

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 進行期乳房外パジェット病に対するエリブリン単剤療法
(英語) Clinical trial of eribulin monotherapy for advanced extramammary Paget's disease

研究開発実施期間: 令和2年4月1日～令和3年3月31日(予定)

研究開発代表者 氏名: (日本語) 柳 輝希
(英語) Teruki Yanagi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 北海道大学病院皮膚科 助教
(英語) Department of Dermatology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

本研究開発では、乳房外パジェット病に対するエリブリン単剤療法医師主導治験に関するプロトコールを作成した。具体的手順として、以下の項目を検討し、完成させた。代表者の柳は、すべての項目について、検討し、文書を作成した。連携する臨床研究中核病院（北海道大学病院臨床研究開発センター）は、プロトコール作成・各種文書作成を支援した。作成した文書をもとに、AMED 臨床研究・治験推進研究事業 STEP2 への申請を予定している。

1) 開発の背景・目的の設定

2) 実施体制と役割の設定

北海道大学を主たる実施施設、慶応大学・新潟大学を分担施設として実施する予定とした。被験者数・モニタリング・監査・効果安全性評価を含めて体制を構築した。

3) 対象患者（被験者）の選択基準・除外基準の設定

選択基準として、病理学的に確認された切除不能・再発または転移性乳房外パジェット病の患者、文書による同意、20 歳以上、PS が ECOG0,1、RECIST 基準で測定可能な病巣を有する、主要臓器機能が保たれている、とした。

4) 被験者の同意取得方法、同意文書・説明文書の作成

5) 臨床試験薬についての最新情報の収集（エーザイ株式会社との連携）

6) 臨床試験方法の設定

臨床試験デザイン・臨床試験実施予定期間・登録方法・予定登録症例数の設定・投与方法・投与基準・投与延期基準・投与中止基準・減量基準・維持投与の実施基準を設定した。

7) 評価項目の設定

主要評価項目（奏効率：RECIST 1.1）・副次的評価項目（奏効期間・無増悪生存期間など）、評価項目の定義、有効性に関する主要評価項目の定義、副次的評価項目の定義を設定した。

8) 観察項目・方法の設定

臨床試験スケジュール、患者背景及びベースライン測定値、有効性に関する項目、画像検査（CT）、生存期間調査方法、安全性に関する項目（PS、バイタルサイン、体重、一般血液検査）の設定をおこなった。

9) 安全性に関する設定

10) 統計解析に関する設定

1 1) 臨床試験実施計画書の遵守及び逸脱、変更ならびに改訂方法

1 2) 臨床試験の中止と終了

1 3) 症例報告書等の記入と提出

1 4) 原資料の閲覧に関する事項

1 5) 倫理的配慮

1 6) 文書の保存

1 7) 金銭の支払い及び保険に関する事項

1 8) 前向き研究についての資金源及び起こりうる利害の衝突

1 9) 試験成果の帰属と結果の公表

2 0) モニタリング及び監査に関する事項

2 1) PMDA RS 事前面談・戦略相談

本研究課題について、PMDA 対面助言を二度実施した。

2 2) 臨床研究中核病院からの支援

連携する臨床中核病院である北海道大学病院から文書作成に関する支援を得た。

2 3) エリブリン開発企業との関係構築、治療薬の提供に関する交渉について

本研究開発（医師主導治験）について、エリブリン開発企業（エーザイ株式会社）との交渉を実施した。

<本研究開発課題全体の目的・内容・意義>

目的及び内容

本試験では、進行期乳房外パジェット病に対するエリブリンの有効性・安全性を検討する（目的）。試験薬ハラヴェン®静注（一般名：エリブリンメシル酸塩）の有効成分であるエリブリンメシル酸塩は、チューブリン重合を阻害して微小管伸長を抑制することで、がん細胞の増殖を阻害する。現在、日本・米国・欧州で、乳癌、悪性軟部腫瘍に対する化学療法として承認されている。

乳房外パジェット病は稀少疾患であり、本試験では単群・オープンラベル試験を予定している。対照群を置くことができないため、生存期間での評価は難しく、全奏効率を主要評価項目とした。投与は成人に対して1日1回とし、エリブリンを1日目、8日目に投与する（1.4mg/m² 静脈内投与）。投与する際は、「投与基準」を満たしており、且つ「投与延期基準」及び「投与中止基準」に抵触していないことを確認する。無効などによる中止基準を満たすまで最長1年間の継続を許容する。RECIST1.1にて効果判定し、その間の有害事象を確認する。「維持投与の実施基準」を満たした場合、3週毎に維持投与する。本臨床試験の副次評価項目として、病勢制御率、全生存期間、無増悪生存期間、奏効期間、奏効に至るまでの期間などを評価する。安全性評価はCTCAE Version 5.0を用いる。

本臨床試験の組み入れ目標症例数は、18例（必要症例数16例）と設定した。乳がん患者を対象とした。エリブリンの臨床試験において、1st lineにて奏効率54.3%(n=35)、28.6%(n=56)、タキサン無効の2nd lineの症例では25.5%(n=51)、21.3%(n=80)、9.7%(n=186)と報告されている。本治験における1st lineでのエントリーを全体の半数程度と想定し、期待奏効値を25%とした。比較対照となるのはプラセボ群と想定し、閾値奏効率を3%と設定した。有意水準片側2.5%の検定において検出力が80%を超える最小の症例数は16例である。本試験の主たる解析対象集団がFAS (Full Analysis Set)であること、及び患者対象が稀少疾患の中の更に絞られた患者集団であることから、脱落例を考慮し目標症例数を18例とした。

本試験の結果、進行期乳房外パジェット病に対してエリブリンが有効であった場合には、薬事承認を経て、新規保険治療として承認される可能性がある。本試験は、保険適応となる薬剤のない進行期乳房外パジェット病を患う患者にとって、非常に有益な試験となる。

英文：

Extramammary Paget's disease (EMPD) is a malignant skin tumor that frequently develops in the genital area of the elderly, and without effective treatments it becomes refractory and can lead to death. The frequency of onset is as low as 0.6 persons per 100,000 people, but it seems to have increased in recent years. No drug for advanced EMPD covered by Japanese National Health Insurance has yet been developed. Further, no standard therapies have been established. It is currently treated empirically based on the treatments of malignant skin tumors, past case reports, retrospective data, and clinical experience.

Department of Dermatology at Hokkaido University Hospital successfully established a patient-derived xenograft (PDX) model using metastatic lymph nodes from patients with advanced EMPD (Oncogene 2020). Pathological and genetic analyses revealed that the PDX exhibited similar characteristics to the metastatic tissue. An experiment involving treatment of the PDX model with eribulin was conducted. Eribulin produced rapid tumor

shrinkage from Day 2 of treatment onward, and resumption of tumor growth was not observed. Although no interventional studies or case reports have discussed using eribulin for EMPD, the preclinical data described above indicates that, theoretically, eribulin is very likely to be effective against EMPD. In addition, eribulin has already been established as a safe and effective treatment for breast cancer, and has also been used successfully in the field of dermatology to treat malignant soft tissue tumors such as angiosarcoma. Based on this background, we have planned this study investigating the efficacy of eribulin against EMPD.

The purpose of this research is to verify the efficacy of eribulin mesylate in patients with EMPD by evaluating the overall response rate through an open-label, single-arm study. We also aimed to evaluate disease control rate, overall survival, and safety as secondary endpoints. The expected response rate for eribulin has been estimated at 25% in accordance with the response rate of eribulin therapy for breast cancer. Based on the expected response rate (25%) and a threshold response rate (3%), a minimum sample size of 16 patients would be necessary to achieve statistical power over 80%.

If eribulin proves to be an effective treatment for EMPD, it could be a promising option and become an insurance covered drug. This study has potential to be a beneficial test for patients with advanced EMPD.