

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】

静岡県立静岡がんセンター

【先進医療告示番号と名称】

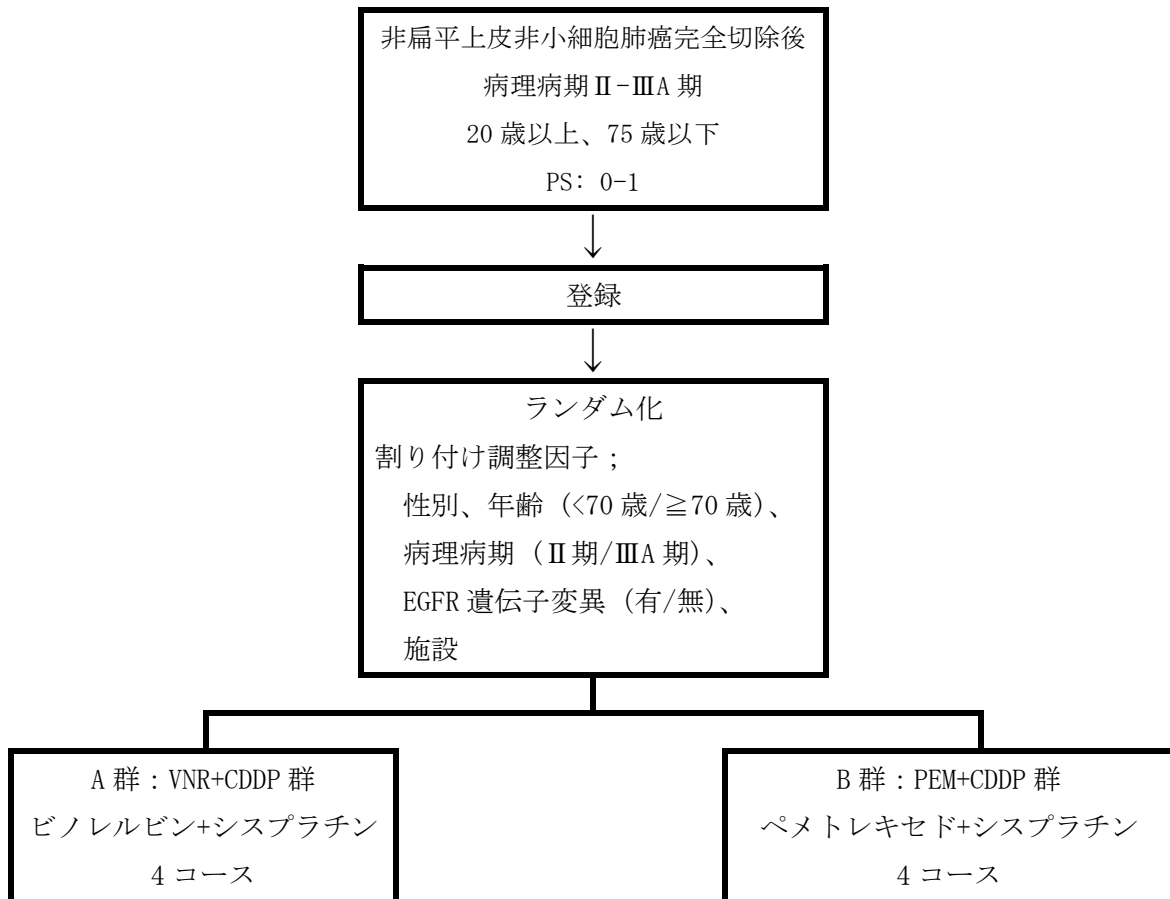
大臣告示番号12

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

【適応症】

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌

【試験の概要】



本試験は、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

【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

一般名：ペメトレキセド

製品名：アリムタ[®]注射用 100mg、アリムタ[®]注射用 500mg

承認番号：アリムタ[®]注射用 100mg (22100AMX00807)

アリムタ[®]注射用 500mg (21900AMX00002)

【実施期間】

2012年1月 ～ 2021年12月 (10年間)

【予定症例数】

800例

【最終登録症例数】

804例 (2016年8月19日登録終了)

【主な変更内容】

① 主要エンドポイント、副次エンドポイント

《変更前》

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

《変更後》

主要エンドポイント；無病生存期間

副次エンドポイント；全生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合

② 中間解析

《変更前》

中間解析の時期を登録終了時点、及び登録終了から3年目の時点

《変更後》

登録終了から1年目の時点、3年目の時点

また、最初の中間解析（登録終了から1年目の時点）時に群別の安全性データを開示する。有効性の中間解析は、第1回プロトコル改正後の主要エンドポイントである無病生存期間に関して、試験治療群の標準治療群に対する優越性に関する統計的有意性を調べる。

【変更申請する理由】

① 主要エンドポイント、副次エンドポイント

第1回プロトコル改正で主要エンドポイントを全生存期間から無病生存期間に変更しました。いかにその理由をお示しします。

1. 近年は非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法の成績において、5年生存割合が70%を超えるようになっており (Clin Cancer Res 2015;21:5245-5252; Cancer Chemother Pharmacol 2014;74:1199-1206)、

明らかな予後の改善が見込まれ、試験計画時のわれわれの予想から異なっていました。現在のペースだと、イベント数 426 件が観測されるのは、予定した 2021 年 8 月（最終症例の登録から 5 年後）から大幅に遅れることが見込まれ、本試験の臨床的な意義に影響がでる恐れがあります。

2. 再発後の治療として免役チェックポイント阻害剤や分子標的治療薬の開発が進んでいることから、今後も予後がさらに改善することが予想されます。このため、これまでは 5 年生存割合が切除可能肺癌の治療率の指標として用いられてきましたが、今後は相対的に無病生存期間（DFS）がより妥当と考えられるようになっていきます。

3. 術後非小細胞肺癌において、無病生存期間（DFS）や無再発生存期間（RFS）が OS の surrogate endpoint となり得るとの報告がされています。（Lancet Oncol 2013; 14: 619-26）。

4. 臨床仮説として、2 群のハザード比 0.755 を期待する（対照群の 3 年 DFS 率を 60%、新治療群のそれを 68%）。JIPANG の実際の集積ペース（12 ヶ月後 15%完了、24 ヶ月後 40%完了、36 ヶ月後 65%完了、48 ヶ月後 90%完了、54 ヶ月後に 804 例を登録完了）のもとで、最終症例の登録から 36 ヶ月間追跡後に、約 420 件の DFS イベントが観測される予定です。このとき、有意水準 5%（片側）のもとで、検出力 90%を達成できる見込みであり、高い値を保持できると考えます。

ただし、全生存期間は真のエンドポイントであり、本試験の結論を決定する際には十分に考慮することとします。

② 中間解析

試験開始時は、試験治療群の 5 年生存割合は 58%、標準治療群の 5 年生存割合を 50%と仮定し（指数分布の下でハザード比=0.786 に相当）、検出力 80%を保持するために 426 イベント数（死亡数）が必要と想定しました。しかしながら、登録終了の 2016 年 8 月時点で、観測死亡イベント数は 75 件に留まり、最終解析における予定イベント数 426 件の 17%しか観測されておりません。実際の登録ペースならびに 2 群のハザード比をもとに計算すると、2016 年 8 月時点で約 160 件が観測される予定でした。このため、中間解析を延期することとしました。

【試験実施計画の変更承認状況】

静岡県立静岡がんセンターの倫理審査委員会において平成 29 年 12 月 20 日に承認済。