

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; トリプルネガティブ乳がん患者会 ふくろうの会) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	Sacituzumab Govitecan-hziy
	販売名	TRODELVY
	会社名	Immunomedics, Inc. (Gilead Sciences, Inc)
	国内関連学会	日本乳癌学会、日本臨床腫瘍学会 ※現状、関連学会への相談はしていない。 (選定理由) 日本乳癌学会：乳がんの学会であるため。 日本臨床腫瘍学会：薬物療法を中心とする腫瘍関連学会のため。
未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	2種の標準療法により不応・不耐されたホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	FDA 迅速承認による情報によると、Sacituzumab Govitecan-hziy として、10mg/kg を1週間間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。 ※患者会のため言及しない
	備考	(特記事項等)

		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	「2種の標準療法により不応・不耐されたホルモン受容体陰性かつ HER2陰性の手術不能又は再発乳癌」として 約 <u>2,200~4,500</u> 人 <推定方法> 本適応のトリプルネガティブ乳がん患者数を示す明確なエビデ ンスは存在しないと考え、以下のように推定した。 <方法①> 国立がん研究センターが発表している2017年の乳がん罹患者数 は約9万名 ¹⁾ 、うち10~20%はトリプルネガティブ乳がんと言われ るため ²⁾ トリプルネガティブ乳がんの年間罹患者数は約9,000名から 18,000名である。 国立がん研究センターが作成したがん診療拠点病院等院内がん 登録2018年全国集計報告書によると、乳がんの診断時のステー ジの割合は、Ⅰ期41.2%、Ⅱ期29.7%、Ⅲ期9.8%、Ⅳ期5.4%となり ³⁾ 、Ⅳ期トリプルネガティブ乳がんの年間罹患者数は500名から 1,000名程度であると考えられる。 トリプルネガティブ乳がんの5年無再発生存率はⅠ期で90%程 度、Ⅱ期で85%程度、Ⅲ期で40%程度であると考えられるため ⁴⁾ 、 厳密には言えないが、術後5年目までの進行再発と診断されたトリ プルネガティブ乳がんは多く見積もっても1.1万名未満であると思 えられる。さらに、進行再発・転移性トリプルネガティブ乳がんの 全生存期間を18か月程度と考えると、Ⅰ期~Ⅲ期と診断され術後 再発した患者のうちの現生存者は3,000名程度、Ⅳ期と診断され たうちの現生存者は1,500名程度と推定される。 よって、本適応となる対象患者数は4,500名程度と推定される。 <方法②> 国立がん研究センターが発表している2018年の乳がん死亡者数 は14,653名となり ¹⁾ 、うち10~20%はトリプルネガティブ乳がん といわれるため ²⁾ 、トリプルネガティブ乳がんの年間罹患者数は約 1,500名から3,000名程度である。がんにより死亡する前には必ず 手術不能又は再発乳がんとなるため、進行再発・転移性トリプル ネガティブ乳がんの全生存期間を18か月程度と考えると、本適応と なりうる対象患者数は2,200名から4,500名程度と推定される。	
国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 該当しない。	

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>手術不能又は再発乳がんは根治療法が存在せず、2種の薬剤療法不応となったトリプルネガティブ乳がんは、残された薬物療法の種類は少なく、その有効性も高くないため、短期間で死に至る現状である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>米国で承認されており、NCCNガイドラインにも掲載されている。日本は米国に比して医療環境は遜色なく、人種差はあるが有効に働く可能性が高い。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input type="checkbox"/>可 <input checked="" type="checkbox"/>不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	<p>患者会単独の独自調査のため、調査が不十分な可能性がある。</p>

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="403 1951 1375 2042"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Immunomedics, Inc.,</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	Immunomedics, Inc.,
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)						
米国	販売名 (企業名)	Immunomedics, Inc.,					

当国の承認内容を記載する。）		効能・効果	<u>TRODELVY is a Trop-2-directed antibody and topoisomerase inhibitor conjugate indicated for the treatment of adult patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received at least two prior therapies for metastatic disease.</u>	
		用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> • Do NOT substitute TRODELVY for or use with other drugs containing irinotecan or its active metabolite SN-38. • For intravenous infusion only. Do not administer as an intravenous push or bolus. • The recommended dose is 10 mg/kg once weekly on Days 1 and 8 of continuous 21-day treatment cycles until disease progression or unacceptable toxicity. • Premedication for prevention of infusion reactions and prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting is recommended. • Monitor patients during the infusion and for at least 30 minutes after completion of infusion. Treatment interruption and/or dose reduction may be needed to manage adverse reactions. 	
		備考	米国 DRUG LABEL INFORMATION より抜粋 5)	
	英国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	独国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
用法・用量				
備考				
加国	販売名（企業名）			
	効能・効果			

		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・	

		用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)			
ガイドラインの根拠論文			
備考			

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) Immunomedics, Inc.の Medical Publications より、トリプルネガティブ乳がんに関する文献を検索。うち IMMU-132-01 試験、ASCENT 試験にフォーカスして参照。
- 2) PubMed.gov にて「sacituzumab govitecan triple negative breast cancer」で検索、ヒットした文献（37件）のうち、IMMU-132-01 試験、ASCENT 試験に関する文献を freetext で確認できる範囲で参照。
- 3) 臨床試験（IMMU-132-01 試験、ASCENT 試験）の概要は Clinical Trial.gov にて参照。
- 4) その他、Immunomedics, Inc.ホームページおよび ASCO POST の記事を参照。

<海外における臨床試験等>

1) IMMU-132-01 (ICH-GCP 準拠) ⁷⁾

米国で行われた固形癌を対象としたバスケットデザインの単群他施設の第1/2相臨床試験。トリプルネガティブ乳がん患者は、少なくとも2レジメンを受けて不応・不耐となった転移性患者が対象となった。試験参加者は sacituzumab govitecan を10 mg/kgを1日目、8日目に点滴静注し、21日を1サイクルとして、不応・不耐となるまで継続した。トリプルネガティブ乳がん患者は108名登録され、バックグラウンドとしての治療歴数中央値は3(2-10)だった。結果、全奏効率は33.3%(95%信頼区間:24.6-43.1)、奏効期間中央値は7.7カ月(95%信頼区間:4.9-10.8)だった。奏効患者の55.6%で奏効が6カ月以上継続し、16.7%で12カ月以上継続していた。主な有害事象は、悪心(67%)、下痢(62%)、倦怠感(55%)、好中球減少症(64%)、および貧血(50%)であり、発生率が5%を超えるGrade3以上の有害事象は好中球減少症(45%)、貧血(11%)、および白血球数減少(11%)であった。

2) ASCENT (ICH-GCP 準拠) ⁸⁾

非盲検2群間無作為化国際共同第3相試験(日本不参加)。少なくとも2レジメン(ネオアジュバント、アジュバント後1年未満の再発の場合は1レジメン)を受けて不応・不耐となった転移性患者が対象となったトリプルネガティブ乳がん患者が対象となった。529名が登録され、sacituzumab govitecan(10 mg/kgを1日目、8日目に点滴静注し、21日を1サイクル)群と治験担当医が選択する化学療法(エリブリン、ビノレルビン、ゲムシタビン、カペシタビン)群の2群に1対1の割合で割り付けられた。中間解析の結果、主要評価目的となる脳転移のない468名の患者の無増悪生存期間中央値は sacituzumab

govitecan 群(235名)で5.6ヵ月、化学療法群(233名)は1.7ヵ月(hazard ratio [HR] = 0.41; P < .0001)となり、達成した。全生存期間中央値は sacituzumab govitecan 群で12.1ヵ月、化学療法群は6.7ヵ月となり(HR = 0.48; P < .0001)と有意に改善した。その他、sacituzumab govitecan 群の全奏効率は35% (完全奏効率4%)、化学療法群の全奏効率は5% (完全奏効率1%)、臨床的有効率は45%、9%であった。有害事象は、好中球減少症、下痢、嘔気、脱毛、倦怠感、および貧血で、Grade3以上の有害事象は好中球減少症(51%)、白血球減少症(10%)、下痢(10%)、貧血(8%)、および発熱性好中球減少症(6%)であった。

<日本における臨床試験等*>

1) 該当試験なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 未調査

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 未調査

<日本における教科書等>

1) 未調査

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN Guideline

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 該当せず

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 転移性・進行再発トリプルネガティブ乳がんにて、2レジメンの標準療法において不応・不耐の患者

<要望用法・用量について>

1) FDA 承認用法用量、海外臨床試験を参考(患者会の立場のため言及せず)

＜臨床的位置づけについて＞

1) トリプルネガティブ患者会の観点にて

2017年の乳がんの年間罹患者数は91,605名となり女性のがん罹患者数の1位となりますが¹⁾、うちトリプルネガティブ乳がんはその10~20%といわれ²⁾、約9,000名~18,000名程度となります。一方、がん診療拠点病院等院内がん登録2018年全国集計報告書によると乳がん診断時のステージIVの割合は5.4%となり³⁾、手術不可能と診断されるトリプルネガティブ乳がん年間罹患者数は約500~1,000名程度と考えられます。また、若い女性の発症率が高く働き盛り、子育て世代の女性がある日突然トリプルネガティブ乳がんと診断される場合も会員の中で見られ、診断時に手術不可能の場合も多いです。さらに、HER2陽性乳がんやホルモン受容体陽性乳がんに比べ有効な治療法が乏しく、予後不良と言われていています。昨今、免疫チェックポイント阻害薬が承認され転移再発トリプルネガティブ乳がんに対する1次治療が確立されたものの、3次治療ともなると有効打となる治療法は乏しく、新しい治療の開発・承認を強く望んでいる状況です。

その中で、2020年4月に、米国Immunomedics社(2020年10月米Gilead Sciences社が買収)が開発を手掛けるTrophoblast cell-surface antigen 2 (TROP2)抗体薬物複合体がアメリカ食品医薬品局(FDA)により承認されました⁴⁾。Sacituzumab Govitecanの効果と有効性は第1/2相臨床試験であるIMMU-132-01試験と、第3相臨床試験であるASCENT試験により示されております。これまでの3次治療と比較しはるかに有効性が高くさらに長期に有効性が持続するという、これまで短時間で死に至った転移再発トリプルネガティブ乳がん患者にとって、非常に期待される結果となりました。

しかしながら、現在、Sacituzumab Govitecanは、日本において治験が行われていない状況です。それ故、私たちにできることはないかと、今回、本要望書を提出させて頂きました。患者会が独自に調べたものであり、不十分なところもあるかもしれませんが、日本国内における早期臨床開発および早期承認される手段のご検討よろしく申し上げます。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 患者会の立場のため言及せず

5. 備考

＜その他＞

6. 参考文献一覧

- 1) 国立がん研究センター 最新がん統計
- 2) BD, et al: Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies, Lehmann. J Clin Invest. 2011. PMID: 21633166
- 3) 国立研究開発法人 国立がん研究センター がん診療拠点病院等院内がん登録 2018 年全国集計報告書
- 4) 日本赤十字社姫路赤十字病院 乳腺外科 2016 年までの 5 年無再発生存率データ
- 5) DRUG LABEL INFORMATION, TRODELVY- sacituzumab govitecan Revised: 4/2020
- 6) National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines®
- 7) Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2019; 380: 741-751.
- 8) Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, et al: ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan vs treatment of physician's choice in patients with previously treated metastatic triple-negative breast cancer. ESMO Virtual Congress 2020. Abstract LBA17. Presented September 19, 2020.