

(別紙)

患者申出療養 総括報告書に関する評価表(告示旧3)

評価委員 主担当: 佐藤 典宏

副担当: 山崎 力

患者申出療養の名称	トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	HER2陽性の手術不能又は再発乳房外パジェット病の患者のうち、トラスツズマブ静脈内投与が行われた患者であり、かつ本患者申出療養の治療を希望し、適格性を満たした患者に対してトラスツズマブ エムタンシンを用いた単剤療法を1サイクル21日間として行い、有効性(RECIST v1.1による3サイクル後の奏効率)について評価する。その他、無増悪生存期間、全生存期間、全期間での最良総合効果、病勢コントロール率、腫瘍径変化率、奏効期間、奏効に至るまでの期間を評価する。安全性については、投与開始時を起点として有害事象の種類、頻度及び重症度(CTCAE ver. 4.0)を評価する。
医療技術の試験結果	結果の要約 本技術は、2019年6月21日の申し出に基づき計画され、2020年6月18日に告示された。同意取得した6例のうち、登録となった6例に対して試験治療を実施した。1例目は2021年3月25日に登録となり、最終症例の登録は2023年8月16日であった。全6例について主要評価項目である3サイクル後の効果判定、およびプロトコルで定めた観察期間における有害事象、無増悪生存期間、全生存期間、全期間での最良総合効果、病勢コントロール率、腫瘍径変化率、奏効期間、奏効に至るまでの期間について評価することができた。2024年3月9日の最終症例の最終観察を経て、統計解析を実施した。 実施した6例のうちわけは、男性2例、女性4例、年齢中央値60歳(範囲53-77歳)であった。全例が登録時に遠隔リンパ節転移および/または他臓器転移があり、HER2の発現状態はIHC 3+が5例(83.3%)、IHC 2+かつHER2遺伝子増幅を認めた症例が1例(16.7%)であった。全例においてトラスツズマ

	ブによる前治療歴があった。 結果、全 6 例が 3 サイクルのトラスツズマブ エムタンシン投与を完遂し、3 サイクル後の効果判定後、4 例が試験治療を継続した。治療サイクルの中央値は 5 サイクル(範囲 3-10 サイクル)であった。 主要評価項目および副次評価項目の評価結果については下記の通りである。 安全性の評価結果： 安全性評価は 1 回でも試験薬治療を受けた集団(全 6 例)で行った。試験薬開始後の有害事象は、6 例中 6 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。主な有害事象は、AST 上昇(6 例中 6 例, 100%)、血小板数減少(6 例中 5 例, 83.3%)、ALT 上昇(6 例中 5 例, 83.3%)、倦怠感(6 例中 4 例, 66.7%)、食欲不振(6 例中 3 例, 50%)、ALP 上昇、胃腸炎、体重減少、発熱(各 6 例中 2 例, 33.3%)であった。 Grade 3 以上の有害事象は 2 件、副作用は 1 件で、投与中止に至った有害事象は 1 件、副作用は 1 件であった。 有効性の評価結果： 有効性評価の主たる解析対象集団は Full analysis set (FAS) であり、6 例すべてが FAS の解析に含められた。有効性の主要評価項目である 3 サイクル後の奏効率は 33.3%(2/6 例、両側 90%CI: 6.3%, 72.9%)で、奏効した 2 例はともに部分奏効(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(5%)を上回り、トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法の有効性が示された。副次評価項目(全生存期間(overall survival: OS)、無増悪生存期間 (progression survival: PFS)、最良総合効果割合 (best overall response rate: BORR)、病勢コントロール率 (disease control rate: DCR))については以下の通りである。FAS(n=6)における OS の中央値は 15.7 ヶ月(両側 95%CI: 5.98, -)、PFS の中央値は 6.44 ヶ月(両
--	---

側 95%CI:1.84, -)、BORR は 50%(両側 95%CI:11.8, 88.2)、DCR は 83.3%(両側 95%CI:41.8, 99.2)であった。その他、奏効期間中央値 6.14 ヶ月 (95%CI: 0.95, -)、奏効に至るまでの期間の中央値 4.73 ヶ月 (95%CI: 1.91, -)であった。

発生した有害事象:

試験薬開始後の有害事象は、6 例中 6 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、AST 上昇(6 例中 6 例, 100%)、血小板数減少(6 例中 5 例, 83.3%)で、次いで ALT 上昇(6 例中 5 例, 83.3%)、倦怠感(6 例中 4 例, 66.7%)、食欲不振(6 例中 3 例, 50%)、ALP 上昇、胃腸炎、体重減少、発熱(各 6 例中 2 例, 33.3%)であった。その他に、くしゃみ、 γ -GTP 上昇、咽頭炎、間質性肺炎、口腔内出血、口腔粘膜炎、高血圧の悪化、左上肢浮腫、注射時反応、動悸、鼻出血、蜂窩織炎、嘔声、疼痛(腰)、膀胱感染、蕁麻疹(各 6 例中 1 例, 16.7%)であった。Grade 3 の有害事象は、高血圧の悪化と血小板数減少が 1 件ずつで、いずれも回復を確認した。また、トラスツズマブ エムタンシン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:

本患者申出療養は、国内外ともに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対し、世界で 2 番目に実施された臨床試験である。トラスツズマブ既治療の HER2 陽性症例に対するトラスツズマブ エムタンシン静脈内投与法において、主要評価項目である 3 サイクル後の奏効率は 33.3%(両側 90%CI: 6.3, 72.9)で、奏効率の信頼下限が事前に設定した閾値奏効率(5%)を上回り、本療法の有効性が示された。また、病勢コントロール率は 83.3%であり、この中にはドセタキセル単独療法を含む多くの前治療に対する不応症例も含まれていた。安全性について、本患者申出療養では治療関連死や未知・重篤

	の有害事象はなく、原病の増悪によるものを除く多くの事象は支持療法にて管理可能な安全性プロファイルを示した。 なお、本患者申出療養をきっかけに、トラスツズマブ未治療のHER2 陽性乳房外パジェット病を対象とした医師主導治験が実施されている。結果は現時点で未公表であるが、その有効性・安全性に基づく薬事承認申請が期待される。
臨床研究登録ID	jRCTs031200064

主担当： 佐藤 典宏

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: 本疾患の対象となる患者群において標準治療は存在せず、また実施症例数も6例と少ないことから、有効性を従来の医療技術と比較して論じることは困難である。	

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: 実施6例中6例に有害事象が発生し、それらの中で2件の Grade3有害事象が発生している。	

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: 当該医薬品は他の疾患において保険診療として使用されている。本疾患においても数多くの経験を積んだ医師の下であれば実施できる。	

総合的なコメント欄	当初計画では最大16例実施するところを6例で終了している。そのため有効性や安全性を評価するための十分なデータが収集できたとは言い難い。一方で本治療をきっかけにトラスツズマブ未治療のHER2陽性乳房外パジェット病を対象とした医師主導治験が開始されており、本患者申出療養の結果が活かされることを期待したい。
-----------	---

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	少数例の検討であり、この結果が直接薬事承認申請に活用されることは困難である。一方で上記の通りの医師主導治験が実施されており、その結果によっては本患者申出療養の結果を参考資料として利用し得る可能性があるのではないかな。
--	--

副担当： 山崎 力

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: 16 例の登録予定のところを 6 例しか登録できなかったことは、臨床試験の評価において非常に重要な制約とならざるを得ない。奏効率の両側 90% 信頼区間の下限 6.3% は、事前設定閾値 5% を上回るものの、この評価は探索的観察レベルに留まると考える。	

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: 未知・重篤な事象の発現および治療関連死は認められなかったものの、6 例しか登録されなかったことから、有効性同様、安全性に問題なしと結論することはできないと考える。	

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: 特になし	

患者申出療養総括報告書の指摘事項に対する回答

患者申出療養技術名： トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法

令和7年10月14日

所属・氏名：慶應義塾大学病院皮膚科・船越 建

1. 目標症例数が最大16例のところ6例で終了しております。その理由をご説明ください。

【回答】

目標症例数は、有効性評価に関して、閾値奏効率を5%、期待奏効率を30%と設定し、有意水準片側5%の検定において検出力が80%を超える最小の症例数である14例に、脱落例を想定して16例と設定しております。一方で、試験薬であるトラスツズマブ エムタンシンは中外製薬株式会社から無償提供されており、計画時に協議の上、患者登録期間を2022年9月末までとしておりました。この患者登録期間については、第34回患者申出療養評価会議（2022年9月22日）で2023年8月末までに変更することを承認頂いておりますが、登録期間の再度の延長は行わないことや、その理由に関しては、議事録に書かれております。この期間内に登録に至った患者数が6例にとどまったこと、再度の期間延長を行えなかったことが理由となります。

また、この患者申出療養技術はHER2阻害薬であるトラスツズマブによる治療歴のある患者を対象としておりますが、2022年よりHER2阻害薬未治療である患者を対象としたトラスツズマブ エムタンシン治療の医師主導治験が慶應義塾大学病院を中心に開始されております。新規のHER2陽性乳房外パジェット病の患者がトラスツズマブによる治療ではなく、トラスツズマブ エムタンシンの治験に参加するようになったことは、この患者申出療養技術の選択・除外基準を満たす患者数に少くない影響を及ぼしたと考えております。

以上