

平成 23 年 1 月 15 日

「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」の同意説明文書に対する照会事項(佐藤構成員)

1, 相談窓口が空欄になっている。おそらく、各参加施設の実情にあわせて書き入れられることになるのだと思うが、主治医以外の（できたら医師以外の）相談体制が取られることを望む。

【回答】

ご指摘の通り、相談窓口には、主治医以外の相談体制を設けることが必要と考えております。

本院では、相談窓口として担当診療科（乳腺外科）に所属する **CRC** を相談窓口とし、担当 **CRC** 名および連絡先を説明文書に記載することといたします。

参加施設においても、主治医以外の相談体制を設けるよう周知いたします。

回答者 戸井雅和

平成 23 年 1 月 21 日

「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」に対する照会事項(山中構成員)に対する回答書

1, ①主要エンドポイントを Invasive Disease-free survival (IDFS) と設定できること、②5 年 IDFS 率を約 5%向上させれば (ハザード比 0.7)、TS-1 上乗せによるリスク/ベネフィットのバランスは釣り合うと考えられること、この 2 点の臨床的背景について、プロトコール内にご追記ください。

【回答】

①□ ステージ I-III の早期乳癌の術後補助療法においては、薬効を評価する指標として、無病生存期間 (Disease-free survival : DFS) が使用されている。しかしながら、Hudis らは DFS の定義は各試験によってまちまちであり、正確に DFS を評価するためには DFS の定義を標準化する必要があると報告し (Hudis et al, J Clin Oncol 2007;25:2127-32)、早期乳癌の術後補助療法の臨床試験におけるより正確な指標として Invasive Disease-free survival (IDFS) を挙げている。IDFS は割付日を起算日として、再発と判断された日 (ただし非浸潤性乳管癌および非浸潤性小葉癌、その他全ての上皮内癌は除く)、再発以外の癌病変の出現が判断された日、またはあらゆる原因による死亡日のうち、いずれか最も早い方までの期間と定義されている。

IDFS はこれまでに報告された大規模な臨床試験においても、よく利用されている指標であり、アメリカ食品医薬品局等で承認を受けたアロマターゼ阻害剤を評価した臨床試験においても本指標が採用されている。これらから、本試験においても、IDFS を主要評価項目と設定する。

② 早期乳癌の標準的術後補助療法として用いられていたアンストラサイクリンによる治療に、タキサンを追加することにより予後が改善するかを検証した代表的な試験である。The Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9344 試験では、アンストラサイクリンのみの治療 (AC) にパクリタキセル (PTX) を追加することで、5 年無病生存率は AC 群で 65%、AC 群に PTX を追加した群で 70%であったと報告されている (ハザード比 0.72)。また、同様にアンストラサイクリン (FEC) にドセタキセル (DTX) の追加効果を検証した試験では、5 年無病生存率は FEC 群で 73.2%、FEC に DTX を追加した群で 78.4%であったと報告されている (ハザード比 0.82)。このように、早期乳癌の術後補助療法にて、薬剤の上乗せ効果を検証したこれらの試験では、5 年無病生存率が 5%程度上乗せされた結果により (ハザード比が約 0.7-から 0.8)、現在の標準的治療であるアンストラサイクリンにタキサンを追加するレジメンが確立されている。

また、これまでに術後補助療法としての TS-1 の有用性は、胃癌に対する大規模比較

試験 (ACTS-GC) により、その効果が証明されている (Sakuramoto et al, N Engl J Med 2007;357:1810-20)。本試験は、手術単独群に対する TS-1 の 1 年間投与の有効性を検証することを目的として行われ、ハザード比を 0.7 として症例数が設定された。この試験結果、胃癌術後患者に対して、TS-1 の 1 年間投与により、安全性に問題なく、死亡リスクを 32%低減させることが証明されている (ハザード比 0.68)。

本試験で評価する TS-1 は経口剤で簡便かつ安全に服用でき、術後補助療法での 1 年間投与の有効性が証明されていること、他の標準治療であるアンストラサイクリンやタキサン等の注射剤に比べて副作用が低いこと、これまでに報告されている薬剤の上乗せを検証した乳癌術後補助療法の臨床試験での 5 年無病生存率およびハザード比の値を勘案すると、本試験の設定であるハザード比 0.7 (IDFS の 5%の向上) が達成されれば、乳癌患者に対して非常に高い利益をもたらすことができ、リスク/ベネフィットのバランスは十分に確保される。

以上のことから、プロトコルの背景に以下のように追記いたします (追加箇所: 下線部)。

【プロトコル 12 ページ】

2.4.5. 目標症例数の設定根拠

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[S-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。

なお、目標ハザード比は、これまでに報告された TS-1 の胃癌術後療法を評価した ACTS-GC の結果、乳癌術後補助療法において薬剤の上乗せ効果を検証した臨床試験のハザード比および毒性等を考慮して設定した (Sakuramoto et al, N Engl J Med 2007;357:1810-20, Henderson et al J Clin Oncol 2003;21:976-983, Roché et al J Clin Oncol 2006;24: 5664-5671)。

また、本試験においては、主要評価項目である無病生存期間を正確に定義するために、Invasive Disease-free survival を採用した (Hudis et al, J Clin Oncol 2007;25:2127-32)。

回答者 戸井雅和