

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧11）

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	○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。 ○主要評価項目：Invasive Disease-free Survival（浸潤性疾患のない生存期間） ○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 ○目標症例数※：1860例（対照群：930例、試験治療群：930例） ※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。 ○予定試験期間：登録期間3.5年、追跡期間5年（登録終了後）
医療技術 の試験結果	（1）中間解析の結果 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（$P < 0.01$）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。

	(2) 最終解析の結果 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。 ○有効性の評価結果 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。 ○安全性の評価結果 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。 ○総評 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。
臨床研究 登録 ID	jRCTs051180057 (UMIN000003969)

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。 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： 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。	

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） ☒ 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：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。	

技術的成熟度	☒ 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： 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。	

総合的なコメント欄	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。 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、価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。
-----------	---

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	・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。 ・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。 ・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。
--	--

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。 ☒ 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） ☒ 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	☒ 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。	

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、選択するものではございません。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まいります。

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、署名しています。

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. StageI～StageIIIA 及び StageIIIB 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。

先進医療名；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。）

【概略図】

