

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 B42

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 240 mg/body (day1, 15, q4w)」と「試験治療 B 群：ニボルマブ 240 mg/body (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	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当
オプジーボ 点滴静注 (一般名： ニボルマブ)	小野薬品工業株式会社 〒541-8564 大阪市中央区久太郎町 1-8-2 TEL 06(6263)5670 Fax 06(6263)2976	240 mg	2 3 0 0 0 A MX0 0 8 1 2 0 0 0	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	適応内
タキソテール点滴静注	サノフィ株式会社	80 mg	22100AMX01369	乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部	適応内

(一般名： ドセタキセル)	〒163-1488 東京都新宿区 西新宿三丁目 20番2号 TEL 03(6301)3000			癌、卵巣癌、食道 癌、子宮体癌、前 立腺癌	
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）

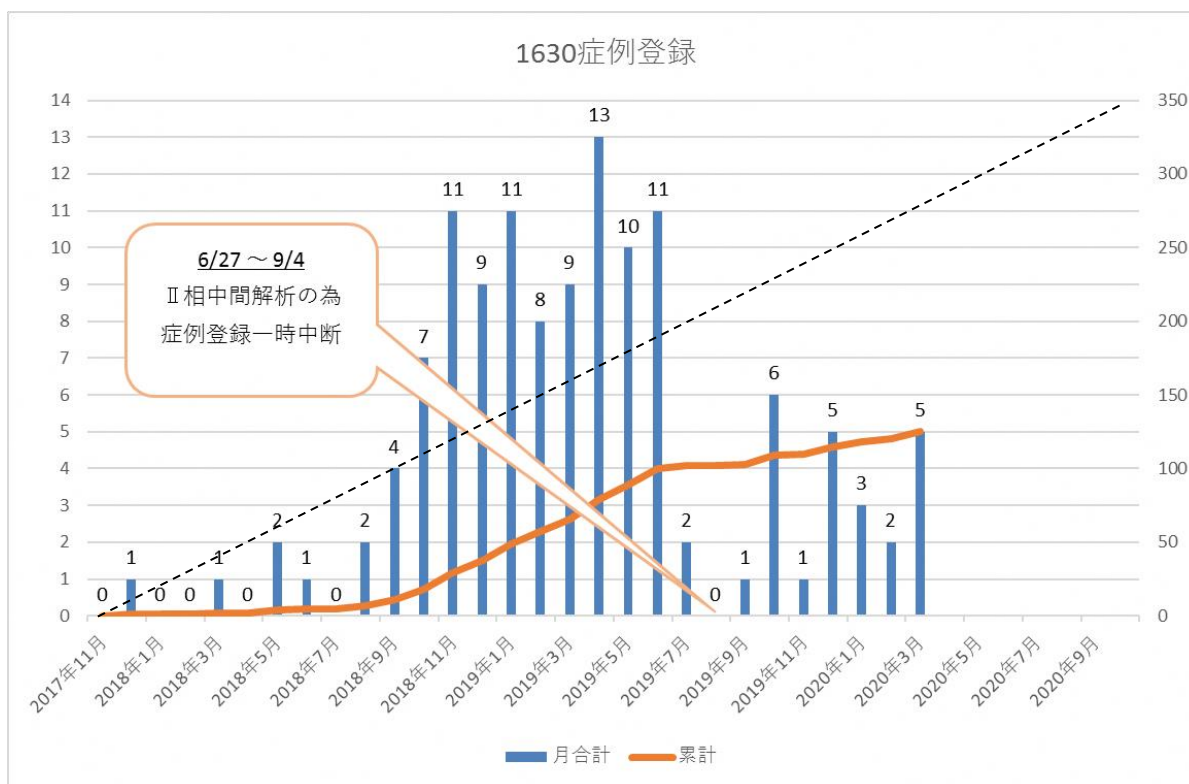
追跡期間：2年

【予定症例数】 350 症例

【現在の登録状況】

125 例 （2020年3月31日現在）

施設名	登録数	施設名	登録数
仙台厚生病院	20	藤田医科大学病院	4
聖マリアンナ医科大学病院	11	岡山赤十字病院	4
横浜市立市民病院	11	日本医科大学付属病院	3
九州大学病院	11	横浜市立大学附属市民総合医療センター	2
新潟県立がんセンター新潟病院	8	帝京大学医学部附属病院	2
JCHO 北海道病院	7	神戸市立医療センター中央市民病院	2
弘前大学医学部附属病院	7	名古屋第一赤十字病院	2
自治医科大学附属病院	6	関西医科大学附属病院	2
千葉大学医学部附属病院	6	松阪市民病院	1
久留米大学病院	5	大阪国際がんセンター	1
神奈川県立がんセンター	5	栃木県立がんセンター	1
北里大学病院	4		
		合計	125



【主な変更内容】

0. 5 予定登録症例数と研究期間

12. 2. 予定登録症例数・登録期間・追跡期間

(以下文言を追記)

本試験では、被験者登録ペースが計画時より著しく不良の場合には、効果・安全性評価委員会から登録の早期終了勧告が出されることがありうる。登録不良により、効果・安全性評価委員会より登録の早期終了勧告が出された場合には、研究代表医師は勧告内容を検討し、登録の早期終了を行うか決定する。

【変更申請する理由】

従来、非小細胞肺癌に対する標準治療は、初回治療がプラチナ製剤を含む多剤併用療法、2次治療はドセタキセルであった。2015年に、プラチナ併用化学療法後の既治療非小細胞肺癌に対してニボルマブがドセタキセルより統計学的に有意に生存期間延長に寄与することが示され、2次治療としてニボルマブが標準治療であることが確立された。

本試験は標準治療であるニボルマブに対してドセタキセルを上乗せすることがより有用であるかどうかを検証する試験である。

しかし、2018年に、非小細胞肺癌の初回治療として、免疫チェックポイント阻害薬

と従来のプラチナ併用化学療法の併用が初回治療の標準治療となり、免疫チェックポイント阻害薬が非小細胞肺癌の初回治療から使用されるようになった。

初回治療で用いられる免疫チェックポイント阻害薬はニボルマブではない他の免疫チェックポイント阻害薬であるものの、初回治療で免疫チェックポイント阻害薬が使用された場合に 2 次治療としてニボルマブが使用されることは基本的にはないと考えられる。

本試験は、登録可能施設が増加した 2018 年夏以降は徐々に症例集積も増加し、2019 年 6 月の中間解析時点では月約 10 例の登録があった。中間解析では効果安全性評価委員会より予定より集積ペースが遅いことの指摘もあったものの、当時の症例集積ペースは良好であり、試験治療の安全性・有効性にも問題ないと評価され、第 III 相へ移行となった。

上述のように 2018 年末から本邦でも初回治療に免疫チェックポイント阻害薬が使用されることとなり、2019 年夏以降は 2 次治療として免疫チェックポイント阻害薬が適格となる症例は減少してきていると思われる。登録ペースが 2019 年以降極端に遅延しているが、その理由として標準治療が変わったことにより本試験への適格症例が減少したためと考えられる。

登録ペース遅延の理由がこのような理由であることから、今後登録ペースが回復する見込みは非常に厳しく、2020 年 10 月の登録期間内に予定登録症例数（350 例）に達することは困難な状況であると考えられる。

今後本試験が早期に登録終了する可能性もありえ、「本試験では、被験者登録ペースが計画時より著しく不良の場合には、効果・安全性評価委員会から登録の早期終了勧告が出されることがありうる。登録不良により、効果・安全性評価委員会より登録の早期終了勧告が出された場合には、研究代表医師は勧告内容を検討し、登録の早期終了を行うか決定する。」の文言を試験実施計画書に追記することとした。

なお、早期登録を終了した場合でも、追跡期間は予定通り 2 年間実施（その間も先進医療継続）する予定である。

【試験実施計画の変更承認状況】

2020 年 4 月 9 日、国立研究開発法人国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会（CRB3180009）にて承認。

以上