

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-160
	成分名 (一般名)	メトトレキサート
	販売名	メソトレキセート点滴静注液 200mg/メソトレキセート点滴静注液 1000mg
	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 type="checkbox"/> 未承認薬 [当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得] <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 未承認用法・用量	
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	中枢神経系原発リンパ腫
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	シタラビン, チオテパ, リツキシマブとの併用において, メトトレキサートとして1回3.5 g/m ² を点滴静脈内注射する。その後, ロイコボリンの投与を行う。メトトレキサートの投与間隔は3週間とする。
	備考	(特記事項等) 別途提出している中枢神経系原発リンパ腫に対するチオテパの適応拡大の要望で根拠として用いたMATRIXレジメンは, メトトレキサートを含む多剤併用療法であるが, この併用療法でのメトトレキサートの用法・用量が国内で承認されている悪性リンパ腫でのそれと異なるため, 新た

		な効能・効果および用法・用量として要望する。
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。) 小児でも必要性はあるが、チオテパについて小児に対する用量設定の根拠となる薬物動態試験等のエビデンスが存在しないため。
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。）		約 290 人 <推定方法> 中枢神経系原発リンパ腫（primary central nervous system lymphoma, PCNSL）は，近年増加傾向にあり，Report of Brain Tumor Registry of Japan（2005-2008）14 th Edition によると全脳腫瘍の 4.9%を占めるとされている ¹⁾ 。本邦の脳腫瘍は，2018 年には 1 年間で 5,936 例に発症している（国立がん研究センターがん情報サービス最新がん統計ホームページ） ²⁾ 。 http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html 上記より，該当患者数は年間 290 人と推定した。
現在の国内の開発状況		<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)

あり なし

(開発が困難とする場合、その特段の理由)

海外のガイドラインおよび海外の使用実績から、海外において MATRix レジメンは PCNSL に対する標準治療の 1 つと言える。

MATRix レジメンは、現在国内で実施可能な化学療法である MAR レジメン (MTX+Ara-C+Rix) と比較して効果が高いことが示されており⁵⁾, PCNSL 患者の予後改善が期待できる。

要望の効能・効果「中枢神経系原発リンパ腫」は国内で承認されている効能・効果「悪性リンパ腫の中枢神経系への浸潤に対する寛解」の範囲内であると考えられる。なお、脳腫瘍診療ガイドライン (2019 年版) において、PCNSL の初発時寛解導入療法として、高用量メトトレキサート (HD-MTX) を含む多剤併用薬剤療法が推奨されており (カテゴリー B)³⁾, 実臨床においても本剤は PCNSL 患者へ広く使用されている。

企業としての開発の意思

これに加え要望の用法・用量は、以下の理由により、国内で承認されている用法・用量の範囲内であると考ええる。

国内で承認されている用法・用量は、「メトトレキサートとして、通常、1週間に1回30～100 mg/kg（有効なメトトレキサート脳脊髄液濃度を得るには、1回メトトレキサートとして30 mg/kg以上の静脈内注射が必要）を約6時間で点滴静脈内注射する。その後、ロイコボリンの投与を行う。メトトレキサートの投与間隔は、1～4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

PCNSLは50～70歳代の高齢者に高頻度で見られる³⁾。日本人の50～70歳代の平均身長・体重は、男性で167.0 cm, 66.9 kg, 女性で153.7 cm, 54.0 kgと仮定し⁴⁾、本平均体重をもとに既承認用法・用量でのメトトレキサート投与量を算出すると、男性では2.01～6.69 g, 女性では1.62～5.40 gとなる。平均身長・体重をもとに、藤本式およびDu Bois式を用いて算出された体表面積は、男性で1.70887 m²および1.75244 m², 女性で1.47064 m²および1.50651 m²であった。算出された体表面積（Du Bois式）をもとに、要望用法・用量での投与量を算出すると、男性では6.13 g, 女性では5.27 gとなる。

算出されたメトトレキサートの投与量および「年齢、症状により適宜増減する」ことが可能であることを踏まえると、要望されている用法・用量と投与間隔「メトトレキサートとして1回3.5 g/m²を点滴静脈内注射する。その後、ロイコボリンの投与を行う。メトトレキサートの投与間隔は3週間とする。」は、既承認の用法・用量と投与間隔の範囲内となる。

なお、IELSG32試験では227例の症例登録に53施設、4.5年の登録期間を要した⁵⁾。本邦におけるPCNSL患者全体の年間推定症例数が約290例であり、当該治療の対象となる治験の適格患者はさらに限定されると想定されるため、MATRixレジメンの有効性および安全性を検証する臨床試験の実施は患者集積の観点から不可能と考える。

<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、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) □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 □ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 □エ 上記の基準に該当しない <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>PCNSL は、悪性リンパ腫の一病型であり、生命に重大な影響のある腫瘍性疾患である。抗がん剤が血液脳関門を通りにくい結果、抗腫瘍効果は不良で、予後も不良である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> □ア 既存の療法が国内にない ■イ 欧米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 □ウ 欧米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 □エ 上記の基準に該当しない <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>ヨーロッパの国際節外性リンパ腫研究グループ(International Extranodal Lymphoma study Group, IELSG)が実施した IELSG32 study では、PCNSL 227 例を対象に、大量メトトレキサート(MTX)+大量シタラビン(Ara-C)、MTX+Ara-C+リツキシマブ(Rix)、MTX+Ara-C+Rix+チオテパ(MATRix)の 3 群無作為化比較試験が実施された。主要評価項目である完全奏効(CR)率はそれぞれ、23%、30%、49%でありチオテパの入った MATRix 群が有意に優れていた(p = 0.0007)。副次的評価項目である全奏効率はそれぞれ、53%、74%、83%と有意差があり(p = 0.00001)、2 年無進行生存率(progression free survival, PFS)はそれぞれ 36%、46%、61%、2 年全生存率(overall survival, OS)はそれぞれ 42%、56%、69%といずれも MATRix 群が優れていた。(論文では、PFS、OS の p 値は 2 群比較標記のみ)</p> <p>Lancet Haematol. 2016;3(5):e217-27.⁵⁾</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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。)	■米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □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)	Methotrexate Injection (Hospira Inc.)
		効能・効果	急性リンパ芽球性白血病, 髄膜白血病, <u>非ホジキンリンパ腫</u> , 骨肉腫, 乳癌, 頭頸部扁平上皮癌, 妊娠性絨毛性腫瘍, 関節リウマチ, 多関節型若年性特発性関節炎, 乾癬
		用法・用量	<u>非ホジキンリンパ腫・中枢神経指向性</u> メトトレキサート単剤で <u>8,000 mg/m²</u> を4時間かけて, または他剤との併用で <u>3,000~8,000 mg/m²</u>
		備考	要望の用法・用量が承認されている。
	英国	販売名 (企業名)	Methotrexate 25mg/ml Injection (Hospira UK Limited)
		効能・効果	悪性腫瘍 (絨毛性腫瘍, 白血病, 重症乾癬)
		用法・用量	<u>悪性リンパ腫 (バーキットリンパ腫)</u> ステージ3: 他剤との併用でメトトレキサートを <u>0.625 mg~2.5 mg/kg/日</u>
		備考	要望の用法・用量の承認なし。
	独国	販売名 (企業名)	Methotrexate "Lederle" Solution 25 mg/50 mg, solution for injection (PFIZER PHARMA GmbH)
		効能・効果	悪性絨毛性腫瘍, 乳癌, 頭頸部癌, <u>非ホジキンリンパ腫</u> , 急性リンパ性白血病
		用法・用量	<u>非ホジキンリンパ腫・中枢神経指向性</u> メトトレキサート単剤または他剤との併用で <u>1,500 mg/m²~4,000 mg/m²</u>
		備考	要望の用量が承認されている。
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	注射剤の承認なし。
	加国	販売名 (企業名)	Methotrexate Injection (Pfizer Canada ULC)
効能・効果		悪性腫瘍 (絨毛性腫瘍, 中・高悪性度非ホジキンリンパ腫), 乳癌, 急性リンパ芽球性白血病, 頭頸部癌, 胃癌, 原発不明癌, 骨肉腫,	

			進行期膀胱癌，悪性腫瘍の軟髄膜播種（癌腫症，白血病，リンパ腫）， <u>バーキットリンパ腫</u> ， <u>進行期小児リンパ腫</u> ， <u>進行期菌状息肉症</u> ），標準療法に無効な重大な障害（乾癬，乾癬性関節炎，関節リウマチ，血清反応陰性関節炎）
	用法・用量		<u>中・高悪性度非ホジキンリンパ腫：ProMACE/MOPP，ProMACE-CytaBOM，Magrath Protocol に準じる</u> <u>ProMACE-CytaBOM では，他剤との併用でメトトレキサート 120 mg/m²を投与し，続いてロイコボリン救援を行う</u>
	備考		要望の用法・用量の承認なし。
	豪州	販売名（企業名）	Methotrexate Injection (Pfizer Australia Pty Ltd)
		効能・効果	抗癌化学療法：乳癌，妊娠性絨毛性腫瘍，破壊性絨毛腺腫，胞状奇胎，急性白血病（特に急性リンパ芽球性白血病），小児及び真菌症におけるバーキットリンパ腫及びリンパ肉腫 大量療法：頭頸部上皮癌，骨肉腫，気管支由来癌
		用法・用量	<u>悪性リンパ腫（バーキットリンパ腫）</u> <u>ステージ 1～2：メトトレキサートを 10～25mg/日 4～8 日間経口投与。数コースの投与後，7～10 日休薬。</u> <u>ステージ 3：他の抗がん剤と併用。数コースの投与後，7～10 日休薬。</u>
		備考	要望の用法・用量の承認なし。

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。）	<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 type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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	The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Central Nervous System Cancers Version 1.2022 ⁶⁾
		効能・効果（または効腫）	Primary CNS lymphoma（中枢神経系原発リンパ腫）

		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)	Methotrexate is the most effective agent against PCNSL. High doses of intravenous methotrexate are necessary (3.5 g/m ² or higher) to overcome the BBB and achieve therapeutic levels in the CSF. Other Recommended Regimens (Induction Therapy): High-dose methotrexate/cytarabine/thiotepa/rituximab
		ガイドラインの根拠論文	Ferreri AJM, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol. 2016;3(5):e217-27. ⁵⁾
		備考	要望書IV-160 に記載のガイドラインが更新されていたため、追記した。
	英国	ガイドライン名	要望書IV-160 への補足等なし
		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	要望書IV-160 への補足等なし
		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	要望書IV-160 への補足等なし
		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	要望書IV-160 への補足等なし
		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	
豪州		ガイドライン名	要望書IV-160 への補足等なし
		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>

下記の検索式で文献検索を行い，2022年6月1日時点で34件の文献を抽出した。このうち，要望効能・効果，用法・用量であるPCNSLに対するMATRixレジメンの有用性について検討された3報について記載する。

検索式："primary central nervous system lymphoma" OR "primary CNS lymphoma" OR PCNSL AND MATRix

<海外における臨床試験等>

MATRix レジメンの有用性を評価した無作為化試験

1) Ferreri AJM, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiopeta, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol. 2016;3(5):e217-27.⁵⁾

試験デザイン：多施設共同，オープンラベル，無作為化，第II相試験

対象患者：新たに診断されたHIV陰性PCNSL患者（18～70歳）

症例数：227例（MTX+Ara-C群：75例，MTX+Ara-C+Rix群：74例，MTX+Ara-C+Rix+チオテパ（MATRix）群：78例）

主要評価項目：CR率（mITT解析）

MTX投与量（全群共通）：3.5 g/m²（0.5 g/m²を15分，続いて3 g/m²を3時間）を1日目に静注した。これを3週間ごとに4サイクル繰り返した。

有効性の結果：MTX+Ara-C群，MTX+Ara-C+Rix群，MATRix群のCR率はそれぞれ23%（17/75例，95% CI: 14, 31），30%（21/69例，95% CI: 21, 42），49%（37/75例，95% CI: 38, 60）であった。各群間のハザード比はMTX+Ara-C群

対 MTX+Ara-C+Rix 群で 0.74 (95% CI: 0.43, 1.29, p=0.29), MTX+Ara-C 群対 MATRix 群で 0.46 (95% CI: 0.28, 0.74, p=0.0007), MTX+Ara-C+Rix 群対 MATRix 群で 0.61 (95% CI: 0.40, 0.94, p=0.020) であった。副次評価項目である全奏効率における各群間のハザード比は MTX+Ara-C 群対 MTX+Ara-C+Rix 群で 0.69 (95% CI: 0.54, 0.88, p=0.010), MTX+Ara-C 群対 MATRix 群で 0.61 (95% CI: 0.49, 0.77, p=0.00001), MTX+Ara-C+Rix 群対 MATRix 群で 0.89 (95% CI: 0.76, 1.03, p=0.053) であった。2年 PFS はそれぞれ 36%, 46%, 61%, 2年 OS はそれぞれ 42%, 56%, 69% であった。

安全性の結果：主なグレード 3~4 の有害事象は、好中球減少症 (MTX+Ara-C 群 52%, MTX+Ara-C+Rix 群 56%, MATRix 群 67%), 血小板減少症 (MTX+Ara-C 群 71%, MTX+Ara-C+Rix 群 74%, MATRix 群 83%), 貧血 (MTX+Ara-C 群 32%, MTX+Ara-C+Rix 群 36%, MATRix 群 47%), および発熱性好中球減少症または感染症 (MTX+Ara-C 群 18%, MTX+Ara-C+Rix 群 13%, MATRix 群 16%) であった。治療関連死は MTX+Ara-C 群で 7 例 (感染症 6 例, 突然死 1 例), MTX+Ara-C+Rix 群で 3 例 (感染症 2 例, 脳卒中 1 例), MATRix 群で 3 例 (脳卒中 2 例, 突然死 1 例) であった。

2) Ferreri AJM, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukemia*. 2022;36(7):1870-8.⁷⁾

1) に記載した IELSG32 試験を 7 年間フォローアップした結果が報告されている。

7年 PFS は MTX+Ara-C 群で 20% (95% CI: 3%, 48%), MTX+Ara-C+Rix 群で 29% (95% CI: 13%, 47%), MATRix 群で 52% (95% CI: 47%, 57%) であり, 各群間のハザード比は MTX+Ara-C 群対 MTX+Ara-C+Rix 群で 0.66 (95% CI: 0.43, 1.02, p=0.06), MTX+Ara-C 群対 MATRix 群で 0.41 (95% CI: 0.21, 0.61, p=0.00001), MTX+Ara-C+Rix 群対 MATRix 群で 0.63 (95% CI: 0.42, 0.92, p=0.01) であった。

7年 OS は MTX+Ara-C 群で 21% (95% CI: 4%, 47%), MTX+Ara-C+Rix 群で 37% (95% CI: 26%, 48%), MATRix 群で 56% (95% CI: 52%, 60%) であり, 各群間のハザード比は MTX+Ara-C 群対 MTX+Ara-C+Rix 群で 0.64 (95% CI: 0.41, 0.99, p=0.04), MTX+Ara-C 群対 MATRix 群で 0.42 (95% CI: 0.24, 0.64, p=0.00005), MTX+Ara-C+Rix 群対 MATRix 群で 0.66 (95% CI: 0.44, 0.98, p=0.04) であった。

後ろ向きに MATRix レジメンの有用性を評価した試験

3) Schorb E, et al. Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system - an international study of feasibility and efficacy in routine clinical practice. *Br J*

Haematol. 2020;189(5):879-87.⁸⁾

試験デザイン：後ろ向き，多施設，比較試験

対象患者：新たに診断された PCNSL 患者（28～78 歳）

症例数：156 例（IELSG32 試験の選択基準を満たす患者 110 例，IELSG32 試験の選択基準を満たさない患者 46 例）

試験の相：該当せず

主要評価項目：日常診療における MATRix プロトコルの実現可能性（治療実施率，主な毒性，幹細胞動員の成功率）

副次的評価項目：客観的奏効率（Objective Response Rate, ORR），OS，PFS

結果：全体として 62.8%（99/156 例）の患者が，計画された 4 回の MATRix サイクルすべての治療を受けた。治療中断の主な理由は，進行(Progressive Disease, PD)（n = 14），重度の感染性合併症（n = 15），および血液毒性（n = 2）であった。

すべてのサイクルで，IELSG32 試験の選択基準を満たしていない患者群は，満たしている患者群と比較して減量を受けた割合が高かった。IELSG32 試験の選択基準を満たしていない患者群のうち，4 回の MATRix サイクルすべてを全用量で投与されたのは 11%（5/46 例）のみであった。最初のサイクルでの減量の主な理由は，米国東海岸癌臨床試験グループのパフォーマンスステータス（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS）の減少，合併症および年齢であった。その後のサイクル中の減量の主な理由は，血液毒性，感染性合併症，および ECOG PS の減少であった。

第 1 サイクルでは，全体として 6%（10/156 例）の患者で最も重度の毒性〔生命を脅かす感染症のために集中治療室（ICU）への入院を必要とする〕が発現し，IELSG32 試験の選択基準を満たした患者群では 5%（5/110 例），IELSG32 試験の選択基準を満たさなかった患者群では 11%（5/46 例）であった。対照的に，サイクル 2～4 の間に ICU への入室を必要とする重度の毒性は 1 例のみであった。ICU への入院を必要としない重度の合併症（主に感染性）は，最初のサイクル後の 28%（44/156 例），第 2 サイクル後の 17%（23/136 例），第 3 サイクル後の 16%（19/117 例）で報告された。血液毒性や軽度の感染症を含むその他の副作用は，第 1 サイクルで 15%（23 例），第 2 サイクルで 14%（19 例），第 3 サイクルで 14%（16 例），第 4 サイクルで 14%（14 例）に報告された。156 例のうち 9 例が MATRix 治療中に毒性で死亡し，治療関連死亡率は 6%であった。

レスポonderに対する幹細胞動員の成功率は，94%（116/123 例）であった。副次評価項目である ORR は，全体として，79%（95% CI: 71%, 85%）であった。全体の 2 年 PFS および OS 率はそれぞれ 56%（95% CI: 48.4, 64.9%）および 64.1%（95% CI: 56.7, 72.5%）であった。IELSG32 試験の選択基準を満たした患者群における 2 年 PFS は 63.2%（95% CI: 54.5%, 73.4%），選択基準を満たさなかった患者群では 37.7%（95% CI: 25.1%, 56.6%）であり，ハザード比は 2.03（95%

CI: 1.24, 3.32) であった。IELSG32 試験の選択基準を満たした患者群における 2 年 OS は 72.2% (95% CI: 64.1%, 81.4%), 選択基準を満たさなかった患者群では 42.2% (95% CI: 28.8%, 61.9%) であり, ハザード比は 2.25 (95% CI: 1.31, 3.85) であった。

<日本における臨床試験等* >

要望書IV-160 への補足等なし

※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) Grommes C. Central Nervous System Lymphomas. Continuum (Minneapolis, Minn). 2020;26(6):1476-94. ⁹⁾

IELSG32 試験を引用し, 導入オプションの 1 つとして MATRix が挙げられている。

2) Bairey O et al. Consolidation Treatment for Primary Central Nervous System Lymphoma: Which Modality for Whom? Acta Haematol. 2021;144(4):389-402. ¹⁰⁾

IELSG32 試験を引用し, 免疫化学療法導入レジメンの選択肢として MATRix が挙げられている。

3) Calimeri T et al. How we treat primary central nervous system lymphoma. ESMO Open. 2021;6(4):100213. ¹¹⁾

IELSG32 試験の結果に基づき, 重度の併存疾患のない 70 歳以下の患者では, MATRix レジメンによる 4 サイクルの多剤化学療法とそれに続く自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem-Cell Transplant, HDC / ASCT) が, 好ましい治療選択肢であると記載されている。また, MTX の投与量と投与スケジュールについて, 3.5 g/m² で 3 時間の注入が標準的であると記載されている。

4) Shao L et al. Recent Progress on Primary Central Nervous System Lymphoma-From Bench to Bedside. Front Oncol. 2021;11:689843. ¹²⁾

PCNSL の最近の治療選択肢として, MATRix レジメンが表に記載されている。

5) Song KW et al. Treatment of Primary CNS Lymphoma: Maximizing Clinical Benefit, Minimizing Neurotoxicity. Curr Oncol Rep. 2021;23(11):132. ¹³⁾

PCNSL に対する一般的なレジメンの 1 つとして, MATRix レジメンが記載されている。

6) Schaff LR et al. Update on Novel Therapeutics for Primary CNS Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5372. ¹⁴⁾

MTX を含む一般的な多剤化学療法レジメンとして、MATRix レジメンが記載されている。また、MTX の投与量について、CNS の適切な浸透には少なくとも 3 g/m^2 の投与量が必要であると記載されている。

7) Martinez-Calle N et al. Advances in treatment of elderly primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol*. 2022;196(3):473-87. ¹⁵⁾

IELSG32 試験および後ろ向きに MATRix レジメンの有用性を評価した Schorb らの試験⁸⁾を引用し、高齢 PCNSL の治療選択肢として、70 歳までの患者に MATRix レジメンが有用であることが記載されている。

8) Chukwueke U et al. Primary Central Nervous System Lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022;36(1):147-59. ¹⁶⁾

PCNSL の最も効果的な治療法は、他の化学療法剤と組み合わせた HD-MTX であるとし、HD-MTX は一般に、 3 g/m^2 以上の用量を最初のボラスとして投与し、その後 3 時間かけて注入し、10~21 日ごとに投与することが推奨されている。また、IELSG32 試験を引用し、MATRix レジメン群で CR および ORR が他の群と比べて優れていた点が記載されている。

9) Ramadan S et al. Advances in therapeutic strategies for primary CNS B-cell lymphomas. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(4):295-304. ¹⁷⁾

IELSG32 試験を引用し、70 歳未満の患者に対する MATRix レジメンの有用性について記載されている。

(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>

要望書IV-160 への補足等なし

<日本における教科書等>

要望書IV-160 への補足等なし

(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>

要望書IV-160 に記載の内容のうち、1) 米国 NCCN ガイドラインが改訂されたため、以下に記載する。その他のガイドラインについて要望書IV-160 への補足等なし。

1) NCCN ガイドライン Central Nervous System Cancers, Version 1.2022⁶⁾
メトトレキサートは PCNSL に対して最も効果的な薬剤であると記載されている。また、投与量について、血液脳関門 (Blood-brain barrier, BBB) を通過し脳脊髄液で治療レベルを達成するには、高用量 (3.5 g/m² 以上) の静脈内メトトレキサートが必要であると記載されている。

PCNSL の導入療法に対する「その他の推奨レジメン」として、MATRix レジメンが記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

要望書IV-160 への補足等なし

(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

なし

(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>

脳腫瘍診療ガイドライン (2019 年版) において、PCNSL の初発時寛解導入療法として、HD-MTX を含む多剤併用薬剤療法が推奨されており (カテゴリーB)、本剤は(R)-MPV-A レジメン[(Rix)-HD-MTX+Procarbazine+VCR-Ara-C], MA レジメン (HD-MTX+Ara-C), MAR レジメン等として PCNSL の標準治療として認識されている。

MATRix 群を MA 群および MAR 群と比較し実施された IELSG32 試験において、主要評価項目の CR 率は MA 群 23% (95% CI: 14, 31), MAR 群 30% (95% CI: 21, 42) および MATRix 群 49% (95% CI: 38, 60) と MATRix 群で有意な有効性が示された⁵⁾。

以上のことから、要望の効能・効果は妥当と考える。

また、要望の効能・効果「中枢神経系原発リンパ腫」は国内で承認されている効能・効果「悪性リンパ腫の中枢神経系への浸潤に対する寛解」の範囲内であると考える。

<要望用法・用量について>

NCCN のガイドライン (バージョン 1.2022) において、HD-MTX は 3.5 g/m² 以上の投与が必要とされ、要望書の本剤 3.5 g/m² の用法・用量は、国外で実施された臨床試験および後ろ向き検討において複数報告されている。

IELSG32 試験で実施された MATRix 群では、本剤 3.5 g/m² を 3 週間ごとに 4 サイクルの投与がされており、本用量は既存の R-MPV レジメンや MAR レジメン

と同量である。

要望の用法・用量は国内で承認されている用法・用量「メトトレキサートとして、通常、1週間に1回30～100 mg/kg（有効なメトトレキサート脳脊髄液濃度を得るには、1回メトトレキサートとして30 mg/kg以上の静脈内注射が必要）を約6時間で点滴静脈内注射する。その後、ロイコボリンの投与を行う。メトトレキサートの投与間隔は、1～4週間とする。」の範囲内であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

上述のとおり、本邦のガイドラインでは、PCNSLの初発時寛解導入療法として、HD-MTXを含む多剤併用薬剤療法が推奨されており、併用薬として、プロカルバジン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、チオテパ（国内販売中止）、シタラビン、カルムスチン（国内未承認）、リツキシマブ等の使用が規定されている。NCCNのガイドラインにおいても、本要望のMATRix療法は標準療法として使用されている。

IELSG32試験および国外の後ろ向き試験の報告から、本剤を含むMATRix療法は、PCNSL患者に対する有用な選択肢であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本要望の効能・効果および用法・用量は、国内で承認されている本剤の範囲内であると考えることから、現時点で追加すべき臨床試験および使用実態調査はないと考える。3群比較で実施したIELSG32試験では、227例の症例登録に53施設、4.5年の登録期間を要した⁵⁾。上述のとおり、PCNSLの年間推定症例数は約290例であり、B細胞性非ホジキンリンパ腫が確定していることや一定の全身状態が維持されている症例を考慮すると試験に参加できる症例は限られ、検証試験の実施は不可能と考える。

5. 備考

<その他>

1) 特記事項なし

6. 参考文献一覧

1) 「企業-1」 Report of Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008). Neurol Med Chir (Tokyo). 2017;57(Suppl 1):9-102.

2) 「企業-2」 国立がん研究センターがん情報サービス最新がん統計ホームページ（2022年05月11日更新）

http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html

3) 「企業-3」 日本脳腫瘍学会編集「脳腫瘍診療ガイドライン 2019年版 1 成人

脳腫瘍編 3章. 中枢神経系原発悪性リンパ腫」

<https://www.jsn-o.com/guideline3/CQ/general3.html>

4) 「企業-4」平成29年国民健康・栄養調査

https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189_00001.html

5) 「要望-2」 Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):e217-27.

6) 「企業-5」 The National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Central Nervous System Cancers Version 1.2022

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf

7) 「企業-6」 Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukemia.* 2022;36(7):1870-8.

8) 「企業-7」 Schorb E, Fox CP, Kasenda B, et al. Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system - an international study of feasibility and efficacy in routine clinical practice. *Br J Haematol.* 2020;189(5):879-87.

9) 「企業-8」 Grommes C. Central Nervous System Lymphomas. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2020;26(6):1476-94.

10) 「企業-9」 Bairey O, Shargian-Alon L, Siegal T. Consolidation Treatment for Primary Central Nervous System Lymphoma: Which Modality for Whom? *Acta Haematol.* 2021;144(4):389-402.

11) 「企業-10」 Calimeri T, Steffanoni S, Gagliardi F, et al. How we treat primary central nervous system lymphoma. *ESMO Open.* 2021;6(4):100213.

12) 「企業-11」 Shao L, Xu C, Wu H, et al. Recent Progress on Primary Central Nervous System Lymphoma-From Bench to Bedside. *Front Oncol.* 2021;11:689843.

13) 「企業-12」 Song KW, Batchelor T. Treatment of Primary CNS Lymphoma: Maximizing Clinical Benefit, Minimizing Neurotoxicity. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(11):132.

14) 「企業-13」 Schaff LR, Grommes C. Update on Novel Therapeutics for Primary CNS Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(21):5372.

15) 「企業-14」 Martinez-Calle N, Isbell LK, Cwynarski K, et al. Advances in treatment of elderly primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol.* 2022;196(3):473-87.

16) 「企業-15」 Chukwueke U, Grommes C, Nayak L. Primary Central Nervous System

Lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022;36(1):147-59.

17) 「企業-16」Ramadan S, Radice T, Ismail A, et al. Advances in therapeutic strategies for primary CNS B-cell lymphomas. *Expert Rev Hematol.* 2022;15(4):295-304.