

## 先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福井 次矢

技術委員：

## 先進技術としての適格性

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 先進医療<br>の<br>名<br>称       | 閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性およびγ δ 型 T 細胞の関連を探索する多施設共同試験                                                                                                                                                                                                                                            |
| 社会的妥当性<br>(社会的倫理的<br>問題等) | <input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。<br><input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。                                                                                                                                                                                                                         |
| 現時点での<br>普及性              | <input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。<br><input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。<br><input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。                                                                                                                                         |
| 効<br>率<br>性               | 既に保険導入されている医療技術に比較して、<br><input type="radio"/> A. 大幅に効率的。<br><input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。<br><input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。                                                                                                                                                              |
| 将来の保険収<br>載の必要性           | <input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。<br><div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;">         本試験で有効性が確かめられたとしても、保険導入のためには次の段階の臨床試験が必要になる。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 |
| 総<br>評                    | 総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否<br>コメント：                                                                                                                                                                                                                                                 |

「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma$   $\delta$  型T 細胞の関連を探索する多施設共同試験（整理番号B007）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 先進医療の名称：閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma$ $\delta$ 型T 細胞の関連を探索する多施設共同試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |             |
| 適応症：閉経後原発性乳癌であって、ER 陽性、HER2 陰性のもの。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |
| <p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>原発性乳癌では、化学療法・内分泌療法と手術を組み合わせた治療が行われる。ER 陽性、HER2 陰性で、腫瘍径が5cm 以下の乳癌は、全乳癌の約半数を占め、薬物治療としては内分泌療法が第一選択となっている。閉経後ホルモン感受性乳癌では、術前内分泌療法により乳房温存率は改善するものの、その奏効率は45%程度である。一方で、ゾレドロン酸は、閉経後乳癌の術後内分泌療法に併用した場合に、再発・転移抑制効果があることが示唆されている（※）。これらのことから、術前内分泌療法にゾレドロン酸を併用することで、術前内分泌療法単独に比べて、乳癌に対する直接的な腫瘍縮小の上乗せ効果があると期待される。</p> <p>※ 乳癌手術の前後の標準的な薬物療法にゾレドロン酸を加えても、全生存あるいは無病生存の改善にはつながらないという大規模臨床試験の結果が示されているが、これらの臨床試験のサブ解析、あるいはこれらのメタアナリシスによれば、閉経後でER陽性患者には再発防止効果があることが示唆されている。</p> <p>（概要）</p> <p>登録後7 日以内にレトロゾールの1 日1 回2.5mg の経口投与を開始する。（術前内分泌療法）レトロゾール開始後28 日にゾレドロン酸を1 回、点滴静注する。レトロゾールを24 週間経口投与した後、乳癌に対する手術を行う。</p> <p>（効果）</p> <p>閉経後ホルモン感受性乳癌の患者において、術前内分泌療法における腫瘍縮小効果が大きくなることにより、切除範囲の縮小や乳房温存率を高め、患者のQOL および予後の改善が期待できる。一方で、乳癌患者に対するゾレドロン酸投与は骨転移に対する治療としても実施されており、手技としては簡便であるため、ゾレドロン酸を加えることによるリスクは小さいと考えられる。</p> <p>（先進医療に係る費用）</p> <p>先進医療にかかる費用は、約35,380 円であるが、このうちゾレドロン酸は企業から無償提供を受けるため、3,130 円を患者が負担する。</p> |             |
| 申請医療機関                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 京都大学医学部附属病院 |
| 協力医療機関                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | なし          |

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成 25 年 2 月 26 日(火) 17:00～18:10  
(第 4 回 先進医療技術審査部会)

### (2)議事概要

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。なお、検討においては、下記のような指摘があった。

- ・臨床試験のデザインとしては、単群の比較対照のない試験であって、エンドポイントも DFS 等ではなく、MRI による奏効を確認するという、いわゆる医薬品の開発のフェーズⅡの試験に相当する。
- ・先行研究から、ゾレドロン酸を使った治療に関して、効果に関して一定の期待がある状況にあるが、その治療効果は未だ確立していないものと言わざるを得ない状況。臨床試験の積重ねによってエビデンスを確実なものにしていく必要があるが、この申請の試験は、この試験単独では確定的な結論は導けないものの、次のステップの臨床試験には確実につながる、癌の領域では一般的なデザインの臨床試験であり、モニタリング等についても適切に試験実施計画書内に定められているため、適切である。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 4 回先進医療技術審査部会資料 1－8 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B007 に対する第 4 回先進医療技術審査部会における指摘事項  
参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

京都大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第4回先進医療技術審査部会

資料1-8

平成 25 年 2 月 26 日

**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B007 )**

評価委員

主担当：柴田

副担当：藤原

副担当：田島

技術委員：高嶋

|           |                                                                                                  |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 先進医療の名称   | 閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma\delta$ 型T細胞の関連を探索する多施設共同試験                     |
| 申請医療機関の名称 | 京都大学医学部附属病院                                                                                      |
| 医療技術の概要   | 登録後7日以内にレトロゾールの1日1回2.5mgの経口投与を開始する。レトロゾール開始後28日にゾレドロン酸を1回、点滴静注する。レトロゾールを24週間経口投与した後、乳癌に対する手術を行う。 |

**【実施体制の評価】 評価者：藤原**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                       |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------|
| 1. 実施責任医師等の体制                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| <p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>ABCSG-12 試験の結果に基づきゾレドロン酸の抗腫瘍効果（閉経前乳癌患者を対象）をうたったFDAならびにEMAへの薬事申請を試験薬提供企業に取り下げている事実（EMAは試験結果の再現性を求めていることに加え、ABCSG-12試験のGCP実地調査の必要性を言及していることに注目；詳細はEMAの申請取り下げ報告書（2011年1月20日付（<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2011/03/WC500102910.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2011/03/WC500102910.pdf</a>）を参照）は重要である。本申請のロードマップにもあるように、本試験によりゾレドロン酸の抗腫瘍効果の機序の一旦が明らかになると共に、AZURE試験等で指摘されている閉経後乳癌患者におけるゾレドロン酸の有益性が「前向き試験」により再現されれば、試験薬提供企業あるいは後発品メーカー（ゾレドロン酸の特許期間終了後）が、当該領域での開発を再開し、日米欧の規制当局への薬事申請を考慮するに至るであろうと考えます。</p> |                                       |      |
| <p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                       |      |

【実施体制の評価】 評価者：高嶋

|               |                                       |      |
|---------------|---------------------------------------|------|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

1. 実施責任医師および実施医師らはこれまでも多くの臨床研究を計画実施してきた実績を有している。
2. 実施医療機関および協力医療機関として予定追加施設はいずれも日本の乳がん診療を代表する医療機関であり、かつ多くの乳がん薬物治療の治験、臨床試験を遂行してきた実績を有する。
3. 本試験の対象である閉経後ER陽性HER2陰性乳癌患者に対する現在の周術期標準的薬物治療は内分泌治療が中心であり、化学療法は感受性が乏しく、追加効果は限定的である。しかしこの集団に対しては決して十分とは言えず、更なる治療法開発が急務となっている。

ER陽性乳癌患者に対する周術期ゾレドロン酸投与の意義を検証した前向き試験（ABCSG-12試験、Z0-FAST試験、AZURE試験）が幾つかあり、いずれもゾレドロン酸を追加投与することで、閉経後状態下の症例に限り再発抑制効果を認めている。上記3つの試験を含む、早期乳癌におけるビスフォスフォネート使用に関する13のトライアル（n=15,762）のメタアナリシスが、2012年ASCOで報告されている。これによると、全体症例ではビスフォスフォネートの併用はOSやDFSを改善しなかったが、閉経後の患者群においてはDFS（HR 0.81: 95%CI 0.69-0.95）の改善を認めている。これらの結果を基に、現在欧米、国内ガイドラインでは周術期乳癌患者に対して予後改善を目的としてビスフォスフォネート製剤を使用することは勧められないとされる（推奨グレードC-2 乳がん診療ガイドライン2011年版）。

しかしながら、前向き試験では一貫して閉経後状態ER陽性乳癌患者に対してビスフォスフォネート製剤追加は再発抑制効果を示しており、対象を限定して使用すれば有効である可能性がある。また、ビスフォスフォネート製剤追加による再発抑制効果の作用機序は現在までのところ不明であり、解決されれば、より有効な対象を絞りこめる可能性がある。

本試験の仮説である「ゾレドロン酸の抗腫瘍効果には $\gamma\delta$ 型T細胞が関与し、末梢血中に一定以上の $\gamma\delta$ 型T細胞を持つ乳癌患者ではゾレドロン酸の追加効果が期待できる」の証明がなされれば、ゾレドロン酸による抗腫瘍効果のProof of conceptとして $\gamma\delta$ 型T細胞の活性化が示唆されるとともに、 $\gamma\delta$ 型T細胞の多寡が効果予測因子となり、より効果的な患者集団を選別が可能となり得る。

本試験は術前治療を対象としており、実現可能性の観点から前治療のな

い均一、かつ少ない症例数で仮説を検証でき、治療途中での生検、画像評価、血液データをとることができ十分に計画された試験と言える。

また、術前内分泌療法にゾレゾロン酸追加により腫瘍縮小効果が証明されれば、乳房温存率の向上が期待できる。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

|                                                                                                                                        |                                       |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------|
| 4. 同意に係る手続き、同意文書                                                                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 5. 補償内容                                                                                                                                | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）<br>説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。<br>（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）<br>患者相談の対応は整備されている。 |                                       |      |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）                                                                                                    |                                       |      |

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

|                                                                        |                                       |      |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------|
| 6. 期待される適応症、効能及び効果                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 7. 予測される安全性情報                                                          | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 8. 被験者の適格基準及び選定方法                                                      | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 9. 治療計画の内容                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法                                                      | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法                                           | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法                                               | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 14. 患者負担の内容                                                            | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり                                         | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法                                                          | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）<br>本臨床試験のデザインは単群で MRI による奏効を確認する探索的な段階のもの |                                       |      |

であるが、開発ロードマップ上の本試験の位置づけ・本試験の役割は明確である。  
 先行研究より効果に関して一定の期待があるものの未だ確立していないために  
 臨床試験の積み重ねが必要な治療法を評価する上で、本申請の試験は次のステップ  
 につながる臨床試験実施計画となっていること、他の項目についても適切に臨床試  
 験実施計画書内で定められていることから、いずれの項目も適とした。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【1～16の総評】

|                                  |                                       |        |                  |    |
|----------------------------------|---------------------------------------|--------|------------------|----|
| 総合評価                             | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | 条件付き適  | 継続審議             | 不適 |
| 予定症例数                            | 75 例                                  | 予定試験期間 | ～2015 年 5 月 31 日 |    |
| 実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） |                                       |        |                  |    |
| コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）   |                                       |        |                  |    |

先進医療 B007 に対する第 4 回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレ  
ドロン酸の投与の有効性および  $\gamma\delta$  型 T 細胞の関連を探索す  
る多施設共同試験

2013 年 3 月 21 日

京都大学医学部附属病院 乳腺外科

戸井 雅和

1. データセンターをどこに設置するかなどの具体的な実施体制について、試験実施計画書に記載すること（計画書本文でなく、別紙等への記載でも構わない）。

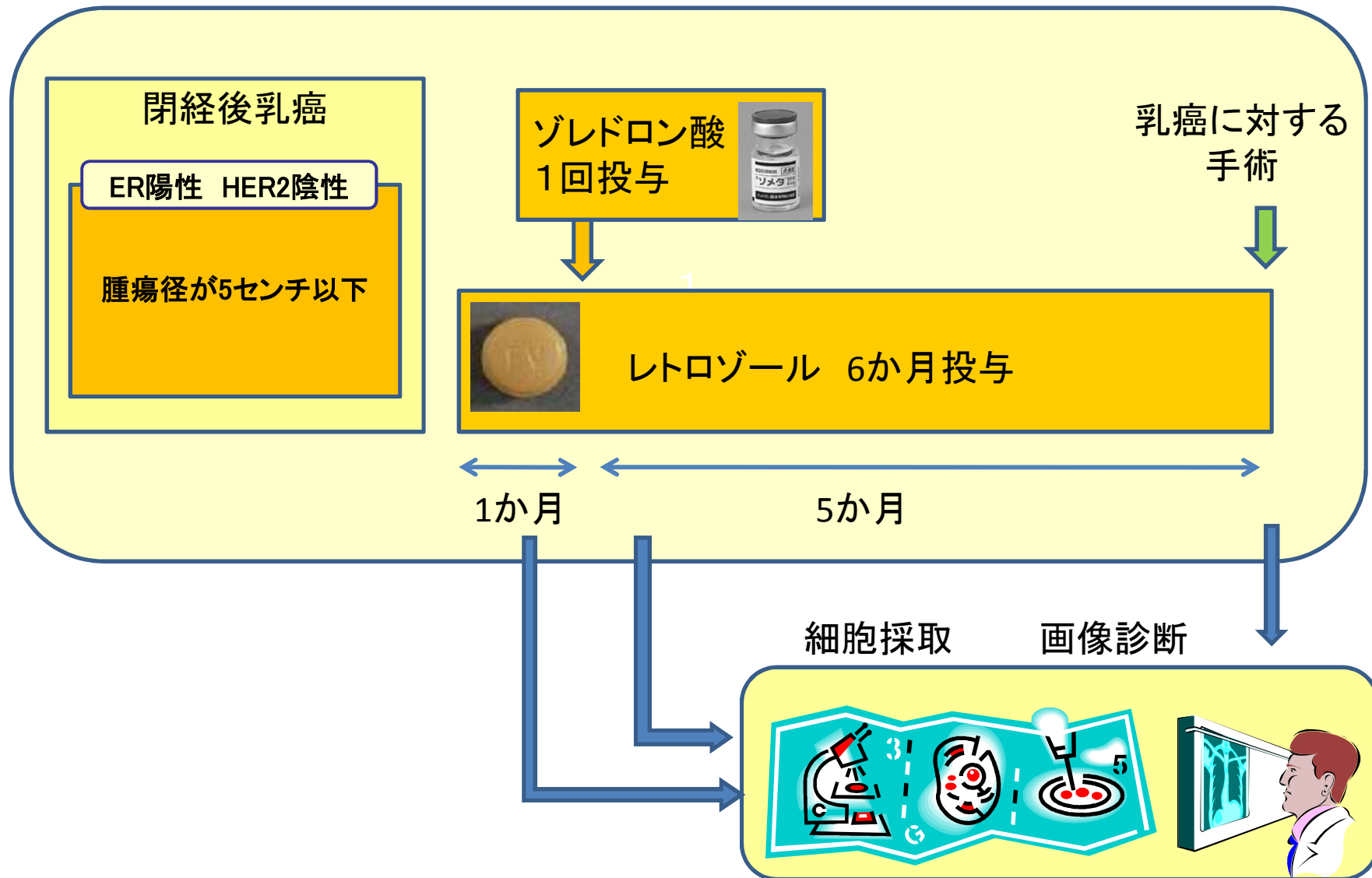
試験実施計画書に記載しました。

2. 本試験は第 2 相試験なので、無効であった際に試験を中止できるような無効中止の中間解析を実施することと考えられる。中間解析の実施の可否およびその理由を実施計画書に記載すること。

中間解析の実施については、本試験計画時にも統計家も含めて議論した上で実施しないことと致しました。その理由も含めまして以下を実施計画書に追記致しました。

本試験では、中間解析を実施しない。その理由として、本試験では治療期間を 6 か月としているため、中間解析の実施にかかる時間も考慮すると、予定している 2 年の登録期間の適切な時期での中間解析実施は困難と考えられるためである。

# 閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下における ゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma\delta$ 型T細胞の関連を 探索する多施設共同試験



# 薬事承認申請までのロードマップ(薬事承認)

## 先行臨床例

・ホルモン療法下、  
ゾレドロン酸による  
安全性・有効性の  
レトロスペクティブな検討

## 今回の先進医療

・ゾレドロン酸の上乗せ効果および安全性を評価  
・試験デザイン: 単群試験  
・期間: 2013年 ~ 2015年  
・被験者数: 75 例  
・評価項目: MRIによる奏効  
・対象患者: 閉経後乳癌患者、ER陽性・HER2陰性、臨床病期がT1またはT2、かつN0、M0

## 治験/先進医療

・有効性の検証的試験  
・ $\gamma\delta$ 型T細胞活性化指標による患者選択  
・個別化医療を視野に入れた試験デザイン

薬事承認

## 欧米での現状

薬事承認: 米国(有・無)  
                  欧州(有・無)  
ガイドライン記載: (有・無)  
進行中の臨床試験(有・無)  
・ABCSG-12           ・AZURE  
・Zo-fast/Z-fast    ・p24、  
IMPACT、PROACT

試験薬: ゾレドロン酸  
(製品名: ゾメタ)

期待される適応症: 乳癌

**【別添 1】「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma\delta$ 型 T 細胞の関連を探索する多施設共同試験」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）**

**5. 被験者の適格基準及び選定方法**

選択基準

- (1) 臨床病期が T1 または T2 で、かつ N0、M0 の乳癌である。（ただし、同側多発乳癌は適格とし、両側乳癌は不適格とする。）
- (2) 組織診により浸潤性乳管癌と診断されている。
- (3) ER 陽性であり、HER2 は以下のいずれかに該当する。
  - ・ 原発巣の検体組織の腫瘍細胞中で、IHC が（－）または（1＋）の場合
  - ・ 原発巣の検体組織の腫瘍細胞中で、IHC が（2＋）、かつ FISH 陰性の場合
- (4) 以下のいずれか 1 つ以上に該当する女性。
  - ・ 登録時、60 歳以上。
  - ・ 閉経後 5 年以上を経過している。
  - ・ 両側卵巣摘出術を受けている。
- (5) 乳癌に対するあらゆる治療が行われていない。
- (6) 登録前 6 週以内の造影 MRI 検査において、測定可能病変を有する。
- (7) ECOG PS が 0 または 1 である。（「4.5 Performance Status の判定」参照）
- (8) 登録時年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- (9) 登録前 28 日以内の最新の検査で以下の全てを満たしている。
  - ・ 総ビリルビン  $\leq 2.0\text{mg/dL}$
  - ・ AST  $\leq 100\text{ IU/L}$
  - ・ ALT  $\leq 100\text{ IU/L}$
  - ・ Ccr (Cockcroft-Gault)  $\geq 30\text{mL/min}$
- (10) 本試験への参加について、被験者本人からの同意が文書で得られている。

除外基準

- 1) 以下のいずれかを合併している。
  - ・ 治療を要する副甲状腺機能亢進症
  - ・ コントロール不良の糖尿病
  - ・ ステロイド剤の継続的な全身投与を必要とする疾患
  - ・ 登録後に侵襲的な歯科処置を要する疾患
- 2) 同時性の重複がんまたは 5 年以内に診断された異時性重複がんを有する（ただし、適切に治療された基底細胞癌、上皮内癌、表在膀胱癌、または内視鏡治療で根治可能な悪性腫瘍は適格とする。）。
- 3) 過去にビスホスホン酸の投与歴がある。
- 4) 性ホルモン製剤の全身投与を受けている。（ただし、登録前 7 日以前に中止した場合は、適格とする。）
- 5) MRI 用造影剤に対する過敏症の既往がある。
- 6) 登録前 28 日以内に他の試験薬の投与を受けている。
- 7) その他、研究責任者／担当医師が本試験への参加は不適当と判断している。

研究責任者または担当医師は、倫理審査委員会で承認された説明文書・同意文書を用いて、候補となった患者に十分に説明し、また患者が適格者であることを検査及び病歴から確認する。適格者であり、同意が得られた被験者を登録する。

**【別添 2】「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性及び $\gamma\delta$ 型 T 細胞の関連を探索する多施設共同試験」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）**

7－1. 有効性及び安全性の評価

有効性：

臨床効果評価のための主たるエンドポイントは、ゾレドロン酸単回投与の投与後 24 週の抗腫瘍効果（最良総合効果奏効率：MRI による評価において RECISTv1.1 による腫瘍縮小効果判定のうち部分奏効（PR）以上の割合）とする。副次エンドポイントとしては内分泌治療下におけるゾレドロン酸単回投与の、最良総合効果奏効率（MRI volumetry による腫瘍体積変化率を指標とする PR 以上の割合、触診による PR 以上の割合、および超音波検査による PR 以上の割合）、乳房温存率（レトロゾールの経口投与終了後に行う乳癌に対する手術にて、部分切除にとどめることができたもの）、ならびにゾレドロン酸単回投与による $\gamma\delta$ 型 T 細胞の誘導、活性化の有無（ゾレドロン酸投与前およびゾレドロン酸投与後 4 週、20 週の末梢血における T 細胞中の $\gamma\delta$ 型 T 細胞の割合、およびゾレドロン酸投与 5 時間後の IFN- $\gamma$  の値）とする。また、手術標本における PEPI スコアによる抗腫瘍効果（PEPI スコアは Ellis MJ, et. Al, J Natl Cancer Inst 2008; 100:1380-1388 に基づき算出）、ホルモン受容体（ER、PgR）及び Ki67（Ki67 陽性細胞率：MIB-1 index）についても副次エンドポイントとして評価検討する。

安全性：

有害事象および副作用の評価は CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver4.0（Published：May 28, 2009（v4.03：Jun 14, 2010））日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0）を用いて、有害事象の項目を挙げ、grade 判定する。また、骨代謝マーカー（レトロゾール投与前と投与後 4 週、12 週、24 週の血清中骨型アルカリホスファターゼおよび血清中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド）についても評価する。

【別添 3】「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma$   $\delta$  型 T 細胞の関連を探索する多施設共同試験」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療承認時～2015 年 5 月 31 日

予定症例数：75

うち、既に実績のある症例数：10

①有効性が認められた事例

| 区分                                                     | 病名    | 入院期間         | 転帰   | 治療経過                                       |
|--------------------------------------------------------|-------|--------------|------|--------------------------------------------|
| 整理番号 1                                                 | 閉経後乳癌 | (自)<br>年 月 日 | 生存   | エキセメスタンに併用し、ゾレドロン酸を投与し、PR の効果が得られた。        |
| 年齢 57 歳<br>性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女 |       | (至)<br>年 月 日 |      |                                            |
| 整理番号 2                                                 | 閉経後乳癌 | (自)<br>年 月 日 | 生存   | エキセメスタンに併用し、ゾレドロン酸を投与し、CR の効果が得られた。        |
| 年齢 92 歳<br>性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女 |       | (至)<br>年 月 日 |      |                                            |
| 整理番号 3                                                 | 閉経後乳癌 | (自)<br>年 月 日 | 打ち切り | エキセメスタン、レトロゾールに併用し、ゾレドロン酸を投与し、PR の効果が得られた。 |
| 年齢 84 歳<br>性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女 |       | (至)<br>年 月 日 |      |                                            |

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

| 区分                                                     | 病名    | 入院期間         | 転帰   | 治療経過                                          |
|--------------------------------------------------------|-------|--------------|------|-----------------------------------------------|
| 整理番号 1                                                 | 閉経後乳癌 | (自)<br>年 月 日 | 打ち切り | エキセメスタンに併用し、ゾレドロン酸を投与し、SD であった。               |
| 年齢 73 歳<br>性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女 |       | (至)<br>年 月 日 |      |                                               |
| 整理番号 2                                                 | 閉経後乳癌 | (自)<br>年 月 日 | 打ち切り | エキセメスタン、レトロゾール、トレミフェンに併用し、ゾレドロン酸を投与し、SD であった。 |
| 年齢 88 歳<br>性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女 |       | (至)<br>年 月 日 |      |                                               |
| 年齢歳<br>性別 男・女                                          |       | (自)<br>年 月 日 |      |                                               |
|                                                        |       | (至)<br>年 月 日 |      |                                               |

実績のある症例における有効性：10 人のうち、ゾレドロン酸投与後に画像評価が行われていたのは 8 人であった。8 人のうち、CR (Complete Response) は 2 人、PR (Partial Response) は 4 人、SD (Stable Disease) は 2 人であった。ゾレドロン酸投与後の画像評価が行われていない 2 人を NE (Not Evaluable) とすると、CR または PR を奏効とした場合、奏効率は 60.0% (6 / 10) であった (表 1)。NE の症例を除く 8 人について、治療前の腫瘍の径和の平均は 33.5mm (標準偏差 10.1、最大値 52、最小値 22) で、治療後の腫瘍の径和の平均は 18.1mm (標準偏差 14.2、最大値 35、最小値 0) であった。画像評価手段としては、併用を含め MRI が 3 件、超音波検査が 6 件、CT が 1 件、触診が 1 件であった。評価期間の平均は 759 日 (標準偏差 434、最大値 1268、最小値 166) であった。  
安全性：10 人のうち、4 人に有害事象が認められた。有害事象の内訳は、急性腎不全 (1 件)、インフルエンザ様症状 (1 件)、リンパ浮腫 (1 件)、腎細胞癌 (1 件) であった。腎細胞癌については、乳癌治療との因果関係は否定された。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験の MRI による奏効率の目標値を閾値である 45%、解析事前分布を一様分布 Beta(1, 1)、デザイン事前分布をモード 60%の退化分布、 $\lambda$  を 95%、 $\gamma$  を 80%として、単群試験における事前予測分布に基

づくベイズ流の方法を用いて必要症例数を算出すると 69 例となる。ここで $\lambda$ はデータが与えられた下で目標値を超える確率の閾値であり、95%を超える場合に治療が有効であると判断する。 $\gamma$ はデザイン事前分布および症例数が与えられた下で治療が有効であると判断できる確率の閾値であり、これを超える症例数を必要症例数として求めた

以上より若干の解析除外例を考慮し、本試験の目標症例数を 75 例とする。

予定試験期間は各協力施設を含めた対象となる患者数ならびに、目標症例数から 2012 年 11 月 1 日～2015 年 5 月 31 日とした。

【別添 4】「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および  $\gamma\delta$  型 T 細胞の関連を探索する多施設共同試験」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

本試験での試験治療とは、レトロゾールの経口投与、ゾレドロン酸の点滴静注と、乳癌に対する手術とする。

本試験では、登録後 7 日以内にレトロゾールの 1 日 1 回 2.5mg の経口投与を開始する。レトロゾール開始後 28 日（Day28）（許容範囲：Day22～Day35、レトロゾール開始日を Day1 とする）にゾレドロン酸を 1 回、点滴静注する。クレアチニンクリアランスに基づき、下記の表からゾレドロン酸の投与量を決定する。ゾレドロン酸は、生理食塩水 100mL 又は 5%ブドウ糖 100mL に希釈し、15 分以上かけて、点滴静注する。

|     | Ccr (mL/min) |         |         |         |
|-----|--------------|---------|---------|---------|
|     | > 60         | 50 - 60 | 40 - 49 | 30 - 39 |
| 投与量 | 4mg          | 3.5mg   | 3.3mg   | 3.0mg   |

レトロゾールを 24 週間経口投与した後、乳癌に対する手術を行う。