに単独療法において60mg/m<sup>2</sup> の用量での有効性の報告があることなどより、本併用療法のドセタキセル投与量については今後の検討事項と思われる。</p> <p>本先進医療で、日本人の進行期 HER2 陽性乳房外パジェット病患者に対するドセタキセル、トラスツズマブ併用投与は、有効かつ安全であることが示された。希少癌である本疾患においては、進行期症例に対する確立された標準治療や承認薬がないため、これまでは後方視研究や症例報告を頼りに施設ごとに適応外での殺細胞性抗がん剤による治療が選択されてきた。本先進医療を通じたエビデンスの創出が、国内外の診療ガイドラインへの反映などを経て、将来的に進行期患者における症状の改善や疾患の制御につながり、希少癌における診療水準の向上に貢献することが期待される。</p>
臨床研究 登録ID	JRCTs031180073 UMIN000021311

主担当： 平田構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄：本試験の有効性の主要評価項目である 3 サイクル後の奏効率は、76.9%であり、信頼区間の下限値が 50.5%と、閾値 35%を上回ったことから、計画時に設定した基準は満たしている。また、副次評価項目である無増悪生存期間や全生存期間等の結果や過去の後方視研究の報告を踏まえると一定の有効性はあると判断する。しかしながら、限られた症例で単群試験であることを考慮すると、従来の医療技術を用いるよりも大幅に有効であるとまでは判断できず、B の従来の医療技術を用いるよりもやや有効であると判断する。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：本試験では、未知かつ重篤な有害事象、治療関連死を認めなかったが、既知の重篤な有害事象は発現を認めているため、殺細胞性抗癌剤を用いた薬物療法としては想定範囲内であることから B と判断する。	

技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：技術的な成熟度に関してはドセタキセル、トラスツズマブ併用療法は既に乳癌に対して本邦においても広く日常臨床で使用されており、本試験の結果からも特段の大きな問題は認めないことから A と判断する。	

総合的なコメント欄	本試験の結果から、HER2陽性の進行期乳房外パジェット病に対するドセタキセル、トラスツズマブ併用療法の一定の有効性は示され、安全性に関しても重篤な有害事象の発現はあるものの、有害事象の観察や管理、適切な休薬や減量等がなされるのであれば、忍容可能と判断した。
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	本試験の対象が希少疾患であることを踏まえると、本試験で得られたデータは意義があると考え。本試験での症例数は少ないことから、適切な承認条件を付すことにより、市販後の安全性を確認できる場合には添付資料の一つになりうると考える。
--	---

副担当： 伊藤構成員

有効性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 <input type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他
コメント欄：	

安全性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) <input type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) <input type="checkbox"/> D. その他
コメント欄： 抗癌剤に伴う既知の副作用はあるが、コントロール可能であった。	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	