

先進医療審査の指摘事項（直江構成員）に対する回答

先進医療技術名：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法

2013 年 8 月 2 日

JCOG1114 研究代表者（申請医療機関 実施責任医師）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

西川 亮

JCOG1114 研究事務局（申請医療機関 実施者）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

三島 一彦

JCOG1114 研究事務局（調整医療機関 実施者）

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

成田 善孝

【実施体制】

1. 本試験では放射線治療が大きな位置を占めているにもかかわらず、各医療施設における放射線治療医師の本試験への参加が試験計画書からは読み取れず、本試験への参加に関して、診療科間での連携が確認されていることが必要と考える。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group：JCOG）の臨床試験で、プロトコール治療に放射線治療が含まれる場合には、必ず「放射線治療研究事務局」という役割の研究者を設けており、試験開始前（試験実施計画書作成時）には放射線治療に関する部分の試験実施計画書の記載を担当したり、また試験開始後も各施設からの放射線治療に関する問い合わせの窓口を担っております（試験実施計画書「16. 7. 放射線治療研究事務局」をご参照ください）。

また、各参加施設においても「施設放射線治療責任者」という役割の研究者を設けており、各施設で実施する放射線治療に関しては「施設放射線治療責任者」が責任を持って対応するといった実施体制を取っております（試験実施計画書「16. 10. 参加施設」をご参照ください）。

ご指摘いただいたとおり、これらの実施体制については説明が不足しており

第8回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成 25 年8月 21 日	

ましたので、先進医療実施届出書 様式第3号 「6. 治療計画」に以下内容を追記させていただきました。

「なお、本試験でプロトコール治療として実施する放射線治療の内容は、『放射線治療研究事務局』（実施計画書「16.7.」）と協議の上、計画したものである。『放射線治療研究事務局』は、本試験開始後も各施設からの放射線治療に関する問い合わせ窓口を担当する。

また、本試験では各参加施設の「施設放射線治療責任者」の責任の下に各施設でプロトコールを遵守した放射線治療を実施する体制を取っている。」

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法

2013 年 8 月 2 日

JCOG1114 研究代表者（申請医療機関 実施責任医師）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

西川 亮

JCOG1114 研究事務局（申請医療機関 実施者）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

三島 一彦

JCOG1114 研究事務局（調整医療機関 実施者）

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

成田 善孝

【同意文書】

1. 14/24 頁 「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」のどちらの治療を受けたとしても、現在の標準治療と同じくらいかそれ以上の効果が期待できる」とありますが、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」は標準治療ではないでしょうか。ご確認ください。

【回答】

ご指摘のとおり、本試験の対象「初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)」に対しては「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」が標準治療です。

わかりにくい内容となっていますので、ご指摘の箇所は以下のように修正しました。

~~「 私たちは、あなたがこの臨床試験に参加し、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」のどちらの治療を受けたとしても、現在の標準治療と同じくらいかそれ以上の効果が期待できると考えています。~~

この臨床試験に参加いただくことで、将来のPCNSLの患者さんのために、より良い治療法を確立するための情報が、この臨床試験の結果から得られ

ることを期待しています。

なお、この臨床試験に参加することによる、あなた自身にとっての経済的な利益はありません。大量メトトレキサート療法後に「放射線治療とテモゾロミドを用いた治療」を受ける場合は、「放射線治療のみ」を受ける場合よりも、副作用が多くあらわれる可能性があります。

私たちはそれらの可能性を低くするために、この臨床試験を慎重に計画しており、臨床試験中も患者さんの不利益が最小になるよう努力をいたします。しかし、このような不利益が起こる可能性をすべてなくすことはできません。

この臨床試験の結果、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」の効果が確認できた場合には、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」療法が新たな標準治療となります。その後、テモゾロミドを製造販売している企業が、保険診療として使えるように承認申請を行う予定です。承認された場合、将来の PCNSL の患者さんは保険診療として「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」を受けることができるようになります。

一方、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」と「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」の効果が同じか、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」の方が優れていた場合は、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」が標準治療のままとなります。

私たちは、試験の結果がいずれであったとしても、~~将来の PCNSL の患者さんにとって、よりよい治療法を確立するための情報が、この臨床試験を通じて得られることを期待しています。~~

2. 実施計画書には「付随研究」の項がありますが、同意説明文書には該当する箇所がないように思います（あるいは「データの二次利用について」でしょうか）。本研究の一部で、すでに計画が立てられているものですので、簡単でもよいですから説明が必要と思います。

【回答】

試験実施計画書「2.7.」、「15.4.」では、附随研究を実施予定であることを明記していますが、実施する場合には、本試験とは別に附随研究実施計画書および説明文書・同意書を作成し、本試験に参加の患者からあらためて同意取得するという流れで進められます。

ただ、これらの附随研究では現段階ではあくまで予定であること、本試験では附随研究に関する同意は得ないこと、附随研究の有無により本試験への

同意の有無が左右されるとは考えにくいこと、附随研究の説明を簡単に行うことが実際には難しいことから、説明同意文書には含めないということでご理解いただければ幸いです。

3. 本文中に「臨床試験コーディネーター」への言及がありますので、23/24 頁の連絡先に申請病院の臨床試験コーディネーターの連絡先を記載してください。

【回答】

ご指摘に従い、「20. 担当医の連絡先、相談窓口、研究代表者、研究事務局」の記載を以下のように修正しました。

担当医：

臨床研究コーディネーター：

施設研究責任者：

●●病院 □□科

〒XXX-XXXX [住所]

TEL：XX-XXXX-XXXX FAX：XX-XXXX-XXXX

4. その他：001 および連絡先は申請病院の部署名を記入してください。

【回答】

本説明文書・同意書は【雛形】であり、ご指摘の「14. 利益相反」の〔管理部署名などを各施設で記入〕については各施設で対応することとなりますが、例として国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）の部署名を記載しました。

先進医療審査の指摘事項（大門構成員）に対する回答

先進医療技術名：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法後のテモゾロミド併用放射線治療＋テモゾロミド維持療法

2013 年 8 月 14 日

JCOG1114 研究代表者（申請医療機関 実施責任医師）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

西川 亮

JCOG1114 研究事務局（申請医療機関 実施者）

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

三島 一彦

JCOG1114 研究事務局（調整医療機関 実施者）

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

成田 善孝

【実施計画書】

放射線治療中に併用する（維持療法も含む）TMZ の用法・用量は、膠芽腫に対する標準治療での成績を根拠としてそれと同様のものを設定されています。申請者も実施計画書の 2.3.3 項⑥で述べられているように疾患の違いによって安全性が大きく異なる可能性は非常に低いと考えられることから、これによって安全性は相応に担保され得ると考えます。しかしながら、PCNSL に対して、この用法・用量が有効性の点で必ずしも最適ではない可能性もあり得ると考えます。それ故、以下の点について確認させてください。

1. 実施計画書の 2.3.3 項⑥で「PCNSL に対する TMZ 併用放射線療法の十分なデータは存在しない」と記述されていますが、現時点でも国内外の関連成績などから本試験で用いる TMZ の用法・用量の適切性を論じることは困難である状況には変わりないでしょうか。TMZ の用法・用量の根拠付けがさらに可能であれば、より良い試験が実施可能になると考えられますのでそれを明らかにしてください。

【回答】

試験実施計画書作成（2012 年 7 月）以降、本試験の対象「初発中枢神経系

原発悪性リンパ腫 (PCNSL) に対する試験治療

大量メトトレキサート療法

→TMZ 併用放射線療法 [75 mg/m²]

→維持 TMZ 療法 [1 コース目 : 150 mg/m²、2 コース目以降 : 200 mg/m²]

の安全性、有効性に関する新たな報告はなく、本試験で用いる TMZ の用法・用量の適切性を論じることはこれ以上困難である状況に変わりはありません。

放射線治療との併用ではありませんが、海外では PCNSL を対象とした以下の第 II 相臨床試験が実施され、その結果が ASCO2013 で発表されました (RTOG0227 試験)

大量メトトレキサート療法+リツキシマブ+TMZ [100 mg/m²]

→放射線治療

→維持 TMZ 療法 [200 mg/m²]

RTOG0227 試験では大量メトトレキサート療法+リツキシマブ+TMZ→放射線治療→維持 TMZ 療法の一連の治療期間中に認められた有害事象はほとんどが Grade 1-2 であり、予期されない有害事象および死亡は認められず、放射線治療による晩期毒性の割合も低かったことから、well tolerated と報告されています。

しかし、大量メトトレキサート療法と TMZ との併用は、HD-MTX 療法単独と比較して有害事象が増強される可能性が示唆されており (Omuro AM, Taillandier L, Chinot O, Carnin C, Barrie M, Hoang-Xuan K: Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. J Neurooncol. 85: 207-11, 2007.)、また、TMZ の作用機序の面からも我々はこの併用は promising な治療レジメンではないと考えておりますので、同時併用することで得られるベネフィットよりリスクのほうが高いと判断しました。

一方、本試験で用いる TMZ の用法・用量は、類似疾患である膠芽腫に対して主に以下の理由から日常診療で広く用いられています。

- (1) TMZ による放射線増感作用があること
- (2) TMZ の持続的投与による MGMT 枯渇化作用があること
- (3) 安全性が既に示されていること

これらの 3 点は放射線治療と併用して TMZ を 75 mg/m² で連日投与することによって達成される利点で、いずれも腫瘍の種類には依存しない TMZ の作用と考えられます。従いまして、PCNSL に対して放射線治療中に併用する TMZ も、膠芽腫に対する投与方法と同様に 75 mg/m² 連日投与と設定しました。これが放射線治療と併用する際に、腫瘍細胞の種類に依存せず、有効性と安全性が期待できる most promising な治療と考えます。

さらに本試験は二段階登録（一次登録 → 二次登録）で実施する試験です。HD-MTX 療法の最終投与日から 20-31 日に、開始規準（二次登録適格規準）を満たした患者に対してのみ TMZ 併用放射線療法→維持 TMZ 療法が実施されます。すなわち、「二次登録適格規準」で被験者の安全性が担保されるため、ご指摘のような状況にはありますが、安全に実施が可能と考えております。

2. 根拠付けが困難であるとした場合、PCNSL の希少性及び治療開発の効率の視点を主な理由として、(用量(/用法)探索試験やランダム化第 II 相試験を行わず) 本試験で明らかにせざるを得ないという理解でよいでしょうか。

【回答】

ご指摘のとおり、PCNSL が稀少疾患であること、臨床試験の方法論の視点から開発戦略並びに本試験のデザインを決定しました。

試験実施計画書 (v1. 01) 「2. 3. 3. -2) ⑥」にも示していますように、TMZ 併用放射線療法、維持 TMZ 療法は、類似疾患である膠芽腫に対して日常診療で広く用いられている治療レジメンであり、安全性で大きな問題は生じておりません。疾患の違いによって安全性が大きく異なる可能性は非常に低いと考えられることから、用量 (/用法) 探索試験を行う必要はないと判断しました。

また、第 II 相試験を実施しようとした場合には、スクリーニングデザインのランダム化第 II 相試験の実施が選択肢として挙げられますが、PCNSL は稀少疾患であり、現在も TMZ 以外に有望な薬剤がない状況であり、かつ短期的なエンドポイントで確実な結論を導き得る状況にはありません。そのため、スクリーニングデザインのランダム化第 II 相試験の後に同じデザインで第 III 相試験を行う戦略ではなく、登録途中で有効性を確認し無効中止の要否を判断するステップを組み込んだ第 III 相試験を行う戦略の方が、有効性データの不足を補いつつより確実な開発戦略であると判断しました。

本試験では、安全性については、半年に 1 回発行の定期モニタリングレポートで評価します。また、有効性については、試験途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で 2 回の間解析を行う、というステップを組み込んでおります。

以上の理由から、別途ランダム化第 II 相試験などを行わず本試験を検証的試験として実施することが適切であると考えました。