

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B112）

評価委員 主担当：藤原
副担当：田代 副担当：柴田 技術専門委員：

先進医療の名称	高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法
申請医療機関の名称	九州大学病院
医療技術の概要	<p>本技術は、70 歳以上、化学療法未治療の切除不能な進行または再発の肺扁平上皮癌患者に対し、一次治療としてニボルマブ単剤療法を継続するがん治療技術である。本技術について標準治療であるドセタキセル単剤療法を対照とし、1 年生存割合における優越性を単群試験により検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：1 年生存割合 ・ 副次的評価項目：奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合、腫瘍組織における PD-L1 の発現率毎の 1 年生存割合/奏効割合/無増悪生存期間/全生存期間 ・ 予定試験期間：3 年間（登録期間 2 年、追跡期間 1 年） ・ 予定症例数：56 例

【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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
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：田代

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：

同意に係る手続き、同意文書に関しては大きな問題は無い。健康被害に対する補償に関しては、補償金は提供されないものの、医療費と医療手当について一定の対応がなされており、許容可能だと考える。患者相談窓口についても、ARO 次世代医療センターが対応することが明記されたため「適」と判断する

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	・ <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：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

試験実施計画書は丁寧に作成されており臨床試験遂行上の問題点は無いものと判断した。不明瞭な点については、事前に照会したところ、当初の記載を補う内容が回答され試験実施計画書への追記もなされたことから、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	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	56 例	予定試験期間	3 年間(登録期間 2 年、追跡期間 1 年)	
<p>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。)</p> <p>日本肺癌学会診療ガイドライン 2016 年版によれば、扁平上皮癌、PD-L1 陽性細胞 50%以上、PS0-1 の患者へは年齢を問うことなく一次治療としてペムブロリズマブ単剤投与がグレード A で推奨されている。したがって、本試験の対象群として当該患者層はふさわしくないとと思われる。一方、扁平上皮癌、PD-L1 陽性細胞 50%未満、PS0-1 の場合、75 才未満、75 才以上いずれの場合でも、免疫チェックポイント阻害薬の位置づけは不明であり、本試験の対象群となりうる。</p> <p>先進医療は「将来的な保険導入のための評価」との位置づけであることから、本試験の最終的な目標は、ニボルマブの添付文書「効能・効果に関連する使用上の注意」における「化学療法未治療患者における本剤の有効性・安全性は確立していない」の文言を削除することであると思われる。当該記載削除は、いわゆる「<u>効能・効果の追加（適応拡大）</u>」とは異なり、治験の実施や効能追加の薬事申請を行わず、治験ではない臨床試験の結果に基づき、厚労省医薬・生活衛生局安全対策課と企業との協議により可能な場合もある。しかし、ニボルマブについては CheckMate-026 試験（企業治験）のネガティブな結果がある一方で、類薬ペムブロリズマブについてポジティブな結果の KEYNOTE-024 試験（企業治験）があることを踏まえると、企業が治験を実施することなく当該記載削除を求めること、あるいは「医学薬学上公知」のスキームで当該記載の削除を求めることは困難であると考えることが自然であろう。</p> <p>ただし、本申請試験は試験期間 2 年、追跡期間 1 年であり、結果は順調にいけば 2020 年には判明すると思われる、ニボルマブの非小細胞肺癌に関する再審査期間は同剤のインタビューフォームによれば、2021 年 10 月 16 日までで、試験結果判明が再審査期間ギリギリとなることから、製薬企業に対して薬事関連の作業を行うインセンティブが働きにくいことも事実である。</p> <p>再審査期間が過ぎ、再審査結果が出た後には、学会の診療ガイドラインにおいて、高齢者の肺扁平上皮癌に対するニボルマブ投与が推奨される記載があれば、社会保険診療報酬支払い基金の審査情報提供検討委員会での検討を経て、保険診療下での投与が可能となる場合があるが、診療ガイドラインの記載追加のために行われる臨床試験は、先進医療 B 制度下で実施された試験である必要は無い。</p> <p>以上を踏まえ、会議において、本試験を先進医療 B 制度下で行う必要性があるか否かを検討したい。</p>				
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。）				

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法

平成 29 年 4 月 19 日

所属・氏名：九州大学病院呼吸器科
田中 謙太郎
(研究事務局)

1. 同意について

今回の試験では対象者が 70 歳以上に限定されており、場合によっては本試験の内容を十分理解することが困難な患者も参加を希望される可能性があります。そういった患者は含めないという理解で良いでしょうか。研究実施計画書の「12. 2. 2. 同意」の箇所や適格規準の 11) からはそのように類推したのですが、念のため確認させていただきます。なおその場合、本試験に関する同意能力の有無の判断は、主治医に一任するという理解で良いでしょうか。

【回答】

実施計画書に記載の適格規準 11) はご理解いただいている通りのことを想定しておりますが、適格規準 11) を「『被験者自身』から文書による同意が得られた症例」と修正し、本試験内容の十分な理解が困難な患者さんは本研究の対象に含めないことを明確にいたします。ご指摘誠にありがとうございます。同意能力の有無に関しましては、研究者である主治医の判断に拠ると考えております。

2. 補償について

今回の試験では、通常想定される補償金ではなく、限定的な場合に医療費と医療手当が一定程度支払われる仕組みになっており、そのこと自体は適切だと考えます。ただ、これまで先進医療技術審査部会に出されてきた臨床試験の場合、保険での支払いは補償金のみであり、医療費は医療機関の負担によるものが多かったように思います。今回は九大病院で医療費と医療手当に特化した新しいタイプの補償保険を購入されたという理解で良いでしょうか。保険契約につき、可能な範囲で事情を説明して頂けるとありがたいです。

【回答】

ご質問ありがとうございます。本試験における補償は、カイトー社の仲介により Chubb 社の臨床試験補償を用いて提供されます。同補償の契約では、補償金は提供せず、医療費と医療手当を一定額提供する仕組みとなっております。詳細な Chubb 社の補償規定案を資料として添付しておりますので、ご参照ください。

3. 問い合わせ窓口について

説明文書の18頁の「27.」に「問い合わせ窓口」があるのですが、「健康被害が発生した場合の連絡先」と書かれており、少々限定的な問い合わせ窓口になっているように思います。これまで先進医療技術審査部会では、当該研究者以外に研究対象者からの問い合わせを受け付ける窓口を記載することを求めてきましたので、まずは九大病院の臨床研究や治験に関する問い合わせ窓口を明記して頂ければと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。九州大学病院におきましては ARO 次世代医療センターが、臨床研究・治験に関する業務を統括しております。ご指摘に従い、同センターが本先進医療の問い合わせ窓口として対応することを、同意説明文に明記いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法

2017年4月19日

所属・氏名：九州大学病院呼吸器科
田中 謙太郎
(研究事務局)

1. 臨床的仮説と等録す設定根拠について

試験実施計画書 p8 2.4.2によると、今回の試験では1年生存割合の閾値を43%、期待値を60%と設定している。

対象集団が異なるものの Checkmate017 試験の1年生存割合は42%程度であること、また、本試験では高齢者を対象としていることから一般的には予後は悪くなることが想定されること、などからこの期待値60%の妥当性について確認が必要であると考えます。

この期待値60%の設定根拠を明らかにすること。先行研究の情報に基づき見込みの値として設定したのであればその根拠となる情報を、試験治療の特性を考慮して臨床的に意味のある値として設定としたのであればそのロジックを示すこと。

また、もし後方で期待値を設定したのであれば、本試験の対象集団で試験治療がその成績を示しうると考える根拠について説明すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。下記の通り説明申し上げます。

Checkmate 017 試験はプラチナ既治療の扁平上皮癌患者を対象としたニボルマブの試験であり、未治療例を対象として実施する本先進医療での治療成績は、Checkmate 017 試験よりも良好であることが強く期待されます。また、Checkmate 017 試験の対象患者には日本人が含まれておりませんが、既治療進行肺扁平上皮癌患者を対象に行われたニボルマブの国内第II相試験(治験)においては1年生存率は50%を超える良好な成績が得られております(Cancer Science 2017 in press、要約スライドを添付しております)。

日本人の高齢者肺扁平上皮癌患者における現在の標準治療であるドセタキセル単剤療法による1年生存割合が43.3%と報告されていることから、この43%が本試験の閾値1年生存割合として適切と考えます。

1年生存割合の期待値60%とは、試験治療の特性を考慮して、臨床的に意味の

あるものとして設定したものです。

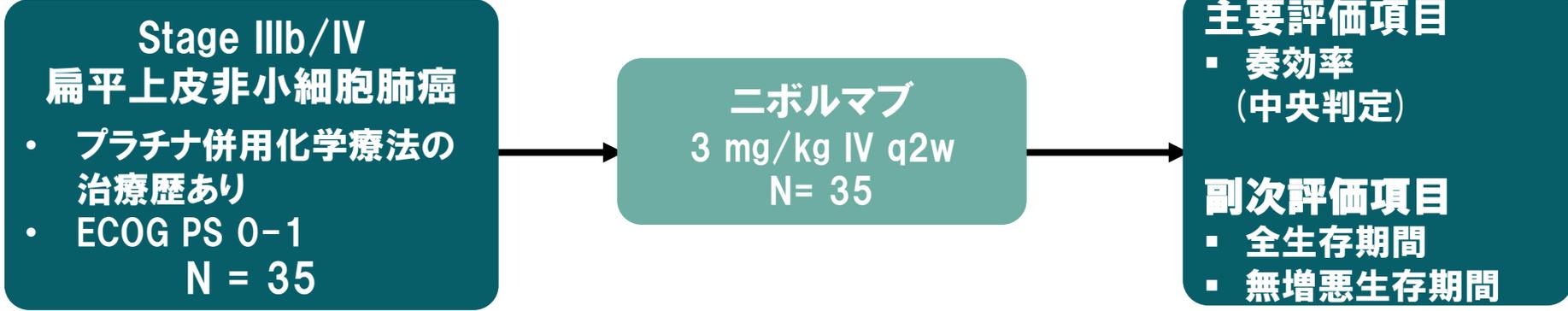
高齢者の肺扁平上皮癌に対する現在の標準療法はドセタキセル単剤であり、これに比べ相当の改善効果が認められないと新治療としての価値がないと考え上記設定としております。Checkmate017 試験において、ドセタキセル治療群の1年生存割合が24%であったのに対し、ニボルマブ治療群は42%と著明に改善することが報告されております。初回治療として実施します本先進医療におきまして、期待の1年生存割合を60%と設定することは、今後初回治療としての適応拡大を図るうえで意義のある値であるばかりでなく、科学的にも妥当であると考えております。

以上

非小細胞肺癌におけるニボルマブの国内治験 ～扁平非小細胞肺癌～



ONO-4538-05



	扁平上皮癌	
	CheckMate 017 N=135	ONO-4538-05 N=35 
奏効率 (CR/PR)	20%	26%
病勢制御率 (CR/PR/SD)	49%	54%
無増悪生存期間中央値	3.5 か月	4.2 か月
生存期間中央値	9.2 ₈ カ月	12カ月以上

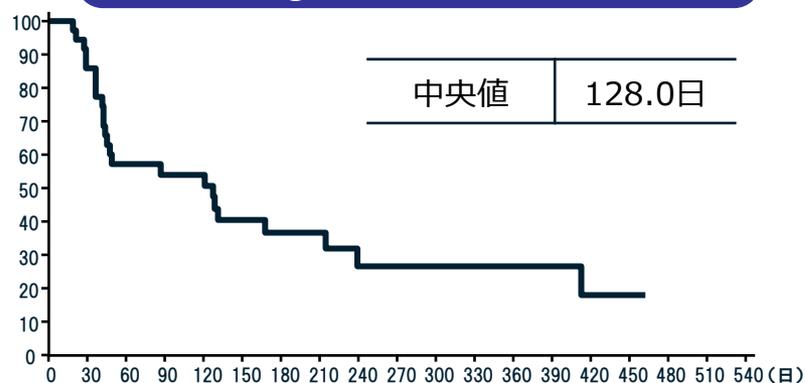
ONO-4538-05(SQ) : 国内Phase II 日本人データ

国内第II相試験 : ONO-4538-05

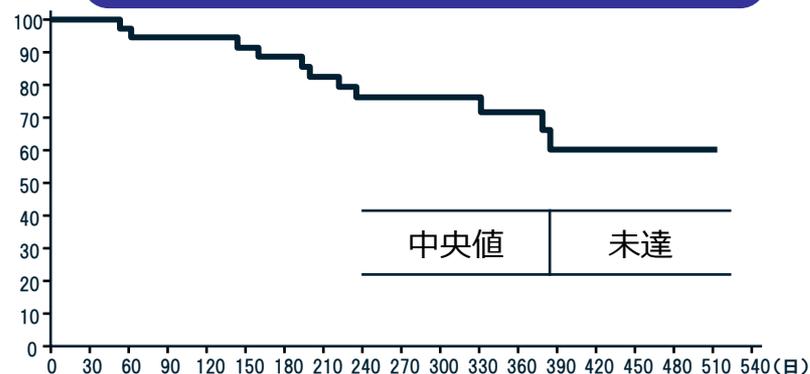
Response rate

症例数	35例
奏効率 (ORR) [95%信頼区間]	9 (25.7%) [14.2, 42.1]
CR (完全奏効)	0
PR (部分奏効)	9 (25.7%)
SD (安定)	10 (28.6%)
PD (進行)	16 (45.7%)
評価不能/未評価	0

Progression-free survival



Overall survival



ONO-4538-05(SQ) : 国内Phase II 日本人データ

国内第II相試験 : ONO-4538-05

事象	(35例)
	全Grade*
甲状腺機能障害	4 (11.4%)
Infusion reaction	2 (5.7%)
下痢/大腸炎	2 (5.7%)
肝機能障害	2 (5.7%)
間質性肺疾患	2 (5.7%)
腎障害	1 (2.9%)
皮膚障害	10 (28.6%)

先進医療審査の事前照会事項（藤原構成員）に対する回答 3

先進医療技術名：高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法

2017年4月28日

所属・氏名：九州大学病院呼吸器科
田中 謙太郎

1. 試験の臨床的な妥当性について

Checkmate 026 試験（症例選択基準では18歳以上の年齢）の結果、化学療法未治療、PD-L1 陽性（症例選択基準ではPD-L1 5%以上陽性）の非小細胞肺癌に対するニボルマブ療法は、プラチナ併用療法に対して優越性を示すことができませんでした。一方で、類薬であるペムブロリズマブはKEYNOTE-024 試験（NEJM 375:1823, 2016； 症例選択基準では18歳以上の年齢で、実際登録された患者の最高齢は90歳； PD-L1 50%以上陽性）の結果に基づき、未治療非小細胞肺癌の標準的治療とされています（米国NCCNガイドライン）。KEYNOTE-024 試験では登録患者の18%前後が扁平上皮癌であることを踏まえると、高齢者肺扁平上皮癌患者を対象としてニボルマブを投与することは倫理的に許容されるのでしょうか？

【回答】

ご質問ありがとうございます。

KEYNOTE-024 試験の結果、未治療進行非小細胞肺癌の約3割を占めるPD-L1 発現（Tumor Proportion Score; TPS）が50%以上を呈する患者の初回標準治療はペムブロリズマブ単剤です。一方非小細胞肺癌の大多数を占めるPD-L1 発現が50%に満たない症例に関しては、従前の標準的化学療法が適応となります。本邦における高齢者非小細胞肺癌に対しては国内第Ⅲ相試験の結果（ファイル名 JCOG0803WJOG4307L 論文）に基づきドセタキセル単剤療法が標準治療として確立されています。

既治療進行肺扁平上皮癌を対象とした第Ⅲ相試験である Checkmate 017 試験において、ニボルマブはPD-L1 発現に関わらず、ドセタキセルと比較し生存期間の有意な延長を示すことが証明されています（ファイル名 Checkmate 017 試験結果）。これらの結果から、本先進医療の対象である高齢者進行肺扁平上皮癌症例に初回治療としてのニボルマブは、従来の標準治療であるドセタキセル単剤療法を上回る効果が期待できる治療法であると考え、本先進医療を申請しております。

PD-L1 50%以上陽性の症例に対しては KEYNOTE-024 試験の結果よりペムブロリズマブ単剤が推奨されます。この点は同意説明文書に追記し、本先進医療に参加頂けるか否かに関しては、被験者の自由意志を尊重し十分に配慮し進めて参りたいと存じます。

2. 開発戦略について

ロードマップでは、本試験が先進医療 B として行われたあと、高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療のセッティングでの治験を企業が行うと申請者に述べていますが、製薬企業さんは当該治験を行い高齢者肺扁平上皮癌の効能追加の申請を行うことを確約されているのでしょうか？ また、ニボルマブの製造販売企業は、本先進医療 B に薬剤を無償提供するのではなく、企業治験として臨床試験を計画するのが本来の姿であるようにも思えますが、いかがでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ロードマップに関しまして厚生労働省医政局からのご指導頂き、先進医療 B 実施後の未承認薬・適応外薬検討会議での評価を加筆し変更致しました。

本先進医療 B の試験デザインにおいては、厚生労働省医政局と事前面談を複数回実施し、主要評価項目を奏効割合でなく 1 年生存割合としヒストリカルデータとの比較性が保たれるような試験デザインとするように御指導頂いております。既治療進行肺扁平上皮癌を対象とした第 III 相試験である Checkmate 017 試験において、ニボルマブはドセタキセルと比較し生存期間の有意な延長を示すことが証明されていますため、本先進医療の対象である高齢者進行肺扁平上皮癌においても有効性、安全性が再現され、主要評価項目が達成されました折には、日本肺癌学会及び日本臨床腫瘍学会からの要望を通して、製薬企業に依頼し PMDA に適応拡大申請することを目指しております。ニボルマブの初回治療への適応拡大は製薬企業にとりましても極めて重要な案件ですので、申請の機会が得られました折にはご協力頂ける内諾は得ております。一方、ニボルマブの高齢者進行肺扁平上皮癌初回治療への適応拡大においては、ドセタキセル単剤とニボルマブ単剤を比較する第 III 相試験の治験での実施が必要と判断される場合もあるかと存じます。この場合には、製薬企業に対して、第 III 相の治験に向けてどのような実施体制を構築していくかに関して交渉を行うことを予定しております。製薬企業にとってもニボルマブの初回治療への適応拡大は優先順位の高いテーマであり、前向きに検討するとの内諾を現段階で得ておりますが確約が得られているという状況ではありません。

本臨床試験を企業治験として実施するべきではないかというご意見に関しては、ごもったもな点と認識しております。上述しましたごとく、ニボルマブの進行非小細胞肺癌における初回治療への適応拡大は、製薬企業にとって最も優先順位の高い案件ではありますが、CheckMate026の結果以降、開発企業治験の主体が抗がん剤とニボルマブの併用療法へシフトしております。またGlobal開発においては年齢制限を設けない試験デザインが一般的であることから、本先進医療のような高齢者に特化した開発治験に企業は消極的でございます。しかし、本邦において高齢者肺癌は増加の一途を辿っており、その標準治療が骨髄抑制の強いドセタキセル単剤であるという現状から、より優れた有効性と安全性を備えた治療法開発に対する臨床現場のニーズは高まっております。我々も日常臨床の中でこの点を強く感じており、臨床研究中核病院の責務を果たすべく研究者主導で本開発計画を考案し、先進医療Bでの実施を申請させて頂く次第です。

以上

評価者 構成員: 横井 香平 技術専門委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	A. 倫理的問題等はない。 Ⓒ 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 Ⓒ 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、 A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 Ⓒ 効率性は同程度又は劣る(本評価時点では、効率性については判断できかねる)。
将来の保険収 載の必要性	Ⓒ 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。 (費用対効果の検討はなされるべきである。) B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

<p>総 評</p>	<p>総合判定： 適 ・ <u>条件付き適</u> ・ 否</p> <p>コメント：</p> <p>本試験は、「ドセタキセル単剤が標準治療である70歳以上の高齢者肺扁平上皮がん患者で、ニボルマブ有効性を検討する単群試験」となっている。しかし、対照群の標準治療がドセタキセルだけではない集団である点が、学術的・倫理的には問題となる。</p> <p>日本肺癌学会の2016年版のガイドラインにおける記載では、</p> <p>① 腫瘍細胞でPD-L1発現50%以上であれば70歳以上すべての患者での標準治療はペンブロリズマブである。</p> <p>② 腫瘍細胞でPD-L1発現50%未満であるが、70-75歳未満の患者での標準治療はプラチナ製剤併用化学療法である。 (ただし、この対象に関しては、ニボルマブ対プラチナ製剤併用化学療法が比較され(Checkmate-026)、ニボルマブの優越性はすでに否定されている。)</p> <p>③ 腫瘍細胞でPD-L1発現50%未満であるが、75歳以上の患者での標準治療は第3世代抗がん剤(ドセタキセル、ビノレルビン、ゲムシタビン)単剤療法である。</p> <p>となっている。</p> <p>特に②の集団においては、すでにニボルマブの標準治療に対する優越性は大規模なランダム化第Ⅲ相比較試験で否定されている状況であり、今回の第Ⅱ相試験に組み入れること自体、倫理的に問題があると考ええる。</p> <p>さらに、本試験治療は、実臨床では同様の病態の患者群に対してすでに保険診療で行われている治療である。高度な医療技術とは考えがたく、また、安全性の面を考慮しても、より体調の悪いはずの2次治療以降の高齢者においても、標準治療として使用されていることから、すでに安全性は担保されていると考えられる。</p> <p>以上を鑑みると、先進医療の枠組みが必須と考えられない試験治療であることばかりか、研究仮説に関しても、学術的には複数の問題点が認められ、このままの状況で適格とするには問題があると考ええる。</p>
----------------	---

先進医療会議構成員（横井構成員）からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法

平成 29 年 4 月 19 日

所属・氏名九州大学病院呼吸器科

田中 謙太郎

1. 現在同種の薬剤であるペムブロリズマブは非小細胞肺癌に対し、初回治療として年齢制限なく使用できるが、これは腫瘍細胞のうち PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（tumor proportion score：TPS）が 50%以上のみで使用可能との制限がある。しかし、その奏効率は 45%程度とニボルマブの 20%程度と比較して高いため、本試験では高齢者全員を対象にするのではなく、TPS が 50%未満の患者を対象とするのが倫理的に妥当ではないかと考えるが、如何か。

【回答】

ご質問ありがとうございます。

ご指摘の通り現在本邦におきましては、初回治療として TPS が 50%以上であった場合ペムブロリズマブが標準治療となっていることから、本試験に参加を希望される患者さんの TPS は全例で測定し、測定結果及びその意義についてご説明いたします。その結果、ペムブロリズマブを希望される患者さんについては、ペムブロリズマブ投与となることもあるかと存じます。

一方、一次治療の試験であるニボルマブ Checkmate 026 試験とペムブロリズマブの Keynote-024 試験は対象となる患者さんが異なっており、現時点で両薬剤の有効性を同一試験内で対象患者さんを統一して直接比較した資料は存在いたしません。二次治療としての試験である Checkmate 017 試験におきまして、ニボルマブは扁平上皮癌に対して PD-L1 の発現割合に関わらずドセタキセルよりも生存期間を有意に延長する効果が証明されております。本試験の対象者である高齢者扁平上皮癌の標準治療はドセタキセルでありますことから、本試験において患者さんの同意を頂いた上で、TPS が 50%以上でもニボルマブを投与することは倫理的に妥当であると考えております。

以上

先進医療会議構成員（横井構成員）からの指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法

平成 29 年 4 月 25 日

所属・氏名：九州大学病院呼吸器科

田中 謙太郎

肺癌診療ガイドライン 2016 年版には以下の記載があります。

● IV 期非小細胞肺癌の 1 次治療

- ① 5-17. 扁平上皮癌、PD-L1 \geq 50%：PS 0-1
PD-1 陽性細胞 \geq 50%ではペムブロリズマブ単剤を行うように勧められる（グレード A）
- ② 5-18. 扁平上皮癌、PD-L1 $<$ 50%：PS 0-1、75 歳未満
プラチナ製剤と第 3 世代以降の抗癌剤併用を行うよう勧められる（グレード A）
- ③ 5-19. 扁平上皮癌、PD-L1 $<$ 50%：PS 0-1、75 歳以上
第 3 世代抗癌剤単剤を行うよう勧められる（グレード A）

1. プロトコール 29 ページ、7.5. バイオマーカーの測定では、PD-L1 の腫瘍組織検体での測定が必須となっておらず、前回の回答にある「本試験に参加を希望される患者さんの TPS は全例で測定し、」との記載とは齟齬があると考えられます。

また、前回の回答には、「一次治療の試験であるニボルマブ Checkmate 026 試験とペムブロリズマブの Keynote-024 試験は対象となる患者さんが異なっており、現時点で両薬剤の有効性を同一試験内で対象患者さんを統一して直接比較した資料は存在いたしません。」とありますが、直接比較はできないものの別添資料 1 のように 4 群の患者背景に大きな相違はないと思われれます。しかしながら Checkmate 026 試験ではニボルマブが化学療法と同等であったのに比し、Keynote-024 試験ではペムブロリズマブは化学療法に比し有意に奏効率・生存率とも良好であったことから、現時点では PD-L1 \geq 50%の患者さんにはペムブロリズマブを文書で推奨することが必要と思われれます。

上記の肺癌診療ガイドラインの記載等を踏まえると、以下の修正が必要であると考えます。

- ① TPS 測定を必須化する。
- ② 説明文書に、上記ガイドラインの 5-17. について追記する。
- ③ また、現在の説明文書（2 ページ）にも簡単に触れられてはいるが、本試験の対象が 70 歳以上であることから、5-18. については明記すべきと考える。

【回答】

ご質問ありがとうございます。①—③の項目ごとにお答えいたします。

- ① 本年2月15日にペムブロリズマブ及びそのコンパニオン診断薬(22C3抗体免疫組織染色)が保険適応となって以降は、診断時に十分な組織検体が得られている症例に関しては病理診断確定後に全例で腫瘍組織のPD-L1発現検索が実施されていますが、実臨床においては腫瘍組織採取が困難で細胞診検体で診断される例、病理組織診断に腫瘍組織検体が使用され、組織量不足のためPD-L1発現検討出来ない症例も見受けられます。実際にKEYNOTE-024試験においては、対象患者1934名中、約15%の症例では組織が採取出来ないか、組織量等の問題でPD-L1測定不能であったと報告されています。このような場合、高齢者進行肺扁平上皮癌症例においては標準治療であるドセタキセル単剤治療が選択されます。

既治療進行肺扁平上皮癌を対象とした第Ⅲ相試験であるCheckmate 017試験において、ニボルマブはPD-L1発現に関わらず、ドセタキセルと比較し生存期間の有意な延長を示すことが証明されていることから、本先進医療においては上述のようなPD-L1発現検討が出来なかった症例も対象として組み込み、試験結果を広く実地臨床に外挿出来るようにしたいと考えております。このような観点から本先進医療ではPD-L1測定は必須化せず、運用させていただきたいと考えております。実臨床において十分な腫瘍組織が得られている場合はPD-L1測定が広く実施されていますので、PD-L1 \geq 50%の患者に関してはご指摘頂きました点を十分に配慮し進めて参ります。

- ② ご指摘の通り PD-L1 \geq 50%の患者さんにはペムブロリズマブが推奨されることが臨床試験の結果から示されていることを追記致します。
- ③ ご指摘の通り追記致します。

以上

表1: 切除不能非小細胞肺癌の1次治療としてのNivolumabおよびPembrolizumabとプラチナ製剤併用化学療法との大規模比較試験

Study	CheckMate 026		KEYNOTE-024	
	≥ 5%/1%		≥ 50%	
使用薬剤	Nivolumab	化学療法2剤	Pembrolizumab	化学療法2剤
患者数	267	263	154	151
患者背景				
年齢	63 (32-89)	65 (29-87)	65 (33-90)	66 (38-85)
男性 (%)	68	55	60	63
地域(アジア、%)	11	6	14	13
組織型(SQ、%)	24	24	19	18
治療成績				
奏効率	26	34	45	29
中間生存期間(月)	14	13	NR	NR
6月生存率(%)			80	72
1年生存率(%)	56	54		
HR (全生存期間)	1.02	NS	0.6	P = 0.005

表2: 日本肺癌学会編2016年版肺癌診療ガイドライン-切除不能肺扁平上皮癌に対する1次治療

	PD-L1発現	年齢制限	推奨治療	推奨度
	≥ 50%	無制限	Pembrolizumab	グレードA
	< 50%	70-74 (<75)	化学療法2剤	グレードA
	< 50%	≥ 75	化学療法1剤	グレードA
本試験対象	無関係	≥ 70	試験治療 Nivolumab	

なお、PD-L1発現を15%程度の患者で測定できず
CheckMate 026試験ではNivolumabの優越性は証明されなかった

許容対象患者:

- ・PD-L1発現測定不能患者
- ・PD-L1発現<50%で≥75歳の患者
- ・ガイドラインを十分説明後、それでも本試験治療を希望する患者

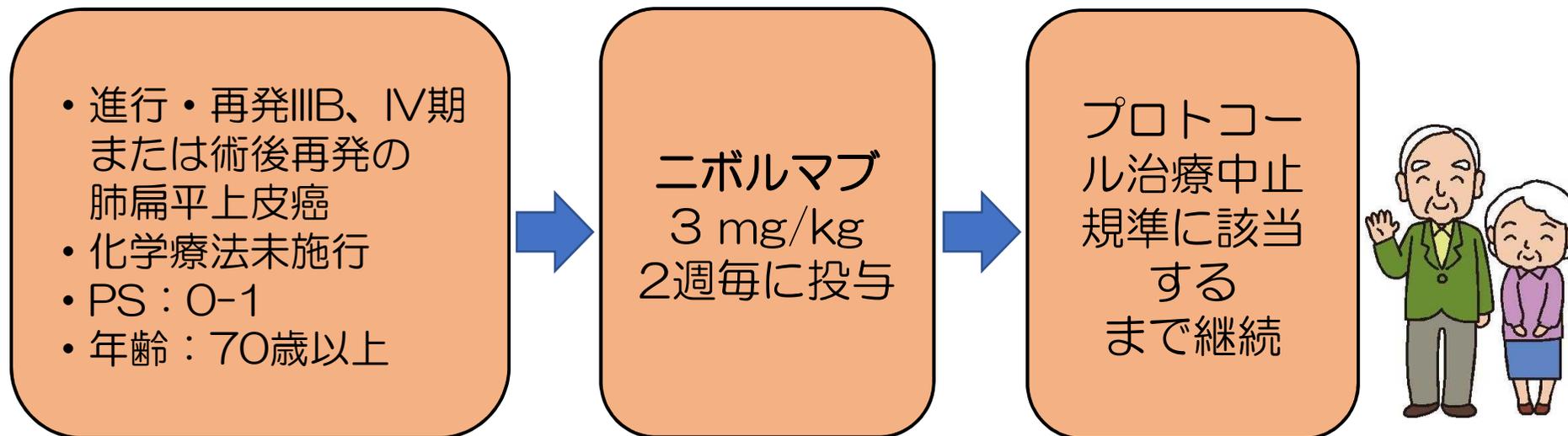
先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法
適応症：化学療法未治療の、切除不能な進行または再発の肺扁平上皮癌
<p>内容：</p> <p>【先進性】</p> <p>ニボルマブ (商品名：オプジーボ)は、画期的な抗腫瘍効果を有する免疫チェックポイント阻害剤として、海外における試験結果を根拠として切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して承認された。しかしながら、本療法の対象者である高齢者及び化学療法未治療患者における有効性・安全性は示されていないことから、ニボルマブの適応外使用に該当するとして、先進医療 B の下で本療法を実施することとする。</p> <p>【概要】</p> <p>①70 歳以上、化学療法未治療の切除不能な進行または再発の肺扁平上皮癌患者より文書による同意を得る。②一次治療として、ニボルマブ 3mg/kg を 60 分かけて点滴静注し、2 週間毎に繰り返す。プロトコル治療の中止規準該当までこの治療を継続する。</p> <p>(主要評価項目): 1 年生存割合</p> <p>(副次的評価項目):奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合、腫瘍組織における PD-L1 の発現率毎の 1 年生存割合/奏効割合/無増悪生存期間/全生存期間</p> <p>【予測される効果】</p> <p>既治療進行扁平上皮癌症例を対象とした Checkmate017 試験でのニボルマブ単剤療法群は、ドセタキセル単剤療法群に比し、無増悪生存期間、全生存期間において、それぞれ 3.5 ヶ月対 2.8 ヶ月、9.2 ヶ月対 6 ヶ月と有意な延長を示し、腫瘍内の PD-L1 発現に関わらずニボルマブは有効であった。35 名の扁平上皮癌患者を対象とした、ニボルマブ単剤療法による本邦での第 2 相試験 (ONO-4538-05) も 2015 年の米国臨床腫瘍学会で報告され、奏効割合 20%、CTCAE-Grade 3 以上の有害事象発生割合 5.7%であった。本試験では、Checkmate017 試験と同等程度の有効性と安全性が認められると予測する。</p> <p>【目的と背景】</p> <p>ニボルマブの初回治療への適応拡大の根拠としうるデータを集積することを目的とする。そのため、化学療法未治療の進行・再発の肺扁平上皮癌患者を対象に、1 年生存割合を主要評価項目とする有効性と、安全性を評価する。同時に測定可能な症例については腫瘍組織における PD-L1 測定を実施し、日本人の肺扁平上皮癌患者における PD-L1 の発現とニボルマブの効果の相関を検討する。</p> <p>現在の標準療法であるドセタキセル単剤療法は骨髄抑制が強く、Grade 3 以上の好中球減少が 80%以上、発熱性好中球減少症の発症が 15%前後の頻度で認められる。生存期間延長と Quality of life の維持が主たる目的の高齢者に対する治療の毒性として望ましくなく、外来での治療継続もしばしば困難である。今回対象の扁平上皮癌患者は重喫煙者が殆どで、背景肺にも合併症が多いことから、発熱性好中球減少症は臨床上極めて慎重な対応が必要となる。この患者群に対してより安全性が高く、効果にも優れた治療法と考えられる初回治療としてのニボルマブ単剤療法は、本試験対象患者に対する新たな標準療法の有望な候補である。</p>

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかる総費用は、標準 8 コース投与された場合は、5,783,634 円である。先進医療にかかる費用は標準 8 コースで 5,364,700 円、このうち企業負担は、薬剤費 5,322,600 円 (現物提供)、よって患者負担は 42,100 円である。

高齢者進行肺扁平上皮癌に対する 初回治療としてのニボルマブ単剤療法 先進医療B



登録・データセンター
一般社団法人九州臨床研究支援センター(CReS九州)

主要評価項目：1年生存割合

副次評価項目：奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合
腫瘍組織におけるPD-L1の発現率毎の陽性/陰性毎の1年生存割合
/奏効割合/奏効割合/無増悪生存期間/全生存期間

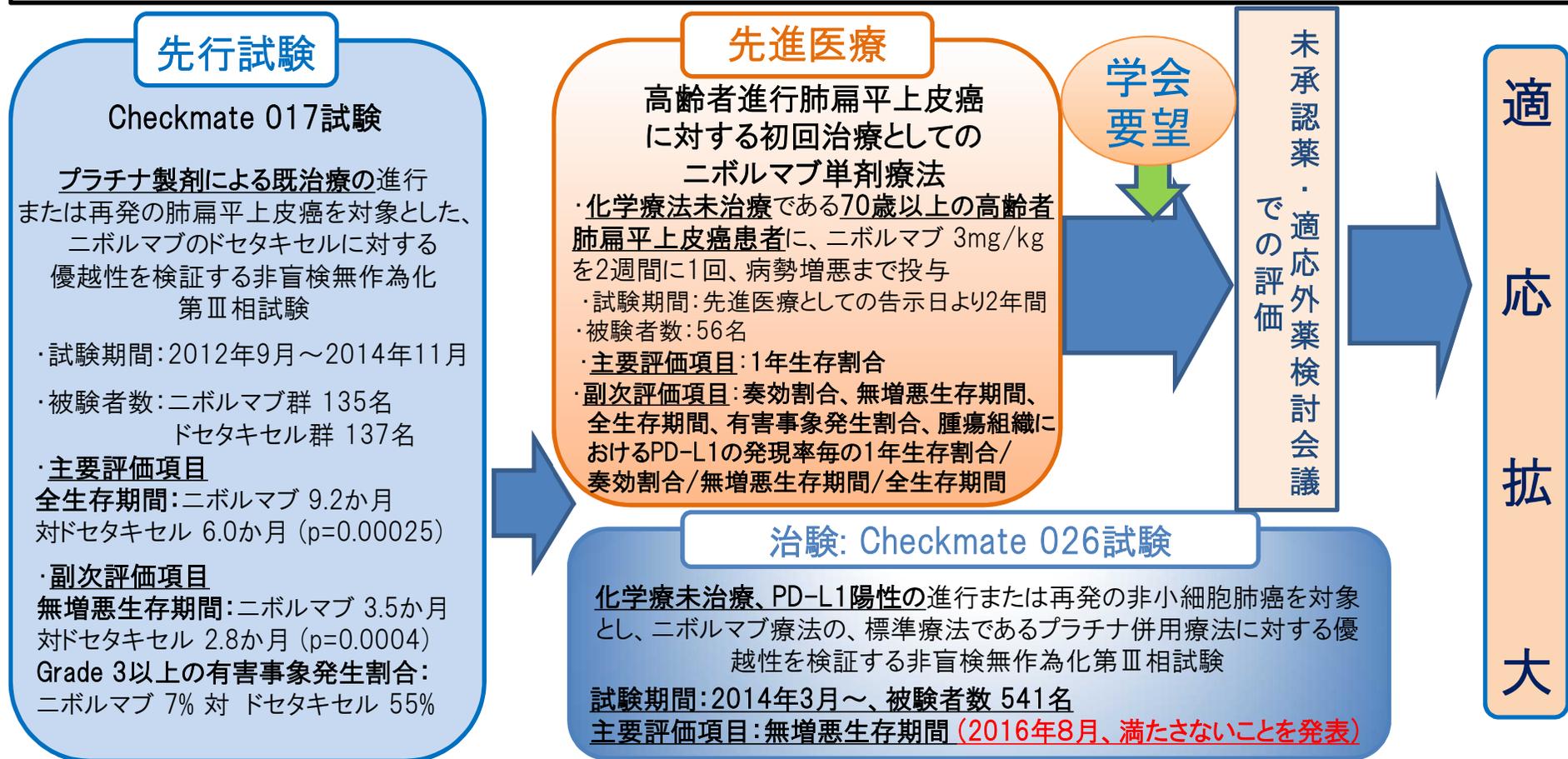
目標症例数：56例

(ニボルマブ療法による期待の1年生存割合 60%、閾値の1年生存割合を43%、二項分布の正規近似法(片側 $\alpha=0.05$)で検出力0.8を満たすには、症例数53が必要である。一定程度の脱落を考慮し、目標症例数を56例とした)

薬事承認申請までのロードマップ（迅速化スキーム）

試験薬（ニボルマブ）（製品名：オプジーボ）

先進医療での適応疾患：化学療法未治療の、切除不能な進行または再発の肺扁平上皮癌



当該先進医療に関する

選択基準：70歳以上、化学療法未治療の肺扁平上皮癌

除外基準：活動性の自己免疫疾患を合併若しくは疑い、間質性肺炎合併

予想される有害事象：Checkmate 017試験と同等で、十分な忍容性を有すると予想する。

先進医療を行う理由：進行中の治験では得られない、高齢者扁平上皮癌に対するニボルマブ単剤の有効性と安全性のデータ、そしてPD-L1陰性患者の有効性データが得られ、PD-L1発現に関わらず高齢者扁平上皮癌患者への初回治療の適応拡大が可能となる。

欧米での現状

米国/欧州の薬事承認：
初回治療としての承認はない。

ガイドライン記載：無

進行中の臨床試験：高齢者に特化した臨床試験はない。

【別添 1】「高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

・九州大学病院

2. 協力医療機関

・なし

3. 予定協力医療機関

・なし

**【別添2】「高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法」
の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）**

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

化学療法未治療の、切除不能な進行または再発の肺扁平上皮癌

効能・効果：

当該治療により、従来の標準治療であるドセタキセル単剤療法よりも有意な生存期間の延長効果のみならず、発熱性好中球減少症といった重篤な有害事象の減少が予想されるため、QOL の改善が強く期待される。

【別添3】「高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

以下の基準すべてを満たす被験者を本試験に登録する。

- 1) 肺扁平上皮癌であることが組織診または細胞診により確認された患者。
- 2) 根治的放射線照射不能な臨床病期Ⅲb期またはⅣ期・術後再発の化学療法未施行例。
※肺扁平上皮癌の治療を目的とした術前もしくは術後補助療法施行後に再発した症例については、術前もしくは術後化学療法が終了してから登録までに6か月以上経過していれば、登録可とする。
- 3) 同意取得日の年齢が70歳以上である。
- 4) Performance status (PS) は ECOG の規準で0から1である。
- 5) RECIST1.1規準による測定可能病変の有無は問わない。
- 6) 登録前14日以内に転移巣に対する姑息的放射線療法(脳転移巣に対するγナイフ治療は7日以内)が施行されていない。
- 7) 他のがん種に対して、胸部放射線療法、化学療法※、いずれの既往もない。なお、他のがん種に対する手術、ホルモン療法は適格とする。
※ 他のがん種に対する術後補助化学療法としての経口抗がん剤治療は、内服終了から5年以上経過している場合は許容する。
- 8) Grade 3以上の上大静脈症候群、心嚢液貯留、胸水、腹水のいずれも有さない。胸水に関しては、抗菌薬、タルク、OK432(これ以外の抗がん剤は不可)の胸腔内注入後、排液を中止して2週間経過した時点で、Grade 3の胸水がみられない場合は登録可能とする。
- 9) 登録前28日以内に全身麻酔を伴う手術が行われていない。
- 10) 登録前14日以内の最新の検査値が、以下のすべてを満たす患者(登録日の2週間前の同一曜日の検査は許容する。
白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$ かつ好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
血小板数: $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
AST、ALT: $\leq 100 \text{ IU/l}$
総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
SpO2 $\geq 90\%$ または PaO2 $\geq 60 \text{ mmHg}$ (室内気)
- 11) 本試験の参加について被験者から文書による同意が得られた症例

以下のいずれかに該当する被験者は本試験への登録は認めない。

- 1) 活動性の自己免疫疾患を合併しているまたはその疑いがある症例。ただし以下の場合は登録可とする。
 - a. 尋常性白斑
 - b. I型糖尿病
 - c. ホルモン補充療法により対処可能な甲状腺機能低下症

- 2) プレドニン換算で10 mg/日の投与が必要か登録前14日以内に免疫抑制剤の使用が必要であった患者。
吸入薬、もしくは局所投与のステロイドを使用している患者や、活動性の自己免疫疾患がなく、副腎皮質ホルモン補充療法としてプレドニン換算で10 mg/日以上を投与されている患者は許容される。
- 3) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん/多発がん。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)や粘膜内癌がん相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない）。
- 4) 全身的治療を有する感染症を有する。
- 5) 登録時に腋窩温で38度以上の発熱を有する。
- 6) がん性髄膜炎を有する。
- 7) 抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体もしくは特異的にT細胞共刺激経路またはチェックポイント経路を標的とする他の抗体もしくは薬剤による治療歴を有する。
- 8) 胸部CT検査で間質性肺炎・肺線維症の所見を有する。
※放射線肺臓炎については、3か月以上の間ステロイド投与なしで臨床的に安定している場合許容される。
- 9) 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している。
- 10) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 11) 有症状の脳転移を有する（ただし、臨床的に安定している脳転移症例は登録可とする）。
- 12) 適切な治療によってもコントロールが不良な糖尿病（インスリンが継続的に使用されていても、コントロールが良好とみなされる場合は適格とする）。
- 13) 継続的な治療を有する重篤な不整脈。
- 14) 不安定狭心症(最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または6か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 15) HBs抗原が陽性またはHBV-DNA検出感度以上である。
- 16) 重篤な過敏症の既往、もしくはニボルマブの成分であるポリソルベート80に対して過敏症の既往がある。
- 17) その他、担当医師が不相当と判断した症例。

【別添4】「高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

1. 主要評価項目

研究分担医師による症例報告書作成と研究事務局による追跡調査を実施する。追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後に主要評価項目である1年生存割合に対する解析を行う。

主要評価項目を1年生存割合とし、歴史対照である JCOG0803/WJOG4307L 試験におけるドセタキセル単剤療法による1年生存割合と比較する。Kaplan-Meier 法で求めた1年生存割合に対し、Greenwood の公式で求めた分散を利用した検定を片側 $\alpha=0.05$ で行う。

2. 副次的評価項目

(奏効割合)

奏効割合推定値、およびその漸近 Wald 信頼区間を求める

(無増悪生存期間(PFS))

無増悪生存期間を対象とした生存関数を、Kaplan-Meier 法で推定する。歴史対照との統計的検定は行わない。

(全生存期間(OS))

全生存期間を対象とした生存関数を、Kaplan-Meier 法で推定する。歴史対照との統計的検定は行わない。

有効性としての腫瘍縮小効果判定の画像検査は、投与開始日を起算日として、開始後6か月間は6週毎(-1週から+1週)に胸腹部 CT および標的病変が存在している部位の画像検査を行い、プロトコル記載の効果判定基準に従って腫瘍縮小効果を評価する。ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。開始後6か月経過後は9週毎(-1週から+1週)に変更する。

骨や脳など胸腹部 CT の撮像範囲に含まれない非標的病変については、症状が出現した場合や新病変が疑われる場合に適宜、頭部 CT、MRI、骨シンチ、PET 検査を実施することとし6週毎(開始後6か月経過後は9週毎)の検査は必須とはしない。

3. 効果判定とエンドポイントの定義

3.1. 効果判定

腫瘍縮小効果判定は「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) 改訂版 version 1.1-日本語訳 JCOG 版- : Revised RECIST guideline (version 1.1)」を用いる。

3.1.1. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を**測定可能病変 (measurable lesion)**とする。

1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変 (非リンパ節病変)

- ① スライス厚5mm以下のCTにて最大径10 mm以上
- ② ①を満たす軟部組織を有する、溶骨性骨転移病変
- ③ 他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、①を満たす嚢胞性病変

2) スライス厚5mm以下のCTにて短径15 mm 以上のリンパ節病変

(短径が10 mm 以上15mm 未満のリンパ節病変は測定不能病変であり、短径が10 mm 未満のリンパ節は病変としない。)

上記以外の全ての病変を**測定不能病変(non-measurable lesion)**とする。ただし以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

- ・骨病変（測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変を除く）
- ・軟膜髄膜病変
- ・腹水・胸水・心嚢水
- ・皮膚や肺のリンパ管症
- ・触知可能だが画像検査法では測定不可能な腹部腫瘤や腹部臓器腫大
- ・嚢胞性病変（上記 1) ①の場合を除く）
- ・放射線治療等の局所治療の既往のある病変

3.1.2. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、径（非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径）の大きい順に5個まで、1臓器*あたり 2個までを選択して**標的病変(target lesion)**とする。その他の病変は全て非標的病変とする。

* 1 臓器：片肺および同側の肺門リンパ節は、これら全体で1臓器とする。その他の所属リンパ節は全体で 1 臓器とする。肺の原発巣と一塊になって境界が不明瞭なリンパ節は、一塊として肺の非リンパ節病変として取り扱う。

3.1.3. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて**非標的病変(non-target lesion)**として病変の部位、検査方法を「症例報告書_治療前」に記録する。同一臓器内の複数の非標的病変は、1病変として記録してよい（例：複数の腫大骨盤リンパ節、多発性肝転移）

3.1.4. 標的病変の評価

Complete Response (CR)	全ての標的病変が腫瘍による二次的変化を含めて消失した場合。 (リンパ節については短径が10mm未満に縮小すること)
Partial Response (PR)	標的病変の径和が治療前の径和に比べ30%以上縮小した場合
Progressive Disease (PD)	標的病変の径和が、それまでに観察された（ベースライン値を含む）最小測定値から20%以上、かつ絶対値が5mm以上増大した場合（再発を含む）。
Stable Disease (SD)	CR,PRに該当する腫瘍縮小やPDに該当する腫瘍増大を認めない場合
Not Evaluable (NE)	何らかの理由で標的病変の観察が行えなかった場合、もしくはCR、PR、PD、SDいずれとも判定できない場合

$$\text{径和の縮小率} = \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100\%$$

$$\text{径和の増大率} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100\%$$

3.1.5. 非標的病変の評価

CR	すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値が基準値上限以下。 リンパ節の短径が 10mm未満。
Non-CR/Non-PD	1 つ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカー値が基準値上限を超える
PD	非標的病変の明らかな増大（再発を含む）

NE	何らかの理由で非標的病変の観察が行えなかった場合、もしくは CR、Non-CR/Non-PD、PD いずれとも判定できない場合
----	---

3.1.6. 新病変出現の有無

RECIST 原著では「新病変の出現」は「標的病変の効果」、「非標的病変の効果」いずれも「PD」となるとされているが次項の総合効果判定の規定と矛盾するため、「新病変の出現」は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」を左右しないこととし、「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。例えば、標的病変の径和の増大割合<20%、非標的病変の増大がない場合、それ以外に新病変が認められた場合、「標的病変効果=SD、非標的病変効果=Non-CR/Non-PD、新病変出現あり」として、次項の表に従い「総合効果=PD」とする。

3.1.7. 総合効果 (Overall Response)

総合効果 (Overall response) は標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから、以下の表に従ってサイクル毎に判定する。ただし、標的病変、非標的病変のいずれかでも NE の場合は総合効果は NE とする。

総合判定	標的病変	非標的病変	新病変の出現
CR	CR	CR	なし
PR	CR	Non-CR/Non-PD	なし
	CR	評価なし	なし
	PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし
SD	SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし
NE	評価の欠損あり	Non-PD	なし
PD	PD	問わない	あり or なし
	問わない	PD	あり or なし
	問わない	問わない	あり

3.1.8. 最良総合効果 (Best Overall Response)

総合効果 (overall response) はCR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とし、全サイクルの総合効果から以下の規準に従って最良総合効果 (Best Overall Response) を判定する。複数の区分の定義に該当する場合は、CR>PR>SD>PD>NE の順に、より良好なものに区分する。

分類	定義
CR : Complete Response	4 週 (28 日) 以上の間隔で連続 2 回以上の総合効果 CR が得られた場合。2 回目の総合効果 CR が確認され最良総合効果 CR が確定した日を「CR 確定日」とする。
PR : Partial Response	4 週 (28 日) 以上の間隔で連続 2 回以上の PR 以上の総合効果 (CR もしくは PR) が得られた場合。2 回目の総合効果 PR が確認され最良総合効果 PR が確定した日を「PR 確定日」とする。
SD : Stable Disease	最良総合効果の CR も PR も得られなかったが、治療開始後 6 週経過後の判定以降まで総合効果が PD ではなく、かつ総合効果が 1 回以上 SD 以上である場合。

PD : Progressive Disease	最良総合効果 CR、PR、SD のいずれにも該当せずに、総合効果が PD となった場合。
NE : Not Evaluable	上記のいずれでもない場合。

3.2. エンドポイントの定義

3.2.1. 1年生存割合 (One-year survival rate)

Kaplan-Meier法を用いて、登録後1年時点での累積生存割合を1年生存割合とする。

3.2.2. 奏効割合 (ORR:Overall Response Rate)

有効性解析対象症例のうち、「3.1.8. 最良総合効果」がCRまたはPRのいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

3.2.3. 全生存期間 (OS:Overall survival)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- ・追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

3.2.4. 無増悪生存期間 (PFS : Progression-free survival)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・「増悪 (progression)」は、「3.1.7. 総合効果」における画像診断に基づくPD（進行）と画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えばPDとなるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従ったPDを優先して増悪とする（この場合にプロトコール治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する）。また、効果判定規準に従えばPDではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
- ・増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする（画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする）。
- ・毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例で、増悪確認前に後治療が行われた場合、後治療開始時点を打ち切りと定義する。
- ・増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- ・二次がん（異時性重複がん）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察され

るまで無増悪生存期間とする。

3.2.5. 有害事象発生割合

臨床所見及び臨床検査の記録を行う。

全治療例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれCTCAE v4.0日本語訳JCOG版による全コース中の最悪のGradeの頻度を求める。

臨床検査：白血球減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少

血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、

アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加、

低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症

血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症

一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労、四肢浮腫

皮膚および皮下組織障害：脱毛症、その他（皮疹）

胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎

代謝および栄養障害：食欲不振

神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー

呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎

感染症および寄生虫症：気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、縦隔感染、胸膜感染、創傷感染、尿路感染

眼症状：ぶどう膜炎、眼痛、霧視

そのほかの事象についてはGrade 3以上の有害事象のみ症例報告書に記載する。

4. 安全性評価項目

4.1. 安全性の評価・判定

4.1.1. 有害事象の定義

本研究における「有害事象」とは、ニボルマブ治療を受けた被験者に生じた全ての好ましくない または意図しない疾病または障害ならびにその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいい、ニボルマブ治療との因果関係の有無は問わない。

プロトコール治療開始前より発現している症状や疾病（登録前検査時に認められた事象を含む）は合併症とし、有害事象としない。ただし、ニボルマブ治療後に合併症が悪化した場合は、有害事象として取扱い、悪化が確認された日を有害事象の発現日とする。

なお、原疾患（腫瘍）の進行については、以下の通り取り扱う。

○腫瘍の進行（測定可能病変／測定不能病変の増大、新病変の出現）は有害事象としない。ただし、有害事象の収集期間内に腫瘍の進行の転帰が死亡に至った場合は、重篤な有害事象として取り扱う（事象名を「一般・全身障害および投与部位の状態その他（疾患進行）」、転帰を「死亡」とする）。

○腫瘍の進行により徴候および症状の悪化が認められた場合は有害事象として取り扱う。

○腫瘍マーカーの上昇は有害事象としない。

臨床検査値（バイタルサイン、体重および12誘導心電図の結果を含む）異常が認められた場合には、以下の項目を参考として当該異常を臨床的に意義のある異常の有無を判断し、臨床的に意義のある異常と判断し

た場合には有害事象と判断する。

- 1) 臨床検査値異常が原因で、ニボルマブ治療が変更（ニボルマブ治療の回数・間隔の変更、延期、中止等）された場合
- 2) 臨床検査値異常を改善するため、薬物の使用、処置または外科的介入が行われた場合
- 3) 臨床症状との関連が認められた場合
- 4) 重篤な有害事象との関連が認められた場合
- 5) 上記1)～4)以外で、研究担当者が有害事象とすべきと判断した場合

4.1.2. 有害事象の記載

有害事象名は、原則としてCTCAE ver4.0に記載のある診断名・疾患名（病名）でCRFに記載する。診断名・疾患名が特定できない場合や研究担当者より診断名・疾患名としないことが妥当と判断された場合には、臨床症状または徴候を有害事象名とする。

- 1) 複数の臨床症状や徴候（臨床検査値異常を含む）が、ある有害事象（疾患）に随伴して現れた場合、原則としてそれらを一つの有害事象としてまとめて記載する。
- 2) 臨床検査値（バイタルサイン、体重および12誘導心電図の結果を含む）については、4.1.1「有害事象の定義」の内容を参考として臨床的に意義のある異常の有無を判断し、臨床的に意義のある異常と判断した場合には有害事象とし取り上げ、CRFに記載する。

4.1.3. 有害事象に関する評価・判定

4.1.3.1. 有害事象の重症度判定

有害事象の重症度は、CTCAE ver 4.0のGrade 分類に従い、発現期間中におけるGrade 推移のうち最悪Gradeを採用する。CTCAE ver 4.0に記載のない有害事象は、CTCAE ver 4.0の該当するカテゴリーの最後に記載されている「その他（具体的に記載）」に分類し、Grade付けする。

重症度	定義
Grade 1	軽症、症状がないまたは軽度の症状がある、臨床所見または検査所見のみ、治療を要さない
Grade 2	中等症、最小限/局所的/非侵襲的治療を要する年齢相応の身の回り以外の日常生活動作*1の制限
Grade 3	重症または医学的に重大であるが直ちに生命を脅かすものではない、入院または入院期間の延長を要する、活動不能/動作不能、身の回りの日常生活動作*2の制限
Grade 4	生命を脅かす、緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

*1 身の回り以外の日常生活動作とは食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理等をさす。

*2 身の回りの日常生活動作とは入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりでない状態をさす。

4.1.3.2. 重篤な有害事象

有害事象の重篤性は、以下に分類される。

- 1) 重篤である
- 2) 重篤でない以下のものを重篤な有害事象とする。
 - ① 死に至るもの

- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの。ただし、予定入院、被験者の希望入院などの社会的・便宜的入院、検査のための入院は除く。
- ④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの
- ⑥ ①～⑤に掲げる症例に準じて重篤であると判断されるもの

有害事象のうち、最新の研究実施計画書および添付文書に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないもの、または既知の有害事象の性質や重症度に関して重要な情報が追加される報告があった場合は、予測できない有害事象とみなす。例えば、研究実施計画書および添付文書に記載されているよりも限定的か、または重症である事象は予測できない有害事象と考える。

4.1.3.3. 重要な有害事象の報告

該当なし

4.1.3.4. 有害事象とニボルマブ治療の因果関係

以下の2段階（否定できる、否定できない）を参考にしてその程度を判定する。

否定できる	当該事象が明らかにニボルマブ治療以外の原因（疾患、環境等）によって引き起こされたと考えられる合理的な理由がある場合、あるいはニボルマブ治療と当該事象発生時期との間に合理的な時間的前後関係が認められない場合、ニボルマブ治療との因果関係が否定された事象については、因果関係否定の判断理由を必要とする。
否定できない	ニボルマブ治療後、当該事象が発現するまでの時間的関連性がみられ、ニボルマブ治療との因果関係が疑われるもの。また、ニボルマブ治療後、時間の経過と共に当該事象が減弱するが、その後の再治療とともに、当該事象が再発または悪化するような場合。

4.1.3.5. プロトコール治療に対してとられた処置

有害事象が発現した場合にプロトコール治療に対して取られた処置は、以下の3つの分類から判定する。

- 1) なし
プロトコール治療を変更しなかった場合（患者が死亡した場合、または有害事象が起こる前に治療が終了した場合を含む）。
- 2) 休止
プロトコール治療をいったん中止し、その後治療を再開した場合。
- 3) 治療中止
プロトコール治療を中止した場合（プロトコール治療期間中に再開することはなかった）。

4.1.3.6. 有害事象の治療のためにとられた処置

有害事象を治療するために被験者に対して取られた処置は、以下の分類から判定する。

- 1) あり
- 2) なし

4.1.3.7. 有害事象の転帰

有害事象の転帰は、以下の5段階で判定する。

転帰	判定基準
回復	有害事象が消失、またはもとの状態まで戻っている。
軽快	有害事象は完全に回復していないものの、ほぼ消失、または、ほぼもとの状態に戻っている。
回復したが後遺症あり	有害事象はもとの状態まで回復したものの、後遺症が残っている。
未回復	有害事象は継続中である。
死亡	有害事象の結果、死亡した。

4.2. 有害事象の対応

4.2.1. 研究実施機関における対応

研究担当者は、プロトコル治療開始後、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた場合は最善の処置・治療を行う。有害事象等の発現のため、本研究の継続が困難と判断した場合は、研究を中止しその後の経過を観察する。なお、研究終了・中止時に重粒子線治療との因果関係が否定できない有害事象が未回復の場合は、回復または軽快するまで可能な限り観察を継続する。ただし、研究担当者がニボルマブ治療の影響は消失しており、被験者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

4.2.2. 重篤な有害事象発生時の当該研究機関の長へ報告

研究責任者は、ニボルマブ治療開始後、プロトコル治療開始日から最終観察時/中止時までには重篤な有害事象を認めた場合は、速やかに研究機関の長に報告する。報告は、各研究機関の標準業務手順書に準じて対応する。さらに、研究責任者は、研究の継続等に関する倫理審査委員会（以下、審査委員会）の意見に基づく研究機関の長の指示による研究計画の変更等に関する指示を受ける。研究機関の長に報告した重篤な有害事象については、同時に他の研究機関の研究責任者、研究代表者、研究事務局（重篤な有害事象発生時の報告先）にも報告する。

4.2.3. 厚生労働大臣等への報告

- 1) 重篤な有害事象の厚生労働大臣等への報告 研究責任者は、重篤な有害事象のうち下記に示す事象については、所定の期限内に地方厚生（支）局長および厚生労働大臣に報告する。

- 発生を知った日から7日以内
「死に至るもの」または「生命を脅かすもの」
- 発生を知った日から15日以内
「死に至るもの」または「生命を脅かすもの」以外の予測できない重篤な有害事象

2) 健康危険情報の報告

研究代表者は、国内外を問わず、当該先進医療に係る国民の生命、健康の安全に直接係わる危険情報（以下、「健康危険情報」という）の収集に努め、それに該当する情報を把握した場合、所定の書式を用いて速やかに研究機関の長に報告し、地方厚生（支）局長および厚生労働大臣に、所定の書式により報告する。ただし、重篤な有害事象症例として7日又は15日報告を行った情報は除外する。

また、研究実施計画書および同意説明文書の改訂の要否について検討し、必要と判断した場合は改訂を行う。

【緊急連絡先】

一般社団法人 九州臨床研究支援センター (CReS九州)

TEL 092-631-2920 FAX 092-631-2929

E-mail:info1@cres-kyushu.or.jp

なお、一般社団法人 九州臨床研究支援センター (CReS 九州) では重篤な有害事象報告を受領した際は、ただちに研究事務局に報告する。また、72 時間以内に小野薬品工業株式会社に報告する。

4.2.4. 効果安全性評価委員会への報告

研究代表者は、報告された重篤な有害事象が、死亡もしくは予測できない有害事象及び不具合に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知り得てから 15 日以内に効果・安全性評価委員会に文書で報告し、同時に該当有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性について審査を依頼する。

【別添5】「高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療として告示後から3年間（登録期間2年、追跡期間1年）

予定症例数：56例

既に実績のある症例数：0例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

既治療進行扁平上皮癌症例を対象とした Checkmate017 試験でのニボルマブ単剤療法群は、ドセタキセル単剤療法群に比し、無増悪生存期間、全生存期間において、それぞれ3.5ヶ月対2.8ヶ月、9.2ヶ月対6ヶ月と有意な延長を示し、奏効割合は20%であった。35名の扁平上皮癌患者を対象とした、ニボルマブ単剤療法による本邦での第2相試験（ONO-4538-05）も2015年の米国臨床腫瘍学会で報告された。奏効割合20%、G3以上の有害事象発生割合5.7%であり、Checkmate017試験で認められたニボルマブによる効果が、日本人を対象としても再現される可能性が強く示唆された。

標準療法である初回治療としてのドセタキセル単剤療法による、JCOG0803/WJOG4307Lにおける肺扁平上皮癌高齢者（70歳以上）の1年生存割合、無増悪生存期間、生存期間中央値はそれぞれ43.3%、3.9カ月、10.4カ月であった。

以上の背景から、閾値としての1年生存割合を43%、本試験での1年生存割合は60%を期待し、登録期間は2年、追跡期間は1年とする。二項分布の正規近似（片側 $\alpha=0.05$ ）で検出力0.8を満たすには症例数53が必要である。一定程度の脱落を考慮し、目標症例数を56と設定した。56例の集積に必要な登録期間は、2年必要と推定した。また、副次評価項目としてPFS、OSについて測定するため、必要な追跡期間を最終例登録後1年間と設定した。

【別添6】「高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

1. 登録

1.1. 登録の手順

「研究対象者登録」にはユーザーIDおよびパスワードが必要である為、担当医師及び研究協力者は被験者登録前に個別のユーザーIDおよびパスワードを入手する。

登録はメンテナンス時を除き、24時間受付可能である。下記の手順で登録を行う。

- 1) 患者から文書による同意を取得し、本試験への適格性を確認する。
- 2) 担当医師または研究協力者は、適格規準をすべて満たし、除外規準に該当しないことを確認しEDCシステム（Viedoc 4）にアクセスの上、Viedoc4により症例登録を行う。
- 3) Viedoc4の指示に従い必要な情報を入力し、適格性が確認されたら、症例登録番号が付与される。
- 4) 症例登録番号の表示をもって登録完了とする。
- 5) 担当医師はプロトコル治療を開始する。

■ 研究対象者登録

Viedoc™4

URL : <https://v4jp.viedoc.net/>

24時間登録可能（保守・点検を除く）

■ 研究対象者登録およびViedoc4に関する問い合わせ先

登録・データセンター：

一般社団法人九州臨床研究支援センター（CREs 九州）

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-631-2920 FAX: 092-631-2929

E-mail: infol@cre-s-kyushu.or.jp

受付時間：平日 9:00～17:00（土、日、祝日及び12/29～1/3を除く）

■ 患者選択規準、登録に関する問い合わせ先

研究事務局：田中 謙太郎

九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座

九州大学病院呼吸器科

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-642-5378 FAX: 092-642-5390

E-mail: tanaka-k@med.kyushu-u.ac.jp

1.2. 登録に際しての注意事項

- 1) 登録は、1.1.の「研究対象者登録」のURLへアクセスして行う。
- 2) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 3) Web登録での症例登録情報の入力ที่ไม่十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。すべて満たされた場合に、PC上でただちに症例登録番号が発行され、登録完了となる。

- 4) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（症例登録番号）を採用する。
- 5) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかに登録・データセンターに連絡すること。

2. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療及び治療変更は本章の記述に従って行う。プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医師の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は「プロトコール逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる(13.3.1. プロトコール逸脱・違反参照)。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

2.1. プロトコール治療

登録後 7 日以内にプロトコール治療を開始する。

何らかの理由で開始が 8 日以降になった場合はその理由を症例報告書 (CRF) にて報告すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として症例報告書 (CRF) にて詳細を報告する。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医師の判断による。

使用薬剤

- ・ニボルマブ：オプジーボ点滴静注 100mg

2.1.1. 治療計画

登録後 7 日以内にプロトコール治療を開始する。ニボルマブ 1 回 3 mg/kg を Day 1 に点滴静注する。14 日間を 1 コースとして、「2.4. プロトコール治療完了・中止規準」に該当するまで継続する。治療日数に上限は設けない。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ニボルマブ	3 mg/kg	div	14 日間毎

2 コース目以降のコース開始規準

次コースの開始日投与前もしくは投与前日に、以下表 2.1.2. a の規準をすべて満たすことを確認後にコース治療を開始する。規準を 1 項目でも満たしていない場合は、コース開始を 1 日単位で延期する。延期された場合は、開始日をそのコースの Day 1 とし、以降のスケジュールはこれに従う。なお開始予定日が前コース Day 1 から Day 29 以内に規準を満たさない場合は、プロトコール治療を中止する。ただし、土日祝日による遅延は許容する。

2.1.2. プロトコール治療開始規準

表 2.1.2a ニボルマブ コース開始規準

PS	0-2
体温 (腋窩温を用いる)	$\leq 38^{\circ}$
AST	≤ 100 IU/L
ALT	≤ 100 IU/L

総ビリルビン	≤ 2.0 mg/dL
経皮的動脈血酸素飽和度	≥ SpO ₂ 90%
ぶどう膜炎、眼痛または霧視	≤ Grade 1 または Grade 2 でも全身治療を必要としない。
肺臓炎	Grade 0※
その他有害事象（血液毒性、症状を伴わない臨床検査値異常は除く）	≤ Grade 2
その他	上記以外の有害事象により担当医師が必要と判断した場合、延期は可能（理由を CRF に入力する）

※放射線肺臓炎を有する場合は Grade 1 での開始を許容する。

眼症状の Grades (CTCAE v4.0-JCOG から抜粋)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ぶどう膜炎	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ	前部ぶどう膜炎; 内科的治療を要する	後部または 全ぶどう膜炎	罹患眼の失明 (0.1 以下)
眼痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛; 身の回りの日常生活動作の制限	—
霧視	治療を要さない	症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	—

2.2. 安全性評価の実施

・高齢者に対する初回治療としてのニボルマブの安全性を担保するため、試験開始後 6 名の患者が登録されるまでは、下に記された臨床研究中核病院 3 施設のみで本試験を実施する。6 名の患者が登録された段階で、登録を一旦中止する。6 名のうち、安全性解析対象集団とならない患者が存在した場合には、同集団が 6 名となるまで登録を行う。

・安全性解析対象集団 6 名の治療開始日から 4 週間 (Day 28) までの CRF を回収し、モニターによる on site モニタリングを実施の上、モニタリング報告書を作成する。

・効果・安全性評価委員会がプロトコル治療の安全な継続が可能か判断する。忍容性に問題がある場合には、必要な対策を講じるよう研究代表者・研究事務局に指示する。

・審議結果を先進医療技術審査部会へ報告し、部会において本先進医療の継続の可否を評価する。

・試験継続と判断されれば、臨床研究中核病院以外での協力医療機関における症例登録も開始する。

安全性評価期間において本試験に参加する臨床研究中核病院

九州大学病院、国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院

2.3. 安全性評価期間中の評価項目

ニボルマブ投与開始日 (Day 1) から 28 日後まで下記の評価を継続する。下に示す安全性評価項目の頻度及び検査内容は最低限のものである。担当医師により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。試験登録前の患者の評価は「3.1. 登録前評価項目」に則り実施する。

2.3.1. 週1回評価する安全性評価項目

1) 全身状態

バイタルサイン(VS)： 血圧、脈拍、体温

SpO₂ ※SpO₂が92%未満の場合には、動脈血酸素分圧(PaO₂)を測定する

2) 自他覚所見 (CTCAE v4.0-JCOGで記載)

- ・血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- ・一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労、四肢浮腫
- ・皮膚および皮下組織障害：脱毛症、その他（皮疹）
- ・胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
- ・代謝および栄養障害：食欲不振
- ・神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
- ・呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
- ・感染症および寄生虫症：気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、縦隔感染、胸膜感染、創傷感染、尿路感染
- ・眼症状：ぶどう膜炎・眼痛・霧視

3) 体重

4) PS (期間の最良のPS)

5) 臨床検査：検査値については、JCOG共用規準範囲（2014年12月20日更新）を用いて記載すること。

- ・血液検査（白血球数・好中球・ヘモグロビン・血小板・赤血球数）
- 生化学検査（総蛋白・アルブミン・ALP・LDH・AST・ALT・BUN・Cre・T-Bil・Na・K・Cl・Ca（必要時には補正Ca※）・Glu・CRP、
- ※補正Ca＝血清カルシウム値＋4 - アルブミン値（アルブミン値が 4.0 g/dl未満である場合に算出すること）

6) 画像検査

- ・胸部単純X線写真（正面）

2.3.2. 必要に応じて実施する安全性評価項目

1) 臨床検査

- ・KL-6：呼吸困難が認められた場合
- ・TSH、free T4：甲状腺機能異常が疑われた場合
- ・12誘導心電図：不整脈等が疑われた場合

2) 画像検査

- ・胸腹部CT：呼吸困難が認められた場合及び増悪が疑われた場合
- ・頭部CT/MRI：増悪が疑われた場合
- ・骨シンチ(PET可)：増悪が疑われた場合

安全性評価時のスケジュールカレンダー

		治療前	ニボルマブ点滴				治療中止時(7)	治療中止後
			1 コース		2 コース			
			Day1 (-1/0)	Day8 (-1/1)	Day1 (-1/0)	Day8 (-1/1)		
一般診察	患者特性	○ ¹⁴						
	全身状態 VS (血圧・脈拍・体温)	○ ⁷	○	○	○	○	○	
	自他覚所見	○ ⁷	○	○	○	○	○	
	身長	○ ¹⁴						
	体重	○ ¹⁴	○		○			
	PS	○ ¹⁴	○	○	○	○	○	
	SpO ₂	○ ⁷	○	○	○	○	○	
臨床検査	血液検査	○ ¹⁴	○	○	○	○	○	
	生化学検査	○ ¹⁴	○	○	○	○	○	
	KL-6	○ ²⁸			◆		◆	
	TSH、 free-T4	○ ²⁸			◆		◆	
	12誘導心電図	○ ²⁸			◆		◆	
画像検査	胸部単純 X 線写真	○ ¹⁴	○	○	○	○	◆	
	胸腹部 CT※1	○ ²⁸			◆		◆	▼
	頭部 CT/MRI※1	○ ²⁸			◆		◆	◆
	骨シンチ(PET 可)	○ ²⁸			◆		◆	◆

14日間を1コースとする。

3コース目以降の治療継続時は、「3.2. 治療期間中の検査と評価」に則り実施する。

○⁷：登録前7日以内に実施 ○¹⁴：登録前14日以内に実施 ○²⁸：登録前28日以内に実施

○：実施 ◆：必要に応じて担当医師の判断により実施する（増悪が疑われた時等）

▼：増悪以外の理由でプロトコール治療が中止となった場合は、増悪もしくは死亡が確認されるまで治療開始後6か月間は6週毎、6か月経過後は9週毎に実施する。

Day 1 (-1/0)：()内は許容範囲を示し、Day 0からDay 1での実施を許容。

Day 8 (-1/1)：()内は許容範囲を示し、Day 7からDay 9での実施を許容。

実施日が土日祝日に当たる場合には、規定日の前日もしくは翌日での測定を許容。

※1：原則造影での撮影とするが（スライス厚 5mm以下）、造影剤アレルギーや腎障害などで造影剤が使用できない場合には単純MRIもしくは単純CTを許容する。

2.4. プロトコール治療完了・中止規準

2.4.1. プロトコール治療完了の定義

本試験ではプロトコール中止規準に該当するまでプロトコール治療を継続するため、プロトコール治療完了の定義は設けない。下記に記すプロトコール治療中止規準のみ規定する。

2.4.2. プロトコール治療中止規準

以下の規準に該当した場合、担当医師はプロトコール治療を中止する。

1. プロトコール治療が無効と判断されたとき

RECIST1.1に基づき、初めてPDが確認された後も、以下の規準を満たす場合は治療を継続できる。

1. 臨床効果が得られ、急速な疾患進行は見られないと担当医師が判断した場合
2. 毒性が認容可能である場合
3. 全身状態が安定している場合
4. 疾患進行による重篤な合併症を予防する場合に必要な緊急介入が、進行後の投与継続によって遅延されないと考えられる場合。

この場合は、PDを確認してからも規定の間隔で(6週間±1週間毎、登録後12か月以降は12週±2週間毎)追跡の画像検査を行う事。

2. プロトコール治療が継続できない場合

- ・ Grade 4の有害事象が認められた場合
 - ・ 投与再開期間内 (Day 29以内)にGrade 1に改善しない、または全身療法を必要とするGrade 2のぶどう膜炎、眼痛または霧視
 - ・ 前コースDay 1からDay 29以内にコース開始規準を満たさない場合。開始規準を満たしてもDay 29以降の投与は不可とする。ただし、土日祝日による遅延は許容する。
 - ・ Grade 3以上の内分泌障害。ただし、ホルモン補充療法のみにより適切に管理されている場合は中止を必要としない。
 - ・ 胸部CT検査で明らかな肺臓炎が認められた場合 (放射線肺臓炎以外ではGrade 1以上、放射線肺臓炎※はGrade 2以上)が出現した場合
- ※ プロトコール治療開始前に胸部への緩和的放射線治療が行われ、それによる放射線肺臓炎が出現した場合、Grade 1であれば治療継続可、Grade 2以上で中止。
- ・ 担当医師または施設代表医師が安全性を考慮し、プロトコール治療を継続できないと判断した場合

3. 患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

- 1) 有害事象との関連が否定できない理由により中止を希望した場合
- 2) 有害事象との関連のない理由により中止を希望した場合
- 3) 同意を撤回した場合 (患者が本試験の意義を否定した場合)

4. プロトコール治療中に死亡した場合

5. 登録後、不適格が判明しプロトコール治療続行が患者の不利益になると判断された場合
6. プロトコール治療期間中の何らかの事情による転院
7. その他、担当医師が中止と認めた場合

プロトコール治療中止日は、2.4.2.4の場合死亡日、登録後不適格が判明した場合は担当医師が不適格と判断した日、それ以外の場合は担当医師がプロトコール治療中止と判断した日とする。

2.5. プロトコール治療減量規準

ニボルマブの減量は行わず、開始規準に抵触する場合は次コース開始日まで投与を延期する。開始予定日が前コース Day 1 から Day 29 以内に規準を満たさない場合は、プロトコール治療を中止する。ただし、土日祝日による遅延は許容する。

3. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

3.1. 登録前評価項目

1) 患者特性（下記参照）（登録前 14日以内）

患者について以下の内容を登録前 14日以内に調査・確認する。

- ① 性別
- ② 同意取得時年齢（生年月）
- ③ 身長
- ④ 体重
- ⑤ 病理診断名
- ⑥ 確定診断の方法
- ⑦ 前治療の有無（内容、最終治療日）
- ⑧ TNM分類及び病期（登録時）
- ⑨ 薬剤アレルギーの有無と薬剤名
- ⑩ 喫煙歴の有無
- ⑪ 既往歴・合併症等本試験評価に影響を与える可能性があるとして担当医が判断したもの

2) 自他覚所見（CTCAE v4.0-JCOGで記載）（登録前 7日以内）

- ・血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- ・一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労、四肢浮腫
- ・皮膚および皮下組織障害：脱毛症、その他（皮疹）
- ・胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
- ・代謝および栄養障害：食欲不振
- ・神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
- ・呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
- ・感染症および寄生虫症：気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、縦隔感染、胸膜感染、創傷感染、尿路感染
- ・眼症状：ぶどう膜炎、眼痛、霧視

3) 全身状態（登録前 7日以内）

バイタルサイン(VS)： 血圧、脈拍、体温

SpO₂ ※SpO₂が 92%未満の場合には、動脈血酸素分圧(PaO₂)を測定する

4) PS（登録前 14日以内）

5) 臨床検査：検査値については、JCOG共用規準範囲（2014年12月20日更新）を用いて記載すること。

- ・血液、生化学検査（登録前 14日以内）
 - 血液検査（白血球数・好中球数・ヘモグロビン・血小板数・赤血球数）
 - 生化学検査（総蛋白・アルブミン・ALP・LDH・AST・ALT・BUN・Cre・T-Bil・Na・K・Cl・Ca（必要時には補正Ca※）・Glu・CRP）

※補正Ca=血清カルシウム値+4 - アルブミン値 (アルブミン値が 4.0 g/dl未満である場合に算出すること)

- ・血清マーカー (KL-6)、内分泌検査 (TSH, free-T4) (登録前28日以内)
- ・12誘導心電図 (登録前 28日以内)

6) 画像検査

- ・胸部単純X線写真 (正面) (登録前 14日以内)
- ・胸腹部CT (原則造影とする) (登録前 28日以内)

- ・頭部CTまたはMRI (原則造影とする) : 脳転移が効果判定における標的病変となる場合には頭部CTまたはMRIによる評価を必須とする。 (登録前 28日以内)
- ・骨シンチ (PET検査を施行した場合、骨シンチは不要) (登録前 28日以内)

3.2. 治療期間中の検査と評価

ニボルマブ開始日を Day 1 とし以後 14 日間を 1 コースとして考える (Day 15 は 2 コース目の Day 1 と考える)。ニボルマブ投与開始日(Day 1)から最終投与 30 日後まで下記の評価を継続する。下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医師により、これより密な頻度で検査を行うことや、これ以外の項目を検査すること (例: 検尿)を禁じるものではなく、担当医師の適切な判断の下に必要な検査を実施する。

3.2.1. 1 コース目に週 1 回評価する安全性評価項目 (Day 1, Day 8)

1) 全身状態

バイタルサイン(VS) : 血圧、脈拍、体温

SpO₂ ※SpO₂ が 92%未満の場合には、動脈血酸素分圧(PaO₂)を測定する

2) 自他覚所見 (CTCAE v4.0-JCOG で記載)

- ・血液およびリンパ系障害 : 発熱性好中球減少症
- ・一般・全身障害および投与部位の状態 : 発熱、疲労、四肢浮腫
- ・皮膚および皮下組織障害 : 脱毛症、その他 (皮疹)
- ・胃腸障害 : 下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
- ・代謝および栄養障害 : 食欲不振
- ・神経系障害 : 末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
- ・呼吸器、胸郭および縦隔障害 : 肺臓炎
- ・感染症および寄生虫症 : 気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、縦隔感染、胸膜感染、創傷感染、尿路感染
- ・眼症状 : ぶどう膜炎、眼痛、霧視

3) PS (期間の最良の PS)

4) 臨床検査

- ・血液検査 (白血球数・好中球数・ヘモグロビン・血小板数・赤血球数)
- ・生化学検査 (総蛋白・アルブミン・ALP・LDH・AST・ALT・BUN・Cre・T-Bil・Na・K・Cl・Ca (必要時には補正 Ca※)・Glu・CRP)

※補正 Ca=血清カルシウム値+4 - アルブミン値 (アルブミン値が 4.0 g/dl 未満である場合に算出すること)

5) 画像検査

- ・胸部単純X線写真(正面)

3.2.2. 2コース目以後、コース毎に評価する安全性評価項目 (Day 1)

1) 全身状態

バイタルサイン(VS)： 血圧、脈拍、体温

SpO₂ ※SpO₂が92%未満の場合には、動脈血酸素分圧(PaO₂)を測定する

2) 自他覚所見 (CTCAE v4.0-JCOGで記載)

- ・血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- ・一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労、四肢浮腫
- ・皮膚および皮下組織障害：脱毛症、その他(皮疹)
- ・胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
- ・代謝および栄養障害：食欲不振
- ・神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
- ・呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
- ・感染症および寄生虫症：気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、縦隔感染、胸膜感染、創傷感染、尿路感染
- ・眼症状：ぶどう膜炎、眼痛、霧視

3) PS (期間の最良のPS)

4) 臨床検査

- ・血液検査(白血球数・好中球数・ヘモグロビン・血小板数・赤血球数)
 - ・生化学検査(総蛋白・アルブミン・ALP・LDH・AST・ALT・BUN・Cre・T-Bil・Na・K・Cl・Ca(必要時には補正Ca※)・Glu・CRP)
- ※補正Ca=血清カルシウム値+4 - アルブミン値(アルブミン値が4.0 g/dl未満である場合に算出すること)

評価実施日については、後述のスケジュールカレンダーに記載の通り一定の前後を許容する。実施日が土日祝日に当たる場合には、その前日もしくは翌日での測定を許容する。

3.2.3. 2コース目以後、2コース毎に評価する安全性評価項目

1) 画像検査

- ・胸部単純X線写真(正面)

3.2.4. 必要に応じて実施する安全性評価項目

1) 臨床検査

- ・KL-6：呼吸困難が認められた場合
- ・TSH、free-T4：甲状腺機能異常が疑われた場合
- ・12誘導心電図：不整脈等が疑われた場合

2) 画像検査

- ・胸腹部CT：呼吸困難が認められた場合及び増悪が疑われた場合
- ・頭部CT/MRI：増悪が疑われた場合
- ・骨シンチ(PET可)：増悪が疑われた場合

3.2.5. 有効性評価項目

腫瘍縮小効果判定のための画像検査は、投与開始日を起算日として、開始後6か月間は6週毎（-1週から+1週）に胸腹部CTおよび標的病変（7-1. 有効性及び安全性の評価「3.1.2. 標的病変の選択とベースライン記録」参照）が存在している部位の画像検査を行い、7-1. 有効性及び安全性の評価「3.1.効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。治療開始後6か月経過後は9週毎（-1週から+1週）に変更する。

骨や脳など胸腹部CTの撮像範囲に含まれない非標的病変については、症状が出現した場合や新病変が疑われる場合に適宜、頭部CT、MRI、骨シンチ、PET検査を実施することとし6週毎（開始後6か月経過後は9週毎）の検査は必須とはしない。

3.3. 治療終了後の検査と評価項目

プロトコール治療中止後は全例に対して、プロトコール治療中止後7日以内に全身状態、自他覚所見、PS、血液検査、血液生化学、SpO₂を評価する。また後治療の内容、死亡日または最終生存確認日、死亡例では死因を調査する。

原病の増悪以外の理由でプロトコール治療を中止した患者は、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。ただし、患者の希望・利益を優先する場合はこの限りではない。その際は理由を症例報告書（CRF）にて報告すること。プロトコール治療中止時点で7-1. 有効性及び安全性の評価「3.1.8. 最良総合効果」がSDの場合は、「奏効割合」算出のための腫瘍縮小効果の評価を、7-1. 有効性及び安全性の評価「3.1.8. 最良総合効果」がCR/PR/PDのいずれかとなるか、あるいは後治療開始まで継続する。プロトコール治療中止時点で7-1. 有効性及び安全性の評価「3.1.8. 最良総合効果」がCR、PR、PDの場合は、それ以後の腫瘍縮小効果の評価は不要である（「腫瘍縮小効果報告」の提出は不要であるが、追跡調査用紙に増悪の有無を記載する）。

プロトコール治療完了後の治療、および終了後の増悪や再発確認後の治療は規定しない。

3.4. スタディカレンダー

		治療前	ニボルマブ点滴					継続中※1	治療中止時(7)	治療中止後
			1 コース		2 コース		3 コース			
			Day 1 (-1/0)	Day 8 (-1/1)	Day 1 (-1/0)	Day 8 (-1/1)	Day 1 (-1/0)			
一般診察	患者特性	○ ¹⁴								
	自他覚所見	○ ⁷	○	○	○		○	●	○	
	全身状態 VS (血圧・脈拍・ 体温)	○ ⁷	○	○	○		○	●	○	
	身長	○ ¹⁴								
	体重	○ ¹⁴						◆		
	PS	○ ¹⁴	○	○	○		○	●	○	
	SpO ₂	○ ⁷ *	○	○	○		○	●	○	
臨床検査	血液検査	○ ¹⁴	○	○	○		○	●	○	
	生化学検査	○ ¹⁴	○	○	○		○	●	○	
	KL-6	○ ²⁸						◆	◆	
	TSH、 free-T4	○ ²⁸						◆	◆	
	12 誘導心電図	○ ²⁸						◆	◆	
画像検査	胸部単純 X 線写真	○ ¹⁴	○	○	○			■	◆	
	胸腹部 CT※2	○ ²⁸			◎			◎	◆	▼
	頭部 CT/MRI※2	○ ²⁸			◆			◆	◆	◆
	骨シンチ(PET 可)	○ ²⁸			◆			◆	◆	◆

14 日間を 1 コースとする。

○⁷ : 登録前 7 日以内に実施、○¹⁴ : 登録前 14 日以内に実施、○²⁸ : 登録前 28 日以内に実施、

○ : 実施、● : コース毎に実施、■ : 2 コース毎に実施、

◎ : 効果判定の画像検査 : 治療開始後 6 か月間は 6 週毎に、6 か月経過後は 9 週毎に、いずれも -1 週から +1 週に実施する。

◆ : 必要に応じて実施する (増悪が疑われた時等)。

▼ : 増悪以外の理由でプロトコル治療が中止となった場合は、増悪もしくは死亡が確認されるまで治療開始後 6 か月間は 6 週毎、6 か月経過後は 9 週毎に実施する。

継続中※1 : コース毎実施項目の施行(許容)日は、3 コース目の記載に則る。

Day 1 (-1/0) : 0 内は許容範囲を示し、Day 0 から Day 1 での実施を許容。

Day 1 (-1/1) : 0 内は許容範囲を示し、Day 0 から Day 2 での実施を許容。

Day 8 (-1/1) : 0 内は許容範囲を示し、Day 7 から Day 9 での実施を許容。

治療中止時 (7) : 0 内は許容範囲を示し、治療中止日から 7 日後までの実施を許容。

実施日が土日祝日に当たる場合には、その前日もしくは翌日での測定を許容。

※2 : 原則造影での撮影とするが (スライス厚 5 mm 以下)、造影剤アレルギー腎障害などで造影剤が使用できない場合には単純 MRI もしくは単純 CT を許容する。

3.5. バイオマーカーの測定

ニボルマブによる治療開始前に採取された腫瘍組織検体にてPD-L1の測定を行い、主要評価項目である1年生存率、副次的評価項目である奏効割合との関連を調べる。腫瘍組織検体の提出は必須ではないが、可能な限り行う。

3.5.1. 検体の種類・処理・保管方法

検体は株式会社SRLが回収する。腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋組織検体を用い、4-5 μ mに薄切したコーティングスライドを4枚提出する。4枚を作成できないときは、最低3枚を提出するが、2枚以下であれば提出しない。なお、細胞診検体によるセルブロックの提出は許容されない。

薄切後の検体保管は冷暗所（2～8 $^{\circ}$ C）とし、薄切作製後、1か月以内に提出する。

3.5.2. 測定方法および項目

免疫染色法：PD-L1の発現状況について、適切な抗PD-L1抗体によるIHC法（DAKO社）を用いて決定する。100個以上の評価可能ながん細胞のうちの細胞膜部位の染色が認められた細胞の比率を株式会社SRLの様式の報告書にて事務局に報告する。本試験においては1%以上のがん細胞において細胞膜部位の染色が認められた場合にPD-L1陽性と判定する。その他、5%、10%とカットオフ値を設定して陽性、陰性の判定を行う。

3.5.3. 検体送付の手順

検体は以下の手順にしたがって株式会社SRLへ提出する（研究事務局は介さない）。試験登録後90日以内に提出の手続きを行う。

参加申し込みを受けた後、株式会社SRLにより参加施設には検体保管容器などの資材（1検体あたり、専用依頼書、スライドケース（2枚収納可）を2個、コーティングスライド4枚）が納品される（検体提出は、各施設に資材納品後となることに注意。資材納品時に、検体の受け渡し方法について、株式会社SRLの各参加施設担当者と打ち合わせる。）。検体は研究事務局（業務はCReS九州に代行）より付与される症例登録番号により連結可能匿名化され、症例登録番号を専用依頼書と検体保管容器のラベルに記載し、株式会社SRLの担当者がこの専用依頼書と検体保管容器を回収する。

専用依頼書に記載する番号の記載例

LOGIK1606（試験名）-0XX（登録・データセンターより付与される症例登録番号）

【別添7】「高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症： ・ 高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法 ・ 化学療法未治療の切除不能な、進行または再発の肺扁平上皮癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (内科、呼吸器(内)科、腫瘍内科のうち何れか)・不要
●資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医・指導医・暫定指導医、日本呼吸器学会呼吸器専門医・指導医の何れか)・不要
●当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5)年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input type="checkbox"/>
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上・ <input type="checkbox"/> 〔それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input type="checkbox"/>]
その他(上記以外の要件)	ニボルマブの使用経験が1年以上あること。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (内科、呼吸器(内)科、腫瘍内科)・不要
●実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：3名以上
●他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師、放射線技師)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (150 床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (10 対 1 看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> ()・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査(24時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input type="checkbox"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：少なくとも3か月に1回は開催される。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上・ <input type="checkbox"/>
その他(上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	なし

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
●その他（上記以外の要件）	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。