

## 先進医療専門家会議における第3項先進医療の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用 <sup>※1※2</sup> (「高度医療に係る費用」)	保険給付される費用 <sup>※2</sup> (「保険外併用療養費」)	総評	その他 (事務的対応等)
030	症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療	脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死	中外製薬株式会社製一般名：ベバシズマブ(遺伝子組換え)、製品名：アバستن点滴静注用100mg/4mL、同400mg/4mL	59万1千900円(6回) (1回当たり9万8千650円) その他、アミノ酸トレーサーによるPETについては7万5千円	7千円	適	別紙1
031	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	乳癌	大鵬薬品工業株式会社製一般名：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤、製品名：ティーエスワン配合カプセルT20/T25、ティーエスワン配合顆粒T20/T25	4万6千円	1コース(3週間分) 閉経前(タモキシフェン)1万5千円 閉経後(アナストロゾール)2万1千円	適	別紙2

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

### 【備考】

○「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

○「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

## 高度医療申請様式第5号

## 高度医療の内容（概要）

高度医療の名称： 症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
適応症： 脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>近年、医療の発達により悪性脳腫瘍患者の生存期間は延長している。これらの患者は放射線治療を複数回受けることも多く、放射線壊死に遭遇する機会は増えている。特に遅発性の放射線障害あるいは脳放射線壊死は壊死部を中心に強い脳浮腫を呈し、臨床症状を呈するにいたる。この浮腫を抑えることができるのは、今のところ手術のみであり、内科的治療法では困難である。しかし、切除不能部位の脳腫瘍にこそ放射線治療が複数回必要となることが多く、脳放射線壊死の多くは切除不能である。この浮腫の発生機序に VEGF が大きく関与しており、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブは効果が期待される。実際自験例では著明な効果を認めているが、海外からの報告もわずかであり、今後大規模試験が組まれる予定もないのが現状である。</p> <p>(概要)</p> <p>脳放射線壊死では MRI 上で壊死巣の周囲に著明な浮腫を認め、この浮腫によって何らかの症状を呈する場合が多い。脳放射線壊死では、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与により、周囲から放出される VEGF を抑えることで浮腫の軽減が期待できる。投与量や投与期間は不明であるが、この浮腫は永続するものではないので、ある一定期間をこの治療にて凌げば脳放射線壊死患者の ADL を維持することが可能と考える。</p> <p>(効果)</p> <p>脳放射線壊死に対する既存の確実な治療法は確立されていない。文献上では、副腎皮質ステロイド、抗凝固剤、高圧酸素療法などの内科的治療の報告があるが、どれも症例数が少なく、著明な効果も得られていない。また、壊死巣を除去する手術は有効な治療法であるが、手術を受けた脳放射線壊死 44 例のうち、術後 19 例(43%)が完全回復、改善 16 例(36%)、悪化 2 例(5%)であったが、合併症による死亡例が 7 例(16%)であり、効果も期待できるがリスクの高い治療法ではある。過去 5 年間にわれわれが経験した症候性放射線壊死は 27 例であり、内科的治療に反応した症例は 4 例であり、他の症例は壊死巣除去やベバシズマブの投与を行っている。内科的治療では 30%程度の奏効率と考える。ベバシズマブの脳放射線壊死に対する効果は、投与した症例全てにおいて画像上の改善を認めたと報告されている。臨床症状は 6 例のうち 3 例が改善、3 例が不変という報告もある。外科的治療でも一定の改善効果が期待できるが、危険性が伴うこと、また切除不能部位は治療できないという欠点もある。これらの欠点を補い、同等以上の治療効果が期待できるのがベバシズマブであると考えている。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>*1 回分を体重 40kg として試算した場合、98,650 円  高度医療にかかる総費用：(実施回数 6 回)98,650 円×6 回=591,900 円  研究事務局負担額：98,650 円×3 回=295,950 円  患者自己負担額：98,650 円×3 回=295,950 円  このほか、脳放射線壊死に対する診断のためのアミノ酸トレーサーによる PET はトレーサーの種類を問わず、一律 75,000 円を患者負担とする。(詳細は試験計画書参照のこと。)</p>

【別添】「症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

元来脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍があり、その病変に対して放射線治療を行った既往があり、その経過中に画像上病変の増大ならびに周囲浮腫の増悪を認め、この浮腫が何らかの臨床症状を引き起こしたものが対象となる。MRI等の画像所見のみでは腫瘍の再発との鑑別が不能であるため、アミノ酸をトレーサーとしたPET（F BPAやC Met）にて腫瘍の再発と放射線壊死を鑑別する。放射線壊死の場合、症候性かつ機能領域にある壊死巣切除不能病変や全身状態が不良で手術治療のリスクが高い例を対象とする。組織診断による再発脳腫瘍との鑑別も正確であるが、対象となりうる症例は、手術不能例が多くなると考えられる。また腫瘍残存があっても、症状の悪化の主因が壊死巣の進展にあると考えられれば、治療の適応と考えるべきである。この点を考慮すると、壊死巣の病態を最も正確に判定できる検査はPETと考えられる。トレーサーとしてF BPAを使用する場合、病変/正常脳（L/N）比2.0以下なら絶対適応、2.5以下でも相対適応と考える。（Miyashita et al.）トレーサーとしてC Metを使用する場合、L/N比1.25以下で絶対適応、1.8以下で相対適応と考える。（Terakawa et al.）

なお、両トレーサーとも現在のところは院内製剤として取り扱うが、本試験の情報等を総合的に勘案し、将来的には薬事申請も視野に入れている。その詳細は別途概要書を参照いただきたい。

被験者の適格基準は以下のように規定する。

「1か月以上の、抗凝固療法、ビタミンE、ステロイドによる保存的加療を行っても画像上および神経症状の改善の得られなかった症例で、かつ手術による壊死巣除去が困難で壊死巣除去術の適応がない重症例」とする。

ここに、1月以上という期間を設定した根拠は、ステロイドや抗凝固療法に反応する症例はこの期間に改善を認めたこと、また、この期間を過ぎると、画像上浮腫の軽減を認めても、症状の改善を認め難い症例が出現する可能性があるためである。

転移性脳腫瘍に対する放射線治療後の脳放射線壊死を対象とする場合は、上記条件に加えて以下の条件を満たすことが必要である。（詳細は試験計画書を参照のこと）

- a) アミノ酸もしくはFDGをトレーサーとするPETもしくは他の画像診断で、原発巣、脳内転移巣および全身に活動性の病変を認めないこと。
- b) 腫瘍マーカー測定可能症例では、少なくともその値が正常値以内であること。

Miyashita et al. : J Neurooncol 89 : 239 246、2008

Terakawa et al. : J Nucl Med 49 : 694 699、2008

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
技術の名称	症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;">             脳放射線壊死の診断に必須であるアミノ酸トレーサーによる PET 検査の保険収載についての検討も必要。           </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否  コメント: 脳放射線壊死は、脳腫瘍あるいは頭頸部腫瘍に対して放射線治療を行った後に、晩発性(6 ヶ月～3 年)に照射野内に生じる非可逆的な正常脳組織の壊死とされており、随伴する脳浮腫が顕著なため、進行性の神経症状の悪化が問題となる。 一般的にはステロイドの投与を行うが、その効果は普遍的ではない。壊死巣の外科的切除も治療の選択になり得るが、病巣の部位によっては切除が困難な場合も少なくない。このような背景のなか、今回申請のベバシズマブの脳放射線壊死に対する治療効果への期待は高い。 しかし、一方で脳放射線壊死の診断に関しては、それが、腫瘍の再発なのか本症なのか鑑別が困難な事例の多いことが問題となる。この問題を解決するためには、今回の申請でも用いられているアミノ酸トレーサーによる PET が極めて有用であり、ベバシズマブによる治療を行うか否かの判断にこの PET は必須の検査と言える。 したがって、将来的にベバシズマブについての保険収載を議論する際には、このアミノ酸トレーサーによる PET 検査の保険収載についての検討も必要である。

平成 23 年 2 月 4 日

## 「症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療（高度医療整理番号 030）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

大阪医科大学附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

### 1. 高度医療の概要

高度医療の名称：症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療

適応症：脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死

内容：

（先進性）

近年、医療の発達により悪性脳腫瘍患者の生存期間は延長している。これらの患者は放射線治療を複数回受けることも多く、放射線壊死に遭遇する機会は増えている。特に遅発性の放射線障害あるいは脳放射線壊死は壊死部を中心に強い脳浮腫を呈し、臨床症状を呈するにいたる。この浮腫を抑えることができるのは、今のところ手術のみであり、内科的治療法では困難である。しかし、切除不能部位の脳腫瘍にこそ放射線治療が複数回必要となることが多く、脳放射線壊死の多くは切除不能である。この浮腫の発生機序に VEGF が大きく関与しており、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブは効果が期待される。実際自験例では著明な効果を認めているが、海外からの報告もわずかであり、今後大規模試験が組まれる予定もないのが現状である。

（概要）

脳放射線壊死では MRI 上で壊死巣の周囲に著明な浮腫を認め、この浮腫によって何らかの症状を呈する場合が多い。脳放射線壊死では、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与により、周囲から放出される VEGF を抑えることで浮腫の軽減が期待できる。投与量や投与期間は不明であるが、この浮腫は永続するものではないので、ある一定期間をこの治療にて凌げば脳放射線壊死患者の ADL を維持することが可能と考える。

（効果）

脳放射線壊死に対する既存の確実な治療法は確立されていない。文献上では、副腎皮質ステロイド、抗凝固剤、高圧酸素療法などの内科的治療の報告があるが、どれも症例数がすくなく、著明な効果も得られていない。また、壊死巣を除去する手術は有効な治療法であるが、手術を受けた脳放射線壊死 44 例のうち、術後 19 例（43%）が完全回復、改善 16 例（36%）、悪化 2 例（5%）であったが、合併症による死亡例が 7 例（16%）であり、効果も期待できるがリスクの高い治療法ではある。過去 5 年間にわれわれが経験した症候性放射線壊死は 27 例であり、内科的治療に反応した症例は 4 例であり、他の症例は壊死巣除去やベバシズマブの投与を行っている。内科的治療では 30% 程度の奏功率と考える。ベバシズマブの脳放射線壊死に対する効果は、投与した症例全てにおいて画像上の改善を認めたと報告されている。臨床症状は 6 例のうち 3 例が改善、3 例が不変という報告もある。外科的治療でも一定の改善効果が期待できるが、危険性が伴うこと、また切除不能部位は治療できないという欠点もある。これらの欠点を補い、同等以上の治療効果が期待できるのがベバシズマブであると考えている。

(高度医療に係る費用) * 1回分を体重 40kg として試算した場合、98,650 円 高度医療にかかる総費用：(実施回数 6 回分) 98,650 円×6 回=591,900 円 研究事務局負担額 98,650 円×3 回=295,950 円 患者自己負担額 98,650 円×3 回=295,950 円 このほか、脳放射線壊死に対する診断のためのアミノ酸トレーサーによる PET はトレーサーの種類を問わず、一律 75000 円を患者負担とする。	
申請医療機関	大阪医科大学附属病院
協力医療機関	京都大学医学部附属病院 社会医療法人厚生会木沢記念病院

## 2. 高度医療評価会議における審議概要

### 1) 第 1 回審議

開催日時：平成 22 年 11 月 25 日(金) 10:30~12:30 (第 21 回 高度医療評価会議)

#### 議事概要

大阪医科大学附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い再度、高度医療評価会議にて審議することとした。

(本会議での指摘事項)

別紙第 21 回高度医療評価会議資料 1-2~1-4 参照。

### 2) 第 2 回審議

開催日時：平成 23 年 1 月 25 日(火) 10:30~12:30 (第 22 回高度医療評価会議)

#### 議事概要

大阪医科大学附属病院から申請のあった高度医療技術について、指摘事項について修正した申請書を基に、安全性・有効性等に関する再評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議における主なコメント)

別紙第 22 回高度医療評価会議資料 1-2~1-3 参照

## 3. 高度医療評価会議での検討結果

大阪医科大学附属大学病院からの新規技術に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

**高度医療 再評価表 (番号 030)**

評価委員 主担当：柴田  
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：本田、寺本

高度医療の名称	脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
申請医療機関の名称	大阪医科大学附属病院
医療技術の概要	抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与により周囲から放出される血管内皮細胞増殖因子を抑え、脳放射線壊死において MRI 上で壊死巣の周囲に著明に認められる浮腫の軽減を図る。

**【実施体制の評価】 評価者：村上**

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄： 大阪医科大学、京都大学、木沢記念病院の3施設で実施することは適切であると考ええる。  なお、プロトコルには記載されているが、第21回会議紹介事項3)への回答にある「ベバシズマブの投与経験の豊富な医師の参加も義務つけるものとする」との旨を高度医療申請様式第9号「高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件」にも記載していただくことを求める。		
実施条件欄：		

**【実施体制の評価】 評価者：本田**

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄： 問題であった転移性腫瘍での出血発症率がベマシズマブに左右されないことが論文として報告された。脳への放射線治療患者は原発腫瘍より、転移性腫瘍の患者の方が多く、定位照射により長期予後が期待される患者が多い。放射線壊死そのものが		

平成 23 年 1 月 25 日

易出血性であるので注意を要するが、転移性脳腫瘍が原因疾患である症候性脳放射線壊死も含めてよろしいのではないか。添付文書での「原則禁忌」に関しては、患者への説明等、規定は必要である。

限定された施設から開始することは適切と判定する。

実施体制は満足すべき体制が整っていると判断した。

実施条件欄：

【実施体制の評価】 評価者：寺本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄： 申請者からの回答と共に、本治療法は転移性脳腫瘍に対して脳出血の発症を助長しないとの結果（Clin Cancer Res 16, 2010）が最近報告された。ただ、ベバシズマブ（アバステン®）の現行の添付文書の中に‘原則禁忌’と明記されている事実が懸念される。医学的、あるいは統計的には確かに脳出血を有意に惹起はしないかも知れないが、そもそも脳出血発症が想定される病態であるので、試験症例中に重篤な脳出血が偶発（？）した場合の対応だけは考えておかねばならない。 転移性脳腫瘍の患者と家族に対しては、特に脳出血のリスク、添付文書の記載内容とその今日的解釈を十分に理解してもらう必要がある。		
実施条件欄：		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：		
実施条件欄：		



## 【プロトコールの評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適	・ 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	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	適	・ 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	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適	・ 不適
コメント欄：		
<p>CRF の内容や回収方法・回収時期等を具体的に定義し参加する研究者に誤解無く伝わるように規定することは、複数ある施設で同時並行的に被験者への治療が行われうる多施設臨床試験を実施する上で必須である。これは形式論や書類の体裁整備の問題ではなく、本申請については対象集団や施設をどこまで広げて実施されるべきかが問われたものであることから、特に重要な論点であると考え。</p> <p>解析方法等、臨床試験実施計画書の記載についてはより丁寧に記載する余地があるが、主要評価項目の解析方法は明確であること、主要評価項目で統計学的に有意な結果が得られた場合にその臨床的意義がどう解釈されうるのかについても臨床試験実施計画書に記されていることから、内容は許容しうると考えた。</p> <p>臨床試験の対象となる被験者の範囲についても、現在選択可能な治療法のもとの unmet medical needs、試験治療によって期待されるベネフィット、リスクを改めて考察した上で定められている。</p> <p>その他の事項も含め、修正を要する箇所について適切に対応頂いたと判断し、いずれの項目も「適」とした。</p>		
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"/> 条件付き適			継続審議	不適
予定症例数	40 例	予定試験期間	承認日～2 年間		
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。）					
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

脳放射線壊死は難治性疾患であり、この病態に対する標準治療は存在せず、上記「被験者の適格基準及び選定方法」に記したように「本治療以外に症状の改善が期待できない症例」が対象となっている。

過去 5 年間（2004 年 6 月より 2009 年 7 月）に大阪医科大学において、経験した症候性放射線壊死は 27 例であり、そのうち 6 例に本プロトコル治療に則り、ベバシズマブの投与を完結した。ベバシズマブ以外の内科的治療により症状もしくは画像上の改善をきたした症例は 22 例中 4 例のみであった。よって 20%がステロイドホルモン、抗凝固療法等の内科的治療により改善している。（Miyatake S et al 論文投稿中）脳放射線壊死に対する標準的治療法がないことから、上記経験より閾値を 20%に設定し、大阪医科大学でのベバシズマブの使用経験から期待値を 45%に設定した。この条件で、有意水準 5%（両側）、検出力 90%以上とするために必要な症例数は 37 例と算出された。その上で、症例の脱落等を考慮し、予測される全体での目標症例数を 40 例とした。

平成 22 年 1 月 22 日  
大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項(柴田構成員)」に対して以下の回答を行う。

1) 治療方法の標準化が必要であり、まず単施設でそれが出来た後に他の医療機関を含める方針とすべきではないか。

すでに大阪医科大学においては、以下の治療方針を確立し遵守している。

すなわち、症候性放射線壊死に対して、アミノ酸トレーサーによる診断確定後、まずは1か月以上、ステロイドホルモン、抗凝固療法、ビタミンE内服等の内科的治療を行う。その後臨床症状および画像上浮腫の改善を認めない症例に対しては、手術もしくはベバシズマブ投与による治療を行う。この際、まず手術による壊死巣除去を優先し、壊死巣除去術が困難な(病変が機能野にある、あるいは手術ハイリスク)患者に対してのみ、ベバシズマブ投与による治療を行う。

この治療方針はプロトコル 11-12 ページ、「5. 患者選択基準」にすでに明記している。よって、本臨床試験においては、このプロトコルを遵守することが参加条件となる。この点はすでにプロトコルに明記しているので、新旧対応表は用意していない。

2) 今回選択された有効性の評価指標によって、対象となる患者での臨床経過による変動と、今回の試験治療の効果による変動とが区別可能であるのか、用いられている有効性の評価指標によって治療の有効性が示し得るものであるのか、評価指標設定の妥当性について説明されたい。

以下にステロイド、ワーファリン、ビタミン E が著効を示した、症候性脳放射線壊死の症例を提示する。この症例は膠芽腫に対して、BNCT、追加 X 線加療、テモゾロミド内服加療により良好な臨床経過を示していたが、加療 1 年半後に症候性放射線壊死を来たした。壊死巣除去を行い、その後抗凝固、ビタミン E の内服加療により放射線壊死の発症の予防に努めており、良好な経過であったが、この時点で妊娠を希望され、催奇形成の恐れのある、テモゾロミドとワーファリンの投与を中止した。その半年後より、失見当識、動作緩慢等の症状が出現し、1 月間、ワーファリンのみ再開したところ、以下の MRI が示すように、顕著な浮腫の軽快を示し、上記臨床症状も軽快した。

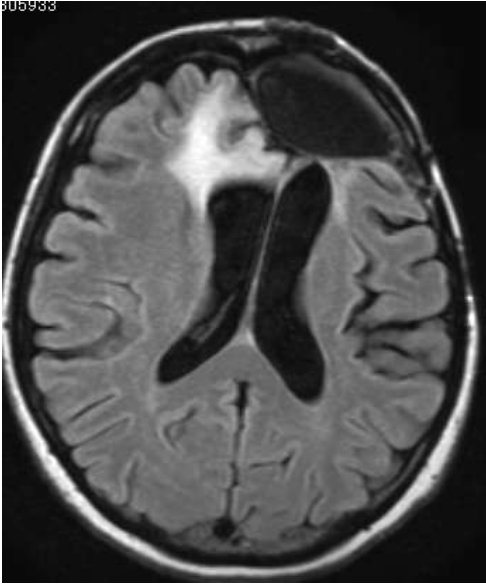
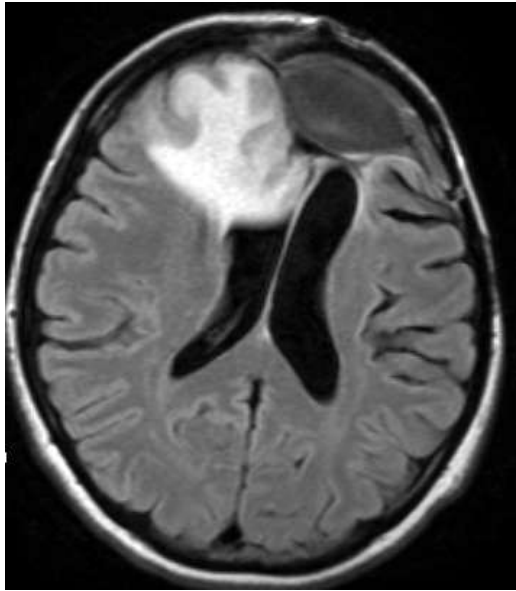
われわれの限られた経験ではあるが、このようにステロイド、抗凝固、ビタミン E 等の内科的加療が奏効を示す症例は、1 月間で有効に作用し、無効例にはこの治療をいたずらに伸ばしても軽快しない。かつ無効な治療を長期に渡り行うと症状が不可逆的となること

も予想されるので、倫理的観点からも1月間という内科的治療期間を設定した。この点は申請書「5. 被験者の適格基準及び選定方法」に記している。

また、同申請書 7-2 「予定の試験期間及び症例数」に記したように、ベバシズマブ以外の内科的治療により症状もしくは画像上の改善をきたした症例は 22 例中 4 例のみであり、われわれが経験したベバシズマブの奏効率（申請書 3. 「期待される適応症、効能及び効果」に記した数値を用いると 6 例中 4 例の 66.7%）とは十分に統計学的有意差を証明するものと思われる。

ワーファリン中止 6 ヶ月後、  
ワーファリン再開直前

ワーファリン再開 1 月後



この点はすでに申請書に明記しているので、新旧対応表は用意していない。

3) 臨床試験デザインについて

対象（原発性のみとするか転移性も含めるか）、医療機関の範囲に係わる指摘を踏まえ、試験デザインを変更すること。

医療機関の範囲に関する計画変更の案としては、

- a. 今回の臨床試験を二段階試験とし、まず単施設で数例の登録・経過観察を行った後に一定の条件（事前に臨床試験実施計画書に定めた基準）を満たすことが確認できた段階で、参加する医療機関を拡大し同一臨床試験として継続する。
- b. 今回の臨床試験を単施設のみの試験として速やかに実施し、その結果を踏まえ、改めて次の試験を多施設臨床試験として計画・実施する。

などが考えられる。

a、b.共に単施設での実施を含めることの臨床試験運営上のメリットとして、仮に事前に想定した CRF 収集やデータ管理等の手続きに混乱が生じて、単施設であれば軌道修正が可能で、臨床試験結果が十分に解析出来ない・被験者の安全性を担保するための管理に問題が生じる可能性を避けられる等が挙げられる。なお、a.の場合、試験の進捗管理、中間段階でのデータの収集・解析、協力医療機関拡大の手続き等、臨床試験実施のロジスティクスが複雑になることから、申請者側の体制によっては、臨床試験実施時に混乱が生じる可能性がある。一方、現在提出されている臨床試験実施計画書からは、この臨床試験結果のみで薬事承認を取得するまでの根拠を示すことは困難であると思われることから、b.のデザインを選択したとしても、開発上のデメリットはさほど大きくないと思われる。

以上の 2 案以外であっても、被験者の安全性に配慮した科学的・倫理的に妥当なデザインで、かつ、申請者側の体制・臨床試験実施上の経験等から実施可能なデザインがあれば提案されたい。

この照会は「臨床試験デザイン」について、以下の 2 つの問題を含有している。すなわち、対象疾患に転移性脳腫瘍が原因疾患である症候性脳放射線壊死をも含めるか否かという問題、および参加医療機関の範囲に関する問題である。

まず、対象疾患に転移性脳腫瘍が原因疾患である症候性脳放射線壊死をも含めるか否かについて、意見を述べる。

結論として、十分な規定を設けた上で、含めるべきと考える。

まず、転移性脳腫瘍を原因疾患とした脳放射線壊死を対象とすべきではないという論拠は、プロトコル「2.2 試験計画の対象」に記したように、「初期の海外臨床試験 (Ph1) において、脳転移を有する肝細胞癌患者で重篤な脳出血を認めた例が報告され、以後の試験では脳転移を有する患者が除外されたことから、日本国内では、現行の添付文書において、脳転移を有する患者は【原則禁忌】とされている。」ことによるとと思われる。

ヨーロッパでは同様に転移性脳腫瘍に対して、ベバシズマブの投与は当初禁忌として取り扱われたが、その後実施した臨床試験等から、脳転移患者での脳出血に関するデータが集積され、転移性脳腫瘍に対するベバシズマブの投与は必ずしも出血のリスクを助長しないことが明らかにされたことを受けて、(Clin Cancer Res; 16(1); 269-78, 2010)、「禁忌」の項から「脳転移を有する患者」の記載は削除された。プロトコルではこの論文を引用文献に追加している。以上が安全性の観点から、「転移性脳腫瘍が原因疾患である症候性脳放射線壊死を除外する必要はない」という論拠である。この部分はプロトコルに明記した。ただし、脳放射線壊死自体、自然経過として、出血を来すことが多く、注意を要する病態である。

ついで、自験例 (平成 22 年 1 月 19 日付け回答文書における大阪医科大学症例 2、5、6 例目) や、木沢記念病院での症例 (別添資料「木沢記念病院経験症例」Case HN) のように、実際に転移性脳腫瘍を基礎疾患とした症候性脳放射線壊死でも原発性脳腫瘍を

基礎疾患とした症候性脳放射線壊死と同様にベバシズマブの投与が有効であることを経験している。また、実臨床の場では転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療が盛んに行われ、症候性脳放射線壊死を引き起こし、治療に難渋する症例が多く、数の上でも、原発性脳腫瘍を原因疾患とした症候性脳放射線壊死よりも多いことが予想される。

また、欧米からは転移性脳腫瘍を原因疾患とした症候性脳放射線壊死に対して、ベバシズマブ投与の有効性を示した報告はなく、学問的にも遂行に値する臨床試験と考える。ただし、転移性脳腫瘍を基礎疾患とした症例の選択は、当然慎重を期する必要がある、以下に述べる規定を設け、プロトコル 12 ページ、「5. 患者選択基準」および申請書「5. 被験者の適格基準及び選定方法」に明記した。

(11) 転移性脳腫瘍に対する放射線治療後の脳放射線壊死を対象とする場合は上記条件に加えて以下の条件を満たすことが必要である。

- a) アミノ酸もしくは FDG をトレーサーとする PET もしくは他の画像診断で、原発巣、脳内転移巣および全身に活動性の病変を認めないこと。
- b) 腫瘍マーカー測定可能症例では少なくともその値が正常値以内であること。

また、(9)の 3 か月以上の生存が期待できる患者も当然そのまま適応される。

ついで、参加医療機関の範囲について、意見を述べる。参加医療機関を大阪医科大学一施設に限って臨床試験を始めるという考えが、a 案、b 案に共通しており、同両案の違いはその臨床試験の規模の違いにある。もともと、施設を絞る方針は、大阪医科大学以外の施設における経験症例数が少ないことを論拠にしたものと思われる。

一方、申請書に記載した症例数（京都大学および木沢記念病院各 1 例）は申請書の初稿を用意した 2010 年初頭に各施設に問い合わせを行った折の回答による記載であり、そのまま平成 22 年 1 月 10 日付けの回答文書に経験症例として厚労省に提出したものである。実際には京都大学は更に 5 例、木沢記念病院も 5 例（前回記載分を含めると両施設とも計 6 例）の症候性脳放射線壊死に対するベバシズマブの治療経験を有し、その臨床経験は十分であると考えられる（別添資料京大病院経験症例、木沢記念病院経験症例参照）。よって、本臨床試験を開始するにあたり、大阪医科大学以外に、京都大学、木沢記念病院は当初からの参画をお願いし、高度医療評価会議においても認めていただきたい。

また、本臨床試験を安全に実施するために以下の施設参加基準を設け、プロトコルに追加記載した。以下プロトコル 8 ページ、「2.7 本試験参加施設基準」より抜粋。

2.5 試験計画設定の根拠の項で紹介したように、また、8. 予期される有害反応で記載するように、ベバシズマブの使用により、重篤な副作用をきたす可能性も想定できる。よって、そのようは有害事象に対応しうる施設を本臨床試験の参加施設として登録する。すなわち、本試験参加施設基準として、最低 3 例のベバシズマブ投与経験を有する施設とする。ただし、この 3 例は本臨床試験の対象である症候性脳放射線壊死のみならず、悪性神経膠腫に対する抗腫瘍剤としてのベバシズマブの使用経験も認めるものとする。後者も

その施設基準としてカウントする根拠を述べる。上述のように、悪性神経膠腫に対するベバシズマブの一回投与量は本臨床試験で用いる投与量の倍量であり、かつ使用期間も長期間にわたる。よって、副作用に遭遇する機会は悪性神経膠腫に使用する方が、本臨床試験に使用する場合よりも多いことが容易に想像できる。それゆえ、ベバシズマブの使用経験として、悪性神経膠腫に対する抗腫瘍剤としての使用経験もカウントすることは妥当と思われる。また、参加施設内で、症候性放射線壊死症例や神経膠腫以外の悪性腫瘍に対してベバシズマブの投与経験の豊富な医師の参加も義務つけるものとする。

また、本臨床試験が承認開始されて後、上記資格を有する施設が参加を希望する場合は順次許可するものとする。

実際には上記 3 施設以外に、悪性神経膠腫に対する抗腫瘍剤としてのベバシズマブの使用経験の豊富な施設が数施設、本プロトコルを倫理申請中であり、適宜、参加施設の追加をお願いしたい。ただし、厚生労働省からの照会に対して、大阪医科大学、京都大学、木沢記念病院はその経験症例を詳細に開示しているが、「悪性神経膠腫に対する抗腫瘍剤としてのベバシズマブの使用」は企業治験に属するものもあり、経験症例数の提示は可能であるが、すべての患者情報の開示は困難かも知れない。

大阪医科大学を含め、3 施設だけでこれだけの症例数を経験しているので、参加施設の拡大を考慮すれば、2 年間 40 例の目標は十分に達成可能と思われる。

以上が頂いた照会事項に対する回答であるが、それ以外に以下の点を改訂したい。

4) 対象疾患を「症候性脳放射線壊死」と明記し、プロトコル、申請書を訂正した。

評価会議参加委員の方から、実際の放射線壊死に対する内科的治療の制御率は本申請書に記載している 20%程度より高いのではという指摘を頂いたが、症候性脳放射線壊死の自験例による制御率は申請書に記載したとおりである。委員のご指摘はおそらく画像上造影を受け、かつ脳浮腫をきたすが、臨床症候を示さない、無症候性放射線壊死をも含めた印象に基づきご意見の可能性もあり、本試験の対象をよりの確に表現するため、症候性脳放射線壊死と明記した。

5) 経過観察機関を最終治療終了後 1 年と変更した。その根拠は本臨床試験における主要評価項目である抗浮腫効果は、経験したすべての症例で投与終了後(多くは投与中)より速やかに現れた。また、副次評価項目のうち、最も評価期間が長期にわたることが予想される項目は、「治療 1 年以内の壊死再発率」であり、この 1 年を越えて壊死が再発した症例は経験していない。よって、経過観察期間は 1 年で十分と思われる。

申請書 8. 「モニタリング体制及び実施方法」での経過観察表を「治療終了後から 1 年間」とした。

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

6) 上記に伴い。プロトコル、申請書の治療期間（6 回投与）と観察期間中の効果判定のスケジュールを治療終了 1 年後に改訂した。

7) 本試験の主要評価項目が奏効率の算定にあり、プロトコルに「MRI 上、周辺浮腫が投与前と比べ 30%以上縮小している状態が 4 週間以上続いたものを奏効と定義する。」との記載があるので、プロトコル 9.2.4. 「病巣所見 (MRI)」での画像評価の時期に「試験治療開始前の MRI に比較して 30%以上の浮腫体積の改善が認められれば、その 1 ヶ月後に MRI 検査を追加し、その効果が 1 ヶ月持続するか検討を行う。」を追加した。また、評価をより客観的に行うため、患者主治医（治療医）がその治療効果を判定するのではなく、プロトコル 11 「エンドポイント」の定義欄に「試験治療開始前の MRI に比較して 30%以上の浮腫体積の改善が認められれば、その 1 ヶ月後に MRI 検査を追加し、その効果が 1 ヶ月持続するか検討を行う。この評価は治療担当医ではなく、画像評価委員が行う。」を追加した。

8) 施設によりアミノ酸 PET の料金に差が認められていたので、本臨床試験ではすべてのアミノ酸 PET の料金を一律 7 5 0 0 0 円とし、患者負担とすることをプロトコル 「14, 費用」および、申請書「11. 患者負担」についての欄に明記した。

この回答以降、CRF の改訂作業を要し、それに伴い申請書、プロトコルの改訂も悲痛様になる可能性も十分考えられるが、とりあえずはこれをもって、照会事項に対する回答としたい。



第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

平成 23 年 1 月 12 日  
大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での柴田大朗構成員よりの指摘事項(柴田構成員)」に対して以下の回答を行う。

本技術を臨床試験下で評価すること自体を否定するものではないが、臨床試験を実施する前に臨床試験実施計画・体制の変更・修正が必要であると考え。以下に主な論点を挙げる。

- ・ 被験者の適格基準及び選定方法について：

本技術に関する既存情報の量と質・本技術の開発の段階・今後の開発ロードマップも考慮した上で、対象とする各部分集団毎のリスク・ベネフィットの比較考量を行い、どこまでを対象とするかを定める必要がある。

- ・ 有効性及び安全性の評価方法、モニタリング体制及び実施方法、試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法について：

- ・ 「主要評価項目(浮腫の改善)」とタイトルが付けられたCRF がいつ記入されるべきものであるのかが曖昧となっているが、プロトコル(臨床試験実施計画書)に明確に定める必要がある(CRF 上は「30%以上縮小している状態が4週間以上続いた状態が確認できたときにご記入をお願いいたします」、申請書p15 には「治療効果判定票」を治療終了から2 ヶ月以内に提出とされている)。

- ・ その他の CRF についても、どのタイミングで、どのCRF を、どのように提出するのかが臨床試験実施計画書に定められておらず、また、被験者の治療中・追跡期間中はCRF のコピーを回収し最終的に原本を回収するとされているがCRF の各ページに被験者番号を記載する欄が設けられていない(申請書p15 では異なるタイミングでCRF の一部を提出する旨記載されているが、CRF34 ページ中、被験者番号を記載する欄は一箇所のみである)など、本臨床試験実施計画書に従って「長期」にわたる「前向きの研究」を「多施設」で実施した場合、モニタリング並びに試験に係わる記録の管理に問題が生じることが強く懸念される。これらを明確に定め、臨床試験実施計画書に記載する必要がある。

- ・ 予定試験期間は 2 年(申請書p14)とされているが、登録期間は2 年間、追跡期間は最終登録日より1 年(臨床試験実施計画書p21)、最終登録より2 年経過した時点で有効性・安全性に関する資料を作成する(申請書p15)とされていることから、(これらの記載が正しいのであれば)本臨床試験結果が得られるのは早くても試験開始後4 年経過した時点となる。重篤な有害事象は安全性評価委員会にて検討する旨定められているが、その他の有害事象・副作用の発現状況をその時点まで集計しないままに被験者登録を進めていくことが妥当であるのか、検討が必要である。

- ・ その他：
  - ・ 提出された「治療概要」p2 のシェーマによると、放射線壊死を来した患者に対し「既存治療 ステロイド 抗凝固薬 など」と「新規治療 ベバシズマブ」とが並列に記されている。しかしながら、本臨床試験は内科的治療で十分な症状の改善を認めない患者を対象としたものであり、本試験で示し得ることと、結果として主張しようとしていることとの間に乖離がある(主張と臨床試験デザインとの間に乖離がある)。この点を整理する必要がある。
  - ・ 効果安全性評価委員会、画像評価委員会の名簿(臨床試験実施計画書 p24)は付されているがその役割が明示されておらず、また、臨床試験審査委員会(同p22)がどのような組織であるのかが記されていないので追記が必要である。

柴田構成員よりの指摘は以下に要約できるものとする。

- 1) 対象疾患に転移性脳腫瘍を基礎疾患とした症候性脳放射線壊死も含めるメリットがあるか否か。
- 2) 浮腫の改善を CRF に記載すべき時期の明確化
- 3) 浮腫以外の項目も含めた CRF の記載時期の明確化と CRF の改訂
- 4) 試験期間とその評価の時期の明確化
- 5) 重篤な副作用、有害事象発生時の対応について
- 6) 治療概要 2 ページ目のシェーマについて
- 7) 臨床試験審査委員会、効果安全性評価委員会と画像評価委員会の役割について

- 1) について

平成 22 年 1 月 28 日提出の「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項」に対する回答のうち(3)で回答済み。

- 2-4) について

申請書 14 ページ、8. モニタリング体制及び実施方法に以下のように明記した。合わせて症例報告書(CRF)も改訂したので、参照いただきたい。

症例報告書ならびに以下の書類を、症例ごとに提出期限内( )に記入し、大阪医科大学、脳神経外科にてデータを集積する。

- a. 登録時
  - 登録適格性確認票(CRF 2)、患者背景(CRF 3)、原疾患治療歴(CRF 4)、放射線壊死詳細(CRF 5)、併用薬(CRF 6)、治療前情報(CRF 7)
- b. 試験開始時(登録より 14 日以内)
  - 試験開始報告書(CRF 9)、第 1 回目投与(CRF 10)
- c. 治療中(治療日もしくは診察日から 14 日以内)
  - 第 1～6 回目投与(CRF 10-12, 14-16)および 3 回投与後評価(CRF 13)、6 回投与後評価(CRF 17)

- d. 経過観察中(診察日から4週間以内)  
投与終了後1カ月(CRF 18))、3カ月(CRF 19)、6カ月(CRF 20)、9カ月(CRF 21)、12カ月(CRF 22)  
また、経過中に追加で診察した場合は、投与終了後〇カ月(CRF 28)を提出する。
- e. 治療効果を認めた時(治療効果を認めた時点から4週間以内)  
治療効果判定票(CRF 25)
- f. 試験終了時(死亡、その他の理由により、試験終了後4週間以内)  
試験終了報告書(CRF 26)、最終観察結果(CRF 27)、ステロイド投与情報(CRF 8)
- g. 試験中止時(死亡、その他の理由により、試験中止後4週間以内)  
試験中止報告書(CRF 26)、最終観察結果(CRF 27))、ステロイド投与情報(CRF 8)
- h. 有害事象発生時(緊急性のないものは発生認識後4週間以内)  
有害事象報告書(CRF 23)
- i. その他  
PETを追加施行したときは、PET所見(CRF 29))(PET撮影後の診察日より14日以内)を提出  
診察などで別記すべき所見を認めたときは、その他診察所見など(CRF 24)(試験終了時)に提出

以上の改変については新旧対応表(柴田構成員2-4)を参照のこと。

#### 5)について

緊急報告義務のある有害事象を以下に定義し、試験計画書に記載した。

##### 10.1.1. 緊急報告義務のある重篤有害事象

- (1) プロトコル治療中もしくは最終プロトコル治療日から30日以内のすべての死亡；  
プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、  
後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から30日以内であれば緊急  
報告の対象となる。

(「30日」とは最終プロトコル治療日をday1としその日から数えて30日を指す。)

- (2) 予期されないGrade4の非血液毒性(NCI-CTCにおける血液/骨髄区分以外の有害事象)  
および7.6.1. 休薬・投与中止基準に挙げた投与を中止すべき有害事象

報告方法を以下のように定め、試験計画書に記載した。

##### 10.2.1. 緊急報告

報告義務のある有害事象のうち緊急報告の対象となる重篤な有害事象が生じた場合、  
分担研究者は、有害事象に関する症例報告書(CRF 23 有害事象報告書)を用いて主任研  
究者に報告する(報告手順の詳細については、付録1参照)。なお、各施設の医療機関  
長への報告や厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚  
生労働省医薬局への自発報告や薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から  
企業への自発報告はそれぞれの医療機関の規約に従って各施設の分担研究者の責任に  
おいて適切に行なうこと。

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

#### 10.2.2. 通常報告

緊急報告の対象とならない有害事象が生じた場合は、各分担研究者がその発生を認識して 4 週間以内に有害事象に関する症例報告書 (CRF 23 有害事象報告書) を用いて、主任研究者に報告するものとする。

#### 対応手順

10.3. 主任研究者/研究事務局の対応として以下に記載した。

登録停止と分担研究者への緊急通知の必要性の有無の判断

分担研究者から報告を受けた主任研究者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等についての判断を行い、必要に応じて登録の一時停止や分担研究者への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる (対応手順については付録 1 参照)。

以上の改変については新旧対応表 (柴田構成員 5) を参照のこと。

#### 6) について

平成 22 年 1 月 19 日提出の「高度医療 030 「脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」 に対する質問事項 (11 月 17 日分) に対する回答」 (2) で以下のように回答している。

既存治療 (ステロイド 抗凝固薬 など) のみを選択し、これを維持継続した場合と、新規治療 ベバシズマブを選択した場合に予想される経過を並列に記載している。「既存治療 (ステロイド 抗凝固薬 など) 維持継続した場合」に予想される臨床経過の悪化が「新規治療 ベバシズマブ」を選択すれば場合により治癒も予想されるという概念図を示している。

#### 7) について

「臨床試験審査委員会」と「効果安全性評価委員会」は同義で使用しており、試験計画書の記載を「効果安全性評価委員会」で統一した。その役割は「独立モニタリングと最終効果判定 (主要および副次評価項目) が妥当であるか否かの判定を行う」とし、試験計画書に記載した。

「画像評価委員会」は治療終了 1 年後に、画像情報以外を伏せたうえで、独自に画像効果判定を行う。脳浮腫の 30% 以上の軽減が 1 月以上持続したかどうかの判定はこの委員会が行う。

以上の改変については新旧対応表 (柴田構成員 7) を参照のこと。

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

平成 23 年 1 月 17 日  
大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項」に対する回答（平成 22 年 12 月 22 日）への再質問(村上構成員)」に対して以下の回答を行う。

「症候性脳放射線壊死に対するステロイドホルモン、抗凝固療法、ビタミンE内服等の内科的治療に関して」

適格基準に記載されている「(6) ステロイドホルモン、抗凝固療法、ビタミンE内服等の内科的治療を 1 月間おこなっても十分な症状の改善を認めない患者」で、他の医療機関においても大阪医科大学で確立された当該内科的治療のレジメンと同様のものが実施されると考えてよろしいでしょうか？もしそうでない場合は、3 剤について、各薬剤の投与量、投与方法、あるいは、3 剤併用で 1 ヶ月間投与するのか、そうでないのか、さらに 3 剤以外に何か内科的治療法があるのか等、使用薬剤のレジメンをより具体的にプロトコルに記述することが大切と考えますが、対応が可能でしょうか？

適格基準に記載されている「(6) ステロイドホルモン、抗凝固療法、ビタミンE内服等の内科的治療を 1 月間おこなっても十分な症状の改善を認めない患者」には、他の医療機関においても大阪医科大学で確立された当該内科的治療のレジメンと同様のものを実施していただきます。このことを周知徹底いたしておりますし、この治療を行っても反応しない症例にのみ、ベバシズマブの投与を考慮します。また、新規施設の加入条件にもこの条項を残し、周知徹底の上、この治療を遵守していただくことを条件として新規施設としての加入を考慮します。

以上。

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

平成 23 年 1 月 19 日  
大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項」に対する回答（平成 22 年 12 月 22 日、平成 23 年 1 月 12 日）への再質問（柴田構成員）」に対して以下の回答を行う。

(1) 12/22 付 回答 2) について

今回用いるプライマリエンドポイントが薬効の存在を示すために利用可能であることと、それが本薬の臨床的な有用性を示すために利用可能であること（例えば被験者・患者の臨床上意義の認められる変化を示すものであること）とは必ずしも一致しない。そのため、統計学的に有意な差が示されたとしても、本臨床試験で検討している治療法が即臨床現場で使用される意義を有するものと主張できるか否かが明確にされているとは言い難い。

ただし、既存の情報でこれ以上の詳細な検討を行うことは困難であるとも予想されるので、少なくとも、本試験の結果を解析する際に、プライマリエンドポイントと本試験で収集する神経症状等の情報や、副次評価項目として挙げられている項目との関連を検討するよう臨床試験実施計画書に定めること。

確かにこの指摘は当を得たものと考え。画像上脳浮腫の軽快を認めても、すでに腫瘍そのものが機能野を侵しているもの、あるいは壊死巣が不可逆的に機能野を損傷している場合は臨床症状の軽快は難しいことを経験している。しかしながら、このような症例でも対処療法に用いるステロイド量を軽減でき、少なくともステロイドの副作用の軽減には十分なメリットを有すると思われる。

以下の一文を臨床試験実施計画書、副次評価項目の最後に追記した。

「主要および副次評価項目は CRF に記載し、本試験終了後に解析、発表する。

主要評価項目の脳浮腫の改善は、必ずしも臨床症状の改善と一致しない場合も想定するが、対処療法に用いるステロイドの使用量の軽減には少なからず効果を認めるものと予想される。」

(2) 1/12 付回答の CRF 内容・モニタリング関連の事項について

①CRF に関する事項に関して、申請書の「8. モニタリング体制及び実施方法」、「10. 試験に係わる記録の取扱い及び管理・保存方法」の改訂は行われているが、臨床試験実施計画書そのものへの反映が漏れているので対応すること（CRF への説明書きは構わないが、臨床試験実施計画書本体に記す必要がある）。

なお、本申請に関しては、特に多施設での実施を許容しうるかが論点の一つになっていたことから、単なる書類の形式の問題に留まらず、他施設での状況を適宜把握しつつ臨床試験を実施しうる体制が確保出来るか否かは重要なポイントの一つであることを申し添える。

まず、CRF 変更の内容を以下のように臨床試験実施計画書本体に追記した。

10. データ収集

10.1. 症例報告書 (Case Report Form: CRF) の種類と提出期限

10.2. 症例報告書の送付方法

を追加した。

データ収集や有害事象の連絡等多施設で行うことを前提に改変している。

②「27. 最終観察結果」の CRF を試験終了・中止報告書と共に提出するよう修正されているが、「試験終了・中止理由」の項目の中には、予後の追跡調査を継続した方が良い状況を示す項目も含まれる（例を挙げると、現在の規定では「有害事象の発現」によってプロトコール治療を中止した被験者は、治療終了後 1 年以内の壊死再発を確認できないことになる）。被験者毎のプロトコール治療の中止と、追跡調査の中止とは別の問題である。「患者の追跡が不能」「死亡」「試験全体の終了」など、「試験終了・中止」となっているもその後の追跡が出来ないケースと追跡が出来る（あるいは行うべき）ケースとの区別を明確にした上で「27. 最終観察結果」の回収方法を修正し、申請書・臨床試験実施計画書等に反映すること。

ご指摘の点を以下に反映させている。

CRF 登録説明書に

1 1) 試験を途中で中止する場合

試験の中止が決まれば、**2 6. 試験終了・中止報告書**の書類を記載する。また今までに治療効果判定を行っていない場合には、**2 5. 治療効果判定票**の書類も記載する。最終投与後 1 2 カ月の時点で、試験中止後観察できたところまでの内容を **2 7. 最終観察結果**の書類に記載する。その際、**8. ステロイド投与情報**の書類等未提出の書類を含め、最終投与終了 12 ヶ月の時点より 4 週間以内に事務局に提出する。

(3) 1/12 付回答の本治療の臨床上の位置付けに関連する事項について

6) として回答されている内容について、平成 22 年 11 月 19 日提出の回答並びに平成 23 年 1 月 12 日提出回答を踏まえ、やはり治療概要のシェーマの変更が必要であると考えます。  
まず対象となる全ての患者に対して既存治療を行い、その上で継続する治療方針と本試験治療を行う治療方針とが並置される図（既存の治療の後に分岐する図）に置き換えるこ

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

と（なお、もしも現状の図で表現される状況を目指しているのであれば、本試験の結果からはそのような主張ができないので、開発シエーマの中に本試験の結果得られる知見と目指している状況との間を埋める知見を得るための別の試験・研究が追加される必要がある）。

「症候性放射線壊死との診断がつけば、ステロイドや抗凝固療法による病変の制御を試みるが、多くの症例ではこのような保存的加療には反応せず、これら治療を継続しても、予後不良であると予想される。一方試験治療薬であるベバシズマブを用いれば、多くの症例で壊死巣縮小や臨床症状の改善が見込まれる。」上記文章を治療概要に追加し、図を差し替えた。

なお、新旧対応表はプロトコル、申請書、CRF ごとに作製し、添付している。

以上。

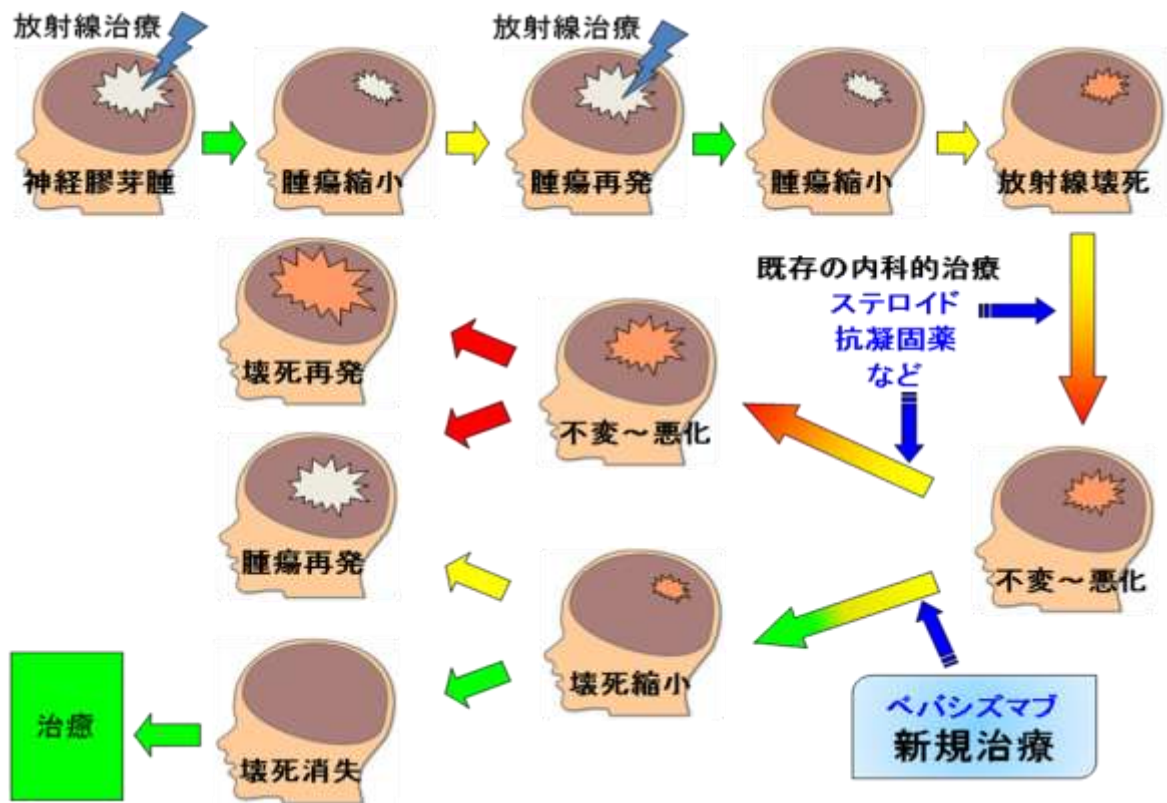


技術内容を解説した資料（図表などを用いた簡単な解説書）

### 脳放射線壊死に対するベバシズマブ治療の解説

悪性脳腫瘍、特に神経膠芽腫は難治性脳腫瘍である。日本でも 2006 年に新薬であるテモゾロミドが承認されたが、それでも生存期間の中央値は 14 カ月程度である。よって、神経膠芽腫に対しては現在でも集学的治療が必要である。近年の放射線治療の発達により、生存期間中に放射線治療を組み合わせることも少なくない。線量が増えると腫瘍細胞死を得られるのと同時に正常脳細胞死である脳放射線壊死が生じる機会も増えてくる。集学的治療により生存期間の延長が得られても、放射線壊死により症状を呈すれば、その生存期間の質は低下する。

現在まで、脳放射線壊死に対して確実な効果が得られる治療がなかったが、ベバシズマブにはその可能性があると考えている。症候性放射線壊死との診断がつけば、ステロイドや抗凝固療法による病変の制御を試みるが、多くの症例ではこのような保存的加療には反応せず、これら治療を継続しても、予後不良であると予想される。一方試験治療薬であるベバシズマブを用いれば、多くの症例で壊死巣縮小や臨床症状の改善が見込まれる。放射線治療により腫瘍細胞を十分死滅させ、かつ放射線壊死をベバシズマブにて抑制することができれば、神経膠芽腫等悪性脳腫瘍に対する治癒の道が開けてくると考えている。



# 薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬または試験機器：ベバシズマブ(製品名：アバスタチン)

高度医療での適応疾患：症候性脳放射線壊死

学会要望

## 臨床研究

- 試験名：放射線治療後の中枢神経系放射線壊死に対するベバシズマブによる治療効果に関する研究
- 試験デザイン：1群臨床試験
- 期間：2009年～2010年
- 被験者数：8人
- 結果の概要：全例にて画像上の効果を認める

## 高度医療

- 試験名：脳放射線壊死に対するベバシズマブの静脈内投与
- 試験デザイン：1群臨床試験
- 期間：2010年～2011年
- 被験者数：40人
- 評価項目：壊死に伴う浮腫の軽減効果

## 公知申請検討

## 欧米での現状

薬事承認：米国(有~~無~~) 欧州(有~~無~~)

ガイドライン記載：(有~~無~~)

→有りならば概要：

\* 米国にて14例の無作為二重盲検プラセボ対照試験にて有効性が証明されたのみである

進行中の臨床試験(有~~無~~)

→有りならば概要：

当該高度医療における

選択基準：内科的治療に不応性の症候性脳放射線壊死で状態が良好な患者

除外基準：重篤な合併症や出血患の合併例、手術治療可能例など

予想される有害事象：血栓塞栓症、頭蓋内出血など

公知に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療  
または試験の追加を検討

## 高度医療申請様式第5号

## 高度医療の内容（概要）

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
適応症： 乳癌
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>原発性乳癌に対する再発抑制を目的とした手術後の化学療法は、アンストラサイクリン系薬剤やタキサン系薬剤を中心としたレジメンが標準的に行われているが、近年、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の乳癌には、これら従来のレジメンによる術後補助療法は抵抗性（効果が低い）であることが報告されている。この患者群の治療成績を向上させるためには、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が有効と考えられる。</p> <p>これまでに、UFT(テガフルール・ウラシル)を評価した臨床研究の結果より、UFTはホルモン受容体陽性乳癌への再発抑制効果が高いことが示唆されている。TS-1(テガフルール・ギメラシル・オテラシルカリウム)は UFT に配合されているウラシルよりも強力な 5-FU 不活化酵素(DPD)阻害剤であるギメラシルが配合されており、より高い再発抑制効果が期待される。</p> <p>そこで、本試験は、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の原発性乳癌を対象とし、標準的な術後ホルモン療法と TS-1 の長期投与(1年間)を併用することにより、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された。</p> <p>(概要)</p> <p>対象症例は、組織学的に浸潤性乳癌と診断された女性(病期 Stage～ⅢA およびⅢB)で根治手術および標準的な術前または術後化学療法が施行された(対象によっては標準的化学療法の省略を可とする)、エストロゲン受容体陽性かつ HER2 陰性で、再発リスクが中間以上である患者とする。本試験に登録された症例は、標準的術後ホルモン療法単独、または標準的術後ホルモン療法と TS-1 の併用療法のいずれかに割り付けられ、両群ともに標準的術後ホルモン療法 5 年間を実施、併用療法群は標準的術後ホルモン療法と同時に TS-1 を 1 年間投与する。TS-1 は体表面積およびクレアチニンクリアランスによって規定された投与量を朝食後および夕食後の 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与開始から 1 年間、投与を繰り返す。</p> <p>(効果)</p> <p>標準的な術後ホルモン療法と TS-1 を併用することにより、標準的な術後ホルモン療法単独と比較して、再発効果を高めることが期待できる。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>(1 コース、3 週間)約 45,800 円。 注:TS-1 の費用は企業が負担するため、患者負担は 280 円になる。</p>

【別添】「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」の被験者の適格基準及び選定方法 (申請書類より抜粋)

試験責任医師または試験分担医師は、被験者が試験に参加する前に、説明文書を用いて以下の内容を十分に説明し、試験の参加について自由意志による同意を本人から文書として得る。担当医師は、同意取得後、登録前 2 週間以内に適格性を確認し、登録確認表をデータセンターに送付する。データセンターでは、適格性を確認し、適格症例については、割付調整因子に基づいて対照群、または試験群に割付け、担当医師に連絡する。担当医師は、症例割付け結果の連絡を受けた日から 2 週間以内に治療を開始する。

### 適格基準

#### (1) 選択基準

- 1) 組織学的に浸潤性乳癌と診断された女性
- 2) 初診時 Stage ~ Stage A および Stage B で根治手術が施行されている
- 3) ER 陽性である (免疫組織学的方法 [IHC] にて陽性細胞 1%以上)
- 4) HER2 が陰性である (IHC にて 0 または 1+ である。または、IHC にて 2+ の場合、FISH 検査で HER2/CEP 比が 1.8 未満である)
- 5) 再発リスクが中間以上である
- 6) 前治療として、術前化学療法、術前内分泌療法、術後化学療法が実施された場合は、プロトコルで定められたレジメンに準じて実施されている
- 7) 術後内分泌療法を実施中の場合は、プロトコルで定められたレジメンに準じて実施されている
- 8) 温存乳房、胸壁、領域リンパ節への放射線治療が施行された場合は、終了後 2 週間以上経過している
- 9) 手術日から 1 年以内、術後内分泌療法を開始後 6 ヶ月以内である
- 10) 登録時年齢が 20 歳以上 75 歳以下
- 11) PS ( ECOG ) が 0 あるいは 1
- 12) 経口摂取可能である
- 13) 登録前 14 日以内 (登録日 2 週間前の同一曜日の検査は可) により、以下の主要臓器機能が保持されている

1.白血球数	3,500/mm <sup>3</sup>	または好中球数	1,500/mm <sup>3</sup>
2.ヘモグロビン	9.0g/dL		
3.血小板数	100,000/mm <sup>3</sup>		
4.総ビリルビン	2.0mg/dL		
5.AST, ALT	100IU/L		
6.クレアチニンクリアランス ( Ccr ) *	50mL/min		

\*24 時間蓄尿による Ccr を実測した場合は、その値を用いる。実測値が無い場合は、以

下の Cockcroft-Gault 推定式を用いて推定値を算出する。

$$\text{Ccr 推定値} = [ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重} ] / [ 72 \times \text{血清クレアチニン値} ] \times 0.85$$

前治療でアンスラサイクリン系薬剤を投与している場合のみ、心臓超音波検査又はマルチゲート (MUGA) スキャンで心機能が正常であること。(アンスラサイクリン系薬剤投与終了後かつ登録前 3 ヶ月以内に実施して確認すること)。

14) 患者本人から文書による同意が得られている

#### 除外基準

- 1) 活動性の重複癌を有する (同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌) ただし、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌または粘膜癌相当の病変) は活動性の重複癌に含めない
- 2) 両側 (同時性・異時性) 乳癌、炎症性乳癌
- 3) 経口 5-FU 系薬剤の前治療歴が 2 週間以上ある (静注 5-FU の前治療歴は登録可)
- 4) 重篤な下痢がある
- 5) 以下の重篤な合併症を有する
  1. コントロール不良の糖尿病
  2. コントロール不良の高血圧症
  3. 不安定狭心症、治療を要する不整脈
  4. 肝硬変、肝不全
  5. 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫
  6. 活動性の感染症
  7. その他重篤な合併症
- 6) 以下の既往歴がある
  1. 6 か月以内の心筋梗塞
  2. 間質性肺炎  
(ただし、放射線治療後等の限局的なもので、改善していることが確認できる場合はこの限りではない)
  3. フッ化ピリミジン系薬剤に対するアレルギー
- 7) 妊婦、授乳婦、または妊娠を希望している
- 8) その他、医師が本試験の登録には不相当と判断

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
技術の名称	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
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 0 10px; margin: 5px 0;"> <input type="checkbox"/> 本試験の結果をみて、保険収載の妥当性を再検討。           </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否 コメント:

平成23年2月10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 (高度医療整理番号 031)」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

### 1. 高度医療の概要

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	
適応症：乳がん	
<p>(先進性) 原発性乳癌に対する再発抑制を目的とした手術後の化学療法は、アンストラサイクリン系薬剤やタキサン系薬剤を中心としたレジメンが標準的に行われているが、近年、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の乳癌には、これら従来のレジメンによる術後補助療法は抵抗性（効果が低い）であることが報告されている。この患者群の治療成績を向上させるためには、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が有効と考えられる。</p> <p>これまでに、UFT（テガフル・ウラシル）を評価した臨床研究の結果より、UFTはホルモン受容体陽性乳癌への再発抑制効果が高いことが示唆されている。TS-1（テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム）はUFTに配合されているウラシルよりも強力な5-FU不活化酵素（DPD）阻害剤であるギメラシルが配合されており、より高い再発抑制効果が期待される。</p> <p>そこで、本試験は、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の原発性乳癌を対象とし、標準的な術後ホルモン療法とTS-1の長期投与（1年間）を併用することにより、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された。</p>	
<p>(概要) 対象症例は、組織学的に浸潤性乳癌と診断された女性（病期Stage I～ⅢAおよびⅢB）で根治手術および標準的な術前または術後化学療法が施行された（対象によっては標準的化学療法の省略を可とする）、エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性で、再発リスクが中間以上である患者とする。本試験に登録された症例は、標準的術後ホルモン療法単独、または標準的術後ホルモン療法とTS-1の併用療法のいずれかに割り付けられ、両群ともに標準的術後ホルモン療法5年間を実施、併用療法群は標準的術後ホルモン療法と同時にTS-1を1年間投与する。TS-1は体表面積およびクレアチニンクリアランスによって規定された投与量を朝食後および夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして、投与開始から1年間、投与を繰り返す。</p>	
<p>(効果) 標準的な術後ホルモン療法とTS-1を併用することにより、標準的な術後ホルモン療法単独と比較して、再発効果を高めることが期待できる。</p>	
<p>(高度医療に係る費用)（1コース、3週間） 約45,800円 注：TS-1の費用は企業が負担するため、患者負担は280円になる。</p>	
申請医療機関	京都大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

## 2. 高度医療評価会議における審議概要

- ① 開催日時：平成 23 年 1 月 25 日(火) 10：30～12：30  
(第 22 回 高度医療評価会議)

### ② 議事概要

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術（対象疾患：乳がん）について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議における主なコメント)

別紙第 22 回高度医療評価会議資料 2-2～2-4 参照

## 3. 高度医療評価会議での検討結果

京都大学医学部附属病院からの新規技術（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）に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。



## 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。

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

# 薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬または試験機器：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・顆粒剤  
(製品名：ティーエスワン配合カプセルT20/T25、ティーエスワン配合カプセル顆粒T20/T25)

高度医療での適応疾患：乳癌

## 治験

- ・ 試験名：企業治験3種①前期第Ⅱ相、②後期第Ⅱ相A、③後期第Ⅱ相B
- ・ 試験デザイン：1群第Ⅱ相試験
- ・ 被験者数：①23例、②83例、③55例
- ・ 結果の概要：奏効率  
①41%、②42%、③22%  
※③はタキサン無効例を対象

## 高度医療

- ・ 試験名：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)術後療法ランダム化比較第Ⅲ相試験
- ・ 試験デザイン：2群第Ⅲ相試験
- ・ 期間：2011年4月～2019年3月
- ・ 被験者数：1400例
- ・ 評価項目：浸潤性疾患のない生存期間

学会  
要望

公知申請検討

## 欧米での現状

薬事承認：米国・無 欧州・無、ガイドライン記載：無、進行中の臨床試験：無

## 国内での現状

【使用実績】：1999年の発売以来約10年にわたる使用実績(再審査期間終了)

【適応】：胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、**手術不能・進行再発乳癌**、膵癌、胆道癌

【製造販売後臨床試験】：約4000例(実施中含む) 【使用成績調査】：約8000例(実施中含む)

当該高度医療における

選択基準：エストロゲン受容体陽性HER2陰性で根治手術施行後の女性乳癌

除外基準：重複癌、重篤な合併症等

予想される有害事象：骨髄抑制、消化器毒性

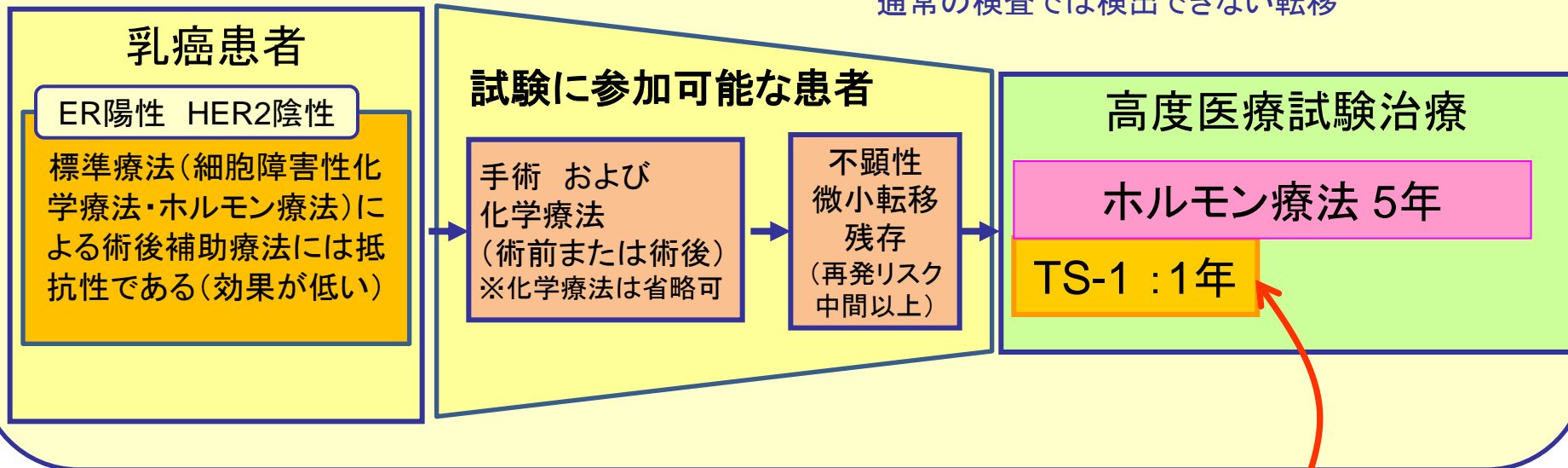
公知に至らなければ

新しい試験デザインの  
高度医療を検討

# エストロゲン受容体(ER)陽性 HER2陰性乳癌に対する ティーエスワン(TS-1)術後療法

## 標準療法で根絶できない不顕性微小転移\*を制御する治療戦略

\*通常の検査では検出できない転移



### UFT:ユーエフティ

(テガフル・ウラシル)

これまでの臨床研究結果より、従来の  
化学療法及びホルモン療法に抵抗性とされる  
エストロゲン受容体陽性乳癌への  
再発抑制効果が高いことが示唆されている。

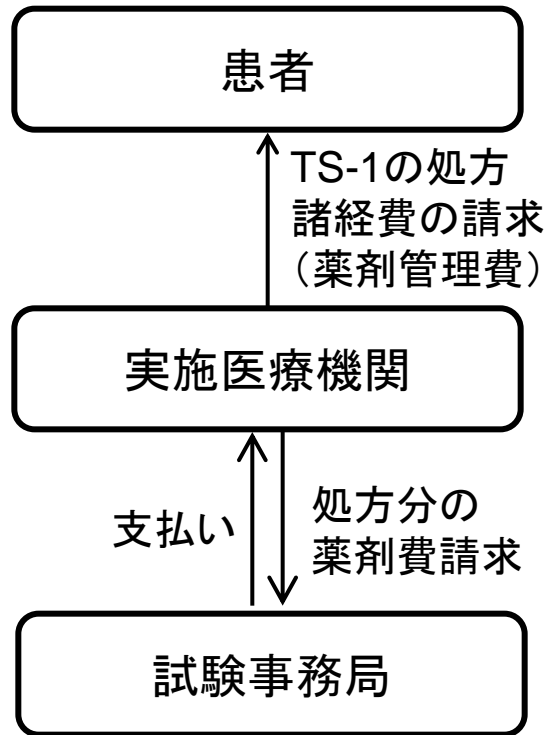
### TS-1:ティーエスワン

(テガフル・ギメラシル・オテラシウムカリウム)

UFTに配合されているウラシルよりも強力な5-FU  
不活化酵素(DPD)阻害剤であるギメラシルが配  
合されており、より高い再発抑制効果が期待され  
る。



# 薬剤無償提供の方法



- ① 実施医療機関と事務局は、予め薬剤費の支払いに関して契約を交わす
- ② 実施医療機関は、TS-1の市販薬を患者に処方し、処方記録を元に負担金額を提示し(個別の診療報酬明細書を添付)、事務局にその費用を請求する(薬剤管理費は患者請求とする)
- ③ 事務局は、症例報告書(Web上)に入力された患者情報と、医療機関からの請求内容を確認し、負担金額を納入する

※治験で実施されている費用支払いを応用した方法

保険外併用療養費の支給対象外経費に相当する経費を治験依頼者に請求し納入する方法を用いる  
(例) 治験薬と併用される同種・同効薬は、市販薬を用いその費用を治験依頼者に請求

