

第37回患者申出療養評価会議(令和5年1月20日)における患者申出療養の科学的評価結果

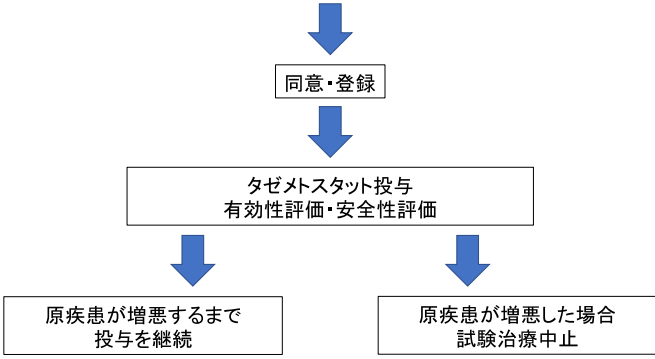
| 整理番号 | 技術名  | 適応症等                                      | 受理日並びに告示適用日                           | 医薬品・医療機器等情報          | 臨床研究中核病院       | 保険給付されない費用※1※2<br>(「患者申出療養に係る費用」) | 保険給付される費用※2<br>(「保険外併用療養費に係る保険者負担」) | 保険外併用療養費分に<br>係る一部負担金<br>※2 | 総評 | その他<br>(事務的<br>対応等) |
|------|--|---|---------------------------------------|----------------------|----------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|----|---------------------|
| 014  | EZH2阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA悪性固形腫瘍に対するタゼメスタット療法に関する患者申出療養 | 6か月以上29歳以下で標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA悪性固形腫瘍患者 | 受理日<br>令和5年1月6日<br>告示適用日<br>令和5年2月17日 | タズベリク錠<br>(エーザイ株式会社) | 国立がん研究センター中央病院 | 1,754万7千円<br>(すべて企業負担)            | 141万6千円                             | 62万千円                       | 適  | 別紙資料                |

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。  
 ※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

令和5年3月22日

「EZH2阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA悪性固形腫瘍に対するタゼメトスタット療法に関する患者申出療養（整理番号014）」の患者申出療養評価会議における評価結果の概要について

1. 患者申出療養の概要

|   |
|---|
| 患者申出療養の名称：<br>EZH2阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA悪性固形腫瘍に対するタゼメトスタット療法に関する患者申出療養   |
| 適応症：ラブドイド腫瘍（AT/RT, MRT, RTK）・類上皮肉腫・滑膜肉腫・脊索腫<br>免疫染色でINI1またはSMARCA4の発現低下や消失を認める、または遺伝子パネル検査のエキスパートパネルでタゼメトスタットが推奨されている小児悪性固形腫瘍   |
| 内容：<br>（概要）<br><div data-bbox="220 1048 1284 1182" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"><p>&lt;対象&gt;<br/>標準治療がないまたは治療抵抗性の、6か月以上29歳以下の小児・AYA悪性固形腫瘍患者で以下のいずれかを満たす</p><ul style="list-style-type: none"><li>・ 遺伝子パネル検査のエキスパートパネルでタゼメトスタットが推奨されている</li><li>・ 免疫染色でINI1またはSMARCA4の発現低下や消失を認める</li><li>・ 診断名がラブドイド腫瘍（AT/RT, MRT, RTK）・類上皮肉腫・滑膜肉腫・脊索腫</li></ul></div>  <pre>graph TD; A[同意・登録] --&gt; B[タゼメトスタット投与<br/>有効性評価・安全性評価]; B --&gt; C[原疾患が増悪するまで<br/>投与を継続]; B --&gt; D[原疾患が増悪した場合<br/>試験治療中止];</pre> |
| 目的<br>EZH2 阻害薬の有効性が期待される、標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍を対象に、タゼメトスタットの有効性および安全性を評価する。   |
| エンドポイント<br>Primary endpoint：<br>測定可能病変を有する患者の治療開始後 16 週までの最良総合効果に基づく奏効割合  |

**Secondary endpoints :**

無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合

**予定登録数と研究期間**

予定登録数：10 例

登録期間：約 2 年（jRCT 公表日～2025 年 2 月 28 日予定）

追跡期間：登録終了後 2 年間（2025 年 3 月 1 日～2027 年 2 月 28 日）

解析期間：1 年（2027 年 3 月 1 日～2028 年 2 月 29 日）

総研究期間：5 年（jRCT 公表日～2028 年 2 月 29 日）

**（効果）**

今回の研究は EZH2 阻害薬の有効性が期待される、標準治療がないまたは治療抵抗性の小児悪性固形腫瘍を対象に、タゼメトスタットの有効性および安全性を評価する。当該研究結果を試験薬提供企業であるエーザイ株式会社と共有し、有効性が確認された場合には、当該企業による企業治験又は医師主導治験の実施を含め薬事承認申請までの道筋を検討する。

本研究を行うことにより、治療開発が難渋する小児・AYA 悪性固形腫瘍に罹患した患者にとって有望な薬剤を利用する機会を提供することができる。本研究は探索的な結果しか得られないとはいえ、治療開発が難渋する小児・AYA 悪性固形腫瘍において有望な薬剤を提供できる可能性を高めることに繋がる。また、がん遺伝子パネル検査の結果や免疫染色の結果といったバイオマーカーの意義を検討し、治療開発が難渋する小児・AYA 悪性固形腫瘍においてバイオマーカーに基づいた薬剤開発に繋がる可能性がある。

**（患者申出療養に係る費用）**

本研究に係る費用は 19,584,014 円である。このうち患者申出療養に係る費用は 17,546,864 円であるが、すべてエーザイ株式会社より無償で提供される。よって患者負担額は 620,817 円である（3 割負担の場合）。

|          |                |
|----------|----------------|
| 臨床研究中核病院 | 国立がん研究センター中央病院 |
| 協力医療機関   | なし             |

**2. 患者申出療養評価会議における審議概要及び審議結果**

（1）開催日時：令和 5 年 1 月 20 日（金）

第 37 回患者申出療養評価会議

（2）審議概要及び審議結果

国立がん研究センター中央病院を介して、前例のない患者申出療養として患者より申出のあった新規医療技術に関して、患者申出療養評価会議において有効性・安全性、技術的妥当性、保険給付との併用の適否等にかかる観点から論点整理を進め、本会議からの指摘に対して適切な回答がなされたことをうけ、当該新規技術の申請内容が患者申出療養として妥当であると判断した。

(議論の概要等)

- ・ 当該医療技術が治験や先進医療等の他の制度で実施できない理由について、医療機関に確認したところ、製販企業より治験または先進治療に対する薬剤提供は数量や提供期間により提供可否の判断には時間がかかる場合があるとの回答であったこと、拡大治験の対象となる主たる治験の実施中（登録終了）または実施後の状況でないこと、統計学的根拠をもって有効性を評価可能な症例数で品質確保した医師主導治験や先進医療の実施に必要な研究費を現時点では獲得できていないとのことであった。

また、本試験は、現在当院で治療中の患者からの申出が起点となって立案されており、治験や先進医療の実施までにかかる期間を考慮すると、現在その患者が必要としている薬剤を迅速に届けることが難しいため、治験や先進医療といった制度ではなく、患者申出療養制度に基づいて試験を行う必要がある、との回答を得た。

- ・ 事前評価担当構成員からは研究実施計画書等の修正等の必要性につき指摘があったものの、いずれも事前に適切な回答が得られたため、事前の総合評価としては「適」と判断された。

# EZH2阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA悪性固形腫瘍に対するタゼメトスタット療法に関する患者申出療養 (概要図)

実施医療機関からの申請資料

<対象> 6か月以上29歳以下で標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA悪性固形腫瘍患者で、以下のいずれかを満たす

- 遺伝子パネル検査のエキスパートパネルでタゼメトスタットが推奨されている
- 免疫染色でINI1またはSMARCA4の発現低下や消失を認める
- 診断名がラブドイド腫瘍 (AT/RT, MRT, RTK) ・類上皮肉腫・滑膜肉腫・脊索腫

<目的> タゼメトスタット療法の有効性および安全性を評価する。

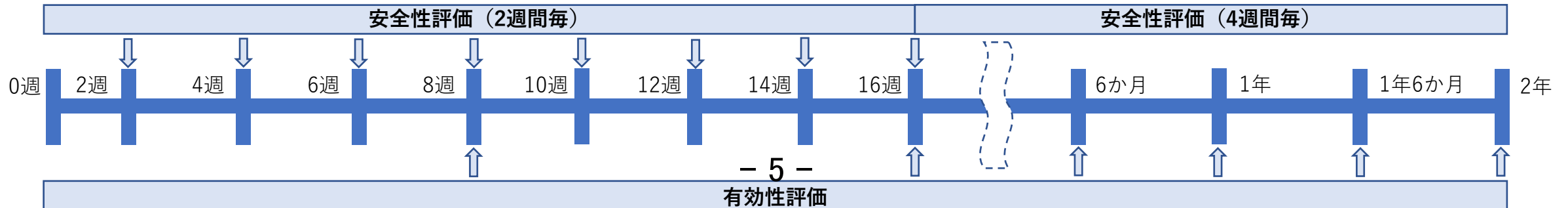
<主要評価項目> 投与開始後16週までの最良総合効果に基づく奏効割合

<副次評価項目> 無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合

<症例登録予定> 症例数見込み：10症例、登録期間：24か月、追跡期間：初回投与から少なくとも2年間

## <投与方法と評価スケジュール>

- タゼメトスタットを1日2回、経口内服で投与する。
- 中枢神経腫瘍症例 1200mg/m<sup>2</sup>/回、非中枢神経腫瘍症例 520mg/m<sup>2</sup>/回  
(ただし18歳以上の非中枢神経腫瘍症例及び22～29歳の中枢神経腫瘍は800mg/回とする。)
- 安全性評価は、投与開始後16週までは2週間毎、それ以降は1か月毎で実施
- 有効性評価は、投与開始後8週、16週、6か月、1年、1年6か月、2年で実施



# 薬事承認までのロードマップ

実施医療機関からの申請資料

➤ 現在の日本における薬事承認状況

**効能・効果**  
再発又は難治性のEZH2遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）  
**承認年月** 2021年6月

➤ 現在の米国における薬事承認状況

**効能・効果**  
成人または16歳以上の小児における根治切除不適応の転移性または局所進行性類上皮肉腫  
**承認年月** 2020年1月

**効能・効果**  
少なくとも2レジメン以上の前治療歴があり、FDAが承認したEZH2遺伝子変異の検査で陽性と診断された成人の再発・難治性の濾胞性リンパ腫  
**承認年月** 2020年6月

**効能・効果**  
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）  
**承認年月** 2020年6月

## 【国外治験】

➤ **試験名：EZH-102試験（NCT02601937）（企業治験）**  
**対象：**6か月以上18歳未満で再発難治INI1陰性腫瘍（MRT, AT/RT, ラブドイド腫瘍の特徴を有する腫瘍、その他INI1陰性腫瘍(類上皮肉腫、脊索腫)、SS18-SSX滑膜肉腫）の症例  
**デザイン：**第1相多施設共同単群非盲検試験  
**登録症例数：**109例（漸増コホート：46例、拡大コホート：63例）  
**試験期間：**2016年1月～2021年10月（登録終了）

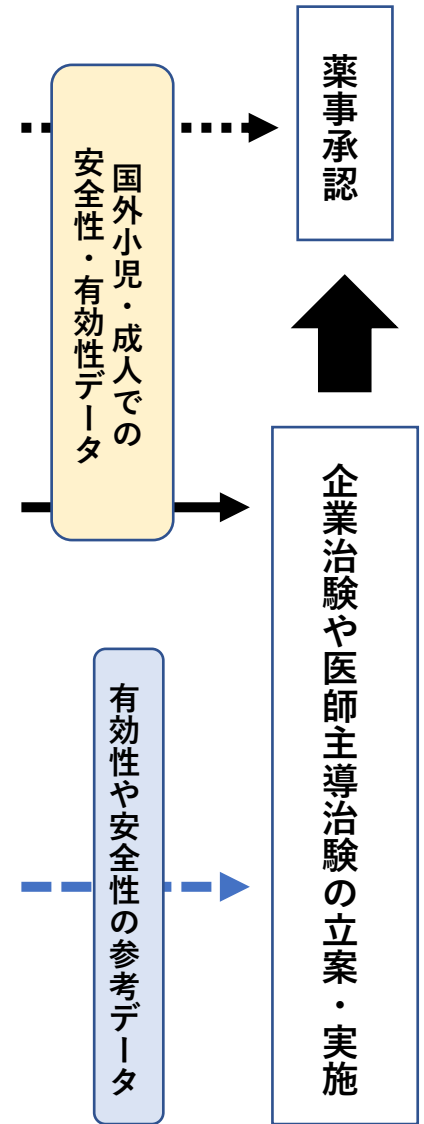
➤ **試験名：APEC1621C試験（NCT03213665）（医師主導研究）**  
**対象：**1歳以上21歳未満で、免疫組織化学的にEZH2ホットスポット変異またはSMARCB1もしくはSMARCA4欠損を有する再発難治固形がん、リンパ腫、組織球性疾患の症例  
**デザイン：**第2相多施設共同単群非盲検試験  
**登録症例数：**20例（登録終了）  
**試験期間：**2017年7月～2023年4月

## 【患者申出療養】

**対象：**6か月以上29歳以下で標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA悪性固形腫瘍患者で、以下のいずれかを満たす

- 遺伝子パネル検査のエキスパートパネルでタゼメトスタットが推奨されている
- 免疫染色でINI1またはSMARCA4の発現低下や消失を認める
- 診断名がラブドイド腫瘍（AT/RT, MRT, RTK）、類上皮肉腫、滑膜肉腫、脊索腫

**目的：**タゼメトスタット療法の有効性および安全性を評価する。  
**評価項目：**投与開始後16週までの最良総合効果、無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合  
**予定登録症例数：**10例  
**予定試験期間：**登録期間24か月 追跡期間：初回投与から少なくとも2年間  
**実施医療機関：**国立がん研究センター中央病院



患者申出療養の取り下げ