

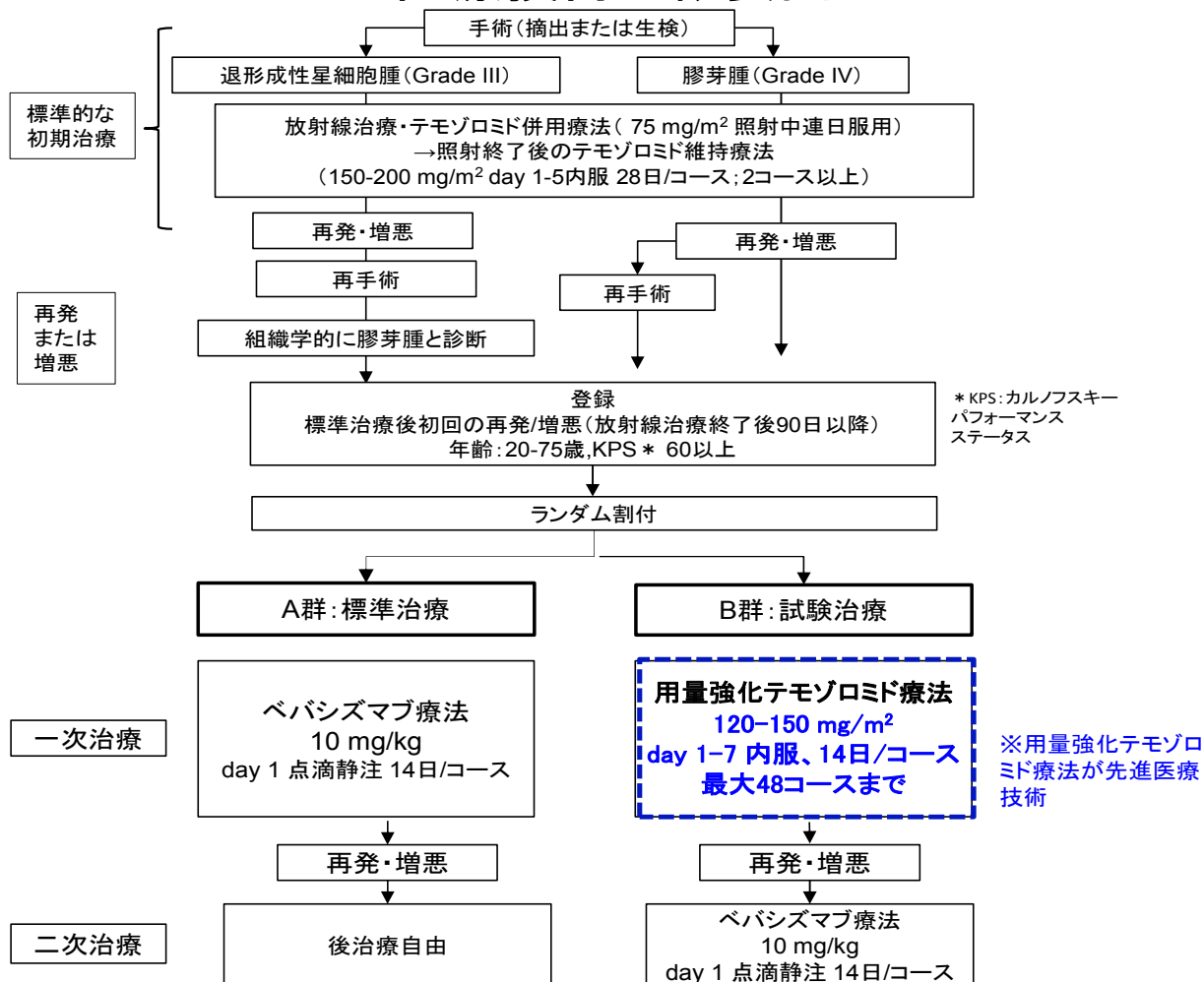
様式第 5 号

先進医療の内容 (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：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。 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る。 以上のことから、本試験の試験治療 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。 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、用量強化テモゾロミドの用法の本疾患への薬事法上の適応拡大／保険適用を目指す。 (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第 III 相比較試験にて検証する。 Primary endpoint : 全生存期間 (overall survival : OS) 本試験のシェーマを以下に示す。 ※太枠部分が先進医療技術

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

医療技術の概要図



■ 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。

様式第 5 号

- 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。

（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。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

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

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

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	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (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	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)
テモダール [®] カプセル 20 mg	MSD 株式会社	20 mg	21800AMX10612000	悪性神経膠腫	適応外
テモダール [®] カプセル 100 mg	MSD 株式会社	100 mg	21800AMX10613000	悪性神経膠腫	適応外

③使用する再生医療等製品（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	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
テモダール [®] カプセル 20 mg	なし
テモダール [®] カプセル 100 mg	なし

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用手法等

テモゾロミドとして 1 回 120 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回連日 7 日間、経口投与し、7 日間休薬する。この 14 日を 1 コースとする。次コースにおいては増量規準を満たした場合は 150 mg/m²に増量する。最大 48 コース実施する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☒	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。
-------------------------------------	---

注 1) 医薬品医療機器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。

注 2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

テモゾロミドの標準用量（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、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があり、再発および増悪膠芽腫に対しては適応外。

National Comprehensive Cancer Network ガイドライン Central Nervous System Cancers (version 2.2015) 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¹⁾、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。

米国およびカナダからは、再発および増悪膠芽腫に対する救済療法としての用量強化テモゾロミド療法の論文が 5 報ある²⁻⁶⁾（うち 1 報は本先進医療技術と同じ方法³⁾）。

欧州での薬事承認の状況

テモゾロミドの標準用量（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、成人初発膠芽腫並びに小児を含む再発悪性神経膠腫、つまり本試験の対象である再発および増悪膠芽腫に対して承認がある。

退形成性神経膠腫と膠芽腫の診断・治療に対する European Association for Neuro-Oncology (EANO) ガイドライン (Lancet Oncology 2014) には、再発膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法の有効性を示唆した報告がある、と記載がある⁷⁾。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。

欧州からは、再発および増悪膠芽腫に対する救済療法としてのテモゾロミド療法の論文が 6 報ある⁸⁻¹³⁾（うち 4 報は本先進医療技術と同じ方法^{9,11-13)}）。