

放射線照射前に大量メトトレキサート療法を行った後のテモゾロミド内服投与及び放射線治療の併用療法並びにテモゾロミド内服投与の維持療法（告示番号43）について

**1. 当該医療技術について**

- 告示番号 : 43  
告示日 : 平成 26 年 6 月 1 日  
医療技術名 : 放射線照射前に大量メトトレキサート療法を行った後のテモゾロミド内服投与及び放射線治療の併用療法並びにテモゾロミド内服投与の維持療法  
適応症 : 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫  
申請医療機関 : 埼玉医科大学国際医療センター  
医療技術の概要 : 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫（PCNSL）に対する照射前大量メトトレキサート療法（HD-MTX 療法）+テモゾロミド（TMZ）併用放射線療法+維持 TMZ 療法が、標準治療である照射前大量メトトレキサート療法（HD-MTX 療法）+放射線治療に対して優れていることをランダム化比較試験にて検証する。

**2. 事案の概要**

- 1) 申請医療機関において、申請時に届け出た試験実施計画に定められている事項（医薬品の投与方法）等に変更を行った。
- 2) しかしながら、申請医療機関は、当該変更は比較的軽微な変更であり事後報告で良いものと考えていたため、試験開始約 1 年後になって変更を届け出た。  
※先進医療Bにおける試験実施計画の変更に関しては、先進医療通知にて提出すること及び先進医療会議等において当該変更について検討を行うことと定められているところ。

**3. 今後の対応（案）**

- 1) 申請医療機関においては、先進医療が適切に実施されているかについて、先進医療に係る自主点検を実施いただき、先進医療会議に報告を求めることとしてはどうか。

## 先進医療Bの試験実施計画の変更について

### 【申請医療機関】

埼玉医科大学国際医療センター

### 【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 043

放射線照射前に大量メトトレキサート療法を行った後のテモゾロミド内服投与及び放射線治療の併用療法並びにテモゾロミド内服投与の維持療法

### 【適応症】

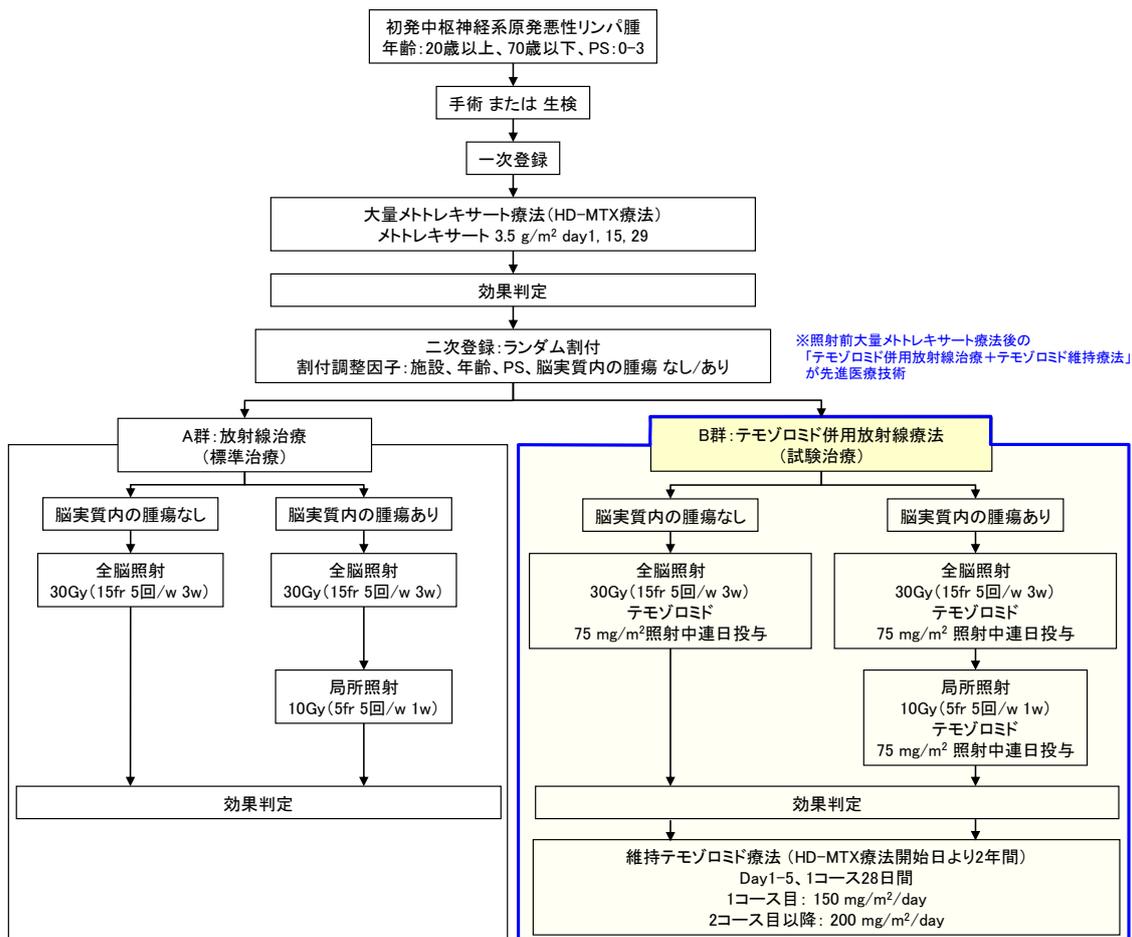
初発の中枢神経系原発悪性リンパ腫（病理学的見地からびまん性大細胞型B細胞リンパ腫であると確認されたものであって、原発部位が脳、小脳又は脳幹であるものに限る。）

### 【試験の概要】

初発中枢神経系原発悪性リンパ腫（PCNSL）に対する照射前大量メトトレキサート療法（HD-MTX療法）＋テモゾロミド（TMZ）併用放射線療法＋維持TMZ療法が、標準治療である照射前大量メトトレキサート療法（HD-MTX療法）＋放射線治療に対して優れていることをランダム化比較試験にて検証する。

主要評価項目は全生存期間。登録期間：3年、追跡期間：登録終了後3年。

本試験の主たる解析は、登録期間3年＋追跡期間3年＝6年の時点で実施するが、主たる解析以降（先進医療制度下の臨床試験として終了以降）も、より正確な二次がんの発現頻度を把握するため、患者登録終了後10年間追跡を行う。



- 1) 一次登録後、大量メトトレキサート療法を3コース施行する。
- 2) 効果判定を行った後、二次登録とランダム割付を行う。

#### A群：HD-MTX 療法＋放射線治療

- 1) A群は放射線照射を行う。大量メトトレキサート療法の結果、脳実質内腫瘍が消失した症例に対しては全脳照射 30 Gy を、大量メトトレキサート療法後の効果判定で脳実質内に残像腫瘍を認めた場合には全脳照射 30 Gy に加えて局所照射 10 Gy を行う。

#### B群：HD-MTX 療法＋TMZ 併用放射線療法＋維持 TMZ 療法

- 1) B群はA群と同様の放射線照射に加えて、テモゾロミドを投与する。テモゾロミドは放射線照射中は 75 mg/m<sup>2</sup> を経口で 1日1回連日投与を行う。放射線照射終了4週間後より維持療法を追加する。維持療法はテモゾロミド 150 mg/m<sup>2</sup> を経口で 1日1回5日間投与し、23日間休薬する。次コースにおいては増量基準を満たせば 200 mg/m<sup>2</sup> に増量する。この維持療法はHD-MTX療法開始日より2年間行って終了とする。

**【医薬品・医療機器情報】**

- ・ テモダール<sup>®</sup>カプセル 20 mg、 テモダール<sup>®</sup>カプセル 100 mg
- 製造販売元：MSD 株式会社（提供企業）

**【実施期間】**

2014 年 9 月～2017 年 9 月

**【予定症例数】**

二次登録例として

- A 群：HD-MTX 療法＋放射線治療群 65 名、
  - B 群：HD-MTX 療法＋TMZ 併用放射線療法＋維持 TMZ 療法群 65 名、
- 計 130 名

**【現在の登録状況】**

一次登録：9 名、二次登録：6 名

**【主な変更内容】**

- ① 選択規準の文言追記
- ② 併用薬剤投与方法の修正（大量 MTX 療法 投与方法の記載変更、コース開始規準、減量規準の変更）
- ③ 放射線治療のコース内休止/再開規準の修正
- ④ Karnofsky performance status (KPS) の収集
- ⑤ 規定とする併用療法・支持療法の追加（B 型肝炎再活性化予防について）
- ⑥ 予期される安全性情報の追記
- ⑦ 評価項目の追記（安全性評価スケジュールの追加）
- ⑧ 安全性情報の取扱いに関する記載の変更
- ⑨ 主たる解析対象集団の変更
- ⑩ バイオバンク参加に関する記載の追記
- ⑪ その他記載の整備

**【変更申請する理由】**

- ① 一次登録適格規準「4.1.1.-11)」でヨードアレルギーなどにより造影 CT が行えない場合は、各部位の単純 CT に加えて全身 PET 検査も必須とすると規定していたが、その際の判断規準が明確ではなかったため、以下のように文言を追記した。

11) 頸部、胸部、腹部、骨盤、鼠径部の造影CTで、脊髄を除く中枢神経系（大脳、小脳、脳幹）と眼内を除く部位に病変を認めない。また、全身PETを施行した場合は中枢神経系（大脳、小脳、脳幹） および 眼内以外に病変を認めない。

ヨードアレルギーなどにより造影CTが行えない場合は、各部位の単純CTに加えて全身PET検査も必須とするし、中枢神経系（大脳、小脳、脳幹） および 眼内以外に病変を認めないことを確認する。

また一次登録除外規準「4.1.2. -6」、7)」で免疫不全もしくは免疫抑制状態にある患者は適格とならないように規定していたが、解釈をより明確にするため以下の文言を追記した。

- 6) AIDS、X連鎖無ガンマグロブリン症、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich症候群等の原発性免疫不全症候群、他の医原性免疫不全状態を合併している。
- 7) 臓器移植後で免疫抑制状態にある。

また「4.2.1. 二次登録適格規準」と「6.2.3. プロトコール治療中止の規準」の規定で内容に齟齬があったため以下のように修文した。

- 1) 一次登録後、「6.1.4. 大量MTX療法」に規定されたHD-MTX療法が少なくとも1コース行われ、二次登録日までにプロトコール治療中止となっていない。

- ② 大量 MTX 療法時には、ロイコボリン、7%炭酸水素ナトリウム、アセタゾラミドを併用する。「6.1.4.」では、併用薬剤の希釈液や投与のタイミング等は施設毎にバリエーションがあり、いずれの方法でも安全性には問題がないことから、日常診療で採用している方法で実施できるよう変更した。

- ・MTXの投与方法は、以下のi) を推奨、ii) ~vii) をプロトコール規定とする。
- i) 実施前日よりロイコボリン投与終了まで毎時体表面積 1 m<sup>2</sup>あたり50~150 mL程度の輸液を行うことを推奨する。
- ii) MTXは500 mLの生理食塩水や維持液などに混和し、遮光して約4時間で点滴静注する。
- iii) 尿のアルカリ化のために7%炭酸水素ナトリウム（7%メイロン®）を輸液500 mLあたり20~40 mL添加する。MTXを混和した生食にも同様に添加する。尿量を適宜測定し、時間100 mL未満の場合はアセタゾラミド（ダイアモックス®）250 mgをMTX投与前日からロイコボリン投与終了まで静脈内投与する。尿のpHを適宜測定し、pHが7以下の場合は7%炭酸水素ナトリウム（7%メイロン®）を40 mL静脈内投与する。

「6.3.4. -1)」では、MTX 排泄遅延を認めた場合の下記の減量規準を設けていたが、日常診療では、MTX 血中濃度が 0.1 μM 未満であることを確認した後に MTX の投与を再開しており、MTX 排泄遅延を理由に MTX の投与レベルを減量することはないため、減量規準を削除することとした。

前コース中に、以下のいずれかの有害事象を認めた場合、次コースより1レベル減量を行う。減量後の再増量は行わない。

項目 減量規準	(前コース中に、いずれかに該当)
MTX血中濃度	MTX投与開始後7日以上 $1 \times 10^{-7}$ M以上である

また「6.3.2.-1)」では、大量 MTX 療法のコース開始規準を「コース開始規準をひとつでも満たさない場合は、コース開始を延期し、「7日以内」に開始できなかつた場合は、HD-MTX 療法を中止する。」と規定していたが、大量 MTX 療法では毒性が遷延する場合もあり、7日を超えても治療継続することが臨床的に妥当であることから、7日以内 → 14日以内へと変更した。

- ③ 本試験では、放射線治療の総治療期間が、総線量 40 Gy の場合は 43 日以上となることが明らかとなった場合、プロトコール治療を中止するが、「6.3.3.-1) 放射線治療中 (A 群)、TMZ 併用放射線療法中 (B 群)」の記載に齟齬があったため修文した。

1) 放射線治療中 (A群)、TMZ併用放射線療法中 (B群)
・...
・放射線治療の総治療期間が、総線量30 Gyの場合は36日以上、総線量40 Gyの場合は43日以上となることが明らかとなった場合、プロトコール治療を中止する。
・...
・放射線治療を延期した場合、TMZ休止規準に該当しない限り、TMZの投与期間を最長42日まで延長してもよい (TMZ治療開始日をday 1としday 42を含む)。ただし、43日以降も放射線治療が必要な場合はTMZ投与を中止し、放射線治療単独とする。

- ④ 多くの他の固形がんの臨床試験と異なり、海外での悪性脳腫瘍の臨床試験のほとんどは Karnofsky の performance status (KPS) を用いているため、本試験でも ECOG performance status score に加えて、KPS も収集することとした。
- ⑤ 2013 年 5 月と 9 月に「B 型肝炎治療ガイドライン (日本肝臓学会、肝炎診療ガイドライン作成委員会編)」が改訂され、免疫抑制薬や化学療法により発症する B 型肝炎再活性化予防の指針が変更されたため、この改訂にあわせ、JCOG プロトコールマニュアルにおける B 型肝炎再活性化予防に関する記載の見直しが行われた。2013 年 12 月 21 日の JCOG 運営委員会でプロトコールマニュアルの記載変更が承認され、同年 12 月 26 日に「B型肝炎再

活性化予防に関する JCOG 試験共通メモランダム」を発効した。

「HBs 抗原陰性で、HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例」に対しては頻度が少ないながらも、化学療法でも再活性化は起こりうることから、HBs 抗原陽性に準じた検査と支持療法を行うことを従来の「推奨」から「規定」へと変更した。

- ⑥ 全脳照射の際に、眼病変を有する PCNSL 患者に対しては、眼球も照射野に含める。眼球への照射により、早期合併症（早期有害反応）として、「結膜炎（頻度不明）」、「角膜炎（頻度不明）」を発現する可能性があるため、予期される有害反応として追記するとともに、安全性評価の項目に含めることとした。

同じく、大量 MTX 療法により予期される有害反応「肺臓炎」と、放射線治療により予期される早期/遅発性有害反応「皮膚および皮下組織障害」、「脱毛症」を安全性評価の定型項目として収集することとした。

- ⑦ 本試験では、プロトコル治療中の安全性評価として、
- 1) 全身状態：PS (ECOG)、KPS
  - 2) 神経所見：JCS (Japan Coma Scale)、MMT (徒手筋力テスト)、失語の有無
- を行うが、より適切に評価するにはプロトコル治療開始直前の評価も必要であるため、治療開始までに行う検査項目を追記した。

- ⑧ 先進医療の実施に伴う重篤な有害事象が発生した場合の報告（以下、緊急報告）について、先進医療通知（医政発 第 0731 第 2 号、薬食発 第 0731 第 2 号、保発 第 0731 第 7 号 平成 24 年 7 月 31 日で規定された手順に合致しない点があったため修正した。また、JCOG 全体で最新の ICH-GCP により合致するよう有害事象報告規準が変更になったため、本試験においても標準的な報告手順に変更した。

- ⑨ 2012 年 9 月 15 日に開催の JCOG 関係者による会議（JCOG 運営委員会）で、JCOG 試験における主たる解析の対象集団について検討がなされ、ランダム化第 III 相試験については、主たる解析の対象を、これまでの「全適格例」から「全登録例」へ変更することが承認された。これは JCOG で実施中のすべてのランダム化第 III 相試験に適応されるため、本試験においても主たる解析の対象を「全登録例」とした。
- これまで JCOG で「全適格例」を主たる解析集団としていたのは、不適格例まで解析集団に含めると、結果を一般化したい集団と、解析対象が乖離するため、米国の SWOG にならった規定であった。

しかし、以下に示す理由により、少なくともランダム化第 III 相試験については主たる解析集団を全登録例とすることが、JCOG 運営委員会で議論され、承認された。

- 統計学的には（比較可能性の観点では）全登録例を主たる解析の対象とすることが望ましい
- ITT解析＝全登録例での解析と認識している研究者も多く、全適格例での解析がITT解析と言えるのか、という意見が論文査読でしばしば出される
- NCCTG、NSABPなどSWOG以外のグループでは全登録例を主たる解析の対象としている
- JCOG試験では一般的に登録時の不適格例が少ないので、主たる解析の対象を全適格例から全登録例に変更してもほとんど結果に影響しない

本試験でも、上記の決定事項に従い、解析対象集団の記載を変更することとした。

- ⑩ 本試験は日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group：JCOG）で実施する臨床試験である。JCOG では原則全 JCOG 試験に参加の患者を対象として試料を収集する「JCOG バイオバンクプロジェクト」が 2013 年 7 月より運用が開始された。本試験も上記プロジェクトに参加するため、試験実施計画書にその旨を追記した。
- ⑪ 表現整備、研究費や研究者情報の更新、誤記訂正等を今回の修正にあわせて行った。

なお、本試験実施計画書の改訂内容は、判断規準の明確化や齟齬の修正、定型記載の更新といったものであり、改訂の前後で患者背景が変わるものではなく、登録患者の安全性および有効性に影響することはない。

**【試験実施計画の変更承認状況】**

埼玉医科大学国際医療センター

平成 26 年 9 月 3 日 決定通知済み

## 先進医療Bにおける試験実施計画(プロトコル)変更に係る手続の運用について

### 1. 背景

- 先進医療Bにおける試験実施計画(プロトコル)の変更に関しては、先進医療通知(以下「通知」という。)にて、医政局へ提出(下記「参考①」)する事が定められているところ。
- また、提出された試験実施計画の変更については、通知(下記「参考②」)及び開催要綱(下記「参考③」)に基づき、先進医療技術審査部会(以下「部会」という。)にて試験実施計画の変更に関して検討しているところ。
- 現在、提出された試験実施計画の変更に関しては、有効性、安全性等の技術的妥当性に直接影響を及ぼさないと考えられる、提出された『様式第9号の要件に抵触しない実施責任医師あるいは実施施設の人員配置等(実施体制)の変更(以下、「軽微な変更」という。)]を除き、部会にて当該変更に係る有効性、安全性等の技術的妥当性及び試験実施計画を検討し、部会にて当該変更が承認された事を確認した後に、変更後の試験実施計画による先進医療の実施を認める運用を行っているところ。

#### 【「参考①」通知(抜粋)】

##### 5 既評価技術に係る届出事項の変更に係る手続

既に届出書が受理されている保険医療機関において、届け出た事項に変更が生じた場合には、別紙6の様式第1号(添付書類を含む。)を、厚生労働省医政局長を経由して、厚生労働大臣に提出すること。

#### 【「参考②」通知(抜粋)】

##### 11 実施後の取扱い

先進医療会議等においては、実施医療機関からの報告等に基づき、計画の実施状況、試験結果等について検討を行う。実施医療機関は、先進医療会議等における当該試験結果等の検討を踏まえた新たな試験計画に基づく先進医療Bに係る申請、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売業者との協力による「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日研第4号、医薬審第104号)等の適用や治験への可能性等について、厚生労働省医政局研究開発振興課に相談すること。

なお、先進医療会議等における検討の結果、当該先進医療Bの実施が不相当と判断された場合には、先進医療告示から取り消すものとする。

#### 【「参考③」開催要綱(抜粋)】

(2) 部会は、次の各号に掲げる事項について専門的な検討を行う。

① 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Bの対象となる医療技術に関する次のア及びイに掲げる事項

ア 当該医療技術の有効性、安全性等の技術的妥当性及び試験実施計画等の妥当性

イ 当該医療技術を実施する保険医療機関の適格性

② 保険給付との併用が認められた先進医療Bの対象となる医療技術に関する実績報告・総括報告等に基づく確認及び評価

③ その他、先進医療Bに関する事項

【「参考④」通知（抜粋）】

7 先進医療の定期・総括報告、立ち入り調査等

(10) その他

厚生労働省からの指示等があった場合には、実施医療機関は、当該指示等に従うこと。

## 2. 課題点

- しかし、試験実施計画変更に関する通知その他の定めには、当該変更について部会の承認事項である（つまり部会で承認された後に初めて変更後の試験実施計画による先進医療の実施が認められる）ことは明示的に記載されていないとの指摘があるところ（上記「参考④」の記載はあるものの、医療機関等からは明示化されていないとの認識が一部示されているところ）。

## 3. 今後の対応（案）

- 先進医療Bにおいて、提出された試験実施計画の変更に関しては、現行の運用どおりとすることを部会として確認してはどうか。  
すなわち、前述の軽微な変更を除き、部会にて当該変更について検討及び承認された後に、変更後の試験実施計画による先進医療の実施を認めることとする。

以 上