

高度医療 評価表 (番号 031)

評価委員 主担当： 山中

副担当： 堀田 副担当： 佐藤 技術委員： 高嶋

高度医療の名称	エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳癌に対するティーエスワン(TS-1)術後療法
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	原発性乳癌に対する標準的化学療法で根絶できない不顕性微小転移を制御すべく、標準療法に抵抗性である(効果が低い)ER 陽性かつ HER2 陰性の乳癌患者を対象とし、術後標準的ホルモン療法単独治療に対し、TS-1 を併用することで、再発抑制効果が高められるかを検証する。

【実施体制の評価】 評価者：堀田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 1. 申請者をはじめ協力医療機関の実施責任医師は乳癌領域におけるリーダー的な存在であり、診療及び臨床試験に精通しており実施体制として問題はない。 2. 申請医療機関と協力医療機関は特定機能病院もしくはがん診療連携拠点病院かつ全がん協参加施設であり、がんの診療及び臨床試験体制は充実している。 3. ER 陽性・HER2 陰性乳癌の再発リスク中間以上例に対する再発抑制を目的とした術後化学療法として UFT の有効性が示唆されている。わが国で開発された TS-1 は UFT より高い再発抑制効果が期待されており、ホルモン療法との併用の有効性がランダム化比較試験で検証できれば、新たな標準的治療法を確立することに貢献するとともに、TS-1 の現在の手術不能または再発乳癌の適応に加えて、術後再発抑制の適応拡大の公知申請につながることを期待される。	
実施条件欄：	

【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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 1. 申請者および試験協力医師はいずれも日本の乳がん診療を代表する者であり、かつ多くの乳がん薬物治療の治験、臨床試験の責任医師として関わってきた精通者であることから医師体制に問題はないと考える。 2. 申請医療機関および協力医療機関はいずれも日本の乳がん診療を代表する	

平成 23 年 1 月 25 日

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ため、医療機関の実施体制は十分整っていると考える。ただし、予定症例数 1400 例の大規模臨床試験を完遂するためには、申請医療機関の強力なリーダーシップと協力医療機関の協力体制の構築が必要である。

3. ER 陽性かつ HER2 陰性乳がんは化学療法感受性が低いため、現在の標準的術後補助化学療法では再発抑制効果が不十分であり、新たな治療戦略が早急に求められている。これまでの本邦で行われた臨床試験結果から、UFT は ER 陽性乳がん感受性があり、かつ内分泌療法との同時併用により高い再発抑制効果を示すことが示されている。本研究で評価される TS-1 は UFT の抗腫瘍効果を高めた薬剤であり、本試験の対象である ER 陽性かつ HER2 陰性乳がんの予後をさらに改善することが期待できる。また本試験は無作為化比較第Ⅲ相試験であるため、試験結果は TS-1 の乳がん術後補助療法に対する適応拡大公知申請に十分に役立つものと思われる。

実施条件欄：

【倫理的観点からの評価】 評価者： 佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 当初、相談窓口欄が空欄になっていたが、事務局を通じた指摘により、乳腺外科のCRCが記入された。よって、相談体制も含めて、手続、同意文書の内容、補償内容は適切であると判断する。			
実施条件欄：			

【プロトコールの評価】 評価者： 山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 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	・	<input type="checkbox"/> 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	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 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	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：

1. 本邦における実施可能性を考慮した上で、よく練られた試験計画です。
2. 専門データセンターによる中央モニタリングや統計解析の実施が担保されています。監査も計画されています。
3. プロトコール治療（内分泌療法±TS-1）以前に実施された治療内容ごとの再発リスク評価など一部複雑な部分がありますが、計画書はこの点も含めて細部の整合性まで配慮されています。別紙を除いて特段のコメントはありません。

実施条件欄：

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	1400 例	予定試験期間	2011 年 4 月 1 日～ 2019 年 3 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。）				
実施体制の評価、倫理的観点からの評価、プロトコールの評価を踏まえまして、総合評価「適」と判断します。				
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。）				

※試験期間及び症例数の設定根拠

わが国で、腋窩リンパ節転移陰性再発ハイリスク乳癌を対象として実施された N・SAS-BC 01 試験での 5 年無再発生存率は UFT 群で 87.8%、CMF 群で 88.0%であった。また、腋窩リンパ節転移陽性乳癌を対象として実施された CUBC 試験での 5 年無再発生存率は UFT 群で 72.2%、CMF 群で 76.3%であった。これら 2 試験の併合解析における ER 陽性症例での、5 年無再発生存は UFT 群で 85.5%、CMF 群で 84.1%であった。

本試験での対照群は N・SAS-BC 01 と CUBC 併合解析の対象よりも再発リスクがやや高くなることが予想される為、5 年 Invasive Disease-free survival を 83%とし、ハザード比 0.70（この場合試験治療群[TS-1 併用群]の 5 年 Invasive Disease-free survival は 87.8%となる）と仮定し、登録期間を 3 年間、追跡期間を登録終了後 5 年間、 $\alpha=0.05$ （両側）、 $\beta=0.2$ として必要症例数を算定すると、1 群 684 例必要となる（必要イベント数は合計 248）。不適格除外例を考慮し、各群 700 例（両群 1400 例）を目標症例数とした。