

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧8）

評価委員 主担当： 山中  
副担当： 山本 技術専門委員：—

先進医療 の名称	術後のホルモン療法及びS-1内服投与の併用療法 原発性乳がん (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。)
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>○エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性の原発性乳癌を対象とし、標準的な術後内分泌療法単独に比べて、標準的な術後内分泌療法とS-1を併用することにより、再発抑制効果が高まることをランダム化比較第III相試験により検証する。</p> <p>○主要評価項目：Invasive Disease-free Survival（浸潤性疾患のない生存期間）</p> <p>○副次評価項目：全生存期間（Overall Survival）、遠隔無病生存期間（Distant Disease-free Survival）、無病生存期間（Disease-free Survival）、有害事象の発現頻度と程度、腫瘍増殖因子・バイオマーカーとS-1による再発抑制効果の関係</p> <p>○目標症例数※：1860例（対照群：930例、試験治療群：930例）</p> <p>※実際に登録された症例数は1959例（対照群：980例、試験群：979例）で、目標症例の登録が確実となった時点で登録を中止したが、それ以前に説明済みで同意取得待ちの患者に対しては不利益とならないように仮登録を容認したため、目標症例数を超過した。</p> <p>○予定試験期間：登録期間3.5年、追跡期間5年（登録終了後）</p>
医療技術 の試験結果	<p>（1）中間解析の結果</p> <p>主要評価項目について、対照群 967 例及び試験治療群 952 例を対象に独立データモニタリング委員会が実施した中間解析の結果、60 ヶ月時点の浸潤性疾患のない生存期間に対する累積生存率は 81.83%（95%信頼区間[CI]: 78.44-84.74）及び87.71%（95% CI: 84.67-90.18）、ログランク検定の P値は 0.0002 で試験治療群が対照群に比べ有意に優っていた（<math>P &lt; 0.01</math>）ため、独立データモニタリング委員会より有効中止が勧告され、試験が早期中止された。</p>

	<p>(2) 最終解析の結果</p> <p>同意取得例 2171 例中 1959 例 (対照群 980 例、試験治療群 979 例) が割付され、同意撤回 28 例 (対照群 7 例、試験治療群 21 例)、不適格 1 例 (対照群 0 例、試験治療群 1 例) を除く 1930 例 (対照群 973 例、試験治療群 957 例) が最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS) であった。FAS 解析対象例 1930 例中、未投与例 6 例 (対照群 3 例、試験治療群 3 例) を除く 1924 例 (対照群 970 例、試験治療群 954 例) が安全性解析対象例であった。</p> <p>○有効性の評価結果</p> <p>有効性の FAS 解析対象 1930 例における有効性の解析結果は、対照群及び試験治療群の 60 ヶ月時点の浸潤性疾患のない生存期間に対する累積生存率は 81.60% (95% CI : 78.56-84.26) 及び 86.86% (95% CI : 84.67-90.18)、ログランク検定の <i>P</i> 値は 0.0003 であった。浸潤性疾患のない生存期間についての Cox 比例ハザードモデルによる割付群のハザード比 (試験治療群/対照群) は 0.63 (95% CI : 0.49-0.81) であった。イベントの内訳は、全体で再発が 80.1%、再発以外の癌病変が 18.4%、死亡が 2.0% であった。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>安全性解析対象 1924 例における安全性の解析結果は、有害事象発現例数が対照群 970 例中 769 例 (79.3%)、試験治療群 954 例中 944 例 (99.0%)、重篤な有害事象のうち死亡例が対照群 970 例中 1 例 (0.1%)、試験治療群 954 例中 1 例 (0.1%)、その他の重篤な有害事象例が対照群 970 例中 9 例 (0.9%)、試験治療群 954 例中 23 例 (2.4%) であった。2 例以上に認められた症状は、対照群では肺臓炎 (3 例)、試験治療群では下痢 (6 例)、肺臓炎 (3 例)、骨折 (2 例) であった。</p> <p>○総評</p> <p>エストロゲン受容体陽性かつ HER2 陰性の原発性乳癌において、標準的な術後内分泌療法単独 (対照群) に比べて標準的な術後内分泌療法と S-1 を併用する (試験治療群) ことにより治療効果が高まることが検証された。試験治療群に重篤な有害事象が多く認められたため、安全性を十分考慮する必要性が示唆された。</p>
臨床研究 登録 ID	jRCTs051180057 (UMIN000003969)

主担当：山中 構成員

有効性	<p><input checked="" type="checkbox"/> 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>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： 約 2000 例をランダム化した、先進医療としては最大規模の臨床試験を遂行して、中間解析における有効中止となった。iDFS：81.6%⇒86.9%、ハザード比：0.63（95%信頼区間 0.49-0.81）は過去の乳癌術後補助療法の試験の成績と比しても大きく評価できるため、A評価とした。当該医薬品自体の有効性の他、「本試験対象への化学療法の有用性」というコンセプトを新たに証明したという科学的な点も評価できる。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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： 口腔粘膜炎、食欲不振、悪心/嘔吐、下痢などの消化器症状、および血球減少が観察されるが、これまでの他癌種をふくむS-1の安全性データと特に相違はない。グレード1の事象がほとんどであり、グレード3以上の頻度は少なく、化学療法に慣れた医師であれば問題にはならない。ただし、グレード3以上が出ないわけではないので、重い副作用あり、に当てはまるとして、C評価とした。</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： がん治療を専門とする医師であれば問題なく施行できるので、A評価とした。</p>	

総合的なコメント欄	<p>①先進医療下で最大規模となるランダム化比較試験を実施した。②中間解析で有効中止となる差が見られた（ハザード比0.63）。一方、化学療法として予想される範囲の副作用は見られるが、+5-6%のiDFSの上乗せは、平均的にはリスク/ベネフィットのバランスが見合うと考えられる。</p> <p>③日本において転移性進行乳癌では使い慣れた薬剤である。④後発品が出ており、价格的にも高価な医療技術でない。以上から、効率的な医療技術と考えられる。</p>
-----------	---

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・術後補助療法のように、「症例集積や試験期間の点から、試験コストが著しく高く、製薬企業が開発に手を出しにくい、アンメットニーズはある領域」において、先進医療を活用して、エビデンスを作った。同様の試験を行うことは難しいので、ぜひ本先進医療の結果の活用を検討すべきであろう。</li> <li>・ただし、諸外国ではS-1の乳癌における薬事承認は存在せず、使用実態もない。そのため、今回の結果をどのように保険収載につなげていくかについて、今後検討が必要である。</li> <li>・なお、137施設から登録があり、うち登録の多かった施設を中心に、13施設450症例に対するサイトビジットを行っている点は評価できるが、薬事承認等を検討する場合、データの信頼性についてさらなる担保が求められる。</li> </ul>
--	--

副担当：山本 構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 主要評価項目は達成されているため、B と評価した。なお、副次評価項目の OS では差がなかった点について、新たな附随研究として長期予後観察を行う計画があるとのことである。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) <input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 試験薬群で有害事象が多いことが示され、研究者も「安全性に注意が必要」としていることから、C と評価した。	

技術的成熟度	<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。 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。 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。 D. その他
コメント欄： 上記の如く安全性への注意は必要だが、通常の抗がん剤治療と同等の技術と経験があれば実施可能と思われるため、A と評価した。	