

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示3）

評価委員 主担当： 伊藤（澄）  
副担当： 柴田 技術専門委員：—

先進医療の名称	ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法
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	<p>○目的：ペメトレキセド(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が、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があるビノレルビン(VNR)+シスプラチン(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、術後補助化学療法としての投与は適応外使用となる。本試験の目的は、完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌（病理病期II期またはIIIA期）に対するPEM+CDDP併用療法の有用性を、標準治療であるVNR+CDDP併用療法とランダム化比較第III相試験において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立することである。</p> <p>○主要評価項目：無病生存期間(DFS)</p> <p>○副次評価項目：全生存期間(OS)、治療完遂割合、有害事象発生割合</p> <p>○目標症例数：800例（登録症例数804例）</p> <p>○予定試験期間（※）：登録期間5年、追跡期間5年（登録終了後）</p> <p>※2018年後半に中間解析を実施する計画であったが、2018年2月の中央モニタリング（2017年8月のデータ）においてDFSイベントがすでに385件発生しており、2018年後半には予定DFSイベント数の420件に達している可能性が高いと予想されたため、中間解析を行わず、2018年8月時点をデータカットオフとして、最終解析が行われた。</p>
医療技術の試験結果	<p>○有効性の評価結果：</p> <p>本試験は、2012年3月から2016年8月の間に804人がランダム化され、全適格例である784人を有効性の解析対象集団とした</p>

(VNR+CDDP 群 395 例、PEM+CDDP 群 389 例)。本試験の有効性の主要評価項目は、試験開始当初は OS であったが、試験途中で DFS に変更して解析を行った。観察期間中央値は 45.2 か月であり、ハザード比 (HR) は 0.98 (95%信頼区間 : 0.81~1.20; log-rank test,  $P=0.474$ ) であった。VNR+CDDP 群 395 例の DFS の中央値は 37.3 か月 (95%信頼区間 : 28.8~52.5 か月)、PEM+CDDP 群 389 例の DFS の中央値は 38.9 か月 (95%信頼区間 : 28.7~55.3 か月) であった。DFS において、PEM+CDDP 群の VNR+CDDP 群に対する優越性は示されなかった。副次評価項目である OS は、HR は 0.98 (95%信頼区間 : 0.71~1.35; log-rank test,  $P=0.868$ ) であった。イベント数が少ないため、OS については今後も観察を継続する予定である。

○安全性の評価結果 :

全適格例を解析対象集団とした 4 コースの治療完遂率は、VNR+CDDP 群 395 例中 287 例 (72.7%)、PEM+CDDP 群 389 例中 342 例 (87.9%) であった。

安全性の解析は、プロトコール治療が 1 度でも行われた患者を対象に実施した (VNR+CDDP 群 396 例、PEM+CDDP 群 392 例)。本試験においては、最大 4 コースがプロトコール治療であるため、データカットオフ時点ではすでに全例でプロトコール治療が終了している。本試験のプロトコール治療中またはプロトコール治療終了後 30 日以内に発生したもの、もしくはプロトコール治療終了後 30 日以上であってもプロトコール治療との因果関係が否定できないと判断された死亡例は、各群 1 例ずつであった。VNR+CDDP 群の 1 例は心停止、PEM+CDDP 群の 1 例はプロトコール治療終了後約 45 日で発症した間質性肺炎による死亡であった。

本試験で認められた有害事象は、過去の試験の結果から予測可能なものであった。グレード 3 以上の発熱性好中球減少症、白血球減少、好中球数減少、血小板数減少は有意に VNR+CDDP 群で頻度が高かった。また、全グレードの脱毛、静脈炎も有意に VNR+CDDP 群で頻度が高かった。

○総評 :

本試験の結果、完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に術後補助化学療法としての無再発生存期間における VNR+CDDP に対する PEM+CDDP の優越性は示されなかった。治療完遂率は PEM+CDDP 群

	で良好であり、グレード3以上の発熱性好中球減少症、白血球減少、好中球数減少、血小板数減少の頻度も有意に PEM+CDDP 群で低い結果であった。
臨床研究 登録ID	UMIN000006737/jRCTs041180023

主担当：伊藤構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
コメント欄：	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> 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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

総合的なコメント欄	完全切除されたⅡ期あるいはⅢA期の非扁平上皮非小細胞肺癌に対して術後ビノレルビン+シスプラチン併用療法
-----------	---

	<p>が標準治療として実施されている。ペメトレキセドは悪性胸膜中皮腫と切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して治療薬として承認されている。米国では非小細胞肺癌のうち扁平上皮癌が適応とされていない。本試験の結果を総括するとビノレルビンを使うよりもペメトレキセドを使う方が副作用がやや少ないが、生存率には差がなかったことである。しかしながら、本試験の対象は非小細胞肺癌のうち2割程度を占める扁平上皮癌が除外されており、扁平上皮肺癌の完全切除例を対象とした術後補助化学療法については適応されないことに留意する必要がある。</p>
--	--

<p>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</p>	<p>扁平上皮癌を除く非小細胞性肺癌のⅡ・ⅢA期完全手術切除症例を対象として生存率は変わらず、副作用が少ない術後化学療法として評価しうる。</p>
---	---

副担当：柴田構成員\_\_\_\_\_

<p>有効性</p>	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本試験は標準治療であるビノレルビン+シスプラチン（VNR+CDDP）併用療法に対する、ペメトレキセド+シスプラチン（PEM+CDDP）併用療法の優越性の検証を試みた試験であり、その優越性を検証出来なかったため、厳密には両者が同等（ないしは、前者に対して後者は非劣性）との結論は導けない。あくまで結果からの推察として、Cと判断した。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>因果関係が否定できない死亡は各群 1 例ずつ (VNP+CDDP 群 心停止、PEM+CDDP 群 間質性肺炎)、その他の重篤な有害事象 (プロトコール治療中・プロトコール治療終了後 30 以内に発生した重篤な有害事象、あるいは、プロトコール治療終了後 30 日以上であってもプロトコール治療との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象) は VNR+CDDP 群 47 例 11.9%、PEM+CDDP 群 19 例 4.8%であり、軽い副作用とは言えないもの含まれるが、当該疾患領域における薬物療法としては想定範囲内であることから B とした。</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> 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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>特に大きな問題は見られていない。</p>	

## 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：ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法

2020年5月22日

静岡県立静岡がんセンター

呼吸器内科 鈿持広知

1. 先進医療承認日は2012年1月1日であるが、「先進医療の手続き及び薬品搬送契約手続きが整い、登録施設が揃ったのが2013年1月」（総括報告書 p3）とされている点について、想定通りのスケジュールであったのか、想定外の問題が生じ期間を要したのか、具体的な理由を示しご説明頂きたい。

## 【回答】

本試験の準備には、想定より時間を要しました。

その理由の一つとして、多くの施設が初めての先進医療であり、各施設の書類作成（特に事務担当の部分）に想定以上に時間を要しました。

また、先進医療の承認日は2012年1月1日ですが、厚生労働省の科研費は2011年度は不採択で、2012年度から採択となったため、多くの施設への事務支援が開始できたのが2012年4月以降であったことことも一因です。

最後に、当時は高度医療評価会議と先進医療専門家会議に二つの承認が必要であり、これも時間を要した一因です（こちらはすでに改善頂いております）。

2. 両治療法の毒性については「過去の試験から予測可能なものであった」（総括報告書 p255）とされているが、プロトコルの治療完遂率が VNR+CDDP 群 72.7%、PEM+CDDP 群 87.9%であったことも含め、試験デザインを VNR+CDDP 群に対する PEM+CDDP 群の非劣性検証試験とすることも選択肢のひとつではないかとも考えられる。そのようにしなかった理由について、試験計画時にどのような議論がなされていたのかご説明頂きたい。

## 【回答】

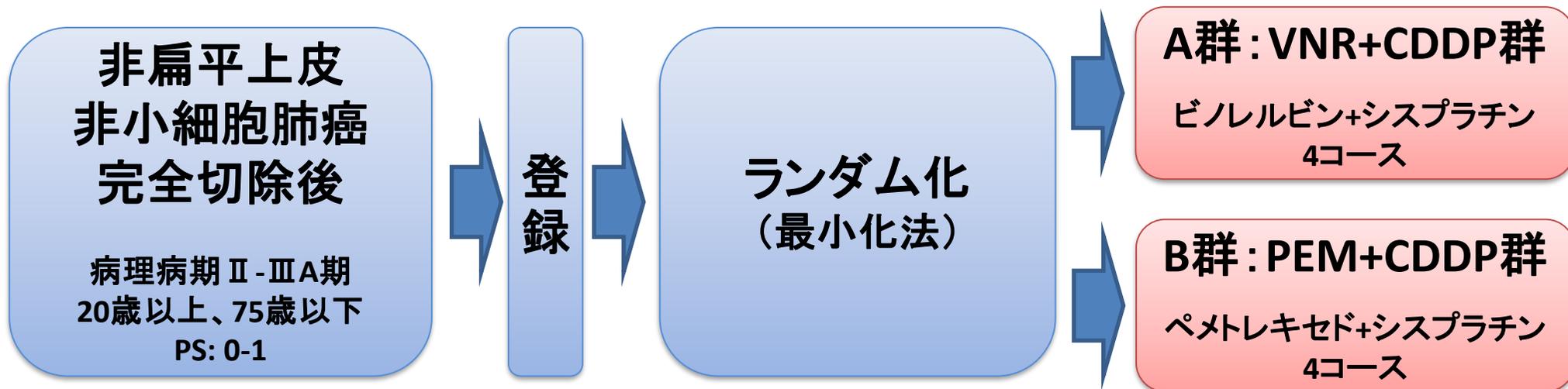
ご指摘のように、毒性が軽いことが想定され、非劣性検証試験についても議論がありました。本試験は両群で800例と本邦で行う第Ⅲ相試験の中でも大規模であります。統計設定にもよりますが、臨床的に妥当な統計設定の非劣性試験にすると、数倍の症例数が必要になりました。このため、非劣性試験については実現可能性の点が一番の問題でありました。

さらに、ステージ 4 の非扁平上皮非小細胞肺癌に対して、PEM+CDDP の高い有効性が示されていることから、優越性を示す可能性が高いと判断しました。また、適応拡大を目的とした非劣性試験の妥当性についての懸念もありました。

上記の理由より、非劣性試験でなく、優越性試験として本試験を行うこととしました。

以上

## 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、ペムトレキシド+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:ペムトレキシド+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：ペトレキセドとは

- ペトレキセドというお薬につきまして

- ペト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ト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。

- ペトレキセド+シスプラチン併用療法の投与スケジュール

- ペトレキセドは通常3週間に1回静脈内に点滴投与します。  
今回併用するシスプラチンも同じく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			
ペトレキセド	●			●	●	●
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ペトレキセド+シスプラチン vs. ペトレキセド+カルボプラチン
- ②ペトレキセド+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:ペトレキセド+シスプラチン vs. 個別化医療(バイオマーカに応じてペトレキセド+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

10

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