

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 25）

評価委員 主担当： 一色
副担当： 柴田 技術専門委員： 谷川原

先進医療 の名称	ニボルマブ静脈内投与及びドセタキセル静脈内投与の併用療法
申請医療 機関	横浜市立市民病院
医療技術 の概要	<p>従来はプラチナ製剤を含む治療後の非小細胞肺癌再発例に対する標準治療はドセタキセルであった。しかし、近年、プラチナ製剤を含む化学療法無効又は奏効後に再発した非小細胞肺癌患者を対象としたニボルマブの第Ⅲ相試験が報告されている。その結果から、プラチナ製剤を含む治療後の不応ないし再発例に対する非小細胞癌の化学療法として、従来のドセタキセルに代わって、ニボルマブが標準治療として確立された。本研究は、試験治療B群（ニボルマブ+ドセタキセル併用療法）の有用性を標準治療A群（ニボルマブ単剤療法）との比較にて検討する。</p> <p>【第Ⅱ相部分】</p> <p>○主要評価項目：6ヶ月無増悪生存割合、Grade 3以上肺臓炎発生割合（12週以内）</p> <p>○副次評価項目：奏効割合、有害事象発生割合</p> <p>【第Ⅲ相部分】</p> <p>○主要評価項目：全生存期間</p> <p>○副次評価項目：無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合</p> <p>○目標症例数：350例（登録症例数：131例）</p> <p>○試験期間：2017年11月～2022年4月</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果：</p> <p>第Ⅱ相部分では、ニボルマブ単剤療法群（A群）、ニボルマブ+ドセタキセル併用療法群（B群）の各群50例ずつが登録され、治療非施行例（各群1例）を除く、各群49例が解析対象となった。有効性の主要評価項目である6ヶ月無増悪生存割合は、イベント数はそれぞれA</p>

群29例、B群16例、6ヶ月無増悪生存割合とその80%CIはそれぞれA群22.4%[13.2, 33.2]、B群64.4%[53.4, 73.5]であり、事前に目標として設定した閾値6ヶ月無増悪生存割合20%を上回っていた。安全性の結論と合わせて、第Ⅱ相試験から第Ⅲ相試験へ進むことの妥当性が確認された。

第Ⅲ相部分では、A群に66例、B群に65例、合計131例が登録され、治療非施行例（各群1例）を除くA群65例、B群64例が安全性の解析対象、不適格例（A群1例）を除く各群64例が有効性の解析対象とされた。

主要評価項目である全生存期間は、イベント数はA群42例（65.6%）、B群33例（51.6%）で、生存期間中央値及びその95%CIはA群14.7ヶ月[11.4, 18.7]、B群23.1ヶ月[16.7, -]であった。層別ロジック検定結果は $p=0.0310$ であり、試験治療であるB群は標準治療であるA群よりも全生存期間を統計学的に有意に改善した（有意水準 α =片側5%）。副次評価項目である無増悪生存期間及び奏効割合においても、試験治療であるB群は標準治療であるA群に対し、統計学的に有意に改善した。

○安全性の評価結果：

第Ⅱ相部分の安全性の主要評価項目であるGrade 3以上肺臓炎発生割合（12週以内）とその80%CIは、A群12.2%[6/49例, 80%CI 6.6, 20.5]、B群12.2%[6/49例, 80%CI 6.6, 20.5]であった（ただし、A群の6例中5例、B群の6例は実際には肺臓炎は発生していないが、事前に定められた規定に基づき、登録からの観察期間が12週未満であることにより集計上イベントが発生したものとしてカウントされている）。第Ⅲ相への移行条件として、信頼区間下限値が許容限界（閾値）を7%を上回らないこととされており、信頼区間下限値が6.6%であったことからその条件を満たした。

第Ⅲ相部分では、安全性の副次評価項目である有害事象発生割合を評価した。発生頻度が高い有害事象としては、A群では、低アルブミン血症33例（50.8%）、倦怠感20例（30.8%）、貧血17例（26.2%）、クレアチニン増加17例（26.2%）、B群では、好中球数減少60例（93.8%）、白血球減少57例（89.1%）、貧血46例（71.9%）等の血液毒性のほか、低アルブミン血症43例（67.2%）、倦怠感37例（57.8%）、食欲不振31例（48.4%）がみられた。

重篤な有害事象はA群では11例（16.9%）、B群では14例（21.9%）に発生した。Grade 4の事象として、A群で眼内炎1件（1.5%）、敗血症1件（1.5%）、CPK増加1件（1.5%）、再発非小細胞肺癌1件（1.5%）、頭蓋内腫瘍出血1件（1.5%）、脳卒中1件（1.5%）、B群で再発非小細胞肺癌2件（3.1%）、重症筋無力症1件（1.6%）、肝機能障害1件（1.6%）が発生した。なお、重篤な有害事象のうち、Grade3以上の肺臓炎は、A群では2例（3.1%）、B群では2例（3.1%）に発生している。

主な免疫関連副作用（発生頻度5%以上）は、以下のとおりであった。A群では、肺臓炎8例（12.3%）、倦怠感7例（10.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加5例（7.7%）、その他4例（6.2%）発現した事象として下痢、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加、食欲不振がみられた。B群では、倦怠感17例（26.6%）、その他10例（15.6%）発現した事象としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、9例（14.1%）発現した事象として食欲不振、8例（12.5%）発現した事象として低アルブミン血症、肺臓炎、6例（9.4%）発現した事象としてクレアチニン増加、斑状丘疹状皮疹、5例（7.8%）発現した事象として発熱、疲労、低ナトリウム血症、ざ瘡様皮疹、4例（6.3%）発現した事象として下痢、口腔粘膜炎がみられた。

転帰が死亡となった重篤な有害事象のうち、本研究治療との因果関係ありと判断されたものはA群における肺臓炎1例1件、B群における心筋炎1例1件（本症例は重症筋無力症、筋炎、肝機能障害を伴っており、いずれの事象も治療との因果関係ありと判定されている）であった。

いずれも添付文書の記載から想定可能な副作用であったが、標準治療であるA群のニボルマブ単剤療法に比して、試験治療であるB群のニボルマブ＋ドセタキセル併用療法で、主な有害事象・重篤な有害事象・免疫関連副作用等の頻度は増加しており、また、有害事象によりプロトコール治療が継続不可となった割合は、A群9.4%、B群39.1%であった。

○結論

第Ⅲ相試験においてもニボルマブとドセタキセルの併用による有

	<p>効性及び安全性が確認された。全生存期間、無増悪生存期間及び奏効割合は、ドセタキセルの併用効果により有意に改善したと思われた。有害事象の内容は想定範囲内に留まっていたが、頻度は増加している。</p> <p>本研究では当初、350例を目標症例数として設定していた。しかし、2018年末から本邦で初回治療に免疫チェックポイント阻害薬が使用されるようになったことに伴い、益々2次治療として免疫チェックポイント阻害薬が適格となる患者は減少するものと考えられたことにより、本研究への登録が大幅に減少した。効果・安全性評価委員会により早期登録中止を勧告され、131例にて登録終了となった。したがって、本第Ⅲ相試験は試験計画時に想定していたより小規模となっており、限定的なものとなっている。しかし、現在のニボルマブの承認要件ではドセタキセルとの併用は認められていないため、本研究によりニボルマブ+ドセタキセル併用療法の有効性を示したことで、今後、新たな治療選択肢のひとつとなる可能性がある。</p>
臨床研究 登録ID	UMIN000021813 jRCTs031180331

主担当： 一色構成員

有効性	<p><input type="checkbox"/> 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>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：主要評価項目、副次的評価項目を含め有意差をもってニボルマブ・ドセタキセル併用群で予後改善効果が示されたことは評価できる。当初の予定よりも少ない症例数で早期登録中止となった点は試験としての信頼性は必ずしも十分とは言えないが、80%の患者が2年間の追跡を完了していることを踏まえ、大幅に有効と評価できると判断した。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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： 個々の合併症の項目については既知の事象以外のものは見られなかったが、死亡例や肺臓炎などの重篤な副作用があることに加え、併用群における有害事象によるプロトコール中止が39.1%にも及んでいる。本療法に際しては安全性を考慮した十分な合併症対策が必要と思われる。

技術的成熟度	<p>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><input checked="" type="checkbox"/> 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： 想定される合併症が多彩であること、一旦発症すると重篤となりうるものが含まれていることなどを踏まえ、数多くの経験を積んだ医師の関与の下で、関連する診療科との連携を確立して行うべき治療法と考える。

総合的なコメント欄	<p>本試験の対象患者が予後不良であることを考慮すれば、ニボルマブとドセタキセルの併用は一定の予後改善効果が期待できる治療法となりうるものと評価する。なお、本併用療法のFAS64例中62例が参加を中止しており、CRが得られたのは1例のみとその延命効果は限定的であることから、治療の適用に際しては合併症の発現リスクを十分に考慮すべきと考える。</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>従来の治療法と比べて予後改善効果が明瞭に示されていることから、本研究の結果は薬事手続き上の資料として一定の価値があるものと考え、安全性に対する評価を確立することが重要と思われる。</p>
---	--

副担当： 柴田構成員

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><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>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>(1) 事前に定めた判断基準に照らして有効性のエビデンスは示されており、結果の点推定値からはAとの判断も下しうる。ここでは検出力がかなり低いこと、追跡期間が2年から1年に短縮されていることを踏まえ、Bとした。</p> <p>(2) 本年 3/31 に発出された厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について」に示されている「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例」の各論点に関しては、本臨床試験の実施状況として現時点で提出されている資料・情報からの判断に留まるが、基本的に対応されていると解釈しており、また、海外におけるICH-GCP準拠の臨床試験の実施状況の多様性の範囲内に収まっているものと思われる。</p>	

(3) ICH-E9 では両側 5%水準での検定が推奨されているが、本試験では片側 5%で行われていることの妥当性について以下に補足する。一般に両側 5%水準よりも片側 5%水準の方が「緩い」基準と言われるが、(1)両側検定か片側検定かの選択の是非、(2)片側 2.5%を片側 5%に緩めることの是非の二つの論点に切り分けて議論する必要がある。本試験は、標準治療のニボルマブ単剤療法と、明らかに副作用が増える試験治療のニボルマブ+ドセタキセル併用療法を比較する試験であり、後者が前者に劣っていることを統計学的に有意に示すべき状況にはない。すなわち、(本試験における登録期間中の中間解析は群間比較によらない方法に基づき無効な治療に患者が割り付け続けられることを回避する設定となっているが、一定の時間経過を伴いつつ被験者の登録を行う臨床試験において)仮に群間比較を伴う中間解析の段階で試験治療の効果が不十分である場合に、後者が前者に劣っていることを統計学的に有意に示すまで登録を継続することは不適切であり、非可逆的な転帰を伴うあるいは致死的な疾患を対象に、副作用等の負担が明確に異なる状況下で比較を行うという試験の設定を踏まえると、(1)について片側検定を選択していることは妥当である。一方、(2)については、立場により判断は変わり得るが、ICH-E9 通知(厚生省医薬安全局審査管理課長通知、平成 10 年 11 月 30 日)に添えられている「臨床試験のための統計的原則」に関する質疑応答では「ただし、適切な説明ができるのであれば(略)稀少疾病用医薬品にみられる例のように十分な被験者を集めることが困難な場合は有意水準を緩くする、などの措置をとってもよい。」とされているように、形式的に否定されるべきものではない。評価者の立場では、対象集団の設定に鑑み、有意水準を緩くしていることは一定の理解が可能と判断している。

<p>安全性</p>	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) <input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他</p>
<p>コメント欄： 重篤な免疫関連有害事象として重症筋無力症、筋炎・心筋症を生じ死亡された方も 1 名おられ、現時点で本併用療法に伴う重症筋無力症や心筋症の発現頻度を現時点で正確に推定することは難しいが、65 例中 1 例と既知の発現頻度よりも高い可能性がある。また倦怠感等、その他の事象の発現頻度も増加している。 なお、照会事項の回答として、試験治療群で免疫関連有害事象・副作用が多く観</p>	

察されたことについて総括報告書に「ただし、免疫関連副作用については、免疫チェックポイント阻害剤でも殺細胞性抗癌剤でも起こりうる副作用を免疫関連副作用（irAE）として収集したため、B群において発生件数が多く認められたが、群間比較等の統計学的検討は行っていない。」との考察を追加する旨の説明がなされた。しかしながら、本技術（試験治療群の治療法）は併用療法として提案されたものである以上、収集方法の問題ではなく、有害事象・副作用が増加することを事実として受け入れた上で得られる有効性のメリットとの比較衡量と考察がなされるべきである。

技術的成熟度	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。 <input checked="" type="checkbox"/> 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。 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。 D. その他
コメント欄： 副作用の頻度増加に加え、免疫関連事象として重篤・致命的なものが生じ得ること、近年治療成績が向上し予後が改善してきていることも踏まえると、単に統計学的に有意に有効性が示されたことをもってよしとするのではなく、示されている有効性のエビデンスとの比較衡量、リスク・ベネフィットバランスの慎重な検討が必要である。また、今後、本併用療法が臨床導入されるのであれば情報開示が重要になるものと考える。	

技術専門委員： 谷川原委員

有効性	<p><input type="checkbox"/> 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>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>主要評価項目の全生存期間、副次評価項目の無増悪生存期間および奏効割合のいずれも併用治療がニボルマブ単剤治療より有意に優っており、併用治療の有効性が証明された。生存期間中央値とその 95%CI は単剤群 14.7 か月[11.4, 18.7]、併用群 23.1 か月[16.7, -]、調整ハザード比 0.63[0.42, 0.95]という結果からは、併用治療は単剤治療に比べて大幅に有効とみなすことができる。ただし、当初 350 例で計画した本試験が 131 例で打ち切りになったことから信頼性にはやや疑問が残る。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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>併用治療群はニボルマブによる irAE (免疫関連副作用) とドセタキセルによる副作用が重積して発現することが試験結果から明白であり、ニボルマブ単剤治療に比べて併用治療は副作用(薬物有害反応)が大幅に増加する。副作用管理が複雑で難しい治療法である。明らかにリスクは増大しているにもかかわらず、本研究では安全性に関する群間比較の統計学的検討は行っておらず、検討は不十分である。しかも 131 例という限られた症例数のため安全性に関して結論付けることはできない。</p> <p>併用治療の安全性評価として考慮すべき論点は、①併用により未知の副作用が発現したか、②既知の副作用の程度がより重篤になったか、③既知の副作用の頻度が増えたか、の3点と考える。以下、順に評価結果を記す。</p> <p>① 本試験で報告された未知の副作用として、ニボルマブによる敗血症、ドセタキ</p>	

セルによる心筋炎、注入に伴う反応、高血糖、重症筋無力症、紫斑が報告された。いずれも併用薬の副作用として既知であるため、まったくの未知副作用とは言えない。しかしながら、131例と言う少ない症例数であるため、未知の副作用無しと結論付けることはできない。

② 併用により既知の副作用の程度がより重篤になったかについては本総括報告書では検討していない。報告書を精査したところ、ドセタキセルによるDLT（用量規制毒性）については、過去の日本人におけるドセタキセル単独治療時の安全性情報に比して、B群の好中球減少（グレード3/4）頻度89.1%はやや高い傾向があり、一方で発熱性好中球減少症（FN）20.3%については単独治療時と大きな違いはないようである。一般にドセタキセルの血液毒性は高齢者でよりリスクが高くなるとされているが、本試験の結果では好中球減少（グレード3/4）あるいはFNを来した症例の年齢分布は全症例の年齢分布と違いがなく、とくに高齢者でリスクが高まったことを示すものではないと解釈しうる。しかしながら、現在のニボルマブ添付文書の記載内容（本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症（15.8%）があらわれることがある）に比べて、20.3%と高い毒性発現率を示しているため注意喚起が必要である。

③ 既知の副作用の頻度が増えたかについても本総括報告書では検討していない。表12.3.1.3-1においてニボルマブによるirAEをA群とB群とで並記しているが、群間比較などの統計学的検討がなされていないため、個々の副作用が増えるのか増えないのかについて示していない。また、最新のニボルマブ添付文書では、肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患は3.6%の発現頻度とある。

（総括報告書170頁1-3行目に同情報を転記しているが、添付文書内で示す「併用投与」とはイピリムマブ併用を意味しており、本試験のドセタキセル併用とは内容が異なるため紛らわしい記載は修正すべきである。）それに対して本試験では、肺臓炎発現はA群で9例（13.8%）うちグレード3以上は2例（3.1%）、B群で8例（12.5%）うちグレード3以上は2例（3.1%）であり、全グレードで見れば添付文書記載の発現頻度より高く、A群とB群で肺臓炎発現頻度の違いは見られなかった。

また、ニボルマブ添付文書では低アルブミン血症の頻度は1%未満と示されているものの、本試験の結果はA群で50.8%、B群で67.2%と発現頻度が大幅に高い。グレード3以上に限ってもA群で7.7%、B群で4.7%であり、いずれも添付文書記載の安全性情報よりかなり高い発現頻度である。この食い違いに関する解釈・考察が望まれる。

以上のように、本総括報告書は安全性に関する検討・考察が十分になされていないにもかかわらず、「ドセタキセルとニボルマブの併用に関する有害事象の発生は、添付文書等の安全性情報による想定範囲内に留まっており、試験治療 B の安全性は標準治療 A と比較して容認できる程度であったと考えられた。」や「容認できる程度の安全性を示した。」と結論付けたことは不適切である。

限られた症例数で、副作用の種類が添付文書の範囲内であっても、発現頻度や重篤度の違いについては検討不十分であり、想定範囲内かどうかは判断できない。概観したところ、発現頻度や重篤度のリスク増大を示す積極的な徴候は見られないものの、131 例とデータが限定的なため注意深い対応が望まれる。

技術的成熟度	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。 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。 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。 D. その他
<p>コメント欄：</p> <p>ニボルマブによる irAE（免疫関連副作用）とドセタキセルによる副作用が重積して発現する治療法のため、がん免疫療法およびがん化学療法に精通した医師又は精通した医師の指導下で実施することが望ましい。</p> <p>ニボルマブ単独治療よりも優れた有効性が期待できる一方で、現時点では発現する副作用は個々の薬剤の安全性情報に基づいてマネジメント可能な範囲内と考えられる。したがって、本併用治療の安全性について十分な注意喚起を行い、且つ適切に副作用管理できる体制下で実施するならば新たな治療選択肢になりうると考える。ただし、化学療法既治療例対象の 2 次治療であり、且つ免疫チェックポイント阻害薬およびドセタキセルの両剤ともに未治療に限るとの制約があるため、治療対象は多くないと思われる。</p> <p>別の視点であるが、欧米での薬事承認がなく、ガイドラインにも記載のないことから、本併用療法は国際的には未だ認知されていないことがうかがえる。</p>	