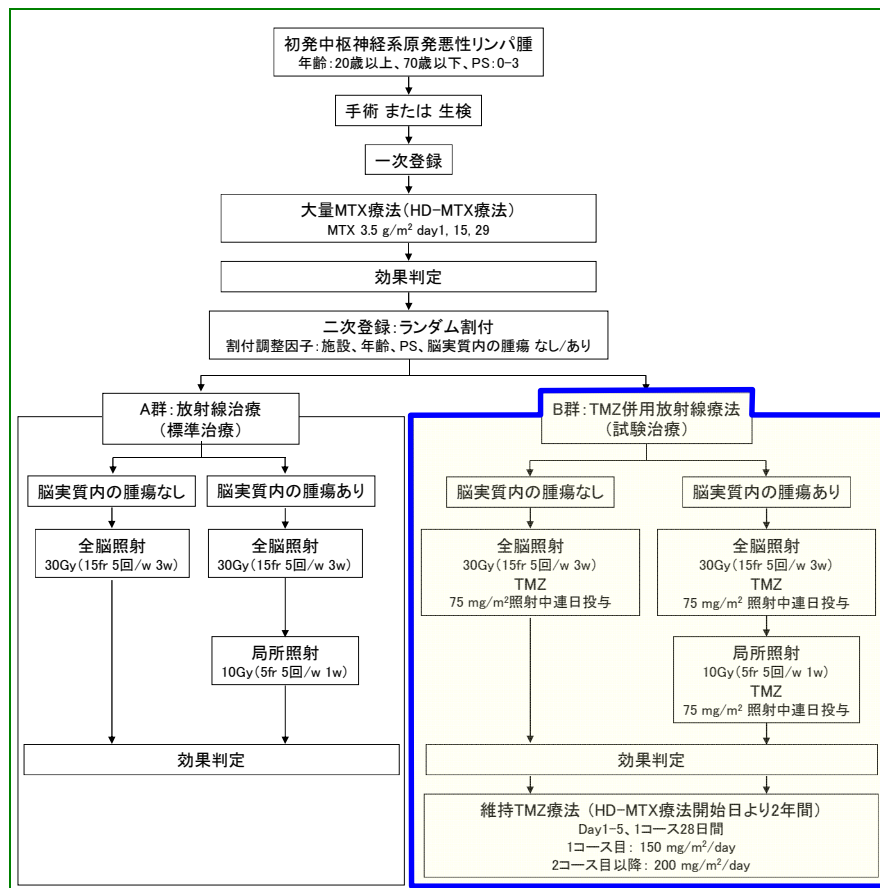


## 先進医療の内容 (概要)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 先進医療の名称: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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 適応症: 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>内容:</p> <p>(先進性)</p> <p>初発中枢神経系原発悪性リンパ腫 (PCNSL) に対して、従来の HD-MTX 療法を中心とする化学療法と放射線治療の組み合わせた治療法では、2 年生存割合が 62-69%と治療成績が不十分である。</p> <p>新たな治療法の開発を行う上で、(1) PCNSL に有効であり、かつ、(2) 血液脳関門 (Blood Brain Barrier : BBB) を通過し、さらに (3) 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。</p> <p>テモゾロミドは BBB を通過すること、ならびに有害事象が少ないという特長を持つ薬剤である。また、再発中枢神経系原発悪性リンパ腫を対象とした過去の報告でその安全性および有効性が示されたため、試験治療 (照射前大量メトトレキサート療法+放射線治療+テモゾロミド維持療法) は上記の (1) ~ (3) のすべてを満たす <b>most promising</b> な治療レジメンであると考えた。</p> <p>試験治療の実施により PCNSL 患者の生存期間の延長が期待される。</p> <p>本試験の結果、全生存期間において標準治療に対する試験治療の優越性が示された場合には、テモゾロミドの本疾患への薬事法上の適応拡大/保険適用を目指す。</p> <p>(概要)</p> <p>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。</p> <p><b>Primary endpoint</b> : 全生存期間</p> <p>予定登録患者数: 二次登録例として各治療群 65 名、計 130 名。</p> <p>予定試験期間: 登録期間: 3 年、追跡期間: 登録終了後 3 年。</p> <p>本試験のシェーマを以下に示す。</p> <p>※網掛け部分が先進医療技術</p> |



- 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30Gy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30Gyに加えて局所照射10Gy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。

#### (効果)

中枢神経原発悪性リンパ腫における頭蓋内圧亢進による頭痛、意識障害、あるいは片麻痺、複視などの脳局所症状の緩和、並びに生存期間の延長。

#### (先進医療にかかる費用)

7,307,358 円

- ・照射前大量メトトレキサート療法後に、テモゾロミド併用放射線療法（全脳照射、局所照射）〔入院、30日〕、維持テモゾロミド療法〔外来、約2年〕を実施した場合の費用。
- ・薬剤（テモゾロミド）はMSD株式会社より無償提供を受ける。
- ・保険診療分は患者負担。

## 先進医療の実施計画

## 1. 先進医療技術の名称

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

## 2-1. 使用する医薬品又は医療機器について

## ①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

| 医療機器名 | 製造販売業者名及び連絡先 | 型式 | 薬事法承認<br>又は<br>認証番号<br>(16桁) | 薬事法承認<br>又は<br>認証上の適応<br>(注1) | 薬事法上の<br>適応外使用<br>の該当<br>(注2) |
|-------|--------------|----|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|       |              |    |                              |                               |                               |
|       |              |    |                              |                               |                               |

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品  
（未承認又は適応外のものから記載すること。）

| 品目名                               | 製造販売業者名及び連絡先 | 規格     | 薬事法承認<br>又は<br>認証番号<br>(16桁) | 薬事法承認<br>又は<br>認証上の適応<br>(注1) | 薬事法上の<br>適応外使用<br>の該当<br>(注2) |
|-----------------------------------|--------------|--------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| テモダール <sup>®</sup> カプセル<br>20 mg  | MSD 株式会社     | 20 mg  | 21800AMX10612000             | 悪性神経膠腫                        | 適応外                           |
| テモダール <sup>®</sup> カプセル<br>100 mg | MSD 株式会社     | 100 mg | 21800AMX10613000             | 悪性神経膠腫                        | 適応外                           |

## ③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

| 医療機器名又は品目名                     | 薬事法承認一部変更申請状況 |
|--------------------------------|---------------|
| テモダール <sup>®</sup> カプセル 20 mg  | なし            |
| テモダール <sup>®</sup> カプセル 100 mg | なし            |
|                                |               |

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用  
方法等

放射線照射との併用にて、テモゾロミドとして 1 回 75 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 1 日 1 回連日 19-26 日間、経口投与する。

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、テモゾロミドとして 1 回 150 mg/m<sup>2</sup>を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 コースとする。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 MD-MTX 療法開始日より 2 年間行って終了とする。

## ⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

|                                     |                                                           |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | 当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。 |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>注 1) 薬事法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。</p> <p>注 2) 薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用<br/>           の場合は「適応内」と記載すること。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><u>2－2．海外での承認に関する情報</u></p> <p>米国での薬事承認の状況</p> <p>成人初発膠芽腫並びに治療抵抗性退形成性星細胞腫に承認あり、中枢神経系原発悪性リンパ腫に対しては適応外。National Comprehensive Cancer Network ガイドライン Central Nervous System Cancers (version 1.2013) で再発中枢神経原発悪性リンパ腫に対する治療オプションとして記載されている<sup>1)</sup>。米国からは、中枢神経原発悪性リンパ腫に対する salvage としてのテモゾロミド療法の論文が 2 報ある<sup>2,3)</sup>。</p> <p>欧州での薬事承認の状況</p> <p>成人初発膠芽腫並びに小児を含む再発悪性神経膠腫に承認あり、中枢神経系原発悪性リンパ腫に対しては適応外。しかし欧州からは、中枢神経原発悪性リンパ腫に対する salvage としてのテモゾロミド療法の論文がある<sup>3)</sup>。</p> |