

**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B007 )**

評価委員            主担当：柴田             
副担当：藤原            副担当：田島            技術委員：高嶋           

先進医療の名称	閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma$ $\delta$ 型T細胞の関連を探索する多施設共同試験
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	登録後7日以内にレトロゾールの1日1回2.5mgの経口投与を開始する。レトロゾール開始後28日にゾレドロン酸を1回、点滴静注する。レトロゾールを24週間経口投与した後、乳癌に対する手術を行う。

【実施体制の評価】 評価者：藤原           

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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）  ABC SG-12 試験の結果に基づきゾレドロン酸の抗腫瘍効果（閉経前乳癌患者を対象）をうたったFDAならびにEMAへの薬事申請を試験薬提供企業が取り下げている事実（EMAは試験結果の再現性を求めていることに加え、ABC SG-12 試験のGCP実地調査の必要性を言及していることに注目；詳細はEMAの申請取り下げ報告書（2011年1月20日付（<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2011/03/WC500102910.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2011/03/WC500102910.pdf</a>）を参照）は重要である。本申請のロードマップにもあるように、本試験によりゾレドロン酸の抗腫瘍効果の機序の一旦が明らかになると共に、AZURE 試験等で指摘されている閉経後乳癌患者におけるゾレドロン酸の有益性が「前向き試験」により再現されれば、試験薬提供企業あるいは後発品メーカー（ゾレドロン酸の特許期間終了後）が、当該領域での開発を再開し、日米欧の規制当局への薬事申請を考慮するに至るであろうと考えます。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

## 【実施体制の評価】 評価者：高嶋

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
<p>1. 実施責任医師および実施医師らはこれまでも多くの臨床研究を計画実施してきた実績を有している。</p> <p>2. 実施医療機関および協力医療機関として予定追加施設はいずれも日本の乳がん診療を代表する医療機関であり、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。</p> <p>3. 本試験の対象である閉経後ER陽性HER2陰性乳癌患者に対する現在の周術期標準的薬物治療は内分泌治療が中心であり、化学療法は感受性が乏しく、追加効果は限定的である。しかしこの集団に対しては決して十分とは言えず、更なる治療法開発が急務となっている。</p> <p>ER陽性乳癌患者に対する周術期ゾレドロン酸投与の意義を検証した前向き試験（ABCSC-12試験、Z0-FAST試験、AZURE試験）が幾つかあり、いずれもゾレドロン酸を追加投与することで、閉経後状態下の症例に限り再発抑制効果を認めている。上記3つの試験を含む、早期乳癌におけるビスフォスフォネート使用に関する13のトライアル（n=15,762）のメタアナリシスが、2012年ASCOで報告されている。これによると、全体症例ではビスフォスフォネートの併用はOSやDFSを改善しなかったが、閉経後の患者群においてはDFS（HR 0.81: 95%CI 0.69-0.95）の改善を認めている。これらの結果を基に、現在欧米、国内ガイドラインでは周術期乳癌患者に対して予後改善を目的としてビスフォスフォネート製剤を使用することは勧められないとされる（推奨グレードC-2 乳がん診療ガイドライン2011年版）。</p> <p>しかしながら、前向き試験では一貫して閉経後状態ER陽性乳癌患者に対してビスフォスフォネート製剤追加は再発抑制効果を示しており、対象を限定して使用すれば有効である可能性がある。また、ビスフォスフォネート製剤追加による再発抑制効果の作用機序は現在までのところ不明であり、解決されれば、より有効な対象を絞りこめる可能性がある。</p> <p>本試験の仮説である「ゾレドロン酸の抗腫瘍効果には<math>\gamma\delta</math>型T細胞が関与し、末梢血中に一定以上の<math>\gamma\delta</math>型T細胞を持つ乳癌患者ではゾレドロン酸の追加効果が期待できる」の証明がなされれば、ゾレドロン酸による抗腫瘍効果のProof of conceptとして<math>\gamma\delta</math>型T細胞の活性化が示唆されるとともに、<math>\gamma\delta</math>型T細胞の多寡が効果予測因子となり、より効果的な患者集団を選別が可能となり得る。</p> <p>本試験は術前治療を対象としており、実現可能性の観点から前治療のな</p>		

い均一、かつ少ない症例数で仮説を検証でき、治療途中での生検、画像評価、血液データをとることができ十分に計画された試験と言える。

また、術前内分泌療法にゾレゾロン酸追加により腫瘍縮小効果が証明されれば、乳房温存率の向上が期待できる。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【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：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。） 患者相談の対応は整備されている。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田\_\_\_\_\_

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本臨床試験のデザインは単群で MRI による奏効を確認する探索的な段階のもの		

であるが、開発ロードマップ上の本試験の位置づけ・本試験の役割は明確である。  
 先行研究より効果に関して一定の期待があるものの未だ確立していないために  
 臨床試験の積み重ねが必要な治療法を評価する上で、本申請の試験は次のステップ  
 につながる臨床試験実施計画となっていること、他の項目についても適切に臨床試  
 験実施計画書内で定められていることから、いずれの項目も適とした。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【1～16の総評】

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	75 例		予定試験期間	～2015 年 5 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。）				
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。）				