

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：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

平成 29 年 4 月 26 日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. 1 回目の中間解析について、試験計画書 2. 4. 3③において、登録を一時中止するとなっており、12. 3. 1、12. 3. 2 では試験治療 B 群の 50 例のデータが集積した時点で解析を行うとなっています。中間解析の評価項目が 6 か月無増悪生存割合であれば、すべての対象の 6 か月経過後のデータを用いて中間解析を行うべきと考えますが、2. 4. 3④には登録を一時中止しない可能性も示唆されており、その点が明確ではないと思います。また、中間解析を全登録例に相当する対象で実施するのか、FAS に相当する対象で実施するのか不明です。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘頂いた通り、1 回目の中間解析は、試験治療 B 群の 50 症例のデータが集積した時点で行う予定です（12. 3. 1, 12. 3. 2 節）。6 か月経過後のデータを用いて中間解析を行うため、基本的には 50 症例目の 6 か月経過後のデータが確定するまで登録は一旦中止する予定です（2. 4. 3③）。ただし、50 症例が登録された時点において、すでに判明している 6 か月無増悪生存数によっては、50 症例すべての 6 か月無増悪データの確定を待たなくとも、閾値が棄却できることが事前に明らかになるケースがあります。そのような場合、登録は一時中止いたしません（2. 4. 3④）。ただし、登録を継続する場合でも第 II 相部分の効果安全性委員会を開催し、副次評価項目の安全性情報等から第 III 相部分の継続可否の審議は実施する予定です。

中間解析の解析は FAS で実施いたします。不明瞭で申し訳ありません。
12. 3. 2 中間解析の方法に明記いたしました。

2. 1 回目の中間解析について、Grade3 以上の肺臓炎発生割合（8 週間以内）を評価することになっています。8 週間以内に半数以上が発生することは過去のデータから示されていますが、新規治療ですし、過小推定になる可能性もあるため、16 週間または 24 週間以内の発生を評価した方がよいと考えますが、いかがでしょうか。また、中間評価で点推定値 10%という規準を用いていますが、許容最大値を設定し、推定誤差を考慮して、信頼区間またはベイズ流事後確率などを用いた規準の方が妥当と思いますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。非小細胞肺癌でのニボルマブ単剤での間質性肺炎の発現時期の中央値は約 6 週間と報告されていること（オプジーボ点滴静注適正使用に関する副作用発現頻度より）から、これよりも長めの 8 週時点と設定しました。臨床経験上、8 週以降に生じる肺臓炎はあまりないと考えており、臨床的には 8 週時点での肺臓炎発生割合での施行は適当と考えております。

肺臓炎発生割合の判断規準に関するご指摘についてもありがとうございます。一般的にはおっしゃる通りだと思います。しかし、1 回目の中間解析では 50 例以下での判断、特に 20 例や 30 例で、発現率があまり高くない事象を判断するかが重要になってきます。信頼区間による判断ですと、上限値が xx%を超えた場合に、あるいは、下限値が xx%を超えた場合に試験を中止するという判断規準になると思いますが、たとえば、30 例中 3 例の両側 95%信頼区間は(2%-26%)、両側 80%信頼区間は(3.7%-21%)と広くなり、適切な threshold を定めるのは難しい状況です。ベイズ流事後確率についても同様です。以上が点推定値で規準を設定した理由であります。

3. 試験計画書 12.2 に定期モニタリングの結果によっては、盲検下でのサンプルサイズの再設計を考慮する旨の記載がありますが、サンプルサイズ再設計の根拠として正式なデータ固定を行わない定期モニタリングの結果を用いることは問題ないでしょうか。また、2 回目の中間解析についても正式なデータ固定を行うのかどうかは明確ではないと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。全生存率が予想よりも高かった場合にイベント数不足になり検出力の低下を招きますので、予定した検出力を保持できるよう、盲検下でサンプルサイズの再計算を行います。再計算に用いるのは2群マージした全生存データです。ご指摘のとおり、データ固定を行っていないデータで再計算を行いますが、全生存期間ですのでハードなエンドポイントであり、経験上あまり問題は生じないこと、また、目的はサンプルサイズの「見積り」ですので、DCFを発行して完全に固定された生存データを使用した再計算は今回予定しておりません。

2 回目の中間解析については正式なデータ固定を行います。不明瞭で申し訳ありませんでした。その旨、記載を変更いたしました。

4. 試験計画書 12.3.2 の無効中止のところ、生存曲線が下回る、生存曲線の位置関係というのは主観的にしか判断できないと思いますが、客観的な規準は必要ないでしょうか。また、頻度流のデザインなので、ベイズ予測確率ではなく予測検出力の方が一般的と思います。

【回答】

無効中止に関しては、ベイズ予測検出力（”予測確率”は誤記でした。申し訳ありません）10%を基準といたします。その旨、記載を変更いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：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

2017年5月8日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. 1回目の中間解析は、最初の50名全員の6か月（無増悪生存割合）と8週間（肺臓炎発生割合）の結果を待たなくても、第3相への移行が可能となる場合があることは理解しました。ただし、肺臓炎の発現時期の中央値が6週間なので8週間に設定したという根拠については、6週間以内に50%しか発現しないのですから、過小推定を避けるために8週間以内に何%が発現するであろうという予測が必要と思います。また、許容できない最大の発現確率を設定しない理由もこの回答からは不明であり、点推定値を10%とした根拠、すなわち、推定誤差を無視して、2/20、3/30、4/40、5/50であれば継続して、2/19、3/29、4/39、5/49であれば中止する根拠が不明確だと思いますがいかがでしょうか。ちなみに、推定誤差を考慮すれば、例えば2/19、3/29では中止しない規準を作ることは可能であり、統計的にも妥当と思います。

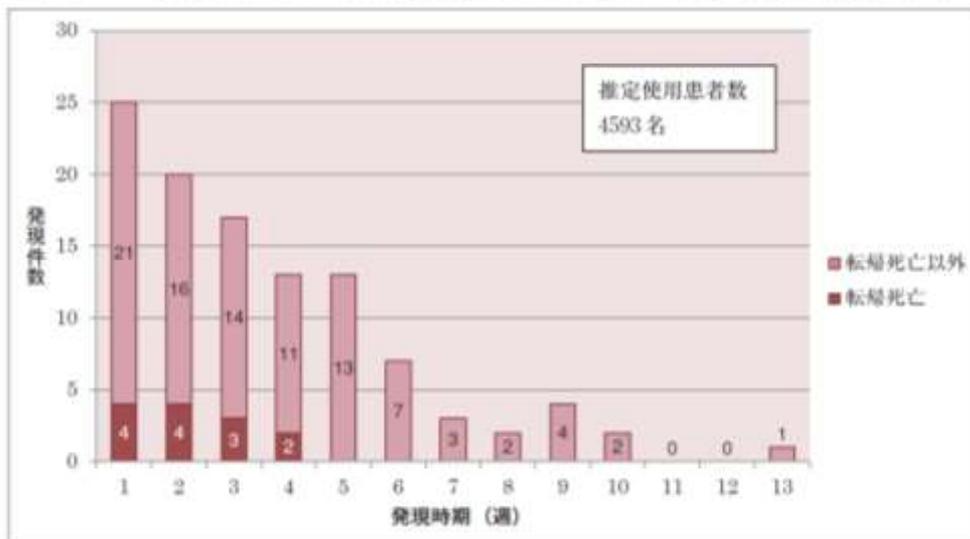
【回答】

ご指摘ありがとうございます。

- ドセタキセルにニボルマブを併用することによる $\geq G3$ 肺臓炎の頻度は正確なデータはありませんが、ドセタキセル以外の化学療法とニボルマブ併用の $\geq G3$ 肺臓炎の頻度は7~13%との報告があります（Rizvi NA, et al: J Clin Oncol 34: 2969-2979. 2016）。ご指摘を頂き、 $\geq G3$ 肺臓炎の許容限界（閾値）を7%に変更します。ドセタキセル単剤の $\geq G3$ 肺臓炎の頻度が5%弱と予想されますが、併用療法に期待する上乗せ効果（ハザード比0.75）に見合い、かつ臨床的にも許容できる値として7%と設定しました。もし7%を上回ることが統計学的に示されるような $\geq G3$ 肺臓炎の発現率が観測された場合、ニボルマブ+ドセタキセルは期待される上乗せ効果があっても、臨床導入は困難と判断いたします。
- ニボルマブの安全性・適正使用情報から肺臓炎（全グレード）の発現時期の解析は以下ようになります。また、ドセタキセルが起こす肺臓炎についても6~8週以内に生じることが多いです。ご指摘頂きました通り、過小推定を避けるために、評価時期を8週時点から12週時点とす

ることに変更しました。

オブジーボ・非小細胞肺癌での初回投与開始からILD発現までの時期（発現日不明例は除く）



出典：ニボルマブの安全性・適正使用情報

- 第II相試験では有効性と安全性の co-primary endpoints を設定しています。有効性については統計学的な規準を設定していましたが、安全性に関しては設定しておりませんでした。ご指摘を受けまして、「両側 80% 信頼区間の下限値が 7% を上回った場合に、化学療法とニボルマブ併用の \geq G3 肺臓炎の発現率は臨床的に許容されず、第III相には進まない」という判断規準を設定いたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答3

先進医療技術名：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

平成 29 年 5 月 2 日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. 説明文書「2. この臨床試験の対象となる患者さんの病状と治療について」において、進行期の説明で「転移している状態」と「周りの臓器に広がっている状態」の違いが分かりません。分かるように説明して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「周りの臓器に広がっている状態」とは他臓器へ転移を認めないものの、周囲の臓器に浸潤・播種をして胸水や心嚢水の出現をきたしているものの意味で記載しています。患者にもわかるよう一部修正をしております。

2. 同「3. この臨床試験の意義」において、第1パラグラフで標準治療がニボルマブ単剤化学療法であること、第2パラグラフで以前の標準治療がドセタキセル単剤化学療法であったことが記載され、続く第3パラグラフが「しかし」で始まり、ドセタキセルとニボルマブの併用療法の治療効果が期待されているが標準治療と比べたことがないのでどちらが優れているのか分かっていないと続いています。併用療法の治療効果が期待される理由についての説明が欠落しています。第3パラグラフの前に書き加えて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意説明文書内の該当箇所に、併用療法の治療効果が期待される理由についての説明を記載いたしました。

3. 臨床試験に参加する患者さんの適格基準と除外基準の要点を記載して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意説明文書内の「4. この臨床試験の治療

法について」に、適格基準と除外基準の要点を記載いたしました。

4. 説明文書「15. 利益相反について」において、利益相反に関する説明内容が正しくありません。分かり易く正確に記載して下さい。また、製薬企業から資金のみならず薬剤の提供を受けることも記載して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意説明文書内の利益相反に関する説明について修正を行い、製薬会社から薬剤の提供を受けることも明記いたしました。

5. 同「23. 担当医の連絡先、研究代表者、研究事務局」において、各施設の担当医及び施設研究責任者のみならず、患者相談窓口の電話番号も記載する様式にして下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意説明文書内の該当箇所に、各施設の患者相談窓口の電話番号を記載する様式を記載いたしました。また担当医師、施設研究責任者等の記載様式が不明確であったため、合わせて修正をさせていただきます。

6. 誤字・脱字があります(ex. 2 頁「第Ⅱ試験」は「第Ⅱ相試験」、11 頁 4 行目「どちらかの」は「どちらの」が正しい。)。チェックの上訂正して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。初歩的な確認が不十分で申し訳ありませんでした。同意説明文書内の該当箇所の誤字・脱字を修正させていただきました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答4

先進医療技術名：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

2017年5月9日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. 説明文書「2. この臨床試験の対象となる患者さんの病状と治療について」において、進行期の説明で「転移している状態」と「周りの臓器に広がっている状態」の違いについて分かり易い説明をお願いしましたが、後者のみでなく前者の「転移」についても、簡単で良いので分かり易い言葉にして説明して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。不十分な回答・修正で申し訳ございませんでした。同意説明文書内に「転移」についての説明を記載いたしました。

2. 説明文書「15. 利益相反について」において、利益相反に関する説明内容を訂正して頂きましたが、付記された結びの「利益相反の有無にかかわらず、患者さんの不利益につながることはありません。」は言い過ぎです。これを削除し、第2パラグラフの前に「利益相反によって患者さんに不利益が生じないよう利害関係を管理することが求められていて、」を挿入する形に変えて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご掲示いただいた内容にて、同意説明文書内の利益相反に関する記載を変更いたしました。

3. 健康被害に対する補償は無しとなっていますが、補償保険加入について検討されたかどうか、検討されていればその結果がどうであったか教えて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。補償保険への加入に関しては、三井住友海

上火災保険株式会社へ問い合わせたところ、本試験についてはがん治療を扱うものであり補償保険を適応することは難しいとの回答でした。しかし、臨床試験開始までに三井住友海上火災保険株式会社の臨床試験賠償責任保険へ加入をする予定です。こちらは臨床研究に起因して被験者の身体障害が発生し、被保険者（研究代表者）が法律上の賠償責任を負担することによって損害を被った場合に保険金が支払われます。また、医療行為に起因する賠償責任については医師が加入する医師賠償責任保険によって対応される事になります。

以上

先進医療審査の事前照会事項(藤原構成員)に対する回答5

先進医療技術名：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

2017年5月11日

所属・氏名：横浜市立市民病院（岡本浩明、下川恒生、中村有希子）

1. プロトコールについて、試験の実施意義や目的を、より明確に具体的に書くように（保険診療上、現在、臨床現場の困っている点を具体的に示し、本試験を実施することで、それがどのような改善されるのか）修正して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。新しい免疫療法であるニボルマブは従来の抗がん剤に比べて劇的な効果を示すと言われており、マスコミ等でも繰り返し報道がなされていることから国民の期待は非常に高い状況です。しかしながら、過去の臨床試験のデータに基づくと、5年生存率で評価して「治癒」と考えられるのは、二次治療において依然として5%未満にとどまります。一方で、抗がん剤+ニボルマブの併用療法は、ニボルマブ単剤の効果を増強させる可能性が臨床研究や基礎研究の過去文献から指摘されています。そのため、抗がん剤+ニボルマブの併用療法を臨床試験で評価し、治癒する症例がどのくらい上昇するかを検討すべきところであり、従来は、既承認の抗がん剤同士の組み合わせからなる併用療法を評価するときは、保険償還が可能でしたので、保険診療内で併用療法の臨床試験を実施しておりました。しかしながら、ニボルマブを含む併用療法の保険償還が原則的に認められないようになっていきますので、保険診療内での併用療法の評価は不可能です。今回、先進医療制度を活用し、現在は保険適用外となる同併用療法の評価をおこない、その結果を活用したいと考えております。

今回は具体的にプロトコールの修正を行ってはおりませんが、上記が試験の実施意義・目的であることをご理解いただけますと幸いです。

2. 厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて、本技術を「医療上の必要性が高い」あるいは「医学薬学上公知」として推奨してもらうために、関連学会等とどのように連携し、既存のデータ（診療ガイドライン、ランダム化比較試験の結果など）と今回の試験結果をいかに統

合して、申請を進めて行くことを考えているのか、ご回答下さい。また、「医学薬学上公知」を主張される場合、まだ薬機法上の再審査期間内であるニボルマブについて、製薬企業自らが治験を実施しない理由、あるいは申請者が医師主導治験を実施しない理由（企業からの研究費で医師主導治験の実施も可能です）を、ご回答下さい。添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」における記載事項変更をどのように行うつもりなのか、製薬企業の見解も聞いて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本第3相試験がポジティブな結果となれば、肺癌学会の診療ガイドラインに掲載されることが期待されます。本試験が開始されておりませんので、日本肺癌学会とまだ協議はしておりませんが、ガイドラインへの収載をもとに日本肺癌学会から検討会議へ申請をさせていただくことは可能であると考えております。なお、現在、米国において1st lineにおける化学療法との併用試験を実施中です。結果の出る時期によりませんが、当該試験の結果がポジティブとなりましたら、今回我々が示したい2nd lineにおける「化学療法との併用の妥当性」を、米国での1st lineのデータと併せて活用する予定です。

また、本剤の研究開発メーカーである小野薬品工業株式会社に見解を求め、下記の回答を得ました。

ニボルマブは免疫療法の新規薬剤として非小細胞肺癌をはじめ多くのがん腫で企業治験を行い、これまでに悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌において優れた有効性・安全性を確認しています。一方で、がん領域における開発では、治療ライン別の開発、あるいは併用療法の開発など多額の投資が求められています。弊社は現在、非小細胞肺癌に関しては一次治療を対象とした開発に注力しております。一つの適応症の中での様々な抗がん剤との併用療法についても開発の必要があることを承知しながら、多くの選択肢の中から優先順位を付けて企業治験を行わざるを得ないのが実情です。

今回、TORG（胸部腫瘍臨床研究機構）から提案を受けた二次治療におけるニボルマブとドセタキセルの併用療法は、医師により計画された医師主導研究として弊社に支援要請を受けたものです。当試験は、これまでの標準治療であるドセタキセルにニボルマブを上乗せするという医学的・科学的にも関心の高い併用療法と考えております。この併用療法によってさらに恩恵を受ける患者が増し、有用性も高くなる可能性があるのであれば、企業としてこれを支援することも製薬企業の務めであると判断しました。

本研究は第Ⅲ相試験としてデザインされたエビデンスレベルの高い臨床研究になるものと期待しています。

本試験の結果からニボルマブとドセタキセル併用療法の非常に優れた有効性・安全性が示された場合には、その成績を踏まえ TORG や PMDA と添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」書き換えに関して協議させて頂く事を否定するものではありません。

3. 製薬企業が自ら治験を実施しない理由として、企業治験を計画するより先進医療Bの枠組みで試験を実施し、「医学薬学上公知」のスキームで薬事承認を取得する方が廉価であるとの企業判断をしている可能性を危惧します。製薬企業と本試験の実施母体であるTORGとの間で締結を予定している（締結した）契約書をご提出下さい。また、製薬企業が拠出する研究費（委託費？）等のお金の総額がいくらで、何の項目に対して拠出予定なのか（内容詳細）を確認させて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。小野薬品工業株式会社と胸部腫瘍臨床研究機構とで締結した「研究者主導臨床研究に関する契約」及び「覚書」を提出させて頂きます。製薬企業から拠出される委託費は総額 293,800,000 円になります。その内訳詳細につきましては「覚書」最終ページの「別紙」をご参照頂きますようお願いいたします。

以上