

第57回先進医療会議(平成29年10月5日)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	総評	その他 (事務的対応等)
117	既治療の進行・再発 非小細胞肺癌に対する ニボルマブ+ドセタキセル 併用療法	既治療の進行・再発 非小細胞肺癌	・オブジーボ点滴静注 (小野薬品工業株式会社) ・タキソテル点滴静注 (サノフィ株式会社)	横浜立市民病院	186万7千円 (1サイクル投与時。 薬剤費用185万4千円 は企業負担のため、 患者負担は 1万3千円)	26万円	11万8千円	適	別紙資料1

※1 医療機関は患者に自己負担額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】

- 先進医療A
  - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
  - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
    - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
    - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
  - 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
  - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

## 先進医療B評価用紙(第2号)

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	既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ+ドセタキセル併用療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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; border-radius: 10px; padding: 5px; margin: 5px 0;">費用対効果は検討されるべきである。</div> <input type="radio"/> 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="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 既治療進行・再発非小細胞肺癌に対する標準治療であるニボルマブ単剤投与に対し、ニボルマブ+ドセタキセル併用療法の臨床的有用性(殺細胞性抗がん剤による上乗せ効果)をランダム化比較にて評価する臨床試験であり、その有用性が確認できれば有益と思われる。 日本肺癌学会「肺癌診療ガイドライン 2016年版」による「IV期非小細胞肺癌の2次治療」では、EGFR、ALK、ROS1といったドライバー遺伝子変異を有する場合、1次治療で分子標的薬(チロシンキナーゼ阻害薬:TKI)が未使用の場合の2次治療では、ニボルマブよりも高い推奨グレードにてTKI治療が推奨されている。本試験ではドライバー遺伝子変異を有する患者に対する分子標的薬の位置付けが当初明確にされていなかったが、「ドライバー遺伝子変異陽性の場合、ガイドラインで推奨されるTKI治療が先行されていること(遺伝子変異ごとに、それぞれ1次または2次治療まで、具体的に推奨されるTKI治療が終了していること)」という一文を試験実施計画書の適格規準に記載することとなり適とした。

「既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ＋ドセタキセル併用療法（整理番号 B078）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

横浜市立市民病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

### 1. 先進医療の概要

先進医療の名称：既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ＋ドセタキセル併用療法
適応症：既治療の進行・再発非小細胞肺癌
内容： (先進性) わが国における 2012 年の年間肺癌死亡数は 71500 人とされている。非小細胞肺癌は全肺癌の 80-85%を占め、多くの症例が発見時には遠隔転移を有するもしくは根治的放射線照射不能の進行例であり、このような症例では薬物療法が治療の中心である。 現在のプラチナ製剤を含む治療後の既治療の進行・再発非小細胞肺癌例に対する標準治療はニボルマブ単剤であり、生存期間中央値は約 1 年といわれている。 従来の標準治療であるニボルマブ単剤にドセタキセルを加えることで、免疫チェックポイント阻害薬に化学療法の上乗せ効果が期待できる可能性があり、当該治療が対象疾患のさらなる全生存期間を延長させることを期待し、当試験を考案した。  (概要) 試験方法は以下の通りである。 ① 既治療の進行・再発と診断された非小細胞肺癌症例に対して文書同意を得た後、本研究に登録する。 ② データセンターで、標準治療（A 群：ニボルマブ単剤療法）又は試験治療（B 群：ニボルマブ＋ドセタキセル併用療法）に無作為割り付けされる。 ③ 標準治療（A 群：ニボルマブ単剤療法）に割り付けられた場合、ニボルマブを 2 週間毎で投与を行う。 ④ 試験治療（B 群：ニボルマブ＋ドセタキセル併用療法）に割り付けられた場合、ドセタキセルを 4 週間毎、ニボルマブを 2 週間毎で投与を行う。 ⑤ この治療を中止規準に該当するまで繰り返す。 主要評価項目は、全生存期間の比較である。

(効果)

従来の標準治療の一つであるニボルマブ単剤治療にドセタキセルを加えることで、免疫チェックポイント阻害薬に化学療法の上乗せ効果が期待できる可能性がある。

(先進医療に係る費用)

本研究では、試験治療（B 群：ニボルマブ＋ドセタキセル併用療法）に割り付けられた患者のニボルマブは小野薬品工業株式会社から無償提供された薬剤を用いる。

本技術にかかる総費用は 2,244,898 円である。先進医療に係る費用は 1 サイクル分が 1,866,843 円で、このうち薬剤費 1,853,818 円については企業より無償提供されるため、患者負担額は 13,025 円である。なお、効果があれば、サイクルを繰り返す。

申請医療機関	横浜市立市民病院
協力医療機関	なし

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

### 【第 1 回目審議 新規申請時】

(1)開催日時：平成 29 年 5 月 18 日（木）16:00～17:35

（第 58 回 先進医療技術審査部会）

### (2)議事概要

横浜市立市民病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 58 回先進医療技術審査部会資料 2-2、2-3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B078 に対する第 58 回先進医療技術審査部会の指摘事項 参照

**【第2回目審議 変更申請時】**

(1)開催日時：平成29年8月24日（木）16:00～18:05  
（第61回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

横浜市立市民病院からの新規医療技術に関する試験計画変更申請について、有効性・安全性等に関する審議が行われ、了承された。

（変更概要）

（別紙3）第61回先進医療技術審査部会資料3-1 参照

**3. 先進医療技術審査部会での検討結果**

横浜市立市民病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、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先進医療として妥当であると判断した。

## 概要図

技術名: 既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対する

ニボルマブ+ドセタキセル併用療法

### 対象症例

- 組織診または細胞診で確認された非小細胞肺癌
- 少なくとも1レジメン(2レジメン以内)の化学療法歴のある  
IIIB 期・IIIC 期・IV 期・術後再発症例  
(EGFR 遺伝子変異陽性症例に対する EGFR 阻害薬、ALK 遺伝子転座陽性症例に対する ALK 阻害薬等はレジメン数にカウントしない)
- 年齢 20 歳以上
- Performance status (PS) 0~1
- 適切な臓器機能を有する, 重篤な合併症を有しない

ランダム化

#### A 群: 標準治療

ニボルマブ 3 mg/kg  
(day1,15、4 週 1 サイクル)

#### B 群: 試験治療

ニボルマブ 3 mg/kg  
(day1,15、4 週 1 サイクル)  
+  
ドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup>  
(day1、4 週 1 サイクル)

治療が効果なしと判断  
または  
継続不可能な副作用  
が無い限り継続

- **試験期間**
  - 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
- 被験者数: 各群 175 症例(合計 350 例)
- 主要評価項目: 全生存期間
- 副次的評価項目: 無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合

# 薬事承認申請までのロードマップ

試験薬:ニボルマブ+ドセタキセル併用療法

先進医療での適応疾患:既治療進行・再発非小細胞肺癌

## 臨床研究

- ・試験名:  
既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ+ドセタキセルの Feasibility study
- ・試験デザイン: 単群Feasibility試験
- ・期間: 2016/7月~2017/1月
- ・被験者数: 3+3 デザイン
- ・登録施設:  
横浜市立市民病院(2例)  
千葉大学医学部附属病院(1例)
- ・結果の概要:  
3例治療を完遂し、用量制限毒性に該当する有害事象は認められず。  
部分奏効 1例、安定 1例、進行 1例

## 先進医療

- ・技術名:  
既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブ+ドセタキセル併用療法
- ・試験名:  
既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブとニボルマブ+ドセタキセルのランダム化比較に関する探索/検証試験
- ・試験デザイン: 2群比較探索/検証試験
- ・試験期間: 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
- ・被験者数: 各群175症例
- ・主要評価項目: 全生存期間
- ・副次評価項目: 無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合

学会  
要望

未承認薬・適応外薬検討会議で評価  
医療上の必要性が高い

企業へ開発要請

薬事承認

当該先進医療における

**選択基準:**

- ①既治療進行・再発非小細胞肺癌 ②20歳以上 ③PS 0-1④臓器機能が保たれている ⑤文書による同意が得られている 等

**除外基準:**

- ①免疫抑制剤の治療を受けている ②自己免疫疾患を有する ③重篤な合併症を有する ④間質性肺炎または肺線維症を有する ⑤担当医が不適当と考える 等

予想される有害事象:

- 骨髄抑制、消化器毒性、肝機能障害、甲状腺機能異常、肺臓炎 等

## 国内その他の治療成績

- ・試験名:  
Phase I study of anti-PD-L1 antibody ONO-4538(Nivolumab) and chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer
- ・試験デザイン: 単施設 第I相試験
- ・被験者数: 6例
- ・登録施設: 国立がん研究センター中央病院
- ・結果の概要: 用量制限毒性に該当する有害事象は認められず。6例中 部分奏効 1例、安定 3例

## 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)