

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

横浜市立市民病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 80

ニボルマブ静脈内投与及びドセタキセル静脈内投与の併用療法

【適応症】

進行再発非小細胞肺癌（ステージが III B 期、III C 期若しくは IV 期又は術後に再発したものであって、化学療法が行われたものに限る。）

【試験の概要】

少なくとも 1 レジメンの化学療法歴のある、III B 期・IV 期・術後再発の非小細胞肺癌患者を対象として、「標準治療 A 群：ニボルマブ 3mg/kg (day1, 15, q4w)」と「試験治療 B 群：ニボルマブ 3mg/kg (day1, 15, q4w) + ドセタキセル 60mg/m² (day1, q4w)」のいずれかにランダム割付し、プロトコール治療が中止規準に該当するまで繰り返す。

両群の予後と毒性（主要評価項目：全生存期間、副次評価項目：無増悪生存期間、奏功割合、有害事象発生割合）を比較して、ニボルマブ+ドセタキセル併用療法の有用性を検討する。

【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

| 品目名 | 製造販売業者名及び連絡先 | 規格 | 医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁） | 医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1） | 医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2） |
|----------------------------------|--|--------|-----------------------|---|------------------------|
| オブジーボ 点滴静注 （一般名： ニボルマブ） | 小野薬品工業株式会社 〒541-8564 大阪府中央区 久太郎町 1-8-2 TEL 06(6263)5670 Fax 06(6263)2976 | 100 mg | 22600AMX00769 | 根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 | 適応外 |

| | | | | | |
|------------------------------------|---|-------|---------------|---|-----|
| タキソテール点 滴静注 (一般名： ドセタキセル) | サノフィ株式 会社 〒163-1488 東京都新宿区 西新宿三丁目 20番2号 TEL 03(6301)3000 | 80 mg | 22100AMX01369 | 乳癌、非小細胞肺 癌、胃癌、頭頸部癌、 卵巣癌、食道癌、子 宮体癌、前立腺癌 | 適応内 |
| タキソテール点 滴静注 (一般名： ドセタキセル) | サノフィ株式 会社 〒163-1488 東京都新宿区 西新宿三丁目 20番2号 TEL 03(6301)3000 | 20 mg | 22100AMX01407 | 乳癌、非小細胞肺 癌、胃癌、頭頸部癌、 卵巣癌、食道癌、子 宮体癌、前立腺癌 | 適応内 |

【実施期間】

登録期間：先進医療として告示後から3年（2017年11月～2020年10月）

追跡期間：2年

【予定症例数】 350 症例

【現在の登録状況】

1 例（2018年1月5日現在）

横浜市立市民病院：1 例

【主な変更内容】

1. グループ代表者の変更（渡邊古志郎 → 岡本浩明）
2. 体表面積の算出方法の追記
3. 症例報告書（追跡データ）の提出時期および対象の追記
4. 緊急報告義務のある有害事象に関する記載の追記
5. 無増悪生存期間の解析に関する記載の追記
6. Appendix1：説明文書・同意書の追記および記載整備
7. その他の記載整備

【変更申請する理由】

1. 平成29年7月1日付で、NPO法人胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）グループ代表が渡邊古志郎より岡本浩明へ変更となったため、記載を変更しております。
2. 試験治療B群における、ドセタキセル投与量を決定する際の体表面積の算出方法については規定をしていなかったため、算出方法として「DuBoisの式」を用

いることを明記いたしました。また、既に登録されている 1 例については、標準治療 A 群にて治療を行っており、ドセタキセルの投与はしておりませんので、「DuBois の式」での体表面積の算出方法は該当いたしません。

3. 症例報告書の追跡データに関して、追跡フォーム提出時期を少なくとも半年毎とし、その際、増悪確認後の症例に関しても必ず生死情報の報告を行うところを明記いたしました。
4. Grade3 以上の肺臓炎に関しては、第Ⅱ相部分の主要評価項目となっていることから、その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象として入院の有無、因果関係の有無に関わらず全ての Grade3 以上の肺臓炎を緊急報告の対象とすることを明記いたしました。また、登録後、プロトコル治療未施行で死亡した場合も登録時の適格性の検討が必要な場合があるため緊急報告の対象とすることを記載しておりましたが、「登録日から 30 日以内の死亡」という緊急報告の対象となる起点を明記いたしました。
5. 無増悪生存期間の定義として、後治療の内容がプロトコル治療中内のニボルマブ単剤のみもしくはドセタキセル単剤の継続投与である場合には、当該後治療開始時点で打ち切りとはしないことを明記いたしました。試験治療群において、有害事象で単剤治療に移行する症例が存在し、その症例を単剤治療になった時点を打ち切りにしないことは当初から想定をしておりました（プロトコル 6.3.2 (2) 記載）。今回の記載変更にて、無増悪生存期間には若干の支障が出る可能性はあると考えますが、単剤治療移行時点を打ち切りしないことで担当医の恣意的な判断を減らせることができると考えます。なお、本試験の primary endpoint（全生存期間）には支障はありません。
6. 同意説明文書内の費用説明について、試験治療 B 群においてニボルマブ単剤に切り替えた場合、ならびに先進医療実施が終了した場合には保険診療として費用負担が変更となることの追記およびその他の記載整備をいたしました。
7. 誤記の訂正および記載整備をいたしました。

【試験実施計画の変更承認状況】

試験実施計画書の改訂は、2018 年 1 月 18 日に横浜市立市民病院の倫理審査委員会にて承認済みである。

以上

試験実施計画変更にかかる事務局からの照会事項に対する回答

技術名：ニボルマブ静脈内投与及びドセタキセル静脈内投与の併用療法

2018年1月17日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. 先進医療実施届出書様式3号「12. 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」欄に「すべての研究者は COI の宣誓書を所属実施医療機関に提出し、実施医療機関はそれをもとに適切な管理を行う。」とございますが、今回の変更（研究代表者＝TORG グループ代表者）に伴う利益相反管理はどの様に審査されたのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。TORG1630の研究実施に伴う利益相反管理については、岡本医師及び分担研究医師の利益相反に係る宣誓書（当院では「医学系研究に係る利益相反自己申告書」）に基づき、2017年7月18日開催の利益相反委員会にて、研究の継続に係る利益相反状態について審査され、「研究継続に係る利益相反」は該当なしとして承認を得ております。その後、岡本医師のTORG理事長就任による利益相反管理について、改めて利益相反委員会を開催し審議（2017年11月20日）を行いました。その際、TORGの事業内容の確認や岡本医師へのヒアリングに基づき、TORGから理事長としての報酬を得ていないなどのことから、問題なしとして承認を得ております。

【横浜市立市民病院 利益相反委員会委員構成（6名）】

委員長（医師）1名、事務（管理職）4名、外部委員（弁護士）1名

以上