別紙4	第136回先進医療技術審査部会 令和4年7月14日	資料1-1

先進医療Ｂ　総括報告書に関する評価表（告示旧 25）

評価委員　　主担当：　一色

副担当：　柴田　　技術専門委員：　谷川原

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
申請医療機関	横浜市立市民病院
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。 【第Ⅱ相部分】 〇主要評価項目：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） 〇副次評価項目：奏効割合、有害事象発生割合 【第Ⅲ相部分】 〇主要評価項目：全生存期間 〇副次評価項目：無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合 〇目標症例数：350 例（登録症例数：131 例） 〇試験期間：2017年11月～2022年4月
医療技術の試験結果	〇有効性の評価結果： 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。 〇安全性の評価結果： 　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。 〇結論 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の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。
臨床研究 登録ＩＤ	UMIN000021813 jRCTs031180331

主担当：　一色構成員

有効性	[A]. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B．従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C．従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D．従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E．その他
コメント欄：主要評価項目、副次的評価項目を含め有意差をもってニボルマブ・ドセタキセル併用群で予後改善効果が示されたことは評価できる。当初の予定よりも少ない症例数で早期登録中止となった点は試験としての信頼性は必ずしも十分とは言えないが、80%の患者が 2 年間の追跡を完了していることを踏まえ、大幅に有効と評価できると判断した。	

安全性	A．問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B．あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） [C]. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D．その他
コメント欄：　個々の合併症の項目については既知の事象以外のものは見られなかったが、死亡例や肺臓炎などの重篤な副作用があることに加え、併用群における有害事象によるプロトコール中止が 39.1%にも及んでいる。本療法に際しては安全性を考慮した十分な合併症対策が必要と思われる。	

技術的成熟度	A．当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 [B]. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C．当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D．その他
コメント欄：　想定される合併症が多彩であること、一旦発症すると重篤となりうるものが含まれていることなどを踏まえ、数多くの経験を積んだ医師の関与の下で、関連する診療科との連携を確立して行うべき治療法と考える。	

総合的なコメント欄	本試験の対象患者が予後不良であることを考慮すれば、ニボルマブとドセタキセルの併用は一定の予後改善効果が期待できる治療法となりうるものと評価する。なお、本併用療法のFAS64例中62例が参加を中止しており、CRが得られたのは1例のみとその延命効果は限定的であることから、治療の適用に際しては合併症の発現リスクを十分に考慮すべきと考える。

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	従来の治療法と比べて予後改善効果が明瞭に示されていることから、本研究の結果は薬事手続き上の資料として一定の価値があるものと考えるが、安全性に対する評価を確立することが重要と思われる。

副担当：　柴田構成員

有効性	A．従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B．従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C．従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D．従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E．その他

コメント欄：

(1)事前に定めた判断基準に照らして有効性のエビデンスは示されており、結果の点推定値からはAとの判断も下しうる。ここでは検出力がかなり低いこと、追跡期間が2年から1年に短縮されていることを踏まえ、Bとした。

(2)本年 3/31 に発出された厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について」に示されている「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点･考え方の例」の各論点に関しては、本臨床試験の実施状況として現時点で提出されている資料･情報からの判断に留まるが、基本的に対応されていると解釈しており、また、海外における ICH-GCP 準拠の臨床試験の実施状況の多様性の範囲内に収まっているものと思われる。

(3)ICH-E9 では両側 5%水準での検定が推奨されているが、本試験では片側 5%で行われていることの妥当性について以下に補足する。一般に両側 5%水準よりも片側 5%水準の方が「緩い」基準と言われるが、(1)両側検定か片側検定かの選択の是非、(2)片側 2.5%を片側 5%に緩めることの是非の二つの論点に切り分けて議論する必要がある。本試験は、標準治療のニボルマブ単剤療法と、明らかに副作用が増える試験治療のニボルマブ＋ドセタキセル併用療法を比較する試験であり、後者が前者に劣っていることを統計学的に有意に示すべき状況にはない。すなわち、(本試験における登録期間中の中間解析は群間比較によらない方法に基づき無効な治療に患者が割り付け続けられることを回避する設定となっているが、一定の時間経過を伴いつつ被験者の登録を行う臨床試験において)仮に群間比較を伴う中間解析の段階で試験治療の効果が不十分である場合に、後者が前者に劣っていることを統計学的に有意に示すまで登録を継続することは不適切であり、非可逆的な転帰を伴うあるいは致死的な疾患を対象に、副作用等の負担が明確に異なる状況下で比較を行うという試験の設定を踏まえると、(1)について片側検定を選択していることは妥当である。一方、(2)については、立場により判断は変わり得るが、ICH-E9 通知（厚生省医薬安全局審査管理課長通知、平成 10 年 11 月 30 日）に添えられている「「臨床試験のための統計的原則」に関する質疑応答」では「ただし、適切な説明ができるのであれば（略）稀少疾病用医薬品にみられる例のように十分な被験者を集めることが困難な場合は有意水準を緩くする、などの措置をとってもよい。」とされているように、形式的に否定されるべきものではない。評価者の立場では、対象集団の設定に鑑み、有意水準を緩くしていることは一定の理解が可能と判断している。

安全性	A．問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B．あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C．問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D．その他

コメント欄：

重篤な免疫関連有害事象として重症筋無力症、筋炎・心筋症を生じ死亡された方も 1 名おられ、現時点で本併用療法に伴う重症筋無力症や心筋症の発現頻度を現時点で正確に推定することは難しいが、65 例中 1 例と既知の発現頻度よりも高い可能性がある。また倦怠感等、その他の事象の発現頻度も増加している。

なお、照会事項の回答として、試験治療群で免疫関連有害事象・副作用が多く観

察されたことについて総括報告書に「ただし、免疫関連副作用については、免疫チェックポイント阻害剤でも殺細胞性抗癌剤でも起こりうる副作用を免疫関連副作用（irAE）として収集したため、B 群において発生件数が多く認められたが、群間比較等の統計学的検討は行っていない。」との考察を追加する旨の説明がなされた。しかしながら、本技術（試験治療群の治療法）は併用療法として提案されたものである以上、収集方法の問題ではなく、有害事象・副作用が増加することを事実として受け入れた上で得られる有効性のメリットとの比較衡量と考察がなされるべきである。

技術的成熟度	A．当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 [B]．当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C．当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D．その他
コメント欄： 副作用の頻度増加に加え、免疫関連事象として重篤・致死的なものが生じ得ること、近年治療成績が向上し予後が改善してきていることも踏まえると、単に統計学的に有意に有効性が示されたことをもってよしとするのではなく、示されている有効性のエビデンスとの比較衡量、リスク・ベネフィットバランスの慎重な検討が必要である。また、今後、本併用療法が臨床導入されるのであれば情報開示が重要になるものと考える。	

技術専門委員：　谷川原委員

有効性	[A]. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 主要評価項目の全生存期間、副次評価項目の無増悪生存期間および奏効割合のいずれも併用治療がニボルマブ単剤治療より有意に優っており、併用治療の有効性が証明された。生存期間中央値とその 95%CI は単剤群 14.7 か月[11.4,18.7]、併用群 23.1 か月[16.7, -]、調整ハザード比　0.63[0.42,0.95]という結果からは、併用治療は単剤治療に比べて大幅に有効とみなすことができる。ただし、当初 350 例で計画した本試験が 131 例で打ち切りになったことから信頼性にはやや疑問が残る。	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） [C]. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄： 併用治療群はニボルマブによる irAE（免疫関連副作用）とドセタキセルによる副作用が重積して発現することが試験結果から明白であり、ニボルマブ単剤治療に比べて併用治療は副作用（薬物有害反応）が大幅に増加する。副作用管理が複雑で難しい治療法である。明らかにリスクは増大しているにもかかわらず、本研究では安全性に関する群間比較の統計学的検討は行っておらず、検討は不十分である。しかも 131 例という限られた症例数のため安全性に関して結論付けることはできない。 併用治療の安全性評価として考慮すべき論点は、①併用により未知の副作用が発現したか、②既知の副作用の程度がより重篤になったか、③既知の副作用の頻度が増えたか、の３点と考える。以下、順に評価結果を記す。 ① 本試験で報告された未知の副作用として、ニボルマブによる敗血症、ドセタキ	

セルによる心筋炎、注入に伴う反応、高血糖、重症筋無力症、紫斑が報告された。いずれも併用薬の副作用として既知であるため、まったくの未知副作用とは言えない。しかしながら、131 例と言う少ない症例数であるため、未知の副作用無しと結論付けることはできない。

② 併用により既知の副作用の程度がより重篤になったかについては本総括報告書では検討していない。報告書を精査したところ、ドセタキセルによる DLT（用量規制毒性）については、過去の日本人におけるドセタキセル単独治療時の安全性情報に比して、B 群の好中球減少（グレード３／４）頻度 89.1%はやや高い傾向があり、一方で発熱性好中球減少症(FN)20.3%については単独治療時と大きな違いはないようである。一般にドセタキセルの血液毒性は高齢者でよりリスクが高くなるとされているが、本試験の結果では好中球減少（グレード３／４）あるいは FN を来した症例の年齢分布は全症例の年齢分布と違いがなく、とくに高齢者でリスクが高まったことを示すものではないと解釈しうる。しかしながら、現在のニボルマブ添付文書の記載内容（本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症（15.8%）があらわれることがある）に比べて、20.3%と高い毒性発現率を示しているため注意喚起が必要である。

③ 既知の副作用の頻度が増えたかについても本総括報告書では検討していない。表 12.3.1.3-1 においてニボルマブによる irAE を A 群と B 群とで並記しているが、群間比較などの統計学的検討がなされていないため、個々の副作用が増えるのか増えないのかについて示していない。また、最新のニボルマブ添付文書では、肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患は 3.6%の発現頻度とある。（総括報告書 170 頁１－３行目に同情報を転記しているが、添付文書内で示す「併用投与」とはイピリムマブ併用を意味しており、本試験のドセタキセル併用とは内容が異なるため紛らわしい記載は修正すべきである。）それに対して本試験では、肺臓炎発現は A 群で９例（13.8%）うちグレード３以上は２例（3.1%）、B 群で８例（12.5%）うちグレード３以上は２例（3.1%）であり、全グレードで見れば添付文書記載の発現頻度より高く、A 群と B 群で肺臓炎発現頻度の違いは見られなかった。

また、ニボルマブ添付文書では低アルブミン血症の頻度は１%未満と示されているものの、本試験の結果は A 群で 50.8%、B 群で 67.2%と発現頻度が大幅に高い。グレード３以上に限っても A 群で 7.7%、B 群で 4.7%であり、いずれも添付文書記載の安全性情報よりかなり高い発現頻度である。この食い違いに関する解釈・考察が望まれる。

以上のように、本総括報告書は安全性に関する検討・考察が十分になされていないにもかかわらず、「ドセタキセルとニボルマブの併用に関する有害事象の発生は、添付文書等の安全性情報による想定の範囲内に留まっており、試験治療 B の安全性は標準治療 A と比較して容認できる程度であったと考えられた。」や「容認できる程度の安全性を示した。」と結論付けたことは不適切である。
限られた症例数で、副作用の種類が添付文書の範囲内であっても、発現頻度や重篤度の違いについては検討不十分であり、想定の範囲内かどうかは判断できない。概観したところ、発現頻度や重篤度のリスク増大を示す積極的な徴候は見られないものの、131 例とデータが限定的なため注意深い対応が望まれる。

技術的成熟度	A．当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B．当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C．当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D．その他

コメント欄：
ニボルマブによる irAE（免疫関連副作用）とドセタキセルによる副作用が重積して発現する治療法のため、がん免疫療法およびがん化学療法に精通した医師又は精通した医師の指導下で実施することが望ましい。
ニボルマブ単独治療よりも優れた有効性が期待できる一方で、現時点では発現する副作用は個々の薬剤の安全性情報に基づいてマネジメント可能な範囲内と考えられる。したがって、本併用治療の安全性について十分な注意喚起を行い、且つ適切に副作用管理できる体制下で実施するならば新たな治療選択肢になりうると考える。ただし、化学療法既治療例対象の２次治療であり、且つ免疫チェックポイント阻害薬およびドセタキセルの両剤ともに未治療に限るとの制約があるため、治療対象は多くないと思われる。
別の視点であるが、欧米での薬事承認がなく、ガイドラインにも記載のないことから、本併用療法は国際的には未だ認知されていないことがうかがえる。

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答１

先進医療技術名：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

2022 年　6 月　28 日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

１．総括報告書 168 ページ「12.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び免疫関連副作用の叙述」における心筋炎の症例に関して、入院となった 2020 年 3 月 10 日の時点で CK 上昇に加えて CK-MB の上昇があったと記載されています。この時点で心筋炎の合併が疑われる所見と思われますが、文中には重症筋無力症に関する経過のみが記載されており、心筋炎の診断に関する記載はされないまま突然循環不全から心停止に至ったとされています。死因となった心筋炎の根拠は病理所見に基づいており、最終的な診断としては異論はありませんが、経過の記載としては不十分な印象が否めません。心筋炎については irAE として既知であることや、重症筋無力症に心筋炎が合併すると予後不良であること、心筋炎例では高率に心電図異常とトロポニンの高値を認めることが示されていることを踏まえ、急変前の心筋炎の診断に関して心電図を含む検査所見等の加筆をお願いします。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。総括報告書「12.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び免疫関連副作用の叙述」における心筋炎の症例に関して、トロポニン T および心電図を含む検査所見等を追記いたしました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答２

先進医療技術名：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

2022 年　7 月　5 日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

１．第Ⅱ相試験部分の安全性主要評価項目である「Grade 3 以上肺臓炎発生割合」が両群とも6例(12.2%)と表 12.1.1.1-1 Grade 3 以上肺臓炎発生割合(全治療例)に記載されています。一方で、表 12.1.1.2-1 有害事象発生割合(A 群)(全治療例)および表 12.1.1.2-2 有害事象発生割合(B 群)(全治療例)は全有害事象に関する詳細を提示するものの、Grade 3 以上肺臓炎は A･B 群共にゼロと記載されています。この不一致について、誤解を招かないような記載に修正してください。
さらに、表 12.2.1-1 有害事象一覧(全治療例)によると、Grade 3 以上肺臓炎は全症例を含めても A 群1例、B 群2例であり、表 12.1.1.1-1 に記載の6例にはなりません。9.2 デザインについての考察に、「ランダム化第Ⅱ相部分で組み入れられた被験者は、ランダム化第Ⅲ相部分の解析集団に含められる。」とあるため、こちらに整合性のある記載をして下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。総括報告書「12.1.1.1 主要評価項目 (Grade 3 以上肺臓炎発生割合)」及び「12.1.1.2 副次評価項目(有害事象発生割合)」、「12.2.1 有害事象の簡潔な要約」、「12.6 安全性の結論」に Grade 3 以上肺臓炎に関して追記ならびに記載修正をいたしました。

２．全治療例において、Grade 3 以上の好中球減少を来した症例、および発熱性好中球減少症(FN)を発現した症例の年齢分布(Mean, SD, Median, Min, Max, Q1, Q3)、肝機能(治療開始時の臨床検査値)並びに PS を教えてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

① Grade 3 以上の好中球減少を来した症例

② 発熱性好中球減少症(FN)を発現した症例

上記、①、②に関して、年齢分布 (Mean, SD, Median, Min, Max, Q1, Q3)、肝機能（治療開始時の臨床検査値）並びに PS は別途資料を作成しました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答３

先進医療技術名：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

2022 年　7 月　5 日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

１．総括報告書付録 15.5.2　重篤な有害事象(SAE)の一覧に掲載されている、「肺臓炎」のうち A 群（対照群）の 1 例が（登録番号の末尾が 057 の患者。表の 1 ページ目、上から 5 行目の事象)、総括報告書 p143 の表 12.2.1-2 他の有害事象の一覧に掲載されていない（ただし、総括報告書 p160 の表 12.3.1.2-1 には掲載されている)。その他、A 群では自己免疫性溶血性貧血、再発小細胞肺癌、眼内炎が、B 群では気胸、下肢筋力低下、腸炎、等、付録 15.5.2　重篤な有害事象(SAE)の一覧に掲載されている一方で付録 15.5.1　有害事象の一覧に記載されていないものがある(ただし、総括報告書 p154～160 の表 12.3.1.2-1 には掲載されている)。各コースにおいて観察することをプロトコルで規定している事象とそれ以外で扱いが異なることはあり得るが、同一事象名で扱いが異なるものがあるなど説明がつかないと考えられるものもあるため、不整合を列記し、各々理由を説明していただきたい。 　いずれにせよ、結果の提示方法として不適切な部分は修正を行い、合理的理由があって差異が生じてしまう部分については各々の集計方針を明示し差異の理由が把握できるよう、改訂をしていただきたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。総括報告書「12.2.1 有害事象の簡潔な要約」に有害事象一覧と重篤な有害事象一覧に関して、有害事象一覧は症例報告書から作成、重篤な有害事象一覧は緊急報告から作成し、それらは報告対象となる疾患、処置、期間等が異なることから、不一致が生じる可能性がある等を記載いたしました。

２．総括報告書 12.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び免疫関連副作用の叙述　p169 には「免疫関連副作用については、B 群で A 群より多くの副作用がみられた」とあるが、有害事象・副作用共に B 群で多いことについては、要約部分にも記載されるべきである。また、その考察である 12.3.3　死亡，その他の重篤な有害事象及び免疫関連副作用の分析及び考察について「因果関係判定時には、有害事象をどちらか 1 剤のみに起因すると判断することが難しいことから、ドセタキセル、ニボルマブ良剤で因果関係ありと判定されることが多かったと考えられ、その結果、免疫関連副作用についても B 群で多く発生したと考えられた」とあるが、例えば倦怠感は有害事象ベースでも B 群で多いことを踏まえると、この考察は妥当とは考えがたい。そもそも併用療法としての有効性、安全性を評価しているものであること、ニボルマブ単独投与、ドセタキセル単独投与よりも頻度は高くなっていることから、単にデータの取り扱い上の問題に帰することは不適切と考えられ、改めて考察の上、改訂をしていただきたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘いただいた点に関して考察を行い、総括報告書「12.2.1 有害事象の簡潔な要約」、「12.3.3 死亡，その他の重篤な有害事象及び免疫関連副作用の分析及び考察」に、免疫関連副作用に関して追記ならびに記載修正をいたしました。

３．中間解析に関して、
付録 15.2.1 「統計解析計画書第 1.0 版」(2017/2/16) では、「B 群において 50 番目の登録から 8 週後の時点までの全ての症例に対して Grade 3 以上の肺臓炎の発生割合を算出し、かつ Grade 3 以上の肺臓炎発生割合の点推定値が 10%以下であることを確認する」と定められていた。
一方、付録 15.2.2 「統計解析計画書 1 回目の中間解析 第 1.0 版」(2019/7/23) では、試験治療群 B 群の 50 例のデータが集積した時点で実施することについて「解析に用いるデータは 44 例目の被験者登録日より 12 週までのデータを用いる」となり、判断基準も「両側 80%信頼区間の下限値が閾値 7%を超えない場合」との記載に変わっている。これらについて、「44 例目の被験者登録日より 12 週までのデータを用いて 1 回目の中間解析を実施するに至った理由及び経緯」は別途議事録に記録されていると説明がなされているが (p3)、その検討内容について総括報告書においても具体的な説明を補っていただきたい。

【回答】
ご指摘ありがとうございます。中間解析を実施して試験継続（第 III 相への移行）が可能と判断されるまでの間、一時的に症例登録を中断することを当初実施計画に規定しておりました。しかしながら、多施設共同臨床試験としての運用を考慮すれば、可能な限り中断期間を短くすることが望ましいと考え、中断期間を短縮し、且つ適切な評価を実施する目的で、研究代表医師、統計解析責任者、研究事務局ならびにデータセンター等による協議を行いました。その結果、試験開始時に作成をした中間解析計画書から、主に以下の点について変更を行いました。

・B 群 50 例のデータが集積した時点で、1 回目の中間解析を実施する。解析に用いるデータは 44 例目の被験者登録時より 12 週までの時点のデータを用いる。
・「Grade3 以上の肺臓炎発生割合」に関して、登録より 12 週未達の症例の解析上のデータの取り扱いは「発生：有」とする。
なお、判断基準については、試験実施計画書 1.1 版（2017.6.30 改訂）以降は現基準「両側 80%信頼区間の下限値が閾値 7%を超えない」となっている。
以上のことから、総括報告書 9.7.1 項の末尾（p51）に、以下の記載を追加いたします。

なお、1 回目の中間解析の実施に先立ち、研究代表者、統計解析責任者、研究事務局ならびにデータセンター等による協議を行い、「統計解析計画書（1 回目の中間解析）第 1.0 版 2019.7.23」を作成した。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答４

先進医療技術名：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

2022 年　6 月　30 日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

1.「厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡 特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について」（令和 4 年 3 月 31 日）に示されている「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例」に関して、1 の①～⑦の各項目を満たしているか否かについて、現時点での申請医療機関側の認識・見解を提示していただきたい。 　なお、回答にあたって、②については、本試験は医師主導治験ではないものの、いわゆる GCP ガイダンス（薬生薬審発 0730 第 3 号、令和 3 年 7 月 30 日）の第 39 条 4 で、治験使用薬に関して「治験薬以外の治験依頼者が交付しない治験使用薬であって、実施医療機関が在庫として保管するものの中から使用する治験使用薬については、治験依頼者は、実施医療機関において定められた取扱い、保管、管理、処方等に係る手順等に基づき対応すること。」と治験薬の管理と治験使用薬の管理とで要求内容が異なっていることを参照した上で、見解をご提示いただきたい。また、回答にあたっては、現時点での監査の実施状況をご提示いただきたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。①～⑦に関して、現時点での見解を下記に記載いたします。

① 研究責任医師が作成した症例報告書からデータセットの作成、集計解析及び解析報告書の作成までの過程の適切性を研究責任医師が適切に説明できること。また、申請者が承認申請に利用するにあたり当該手順の適切性を確認できること。

【見解】上記適切に説明が行えると認識しております。

② 国内において製造販売承認を取得している医薬品を使用している場合は、当該医薬品について研究責任医師が承認事項に基づく適切な保管等の管理

を行うこと。有効性及び安全性評価、並びに対象者保護の観点から、適切な品質が保持された医薬品が用いられたことを研究責任医師が適切に説明できること（例えば、ロット番号や使用期限、保管条件の遵守状況など適切な記録）。

【見解】当該試験では、実施医療機関が試験薬（無償提供薬）を適切に取り扱うための手順及び注意点を記載した「TORG1630 試験薬（無償提供薬）に関する標準業務手順書」を作成し、実施医療機関においては、手順書に基づいた適切な保管および管理を実施いたしました。以上のことから、適切な説明が行えると認識しております。

③ モニタリングの方法は、リスクや実施可能性に応じて、オンサイトモニタリング、オンサイトモニタリングと中央モニタリングの組合せ、又は 中央モニタリングを選択することができるが、いずれの場合であっても、その方法を選択した妥当性を研究責任医師が適切に説明できること。

【見解】当該試験では、「TORG1630 モニタリングに関する標準業務手順書」を作成し、試験全体や施設別の傾向から試験が適切に実施されているかを確認しリスクを早期感知することを目的として、セントラルモニタリング（定期モニタリング）およびオフサイトモニタリングを実施いたしました。以上のことから、適切な説明が行えると認識しております。

④ 監査の実施の必要性及び方法は、リスクや実施可能性に応じて選択することができるが、いずれの場合であっても、その方法を選択した妥当性を研究責任医師が適切に説明できること。

【見解】当該試験では、「TORG1630 施設訪問監査に関する標準業務手順書」を作成し、手順書に基づき、現時点までに計 2 回の施設訪問監査を実施いたしました。

第 1 回：2021 年 5 月 20 日、横浜市立市民病院にて実施

第 2 回：2021 年 5 月 21 日、聖マリアンナ医科大学病院にて実施

⑤ モニタリングや監査において実施される原資料の直接閲覧は必ずしも全症例を対象とする必要はないものの、リスクや実施可能性に応じて、症例を抽出する場合の妥当性について研究責任医師が適切に説明できること。

【見解】原資料の直接閲覧に関しては、手順書に選定の優先順位等を設けております。以上のとこから、適切な説明が行えると認識しております。

⑥ 監査を実施する場合は、研究責任医師とは独立した第三者であることを研究責任医師が適切に説明できること（例えば、当該特定臨床研究から独立していることが確認できる臨床研究中核病院の研究支援部門等が実施等）。
【見解】当該試験では、北里大学病院臨床研究部グローバル臨床研究支援センターへ監査を委託いたしました。なお、当該監査機関は本試験データセンターから独立した監査部門となります。試験の実施、管理に直接携わらない者が監査担当者であることを確認した上で、監査を実施いたしました。以上のことから、適切な説明が行えると認識しております。

⑦ 対象者保護の観点から副作用情報の収集状況及びその妥当性を、研究責任医師が適切に説明できること。
【見解】上記適切に説明が行えると認識しております。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答５

先進医療技術名：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

2022 年　7 月　8 日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

１．照会事項 3-2 の回答に関して、以下の不備があり、受け入れられない。

・総括報告書 p7 の結果の要約部分に「重篤な有害事象 のうち、Grade3 以上の肺臓炎は、A 群では 1 例（1.5%）、B 群では 2 例（3.1%）に発生した。」との事実が追記されていない。

・総括報告書 12.2.1 有害事象の簡潔な要約、12.3.3 死亡，その他の重篤な有害事象及び免疫関連副作用の分析及び考察　に「全有害事象のうち、免疫チェックポイント阻害剤でも殺細胞性抗癌剤でも起こりうる副作用を免疫関連副作用（irAE）として集計したため、B 群において発生件数が多く認められたが、群間比較等の統計学的検討は行っていない。」との追記がなされているが、この追記内容は考察として不適切である。前回照会時にも記したが、本試験の試験治療は併用療法として提案されたものであり、同一事象を 2 重カウントしている訳ではない以上、集計方法によって見かけ上件数が増えているのではなく、単剤療法よりも併用療法で実際にリスクが増加している。その点について明確に記した上で、併用療法の安全性に関する考察がなされるべきである。

安全性に関する情報が提示されている全ての節において、試験治療群で有害事象・副作用が（統計学的検定の有無にかかわらず）増加している箇所は、まず当該事実を明示すること。その上で、それに対する医学的考察を記すこと（本件に関して、データの収集方法やカウント方法は考察の対象として的外れであり、不適切である）。

なお、中間解析に関する経緯については、回答書に記載されている内容を総括報告書にも記すこと。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

1 点目のご指摘に関しまして、前回、照会事項 2-1 の回答にて総括報告書に追記

いたしました「Grade3 以上の肺臓炎は、A 群では 1 例(1.5%)、B 群では(3.1%)」については、A 群にて発生した Grade5 肺臓炎 1 例を別に記載していたため件数として含めておらず、誤解を招く記載となっておりましたため、下記の訂正にて総括報告書 12.2.1 有害事象の簡潔な要約の記載を修正いたしました。併せて、総括報告書 2.概要 結果の一覧　結果の要約へ追記をいたしました。

訂正前）　重篤な有害事象 のうち、Grade3 以上の肺臓炎は、A 群では 1 例(1.5%)、
　　B 群では 2 例（3.1%）に発生した。
訂正後）　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%）に発生した。

2 点目のご指摘に関しましては、前回、照会事項 3-2 ではご指摘の意図から外れた回答内容となっており誠に申し訳ございませんでした。群間比較等の統計学的検証は行っていない事実を前置きとさせていただいた上で、下記の併用療法の安全性に関する考察および引用文献を総括報告書へ追記いたしました。

B 群では A 群に比較して血球減少をはじめとする有害事象の件数は多かったが、日本人に対する DTX 単剤投与のデータ [19] と比較した場合では白血球減少、血小板減少、発熱性好中球減少症の増加は認められない。また、肺臓炎を筆頭とする免疫関連副作用（irAE）に関しても B 群では A 群に比較して多く認められたが、B 群で多く認められた事象についても、既に各単剤治療で報告されている内容（種類、頻度、重篤度）を超えるものではなかった。したがって、試験治療 B 群の安全性は認容できる範囲内と考える。

14.引用文献の一覧表
19. Yoh K, Hosomi Y, Kasahara K, et al. A randomized, double-blind, phase II study of ramucirumab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel in Japanese patients with stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy. Lung Cancer. 2016;99:186-93.

また、中間解析に関する経緯に関しましては、照会事項 3-3 の回答書にて記載をいたしました内容を総括報告書 9.7.1 統計及び解析計画に追記いたしました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答６

先進医療技術名：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

2022 年　7 月　12 日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

１．照会事項回答５では、 訂正前）　重篤な有害事象 のうち、Grade3 以上の肺臓炎は、A 群では 1 例（1.5%）、B 群では 2 例（3.1%）に発生した。 訂正後）　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%）に発生した。 とあり、A 群でのグレード３以上の肺臓炎発現件数は２例に修正されました。しかしながら、同時に再提出された総括報告書 135 頁、表 12.2.1-1 有害事象一覧（全治療例）　肺臓炎では依然として A 群のグレード３以上は１例、グレード５はゼロとなっていて矛盾しています。加えて、この死亡例１例を加えて表を修正するならば、Total（全グレード）件数は９例になるはずです。確認、修正をお願いします。

【回答】

ご指摘をいただきありがとうございます。

ご指摘をいただいた点に関して、補足にて説明をさせていただきます。総括報告書にも記載（124 頁）させていただいておりますように、本試験では、有害事象一覧(表 12.2.1-1)は症例報告書のデータから作成、重篤な有害事象一覧（表 12.3.1.2-1）は緊急報告されたデータから作成されており、それらは報告対象となる疾患、処置、期間等が異なることから、不一致が生じる可能性があることを予め記載しております。

重篤な有害事象のうち、Grade3 以上の肺臓炎に関しては、表 12.3.1.2 -1 重篤な有害事象一覧（全治療例）（160 頁）を元に記載を行っており、A 群では 2 例（3.1%）、B 群では 2 例（3.1%）となります。よって、ご指摘をいただいた点に関して、修正は不要であると考えております。照会事項 5 にて訂正をさせていただいた際の説明が不足しておりましたこと申し訳ございません。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答７

先進医療技術名：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

2022 年　7 月　12 日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

１．　データを取りまとめる際には、最低限、CRF で収集されたものと、自発報告で収集されたものがあることの明示がまず必要です。今回は CRF の定型項目と同一事象もあり、混ぜて提示する方が良いと考えますが、その際、混ぜたことが判るように事象に注釈を付け、表のフッタに CRF の定型項目外で収集した事象であることを追記して下さい。

【回答】

ご指摘をいただきありがとうございます。

本試験では、統計解析計画書_最終解析（第 1.0 版）を作成した上で、その記載に則り解析およびデータ作成をいたしました。有害事象と重篤な有害事象に関しては、統計解析計画書にて分けて集計することとしており、今回、有害事象（症例報告書のデータより集計）と重篤な有害事象（緊急報告されたデータより集計）を混合させたデータ等の作成をしておりません。したがいまして、ご助言をいただきました、有害事象および重篤な有害事象を混ぜての掲示が難しい状況となっております。

しかしながら、CRF で収集されたものと、自発報告で収集されたものがあることの明示が必要であるというご指摘はごもっともであると考えますので、収集したデータ元がわかるよう、表 12.2.1-1 有害事象一覧（全治療例）、表 12.2.1-2 ニボルマブとの因果関係があると判断された有害事象一覧（全治療例）、表 12.2.1-3 ドセタキセルとの因果関係があると判断された有害事象一覧（全治療例）、表 12.3.1.2-1 重篤な有害事象一覧（全治療例）、及び、表 12.3.1.3-1 免疫関連副作用一覧（全治療例）の表のタイトルに集計したデータ元を明示するよう総括報告書に追記をいたしました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答８

先進医療技術名：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

2022 年　7 月　14 日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

1．「B 群では A 群に比較して血球減少をはじめとする有害事象の件数は多かったが、日本人に対する DTX 単剤投与のデータ[19]と比較した場合では白血球減少、血小板減少、発熱性好中球減少症の増加は認められない。また、肺臓炎を筆頭とする免疫関連副作用（irAE）に関しても B 群では A 群に比較して多く認められたが、B 群で多く認められた事象についても、既に各単剤治療で報告されている内容[6,19]（種類、頻度、重篤度）を超えるものではなかった。したがって、試験治療 B 群の安全性は認容できる範囲内と考える。」 との考察については受け入れることは不可能であり、p8 の「試験治療 B の安全性は添付文書等の安全性情報から想定される範囲内であったことから」と共に削除の上、再度改訂すること（本文中の該当部分も改訂すること）。 本試験はランダム化比較試験であり、ランダム化された群間比較結果として、ニボルマブ単独療法群に対してニボルマブ＋ドセタキセル併用療法群で一部の有害事象・副作用、免疫関連副作用が確実に増加していることから、併用療法に伴いリスクが増加することは事実である（単剤治療で報告されている内容を超えるものではなかったとの解釈は誤りである）。本試験の併用療法群での値が、本試験外で得られたニボルマブ、ドセタキセル各々の単剤療法の値と同程度であることは、ランダム化した同時対照間で単剤療法よりも併用療法でリスクが増加している事実を無かったことにする根拠にはならない（仮に本試験の単独投与群の発現率が引用されている文献の単剤での発現率と同程度であった場合、本試験の併用療法群の発現率は引用されている文献の値を上回ることになる）。 まず、併用療法によって確実にリスクが増加していることは明記し、そのことに対する考察を提示すること。この考察は、概要部分にも記載すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘を受けまして、12.2.1 有害事象の簡潔な要約（125 頁）の記載を変更いたしました。また、上記安全性部分の考察を変更させていただくことに伴い、結果の要約（7 頁）、結論（9 頁）、12.2.3 有害事象の分析（154 頁）、12.6 安全性の結

論（172 頁）、13.考察と全般的結論（173 頁）に関しましても一部考察を加筆修正いたしました。

２.「全有害事象のうち、免疫チェックポイント阻害剤でも殺細胞性抗癌剤でも起こりうる副作用を免疫関連副作用（irAE）として集計したため、B 群において発生件数が多く認められたが、群間比較等の統計学的検討は行っていない。」との記載、特に「免疫チェックポイント阻害剤でも殺細胞性抗癌剤でも起こりうる副作用を免疫関連副作用（irAE）として集計したため、B 群において発生件数が多く認められたが、」の部分は不適切であるので削除すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

12.2.1 有害事象の簡潔な要約（125 頁）、12.3.3 死亡，その他の重篤な有害事象及び免疫関連副作用の分析及び考察（171 頁）の記載を修正いたしました。

３．　既に改訂を求めた内容について、総括報告書の結果の要約欄（p7）には現在の版でも以下のように記されている。 「・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%信頼区間（CI）は、標準治療 A 群（以下、A 群とする）で 12.2%[6.6, 20.5]、試験治療 B 群（以下、B 群とする）で 12.2%[6.6, 20.5]であった。」 本文中には、12.1.1.1 主要評価項目（Grade 3 以上肺臓炎発生割合）(p116)にあるように、中間解析時には A 群の Grade 3 以上肺臓炎発生例は 1 例、登録から 12 週未達のため発生「有」と取り扱った症例が 5 例、B 群の Grade 3 以上肺臓炎発生例は 0 例、登録から 12 週未達のため発生「有」と取り扱った症例が 6 例であった。とあり、要約部分にはこの説明が反映されていないため、修正が必要。併せて、解析対象集団の例数（割合の分母になる数）を追記すること。 また、症例報告書で得られたデータと、緊急報告で得られたデータがあることは要約欄には明示されていない。また、付録の重篤な有害事象（SAE）の一覧の中に盛り込まれている事象のうち、いずれが緊急報告のみで得られたデータなのか（症例報告書で得られたデータとして集計表にカウントされていないデータ）の区別がなされていない。このようなデータの提示方法を行うのであれば、総計を提示する際には、症例報告書で得られたデータと緊急報告で得られたデータの件数の内訳をつけなければ、適切に総計されているか否かの確認が取れない。適宜追記すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。
結果の一覧 安全性の評価結果：第II相部分（7 頁）に中間解析時の Grade 3 以上肺臓炎発生割合の数字的根拠となる記載を追記いたしました。また、症例報告書で得られたデータと、緊急報告で得られたデータがある旨を結果の要約（7 頁）に追記いたしました。
なお、有害事象は症例報告書のデータより集計、重篤な有害事象は緊急報告されたデータよりそれぞれ集計しており、混ぜての集計は実施しておりません。そのため、付録 15.5.1 有害事象一覧及び付録 15.5.2 重篤な有害事象（SAE）一覧にも表のタイトルに集計したデータ元を明示するよういたしました。

以上

概要図

第136回先進医療技術審査部会 令和4年7月14日	資料1-3

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 ランダム化比較第 II/III 相試験（TORG1630）

（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 レジメンの化学療法歴のある IIIB 期、IV 期、術後再発

（前治療歴が 2 レジメン以内。EGFR 遺伝子変異陽性症例に対する EGFR-TKI 治療、ALK 遺伝子転座陽性症例に対する ALK-TKI 治療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

試験シェーマ

Stage IIIB/IV/術後再発非小細胞肺癌既治療（2 レジメン以内）
PS 0～1
EGFR 遺伝子変異陽性例あるいは ALK 転座陽性例における
EGFR-TKIs 及び ALK-TKIs 使用はレジメン数に加えない

↓

ランダム化
PS(0 vs 1)，組織型(扁平上皮癌 vs 非扁平上皮癌)， 性別(男性 vs 女性)，
EGFR 遺伝子変異あるいは ALK 遺伝子転座（あり vs なし vs 不明）

↓

標準治療 A 群	試験治療 B 群
ニボルマブ 3 mg/kg （day1,15、q4w） プロトコール治療無効まで	ニボルマブ 3 mg/kg（day1,15、q4w） ＋ドセタキセル 60 mg/m²（day1、q4w） プロトコール治療無効まで

試験期間	**登録期間：** **先進医療として告示後から 3 年(2017 年 7 月～2020 年 6 月)** **追跡期間：2 年**
被験者数	**各群 175 症例**
参加施設	**約 30 施設**
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**
探索的評価項目	**腫瘍組織の PD-L1 発現測定**