

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福井 次矢 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> 本先進医療によって、有効性が示された場合には、副作用やコストを勘案した上で保険収載の妥当性を検討すべきと考える </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法
(整理番号B052)」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

杏林大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法

適応症等：初回治療後に再発または増悪した膠芽腫

内容：

(先進性)

再発膠芽腫に対して、従来の薬剤や近年承認されたベバシズマブによる薬物療法などが国内外で実施されてきたが、決定的に治療効果を示す治療法は未だ存在しないため、新たな治療開発が必要である。新たな治療法の開発を行う上で、(1) 再発膠芽腫に有効性があり、かつ、(2) テモゾロミドに対する耐性の主因であるMGMTの枯渇化効果と、(3) 膠芽腫に特徴的な異常な腫瘍血管新生の阻害効果を有し、さらに (4) 毒性の少ない抗がん剤を用いることが重要なポイントである。

初発膠芽腫に対する標準治療薬であるテモゾロミドを再発時に用量を強化して使用する用量強化テモゾロミド療法は、MGMTの枯渇化作用のみならず、腫瘍血管新生阻害作用を有し、骨髄抑制の頻度増加が少ない特徴をもつ。実際、再発膠芽腫に対して6か月無増悪生存割合が10-44%、生存期間中央値が5.4-10.6か月とベバシズマブに匹敵する治療効果であったことが欧米から報告されている。一方、初回再発時に、ベバシズマブ療法を行う前に、用量強化テモゾロミド療法を行うことで初回再発後の生存期間の延長が期待できるとする報告もある(生存期間中央値13-15か月)。従って、再発膠芽腫の予後を改善するためには、ベバシズマブ療法の後ではなく、ベバシズマブ療法の前に用量強化テモゾロミド療法を行い、その後の増悪時にベバシズマブ療法を行う逐次併用の治療法が新規の有望な治療戦略と考えられ、以上のことから本技術は上記の(1)～(4)のすべてを満たす最も理想に近い治療レジメンであると考えられる。

(概要)

初回再発および増悪膠芽腫に対して、用量強化テモゾロミド療法とその再発後のベバシズマブ療法の優越性を標準治療であるベバシズマブ療法とのランダム化比較試験にて検

証する。

■ A群（ベバシズマブ療法群）

14日（-1日～+3日以内）を1コースとしてベバシズマブ10 mg/kgをday 1に静脈内点滴注射、中止規準に該当するまで継続する。

■ B群（用量強化テモゾロミド、再発後ベバシズマブ療法群）

1) 一次治療

Day1～7テモゾロミド120 mg/m²/day、1日1回内服投与

14日（-1日～+3日以内）を1コースとして最大48コース繰り返す。

*3コース目に増量規準を満たした場合150 mg/m²/dayに増量する。

2) 二次治療

・一次治療完了後、または原病の増悪以外による一次治療中止後で、増悪を認めない場合は増悪を認めるまで無治療経過観察とする。

・一次治療完了後、または原病の増悪以外による一次治療中止後、MRI画像上で再発・増悪が認められた場合、二次治療としてベバシズマブ療法を行う。

・ベバシズマブの投与方法は、A群での治療法と同じ投与方法とする。

・ただし、再発・増悪後の治療のため、コース開始規準はA群とは異なる。

14日（-1日～+3日以内）を1コースとしてベバシズマブ 10 mg/kgをday 1に静注する。

（効果）

初回再発および増悪膠芽腫における頭蓋内圧亢進による頭痛、意識障害、あるいは麻痺、失語、失行などの脳局所症状の緩和と生存期間の延長が期待される。

（先進医療にかかる費用）

本先進医療での総額は15,442,847円/人である。（最大48コース実施とした場合）

そのうち先進医療にかかる費用が14,690,019円/人である。

先進医療にかかる費用（14,690,019円）のうち、薬剤費14,584,899円は、MSD株式会社よりテモゾロミド（テモダール®カプセル）の無償提供を受けて実施するため同社の負担となる。よって患者負担額は、105,120円である。

申請医療機関	杏林大学医学部付属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成27年10月16日（木） 16:00～17:15

（第34回先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

杏林大学医学部付属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙) 第34回先進医療技術審査部会資料1-6、1-7 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

杏林大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B052)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：田島 副担当：手良向 技術委員：寺本

先進医療の名称	初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法
申請医療機関の名称	杏林大学医学部付属病院
医療技術の概要	<p>初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫の症例を対象に、登録とランダム割付を行った後、標準治療群：(以下 BEV 群) ではベバシズマブ 10 mg/kg を day 1 に静注、2 週間毎に繰り返す。この 2 週間を 1 コースとし、中止規準に該当しない限りプロトコル治療を継続する。プロトコル治療中止後の後治療は規定しないが、標準治療群では、再発後用量強化テモゾロミド療法へのクロスオーバーは許容しない。一方試験治療群：(以下 ddTMZ-BEV 群) では一次治療として、テモゾロミド (120 mg/m²) を 1 日 1 回 7 日間連日服用後 7 日間休薬し、2 週間毎に繰り返す。この 2 週間を 1 コースとし、48 コースまで行う。3 コース目に増量規準を満たした場合 150 mg/m²/day に増量する。48 コース終了後は再発・増悪を認めるまで無治療で経過観察する。</p> <p>再発・増悪時は二次治療として、ベバシズマブ 10 mg/kg を day 1 に静注、2 週間毎に繰り返す。この 2 週間で 1 コースとし、中止規準に該当しない限りプロトコル治療を継続する。</p> <p>主要評価項目は全生存期間、副次評価項目は無増悪生存期間、6 か月無増悪生存割合、完全奏効割合、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、ベバシズマブ開始後の無増悪生存期間、ベバシズマブ開始後の 6 か月無増悪生存割合、ベバシズマブ開始後の全生存期間である。</p> <p>予定症例数は標準治療群 (A 群：ベバシズマブ療法) 105 例+試験治療群 (B 群：用量強化テモゾロミド療法、再発後ベバシズマブ療法) 105 例の全 210 例、予定試験期間は 6 年 (登録期間：4 年，追跡期間：2 年) である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

再発の場合を対象とした承認用量よりも総投与量として多くなる用量強化テモゾロミド療法の安全性は第 I 相試験の Maximal tolerated dose (1000 mg/m²/5 日間) 以下で Dose-limiting toxicity (DLT) である骨髄抑制が蓄積性を示さず、本試験と同様の 7 日間投与 7 日間休薬法の文献もあること、実施医療機関が当該疾患の治療経験があることから安全性の懸念は少ないと判断した。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【実施体制の評価】 評価者：寺本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

極めて難治性で、目下治療手段の無い、再発性あるいは増悪性の膠芽腫に対して、生命予後の改善が期待できる治療レジメンに関する臨床研究であり、その成果が期待される。

実施体制に関しては、悪性脳腫瘍の治療に永年携わってきた永根責任医師をはじめ全国の主たる治療施設が参加している。実施計画も適切であると判断する。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

説明文書の問題点を指摘したところ、適切に対応されて問題が解消したので適とした。

補償は無いが、本臨床試験が初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫を対象とするものであるため、止むを得ないと考えた。

患者相談の対応は整備されている。

（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） すべて適と判断します。ただし、検出力が 70%であること、中間解析における情報量が約 30%（55/185 イベント）であることから、中間解析時点で一定の差があったとしても予測確率および条件付き検出力の値は低くなる可能性が高いため、無効中止を判断する際にはその点に留意が必要と思います。</p>		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	210 例（標準治療群 105 例＋試験治療群 105 例）		予定試験期間	総試験期間：6 年間
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） 説明文書の問題点は適切に対応されたので適と判断した。</p>				

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答1

先進医療技術名：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法

2015年10月1日

所属 杏林大学医学部付属病院 脳神経外科

氏名 永根 基雄

1. 説明文書18頁13.の末尾に、「この臨床研究の研究費は、下記の研究班によってまかなわれています。」と書かれているのですが、下記の項目が班名を表しているとは読み取りにくく、むしろ国立がん研究センターの研究開発費を用いているように読めます。同意説明文書にあつては、班によってまかなっているという事実より、むしろどのような資金が用いられているかを説明すべきところだと思います。よって、例えば『下記の研究班によってまかなわれ』の部分を『下記の研究班による公的研究費によってまかなわれ』と修文するなど、上記の趣旨を適切に反映した修正を加えてください。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を以下のように修正しました。

13. この臨床試験の研究組織と研究費について

(前略)

この臨床試験は JCOG 中の「脳腫瘍グループ」が主体となっており、本試験には脳腫瘍グループの 35 施設が参加しています（まず杏林大学病院と国立がん研究センター中央病院の 2 施設で本試験を開始し、順次参加施設を増やしていきます。最終的には 35 施設が参加予定です）。また、この臨床試験の研究費は、下記の研究班による公的研究費によってまかなわれています。

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 2

先進医療技術名：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法

2015年10月2日

所属 杏林大学医学部附属病院 脳神経外科

氏名 永根 基雄

- | |
|---|
| <p>1. 同意説明文書の中に、実施計画書29・30頁に記載の適格基準と除外基準についても(細かい点は除き)適切に言及して説明項目に加えられたい。</p> |
|---|

【回答】

ご指示に従い主な適格規準についての説明を加えました。基本的に患者選択規準をすべて満たす患者さんを対象に説明を行っていますので、言及いただいているように細かな除外規準については説明を行わず、主な適格規準についての説明を以下のように加えております。

この試験はテモゾロミドを用いた化学放射線療法後に再発した膠芽腫の患者さんが対象です。再発に対する手術の有無によらず、画像検査で再発膠芽腫と診断された20歳から75歳までの、ある程度お元気な患者さんを対象としています。その他にも試験へ参加する細かな条件がありますが、それらの条件を満たすことを担当医が確認した上でこの試験の説明を行っています。一方、・・・

以上

先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法

2015年10月2日

所属 杏林大学医学部付属病院 脳神経外科

氏名 永根 基雄

1. テモゾロミドの再発の場合の承認用量は「150 mg/m² を1日1回5日間、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200mg/m²に増量することができる」となっている。本試験では120-150mg/m²を7日間7日間休薬の14日/コースを最大48コースまで繰り返すプロトコールになっている。殺細胞性医薬品の開発課程においてはMTD(maximal tolerated dose)が決められ、安全性と有効性の判断に基づき投与法が決定されたと思慮する。本試験と同様の7日間投与7日間休薬法や、提出された文献では、低用量持続投与法などが複数報告されており、既存の投与法に比して毒性は許容内といった記載がみられるが、既承認用量よりも投与量が多い本試験が安全に実施可能であるとする論拠が他にあれば示されたい。
2. O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)メチル化陽性例がテモゾロミドの有効性が高いことが示唆されているが、本試験はテモゾロミドを増量することによりMGMTを失活させて効果を発揮することを期待して実施することは理解するが、探索的にMGMT promotor methylation analysisを実施する予定はないのか。

【回答】

1. テモゾロミド単独療法における投与量は、1992年のNewlandsらによる第I相試験の結果を受けて推奨されております(Newlands, Br J Cancer 1992)。5日間連日投与で総投与量が1000 mg/m²という設定で、計45コースでのgrade 3/4の白血球減少は2%、血小板減少が9%という結果でした。次の1200 mg/m²/5日間の投与レベルでは、1コースのみ投与され各grade 4の毒性が認められたため、それ以上のdose escalationはされませんでした。

一方で、テモゾロミドの特性は経口投与でdose-limiting toxicity (DLT)である骨髄抑制が蓄積性を示さず、反復投与が容易な点が挙げられます。本試験での120-150 mg/m²/日×7日間投与では、この間の投与量が840-1050 mg/m²であり、通常量の投与中の投与量とほぼ同等となっております。投与後の7日間

の休薬期間中に標的となる MGMT の活性は速やかに回復することが示されており (Tolcher, Br J Cancer 2003)、テモゾロミドに特徴的な骨髄抑制であるリンパ球減少も 7 日法は他の用量強化法 (21 日間連日投与方法など) より減少期間が短いことが報告されている (Wick, J Clin Oncol 2007) ため休薬期間が短いことで安全性に与えるリスクは少ないと考えております。

実際に、提出した文献に示しましたように、本試験と同じ対象に 7 日間投与 7 日間休薬法を行った、最新の米国 (Han, Neuro-Oncol 2014)、ドイツ (Weller, Clin Cancer Res 2015) での試験では、Grade 3-4 の好中球減少は 0-2%、血小板減少は 4-5%と、十分安全に実施できたというデータもあります。

また、投与期間につきましては、テモゾロミドは骨髄抑制の蓄積性が乏しいことから、長期投与が可能と考えられております。通常量投与例では 5 年以上テモゾロミドを安全に投与した症例報告が複数あり (Khasraw, J Clin Neurosci 2009; Poelen, Acta Neurol Belg 2009)、いずれも安全性に関する大きな問題は報告されておられません。また日常診療においても、初発ならびに再発膠芽腫に対する 2 年以上の投与が行われることがありますが、安全性に大きな問題は生じておられません。

以上より、本試験の治療レジメンは既承認用量よりも投与量が多くなりますが、十分安全に施行可能であることが理論的にもデータとしても示されていると考えております。

2. ご指摘の通り、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化 (以下 MGMT メチル化) の有無と本先進医療技術 (本治療法) の有効性の関連を検討することは、テモゾロミドの薬理作用と耐性の機序ならびに耐性克服の可否に関する知見を深めるために重要な事項であると考えられます。

従いまして本試験では、研究計画書 v1.0 「15.4.1. 予後因子・治療効果予測因子検討のための遺伝子解析」(p86) に記載してありますように、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化について、国立がん研究センター研究所と共同で解析することを予定致しております。

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 4

先進医療技術名：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法

2015年10月7日

所属 杏林大学医学部付属病院 脳神経外科

氏名 永根 基雄

1. 同意説明文書「11. 費用について」の中に、「B群「テモゾロミド療法」は厚生労働省の先進医療（先進医療B）制度※の枠組みの中で実施されますので、テモゾロミドの薬剤費の負担はありません。」との表現があるが、正確には企業から薬剤の無償提供を受けるために薬剤費の負担がないのであるから、係る事実在即したよりわかりやすい説明記載とすべく修正されたい。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を以下のように修正しました。

B群「テモゾロミド療法」は厚生労働省の先進医療（先進医療B）制度※の枠組みの中で実施されます。B群「テモゾロミド療法」はMSD株式会社よりテモダール®カプセルの無償提供を受けて実施しますので、テモゾロミドの薬剤費の負担はありません。

2. 同じく同意説明文書「11. 費用について」の中に、「B群：テモゾロミド療法 一次治療（テモゾロミド療法）：テモゾロミドの薬剤費以外の、検査費用などで1か月あたり約1万円（3割負担）のご負担があります。」との表現があるが、先進医療にかかる費用として実施届出書内に明示されている105,120円と「1か月あたり約1万円（3割負担）」の計算の関係性が不明瞭で、どのように導かれた値なのかわかりにくい。さらに同列のA群における記載では検査費について、（入院して治療した場合や行う検査の種類などにより、全体の治療費は変わります。）との記載であるため、A・B両群における検査費の扱い、及びその概算額が正確に同額ではないにせよ同じ根拠で計算されているのか否かも不明瞭でわかりにくい。この2つの事項につき、事実在即したよりわかりやすい説明記載とすべく修正されたい。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を事実在即し具体的に記載いたしました。

● A群：ベバシズマブ療法

一次治療（ベバシズマブ療法）：

1か月あたり約60万円です。

自己負担額はベバシズマブの薬剤費を含め3割負担で約18万円になります。

（入院して治療した場合や行う検査の種類などにより、全体の治療費は変わります。）

● B群：テモゾロミド療法

一次治療（テモゾロミド療法）：

自己負担額は、テモゾロミドの薬剤費以外で1か月あたり約5千円～1万5千円※（3割負担）、また先進医療の実施にかかる人件費として1か月あたり4,380円、計約1万円～2万円のご負担があります。

※（この金額は先進医療制度下で実施される場合に想定される典型的な費用をもとに試算していますので、行う検査の種類などにより、全体の治療費は変わります。）

二次治療（ベバシズマブ療法）：

1か月あたり約60万円です。

自己負担額はベバシズマブの薬剤費を含め3割負担で約18万円になります。

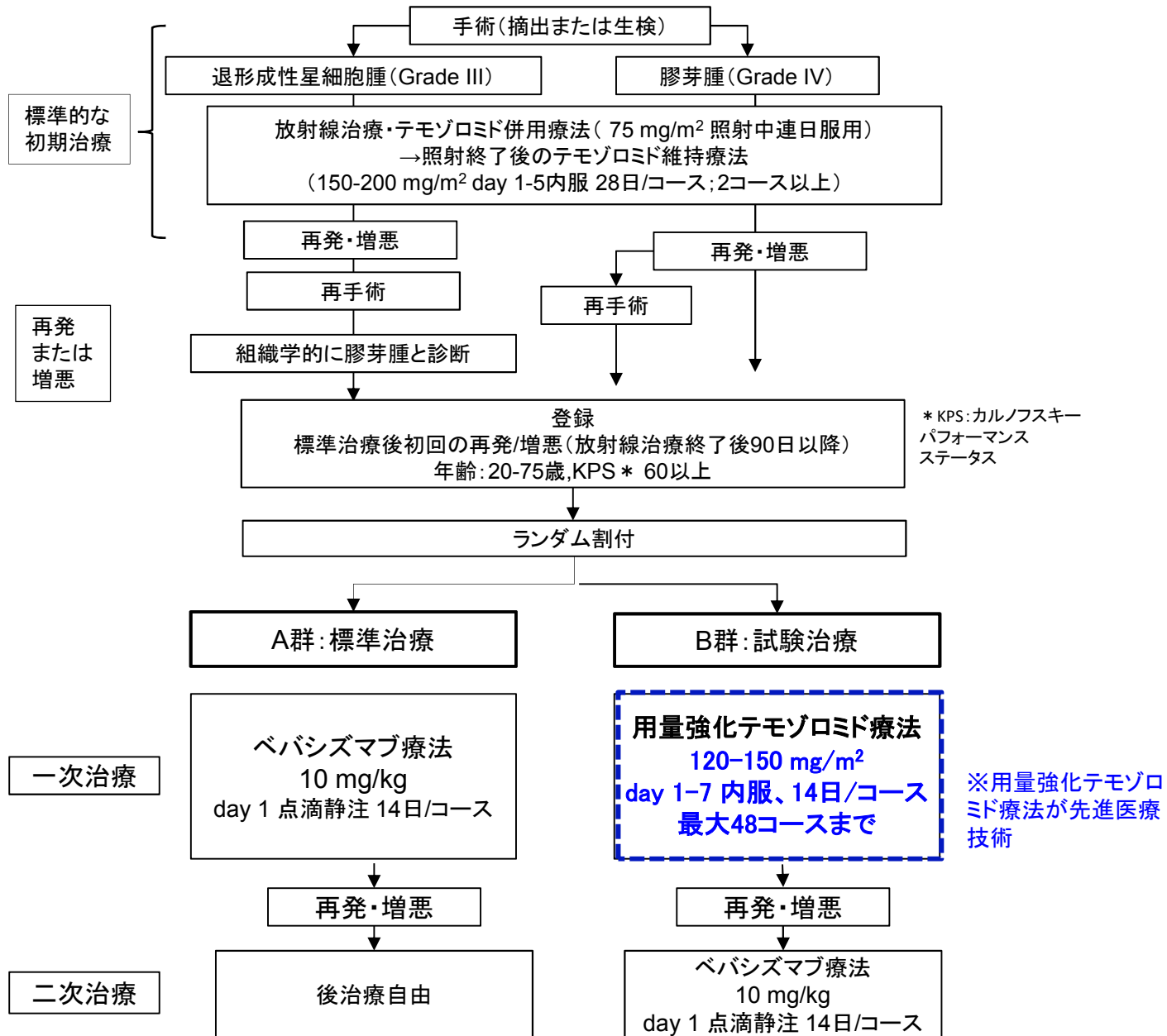
（入院して治療した場合や行う検査の種類などにより、全体の治療費は変わります。）

表3 費用の目安（追記部分抜粋）

		A群 ベバシズマブ療法	B群 テモゾロミド療法 ↓ ベバシズマブ療法
1次治療（1か月あたり）	自己負担額 （3割負担の場合）	約18万円	約5千円～1万5千円
	<u>（人件費負担）</u>	-	4,380円

以上

医療技術の概要図



薬事承認申請までのロードマップ

- 試験薬または試験機器: テモゾロミドカプセル
(製品名: テモダール[®]カプセル20 mg/100 mg)
- 適応疾患: 再発膠芽腫

申請医療機関における実施例

- 対象: 再発膠芽腫
- 治療レジメン: 用量強化テモゾロミド療法
→(再発後)ペバシズマブ療法
- 患者数: 3名(2名: 用量強化テモゾロミド療法中止後、ペバシズマブ療法を施行したが原病の増悪により死亡
1名: 用量強化テモゾロミド療法中)
- 有効性: 画像効果判定上、PR 1例、SD1例 (RECIST ver1.1)
- 主な有害事象: Grade4リンパ球減少、その他Grade3以上の有害事象は認めず

先行研究(海外)

治療レジメン: 用量強化テモゾロミド療法

	患者数	試験/レジメン/ステータス	有効性 ①6か月無増悪生存 ②再発後の全生存期間中央値 ③1年生存期間	安全性
Wick他 J. Clin. Oncol. 25: 3357-3361, 2007	再発膠芽腫64名(全90名中)	探索的/テモゾロミド 150mg/m ² /day 7日投与・7日休薬 終了	①44% ②38週 ③23%	G4リンパ球減少(12%)を認めたが遷延するリンパ球減少、日和見感染は認めない
Han他 Neuro-Oncology 16: 1255-1262, 2014	再発膠芽腫40名	探索的/テモゾロミド 150mg/m ² /day 7日投与・7日休薬 終了	①10% (*約30%) ②22週 (*62週) ③---	G4リンパ球減少(43%)を認めたが遷延するリンパ球減少、日和見感染は認めない (*本先進医療技術と同じ対象であるペバシズマブ未治療例での成績)
Weller他 Clin Cancer Res 21: 2059-2064, 2015 (DIRECT OR試験)	テモゾロミド後の初回再発膠芽腫105名 A群: 52名 B群: 53名	探索的ランダム化テモゾロミド 150mg/m ² /day A群: 7日投与・7日休薬 B群: 21日連続投与・7日休薬 中途終了	①--- ②A群39.2週 B群42.4週 (有意差なし) ③---	G3/4リンパ球減少(A群19%、B群29%)、感染症(10%) 倦怠感0%

先進医療B

- 試験名: 再発膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド+ペバシズマブ逐次併用療法をペバシズマブ療法と比較する多施設共同ランダム化検証的試験(JCOG1308)
- 試験デザイン: ランダム化比較検証的試験
 - 期間: 2015~2021年(登録期間4年、登録終了2年で主たる解析を実施)
 - 患者数: 210例(各群105例ずつ) primary endpoint: 全生存期間
 - 標準治療: ペバシズマブ療法
ペバシズマブ10mg/kg day1点滴静注 14日/コース、再発・増悪まで実施
 - 試験治療: 用量強化テモゾロミド療法+ペバシズマブ逐次併用療法
テモゾロミド120-150 mg/m²/dayを7日間連続投与、7日間休薬を1コースとして最大48コース、再発増悪後はペバシズマブ療法
 - 選択規準: テモゾロミド既治療後の初回再発膠芽腫
除外規準: 活動性の重複がん、全身的治療を要する感染症、血清HBs抗原陽性など
 - 予想される有害事象: 血液毒性(リンパ球減少)、胃腸障害、感染症など

欧米での現状

- 薬事承認: 米国 無、欧州 無*
- * 成人初発膠芽腫・再発退形成性神経膠腫(米国)、成人初発膠芽腫・小児を含む再発悪性神経膠腫(欧州)に対する標準用量(150-200 mg/m²/dayを5日間投与、23日間休薬)は承認あり
- ガイドラインの記載
NCCNガイドラインには再発(膠芽腫)/救済治療のひとつとして「テモゾロミド療法」の記載があり、テモゾロミド療法の参考文献として用量強化テモゾロミド療法の有効性を示唆する論文がある。
本先進医療技術とは異なる方法で、再発膠芽腫に対する標準治療としては確立していない。
- 進行中の臨床試験: 無

国内での現状

- 薬事承認: 本試験の用法・用量では無*
- * 再発膠芽腫に対する標準用量(150-200 mg/m²/dayを5日間連続投与、23日間休薬を1コースとして繰り返す)は承認あり
- ガイドラインの記載: 膠芽腫に対するガイドラインは未公表。
2015年中に公表が計画されている。
- 進行中の臨床試験: 無

日本脳神経外科学会
など、学会からの要望

ガイドライン掲載

医療上の必要性の高い
未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請

薬機法承認申請

公知に至らなければ、その理由に応じ、不十分な点を補うための追加の試験・臨床試験実施を検討

【別添1】「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・杏林大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 今後追加予定の協力医療機関

- ・北海道大学病院
- ・中村記念病院
- ・弘前大学医学部附属病院
- ・岩手医科大学附属病院
- ・東北大学病院
- ・山形大学医学部附属病院
- ・筑波大学附属病院
- ・埼玉医科大学国際医療センター
- ・千葉大学医学部附属病院
- ・国立がん研究センター中央病院
- ・日本大学医学部附属板橋病院
- ・慶應義塾大学病院
- ・東京大学医学部附属病院
- ・横浜市立大学附属病院
- ・北里大学病院
- ・新潟大学医歯学総合病院
- ・静岡県立静岡がんセンター
- ・名古屋大学医学部附属病院
- ・藤田保健衛生大学病院
- ・京都大学医学部附属病院
- ・大阪大学医学部附属病院
- ・大阪府立病院機構大阪府立成人病センター
- ・関西医科大学附属枚方病院
- ・神戸大学医学部附属病院
- ・広島大学病院
- ・愛媛大学医学部附属病院
- ・久留米大学病院
- ・九州大学病院

- 長崎大学病院
- 熊本大学医学部附属病院
- 大分大学医学部附属病院
- 宮崎大学医学部附属病院
- 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

【別添2】「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症： 初回治療後に再発または増悪した膠芽腫

効能・効果： 初回再発および増悪膠芽腫における頭蓋内圧亢進による頭痛、意識障害、あるいは麻痺、失語、失行などの脳局所症状の緩和と生存期間の延長。

① 従来の標準治療と当該技術の有効性

再発膠芽腫に対して、従来のニトロソウレアなどのアルキル化剤を中心とした化学療法による治療法では、6か月間無増悪生存割合が8-28%、生存期間中央値が5-8か月（本邦で未承認薬であるロムスチンは7-10か月）、奏効割合が6-10%に過ぎず、また現在本邦でも承認され、標準治療薬と考えられているベバシズマブでは、6か月無増悪生存割合16-50%、生存期間中央値6-10か月に留まっており、治療成績が不十分である。特に、ベバシズマブ療法を行った後の再発では腫瘍の浸潤性が増強し、種々の治療に抵抗性となり、その後の予後が極めて不良とされている。したがってベバシズマブ投与後の再発に対しては効果が期待できる療法が現在存在しない問題点が指摘されている。一方、ベバシズマブの治療効果を増強することを目的に、大腸癌などで使用されるイリノテカンをはじめ様々な抗腫瘍薬や分子標的治療薬との併用療法が欧米での第II相試験で試みられている。しかし、これまでのところ米国でのBRAIN試験でベバシズマブ+イリノテカン併用療法はベバシズマブ単独療法と差がみられなかったなど、ベバシズマブ療法を凌駕するものはオランダで行われたBELOB試験（第II相ランダム化試験）におけるロムスチン（CCNU）以外にはない。同様に用量強化テモゾロミド療法とのベバシズマブの同時併用も6か月無増悪生存割合7-39%で、上乘せ効果は認められなかった。BELOB試験の報告では、対照群のベバシズマブ単独療法群及びCCNU単独療法群の無増悪生存期間や全生存期間は従来の他の報告より不良であり、一方併用群もBELOB試験では効果があると示唆されているが、従来の報告にあるベバシズマブ単独療法の結果と同様であったことから、CCNUの併用効果は未検証と考えられる。またCCNUは本邦では未承認かつ非販売であり、現時点ではベバシズマブ+CCNU療法を本邦において使用・検証することは不可能である。

新たな治療法の開発を行う上で、(1) 再発膠芽腫に有効性があり、かつ、(2) テモゾロミドに対する耐性の主因であるMGMTの枯渇化効果と、(3) 膠芽腫に特徴的な異常な腫瘍血管新生の阻害効果を有し、さらに(4) 毒性の少ない抗がん剤を用いることが重要なポイントである。

初発膠芽腫に対する標準治療薬であるテモゾロミドを再発時に用量を強化して使用する用量強化テモゾロミド療法では、再発膠芽腫に対して6か月無増悪生存割合が10-44%、生存期間中央値が5.4-10.6か月とベバシズマブに匹敵する治療効果であったことが欧米から報告されている。

また、テモゾロミドは用量を増加し、投与期間を長期化することでMGMTを枯渇化するのみならず、腫瘍血管新生阻害作用を有することが報告されている。さらに、テモゾ

ロミドは他のアルキル化剤やプラチナ製剤に比し、有害事象が少ないという特長を持つ薬剤であり、用量強化テモゾロミド療法においても、標準用量のテモゾロミド療法と比べ、テモゾロミドに特有なリンパ球減少や倦怠感がやや高頻度で認められた以外、骨髄抑制の頻度の増加は認められていない。

初回再発時に、ベバシズマブ療法を行う前に、用量強化テモゾロミド療法を行うことで初回再発後の生存期間の延長が期待できるとする報告もある（生存期間中央値 13-15 か月）^{3,5)}。従って、再発膠芽腫の予後を改善するためには、ベバシズマブ療法の後ではなく、ベバシズマブ療法の前に用量強化テモゾロミド療法を行い、その後の増悪時にベバシズマブ療法を行う逐次併用の治療法が新規の有望な治療戦略と考えられる。

したがって、用量強化テモゾロミド療法+再発時ベバシズマブ療法は、上記の (1) ~ (4) のすべてを満たす **most promising** な治療レジメンであると考えた。

試験治療の実施により再発膠芽腫患者の生存期間、ひいては膠芽腫患者の初発からの生存期間の延長が期待される。

② 申請医療機関等における実績

本試験の試験治療と全く同一の治療レジメンは 3 例の使用実績がある。うち 2 例は用量強化テモゾロミド療法後に再発をきたした後、ベバシズマブ療法を実施した。他の 1 例では用量強化テモゾロミド療法を開始後、現在まで増悪が認められないため、逐次併用のベバシズマブ療法はまだ開始していない。いずれの症例でも用量強化テモゾロミド療法は安全に投与ができ、かつ有効性も認められた（特に 1 例は無増悪生存期間が 21 か月以上、他の 1 例は 9 か月と長期間得られている）。

③ 文献等において示された有効性

再発膠芽腫に対して用量強化テモゾロミド療法を実施した第 II 相試験が欧米から複数報告されている。本療法以外のニトロソウレアなどのアルキル化剤を中心とした臨床試験の結果は、6 か月無増悪生存割合が 8-28%、生存期間中央値が 5-8 か月（本邦で未承認薬であるロムスチンは 7-10 か月）であったのに対し、用量強化テモゾロミド療法では、6 か月無増悪生存割合が 10-44%、生存期間中央値が 5.4-10.6 か月であった^{2-6, 8-14)}。この成績は現在本邦でも再発膠芽腫を含めた悪性神経膠腫に承認されているベバシズマブの再発膠芽腫に対する臨床試験報告での 6 か月無増悪生存割合 16~50%、生存期間中央値 6~10 か月とほぼ同等である。さらに、本試験の対象であるベバシズマブ未治療の再発膠芽腫では、用量強化テモゾロミド療法を先に行い、その後の再発時にベバシズマブを投与する逐次併用療法により生存期間中央値 13-15 か月と良好な結果が報告されている^{3,5)}。本試験の試験治療でも用量強化テモゾロミドの有効性が期待される。

【別添 3】「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋（一部修正））

5. 被験者の適格基準及び選定方法

登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。

患者登録 JCOG Web Entry System

URL : <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

登録に際しての注意事項

- ① プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 登録は 5.1.の「患者登録」の URL へアクセスして行う。
- ③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ④ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑤ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共にデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管する。
- ⑥ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号、割付群）を採用する。

ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割付に際しては、①施設、②年齢（50 歳未満 vs. 50 歳以上）、③KPS（60-80 vs. 90-100）④登録前の維持テモゾロミド療法終了後からの期間（12 週未満 vs. 12 週以上）で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

■ 適格規準

- 1) 手術摘出検体または生検検体の永久標本にて、組織学的に膠芽腫（巨細胞膠芽腫、膠肉腫を含む）と診断されている（初発時、再発・増悪時を問わない）。
- 2) 再発・増悪後の手術が行われていない場合：登録前の造影 MRI で以下の①～④のすべてを満たす。
 - ① 造影 MRI がステロイド投与開始日の 5 日以降（投与量が変更されている場合は、変更した日を起算日とする）に行われている。
 - ② 膠芽腫の再発・増悪が確認されている。
 - ③ 急性期/亜急性期の脳出血が認められない（T1/T2 強調画像）。ただし、ヘモジデリンの存在を認める、かつ/または、腫瘍内の点状出血を認めるが無症状の場合は適格とする。

- ④ 測定可能病変（造影病巣の直行する 2 方向の最大径がともに 10 mm 以上の病変）を有する。
- 3) 再発・増悪後の手術が行われている場合：以下の①～④のすべてを満たす。
- ① 再発・増悪時の手術前の造影 MRI にて膠芽腫の再発・増悪が確認されている。
- ② 手術後 3 日以内（手術日を day 0 として day 1 から day 3 まで）に造影および非造影（T1 強調画像）MRI が行われ、再発腫瘍の術後残存腫瘍量が確認されている。
- ③ 再手術時の摘出検体の永久標本にて、組織学的に退形成性星細胞腫または膠芽腫の腫瘍が確認されている。
- ④ 術後 4 日以降、登録前の造影 MRI で以下の i) ～iii) のすべてを満たす。
- i) ステロイド投与開始日の 5 日以降（投与量が変更されている場合は、変更した日を起算日とする）に行われている。
- ii) 測定可能病変の有無は問わない。
- iii) 登録前 MRI で、術後 3 日以内に行われた MRI に比べ脳出血が悪化していない（T1/T2 強調画像でメトヘモグロビンの増加やヘモジデリン量の増加がない）。
- 4) 初発時かつ再発・増悪時に、小脳・脳幹、下垂体、視神経、嗅神経のいずれにも腫瘍を認めない。
- 5) 髄腔内播種、大脳膠腫症のいずれも認めない。
- 6) 初発時（Grade III も含む）の初期治療として、術後（開頭あるいは定位脳手術による生検を含む）テモゾロミドの同時併用化学放射線療法（69 歳以下は 54 Gy 以上、70 歳以上は 30 Gy 以上）が行われた後、維持テモゾロミド療法（標準量）が 2 コース以上行われている。
- 7) 膠芽腫（初発時退形成性星細胞腫を含む）に対する前治療として、テモゾロミド療法（標準量）と手術時のギリアデルの摘出腔留置以外の薬物療法の既往、定位放射線治療（ガンマナイフ、サイバーナイフ等）、陽子線治療、中性子捕捉療法のいずれの治療歴もない。
- 8) 登録時、放射線最終照射日から 90 日以上経過している。再手術例では、再手術後 21 日以降、28 日以内である。
- 9) 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 10) 登録前 14 日以内の最新の KPS が 60 以上。
- 11) 他のがん種に対して、化学療法、分子標的薬、頭頸部領域の放射線治療いずれの既往もない。
- 12) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす。
- ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- ② ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
- ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
- ④ AST (GOT) $\leq 120 \text{ IU/L}$
- ⑤ ALT (GPT) $\leq 120 \text{ IU/L}$
- ⑥ PT-INR < 1.5 （ただし、ワルファリン内服中は $1.5 \leq \text{PT-INR} \leq 2.5$ ）
- ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

⑧ 尿蛋白定性 (-) ~ (+)

- 13) 試験参加につき患者本人から文書で同意が得られている。ただし、説明内容の理解・同意が可能であっても、神経症状により患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行っても良い。

■ 除外規準

- 1) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 登録時に 38℃以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中、妊娠の可能性があり、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。
- 5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 6) ステロイド剤を除く免疫抑制剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。
- 7) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併。
- 8) 不安定狭心症（最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）の合併、6 か月以内の心筋梗塞の既往、New York Heart Association (NYHA) クラス II 以上のうっ血性心不全の 1 つ以上を有する。
- 9) コントロール不能（収縮期圧 150 mmHg 以下および拡張期 100 mmHg 以下にコントロールできない）な高血圧を有する、または高血圧クリーゼや高血圧性脳症の合併もしくは既往を有する。
- 10) 症状を有する脳血管障害（くも膜下出血、脳梗塞、一過性脳虚血発作等）もしくは処置を要する血管障害（静脈/動脈血栓・塞栓症、大動脈瘤等）の合併または登録前 6 か月以内の既往を有する。
- 11) Grade 2 以上の喀血の合併、または登録前 28 日以内の既往を有する。
- 12) 先天性出血素因、血小板・凝固因子不足による凝固異常（予防的抗凝固療法による凝固異常は除く）の合併または登録前 28 日以内の Grade 3 以上の出血（部位は特定しない）の既往を有する。
- 13) 消化管穿孔、瘻孔、腹部膿瘍、コントロール不良な消化性潰瘍の合併、または登録前 6 か月以内の既往を有する。
- 14) 胸部 X 線で診断される、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれかまたは複数を合併。
- 15) 登録時に治癒が認められていない高度の創傷または外傷性の骨折を有する。
- 16) CHO (Chinese Hamster Ovary) 由来の薬剤または他の遺伝子組み換えヒト化抗体に対して過敏症の既往を有する。
- 17) 薬物アレルギーによりガドリニウムが使用できない。
- 18) HIV 抗体陽性である。
- 19) HBs 抗原陽性である。

【別添4】「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

【主要評価項目（プライマリエンドポイント）】

全生存期間

【副次評価項目（セカンダリエンドポイント）】

無増悪生存期間、6か月無増悪生存割合、完全奏効割合、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、ベバシズマブ開始後の無増悪生存期間、ベバシズマブ開始後の6か月無増悪生存割合、ベバシズマブ開始後の全生存期間

*標準治療群（A群：BEV群）

*試験治療群（B群：ddTMZ-BEV群）

■ 安全性評価項目

A群・B群二次治療共通

A群の治療中およびB群の二次治療（BEV療法）中は下記1）～8）のすべてを各コース day 1（治療開始日）治療薬投与前に評価する。第2コース以降は、-3日以内を許容範囲とする。

- 1) 全身状態：KPS、体重、血圧、脈拍数、体温、ステロイド使用の有無
- 2) 神経所見：JCS、MMT
- 3) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液凝固・線溶系：PT-INR
- 5) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- 6) 蛋白尿
- 7) 自他覚症状（CTCAE v4.0-JCOG）
 - ① 皮膚および皮下組織傷害：蕁麻疹
 - ② 傷害、中毒および処置合併症：創し開
 - ③ 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労
 - ④ 胃腸障害：便秘、悪心、食道穿孔、胃穿孔、十二指腸穿孔、空腸穿孔、回腸穿孔、結腸穿孔、直腸穿孔、腸膀胱瘻、食道瘻、胃腸管瘻、結腸瘻、直腸瘻
 - ⑤ 生殖系および乳房障害：腔瘻
 - ⑥ 代謝および栄養障害：食欲不振
 - ⑦ 感染症および寄生虫症：肺感染、髄膜炎、上気道感染、尿路感染、末梢神経感染[※]
※末梢神経感染：帯状疱疹など
 - ⑧ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎、気管支肺出血
 - ⑨ 心臓障害：心不全
 - ⑩ 神経系障害：頭蓋内出血、脳血管虚血、痙攣発作、うつ病、可逆性後白質脳症症候群
 - ⑪ 血管障害：血栓塞栓症、高血圧

- ⑫ 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血
- ⑬ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症

8) 脳壊死（中枢神経系壊死）

B群（一次治療：ddTMZ療法）のみ

B群の一次治療（ddTMZ療法）中は下記1）～6）のすべてを各コース day 1 治療薬投与前に評価する。第2コース以降は、許容範囲-3日以内とする。

B群の一次治療（ddTMZ療法）完了後は、下記1）～6）のすべてを8週毎（許容範囲±7日以内）に評価する。再発・増悪まで継続する。

- 1) 全身状態：KPS、体重、血圧、脈拍数、体温、ステロイド使用の有無
- 2) 神経所見：JCS、MMT
- 3) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- 5) 自他覚症状（CTCAE v4.0-JCOG）
 - ① 皮膚および皮下組織傷害：蕁麻疹
 - ② 傷害、中毒および処置合併症：創し開
 - ③ 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労
 - ④ 胃腸障害：便秘、悪心、食道穿孔、胃穿孔、十二指腸穿孔、空腸穿孔、回腸穿孔、結腸穿孔、直腸穿孔、腸膀胱瘻、食道瘻、胃腸管瘻、結腸瘻、直腸瘻
 - ⑤ 生殖系および乳房障害：腔瘻
 - ⑥ 代謝および栄養障害：食欲不振
 - ⑦ 感染症および寄生虫症：肺感染、髄膜炎、上気道感染、尿路感染、創傷感染、末梢神経感染※
 - ※末梢神経感染：帯状疱疹など
 - ⑧ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
 - ⑨ 心臓障害：心不全
 - ⑩ 神経系障害：脳血管虚血、痙攣発作、うつ病、可逆性後白質脳症症候群
 - ⑪ 血管障害：血栓塞栓症、高血圧
 - ⑫ 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血
 - ⑬ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- 6) 脳壊死（中枢神経系壊死）

必要に応じて実施する安全性評価項目

- 1) 呼吸困難がみられた場合
 - 動脈血液ガス：PaO₂
 - 胸部 X-P（正面）
- 2) 不整脈がみられた場合
 - 安静時 12 誘導心電図

プロトコール治療中止後の安全性評価

1) プロトコール治療中止後 30 日以内の安全性評価

プロトコール治療中止後 30 日以内に①～⑥のすべての検査または評価を少なくとも 1 回行う。

プロトコール治療中止後 30 日以内は有害事象（プロトコール治療との因果関係を問わない）を全て報告すること。

- ① 全身状態：KPS、体重、血圧、体温
- ② 神経所見：JCS、MMT
- ③ 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球 + 分節核球）、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- ④ 血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- ⑤ 自覚症状（CTCAE v4.0-JCOG）
 - 皮膚および皮下組織傷害：蕁麻疹
 - 傷害、中毒および処置合併症：創し開
 - 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労
 - 胃腸障害：便秘、悪心、食道穿孔、胃穿孔、十二指腸穿孔、空腸穿孔、回腸穿孔、結腸穿孔、直腸穿孔、腸膀胱瘻、食道瘻、胃腸管瘻、結腸瘻、直腸瘻
 - 生殖系および乳房障害：腔瘻
 - 代謝および栄養障害：食欲不振
 - 感染症および寄生虫症：肺感染、髄膜炎、上気道感染、尿路感染、末梢神経感染[※]
 - ※末梢神経感染：帯状疱疹など
 - 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎、気管支肺出血
 - 心臓障害：心不全
 - 神経系障害：頭蓋内出血、脳血管虚血、痙攣発作、うつ病、可逆性後白質脳症症候群
 - 血管障害：血栓塞栓症、高血圧
 - 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血
- ⑥ 脳壊死

■ 有効性評価項目

A 群・B 群一次治療・B 群二次治療共通

治療開始日を起算日として 8 週毎（許容範囲±7 日）に下記 1)～4) のすべての評価を行う。また、測定可能病変を有する場合、下記 1)～3) の結果を用いて治療開始後 8 週毎に腫瘍縮小効果の判定を行う。

B 群の一次治療（ddTMZ 療法）完了後は、8 週毎（許容範囲±7 日以内）に評価する。再発・増悪まで継続する。

1) 頭部 MRI

頭部 MRI（T1 強調像、T2 強調像または FLAIR 像での axial 像、造影 T1 強調像 axial、

coronal 像：スライス厚 5 mm 以下) を行う。治療前評価と同じ方法、同じ条件で行うこととするが、試験経過中にガドリニウムアレルギーが出現した場合は、造影 T1 強調像の代わりに造影 CT を施行する。腎機能低下によりガドリニウムおよびヨード造影剤が使用できない場合は、単純 MRI 画像 (T1 強調像、FLAIR 像または T2 強調像) で評価する。

2) ステロイドの投与量

開始前のベースラインと比較したステロイド投与量について「なし、減量、不変、増量」のいずれかを評価する。

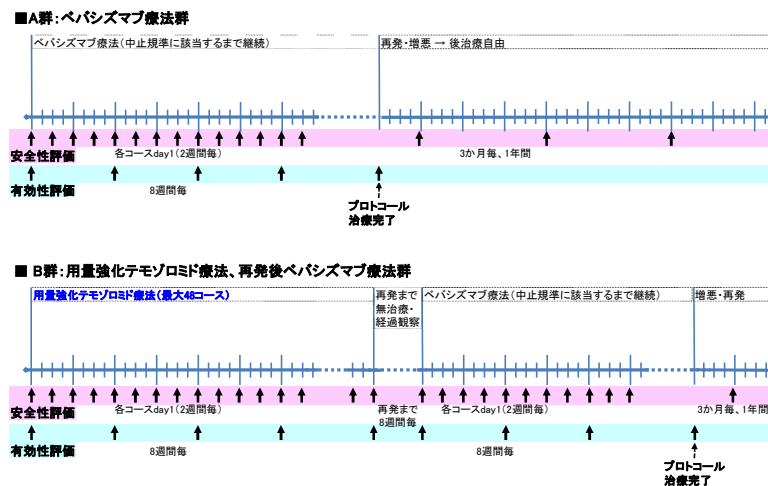
3) 全身状態：KPS

4) 認知機能検査：MMSE

プロトコール治療中止後の有効性評価

A 群はプロトコール治療中に、B 群は二次治療中に増悪/再発となった場合、それ以降の画像検査は規定しない。

*安全性評価、有効性評価を実施するタイミング



【中間解析の目的と時期】

試験の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 1 回の中間解析を行う。中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で行う。試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。

中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行う。

原則として中間解析中も登録は停止しない。

なお、試験進捗が予定どおり進んだ場合、12.2 に示す前提の下での中間解析実施時の期待イベント数は、中間解析が登録開始後 2 年時点で行われるとした場合、55 となることが予想される。

【エンドポイントの定義】

エンドポイント	イベント (いずれか早いもの)	打ち切り日
全生存期間 Overall survival (OS)	あらゆる死亡	-
無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)	あらゆる死亡	増悪/再発
		臨床的に増悪がないことが確認された最終日

1) 全生存期間 (OS)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

2) 無増悪生存期間 (PFS)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

3) 6か月 PFS (6m-PFS)

全登録例を分母とし、登録日を起算日として6か月時点での無増悪生存中の患者を分子とした割合を算出する。

4) 完全奏効割合 (完全奏効率)

測定可能病変を有する登録例のうち、一次治療の「最良総合効果」がCRである患者の割合を完全奏効割合 (CR 割合) とする。B群の二次治療については、二次治療開始時に測定可能病変を有する全二次治療例のうち、二次治療の「最良総合効果」がCRである患者の割合を求める。

5) 奏効割合 (奏効率)

測定可能病変を有する全登録例のうち、一次治療の「最良総合効果」がCRまたはPRのいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

B群の二次治療については、二次治療開始時に測定可能病変を有する全二次治療例のうち、二次治療の「最良総合効果」がCRまたはPRのいずれかである患者の割合を求める。

6) 有害事象 (有害反応) 発生割合

(1) 一次治療有害事象発生割合

一次治療の一部以上が行われた患者数 (全一次治療例) を分母とし、一次治療中の下記の有害事象 (毒性) についてそれぞれCTCAE v4.0-JCOGによる全コース中の最悪のGradeの頻度を (群別に) 求める。

① 末梢血算：白血球減少、好中球数減少、リンパ球数減少、貧血、血小板数減少

② 血液凝固・線溶系：INR 増加、

③ 血液生化学：血中ビリルビン増加、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、クレアチニン増加、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低アルブミン血症

④ 蛋白尿

⑤ 自他覚症状 (CTCAE v4.0-JCOG)

- ・ 皮膚および皮下組織傷害：蕁麻疹
- ・ 傷害、中毒および処置合併症：創し開
- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労、発熱
- ・ 胃腸障害：便秘、悪心、食道穿孔、胃穿孔、十二指腸穿孔、空腸穿孔、回腸穿孔、結腸穿孔、直腸穿孔、腸膀胱瘻、食道瘻、胃腸管瘻、結腸瘻、直腸瘻

- 生殖系および乳房障害：陰瘻
- 代謝および栄養障害：食欲不振
- 感染症および寄生虫症：肺感染、髄膜炎、上気道感染、尿路感染、創傷感染、末梢神経感染※
- ※末梢神経感染：帯状疱疹など
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎、気管支肺出血
- 神経系障害：頭蓋内出血、脳血管虚血、痙攣発作、うつ病、可逆性後白質脳症症候群
- 血管障害：血栓塞栓症、高血圧
- 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血

⑥ 脳壊死（中枢神経系壊死）

上記以外の有害事象（毒性）については、Grade 3以上の非血液毒性※が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOGにおける下記以外の有害事象を指す。

「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」

(2) 二次治療有害事象発生割合（B群のみ）

B群の二次治療の一部以上が行われた患者数（全B群二次治療例）を分母とし、二次治療中の下記有害事象（毒性）についてそれぞれCTCAE v4.0-JCOGによる全コース中の最悪のGradeの頻度を（群別に）求める。

- ① 末梢血算：白血球減少、好中球数減少、リンパ球数減少、貧血、血小板数減少
- ② 血液凝固・線溶系：INR増加、
- ③ 血液生化学：血中ビリルビン増加、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、クレアチニン増加、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低アルブミン血症
- ④ 蛋白尿
- ⑤ 自覚症状（CTCAE v4.0-JCOG）
 - 皮膚および皮下組織傷害：蕁麻疹
 - 傷害、中毒および処置合併症：創し開
 - 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労
 - 胃腸障害：便秘、悪心、食道穿孔、胃穿孔、十二指腸穿孔、空腸穿孔、回腸穿孔、結腸穿孔、直腸穿孔、腸膀胱瘻、食道瘻、胃腸管瘻、結腸瘻、直腸瘻
 - 生殖系および乳房障害：陰瘻
 - 代謝および栄養障害：食欲不振
 - 感染症および寄生虫症：肺感染、髄膜炎、上気道感染、尿路感染、末梢神経感染※
 - ※末梢神経感染：帯状疱疹など
 - 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎、気管支肺出血

- 心臓障害：心不全
- 神経系障害：頭蓋内出血、脳血管虚血、痙攣発作、うつ病、可逆性後白質脳症症候群
- 血管障害：血栓塞栓症、高血圧
- 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血

⑥ 脳壊死（中枢神経系壊死）

上記以外の有害事象（毒性）については、Grade 3以上の非血液毒性*が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

(3) 全治療有害事象発生割合

全治療例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれCTCAE v4.0-JCOGによる全コース中の最悪のGradeの頻度を（群別に）求める。

- ① 末梢血算：白血球減少、好中球数減少、リンパ球数減少、貧血、血小板数減少
- ② 血液凝固・線溶系：INR増加
- ③ 血液生化学：血中ビリルビン増加、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、クレアチニン増加、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低アルブミン血症
- ④ 蛋白尿
- ⑤ 自他覚症状（CTCAE v4.0-JCOG）
 - 皮膚および皮下組織傷害：蕁麻疹
 - 傷害、中毒および処置合併症：創し開
 - 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労、発熱
 - 胃腸障害：便秘、悪心、食道穿孔、胃穿孔、十二指腸穿孔、空腸穿孔、回腸穿孔、結腸穿孔、直腸穿孔、腸膀胱瘻、食道瘻、胃腸管瘻、結腸瘻、直腸瘻
 - 生殖系および乳房障害：陰瘻
 - 代謝および栄養障害：食欲不振
 - 感染症および寄生虫症：肺感染、髄膜炎、上気道感染、尿路感染、末梢神経感染*

※末梢神経感染：帯状疱疹など

 - 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
 - 心臓障害：心不全
 - 神経系障害：脳血管虚血、痙攣発作、うつ病、可逆性後白質脳症症候群
 - 血管障害：血栓塞栓症、高血圧
 - 気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血

⑥ 脳壊死（中枢神経系壊死）

上記以外の有害事象（毒性）については、Grade 3以上の非血液毒性*が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

(4) 遅発性有害事象発生割合

全治療例を分母とし、プロトコール治療完了/中止後 31 日以降に観察された以下の有害事象について、それぞれ CTCAE v4.0-JCOG による最悪の Grade の頻度を (群別に) 求める。

- 感染症および寄生虫症：肺感染（ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎のみ）
- 脳壊死

7) 重篤な有害事象（有害反応）発生割合

(1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

A 群：

全治療例を分母として、6) 有害事象（有害反応）発生割合の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される Grade 4 の非血液毒性*が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

B 群（一次治療）：

全一次治療例を分母として、6) 有害事象（有害反応）発生割合の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される Grade 4 の非血液毒性*が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

B 群（二次治療）：

全二次治療例を分母として、6) 有害事象（有害反応）発生割合の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される Grade 4 の非血液毒性*が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

(2) 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。

(3) 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される死亡の数を分子とする割合。

8) ベバシズマブ開始後の無増悪生存期間

A 群の全治療例および B 群の全二次治療例を対象とし、ベバシズマブ投与開始日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。イベントや打ち切りについては、「無増悪生存期間」と同じである。

9) ベバシズマブ開始後の 6 か月無増悪生存割合 (B 群のみ)

A 群の全治療例および B 群の全二次治療例を分母とし、ベバシズマブ投与開始日を起算日として 6 か月時点での無増悪生存中の患者を分子とした割合を算出する。

10) ベバシズマブ開始後の全生存期間

A 群の全治療例および B 群の全二次治療例を対象とし、ベバシズマブ投与開始日を起算日

とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。打ち切りについては「全生存期間」と同じである。

【別添5】「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：登録期間：4年、追跡期間：登録終了後2年、解析期間：1年

予定症例数：標準治療群（A群：ベバシズマブ療法）105例と試験治療群（B群：用量強化テモゾロミド療法、再発後ベバシズマブ療法）105例をあわせた臨床試験に登録される全210例

既の実績のある症例数：3例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	再発膠芽腫	ddTMZ療法中は入院期間なし (自) 年 月 日 (至) 年 月 日	死亡	2012年8月8日初発膠芽腫に対し手術施行。術後放射線併用TMZ療法・維持TMZ療法施行後再発。再手術後（ギリアデル使用） 2013年4月15日ddTMZ療法を開始。 計6コースを施行したが、腫瘍再増悪により中止。 その後定位放射線治療を施行後、2013年7月30日よりBEV療法を開始（計5コース施行）。 その後再発し死亡（腫瘍死）。 初回再発後3か月無増悪、8.5か月生存。
年齢 53歳 性別 男・女				
整理番号2	再発膠芽腫	入院期間なし (自) 年 月 日 (至) 年 月 日	生存 (ddTMZ療法開始後無増悪生存)	2012年1月4日初発膠芽腫に対し手術施行。術後放射線併用TMZ+インターフェロンβ併用療法・維持TMZ+インターフェロンβ併用療法施行後再発。 2013年9月27日ddTMZ療法を開始。 2015年6月29日現在、41コースを施行中。 ddTMZ療法開始後21か月が経過しているが、重篤な有害事象を認めず、日常生活動作に問題はなし（21か月無増悪生存中）。
年齢 54歳 性別 男・女				

整理番号 3	再発膠芽腫		死亡	2013年7月24日初発膠芽腫に対し手術施行。術後放射線併用 TMZ 療法・維持 TMZ 療法施行後再発。 2014年3月22日 ddTMZ 療法を開始。 2014年12月10日に再発が確認された（初回再発後9か月無増悪）が無症状のため、治療継続したが、2014年12月27日に20コース目を施行後増悪中止とした。2015年1月17日から BEV 療法を開始（計6コース施行）。その後再増悪し死亡（腫瘍死）。 初回再発後9か月無増悪、14か月生存。
年齢 64歳 性別 男・女		ddTMZ 療法中は 入院期間なし (自) 年 月 日 (至) 年 月 日		

他 0例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号 2		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号 3		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				

他 0例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験は、初回再発および増悪膠芽腫に対して、用量強化テモゾロミド（ddTMZ）療法の再発後にベバシズマブ（BEV）投与を行う逐次併用療法（ddTMZ-BEV 逐次併用療法）の全生存期間における優越性を標準治療である BEV 療法とのランダム化第 III 相比較試験にて検証する。

A 群（BEV 療法）の生存期間中央値を 8 か月と仮定し、B 群（ddTMZ-BEV 逐次併用療法）のそれが 3 か月上回るかどうか（HR=0.73）を検出する優越性試験デザインとした場合、登録 4 年、追跡 2 年、 $\alpha=5\%$ （片側）、検出力 70%として、Schoenfeld & Richter の方法を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 98 例、両群計 196 例（必要イベント数 185）となる。なお、標準治療群の生存期間中央値に想定から乖離があった場合、同じハザード比を検出するための必要解析対象数（必要イベント数）は下表のようになる。

両群の生存期間中央値と検出力に対応する必要解析対象数

生存期間中央値 A群 vs B群	検出力			
	65%	70%	75%	80%
7 か月 vs. 9.6 か月	170 (162)	194 (185)	220 (212)	254 (243)
8 か月 vs. 11.0 か月	172 (162)	196 (185)	224 (212)	258 (243)
9 か月 vs. 12.4 か月	176 (162)	200 (185)	228 (212)	262 (244)

※ () 内は必要イベント数

これらも踏まえ、若干の追跡不能例等を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数：各群 105 例、両群計 210 例

登録期間：4 年、追跡期間：登録終了後 2 年、解析期間：1 年

定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。

【別添6】「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法」の治療計画（申請書類より抜粋（一部修正））

6. 治療計画

- 1) 登録とランダム割付を行う。
- 2) A群〔標準治療群：BEV療法群（以下BEV群）〕
ベバシズマブ 10 mg/kg を day 1 に静注、2週間毎に繰り返す。
この2週間を1コースとし、中止規準に該当しない限りプロトコル治療を継続する。
プロトコル治療中止後の後治療は規定しないが、A群では、再発後用量強化テモゾロミド療法へのクロスオーバーは許容しない。
- 3) B群〔試験治療群：ddTMZ-BEV 逐次併用療法群（以下 ddTMZ-BEV 群）〕
一次治療として、テモゾロミド（120 mg/m²）を1日1回7日間連日服用後7日間休薬する。2週間毎に繰り返す。この2週間を1コースとし、48コースまで行う。3コース目に増量規準を満たした場合 150 mg/m²/day に増量する。
48コース終了後は再発・増悪を認めるまで無治療で経過観察する。
再発・増悪時は二次治療として、ベバシズマブ 10 mg/kg を day 1 に静注、2週間毎に繰り返す。この2週間で1コースとし、中止規準に該当しない限りプロトコル治療を継続する。

【別添7】「初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症： 先進医療の名称：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法 適応症：初回治療後に再発または増悪した膠芽腫	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（脳神経外科、脳脊髄腫瘍科または相当の科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（日本脳神経外科学会専門医、あるいは日本がん治療認定医機構がん治療認定医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他（上記以外の要件）	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（脳神経外科、脳脊髄腫瘍科または相当の科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：日本脳神経外科学会専門医1名以上、かつ、 日本がん治療認定医機構がん治療認定医1名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：内科医師が1名以上必要
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> 要（薬剤師、診療放射線技師）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（100床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要（10対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要（診療科問わず医師1名以上）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2か月に1回以上、必要時の随時開催体制有
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要

医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例； 遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	なし
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	なし

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。
例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。