

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)。

# 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：テガフール・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

## 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

## 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

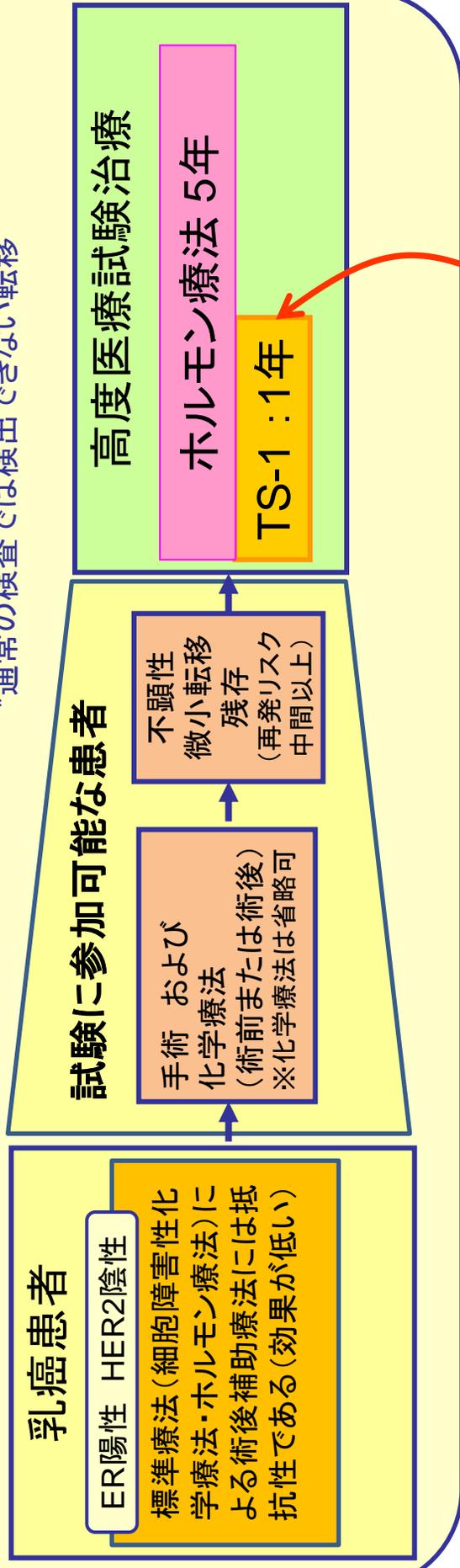
公知に至らなければ

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 ティーンクスワン(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)

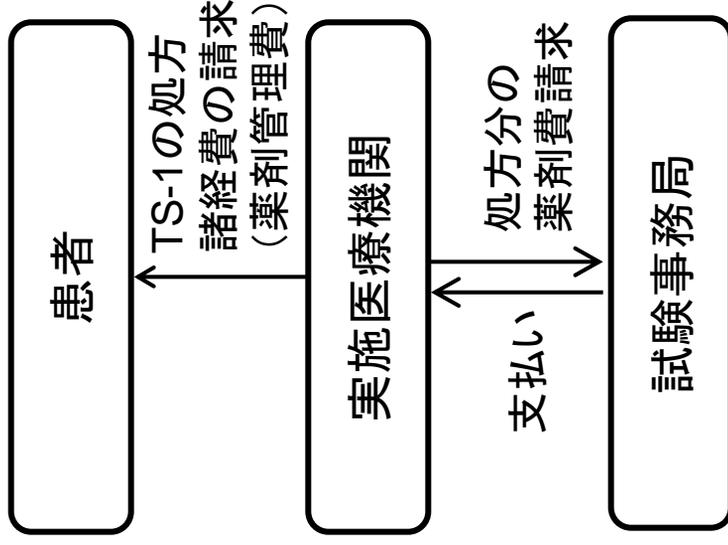
これまでの臨床研究結果より、従来の  
**化学療法及びホルモン療法に抵抗性とされる**  
**エストロゲン受容体陽性乳癌への**  
**再発抑制効果が高いことが示唆されている。**

### 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

※治療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療依頼者に請求し納入する方法を用いる  
(例) 治療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療依頼者に請求