

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本脳腫瘍学会)	
	<input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)	
<input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)		
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	ロムスチン(CCNU)
	販売名	BELUSTINE
	会社名	Kyowa Kirin International plc.
	国内関連学会	日本脳神経外科学会 上記学会と合同で申請いたします。 (選定理由) 当該疾患に関わる学会である
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	脳腫瘍
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	100-130 mg/ m ² を 6 週毎に内服、他の抗悪性腫瘍剤と併用の場合は減量し、70-100 mg/ m ² を 6 週毎
	備考	(特記事項等) RTOG9802, NOA-4 など主要な試験で 110m g /m ² を採用した。これらの試験結果から 110m g /m ² の有効性、安全性が担保されていると必要と判断される。そこで、もっとも臨床実態に適した仏国の効能効果、用量・用量を要望する。
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象患者数、 推定方法 についても記載する。)</p>	<p>約 <u>4,000 人 (成人神経膠腫)</u> <推定方法> 熊本県の悉皆調査 (1989 年～2009 年) にて、神経膠腫は人口 10 万人に対し年 2.76 人の発症頻度と報告されており (1)、本邦の人口 (約 1 億 2.6 千万人) から年間 3477 人ほどの発症例数と推定される。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>成人神経膠腫は全原発性脳腫瘍の約 1/3 を占める悪性脳腫瘍である。5 年生存率は、WHO Grade II びまん性星細胞腫 76%、乏突起膠腫 92%、悪性度が高まる Grade III 神経膠腫では退形成性星細胞腫で 43%、退形成性乏突起膠腫で 63%、最も悪性な Grade IV 膠芽腫では 16% である (日本脳腫瘍学会全国集計 2005-2008 年) (2)。本疾患は、治癒する治療法は確立おらず、致死的な疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>1) 成人 Grade II 神経膠腫では、米国 RTOG9802 ランダム化第 III 相試験において、放射線照射単独群に対し、照射後の維持 PCV (プロカルバジン+CCNU+ビンクリスチン) 併用療法群で 10 年間無増悪生存期間 (各 21%と 51%) と全生存期間 (各 7.8 年と 13.3 年) の延長効果を認めた</p>

	<p>(追跡期間 11.9 年) (3)。この結果から、RTOG9802 試験の対象であった 40 歳以上の Grade II 神経膠腫および 40 歳以下でも腫瘍残存がある場合には、CCNU を用いた PCV 療法による放射線化学療法が標準治療となった。</p> <p>2) 成人 Grade III 神経膠腫では、退形成性乏突起膠腫・乏突起星細胞腫に対する米国 RTOG9402 及び欧州 EORTC26951 のランダム化第 III 相試験において、術後放射線照射単独療法に対し、照射+PCV 併用療法群で有意に無増悪生存期間及び全生存期間の延長が証明され(4, 5)、CCNU を用いた PCV 療法による放射線化学療法が標準治療となった。退形成性星細胞腫を含む全 Grade III に対するランダム化第 III 相試験 NOA-04 においては、術後照射単独療法と化学療法単独療法 (PCV 療法またはテモゾロミド) を比較し、照射単独群、PCV 群、テモゾロミド群のいずれも二次治療後の再発までの期間に有意差は認められなかったことが報告され(6)、CCNU を用いた PCV 療法単独が全 Grade III 神経膠腫に対する初期治療の選択肢となっている。</p> <p>3) Grade IV 膠芽腫では、初期治療における標準治療は術後放射線照射+テモゾロミド併用療法とその後のテモゾロミド単独維持療法である(7)。MGMT プロモーターメチル化の膠芽腫では、CCNU とテモゾロミドの併用が全生存期間の延長を示すことが報告され(8)、今後標準治療法となる可能性がある。再発後の膠芽腫に対しては、未だ有効な治療法がない。欧州では分子標的治療薬エンザスタウリンと CCNU によるランダム化第 III 相試験が行われ(9)、米国では血管新生阻害剤のセディラニブ単独、CCNU 単独、及びセディラニブと CCNU 併用の 3 アームによるランダム化第 III 相試験が行われた(10)。両試験では、CCNU 単独群は 6 か月無増悪生存期間が約 20% で最も成績がよく、再発膠芽腫に対する比較試験における標準治療法となっている。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>

備 考	
-----	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	Gleostine (NextSource Pharma)
		効能・効果	脳腫瘍 (原発・転移、適切な手術療法および・または放射線療法後)、ホジキンリンパ腫 (初期化学療法後進行に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用)
		用法・用量	130 mg/sqm を 6 週毎に内服
		備考	5 mg, 10 mg, 40 mg, 100 mg capsule, FDA Application No.: NDA 017588
	英国	販売名 (企業名)	Lomustine (medac Pharma)
		効能・効果	脳腫瘍 (原発・転移)、肺がん、ホジキンリンパ腫、悪性黒色腫 (放射線療法および・または手術療法と併用療法、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法)
		用法・用量	120-130 mg/sqm を 6-8 週毎に内服、または、40 mg/sqm/日 3 日間を 6-8 週毎に内服
		備考	40 mg capsule 小児に対する用法・用量の記載あり (成人と同じ)。
	独国	販売名 (企業名)	Lomustine (medac Pharma)
		効能・効果	脳腫瘍 (原発・転移)、肺がん、ホジキンリンパ腫、悪性黒色腫 (放射線療法および・または手術療法と併用療法、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法)
		用法・用量	120-130 mg/sqm を 6-8 週毎に内服、または、40 mg/sqm/日 3 日間を 6-8 週毎に内服
		備考	40 mg capsule 小児に対する用法・用量の記載あり (成人と同じ)。
仏国	販売名 (企業名)	BELUSTINE (Kyowa Kirin International	

			plc.)
		効能・効果	脳腫瘍（原発・転移）、肺癌（扁平上皮癌と小細胞癌）、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄腫、悪性黒色腫
		用法・用量	100-130 mg/ m ² を 6 週毎に内服、75 mg/ m ² を 3 週毎に内服、他の抗悪性腫瘍剤と併用の場合は減量し、70-100 mg/ m ² を 6 週毎
		備考	40 mg capsule
	加国	販売名（企業名）	CeeNU（Bristol-Myers Squibb Canada）
		効能・効果	脳腫瘍（原発・転移、適切な手術療法および・または放射線療法後、もしくは他の抗悪性腫瘍剤との併用療法）、ホジキンリンパ腫（再発時療法、単剤もしくは他の抗悪性腫瘍剤と併用）
		用法・用量	130 mg/ m ² を 6 週毎に内服、骨髄抑制がある場合には 100 mg/ m ² を 6 週毎に減量する
		備考	10 mg, 40 mg, 100 mg capsule
	豪州	販売名（企業名）	CeeNU（Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd）
		効能・効果	脳腫瘍（原発・転移、適切な手術療法および・または放射線療法後、もしくは他の抗悪性腫瘍剤との併用療法）、ホジキンリンパ腫（再発時療法）
		用法・用量	130 mg/ m ² を 6 週毎に内服、骨髄抑制がある場合には 100 mg/ m ² を 6 週毎に減量する
		備考	10 mg 小児に対する用法・用量の記載あり（成人と同じ）。

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等 6 か国での標準的使用内容]

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
米国	ガイドライン名	
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・用量に関連のあ	

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
英国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMed で((CCNU) AND brain tumor) AND clinical trial の検索式から 308 件の論文がヒットした。有効性が確認されている脳腫瘍は、神経膠腫、髄芽腫である。308 件のうち、成人神経膠腫についてのこれまで実施された CCNU を含むすべての第 III 相試験について記載した。

<海外における臨床試験等>

1) RTOG 9802 試験 (米) (3)

試験タイプ：無作為割り付け第 III 相試験 (優越性試験)

対象：成人テント上 Grade II 神経膠腫 (40 歳以下の残存あり、40 歳以上の生検、摘出例)

登録症例数：251 例

治療：初回術後照射 (RT) 単独 (54 Gy) 群と照射 (54 Gy) + 照射後維持 PCV 療法 (CCNU 110 mg/sqm, day 1; プロカルバジン 60 mg/sqm, day 8-21; ビンクリスチン 1.4 mg/sqm, day 8, 29 を 4 サイクル、8 週間毎) を 6 サイクル施行する群に割り

付けた。

結果：11.9年の追跡期間の後、55%の死亡割合が認められた。RT単独群とRT+PCV群では無増悪生存期間（PFS）中央値が各4.0年 vs. 10.4年（ $p < 0.001$ ）、全生存期間（OS）中央値が7.8年 vs. 13.3年（ $p = 0.003$ ）であり、RT+PCV群で有意に延長した。

2) RTOG 9402 試験（米）（4）

試験タイプ：無作為割り付け第III相試験（優越性試験）

対象：初発退形成性乏突起膠腫・退形成性乏突起星細胞腫

登録症例数：291例

治療：初回術後PCV療法（CCNU 130 mg/sqm, day 1; プロカルバジン 75 mg/sqm, day 8-21; ビンクリスチン 1.4 mg/sqm, day 8, 29を4サイクル、6週間毎）先行逐次RT（59.4 Gy）群とRT単独（59.4 Gy）群に割り付けた。

結果：全症例ではOS中央値はPCV+RT群4.6年、RT単独群4.7年と有意差を認めなかった（ハザード比HR 0.79、 $p = 0.01$ ）。染色体1番単腕（1p）及び19番長腕（19q）共欠失を認める（1p/19q共欠失）群では、両治療群とも1p/19q非共欠失群に比べOS中央値が有意に延長した（PCV+RT群：MST各14.7年 vs. 2.6年、HR 0.36, $p < 0.001$; RT群：MST各7.3年 vs. 2.7年、HR 0.40, $p < 0.001$ ）。また1p/19q共欠失群では、PCV+RT群はRT群に比べOS中央値が2倍に延長した（各14.7年 vs. 7.3年、HR 0.59, $p = 0.03$ ）が、1p/19q非共欠失群では有意差を認めなかった（各2.6年 vs. 2.7年、HR 0.85, $p = 0.39$ ）。

3) EORTC 26951 試験（欧州）（5）

試験タイプ：無作為割り付け第III相試験（優越性試験）

対象：初発退形成性乏突起膠腫・退形成性乏突起星細胞腫

登録症例数：368例

治療：初回術後RT単独（59.4 Gy）群とRT（59.4 Gy）後PCV療法（CCNU 110 mg/sqm, day 1; プロカルバジン 60 mg/sqm, day 8-21; ビンクリスチン 1.4 mg/sqm, day 8, 29を6サイクル、6週間毎）群に割り付けた。

結果：OS中央値はRT/PCV群42.3か月、RT単独群30.6か月と有意差にRT/PCV群で延長した（HR 0.75、95%信頼区間CI 0.60-0.95）。1p/19q共欠失群（80例）では、PCV療法によりOS中央値がより延長する傾向が認められた（OS中央値：RT/PCV群：未到達、RT群：OS中央値112か月、HR 0.56, 95%CI 0.31-1.03）。

4) NOA-04 試験（ドイツ）（6, 11）

試験タイプ：無作為割り付け第III相試験（優越性試験）

対象：初発退形成性神経膠腫（WHO Grade III）

登録症例数：318例

治療：初回術後、A群：放射線治療単独（60 Gy）、B1群：PCV療法（CCNU 110 mg/sqm,

day 1; プロカルバジン 60 mg/sqm, day 8-21; ビンクリスチン 2 mg, day 8, 29 を 4 サイクル、8 週間毎)、B2 群: テモゾロミド単独療法 (200 mg/sqm, day 1-5、8 サイクルを 4 週間毎) に 2:1:1 の割合で無作為に割り付けた。毒性中止または腫瘍増悪時に A 群は PCV 療法またはテモゾロミド療法に 1:1 の割合で割り付け二次治療を行い、B1/2 群は放射線治療単独療法で二次治療を行った。主要評価項目は二次治療後の再発までの期間 (TTF)。

結果: Intention-to-treat (ITT) 群 274 例での TTF 中央値 (A/B1/B2 群間での HR 1.2, 95%CI 0.8-1.8)、PFS (同 HR 1.0, 95%CI 0.7-1.3)、OS (同 HR 1.2, 95%CI 0.8-1.9) はいずれも群間に有意差は認められなかった。9.5 年の長期追跡結果でも、A 群と B1/B2 群で TTF 中央値 (4.6 年 vs. 4.4 年)、OS 中央値 (8 年 vs. 6.5 年) と有意差は認めなかった。CpG island methylator phenotype (CIMP) かつ 1p/19q 共欠失例では、無増悪再発期間で PCV (9.4 か月) がテモゾロミド (4.46 か月) より延長傾向を認めた。

5) 再発膠芽腫に対する PKC 阻害剤エンザスタウリン第 III 相試験 (Eli Lilly スポンサー試験、14 カ国) (9)

試験タイプ: 無作為割り付け第 III 相試験 (優越性試験)

対象: 再発膠芽腫

登録症例数: 266 例

治療: エンザスタウリン (ENZ) (500 mg 連日経口、1,125 mg 初日のみ) と CCNU (100-130 mg/sqm, day 1、6 週間毎) に 2:1 の割合で無作為に割り付けた。治療は腫瘍増悪または毒性中止まで継続。

結果: PFS 中央値は ENZ 群と CCNU 群で各 1.5 か月 vs. 1.6 か月、OS 中央値は各 6.6 か月 vs. 7.1 か月、6 か月 PFS 割合は $p=0.13$ といずれも有意差を認めなかった。

6) 再発膠芽腫に対する汎 VEGF 受容体阻害剤セディラニブ第 III 相試験 (AstraZeneca スポンサー試験) (10)

試験タイプ: 無作為割り付け第 III 相試験 (優越性試験)

対象: 再発膠芽腫

登録症例数: 325 例

治療: セディラニブ (CED) 単独 (30 mg、連日)、CED (20 mg、連日) + CCNU (110 mg/sqm, day 1、6 週間毎)、CCNU (110 mg/sqm, day 1、6 週間毎) + プラセボの 3 群に 2:2:1 の割合で無作為に割り付けた。主要評価項目は PFS。

結果: PFS は群間で有意差を認めなかった。CED 単独群 vs. CCNU 群の HR は 1.05 (95% CI 0.74-1.50、 $p=0.90$)、CED+CCNU 群 vs. CCNU 群の HR は 0.76 (95% CI 0.53-1.08、 $p=0.16$)。

7) 再発膠芽腫に対する CCNU とベバシズマブ併用療法第 III 相試験(12)

試験タイプ: 無作為割り付け第 III 相試験 (優越性試験)

登録症例数：437 例

治療：CCNU (90-110 mg/ sqm) +ベバシズマブ (5 mg/kg/3 週) 群と CCNU (110 mg/ sqm) 単独群に 2:1 の割合で割り付けた。主要評価項目は OS。

結果：OS 中央値は、CCNU+ベバシズマブ群 9.1 か月 (95% CI 8.1 - 10.1) は CCNU 単独群 8.6 か月 (95% CI 7.6 - 10.4) と比較し延長を認めなかった。

8) MGMT プロモーターメチル化膠芽腫に対する CCNU とテモゾロミドの併用療法試験 (CeTeG/NOA-09 trial) (8)

試験タイプ：無作為割り付け第 III 相試験 (優越性試験)

対象：MGMT プロモーターメチル化膠芽腫

登録症例数：141 例

治療：術後放射線照射+テモゾロミド (75 mg/sqm) 併用療法とその後のテモゾロミド単独維持療法 6 サイクル (150-200 mg/sqm/day、5 日間/28 日)、術後放射線照射にテモゾロミド+CCNU 6 サイクル (CCNU 100 mg/sqm 1 日目, TMZ 100 mg/sqm 2-6 日目/42 日間) の 2 群を 1:1 の割合で無作為に割り付けた。主要評価項目は OS。

結果：Modified ITT 解析では、OS 中央値は CCNU/TMZ 群 37.9 か月 (95% CI 29.2 - 51.4 か月) がテモゾロミド群 31.4 か月 (95% CI 27.0 - 44.8 か月) より延長した (HR 0.60, 95% CI 0.35 - 1.03, p=0.064)。

<日本における臨床試験等*>

1) なし<日本における臨床試験等*>

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Principles and Practice of Pediatric Oncology 2010, Lippincott Williams

2) Manual of Pediatric Hematology and Oncology 2010, Academic Press

上記の双方とも RTOG 9802 試験と上記試験 6 (ENZ vs. CCNU) を引用する形で、標準治療として記載している。

<日本における教科書等>

1) 脳神経外科学 (改訂 12 版) 2016 年、金芳堂

上記文献を引用して、成人再発膠芽腫に対する PCV 療法、CCNU 単独療法、退形成性乏突起膠腫に対する PCV 療法の有効性、PCV または CCNU が欧米における推奨される治療法であることが記載されている。

2) 新臨床腫瘍学 (改訂第4版) 2014年、日本臨床腫瘍学会編集
 上記文献を引用して、low grade glioma (Grade II 神経膠腫)、退形成性乏突起膠腫の治療法として PCV 療法が有意差をもって有用であること、再発膠芽腫に対する治療法に CCNU、PCV 療法が NCCN ガイドラインに列記されていること、しかし本邦では CCNU を使用できないこと、を紹介している。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国 NCCN ガイドライン：中枢神経系腫瘍 version I, 2017

脳脊髄腫瘍に対する全身療法として①低悪性度 (Grade II) 浸潤性テント上星細胞腫、乏突起膠腫 (毛様細胞性星細胞腫を除く) に対して PCV 療法 (推奨カテゴリー1)、再発・進行性には CCNU 単剤、PCV が治療選択肢に示されている (カテゴリー2A)。②退形成性神経膠腫 (Grade III) に対し、術後補助療法として照射待機 PCV 療法、再発時/救済療法として CCNU、PCV 療法が選択肢の一つに示されている (カテゴリー2A)。③退形成性乏突起膠腫/退形成性乏突起星細胞腫に対して、術後補助療法として RT+PCV 併用療法が推奨 (カテゴリー1)。④膠芽腫に対し、再発/救済療法として CCNU、PCV 療法が治療選択肢に示されている (カテゴリー2A)。⑤成人上衣腫に対し、再発時の治療選択肢の一つ CCNU が示されている (カテゴリー2A)。

2) 欧州 EANO ガイドライン(13)

びまん性星細胞腫、乏突起膠腫、退形成性乏突起膠腫の初期標準治療は、CCNU を用いた PCV 療法が推奨されている。多種類の神経膠腫における再発時治療としてニトロソウレア剤が推奨されており、その中で CCNU 単独療法 (110 mg/sqm、6 週間毎経口服用) が紹介されている。

3) 悪性神経膠腫に対する欧州 ESMO ガイドライン(14)

退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫に対して CCNU を用いた PCV 療法 (II, B)、再発膠芽腫に対する CCNU 単剤の有効性を記載している。

4) Singapore Cancer Network (SCAN) ガイドライン(15)

悪性神経膠腫の初期治療として CCNU を用いた PCV 療法、再発悪性神経膠腫の治療として CCNU 単剤、PCV 療法を推奨している。

<日本におけるガイドライン等>

1) 現在作成過程であるが、多くのクリニカルクエスション (CQ) 項目において、CCNU は未承認であるものの有効性が示されていることから、標準治療として掲載する予定である。

IV-62

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 武内らは、脳腫瘍 15 例に CCNU 2.0-4.0mg/kg の 2, 4, 6 週間隔を投与した。経過を追えた 14 例において膠芽腫 7 例中 4 例、星細胞腫 1 例中 1 例、上皮芽腫 1 例中 1 例で神経症状改善の有効性を認め、有害事象は認容できるグレードで、白血球減少症、血小板減少症、肝機能障害であったことを報告した (16)。峠本らは、原発性脳腫瘍 26 例に CCNU 100-130mg/m² の 6 週間隔、または 150mg/m² の 8 週間隔を投与し、神経症状改善の有効率 34.6%であり、有害事象は悪心嘔吐 73%、遷延性骨髄機能障害 88%を認めたが、一過性であり容認できる程度で、多くの有害事象は放射線治療誘因との判別は困難と報告した (17)。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 成人脳腫瘍では WHO Grade II~IV の神経膠腫（星細胞腫、退形成性星細胞腫、乏突起膠腫、退形成性乏突起膠腫、膠芽腫）が含まれる。

< 要望用法・用量について >

1) 110~130 mg/sqm、6 週間毎（単剤または PCV 併用療法時）（成人）国内外臨床実態を踏まえて特に 110mg/sqm を使用することを希望する。

< 臨床的位置づけについて >

1) 成人神経膠腫（星細胞腫、退形成性星細胞腫、乏突起膠腫、退形成性乏突起膠腫、膠芽腫）に対する放射線照射と併用する PCV 療法の構成薬剤として 6 週間毎に 6 サイクルまで使用する。

2) TMZ 既治療の再発膠芽腫に対して CCNU 単独療法を 6 週間毎に投与する。

3) 成人神経膠腫の内、Grade II の星細胞腫・乏突起膠腫、Grade III の退形成性乏突起膠腫では、欧米で施行された第 III 相試験結果により標準治療として初発時より PCV 療法が推奨されるが、国内では CCNU が使用できないため、テモゾロミドを代替薬として使用することが多い。

4) Grade III 退形成性星細胞腫では PCV またはテモゾロミドが放射線治療単独療法とならび推奨される。

5) 再発膠芽腫に対しては CCNU（欧米）またはベバシズマブ（日本、米国）が推奨される。本邦では CCNU が使用できないため、ベバシズマブや ACNU、その他プラチナ製剤などが適宜使用されている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) CCNU の歴史は長く、海外ではすでに多くのエビデンスがあり、安全性も確保されている。国内では、個人輸入で使用されており、すでに日本人での安全性は担保されている。そのため、国内での追加試験は不要と判断される。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Nakamura H, Makino K, Yano S, Kuratsu J, Kumamoto Brain Tumor Research G. Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto prefecture in southern Japan--20-year study. *International journal of clinical oncology*. 2011;16(4):314-21.
2. Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008). *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(Supplement-1):9-102.
3. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *The New England journal of medicine*. 2016;374(14):1344-55.
4. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(3):337-43.
5. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(3):344-50.
6. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(35):5874-80.
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(10):987-96.
8. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10172):678-88.
9. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, van den Bent MJ, Carpentier AF, Cher LM, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1168-74.
10. Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, Nabors LB, Campone M, Wick A, et al.

Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(26):3212-8.

11. Wick W, Roth P, Hartmann C, Hau P, Nakamura M, Stockhammer F, et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro-oncology*. 2016;18(11):1529-37.
12. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(20):1954-63.
13. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):e315-e29.
14. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G, Group EGW. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25 Suppl 3:iii93-101.
15. Singapore Cancer Network Neuro-Oncology W. Singapore Cancer Network (SCAN) Guidelines for Systemic Therapy of High-Grade Glioma. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2015;44(10):463-73.
16. 武内重二 (京大脳神経外科), 中尾哲, 半田肇. 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea(CCNU)による脳腫瘍に対する治療. *日本外科宝函 (0003-9152)42 卷 2 号 Page184-189(1973.04)*
17. 峠本勝司, 藤原潔, 玉木紀彦, 白方誠弥, 松本悟. 原発性脳腫瘍に対する CCNU の治療経験. *臨床神経学 (0009-918X)16 卷 12 号 Page997(1976.12)*