

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】

杏林大学医学部付属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 34

テモゾロミド用量強化療法

【適応症】

膠芽腫(初発時の初期治療後に再発又は増悪したものに限る。)

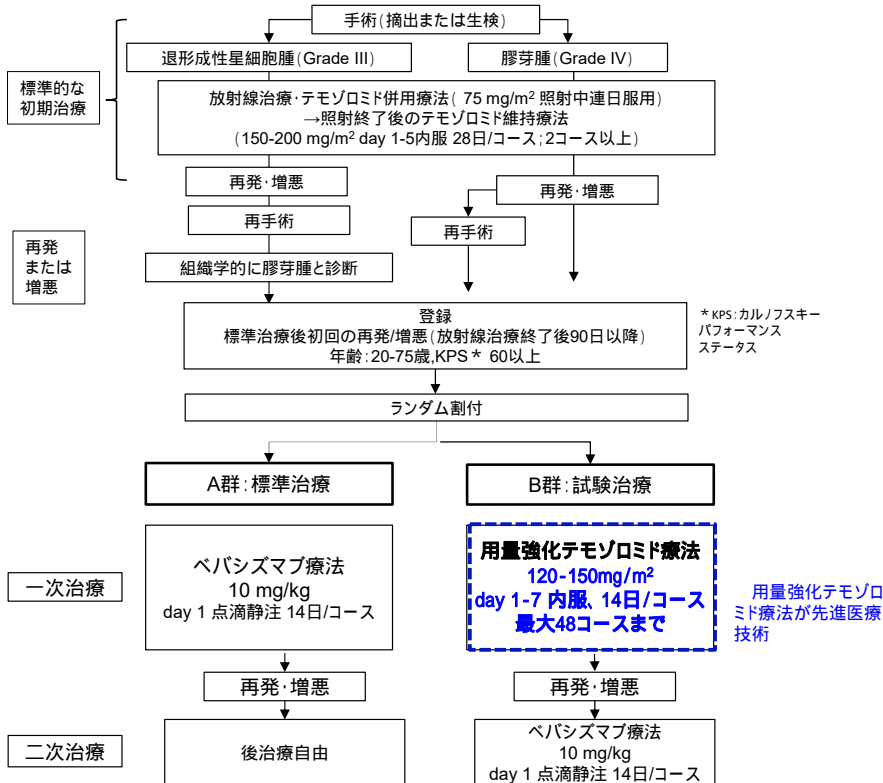
【試験の概要】

初回治療後に再発または増悪した膠芽腫を対象に用量強化テモゾロミド+ベバシズマブ逐次併用療法の安全性、有効性を検討することを目的としたランダム化第III相試験

主要評価項目:全生存期間

登録期間:4年、追跡期間:登録終了後2年、解析期間:1年

医療技術の概要図



【医薬品・医療機器情報】

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

【実施期間】

2016年7月～2020年7月

【予定症例数】

A 群:ベバシズマブ療法群 105名
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群 105名
計 210名

【現在の登録状況】

25名

【主な変更内容】

適格規準の変更

- ・前治療許容範囲拡大
- ・対象となる初発時の組織型変更

病理診断規準の変更にもなうデータの追加収集について

ベバシズマブ治療開始規準追加

試験実施手順の記載整備

研究者情報などの記載整備

【変更申請する理由】

適格規準の変更

本試験では患者登録が滞っており協力医療機関アンケート結果をもとに理由の検討を行いました。登録ペースの向上を目的に以下の点について変更をしたいと思います。

- 前治療許容範囲拡大

本試験では、初発膠芽腫に対してTMZを使用した後の初回再発/増悪時の用量強化 TMZ 療法 + ベバシズマブ逐次併用療法がベバシズマブ療法よりも有効であるかを検証することを目的としているため、純粋な TMZ 用量強化療法の上乗せ効果を評価するために、前治療の規定を厳しく設定してあります。しかし、試験計画時にはベバシズマブ療法が初発時ではなく再発時の主な治療であったのに対し現在では初発時治療でもベバシズマブが多く使用される傾向にあり状況変化があったこと、また、TMZ が初発時治療

に使用されていれば、TMZ とは作用機序の異なるワクチン療法、免疫チェックポイント阻害剤、抗体療法、ベバシズマブ(実施計画書 2.1.7.6 参照)などが初発時治療に併用されていても、TMZ 用量強化療法の上乗せ効果を評価する本試験のコンセプトへの影響は少ないと考え、それらの前治療歴を適格とすることといたします。なお、ベバシズマブの治療歴については、ベバシズマブ使用中や使用後早期(12 週間未満)の増悪例は再発時に使用しても治療効果が乏しいと考え対象に含まれないように設定しています。

- 対象となる初発時の組織型変更

本試験は初発時の初期治療後膠芽腫として再発した患者を対象にしています。現在のプロトコールでは、初発時病理診断を「膠芽腫」または WHO Grade III 星細胞腫である「退形成性星細胞腫」のみとしておりますが WHO Grade II 星細胞腫である「びまん性星細胞腫」も膠芽腫として再発する組織型ですので対象に含めたいと考えております。新たに含まれるびまん性星細胞腫(Grade II)に対する初期標準治療は本試験で定めている初期治療と同じであり膠芽腫として再発後は他の 2 つの組織型と再発後の予後にも大きな差はないと考えております。この組織型が対象に含まれることにより年間 10 例ほどの登録増加を見込んでおります。

試験計画時、WHO 脳腫瘍分類規準は 2007 年版でありましたが、2016 年版が出され規準が変更となりました。本試験では初発時の病理診断組織型を規定しておりますが、初発時の診断が WHO2007 年版でなされ、再発時の診断が WHO2006 年版でなされる可能性があります。適格規準などのデータは全て WHO2007 年版で行いますが、症例報告用紙(CRF)では WHO2007 年版に加えて、WHO2016 年版での初発時組織型、および再発時組織型も CRF でデータ収集するように変更いたします。

現在のプロトコールでは、A 群の一次治療の BEV 療法、B 群の二次治療の BEV 療法のどちらの治療開始規準にも、肝機能障害に関する項目がありませんでした。現在のところ BEV 療法を行っている際に重篤な有害事象は発生していませんが、B 群の一次治療中に肝機能障害を生じた事例があり、二次治療(BEV 療法)開始にあたって肝機能の規定が必要であると認識しました。また、ベバシズマブ添付文書にも肝機能障害の記載がありますので安全規定として BEV 療法の治療開始規準に肝機能の項目を追加いたします。

臨床研究法など関連法規に沿った情報更新、B 型肝炎治療ガイドライン(第 3 版)の公開に伴い内容の反映とともに、二次治療開始規準の記載漏れの追記、有害事象判定手順、JCOG データセンターの不適合襟のデータ収集方針変更に伴う化学療法の奏効割合の解析対象変更など内部手順の整備もいたします。

た。

研究者情報の更新を今回の修正にあわせて行いました。

【試験実施計画の変更承認状況】

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会
(CRB3180008) 平成 30 年 8 月 23 日 指示・決定通知済み