

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	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。 ○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 ○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 ○目標症例数：13例（登録症例数：13例） ○試験期間：2017年1月～2021年9月
医療技術 の試験結 果	○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

	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。 ○安全性の評価結果： 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。 ○結論 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/m² と設定したが、これまでに単独療法において60mg/m² 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。 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。
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。 ☒ 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) ☒ 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	☒ 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	☒ A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 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：	

安全性	☒ A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） 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： 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	☐ 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：	

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：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

2023年1月30日

所属・氏名：慶應義塾大学・船越 建

(研究実施計画書について)

- | |
|--|
| 1. 本試験でドセタキセルの投与量について、開始用量が $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、減量後は $55\text{mg}/\text{m}^2$ と設定されておりますが、その設定根拠と適切性について説明してください |
|--|

【回答】ご指摘ありがとうございます。この先進医療技術の申請にあたり、ドセタキセルの開始用量 ($75\text{mg}/\text{m}^2$)、減量後の用量 ($55\text{mg}/\text{m}^2$) は CLEOPATRA 試験を参考に設定しております。乳癌における承認用法及び用量「通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして $60\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は $75\text{mg}/\text{m}^2$ とする。」とは異なっております。これらより、開始用量については、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ から $75\text{mg}/\text{m}^2$ まではばらつきがありますが、この用法での実施にて承認され、実施して参りました。

- | |
|--|
| 2. 投与3例目は、現病の増悪による死亡と報告されておられますが、肺水腫、間質性肺炎、感染症の関与があると記載されています。本症例の詳細な経過と因果関係の判定に至る経緯を、まとめた形で説明してください |
|--|

【回答】ご指摘ありがとうございます。総括報告書の「12.3.1.2 その他の重篤な有害事象」、「12.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察」への記載に加えて、添付資料としてSAE報告書を提出させて頂いております。

投与3例目は、3サイクル後の効果判定ではPRであったが、試験治療に伴う骨髄抑制が高度であったことから維持投与には移行せず、試験終了となった。その後、腫瘍マーカーの急上昇があり、後治療として通常診療で実施可能なドセタキセル単独投与を、用量を減量して開始した。ドセタキセル投与14日後の来院時に酸素化不良、胸部レントゲンにて肺水腫の所見あり、また既存の低アルブミン血症の悪化を認め、同日入院となった。先進医療最終投与から8週間経過し、後治療中の事象であったが、観察期間中の入院治療を要する事象であり、重篤な有害事象として報告した。肺水腫と先進医療との関連性について、因果関係は極めて少ない(unlikely)と判断したものの、完全に否定できないため、「可能性あり」として報告した。その後、化学療法は中止し、酸素投与、利尿剤投与、モルヒネを導入し小康状態であったが、入院4日目に発熱と呼吸不全の増悪を認め、同日、永眠された。死因に関しては、原病の増悪に加えて徐々に進行した低栄養による低アルブミン血症の増悪、それに伴う肺水腫が発端とな

り、合併症である間質性肺炎による肺予備能低下、また、後治療のドセタキセル治療による易感染状態が関与したと考えた。

投与 3 例目の死因について「原病の増悪」として報告したが、12.3.1.2 に既述のように、その間に肺水腫(重篤な有害事象として報告)、間質性肺炎、感染症の関与があったため、本先進医療との関連性について、また、後治療の開始を判断した際の適切性について、効果安全性評価委員会で審議いただいた。その結果、一連の事象は悪性疾患の終末期において比較的頻繁に認められるものであること、全身転移のあるまた先進医療最終投与から8週間たってからの事象であることから先進医療との因果関係は極めて少ないとの見解であった。

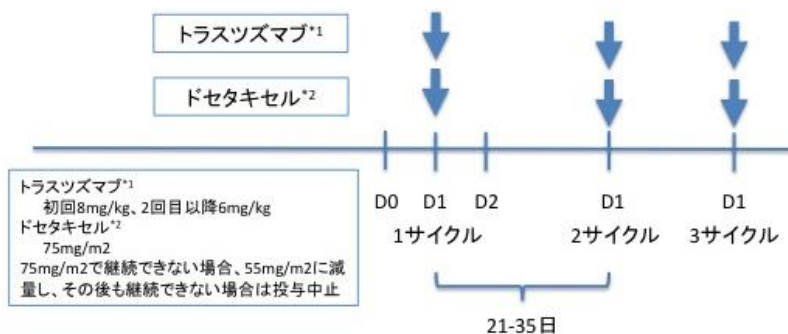
以上

進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法の第Ⅱ相臨床試験

対象症例

- ・HER2過剰発現が確認された切除不能・再発または転移性乳房外パジェット病
- ・20歳以上
- ・左心駆出率が50%以上
- ・Performance statusがECOG grade 0, 1

化学療法



3サイクルで効果判定。

有効症例に関しては腫瘍進行または重篤有害事象の発生まで反復する。

・試験期間 2016年10月～2021年3月

・予定症例数 13例

・参加施設 1施設

・主要評価項目

奏効率

・副次的評価項目

無増悪生存期間

全生存期間など