

(別添様式第3－1号)

高度医療の名称	非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法
適応症	完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌
内容	(先進性) 完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド(PEM)+シスプラチン(CDDP)併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン(VNR)+CDDP 併用療法とランダム化比較第Ⅲ相試験において検証する。PEMは非扁平上皮非小細胞肺癌に対し、有用な薬剤であることが近年報告されている。しかし、非小細胞肺癌の術後補助化学療法として多くのエビデンスのある VNR+CDDP 併用療法と、PEM+CDDP 併用療法を比較した臨床試験は報告されていない。また、我が国において PEM は、切除不能な進行・再発非小細胞肺癌で承認されており、術後補助療法としての投与は適応外使用となる。 このため、高度医療評価制度を利用して、日本イーライリリー株式会社より PEM の薬剤提供を予定し、本試験を行うことを計画した。術後補助療法の標準的治療を確立するとともに、PEM の術後補助療法としての有用性を評価し、我が国での保険適用に繋げることを目的とすることが本試験の特色・独創的である点と考える。 (概要) PEM+CDDP 併用療法は、1 日目に PEM は 500mg/m²と CDDP は 75 mg/m²を投与し、3 週毎に 4 回投与する。進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する有効性、および安全性が確立した治療であり、さらには術後補助化学療法としても期待されている治療法である。 (効果) 非扁平上皮非小細胞肺癌における PEM+CDDP 併用療法による術後補助化学療法のエビデンスを確立する。標準的な VNR+CDDP 併用療法と比較して、全生存を延長する効果を期待できる。 (高度医療に係る費用) 386,094 円。ただし、今回は医薬品ペメトレキセドの無償提供を受けるため、患者負担は 2,579 円となる。
申請(調整)医療機関	静岡県立静岡がんセンター
協力医療機関	なし

【別添】「非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法」
の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

- 1) 組織診により確認された非扁平上皮非小細胞肺癌
（ただし、神経内分泌癌（カルチノイド、大細胞神経内分泌癌）、粘表皮癌や腺様嚢胞癌などの低悪性腫瘍は除く）。
腺扁平上皮癌は、扁平上皮癌の成分が 50%未満の場合には、適格とする。
- 2) 病理病期Ⅱ期、またはⅢA 期（UICC TNM 分類第 7 版）。
- 3) 病理学的に完全切除*が確認されている。
*完全切除とは、R0 と規定できる切除がなされた手術をさす。ただし、R0（un）のうち、切除またはサンプリングした最上部リンパ節に転移を認めた場合は「非完全切除」とする。また R1（is）、R1（cy+）も「非完全切除」とする。
- 4) 肺葉切除以上の外科切除が行われている。
- 5) ND2a-1 以上のリンパ節郭清、または選択的リンパ節郭清が行われている。
- 6) 肺癌に対して、手術以外の前治療歴がない。
- 7) 年齢は 20 歳以上、75 歳以下である。
- 8) Performance status（ECOG）が 0、または 1 である。
- 9) 術後 21 日以上、56 日以内である。
- 10) 主要臓器機能が保たれ、以下の規準をすべて満たしている。
（登録前 14 日以内の最新の検査値を用いる。登録日を基準とし、2 週前の同一曜日は可とする）
 - ・ ヘモグロビン 9.0 g/dl 以上
 - ・ 白血球数 3,000/mm³ 以上、好中球数 1,500/mm³ 以上
 - ・ 血小板数 10 万/mm³ 以上
 - ・ AST および ALT とともに 100 IU/L 以下
 - ・ 総ビリルビン 1.5 mg/dl 以下
 - ・ 血清クレアチニン 1.5 mg/dl 以下
 - ・ クレアチニン・クリアランス 60 ml/min 以上（実測値または、Cockcroft-Gault の式を用いる）
- 11) 酸素吸入なしの状態（室内気）で動脈血液ガス（PaO₂） $\geq$ 70 Torr または経皮酸素飽和度（SpO₂） $\geq$ 95%。
- 12) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ 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、 ☒ A. 大幅に効率的。 ☐ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ 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。 現在の標準療法(VNR+CDDP)に対し、非劣性であり、かつ高い忍 容性を持つこと。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: ☒ 適 ・ 否 コメント: 忍容性が標準療法よりも極めて高く、非扁平上皮非小細胞肺癌には奏 効率も高いことが予測され、がん化学療法の進展に寄与するものと考え られる。

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

平成 23 年 11 月 21 日

「非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法（高度医療整理番号037）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

静岡県立静岡がんセンターから申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法	
適応症：完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌	
内容： （先進性） 完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド(PEM)+シスプラチン(CDDP)併用療法の有用性を、標準治療であるビンOREルビン(VNR)+CDDP 併用療法とランダム化比較第Ⅲ相試験において検証する。PEMは非扁平上皮非小細胞肺癌に対し、有用な薬剤であることが近年報告されている。しかし、非小細胞肺癌の術後補助化学療法として多くのエビデンスのある VNR+CDDP 併用療法と、PEM+CDDP 併用療法を比較した臨床試験は報告されていない。また、我が国において PEM は、切除不能な進行・再発非小細胞肺癌で承認されており、術後補助療法としての投与は適応外使用となる。 このため、高度医療評価制度を利用して、日本イーライリリー株式会社より PEM の薬剤提供を予定し、本試験を行うことを計画した。術後補助療法の標準的治療を確立するとともに、PEM の術後補助療法としての有用性を評価し、我が国での保険適用に繋げることを目的とすることが本試験の特色・独創的である点と考える。 （概要） PEM+CDDP 併用療法は、1 日目に PEM は $500\text{mg}/\text{m}^2$ と CDDP は $75\text{mg}/\text{m}^2$ を投与し、3 週毎に 4 回投与する。進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する有効性、および安全性が確立した治療であり、さらには術後補助化学療法としても期待されている治療法である。 （効果） 非扁平上皮非小細胞肺癌における PEM+CDDP 併用療法による術後補助化学療法のエビデンスを確立する。標準的な VNR+CDDP 併用療法と比較して、全生存を延長する効果を期待できる。 （高度医療に係る費用） 386,094 円。ただし、今回は医薬品ペメトレキセドの無償提供を受けるため、患者負担は 2,579 円となる。	
申請医療機関	静岡県立静岡がんセンター
協力医療機関	

2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成23年9月28日(水) 16:30～17:30
(第26回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

静岡県立静岡がんセンターから申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家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26回高度医療評価会議資料1－5 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第26回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

静岡県立静岡がんセンターからの新規高度医療技術に関して、高度医療評価会議は、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高度医療として妥当であると判断した。

高度医療 評価表 (番号 037)

評価委員 主担当：村上

副担当：藤原

副担当：佐藤

技術委員：

高度医療の名称	非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法
申請医療機関の名称	静岡県立静岡がんセンター
医療技術の概要	完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン+シスプラチン併用療法とランダム化比較第Ⅲ相試験において検証する。

【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適 ・ ☐ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適 ・ ☐ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適 ・ ☐ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ペメトレキセドの添付文書では効能・効果として「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」とあり、使用上の注意において「術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。」となっている。このような現状のもとで、本試験を高度医療評価制度下で実施する意義は大きいと考える。試験期間内に特許の期限が切れる薬剤の場合、最適な使用方法を検討する臨床試験を製薬企業が治験や製造販売後臨床試験として実施する可能性はきわめて低いと思われ、本試験のような高度医療評価制度下での試験実施は望ましいスタイルであると考えます。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 同意文書は、細かな点でいくつか気になったところがあったが、事務局を通じて指摘し、適切に修正された。患者相談等の対応も適切である。補償はまったくなされない（健康被害があった場合の診療費（自己負担分）についても）が、本計画の性質から考えて適切と判断した。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【プロトコルの評価】 評価者：村上

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 適応拡大の判断に使えるデータが得られるよう、しっかりとした責任体制の下でデータの質の確保に努めていただきたい。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適 条件付き適 継続審議 不適		
予定症例数	800 例	予定試験期間	2012 年 1 月から 2014 年 12 月
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）			
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） 肺がん診療に関するエビデンスづくりに実績のある Co-operative groups が合同で実施する臨床試験である。 がん治療薬の適応拡大につながるデータ作成が高度医療評価制度を活用することで円滑にかつ迅速にできることを示せる良い事例になると考える。			

高度医療 037 に対する第 26 回高度医療評価会議における指摘事項

平成 23 年 11 月 14 日

高度医療技術名：

非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法

1. 「10. 臨床試験への参加に伴って期待される利益」の項の中に、研究者が考える（主観的あるいは希望的）利益と経済的利益と、二つが混在している。前者については「11. 臨床試験への参加に伴う不利益」との関係がわかるように記載すること（10. では、標準治療と同じかそれ以上と読めるが、11. では、下回る可能性があるように読める）。後者については、前者（研究者が考える利益）と区別して記載すること。

回答：「10. 臨床試験への参加に伴って期待される利益」及び「11. 臨床試験への参加に伴う不利益」の項を下記のように、変更致します。

10. 臨床試験への参加に伴って期待される利益

この試験に参加することによる、患者さん自身にとっての直接の利益はないかもしれませんが、あなたがこの臨床試験に参加することで、将来の非扁平上皮非小細胞肺癌の患者さんのために、より有効で副作用や身体への負担が少ない治療法を確立するための情報が得られ、よりよい治療法確立のための社会的な貢献となります。

私たちは、あなたがこの臨床試験に参加し、ペメトレキセド＋シスプラチン療法を受けたとしても、日常的に行われる治療法（標準治療）と同じくらいかそれ以上の効果が期待できると考えています。

11. 臨床試験への参加に伴う不利益

この臨床試験に参加する患者さんには、次にお示しする不利益や、「13. 予想される副作用や合併症と、それらへの対応」にある副作用による健康被害が及ぶ可能性があります。私たちはそれらの可能性を低くするために、この臨床試験を慎重に計画しました。また、臨床試験中も患者さんの不利益が最小になるよう努力をいたします。しかし、このような不利益が起こる可能性を全てなくすることはできません。

ビノレルビン＋シスプラチン療法を受ける場合の不利益

・日常的に行われる治療法（標準治療）であり、この臨床試験に参加することによる不利益は生じないと考えられます。

ペメトレキセド＋シスプラチン療法を受ける場合の不利益

・私たちは、現在の標準治療と同じくらいかそれ以上の効果が期待できると考え、この臨床試験を計画しました。しかし、術後化学療法における治療効果の情報がまだ十分にわかっていないため、標準治療よりも高いもしくは同じ効果が必ずしもえられない可能性があります。

詳しい副作用の頻度、種類については、下記の「13. 予想される副作用や合併症と、それらへの対応」を参照してください。

2. 予定登録数の設定の根拠である8%の上乗せ効果については、現在までの臨床研究より想定されているものではなく期待によるものであるため、800例が登録されるまでにターゲットポピュレーションの適切性、症例数の妥当性を判断できるよう、その機会が設定されていることを示すこと。

回答：今回の試験におきましては、登録完了後に予定した期間の追跡を続けることが妥当であるかどうかを判断する目的で、登録終了時点および登録終了から3年目の時点で中間解析を予定しております。ご指摘いただきました通り、8%の上乗せ効果についてはヒストリカルデータで示唆されているのではなく、臨床的に意味をもつ差という観点から設定してございます。

また、状況によっては、ベースラインの成績が試験前予想と異なり、全体のイベント発生率に乖離が生じる可能性がございますので、800例が登録されるまでに盲検下の定期モニタリングデータなどを活用しながら、症例数の妥当性について判断する機会をもつようにしたいと思います。また、患者背景因子の集計や登録後不適格判明例の検討もしまして、ターゲットポピュレーションの適切性についても検討する機会をもつようにいたします。

2011 年 11 月 14 日
 静岡県立静岡がんセンター
 呼吸器内科 山本信之

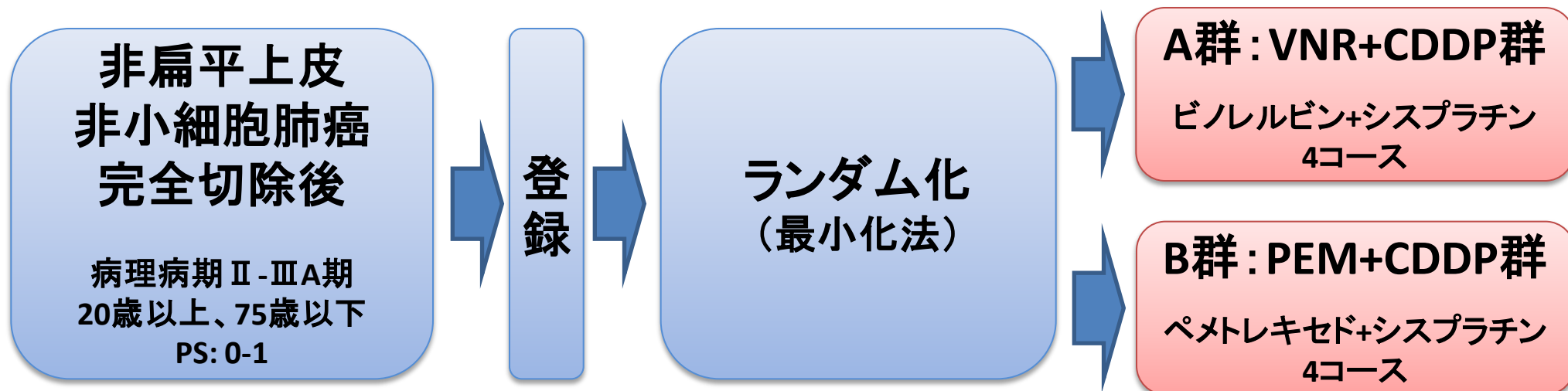
申請課題名：非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法
 文 書 名：説明文書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
ヘッダー	作成日：2011 年 9 月 10 日	作成日：2011 年 11 月 14 日	
P6	10. 臨床試験への参加に伴って期待される利益 私たちは、あなたがこの臨床試験に参加し、どの治療法を受けたとしても、現在の標準治療と同じくらいかそれ以上の効果が期待できると考えています。 また、私たちは将来の非扁平上皮非小細胞肺癌の患者さんのために、より有効で副作用や身体への負担が少ない治療法を確立するための情報が、この臨床試験を通じて得られることを期待しています。 なお、この試験に参加することによる、患者さん自身にとっての直接の利益はありませんが、臨床試験に参加することは、よりよい治療法確立のための社会的な貢献となります。	10. 臨床試験への参加に伴って期待される利益 この試験に参加することによる、患者さん自身にとっての直接の利益はないかもしれませんが、あなたがこの臨床試験に参加することで、将来の非扁平上皮非小細胞肺癌の患者さんのために、より有効で副作用や身体への負担が少ない治療法を確立するための情報が得られ、よりよい治療法確立のための社会的な貢献となります。 私たちは、あなたがこの臨床試験に参加し、ペメトレキセド＋シスプラチン療法を受けたとしても、日常的に行われる治療法（標準治療）と同じくらいかそれ以上の効果が期待できると考えています。	第 26 回高度医療評価会議における指摘事項を受け、修正した

P6	11. 臨床試験への参加に伴う不利益 この臨床試験に参加する患者さんには、次にお示しする不利益や、「13.予想される副作用や合併症と、それらへの対応」にある副作用による健康被害が及ぶ可能性があります。私たちはそれらの可能性を低くするために、この臨床試験を慎重に計画しました。また、臨床試験中も患者さんの不利益が最小になるよう努力をいたします。しかし、このような不利益が起こる可能性を全てなくすことはできません。 <u>ビノレルビン+シスプラチン療法を受ける場合の不利益</u> ・日常的に行われる治療法であり、この臨床試験に参加することによる不利益は生じないと考えられます。 <u>ペメトレキセド+シスプラチン療法を受ける場合の不利益</u> ・術後化学療法における治療効果の情報がまだ十分にわかっていないため、ビノレルビン+シスプラチン療法よりも高いもしくは同じ効果がえられない可能性があります。 詳しい副作用の頻度、種類については、下記の「13. 予想される副作用や合併症と、それらへの対応」を参照してください。	11. 臨床試験への参加に伴う不利益 この臨床試験に参加する患者さんには、次にお示しする不利益や、「13.予想される副作用や合併症と、それらへの対応」にある副作用による健康被害が及ぶ可能性があります。私たちはそれらの可能性を低くするために、この臨床試験を慎重に計画しました。また、臨床試験中も患者さんの不利益が最小になるよう努力をいたします。しかし、このような不利益が起こる可能性を全てなくすことはできません。 <u>ビノレルビン+シスプラチン療法を受ける場合の不利益</u> ・日常的に行われる治療法（標準治療）であり、この臨床試験に参加することによる不利益は生じないと考えられます。 <u>ペメトレキセド+シスプラチン療法を受ける場合の不利益</u> ・私たちは、<u>現在の標準治療と同じくらいかそれ以上の効果が期待できると考え、この臨床試験を計画しました。</u>しかし、術後化学療法における治療効果の情報がまだ十分にわかっていないため、<u>標準治療よりも高いもしくは同じ効果が必ずしもえられない可能性があります。</u> 詳しい副作用の頻度、種類については、下記の「13. 予想される副作用や合併症と、それらへの対応」を参照してください。	第 26 回高度医療評価会議における指摘事項を受け、修正した
----	--	---	---------------------------------------

試験の概略



本試験の目的

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペムトレキセド+シスプラチン併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン+シスプラチン併用療法とランダム化比較において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立する。

【主要エンドポイント】全生存期間

【副次エンドポイント】無病生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合

予定登録数: 800例

(A群: ビノレルビン+シスプラチン併用療法群400例、B群: ペムトレキセド+シスプラチン併用療法群400例)

登録期間: 3年(2012年1月から2014年12月)

追跡期間: 登録終了後5年

総研究期間: 8年

高度医療技術：ペメレキセドとは

- ペメレキセドというお薬につきまして
 - ペメレキセドはがん細胞のDNA合成に必要な葉酸に似たお薬ですがその働きが異なります。がん細胞は葉酸と間違えてペメレキセドを取り込み、その結果DNA合成が阻害されてがん細胞は増殖できなくなり死滅します。
- ペメレキセド＋シスプラチン併用療法の投与スケジュール
 - ペメセキセドは通常3週間に1回静脈内に点滴投与します。
今回併用するシスラプチンも同じく3週間に1回静脈内に点滴投与します。
この治療を4回繰り返す予定です。

	1コース			2コース	3コース	4コース
	1週	2週	3週			
ペメレキセド	●			●	●	●
シスプラチン	●			●	●	●

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬または試験機器：ペメトレキセドナトリウム水和物（製品名：アリムタ注射用500mg/100mg）

高度医療での適応疾患：非小細胞肺癌（術後補助化学療法）

臨床研究

- ・試験(海外):術後補助化学療法 ランダム化比較第II相試験2本
 - ①ペメトレキセド+シスプラチン vs. ペメトレキセド+カルボプラチン
 - ②ペメトレキセド+シスプラチン vs. ビノレルビン+シスプラチン
- ・被験者数 ①118例、②132例
- ・結果の概要(投与状況・安全性情報のみ報告済):
ペメトレキセド+シスプラチンは術後補助療法として忍容性が高い
 - ①用量強度が95%以上を維持し、グレード3/4の毒性が治療後30日以内に回復した4サイクル治療完遂率:59.4%
 - ②治療中の死亡・用量制限毒性の未発現割合:95.5%

高度医療

- ・試験名:完全切除非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法とビノレルビン+シスプラチン併用療法のランダム化比較第III相試験
- ・試験デザイン:2群ランダム化第III相試験
- ・期間:8年間を予定(登録期間3年間、観察期間5年間)
- ・被験者数:800例を予定(各群400例ずつ)
- ・評価項目:全生存期間

学会
要望

公知
申請
検討

欧米での現状

【薬事承認】米国 無、欧州 無

【ガイドライン記載】有 NCCNガイドライン:術後補助化学療法 推奨度カテゴリー 2A

【進行中の臨床試験】有

- ・ランダム化比較第III相試験 E1505:シスプラチン併用療法(ペメトレキセド+シスプラチン含む)へのベバシズマブ上乗せ検証試験
- ・ランダム化比較第III相試験 TASTE:ペメトレキセド+シスプラチン vs. 個別化医療(バイオマーカーに応じてペメトレキセド+シスプラチン、エルロチニブあるいは無治療を選択する)

国内での現状

【適応】悪性胸膜中皮腫/切除不能非小細胞肺癌

【使用実績】2007年発売以来4年間のペメトレキセドとしての使用実績

【治験】悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法 第I/II相試験(25例)

【全例調査】悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法(903例)

当該高度医療における

選択基準:完全切除非扁平非小細胞肺癌、II-III A期、
PSO-1、年齢20-75歳、主要臓器機能が保持 等

除外基準:活動性重複がん、間質性肺炎 等

予想される有害事象:血液毒性、悪心嘔吐、食欲不振、
発疹、倦怠感、血管炎、下痢 等

公知に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療
または治験の追加を検討