

# IVS-30

(別添様式 1 - 2)

## 未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (3))

### 1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本脳神経外科学会 (主)・日本脳腫瘍学会 (副))</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；小児脳幹部グリオーマの会 (代表 貫井孝雄様)、NPO 法人脳腫瘍ネットワーク (理事 野村恵子様)、小児脳腫瘍の会 (代表 馬上祐子様) より支援を頂いています。)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名； )</p>	
<p>要望する品目</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ニムスチン塩酸塩</p>
	<p>関連企業名 (ある場合)</p>	<p>アルフレッサファーマ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの</p> <p><input type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの</p> <p><small>※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。</small></p> <p><input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>脳腫瘍</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>用法：convection-enhanced delivery (CED) を用いた腫瘍内局所投与 (脳内留置カテーテルからの低流量持続投与)</p> <p>用量：ニムスチン塩酸塩 0.75 mg/mL を数本のカテーテルからテント上病変 (大脳) は合計 20mL 投与、テント下病変 (脳幹・小脳) は合計 7mL 投与</p>

	<p>備 考</p>	<p>(特記事項等)</p> <p>本要望は新投与経路である脳内直接投与に関するものである。</p> <p>特に重篤である脳幹部神経膠腫を対象とした医師主導治験を実施した。医師主導治験は第Ⅱ相試験であるが、十分な結果が得られ、検証試験としての対照群をおいた無作為化試験の実施は不可であると考え、第Ⅲ相試験は実施しない。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<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 1,000 人 &lt;推定方法&gt;</p> <p>日本脳腫瘍統計によると脳幹部に発生する神経膠腫はおよそ 200 人/年の発症、脳深部(視床、基底核、視床下部)はおよそ 750 人/年とされている。</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、</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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>特に重篤な脳幹部神経膠腫(びまん性橋神経膠腫、diffuse intrinsic pontine glioma; DIPG)は3~10歳程度の小児に好発する難治性の脳腫瘍である。小児・成人ともに希少な疾患で、特に小児の発症は本邦で年間60~100名程度とされている。脳幹部にびまん性に広がる腫瘍に対しては、摘出手術の適応はない。本邦の2021年版脳腫瘍診療ガイドライン(びまん性橋膠腫(DIPG)ガイドライン)の疫学的特徴の項には以下の記載がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>放射線治療によって一時症状及び画像所見の改善が60~80%にみられるが、約6ヵ月で再発する</li> <li>腫瘍に対する化学療法の有効性は示されていない</li> </ul>	

<p>最も適切な1つにチェックする。)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ステロイドによる一時的な症状の改善は期待できる</li> <li>・診断された時点で、生存できる期間がある程度決まるので、残された時間をどのように使うのか、状態悪化時に挿管・気管切開・呼吸器装着を行うかどうか、水頭症併発時の手術など姑息的治療を行うかなど、患者や患者家族の予後不良な疾患の受け入れと、提供できる支援としては緩和医療の考えが必要</li> </ul> <p>以上より、治療早期から緩和医療の同時進行、あるいは緩和医療への移行も念頭に置きながら、姑息的治療の選択にあたっては患者や患者家族の意思を尊重しつつ慎重に判断することが望まれている。脳幹部神経膠腫は、成人に比べ小児の予後は悪く、全生存期間中央値が1年に満たない難治疾患である。1年生存割合は40%程度、2年生存は稀であり、この治療成績は過去50年間伸びていないことから、生命に重大な影響がある致死的な疾患と考える。</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 checked="" type="checkbox"/> イ 国内外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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>脳幹部へびまん性に広がる腫瘍に対して、摘出手術の適応はない。成人の悪性神経膠腫に対して有効性が示されているテモゾロミド化学療法も、小児への有効性は示されていない。放射線治療が唯一有効とされる治療であるが、一時的な症状緩和を多くの症例で得るものの、ほぼ必ず再発（再増大）し、死の転帰を辿る。これまでに様々な治療が考案されてきたが、有効性を示すことができず、新規治療法の開発が急務となっている。</p>
<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>	<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. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相 の医師主導 治験の実施 状況	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input checked="" type="checkbox"/> 終了 〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	jRCT2021190003
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	脳幹部神経膠腫
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	用法：convection-enhanced delivery (CED) を用いた腫瘍内局所投与⇒脳内病変部に留置したカテーテルからの薬剤の定流量持続投与 用量：ニムスチン塩酸塩 (ACNU) 0.75 mg/mL の濃度で 7 mL の投与 (±0.3 mL は許容) (計 5.25 ±0.225 mg) 投与速度： ・カテーテルが 1 本の場合 投与開始時は 0.1 mL/hr で開始、Day 2 の任意の時間に 0.2 mL/hr へ上昇させて投与する。また、0.2 mL/hr に上げた 1 時間後からは 0.3 mL/hr での投与も許容する。 ・カテーテルが 2 本の場合 投与開始時はカテーテル 1 本につき 0.1 mL/hr で開始、投与終了までそれぞれ 0.1 mL/hr のまま投与を継続する。
中間解析又は最終解析結果の概要	小児症例 20 名、成人症例 7 名に対して実施した (登録された小児症例 1 例は治療前に中止)。年齢は小児で 4 歳から 17 歳 (中央値：8.5 歳)、成人は	

		<p>23 歳から 58 歳（中央値：40 歳）であった。</p> <p>有効性に関する結果：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目である小児初発脳幹部神経膠腫の 1 年生存率は 55.0%（95%信頼区間: 31.3～73.5）であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した閾値の 30%を上回ったため、本治療の有効性が確認された。なお放射線治療開始日を起算とする 1 年生存率は 60%（12 名生存、8 名死亡）であった。</li> <li>・副次評価項目である小児初発脳幹部神経膠腫の全生存期間中央値は、治験治療開始日を起算として 386 日（95%信頼区間: 261.0～466.0）、放射線治療開始日を起算として 454 日（15 ヶ月）であった。また小児初発脳幹部神経膠腫の RANO 基準に従った腫瘍縮小効果の頻度分布及び奏効（CR+PR）割合は、40.0%（95%信頼区間：19.1～63.9）と推定された。</li> <li>・探索的評価項目である成人初発脳幹部神経膠腫の 1 年生存率（治験治療開始日を起算日）は 66.7%（95%信頼区間：5.4～94.5%、P=0.0890）、成人初発脳幹部神経膠腫の全生存期間（治験治療開始日を起算日）の中央値は 490.0 日（95%信頼区間：146.0～not reached）、成人脳幹部神経膠腫の RANO 基準に従った腫瘍縮小効果の頻度分布及び奏効（CR+PR）割合は 14.3%（95%信頼区間：0.4～57.9）と推定された。</li> </ul> <p>安全性に関する結果：</p> <p>安全性解析対象集団 28 名のうち、27/28 名（96.4%）の被験者に有害事象が発現した。そのうち、小児では 21/21 名（100.0%）、成人では 6/7 名（85.7%）で有害事象が発現した。</p> <p>発現頻度が高い有害事象は、リンパ球数減少 12 名（小児 10 名、成人 2 名）、便秘 10 名（小児 7 名、成人 3 名）、発熱 5 名（小児 4 名、成人 1 名）であったが、すべて治験薬及び治験機器との因果関係は否定されている。最も発現頻度が高い有害事象</p>
--	--	---

		<p>は、「リンパ球数減少」が小児で 47.6% (10/21 名)、成人で 28.6% (2/7 名) であり、小児のほうがやや発現率が高かった。続いて発現頻度が高かった有害事象は、「便秘」が小児で 33.3% (7/21 名)、成人で 42.9% (3/7 名)、「発熱」が小児で 19.0% (4/21 名)、成人で 14.3% (1/7 名) であった。</p> <p>重篤な有害事象は 17.9%(5/28 名)に発現した(小児 4 名、成人 1 名)。認められた重篤な有害事象はカテーテル操作による頭蓋内出血、脳幹部腫瘍内出血、創部感染、非細菌性感染症、脳卒中、肺炎であった。そのうち、肺炎のみが成人に発現し、その他は小児に発現した。全ての事象において治験薬との因果関係は否定された。</p>											
	備考	<p>本医師主導治験は、第Ⅱ相として実施された試験である。ただし、本疾患のような極めて希少な疾患に対して第Ⅲ相試験は実施自体が不可能であり、第Ⅲ相試験に相当するものとする。</p>											
<p>優れた試験成績が論文等で公表されているもの</p>	<p>〔論文等における試験成績の概要〕                  ※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="630 1272 1331 1317">                     要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線                 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 1317 624 1451">根拠とする論文等の名称</td> <td data-bbox="624 1317 1331 1451">                     A Multicenter Phase II Trial of Nimustine Hydrochloride Administered via Convection-Enhanced Delivery in Children With DIPG                 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 1451 624 1541">臨床試験登録 ID</td> <td data-bbox="624 1451 1331 1541">                     jRCT2021190003                 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 1541 624 1720">                     効能・効果                      (または効能・効果に関連する事項)                 </td> <td data-bbox="624 1541 1331 1720">                     脳幹部神経膠腫                 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 1720 624 1989">                     用法・用量                      (または用法・用量に関連する事項)                 </td> <td data-bbox="624 1720 1331 1989">                     用法：convection-enhanced delivery (CED) を用いた腫瘍内局所投与⇒脳内病変部に留置したカテーテルからの薬剤の定流量持続投与                      用量：ニムスチン塩酸塩 (ACNU) 0.75 mg/mL の濃度で 7 mL の投与 (±0.3 mL は許容) (計 5.25 ±0.225 mg)                 </td> </tr> </table>	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線		根拠とする論文等の名称	A Multicenter Phase II Trial of Nimustine Hydrochloride Administered via Convection-Enhanced Delivery in Children With DIPG	臨床試験登録 ID	jRCT2021190003	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	脳幹部神経膠腫	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	用法：convection-enhanced delivery (CED) を用いた腫瘍内局所投与⇒脳内病変部に留置したカテーテルからの薬剤の定流量持続投与 用量：ニムスチン塩酸塩 (ACNU) 0.75 mg/mL の濃度で 7 mL の投与 (±0.3 mL は許容) (計 5.25 ±0.225 mg)	
要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線													
根拠とする論文等の名称	A Multicenter Phase II Trial of Nimustine Hydrochloride Administered via Convection-Enhanced Delivery in Children With DIPG												
臨床試験登録 ID	jRCT2021190003												
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	脳幹部神経膠腫												
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	用法：convection-enhanced delivery (CED) を用いた腫瘍内局所投与⇒脳内病変部に留置したカテーテルからの薬剤の定流量持続投与 用量：ニムスチン塩酸塩 (ACNU) 0.75 mg/mL の濃度で 7 mL の投与 (±0.3 mL は許容) (計 5.25 ±0.225 mg)												

		<p>投与速度：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・カテーテルが1本の場合</li> </ul> <p>投与開始時は0.1 mL/hrで開始、Day2の任意の時間に0.2 mL/hrへ上昇させて投与する。また、0.2 mL/hrに上げた時間後からは0.3 mL/hrでの投与も許容する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・カテーテルが2本の場合</li> </ul> <p>投与開始時はカテーテル1本につき0.1 mL/hrで開始、投与終了までそれぞれ0.1 mL/hrのまま投与を継続する。</p>	
	<p>試験成績の概要</p>	<p>有効性評価結果においては、主要評価項目である小児初発脳幹部神経膠腫の1年生存割合は55.0% (95%信頼区間：31.3-73.5%、<math>p = 0.0123</math>) となり、95%信頼区間の下限値が閾値30%を上回ったため、本試験の治療の有効性が確認できた。またヒストリカルコントロールのデータでは1年生存割合40%前後とされていることから、比較すると1年生存割合で良好な傾向が認められている。本試験は単群試験ではあるが、以上の点を考慮すると有効性を評価することは可能で、臨床的に意義のある結果と考え、本治療は有用であると結論付けた。</p> <p>副次評価項目としての小児初発脳幹部神経膠腫の治療開始日からの全生存期間(中央値)は386.0日(95%信頼区間：261.0-466.0)であったが、ヒストリカルデータと比較が可能な放射線治療開始日からとすると全生存期間(中央値)は15か月であった。これもヒストリカルデータ(*)に比して明らかに良い成績であった。</p>	
	<p>特に優れた試験成績と判断した理由</p>	<p>脳幹部に発生する脳幹部神経膠腫(びまん性橋神経膠腫、diffuse intrinsic pontine glioma; DIPG)は小児に好発する難治性の脳腫瘍であり、その多くが1年以内に死の転帰をたどる(1年生存率40%、2年生存はほぼ無し)。脳幹部神経膠腫はその部位的特徴より手術摘出が困難であり、テント上悪性神経膠腫に対しては標準治療として用いられるテモゾロミド(Temozolomide; TMZ)化学療法の効果も認</p>	

		<p>められていない。従って、現在でも放射線治療のみが有効な治療法と考えられているにすぎず、世界的にも過去 50 年治療成績の向上が得られていない疾患である。2 群比較試験が不可能とされる本疾患（世界的にランダム化比較試験は皆無）において、ヒストリカルコントロールのデータとの比較ではあるが、優越性を示した本試験の意義は大きく、本疾患と診断される小児（多くは 3～10 歳の小児例）に対して革新的な治療法となる可能性があると判断した。</p>	
	<p>希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由（該当する場合に記載する。）</p>	<p>脳幹部神経膠腫は、主に 3～10 歳の小児に好発する、上述のような極めて難治性の疾患であるが、その発症率は年間本邦でも 100 例に満たない。成人例も含め、脳幹以外の脳深部（視床、基底核、視床下部）病変を対象に含めても日本脳腫瘍統計からおおよそ 750 人/年と推定される。文字通りの希少疾患であり、その脳幹部神経膠腫に対する治療薬として、本薬剤は希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する。</p>	
	<p>備考</p>		

先進医療 B での実績	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中	
	〔先進医療 B の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	実績の概要 (結果が得られている場合)	
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>

PubMed において以下の検索式により検索（検索日: 2023 年 2 月 20 日）したところ、7 報の文献が得られた。

検索式: ("nimustine"[MeSH Terms] OR "nimustine"[All Fields]) AND ("hydrochlorid"[All Fields] OR "hydrochloride"[All Fields] OR "hydrochlorides"[All Fields]) AND ("convection-enhanced"[All Fields] AND ("deliveries"[All Fields] OR "delivery, obstetric"[MeSH Terms] OR ("delivery"[All Fields] AND "obstetric"[All Fields]) OR "obstetric delivery"[All Fields] OR "delivery"[All Fields])) AND ("glioma"[MeSH Terms] OR "glioma"[All Fields] OR "gliomas"[All Fields] OR "glioma s"[All Fields])

また、医学中央雑誌 Web において以下の検索式により検索（検索日: 2023 年 2 月 20 日）したところ、2 報の文献が得られた。

検索式: ((Nimustine/TH or ニムスチン/AL) and (CED/AL) and (悪性神経膠腫/AL))

以上の検索で、無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献はなかった。  
 要望内容に係る本邦での臨床試験成績は（3）に示す。

<海外における臨床試験等>

なし

<日本における臨床試験等\*>

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

ニムスチン塩酸塩(ACNU)の有効性および安全性等の試験成績に関する総説やメタ・アナリシス等公表文献として報告されているものはないが、びまん性橋髄腫（diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG）関連の放射線、薬物治療効果に関する総説は以下の通りである。

1) Vanan MI, and Eisenstat DD. DIPG in Children – What Can Learn from the Past? Front Oncol. 5:237, 2015

Table 小児脳幹部神経髄腫患者を対象とした臨床試験概要（放射線治療中心）

筆頭著者 (年)	対象疾患	年齢 (診断時)	症 例 数	照射 線量 (Gy)	1年 OS率	その他の アウトカム
Packer et al. (1987)	初発脳幹 グリオーマ	1.5～15歳	16	64.8	48%	PFS: 7ヵ月 OS: 11ヵ月
Freeman et al. (1988)	脳幹部腫瘍	3～21歳	34	66	48%	PFS: 6.5ヵ月 OS: 11ヵ月
Freeman et al. (1991)	脳幹 グリオーマ	3～20歳	57	70.2	39.6%	PFS: 6ヵ月 OS: 10ヵ月 2年OS率: 23%
Packer et al. (1993)	DIPG、 脳幹 グリーマ	2～10歳	53	72	38%	PFS: 5.5ヵ月 2年OS率: 14% 3年OS率: 8%
Freeman CR et al. (1993)	脳幹部 腫瘍	3～15歳	39	75.6	39%	PFS: 7ヵ月 OS: 10ヵ月 2年OS率: 7%
Packer et al. (1994)	脳幹 グリオーマ	6.8歳 (中央値)	66	78	35%	PFS: 8ヵ月 2年OS率: 22% 3年OS率: 11%
Packer et al. (1996)	脳幹 グリオーマ	2～17歳	32	72	—	PFS: 5ヵ月 OS: 9ヵ月
Lewis et al. (1997)	DIPG	3～16歳	28	50.4	32%	OS: 37週間 2年OS率: 11%

Janssens et al. (2009)	初発 DIPG	3~13 歳	9	39	-	PFS : 4.9 ヲ月 OS : 8.6 ヲ月
Negretti et al. (2011)	DIPG	2.9~12.5 歳	22	45	-	PFS : 5.7 ヲ月 OS : 7.6 ヲ月

Table 小児脳幹部神経膠腫患者を対象とした臨床試験概要 (化学療法+放射線治療)

筆頭著者 (年ら)	対象疾患	年齢 (診断時)	症 例 数	化学 療法	1年 OS率	その他の アウトカム
Kretschmar et al. (1993)	脳幹部腫瘍	3~19 歳	32	CDDP、CPM	30%	OS : 9 ヲ月
Dunkel et al. (1998)	初発 DIPG	3.5~14.9 歳	6	BTE	-	OS : 11.4 ヲ月
Jakacki et al. (1999)	初発の高悪性度神経膠腫又はDIPG	3.2~22.7 歳	12	PCV	-	PFS : 5 ヲ月 OS : 11 ヲ月
Doz et al. (2002)	悪性脳幹部腫瘍	3~15 歳	38	Car	-	9 ヲ月 OS : 65.8% 11 ヲ月 OS : 47.4%
Grundy et al. (2010)	DIPG	0.68~3.01 歳	7	VCR、Car、MTX、CPM、CDDP	-	PFS : 0.21 年 OS : 0.30 年
Frappaz et al. (2008)	DIPG	9.2 歳 (中央値)	23	MTX、Tamox、BCNU、CDDP	-	OS : 17 ヲ月
Massimino et al. (2008)	悪性神経膠腫	3~15 歳	10	CDDP、VCR、Te、CCNU	70%	PFS : 10 ヲ月 OS : 13 ヲ月 2年 OS率 : 10%
Wolff et al. (2011)	高悪性度神経膠腫又はDIPG	10.8 歳	30	MTX	43%	6 ヲ月 OS率 : 77% 2年 OS率 : 20% 3年 OS率 : 17% 4年 OS率 : 13%
Wakabayashi et al. (1992)	脳幹グリオーマ	0.5~14 歳	16	IFN-β、ACNU	-	OS : 15.7 ヲ月
Bouffet et al. (1997)	高悪性度神経膠腫	1.5~16 歳	8	BCNU	-	OS : 4 ヲ月

Walter et al. (1998)	DIPG	4.2~12.8 歳	9	Car、Etop	44%	PFS : 32 週間 OS : 44 週間 2 年 OS 率 : 11%
Allen et al. (1999)	脳幹部腫瘍	3.6~15.4 歳	34	Car	-	PFS : 8 カ月 OS : 12 カ月
Mandell LR et al. (1999)	脳幹部腫瘍	40~266 カ月 37~212 カ月	66 64	CDDP	30.9% 27.0%	PFS : 6 カ月、 5 カ月 OS : 8 カ月、 8.5 カ月
Bouffet et al (2000)	初発 DIPG	3~17 歳	36	Bu、Te	-	OS : 10 カ月
Wolff et al. (2002)	初発橋腫瘍	3~15 歳	20	TRO、Etop	40%	PFS : 5.9 カ月 OS : 8 カ月 2 年 OS 率 : 15% 3 年 OS 率 : 5%
Marcus et al. (2003)	DIPG	4~26 歳	18	エタニダゾール	-	OS : 8.5 カ月
Sanghavi et al. (2003)	脳幹グリオーマ	1 歳未満~14 歳	16	トポテカソン	53%	OS : 15 カ月
Bernier-Chastagnier et al. (2005)	初発悪性脳幹部腫瘍	3~16.8 歳	32	トポテカソン	25.5%	9 カ月 OS : 34.4% OS : 8.3 カ月
Packer et al. (2005)	初発 DIPG	3~12 歳	13	Car、RMP-7	-	OS : 329 日
Greenberg et al. (2005)	初発 DIPG	4.4~16.9 歳	7	Etop、VCR、CSA	-	OS : 11 カ月
Wolff et al. (2006)	初発の高悪性度神経膠腫及び DIPG	3~16 歳	40 (DIPG: 19)	CDDP、Etop、Ifos、IFN- $\gamma$ 、CPM	-	OS : 1.0 年 2 年 OS 率 : 18.34% (DIPG OS : 0.8 年)
Warren et al. (2006)	脳幹グリオーマ	2~21 歳	12	Car、RMP-7	-	PFS : 84 日
Turner et al. (2007)	初発の脳幹部腫瘍及び膠芽腫	2~14 歳	13	サリドマイド	-	PFS : 5 カ月 OS : 9 カ月
Korones et al. (2008)	初発 DIPG	3~14 歳	30	VCR、Etop	27%	OS : 9 カ月 2 年 OS 率 : 3%
Massimino et al. (2008)	悪性神経膠腫	3~15 歳	21	Ara-C、Ifos、CDDP、Etop	45%	PFS : 7 カ月 OS : 12 カ月 2 年 OS 率 : 18%
Massimino et al. (2008)	悪性神経膠腫	3~15 歳	17	CDDP、Etop	29%	PFS : 5 カ月 OS : 9 カ月 2 年 OS 率 : 12%

Massimino et al. (2008)	悪性神経膠腫	3~15 歳	14	VNB	43%	PFS : 7 ヶ月 OS : 9 ヶ月 2 年 OS 率 : 21%
Michalski et al. (2009)	初発 DIPG	1.83~16.2 歳	31	Tamox	16.1%	OS : 6.32 ヶ月
Wolff et al. (2010)	橋腫瘍	3.22~17.93 歳	37	CDDP、Etop、VCR	-	OS : 1.13 年

CDDP : シスプラチン、CPM : シクロホスファミド、BTE : カルムスチン / チオテパ / エトボシド、ABMR : autologous bone marrow rescue、PCV : プロカルバジン / ロムスチン / ビンクリスチン、Car : カルボプラチン、VCR : ビンクリスチン、MTX : メトトレキサート、Tamox : タモキシフェン、BCUN : カルムスチン、Te : チオテパ、CCNU : ロムスチン、IFN-β : インターフェロンベータ、AUCN : ニムスチン、Etop : エトボシド、Bu : プスルファン、TRO : トロホスファミド、CSA : シクロスポリン A、Ifso : イフォスファミド、Tamox : タモキシフェン、VNB : ビノレルビン

Table 小児脳幹部神経膠腫患者を対象とした臨床試験概要 (テモゾロミドを中心とした治療)

筆頭著者 (年)	対象疾患	年齢 (診断時)	症例数	化学療法	1 年 OS 率	その他のアウトカム
Broniscer et al. (2005)	初発 DIPG	3.1~15.2 歳	33	イリノテカン、TMZ	48%	PFS : 8.8 ヶ月 OS : 12 ヶ月
Sirachainan et al. (2008)	初発 DIPG	2.8~9.1 歳	12	TMZ、cis-RA	58%	PFS : 10.2 ヶ月 OS : 13.5 ヶ月
Jalali et al. (2010)	DIPG	3~18 歳	20	TMZ	-	PFS : 6.9 ヶ月 OS : 9.15 ヶ月
Chiang et al. (2010)	初発 DIPG	4.5~13.4 歳	18	TMZ	51%	PFS : 7 ヶ月 OS : 12.3 ヶ月
Kim et al. (2010)	DIPG	3~16 歳	12	TMZ、サリドマイド	58.3%	PFS : 7.2 ヶ月 OS : 12.7 ヶ月 2 年 OS 率 : 25%
Sharp et al. (2010)	初発 DIPG	2.4~12.3 歳	15	TMZ	20%	OS : 9.8 ヶ月 6 ヶ月 OS 率 : 80%
Cohen et al. (2011)	初発 DIPG	3.3~16.2 歳	58	TMZ	40%	PFS : 6.1 ヶ月 OS : 9.6 ヶ月
Chassot et al. (2012)	初発 DIPG	4~16 歳	21	TMZ	50%	PFS : 7.5 ヶ月 OS : 11.7 ヶ月
Kebudi et al. (2012)	DIPG	0.5~16 歳	12	-	41.7%	OS : 12 ヶ月
Kebudi et al. (2012)	DIPG	0.5~16 歳	21	TMZ	55.3%	OS : 12 ヶ月
Kebudi et al. (2012)	DIPG	0.5~16 歳	17	TMZ、CCNU、VCR	47.5%	OS : 15 ヶ月

Bailey et al. (2013)	初発 DIPG	2~20 歳	43	TMZ	35%	9 ヶ月 OS 率： 56% 2 年 OS 率：17% OS：9.5 ヶ月
Zaky et al. (2013)	初発 DIPG	3.5~10.6 歳	6	イリノテ カン、 TMZ、ベバ シズマブ	-	OS：14.67 ヶ月
Muller et al. (2014)	高悪性度 神経膠腫 又は DIPG	4.6~13.2 歳	6	TMZ	-	PFS：4.0 ヶ月 OS：7.6 ヶ月
Rizzo et al. (2015)	初発 DIPG	3~14 歳	15	TMZ	60%	PFS：7.15 ヶ月 OS：15.6 ヶ月

TMZ：テモゾロミド、cis-RA：シスレチノイン酸

脳幹部に発生する脳幹部神経膠腫(びまん性橋神経膠腫、diffuse intrinsic pontine glioma; DIPG)は小児に好発する難治性の脳腫瘍であり、その多くが1年以内に死の転帰をたどり、2年生存はほぼないとされる疾患である。脳幹部神経膠腫はその部位的特徴より手術摘出が困難であり、テント上悪性神経膠腫に対しては標準治療として用いられるテモゾロミド(Temozolomide; TMZ)化学療法の効果も認められていない。従って、現在でも放射線治療のみが有効な治療法と考えられているにすぎない。放射線が使用されるようになって以降、過去30-40年近く治療成績の進歩がないとされる疾患であり、上記総説にもそれが反映されている。

### (3) 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) Saito R, Kanamori M, Sonoda Y, Yamashita Y, Nagamatsu K, Murata T, Mugikura S, Kumabe T, Wembacher-Schröder E, Thomson R, Tominaga T. Phase I trial of convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride (ACNU) for brainstem recurrent glioma. *Neurooncol Adv.* 2(1):vdaa033, 2020. doi: 10.1093/oaajnl/vdaa033.

脳幹部に首座をおく悪性グリオーマは、治療法が放射線治療しかなく、非常に予後が厳しい疾患として知られる。再発時には特に有効な治療はないとされ、患者は死を待つしかないのが現状である。本研究では、再発性脳幹グリオーマ患者に対するニムスチン塩酸塩(ACNU)の最大耐容濃度を決定するためのACNUのCED投与による第I相試験を報告した。2011年2月から2016年4月までに、びまん性内在性橋グリオーマ(DIPG)患者および脳幹部に再発した悪性グリオーマ患者を含む再発性脳幹グリオーマを患っている3歳から81歳の16名を登録した。

用量/濃度漸増試験には、ACNU/CEDの安全性と忍容性を判断するための3つの用量/濃度グループ(0.25、0.5、および0.75 mg/mL、すべて7mL)を設定した。MRI造影剤(Gd-DOTA)を注入液に混合し、薬物分布のリアルタイムモニタリングを実施した。ACNUのCEDに、経口または静脈内テモゾロミド化学療法を組み合わせ投与した。ACNU/CEDは、再発性脳幹グリオーマという厳しい疾患に対して特に0.75mg/mLの濃度において画像上の有効性を認め、全生存期間の延長が示唆された。薬物関連毒性は最小限であり、次相へ向けた推奨用量は0.75 mg/mLと決定した。全身性テモゾロミドと組み合わせた薬物分布のリアルタイムモニタリング下のACNUの脳内CED投与は、再発性脳幹グリオーマ患者に対し、許容される治療であることが示された。さらに有効性が認められたことから、この非常に予後が厳しい本疾患に対する新たな治療となり得る可能性を示した。

2) Saito R, Sonoda Y, Kumabe T, Nagamatsu K, Watanabe M, Tominaga T. Regression of recurrent glioblastoma infiltrating the brainstem after convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride. *J Neurosurg Pediatr.* 7(5):522-6, 2011. doi: 10.3171/2011.2.PEDS10407.

ニムスチン塩酸塩(ACNU)のCED投与後に治療効果を確認し得た脳幹に再発した膠芽腫1名に関する報告。急性リンパ性白血病の中樞神経系再発に対する頭蓋照射の病歴を有する13歳男児。右小脳に発生した膠芽腫に対して切除と化学療法および放射線療法により、寛解となっていた。しかし、8ヶ月後に脳幹領域に再発が認められた。この再発性病変には有効な治療法がなかったため、ACNUのCED投与を行うこととなった。脳幹病変への注入用カテーテルを定位的に挿入して、ACNUのCED投与をリアルタイムモニタリング下を実施した。複視など治療前に認められた症状が、治療後に軽快し、MRI画像上も腫瘍の明らかな縮小を認めた。症状改善に伴い、患児は復学することができた。

3) 齋藤竜太、金森政之、峰晴陽平、荒川芳輝、千葉謙太郎、藍原康雄、柴原一陽、隈部俊宏、松田憲一郎、園田順彦、高橋史朗、富永悌二. びまん性内在性橋神経膠腫に対するACNU局所投与による多施設共同第II相医師主導治験 第40回日本脳腫瘍学会 p137.2022

再発脳幹グリオーマに対する試験の良好な成績を受けて、初発脳幹グリオーマ症例に対する第II相、単群、多施設、前向き、医師主導治験を実施した。対象患者は3~21歳で、初発びまん性内在性橋グリオーマ(DIPG)と診断され、研究登録時に少なくともカルノフスキーパフォーマンススコア(KPS)50以上の症例とした。登録の4週間前から5週間以内に標準的な外照射療法を完了し、20名の小児症例を主たる解析に用い、成人10名を探索的に評価した。主要評価項目は試験登

録からの1年生存割合とし、またヒストリカルコントロールデータ\*を参考に閾値を30%と設定した。治験薬は、前相試験で確立した0.75mg/mLの濃度で7mLをCEDにて、外科的・定位的に脳幹部腫瘍に挿入した1～2本のカニューレを通して腫瘍内に注入した。主要評価項目の分析は、プロトコルごとの集団(全量の治療を受けた患者)で行われ、この試験で登録された全ての患者を安全性分析に用いた。

結果として、2018年4月から2020年3月まで、21名の小児症例が試験に登録され、そのうち20名が主要評価項目について評価可能であった。カテーテル挿入手術による脳内出血のため、1名で治験薬の投与を断念した。この患者を除いた20名の患者がCED投与を受けた。テモゾロミド化学療法は15名に行われた。

有効性に関して、標準的な放射線療法の開始からの無増悪生存期間は8.0ヶ月、全生存期間は15ヶ月であった。主要評価項目の試験登録からの1年生存割合は55.0% (95%信頼区間: 31.3-73.5%、 $p = 0.0123$ )、標準的な放射線療法の開始日からの1年生存割合は65.0%であった。主要評価項目の1年生存割合の95%信頼区間下限値が閾値30%を上回ったため、本試験の治療の有効性を確認した。またヒストリカルコントロールでは1年生存割合40%前後とされていることから比較すると、1年生存割合で良好な傾向が認められている。本試験は単群試験ではあるが、以上の点を考慮すると有効性を評価することは可能で、臨床的に意義のある結果と考え、本治療は有用であると結論付けた。

安全性に関しては前述(2. 要望内容に係るエビデンスの状況)の通りである。

本疾患は、非常に均一な極めて予後が厳しい疾患として知られ、過去30年以上にわたり治療効果の改善が認められない疾患である。その中で国内外データに比しても良好な成績であり、新規治療として有望と考えられる。

\*ヒストリカルコントロールデータに関して

1) 国際DIPGレジストリ[Cooney T, Lane A, Bartels U, et al. Contemporary survival endpoints: an International Diffuse Intrinsic Pontine Glioma Registry study. *Neuro Oncol* 19(9): 1279-1280, 2017.]

2017年に2004年1月から2014年1月まで放射線中央診断を受けた372症例を対象とした国際DIPGレジストリのデータが報告されている。診断時年齢(中央値(最小～最大))は6.3(4.6～9.1)歳、55%が女性で、白人42.7%、アフリカ系9.9%、アジア系2.4%であった。生存期間(中央値)は11.2ヶ月であり、年齢、性別、人種による差異は認めなかった。1年生存割合は45.3%、無増悪生存期間(中央値)は7.0ヶ月であった。増悪から死亡までの期間(中央値)は2.3ヶ月とのデータであった。

2) 本邦DIPGレジストリ[隈部 俊宏, 柳澤 隆昭, 西川 亮, 原 純一, 岡田 恵子,

瀧本 哲也, JCCG (日本小児がん研究グループ) 脳腫瘍委員会. 日本におけるびまん性橋膠腫 (diffuse intrinsic pontine glioma: DIPG) の治療実態とその成績: JCCG (日本小児がん研究グループ) /AMED (日本医療研究開発機構研究委託費) 原班 (小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発) による稀少小児脳腫瘍の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究結果. 2022 年 47 巻 3 号 p. 279-296]

本邦のレジストリデータは、AMED 原班/JCCG による稀少小児脳腫瘍の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究による本邦 27 施設から後方視的に登録された 2009 年 1 月から 2014 年 11 月までの 99 症例のまとめがある。99 症例中男性 47 例 (47%)、女性 52 例 (53%)、診断時年齢 (中央値 (最小～最大)) が 6 (2～15) 歳のデータとなっており、内 99% が放射線治療を受けており、74 例がテモゾロミド化学療法を併用されていた。全体、全病期を通じて 83 例 (84%) が何らかの化学療法を受けていたが、うち 74 例がテモゾロミド併用化学放射線治療となっていた。結果として全体 99 例の 1 年生存割合は 40.6%、生存期間 (中央値) は 11 ヶ月であった。

#### (4) 上記の (1) から (3) 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 >

ACNU は脳腫瘍に対しての静脈内又は動脈内投与での保険適応があり、現在日本における悪性神経膠腫に対する化学療法において欠かせない役割を担う薬剤となっている。悪性神経膠腫の薬物治療において、治療薬剤の全身投与を行った場合、治療薬剤の血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) を介した脳への移行性の問題がある。たとえ治療薬剤の BBB の透過性が得られたとしても、悪性神経膠腫に効果的な薬剤濃度を確保するためには、薬剤による全身毒性の問題があり、薬剤投与量が制限され、治療効果も限定的である。近年、この障壁を乗り越える drug delivery system として考案された convection-enhanced delivery (CED) が注目され臨床応用が諸外国で開始されている。CED は拡散を利用した従来の脳内局所投与とは異なり、薬剤を標的部位に持続投与し、陽圧をかけ、脳構造に機械的な損傷を加えることなく、脳組織間隙に広範囲で高濃度の薬剤分布が得られる新規薬剤投与方法である。薬剤の脳内分布は注入量と注入速度によりある程度制御可能で、薬剤による全身合併症はほぼ無視できるレベルにとどまる (薬剤量が少量なため全身毒性もほぼ無視できる) とされている。これまでの臨床研究および第 II 相医師主導治験において、対象疾患である脳幹部神経膠腫に対して一定の有効性および安全性の効果が確認でき、疾患重篤性及び標準治療が存在しない状況を考慮すると本要望は妥当であると考えられる。

#### <要望用法・用量について>

前述のとおり悪性神経膠腫の薬物治療において、BBB を介した脳への移行性の問題、悪性神経膠腫に効果的な薬剤濃度の確保、薬剤による全身毒性の問題から CED は薬剤を標的部位に持続投与し、陽圧をかけて脳構造に機械的な損傷を加えることなく、脳組織間隙へ広範に高濃度の薬剤を分布させる新規薬剤投与方法となっている。薬剤の脳内分布は注入量と注入速度によってある程度制御可能で、薬剤による全身合併症はほぼ無視できるレベルに留まるとされている。また脳容積は3歳以上の小児と成人に大きな差がないことから、本脳内局所投薬において、小児と成人の投与量の差は設定されていない。以上から本要望の用法・用量は妥当であると考えられる。

#### <臨床的位置づけについて>

びまん性内在性橋神経膠腫（DIPG）をはじめとする脳深部悪性神経膠腫は、十分な手術摘出が不可能な場合が多く、放射線治療やテモゾロミド化学療法などにより治療されるものの、予後不良である。特に再発例は、有効な治療手段もなく、予後は極めて不良となる。本治療はそれらの予後が厳しい疾患に対して、治療効果をもたらす治療として重要な役割を果たすとともに、血液脳関門の存在により薬剤治療が困難な脳内病変に対する新規治療薬送達手段として発展するものとなる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 否：実施すべき試験はないと考えている。

ただし、必要であれば全例調査等は可能。日本小児がん研究グループ（JCCG）が中心となり、びまん性内在性橋神経膠腫（DIPG）を対象としたレジストリ構築、緩和ケアの実態解明を目的として国内の基幹施設を含む多施設共同前方視的観察研究の実施を計画しており現在進めている。上記レジストリデータをヒストリカルコントロールとしてびまん性内在性橋神経膠腫に対する ACNU 局所投与による多施設共同第Ⅱ相医師主導治験と比較し統計解析等における結果をもって薬事承認申請を行う事が可能であると考えている。

#### 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) Magimairajan Issai Vanan and David D. Eisenstat. DIPG in children – what can we learn from the past? *Frontiers in Oncology*, 21:5:237, 2015.
- 2) Toshihiko Wakabayashi, Jun Yoshida, Masaaki Mizuno, Yasukazu Kajita. Intratumoral microinfusion of nimustine (ACNU) for recurrent glioma. *Brain Tumor Pathol*, 18:23-28, 2001.
- 3) Shin-ichiro Sugiyama, Yoji Yamashita, Toshio Kikuchi, Ryuta Saito, Toshihiro Kumabe, Teiji Tominaga. Safety and efficacy of convection-enhanced delivery of ACNU, a hydrophilic nitrosourea, in intracranial brain tumor models. *J Neurooncol*, 82:41–47, 2007.
- 4) 福田 寛, 瀧 靖之. ヒト脳の正常発達・加齢に伴う脳形態および全脳ネットワーク構造の変化—健常日本人脳MRI データベースを用いた画像医学的研究. *東北薬科大学研究誌*, 60, 13-23, 2013.
- 5) Kenneth J. Cohen, Richard L. Heideman, Tianni Zhou, Emiko J. Holmes, Robert S. Lavey, Eric Bouffet, and Ian F. Pollack. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children’s Oncology Group. *Neuro-Oncology*, 13(4):410–416, 2011.
- 6) 杉山 憲嗣, 難波 宏樹, 野崎 孝雄, 伊藤 たえ. DBS の実際—リスクとベネフィット. *日本生物学的精神医学会誌*, 24 卷 1 号, 2013.
- 7) Sanjay Dhawan, Yuyu He1, Jiri Bartek Jr, Ali A. Alattar, Clark C. Chen. Comparison of Frame-Based Versus Frameless Intracranial Stereotactic Biopsy: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery*, 127: 607-616, 2019.
- 8) Tabitha Cooney, Adam Lane, Ute Bartels, Eric Bouffet, Stewart Goldman, Sarah E. S. Leary, Nicholas K. Foreman, Roger J. Packer, Alberto Broniscer, Jane E. Minturn, Chie-Schin Shih, Murali Chintagumpala, Tim Hassall, Nicholas G. Gottardo, Hetal Dholaria, Lindsey Hoffman, Brooklyn Chaney, Joshua Baugh, Renee Doughman, James L. Leach, Blaise V. Jones, Maryam Fouladi, Katherine E. Warren, and Michelle Monje. Contemporary survival endpoints: an International Diffuse Intrinsic Pontine Glioma Registry study. *Neuro-Oncology*, 19(9), 1279–1283, 2017.
- 9) Lindsey M. Hoffman, Sophie E.M. Veldhuijzen van Zanten, Niclas Colditz, et al. Clinical, Radiologic, Pathologic, and Molecular Characteristics of Long-Term

Survivors of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG): A Collaborative Report From the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *Journal of Clinical Oncology*, 1;36(19):1963-1972, 2018.

10) Ryuta Saito, Masayuki Kanamori, Yukihiro Sonoda, Yoji Yamashita, Kenichi Nagamatsu, Takaki Murata, Shunji Mugikura, Toshihiro Kumabe, Eva Wembacher-Schröder, Rowena Thomson, and Teiji Tominaga. Phase I trial of convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride (ACNU) for brainstem recurrent glioma. *Neuro-Oncology Advances*, 2(1), 1–9, 2020.

11) Ryuta Saito, Yukihiro Sonoda, Toshihiro Kumabe, Ken-ichi Nagamatsu, Mika Watanabe, and Teiji Tominaga. Regression of recurrent glioblastoma infiltrating the brainstem after convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride. *J Neurosurg Pediatrics*, 7:000–000, 2011.

12) Ryuta Saito, Masayuki Kanamori, Yoshiki Arakawa, Yohei Mineharu, Yasuo Aihara, Kentaro Chiba, Toshihiro Kumabe, Ichiyo Shibahara, Yukihiro Sonoda, Kenichiro Matsuda, Manabu Kinoshita, Aya Sato, Fumiaki Takahashi, Teiji Tominaga. A Multicenter Phase II Trial of Nimustine Hydrochloride Administered via Convection-Enhanced Delivery in Children With DIPG. *Cancer Science*, 2025; 0:1–12