

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法

適応症：化学療法未治療の、切除不能な進行または再発の肺扁平上皮癌

内容：

【先進性】ニボルマブ（商品名：オプジーボ）は、画期的な抗腫瘍効果を有する免疫チェックポイント阻害剤として、海外における試験結果を根拠として切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して承認された。しかしながら、本療法の対象者である高齢者及び化学療法未治療患者における有効性・安全性は示されていないことから、ニボルマブの適応外使用に該当するとして、先進医療 B の下で本療法を実施することとする。

【概要】①70歳以上、化学療法未治療の切除不能な進行または再発の肺扁平上皮癌患者より文書による同意を得る。②一次治療として、ニボルマブ 3mg/kg を 60 分かけて点滴静注し、2 週間毎に繰り返す。プラトコール治療の中止規準該当までこの治療を継続する。

(主要評価項目): 1 年生存割合

(副次的評価項目): 奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合、腫瘍組織における PD-L1 の発現率毎の 1 年生存割合/奏効割合/無増悪生存期間/全生存期間

【予測される効果】既治療進行扁平上皮癌症例を対象とした Checkmate017 試験でのニボルマブ単剤療法群は、ドセタキセル単剤療法群に比し、無増悪生存期間、全生存期間において、それぞれ 3.5 ヶ月対 2.8 ヶ月、9.2 ヶ月対 6 ヶ月と有意な延長を示し、腫瘍内の PD-L1 発現に関わらずニボルマブは有効であった。35 名の扁平上皮癌患者を対象とした、ニボルマブ単剤療法による本邦での第 2 相試験（ONO-4538-05）も 2015 年の米国臨床腫瘍学会で報告され、奏効割合 20%、CTCAE-Grade 3 以上の有害事象発生割合 5.7% であった。本試験では、Checkmate017 試験と同等程度の有効性と安全性が認められると予測する。

【目的と背景】ニボルマブの初回治療への適応拡大の根拠としうるデータを集積することを目的とする。そのため、化学療法未治療の進行・再発の肺扁平上皮癌患者を対象に、1 年生存割合を主要評価項目とする有効性と、安全性を評価する。同時に測定可能な症例については腫瘍組織における PD-L1 測定を実施し、日本人の肺扁平上皮癌患者における PD-L1 の発現とニボルマブの効果の相関を検討する。

現在の標準療法であるドセタキセル単剤療法は骨髄抑制が強く、Grade 3 以上の好中球減少が 80%以上、発熱性好中球減少症の発症が 15%前後の頻度で認められる。生存期間延長と Quality of life の維持が主たる目的の高齢者に対する治療の毒性として望ましくなく、外来での治療継続もしばしば困難である。今回対象の扁平上皮癌患者は重喫煙者が殆どで、背景肺にも合併症が多いことから、発熱性好中球減少症は臨床上極めて慎重な対応が必要となる。この患者群に対してより安全性が高く、効果にも優れた治療法と考えられる初回治療としてのニボルマブ単剤療法は、本試験対象患者に対する新たな標準療法の有望な候補である。

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかる総費用は、標準 8 コース投与された場合は、5,783,634 円である。先進医療にかかる費用は標準 8 コースで 5,364,700 円、このうち企業負担は、薬剤費 5,322,600 円（現物提供）、よって患者負担は 42,100 円である。

様式第 3 号

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

高齢者進行肺扁平上皮癌に対する初回治療としてのニボルマブ単剤療法

2 - 1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
オブジーボ 点滴静注	小野薬品工業	20mg/2ml	22600AMX 00768000	切除不能な進行・再発の 非小細胞肺癌（化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない）	適応外
オブジーボ 点滴静注	小野薬品工業	100mg/10ml	22600AMX 00769000	切除不能な進行・再発の 非小細胞肺癌（化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない）	適応外

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
オプジーボ点滴静注 20mg	初回治療への適応拡大を目指した市販後治験が進行中
オプジーボ点滴静注 100mg	初回治療への適応拡大を目指した市販後治験が進行中

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

化学療法未治療である 70 歳以上高齢者の、切除不能な進行・再発の肺扁平上皮癌患者に対して、オプジーボを 1 回 3mg/kg、2 週間間隔で投与する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

レ	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
---	---

注 1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注 2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

2015 年 3 月にプラチナ治療後に再発した進行期肺扁平上皮癌患者に対して承認され、同年 10 月には、進行期非小細胞肺癌に適応が拡大された。

欧州での薬事承認の状況

2015 年 7 月にプラチナ治療後に再発した進行期肺扁平上皮癌及び非扁平上皮非小細胞肺癌患者に対して承認された。