

令和5年2月13日

「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（告示旧34）」の  
総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

慶應義塾大学病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で  
評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

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
適応症等： 乳房外パジェット病（HER2が陽性であって、切除が困難な進行性のものであり、かつ、術後に再発したもの又は転移性のものに限る。）
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 臨床研究登録ID：jRCTs031180073 UMIN000021311
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。

#### [総括]

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。

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。

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和5年2月9日（木）16:00～  
（第145回 先進医療技術審査部会）

### (2) 議事概要及び検討結果

慶應義塾大学病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、総評として概要は以下のとおりであった。

○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。

○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られる。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。

当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

第145回先進医療技術審査部会 資料1-1参照  
（評価技術の概要）

第143回先進医療技術審査部会 資料1-3参照