

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧4）

評価委員 主担当： 坂井
 副担当： 伊藤

先進医療 の名称	テモゾロミド用量強化療法
申請医療 機関	杏林大学医学部付属病院
医療技術 の概要	再発膠芽腫に対しては、近年承認されたベバシズマブを始めとした薬物療法などでは治療効果が不十分であり、新たな治療開発が必要である。 「用量強化テモゾロミド療法」は、初発膠芽腫に対する標準治療薬であるテモゾロミドを、用量を強化して使用する医療技術である。欧米からの報告では、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が報告されている。さらに初回再発時、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）。 本試験では、再発膠芽腫の予後を改善するため、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。 ○主要評価項目： 有効性評価基準：全生存期間（overall survival：OS） ○副次評価項目： 安全性評価基準：有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合 有効性評価基準：無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）、6か月無増悪生存割合（6m-PFS）、完全奏効割合（complete response rate：CR 割合）、奏効割合（response rate：RR）ベバシズマブ開始後のPFS、ベバシズマブ開始後の6m-PFS、ベバシズマブ開始後のOS、MMSE 非悪化割合、KPS 非悪化割合

	○目標症例数： 146 例（登録症例数：146 例） ○試験期間： 平成28年1月～令和6年12月
医療技術 の試験結 果	○有効性の評価結果 Primary endpoint の OS は、mOS が A 群 11.0 か月、B 群 10.8 か月で有意差は認められず、B 群（ddTMZ-BEV 逐次併用療法）の A 群（BEV 療法）への優越性は検証されなかった。 Secondary endpoints では、無増悪生存期間（PFS）は、中央値（mPFS）が A 群 4.0 か月、B 群 2.0 か月と A 群が長く、6 か月 PFS（6m-PFS）も A 群 34.2%（に対し B 群 15.1%であった。B 群では約 3/4 の患者で初回の MRI で腫瘍の増悪（PD）を認めた。BEV 開始後の mOS は、A 群 10.8 か月、B 群 8.0 か月で A 群が有意に長く、BEV 開始後の mPFS は A 群 4.0 か月、B 群 3.2 か月、6m-PFS は A 群 37.5%、B 群 17.2%と、A 群で長い傾向が見られた。 一次治療の完全奏効割合（中央判定）は、A 群 9.7%、B 群 1.5%、B 群二次治療は 1.7%であった。一次治療の奏効割合（中央判定）は、A 群 38.7%、B 群 4.6%、B 群二次治療は 17.2%であり、一次治療は A 群で高い奏効割合を認めた。また BEV 療法の奏効割合も初回再発時の方が 2 回目再発時より高い結果であった。 治療開始後 16 週目の MMSE 非悪化割合は、A 群 40.6%、B 群 19.4%であり、治療開始後 16 週目の KPS 非悪化割合は、A 群 48.6%、B 群 26.4%とともに有意に A 群での方が良好であった。 本試験に参加した患者の初回手術からの mOS は A 群 25.3 か月、B 群 24.7 か月であった。 ○安全性の評価結果 本試験では A 群にプロトコル治療完了を設けておらず、B 群で一次治療完了の定義に合致したのは 2 例であった。プロトコル治療に関連した治療関連死（TRD）が A 群で 1 人、B 群で 2 人（二次治療に伴う頭蓋内出血）に発生した。B 群の一次治療（ddTMZ）でプロトコル治療に関連した TRD の発生はなかった。 ○結論 初回手術後の放射線治療併用TMZ療法を施行後の、初回再発膠芽腫に対する用量強化TMZ療法と再発後のBEV療法（ddTMZ-BEV逐次併用療

	法：試験治療）は、BEV単独療法（標準治療）に比してprimary endpointの全生存期間は上回らず、secondary endpointsも有効性評価項目ではいずれもBEV単独療法より下回る結果であった。安全性評価項目では高度な有害事象やTRDの発症割合は両群とも低く、安全性には差がなかったが、本試験結果からは試験治療の有効性は検証されず、初回再発膠芽腫に対しては引き続きBEV単独療法が標準治療であると結論された。
臨床研究 登録ID	jRCTs031180083

主担当： 坂井構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 ☒ D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 本臨床研究は、初回再発及び増悪膠芽腫に対し、用量を強化したテモゾロミド（ddTMZ）を投与し、DNA 修復酵素の MGMT を枯渇化させることで MGMT 活性を低下させ、TMZ が効果を示すことを期待して実施された。 有効性のprimary endpointとして全生存期間（OS）を設定し、標準治療群であるA群（ベバシズマブ（BEV）療法）に対し、試験治療群であるB群（ddTMZ-BEV逐次併用療法）が、primary endpointであるOSにおいて上回るかどうかを検証した。A群のOS中央値（mOS）を8か月と仮定し、B群のmOSが3か月上回るかどうか（HR=0.73）を検出する優越性試験（$\alpha=10\%$（片側）、検出力70%）としたが、mOSはA群11.0か月、B群10.8か月で有意差は認められず、B群のA群への優越性は検証されなかった。また、副次評価項目においても、無増悪生存期間ではA群を有意に下回る結果となり、他の評価項目でも有効性を示すことはできなかった。 以上の結果から、ddTMZ-BEV逐次併用療法は標準治療より劣ると判断した。	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） ☒ B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄： Grade3 以上の血液毒性として、白血球減少、リンパ球減少はB群で発現割合が高かったが、それ以外の有害事象には大きな差はなく、全体として安全性にはあまり問題はないと判断した。	

技術的成熟度	☒ A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を
--------	--

	中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 当該技術を実施するには専門家である必要があるが、通常の悪性脳腫瘍の経験があれば実施可能と考えられる。	

総合的なコメント欄	本研究結果からは、試験治療の有効性は検証されず、OSに関するサブグループ解析でも有効性を示す集団は明らかとはならなかった。 本研究からは、初回再発膠芽腫に対しては、現在のBEVが標準治療であることが示唆されたが、再発膠芽腫は依然として予後不良な疾患であるため、今回の研究が今後の治療法の開発に寄与することを期待したい。
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	従来の治療法に対する有効性は示されず、薬事承認申請の効率化に資する結果は得られなかった。
--	---

副担当： 伊藤構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 ☒ D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 従来の医療技術である BEV 療法と比較して、本先進医療である ddTMZ-BEV 逐次併用療法は、主要評価項目の全生存期間の改善は見られず、副次的評価項目である無増悪生存期間では、有意に劣っていたため、従来の医療技術を用いるよりも劣ると判断される。	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） ☒ B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）
-----	--

	C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 安全性評価項目においては、両群で大きな違いが見られないため、あまり問題なしと判断される。	

技術的成熟度	☒ A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 通常の抗がん剤治療であるので技術的成熟度は問題にならないと思われる。	