

平成 29 年 6 月 26 日

「術前のホルモン療法及びゾレドロン酸投与の併用療法（告示19）」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 山口 俊晴

京都大学医学部附属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. 先進医療の概要等

先進医療の名称：

術前のホルモン療法及びゾレドロン酸投与の併用療法

適応症等：

閉経後のホルモン感受性の乳がん（長径が五センチメートル以下であって、リンパ節転移及び遠隔転移しておらず、かつ、エストロゲン受容体が陽性であって、HER2が陰性のものに限る。）

医療技術の概要：

本試験は、閉経後のエストロゲン受容体（Estrogen Receptor：ER）陽性かつヒト上皮成長因子受容体2（Human Epidermal Growth Factor Receptor 2：HER2）陰性の乳癌（T1-T2、N0、M0）患者を対象に、レトロゾールによる術前内分泌療法においてゾレドロン酸単回投与の上乗せ効果および安全性を評価することを主たる目的とした、多施設共同非盲検単群試験である。副次的な目的として、被験者の $\gamma\delta$ 型T細胞の割合について、抗腫瘍効果との関連性およびPEPI（Preoperative Endocrine Prognostic Index）score・Ki67（MIB-1 index）との関連性をそれぞれ評価した。

本技術は、レトロゾールの経口投与とゾレドロン酸の点滴静注であり、レトロゾール投与開始後28日（許容範囲：Day 22～Day 35）にゾレドロン酸を1回、点滴静注した。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った。

[主要エンドポイント] MRI評価による奏効率

[副次エンドポイント]

有効性のエンドポイント：MRI volumetryによる腫瘍体積変化率、触診による奏効率、超音波検査による奏効率、乳房温存、末梢血中の $\gamma\delta$ 型T細胞の割合、PEPI score、ホルモン受容体およびKi67（MIB-1 index）、骨代謝マーカー

安全性のエンドポイント：有害事象および副作用

計画時の目標症例75例

登録症例：61例（FAS 60例、手術例51例）、登録期間：40ヶ月

臨床研究登録ID：UMIN000008701

医療技術の試験結果：

〔有効性の結果〕閉経後のER陽性かつHER2陰性の原発性乳癌（T1-T2、N0、M0）患者に対する、レトロゾールによる24週間の術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の単回投与に、奏効率の点から有効性は示されなかった。本対象集団全体に対するゾレドロン酸の上乗せ効果は本試験の結果から否定されたと考えられる。

〔副治評価項目の結果〕

乳癌の術後補助療法時にゾレドロン酸を併用投与することで、奏効率が改善する機序の仮説として、末梢血中に一定以上の γ δ 型T細胞を持つ乳癌患者において、ゾレドロン酸の投与により癌細胞が γ δ 型T細胞の標的となることにより、 γ δ 型T細胞の細胞障害活性などのエフェクター作用と、サイトカイン産生による抗腫瘍免疫の惹起が生じることを想定していた。しかし治療効果と γ δ 型T細胞の関連を確認するための部分集団解析等を行ったところ、探索的解析から、ベースラインにおける末梢血中 γ δ 型T細胞の割合が少ない症例について、ゾレドロン酸投与の奏効率が上がる可能性が示唆されている。

〔安全性の結果〕安全性については、レトロゾールおよびゾレドロン酸で既知の有害事象の発現を認めたが、いずれも軽微であり、全身状態に影響を及ぼす有害事象の発現はなかった。

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：平成29年6月13日（火）16:00～17:30
（第59回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要及び検討結果

京都大学医学部附属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た。

その結果、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）

（別紙1）第59回先進医療技術審査部会 資料2-1、2-2参照

（評価技術の概要）

（別紙2）第59回先進医療技術審査部会 資料2-3参照

先進医療B 総括報告書に関する評価表 (告示 19)

評価委員 主担当： 藤原
副担当： 山中 技術専門委員： ー

先進医療の名称	術前のホルモン療法及びゾレドロン酸投与の併用療法
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	<p>本試験は、閉経後のエストロゲン受容体 (Estrogen Receptor : ER) 陽性かつヒト上皮成長因子受容体 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 : HER2) 陰性の乳癌 (T1-T2、NOMO) 患者を対象に、レトロゾールによる術前内分泌療法においてゾレドロン酸単回投与の上乗せ効果および安全性を評価することを主たる目的とした、多施設共同非盲検単群試験である。副次的な目的として、被験者の $\gamma\delta$ 型 T 細胞の割合について、抗腫瘍効果との関連性および PEPI (Preoperative Endocrine Prognostic Index) score・Ki67 (MIB-1 index) との関連性をそれぞれ評価した。</p> <p>本技術は、レトロゾールの経口投与とゾレドロン酸の点滴静注であり、レトロゾール投与開始後 28 日 (許容範囲 : Day 22~Day 35) にゾレドロン酸を 1 回、点滴静注した。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った。</p> <p>[主要エンドポイント] MRI 評価による奏効率 [副次エンドポイント]</p> <p>有効性のエンドポイント : MRI volumetry による腫瘍体積変化率、触診による奏効、超音波検査による奏効、乳房温存、末梢血中の $\gamma\delta$ 型 T 細胞の割合、PEPI score、ホルモン受容体および Ki67 (MIB-1 index)、骨代謝マーカー</p> <p>安全性のエンドポイント : 有害事象および副作用</p> <p>計画時の目標症例 75 例</p> <p>登録症例 : 61 例 (FAS 60 例、手術例 51 例)、登録期間 : 40 ヶ月</p>
医療技術の試験結果	<p>[有効性の結果] 閉経後の ER 陽性かつ HER2 陰性の原発性乳癌 (T1-T2、NOMO) 患者に対する、レトロゾールによる 24 週間の術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の単回投与に、奏効率の点から有</p>

	<p>効性は示されなかった。</p> <p>[安全性の結果] 安全性については、レトロゾールおよびゾレドロン酸で既知の有害事象の発現を認めたが、いずれも軽微であり、全身状態に影響を及ぼす有害事象の発現はなかった。</p> <p>治療効果と $\gamma\delta$ 型 T 細胞の関連を確認するための部分集団解析等を行ったが、ゾレドロン酸の投与によって $\gamma\delta$ 型 T 細胞のうち $\delta 1$、$\delta 2$ いずれの割合も有意な変動は認めなかった。今回の試験結果からは、ゾレドロン酸の作用機序が $\gamma\delta$ 型 T 細胞を介しているか否か、判断できない。</p>
--	---

主担当：藤原構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
コメント欄：	

安全性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中</p>
--------	--

	心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：	

総合的なコメント欄	平成25年2月26日第4回先進医療技術審査部会での評価では、その時点までに実施されていた「前向き試験では一貫して閉経後状態の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」とされてスタートした試験ではあったが、今回の試験では奏効割合の観点からの有効性は示されなかった。
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	本試験結果は、薬事承認申請の効率化に資することは無い。
--	-----------------------------

副担当：山中構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>閾値 45%、期待値 60%の設定において、得られた点推定値は 45%を下回る。併用療法の成績が閾値 45%を超える可能性（ベイズ事後確率）は 16%に留まった。レトロゾール単剤による成績と大差なく、本対象集団全体に対するゾレドロン酸の上乗せ効果は本試験の結果から否定されたと考える。探索的解析から、ベースラインにおける末梢血中 $\gamma\delta$ 型 T 細胞の割合が少ない症例については、ゾレドロン酸投与の奏効率が上がる可能性が示唆されている。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>ゾレドロン酸上乘せにより軽微な有害事象の増加が認められた。</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>特に技術的な問題はない。</p>	

先進医療総括報告書の指摘事項(藤原構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：術前のホルモン療法及びゾレドロン酸投与の併用療法

2017年6月7日

所属・氏名： 京都大学 医学部附属病院 乳腺外科
教授 戸井雅和

- | |
|--|
| 1. 予定登録症例数が75例で、実際に登録されたのは62例ですが、62例で登録を終了する判断をした経緯を時系列にしてお示しください。 |
|--|

【回答】

2013年7月京都大学から試験を開始

2014年2月時点で京都大学、愛知県がんセンター中央病院、九州がんセンター、都立駒込病院、大阪医療センター、北野病院、東京医科大学病院、神鋼病院、関西医科大学枚方病院、京都府立大学の予定していた計10施設が登録できる状況にはあったが、京都大学と、関西医科大学の2施設のみ登録があった。登録症例数は14例と予定登録数35例の半分以下であった。

2014年4月 症例集積が期待通りでなく、試験期間内の登録完了は困難と判断し、試験期間を1年延長した。

2014年8月時点で5施設、29例の登録。

2014年9月、研究資金を考えると試験期間の再延長は困難と臨床研究センター内で判断

2014年11月12日 主任研究者 戸井教授と臨床研究総合センターで研究資金、登録状況に関して協議した。残された研究資金額から勘案すると、試験期間の再延期は困難と判断。協力施設に患者登録の促進を喚起し、試験期間内の登録完了を目指すことで合意。

2015年3月時点で5施設、46例の登録。

2015年10月31日 62例(1例重複登録で実質61例)で登録終了。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項(藤原構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：術前のホルモン療法及びゾレドロン酸投与の併用療法

2017年6月8日

所属・氏名： 京都大学 医学部附属病院 乳腺外科
教授 戸井雅和

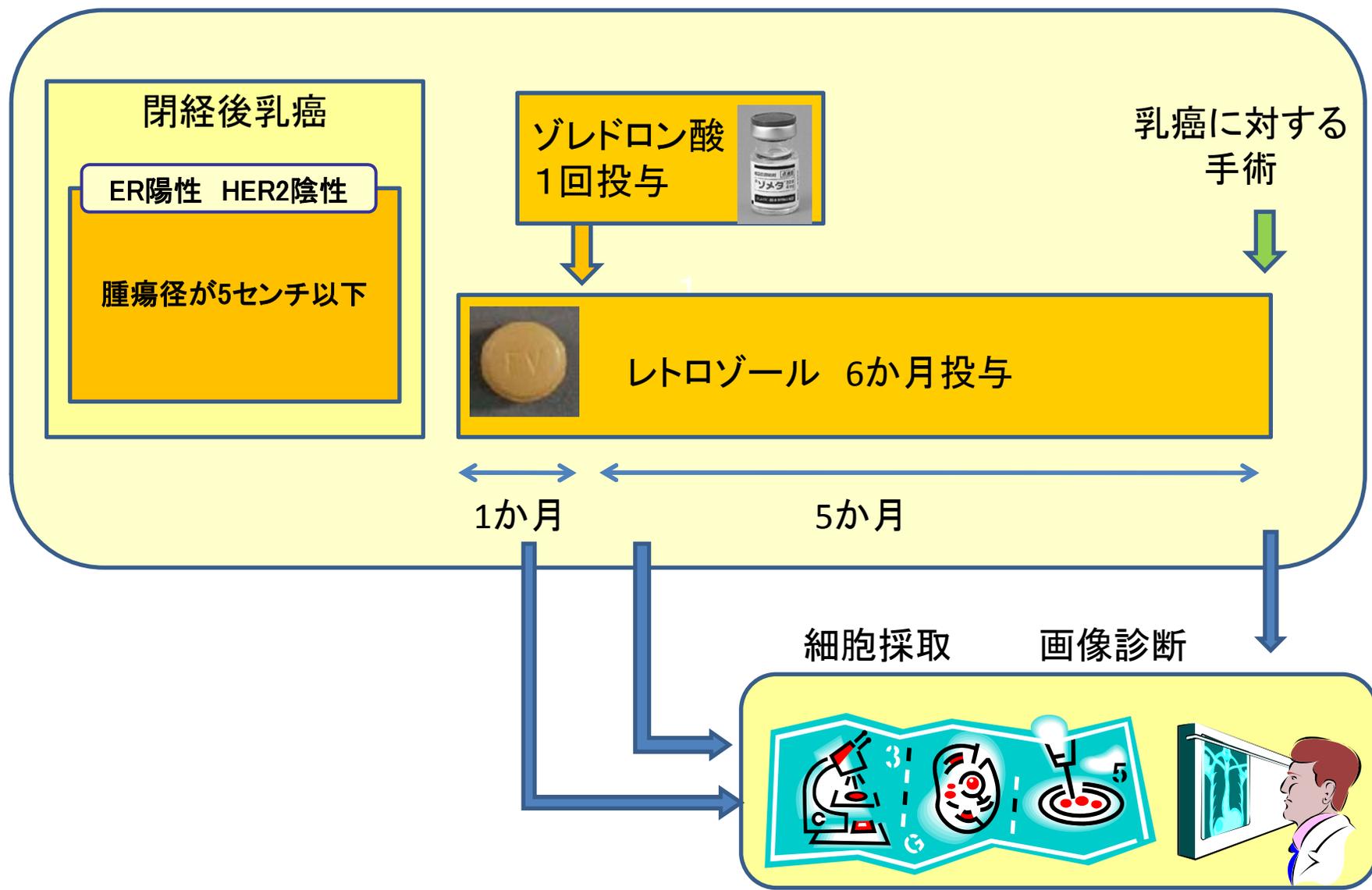
- | |
|---|
| <p>1. 予定登録症例数が75例ですが、62例で登録を終了する判断をした理由について確認させてください。最終的には、登録期間延長の判断時に、予定した登録期間を満了したので、登録を終了したということでしょうか？</p> |
|---|

【回答】

2014年11月12日、主任研究者 戸井教授と臨床研究総合センターで研究資金、登録状況に関して協議した結果、目標症例数達成までの再延長は研究資金不足から難しく、試験期間内でのさらなる症例登録促進で対応することとした。最終的には、登録期間延長の判断時に、予定した登録期間 2015年10月31日時点で、目標症例数75例には至らず、不本意ながら、62例で終了することとなった。

以上

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: 2012年 ~ 2014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