

様式第 5 号

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：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

適応症：既治療の進行・再発非小細胞肺癌

内容：

(先進性)

わが国における 2012 年の年間肺癌死亡数は 71500 人とされている。非小細胞肺癌は全肺癌の 80-85% を占め、多くの症例が発見時には遠隔転移を有するもしくは根治的放射線照射不能の進行例であり、このような症例では薬物療法が治療の中心である。

現在のプラチナ製剤を含む治療後の既治療の進行・再発非小細胞肺癌例に対する標準治療はニボルマブ単剤であり、生存期間中央値は約 1 年といわれている。

従来の標準治療であるニボルマブ単剤にドセタキセルを加えることで、免疫チェックポイント阻害薬に化学療法の上乗せ効果が期待できる可能性があり、当該治療が対象疾患のさらなる全生存期間を延長させることを期待し、当試験を考案した。

(概要) 試験方法は以下の通りである。

- ① 既治療の進行・再発と診断された非小細胞肺癌症例に対して文書同意を得た後、本試験に登録する。
- ② データセンターで、標準治療 (A 群：ニボルマブ単剤療法) 又は試験治療 (B 群：ニボルマブ+ドセタキセル併用療法) に無作為割り付けされる。
- ③ 標準治療 (A 群：ニボルマブ単剤療法) に割り付けられた場合、ニボルマブを 2 週間毎で投与を行う。
- ④ 試験治療 (B 群：ニボルマブ+ドセタキセル併用療法) に割り付けられた場合、ドセタキセルを 4 週間毎、ニボルマブを 2 週間毎で投与を行う。
- ⑤ この治療を中止規準に該当するまで繰り返す。

主要評価項目は、全生存期間の比較である。

(効果)

従来の標準治療であるニボルマブ単剤にドセタキセルを加えることで、免疫チェックポイント阻害薬に化学療法の上乗せ効果が期待できる可能性はある。

(先進医療にかかる費用)

本試験では、試験治療 (B 群：ニボルマブ+ドセタキセル併用療法) に割り付けられた患者のニボルマブは小野薬品工業株式会社から無償提供された薬剤を用いる。

本技術にかかる総費用は 2,244,898 円である。先進医療に係る費用は 1 サイクル分が 1,866,843 円で、このうち薬剤費 1,853,818 円については企業より無償提供されるため、患者負担額は 13,025 円である。なお、効果があれば、サイクルを繰り返す。

先進医療にかかる一人あたりの化学療法にかかる費用 (1 サイクル分とした場合) は 2,244,898 円である。(ただし、ニボルマブは無償提供されるため、その費用を除くと 1 人あたりの費用は 391,080 円となる。) 無償提供される薬剤費以外の費用 13,025 円は当該先進医療の費用として自費請求される。

様式第 3 号

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

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

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（ディスプレイザブル）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）
オプジーボ 点滴静注 （一般名： ニボルマブ）	小野薬品工業株式会社 〒541-8564 大阪市中央区 久太郎町 1-8-2 TEL 06(6263)5670 Fax 06(6263)2976	100 mg	22600AMX00769	根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	適応外
タキソテール点 滴静注 （一般名： ドセタキセル）	サノフィ株式会社 〒163-1488 東京都新宿区 西新宿三丁目 20番2号 TEL 03(6301)3000	80 mg	22100AMX01369	乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌、前立腺癌	適応内
タキソテール点 滴静注 （一般名： ドセタキセル）	サノフィ株式会社 〒163-1488 東京都新宿区 西新宿三丁目 20番2号 TEL 03(6301)3000	20 mg	22100AMX01407	乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌、前立腺癌	適応内

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

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法等

<p>使用方法：ニボルマブは3 mg/kg で day 1、15 に投与、4 週毎で、ドセタキセルは 60 mg/m² で day 1 に投与、4 週毎で繰り返す。</p> <p>減量基準：</p> <p>① 好中球数<500mm³ (Grade4)</p> <p>② 血小板数<25000/mm³ (Grade4)</p> <p>③ 非血液毒性 Grade3 以上</p> <p>④ その他、担当医師の判断により必要と考えられた場合</p> <p>上記のいずれかに該当する場合には、次コースのドセタキセルの用量を 50mg/m² に減量する。減量後に再度上記のいずれかの毒性が認められた場合にはドセタキセルの用量を 40mg/m² に減量する。2 度の減量でも、上記のいずれかの毒性が認められた場合にはプロトコール治療中止とする。</p> <p>ニボルマブは減量しない。</p> <p>中止規準：以下のいずれかの場合はプロトコール治療を中止する。</p> <p>1) プロトコール治療無効と判断。</p> <p>2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合。</p> <p>① Grade 4 の非血液毒性が認められた場合（ただし「低ナトリウム血症」を除く）。</p> <p>（非血液毒性：CTCAE v4.0における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4リンパ球減少」以外の有害事象）</p> <p>② Grade1に改善しない、又は全身療法必要とする、薬剤に関連したGrade2のぶどう膜炎、眼痛又は霧視が認められた場合。</p> <p>③ 投与延期及びステロイドによる全身療法にも関わらず回復しないGrade2以上の肺臓炎が認められた場合。</p> <p>④ 薬剤に関連したGrade3の気管支痙攣、アレルギー反応及び、注入に伴う反応、注射部位反応、下痢、大腸炎、ニューロパチーが認められた場合。</p> <p>⑤ 7日を超えて持続する、薬剤に関連した④以外のGrade3の有害事象が認められた場合。ただし、内分泌障害及び臨床検査値異常を除く。</p> <p>⑥ 薬剤に関連したGrade3の内分泌障害がホルモン補充療法のみにより適切に管理されている場合は、投与中止を必要としない。</p> <p>⑦ 薬剤に関連したGrade3の臨床検査値異常のうち、以下の場合は、投与中止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・7日を超える、又は出血を伴う、Grade3の血小板減少 <p>以下の規準を満たす薬剤に関連した肝機能検査異常は投与を中止する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2週間を超えるAST又はALT>200IU/

- AST又はALT>400IU/L
 - T-Bil>5.0mg/dL
 - AST又はALT>120IU/L、かつT-Bil>2.0mg/dL
- ⑧ 投与中断が最終投与から6週間を超えて持続した場合。
- ⑨ ドセタキセルを2段階にわたり減量してもさらなる減量規準に抵触した場合。
- ⑩ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合。
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
- 5) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった）、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	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>

切除不能又は転移性悪性黒色腫

- BRAF V600 野生型の切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する単独療法*1
- BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する単独療法*1
- 切除不能又は転移性悪性黒色腫に対するイピリムマブとの併用療法*2

転移性非小細胞肺癌*1

プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行が認められた転移性非小細胞肺癌 EGFR 変異または ALK 転座を有する患者は本剤治療前の適切な分子標的治療で病勢進行が認められた場合

腎細胞癌*1

血管新生阻害剤による治療歴を有する進行腎細胞癌

古典的ホジキンリンパ腫

自家造血幹細胞移植 (HSCT) 及び移植後のブレントキシマブ ベドチンによる治療後に再発又は進行した古典的ホジキンリンパ腫

*1: 用法・用量が 1 回 3mg/kg (体重) から 1 回 240mg/person に改訂された。

*2: オプジーボの継続投与期間の用法・用量が 1 回 3mg/kg (体重) から 1 回 240mg/person に改訂された。(2016 年 9 月)

<欧州での薬事承認の状況>

悪性黒色腫

成人の進行期 (切除不能又は転移性) 悪性黒色腫に対する単独療法又はイピリムマブとの併用療法

非小細胞肺癌

化学療法による治療歴を有する成人の局所進行性又は転移性非小細胞肺癌

腎細胞癌

治療歴を有する成人の進行期腎細胞癌に対する単独療法

<韓国での薬事承認の状況>

切除不能又は転移性悪性黒色腫

- BRAF V600E 野生型の手術不可能あるいは転移性の悪性黒色腫
- イピリムマブ投与後、かつ BRAF V600E 変異陽性の場合は BRAF 阻害剤での治療後に病勢進行が認められた切除不能又は転移性悪性黒色腫

既存の化学療法に不応の局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌

<台湾での薬事承認の状況>

切除不能又は転移性悪性黒色腫

- BRAF V600 野生型の切除不能又は転移性の悪性黒色腫
- イピリムマブと BRAF 阻害剤使用後、BRAF V600 変異陽性で切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者

進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌

プラチナ製剤による化学療法で治療中又は治療後の進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌

上記以外に、イスラエル、マカオ、アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェー、サウジアラビア、カナダ、アラブ首長国連邦、香港、レバノン、ペルー、スイス、チリ、クウェート、オーストラリア、アルゼンチン、シンガポール、ブラジル、ニュージーランド、カタール及びインド等 50 以上の国・地域で承認されている。