

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名： 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

2020年9月30日

所属：埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

氏名：三島一彦、西川 亮

1. 計画時には、先行研究の結果および HD-MTX 療法＋全脳照射に多剤を併用した過去の最も優れた成績における 2 年生存割合が約 70%であることと、標準治療に対する試験治療の毒性の増強を考慮して、標準治療群と試験治療群の 2 年生存割合を 65%、80%と見積もって試験を実施していますが、本試験の結果では、それぞれ 79.7%、59.7%と見積りと異なり、中間解析によって早期無効中止となっています。

計画段階に見積った 2 年生存割合と試験の結果が大きく乖離した理由について、現段階までに検討された内容について詳細に説明してください。

【回答】

標準治療群の 2 年生存割合は 65%と想定しました。これはプロトコール「2.3.2 臨床的仮説と登録数設定根拠」に記載しましたように、過去の 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による多施設臨床試験の報告における 2 年生存割合が 62-69%であったため、その間を取ったものですが、実際にはこれが、追跡が十分とはいえない中間解析時の 2 年生存割合になりますが、86.8%と良かったこととなります。これはおそらく、この試験が立案されてから最近までの間に本疾患の治療法、特に多剤併用療法が進歩して、再発後の治療成績が良くなった可能性があることが考えられます。また本試験は国内でも有数のハイボリュームセンターによる多施設臨床試験ですので、特に診療経験が豊富な施設が治療を行ったことにより治療成績が良くなった可能性も否定はできません。後者につきましては、他の悪性脳腫瘍である膠芽腫を対象とした JCOG 脳腫瘍グループの臨床試験において経験したところでもあります。

一方、試験群の 2 年生存割合が予想に反して標準治療群よりも低かった理由ですが、これは現在解析中であり、不明であります。現時点では、以下の可能性を考えております。

①まずテモゾロミドによる有害事象によって生存割合が低下した可能性が考えられます。テモゾロミドを併用した試験治療群には骨髄抑制や頭痛・便秘などの有害事象が観察されましたが、この試験治療群において有害事象により放射線

治療が早期に中止したり休止した事実は現時点ではございません。よって、テモゾロミドによる有害事象が、直接生存期間に影響を与えた可能性は低いだろうと考えています。

②プロトコール治療の規定では、一次登録後の大量メトトレキサート（MTX）療法後に腫瘍残存がある場合は、二次登録後に行う全脳照射に局所治療を追加する規定になっています。本試験の対象である PCNSL という腫瘍では、腫瘍残存があるかどうかの判断が、観察者によって 20-30%の判断の相違があるということが知られています。本試験では腫瘍縮小効果に関する画像中央判定を行っているため検討したところ、やはり腫瘍残存の有無の判断について、施設判定と 20-30%程度の相違がありました。この齟齬が試験治療群の成績を下げた可能性について検討しました。確かに腫瘍残存の判断の相違によって、本来であれば追加照射すべきところをしなかった患者が試験治療群に 2-3 例認められましたが、試験治療群の生存期間を短縮してしまうほどの影響とは考えられませんでした。

③生物学的にテモゾロミドが腫瘍の放射線治療抵抗性をもたらす可能性も否定できないと考えます。これには今後の基礎研究の結果を待つ必要があると考えられます。ただ、テモゾロミドは膠芽腫において広く使われている薬剤であり、膠芽腫においても放射線治療と併用しておりますが、放射線感受性に影響を及ぼすという事実は現時点では報告されておられません。

④テモゾロミドに対する腫瘍の感受性は MGMT という遺伝子のプロモーター領域のメチル化の有無に依存していることが知られています。本試験では MGMT メチル化の有無は治療前には測定しておらず、割付調整因子にもしておりませんので、両群にアンバランスがある可能性はあります。これにつきましては現在腫瘍標本を集めて解析を計画しておりますので、解析が終了すれば明らかになる予定です。

以上