令和4年7月14日

「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（告示旧25）」の総括報告書に関する評価について

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提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、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. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

先進医療の名称： 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
適応症等： 進行再発非小細胞肺癌（ステージがIIIIB期、IIIC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。）
医療技術の概要： 従来はプラチナ製剤を含む治療後の非小細胞肺癌再発例に対する標準治療はドセタキセルであった。しかし、近年、プラチナ製剤を含む化学療法無効又は奏効後に再発した非小細胞肺癌患者を対象としたニボルマブの第Ⅲ相試験が報告されている。その結果から、プラチナ製剤を含む治療後の不応ないし再発例に対する非小細胞癌の化学療法として、従来のドセタキセルに代わって、ニボルマブが標準治療として確立された。本研究は、試験治療B群（ニボルマブ＋ドセタキセル併用療法）の有用性を標準治療A群（ニボルマブ単剤療法）との比較にて検討する。
<p>【第Ⅱ相部分】</p> <p>主要評価項目： 6ヶ月無増悪生存割合、Grade 3以上肺臓炎発生割合（12週以内）</p> <p>副次評価項目： 奏効割合、有害事象発生割合</p> <p>【第Ⅲ相部分】</p> <p>主要評価項目： 全生存期間</p> <p>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</p> <p>臨床研究登録ID：UMIN000021813 jRCTs031180331</p>
医療技術の試験結果： [有効性の評価結果]

第Ⅱ相部分では、ニボルマブ単剤療法群（A群）、ニボルマブ＋ドセタキセル併用療法群（B群）の各群50例ずつが登録され、治療非施行例（各群1例）を除く、各群49例が解析対象となった。有効性の主要評価項目である6ヶ月無増悪生存割合は、イベント数はそれぞれA群29例、B群16例、6ヶ月無増悪生存割合とその80%CIはそれぞれA群22.4%[13.2, 33.2]、B群64.4%[53.4, 73.5]であり、事前に目標として設定した閾値6ヶ月無増悪生存割合20%を上回っていた。安全性の結論と合わせて、第Ⅱ相試験から第Ⅲ相試験へ進むことの妥当性が確認された。

第Ⅲ相部分では、A群に66例、B群に65例、合計131例が登録され、治療非施行例（各群1例）を除くA群65例、B群64例が安全性の解析対象、不適格例（A群1例）を除く各群64例が有効性の解析対象とされた。

主要評価項目である全生存期間は、イベント数はA群42例（65.6%）、B群33例（51.6%）で、生存期間中央値及びその95%CIはA群14.7ヶ月[11.4, 18.7]、B群23.1ヶ月[16.7, -]であった。層別ログランク検定結果は $p=0.0310$ であり、試験治療であるB群は標準治療であるA群よりも全生存期間を統計学的に有意に改善した（有意水準 α =片側5%）。副次評価項目である無増悪生存期間及び奏効割合においても、試験治療であるB群は標準治療であるA群に対し、統計学的に有意に改善した。

[安全性の評価結果]

第Ⅱ相部分の安全性の主要評価項目であるGrade 3以上肺臓炎発生割合（12週以内）とその80%CIは、A群12.2%[6/49例, 80%CI 6.6, 20.5]、B群12.2%[6/49例, 80%CI 6.6, 20.5]であった（ただし、A群の6例中5例、B群の6例は実際には肺臓炎は発生していないが、事前に定められた規定に基づき、登録からの観察期間が12週未満であることにより集計上イベントが発生したものとしてカウントされている）。第Ⅲ相への移行条件として、信頼区間下限値が許容限界（閾値）を7%を上回らないこととされており、信頼区間下限値が6.6%であったことからその条件を満たした。

第Ⅲ相部分では、安全性の副次評価項目である有害事象発生割合を評価した。発生頻度が高い有害事象としては、A群では、低アルブミン血症33例（50.8%）、倦怠感20例（30.8%）、貧血17例（26.2%）、クレアチニン増加17例（26.2%）、B群では、好中球数減少60例（93.8%）、白血球減少57例（89.1%）、貧血46例（71.9%）等の血液毒性のほか、低アルブミン血症43例（67.2%）、倦怠感37例（57.8%）、食欲不振31例（48.4%）がみられた。

重篤な有害事象はA群では11例（16.9%）、B群では14例（21.9%）に発生した。Grade 4の事象として、A群で眼内炎1件（1.5%）、敗血症1件（1.5%）、CPK増加1件（1.5%）、再発非小細胞肺癌1件（1.5%）、頭蓋内腫瘍出血1件（1.5%）、脳卒中1件（1.5%）、B群で再発非小細胞肺癌2件（3.1%）、重症筋無力症1件（1.6%）、肝機能障害1件（1.6%）が発生した。なお、重篤な有害事象のうち、Grade3以上の肺臓炎は、A群では2例（3.1%）、B群では2例（3.1%）に発生している。

主な免疫関連副作用（発生頻度5%以上）は、以下のとおりであった。A群では、肺臓炎8例（12.3%）、倦怠感7例（10.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加5例（7.7%）、その他4例（6.2%）発現した事象として下痢、発熱、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、食欲不振がみられた。B群では、倦怠感17例（26.6%）、その他10例（15.6%）発現した事象として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、9例（14.1%）発現した事象として食欲不振、8例（12.5%）発現した事象として低アルブミン血症、肺臓炎、6例（9.4%）発現した事象としてクレアチニン増加、斑状丘疹状皮疹、5例（7.8%）発現した事象として発熱、疲労、低ナトリウム血症、ざ瘡様皮疹、4例（6.3%）発現した事象として下痢、口腔粘膜炎がみられた。

転帰が死亡となった重篤な有害事象のうち、本研究治療との因果関係ありと判断され

たものはA群における肺臓炎1例1件、B群における心筋炎1例1件（本症例は重症筋無力症、筋炎、肝機能障害を伴っており、いずれの事象も治療との因果関係ありと判定されている）であった。

いずれも添付文書の記載から想定可能な副作用であったが、標準治療であるA群のニボルマブ単剤療法に比して、試験治療であるB群のニボルマブ＋ドセタキセル併用療法で、主な有害事象・重篤な有害事象・免疫関連副作用等の頻度は増加しており、また、有害事象によりプロトコール治療が継続不可となった割合は、A群9.4%、B群39.1%であった。

[総括]

第Ⅲ相試験においてもニボルマブとドセタキセルの併用による有効性及び安全性が確認された。全生存期間、無増悪生存期間及び奏効割合は、ドセタキセルの併用効果により有意に改善したと思われた。有害事象の内容は想定範囲内に留まっていたが、頻度は増加している。

本研究では当初、350例を目標症例数として設定していた。しかし、2018年末から本邦で初回治療に免疫チェックポイント阻害薬が使用されるようになったことに伴い、益々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患者は減少するものと考えられたことにより、本研究への登録が大幅に減少した。効果・安全性評価委員会により早期登録中止を勧告され、131例にて登録終了となった。したがって、本第Ⅲ相試験は試験計画時に想定していたより小規模となっており、限定的なものとなっている。しかし、現在のニボルマブの承認要件ではドセタキセルとの併用は認められていないため、本研究によりニボルマブ＋ドセタキセル併用療法の有効性を示したことで、今後、新たな治療選択肢のひとつとなる可能性がある。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和4年7月14日（木）16:00～
（第136回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

横浜市立市民病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、総評として概要以下のとおりであった。

- ニボルマブとドセタキセルの併用療法は、予後不良な本試験の対象患者に対しても一定の予後改善効果が認められ、今後期待できる治療法と評価する。
- 本併用療法のFAS64例中62例が合併症などにより参加を中止していること、またCRが得られたのは1例のみとその有効性は限定的であることから、本療法の適用については合併症の発現リスクと有効性のバランスを十分に考慮すべきである。

当該技術の総括報告書を了承し、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）

第136回先進医療技術審査部会 資料1-1 参照

（評価技術の概要）

第136回先進医療技術審査部会 資料1-3 参照