

令和2年10月15日

「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（告示旧10）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

埼玉医科大学国際医療センターから提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、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. 先進医療の概要等

先進医療の名称： 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
適応症等： 初発の中枢神経系原発悪性リンパ腫（病理学的見地からびまん性大細胞型B細胞リンパ腫であると確認されたものであって、原発部位が脳、小脳又は脳幹であるものに限る。）
医療技術の概要： 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。 臨床研究登録ID：jRCTs031180207
医療技術の試験結果： 〔有効性の評価結果〕 症例登録終了後に行われた第1回中間解析において、2年生存割合は標準治療群であるHD-MTX療法＋放射線治療群（A群、62例）で86.8%（95%信頼区間[CI]：72.5-94.0）、試験治療群のHD-MTX療法＋TMZ併用放射線療法＋維持TMZ療法（B群、60例）で71.4%（95%CI：56.0-82.2）、A群に対するB群の層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比は2.18（95%CI：0.95-4.98）で、最終解析時に統計学的有意に標準治療群に対する試験治療群の優越性が示されるBayes流の予測確率は1.29%（Spiegelhalterら[1993]の方法による）と計算され、プロトコール規定（12.3.2「B群の生存曲線がA群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の是非を検討することとする。」）に基づき、総合的な判断で試験は無効中止となった。 Secondary endpointsである2年無増悪生存期間はA群で60.6%（95%CI：43.6-73.8）、B群で49.9%（95%CI：34.4-63.5）、A群に対するB群の層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比は1.54（95%CI：0.88-2.70）であった。

[安全性の評価結果]

安全性解析対象集団は、各治療を少なくとも1回以上施行され、かつ安全性のデータが得られた患者とした。令和元年3月に臨床研究法に移行するまでは「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）に従って実施されていた。その間、厚生労働省に報告した重篤な有害事象は9件あり、そのうち1件は突然死であったが、効果・安全性評価委員会、施設の倫理審査委員会の審査では因果関係なしとの審査結果であった。その他の重篤な有害事象の8件のうち、3件は因果関係あり、5件は因果関係なしであった。臨床研究法移行後は、臨床研究法上の報告対象となる重篤な有害事象は認めなかった。その他の有害事象については試験計画時の想定範囲内であった。

本試験の報告期間に発生した先進医療制度上の報告対象となる有害事象は、1) 突然死NOS (B群)、2) 網膜剥離 (B群、Grade 4、転帰：未回復)、3) せん妄 (B群、Grade 4、転帰：未回復)、4) 腫瘍崩壊症候群 (一次登録のみ、Grade 4、転帰：未回復)、5) 高尿酸血症 (B群、Grade 4、転帰：回復)、6) 頭蓋内出血 (A群、Grade 3、転帰：回復)、7) 水頭症 (B群、Grade 3、転帰：回復)、8) 股関節部骨折 (B群、Grade 3、転帰：回復)、9) 唾液腺感染 (B群、Grade 2、転帰：回復) の9事象であった。

最も多いGrade 3/4の有害事象はリンパ球減少で、A群で放射線治療中に7/61例 (11.5%)、B群でTMZ併用放射線療法＋維持TMZ療法中に18/60 (30.0%)、維持TMZ療法中に18/48 (37.5%) で認められた。

[総括]

中間解析の結果に対する効果・安全性評価委員会における審査の結果、本技術の有効性が想定を下回っていたことから、プロトコルの規定に基づき試験の早期無効中止・結果の公表が勧告され、結果の公表を行うこととなった。本試験の報告期間に発生した重篤な有害事象は上述の通り9件であった。中間解析の結果を踏まえ、治療中の患者のプロトコル治療は中止となるが、プロトコルの規定に従って評価項目に関する情報収集は継続し、2026年にデータ収集が終了した後に最終解析を行う予定である。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和2年10月15日（木）16:00～

（第107回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

埼玉医科大学国際医療センターから提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、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）

第107回先進医療技術審査部会 資料1－1、1－2参照

（評価技術の概要）

第107回先進医療技術審査部会 資料1－3参照