

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：術後のホルモン療法及びS-1内服投与の併用療法

2020年 6月 1日

京都大学大学院医学研究科
外科学講座 乳腺外科学
戸井雅和

1. DSMB から早期の有効中止を勧告されたという記載があり、実行委員会議事録には早期中止した旨の記載がありますが、総括報告書に早期中止を選択したという明確な記載がないように思われますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。

中間解析は実施計画書 p45 12.5 中間解析での規定「主要評価項目の検証に必要なイベント数（332 イベント）の約 2/3 が観察された時点を目安に、有効中止あるいは無効中止とすべきかどうかを確認するための中間解析を実施する。」に従ったもので、選択するものではありません。従いまして、総括報告書の p51 9.7.1(5) 中間解析では実施計画書における実施条件の記載を省き「有効中止が勧告された。」と、記載いたしました。

2. 主要評価項目について検証されていますが、OS には差がついていません。また、試験薬群に有害事象が多いという安全性の問題も示されました。疾病領域によっては、OS が最も重要視されることもあるため、「安全性に注意する必要はあるが試験治療は有効」という結論の根拠をご説明ください

【回答】

ご指摘をありがとうございます。

本試験では、プライマリエンドポイントを OS ではなく、「浸潤性疾患のない生存期間」としてしています。

ER 陽性かつ HER2 陰性の原発性乳癌に対する、手術後の標準的化学療法は、アンスラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤を中心としたレジメンで、標準的化学療法で根絶出来なかった化学療法抵抗性の不顕性微小転移を制御する治療戦略として、標準的な術後ホルモン療法と、経口フッ化ピリミジン系抗癌剤である S-

1 の投与(1 年間)を併用することにより、化学療法抵抗性の不顕性微小転移を、dormancy status に導いて再発抑制効果を高めることを目的として計画をいたしました。

また、試験治療群に有意に発現した有害事象は、既に TS-1 の添付文書に記載されている既知の有害事象となりますが、ご指摘の通り、試験薬群に有害事象が多いという点を考慮し、安全性への配慮について明示いたしました。

iDFS が meet し、毒性面での忍容性が確保される場合、原発性乳癌患者の利益は大きく、臨床的有用性は高いと判断されます。OS については、引き続き経過観察をしております。

3. オープン試験で、中央判定は病理だけのようですが、画像など含めた再発判定に関する信頼性担保の方法をご説明ください。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。

本試験では、実施計画書 p39 に「*再発の有無の確認(画像)」および p41 に 11.3.

「再発および再発以外の癌病変の定義と診断」を規定しております。

本試験は、先進医療 B の施設要件を満たした乳がん治療の代表的な医療機関の研究者が参加することで、各症例について上記規定に則って再発判定が適切になされているものと考えます。

なお、原資料と収集したデータの一致・整合性の確認は、監査を実施した施設にて確認しており、EDC データは、各施設の研究責任医師が確認のうえ、署名しております。

以上、ご回答申し上げます。

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名：術後のホルモン療法及びS-1内服投与の併用療法

2020年 6月 2日

京都大学大学院医学研究科
外科学講座 乳腺外科学
戸井雅和

1. (回答1-1に関連して) 中間解析の実施については計画通り実施されていると理解しています。有効中止の勧告を受けて当該試験が早期中止されたかどうかが総括報告書の記載では不明確に思えるため、記載部分があればご教示頂きたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。

早期中止されたことを明確にするため、総括報告書を修正致しました。

併せて新旧対照表を添付致します。

2. (回答1-2に関連して) 計画書では「長期の予後観察は研究終了後に協議」とあるので、ご回答から、長期予後観察を実施することが決定したと理解してよろしいでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。

ご質問いただきました通り、OSにつきましては、新たに附随研究を立案しまして京都大学医の倫理委員会の承認を得ました。ただいまは共同研究機関への参加依頼を行うべく準備を進めております。

以上、ご回答申し上げます。

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 3

先進医療技術名：術後のホルモン療法及びS-1内服投与の併用療法

2020年 6月 8日

京都大学大学院医学研究科

外科学講座 乳腺外科学

戸井雅和

1. 予定登録数 1,860 人に対して、1,959 人が登録されている。「すでに同意説明を取ってしまった症例を組み入れたため」という説明がなされているが、それでも多い印象である。登録スピードを考慮すると、深刻な問題になるレベルではないが、約 100 人のオーバーシュートが生じた経緯について、追記が必要。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。

本試験は、症例登録状況を踏まえ、2014 年 7 月に目標症例数を 1400 例から 1860 例へと変更し、その後、登録状況が想定を下回ったため、2014 年 12 月に登録期間を 6 ヶ月間延長し、2015 年 7 月末までに変更した経緯がございます。

本試験では、毎月 10 日、参加施設の試験関係者（本試験に登録されている研究関係者全員）へ「POTENT Update メール」を配信し、試験進捗状況ならびに連絡事項の共有を図っておりました。

2015 年に入り、登録期限の 7 月末までに目標症例数の達成が微妙な状況の中、5 月、6 月の時点では明確な判断が出来ず、7 月初頭によりやく目標症例数を達成できることが確実となったため、7 月 10 日発の「POTENT Update メール」にて積極的な症例登録を行わないようお願いいたしました。

ただ、7 月 10 日時点までに説明文書の内容を説明済で参加同意待ちの患者につきましては、患者の不利益とならないよう 7 月末まで仮登録を容認する対応と致しました。

その結果、目標症例数を約 5%程度上回る登録患者数となりましたが、本試験は 150 を超える協力医療機関に参加いただいて実施されているため、10 日時点で既に説明文書の説明済の患者が予想以上に多く、その結果、目標症例数を超える結果となったものと推察しております。

上記の旨を総括報告書へ追記致しました。

2. 追跡期間である登録終了から5年は経過しておらず、実際、必要 iDFS のイベント数である 332 に対し、観測されたイベント数は 256 件である。11.4.1(1)-2 の「最終解析」とはどのような意味か。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。

実施計画書 P45 12.5. 中間解析の項に「主要評価項目の検証に必要なイベント数（332 イベント）の約 2/3 が観察された時点を目安に、有効中止あるいは無効中止とすべきかどうかを確認するための中間解析を実施する。」とございます。332 イベントの 2/3 は 221 イベントとなりますので、2018 年 11 月 1 日時点で集積されたデータを対象として中間解析を実施致しました。

プライマリエンドポイントである「浸潤性疾患のない生存期間」について、log-rank 検定の結果、p 値が 0.0002、ハザード比は 0.61 と算出され、独立データモニタリング委員会での審議の結果、「有効中止」が勧告されました。

この勧告を受け、2019 年 1 月 31 日を Cut off 日として共同研究機関へ最終のデータ入力の依頼を行いまして、この際に集積されたデータのイベント数が 256 件でございます。このデータを対象として「最終解析」を実施致しました。

3. 合計何施設が施設登録し、実際に登録があったのは何施設か。さらに施設訪問監査が 15 施設に行われた記録があるが、合計何症例について検討されたか。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。

本試験において、先進医療申請医療機関の京都大学、および協力医療機関 157 施設の合計 158 施設が参加し、うち実際に登録があったのは 137 施設でした。

なお、上記の先進医療参加施設数には含まれておりませんが、熊本市立市民病院が熊本地震の被害により先進医療取下げとなり、研究責任医師ほかの医師がくまもと森都総合病院へ移籍され、多くの登録患者が当該病院を受診されることとなったため、くまもと森都総合病院が経過観察施設として参加施設に追加されております。追加時点で登録患者の先進医療対象期間は終了しており、先進医療協力医療施設ではありません。念のため申し添えさせていただきます。

監査につきましては、医療機関は13施設450症例を対象にして実施致しました。

他に監査を受けた2施設は、データセンター業務のイーピーエス株式会社および試験事務局である公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターです。

(報告書の内容について)

4. 図 11.4.1(1)-1 および図 11.4.1(1)-2 に関して、中間解析および最終解析の median follow-up time (年) を報告してください。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。

median follow-up time につきまして、p56 「11.1 解析したデータセット」に追記致しました。

5. Stagel~StagellIA 及び StagellIB が対象だが、サブグループ解析に病期がないのはなぜか。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。本試験では Stage のデータが直接は取られておらず、重要な予後因子としても挙げておりませんでしたため、Stage でのサブグループ解析は実施いたしませんでした。追加解析を実施致しまして、p71 「11.4.4 病期 (Stage II および Stage III) 別の表示」として追記致しました。

6. 両群におけるホルモン治療の Relative Dose Intensity を提示ください。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。

内分泌療法について収集されたデータからでは Relative Dose Intensity の導出は難しく、S-1 の服薬率のみの導出となっております。

7. 有害事象はグレード別、およびグレード 3 以上で治療群別に報告してください。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。本文中にはございませんが、添付資料 4 として提出致しました「総括報告書_16.本文には含めない表、図及びグラフ」に収録しております「表 16.3-1 重症度別有害事象発現例数」をご参照いただければと存じます。

以上、回答申し上げます。