

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】

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B39

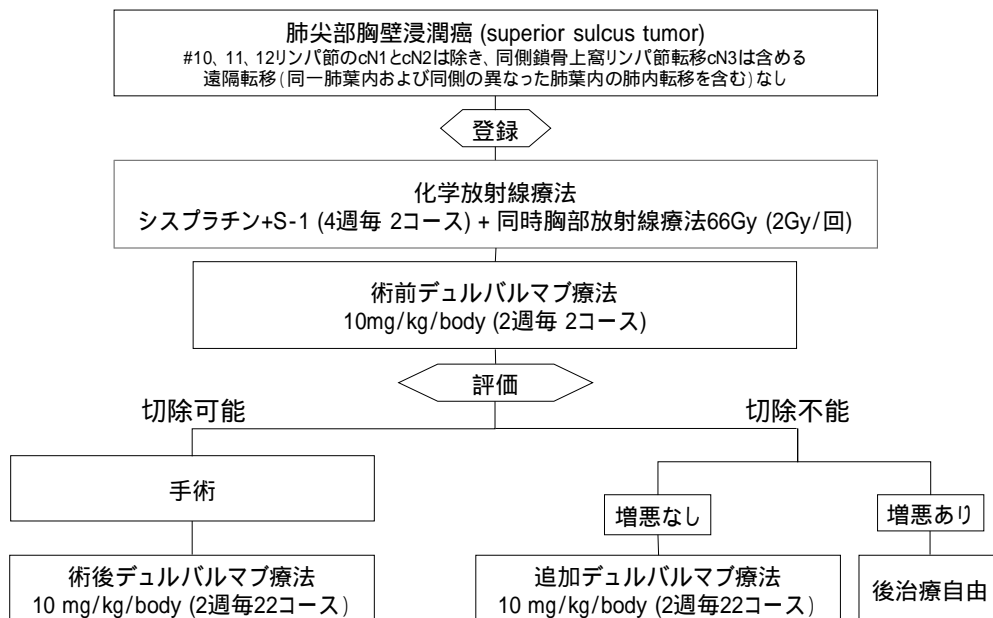
周術期デュルバルマブ静脈内投与療法

【適応症】

肺尖部胸壁浸潤がん(化学放射線療法後のものであって、同側肺門リンパ節・縦隔リンパ節転移、同一肺葉内・同側の異なる肺葉内の肺内転移及び遠隔転移のないものに限る。)

【試験の概要】

肺尖部胸壁浸潤癌(superior sulcus tumor: SST)に対する術前化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法および手術不能例のデュルバルマブ維持療法の集学的治療の安全性と有効性を検証する。



【医薬品・医療機器情報】

イミフィンジ点滴静注

規格：120mg 及び 500mg

製造販売業者名：アストラゼネカ株式会社

医薬品医療機器法上の適応外使用の該当：適応外

【実施期間】

臨床研究の開始日：2020年3月1日（登録開始日：2020年9月1日）

臨床研究の終了予定日：2030年8月31日

総研究期間：10年

（予定登録期間：4年。追跡期間：登録終了後5年。解析期間1年。）

【予定症例数】

予定登録数：84例

【現在の登録状況】

40例（2023年10月3日現在）

【主な変更内容】

検出力の変更と登録期間の延長について

< 変更項目 >	< 変更前 >	< 変更後 >
閾値	66% , 期待値:80%	69% , 期待値:82%
検出力	85%	80%
予定症例数	84例	79症例
総研究期間	10年	11年
予定登録期間	4年	5年
臨床研究の終了予定日	2030年8月31日	2031年8月31日

「予期される有害反応」への項目追加

側弯症

記載の整備

【変更申請する理由】

本試験は、予定していた4年の登録期間のうちの2年10か月が経過した2023年6月末現在で登録例は38例で、予定登録患者数の45%の登録しか得られておらず、このままの登録ペースでは登録期間内の予定登録患者数達成は難しい状況となっております。またプロトコール作成時に「2.2.2. 新たな標準治療になり得る治療」に記載したCRESSST試験（現在の標準治療のうち、同時性胸部放射線療法の照射線量は45Gyのところ、66Gyでの治療を検討する臨床試験）の結果が公表されたことを受け、プロトコールに従い本試験の閾値・期待値を再設定し、実施可能性を踏まえて予定登録患者数を設定し直すこととしました。

1) 試験開始から現在までの登録不良に対する対策とその結果について

これまで登録不良の対策として、班会議での定期的な各施設への登録推進の働きかけ、試験概要および目的の周知徹底、登録施設の医師（外科医、内科医）と個別の

面談、関連施設への患者紹介依頼文書の送付などを行ってきました。また現在、これまでに登録のない施設の入れ替えを1施設で行う予定であり、登録実績と医療圏を踏まえて変更を致しました。

本試験の登録不良の要因として、各施設における先進医療開始時の事務手続きに想定より長い期間を要し、登録開始から全20施設が登録可能な状態になるまで約9か月を要したことが主な要因と考えています。なお、20施設登録可能となった後の登録ペースは、当初の予定登録ペースとほぼ同じであることから、試験開始後の9か月間の影響が残っていることが考えられます。

今後も登録促進策は継続的に行っていく所存ですが、もともと肺尖部胸壁浸潤がんは肺癌の中で希少フラクションのため劇的な登録ペースの改善は難しいと考えております。このため、予定登録患者数を減らすサンプルサイズの変更を実施することが現状で取り得る最善との結論に至りました。

2) CRESSST 試験の結果と登録不良を踏まえた試験デザインの変更について

2023年6月の米国臨床腫瘍学会2023に発表されたCRESSST試験の結果は、3年生存割合は73.2%(95%信頼区間60.1-82.7%)であり、clinical T因子の分布は全61例中T3が38例(62%)でT4が23例(38%)でした。2022年度後期モニタリングの時点では、本試験のT因子の分布はT3が16例(51.6%)およびT4が15例(48.4%)であったことから、CRESSST試験よりもT4が登録される割合が高くなっています。これらの結果を踏まえて、閾値を66%から69%に変更し、当初の規定と同様のハザード比(計画段階の3年生存割合の閾値66%および期待値80%を基に生存関数に指数分布を仮定した場合に0.537に相当)に基づいて期待値を80%から82%にすることとしました。

上述の通り、サンプルサイズの変更も検討しました。=5%(片側)に関しては、臨床的な観点から変更は難しいと判断しました。本試験の対象である肺尖部胸壁浸潤癌は日本胸部外科学会から公表されている報告で98例(0.26%)と希少であることを考慮し、検出力を85%から80%に減らすことで予定登録数を84例から79例に変更します。また、現在の患者登録ペースを踏まえ、定登録数を達成するために登録期間4年から5年に延長することと致しました。

本試験は競合する試験がないため、試験結果の公表が1年遅れても、本試験を完遂することの意義は保たれると考えられます。

「予期される有害反応」への項目追加

プロトコール「7.予期される有害事象」の4)術後晩期合併症(術後31日以降に発現)において、側弯症が記載されておりました。本試験では手術において椎体切除が必要となることもあるため、術後合併症として頻度は低いものの予期される既知の有害事象であるため項目を追加いたします。

記載の整備

プロトコール「6.3.2 術前デュルバルマブ療法」において、コース開始予定日の許容範囲の記載が漏れておりました。「6.3.3. 術後デュルバルマブ療法の治療変更規準」「6.3.4. 追加デュルバルマブ療法の治療変更規準」と同様の「コース開始予定日の - 3 日 ~ + 3 日のコース開始を許容する。」を追記いたします。

【試験実施計画の変更承認状況】

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) 2023年11月9日 指示・決定通知済み

以上