

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