

先進医療 B 総括報告書に関する評価表（主たる解析結果）  
（告示旧 10）

評価委員 主担当：真田 \_\_\_\_\_  
副担当：飛田 \_\_\_\_\_ 技術専門委員： \_\_\_\_\_

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
申請医療 機関の名称	埼玉医科大学国際医療センター
医療技術 の概要	<p>目的：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。</p> <p>主要評価項目：全生存期間</p> <p>副次評価項目：HD-MTX終了後の奏効割合、放射線治療終了時の奏効割合、HD-MTX終了後の完全奏効割合、放射線治療終了時の完全奏効割合、無増悪生存期間、有害事象発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、MMSE( Mini-mental State Examination ) 非悪化割合、HD-MTX療法の完遂割合、放射線治療の治療完遂割合、維持TMZ療法の施行コース数</p> <p>目標症例数：各治療群65名、計130例（実際の登録患者数：一次登録 134例、二次登録 122例）</p> <p>予定試験期間（ ）：（登録期間）4年、（追跡期間）登録終了後10年、（解析期間）1年、（総研究期間）15年</p> <p>本技術は平成26年5月に告示され平成30年8月一次登録、同年10月二次登録をそれぞれ終了、計122例で登録を終えた。令和元年12月14日、第1回中間解析結果が効果・安全性評価委員会で審議され、「試験の中止を勧告し、本試験結果を公表することを推奨する」との審査結果で、令和元年12月19日に試験中止となった。</p>

医療技術 の試験結 果	<p>有効性の評価結果：</p> <p>登録を継続することが妥当かどうかを判断する目的で中間解析が設定されたが、症例登録中はイベントが少なく延期された。結果的に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。</p> <p>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。</p> <p>安全性の評価結果：</p> <p>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。</p> <p>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</p>
-------------------	--

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>○結論：</p> <p>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、最終解析を行う予定である。</p>
臨床研究登録ID	UMIN000008535、jRCTs031180207

主担当：真田構成員

有効性	<p>A．従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B．従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C．従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D．従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E．その他</p>
<p>コメント欄：本研究は、試験治療群が対照既存治療群より有効であるという結論が中間評価により棄却の可能性が高くなったことを理由に無効中止の措置が取られた。この場合、当初から統計解析上試験治療群が対照既存治療群と同程度かそれより劣るのかについては解析を加えないことになっていたため不明であり、C または D のいずれかを明確に評価できないという理由で当該判断とした。</p>	

安全性	<p>A．問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B．あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C．問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D．その他</p>
<p>コメント欄：試験治療群に、予期されないがん関連網膜剥離等の症状が報告され、独立効果安全性委員会の判断を経て因果関係の可能性が認識されているものがあり、試験治療に重い副作用がないとは判断できず、当該判断とした。</p>	

技術的成熟度	<p>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。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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。</p> <p>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。</p> <p>D．その他</p>
<p>コメント欄：専門領域的な通常診療に則した治療内容と考えられるが、集学的に従来よりも高い侵襲度となるため、担当医師を含め重点的な対応のできる実施環境が好ましい。</p>	

総合的なコメント欄	<p>既存治療群の成績が当初研究開始前の想定よりかなり良好であったことは今回の結果を生じた背景の一つと考えられ、これは昨今の総合的な治療状況の向上と関連するとは考えられるが原因は不明との見解であった。</p> <p>一方、層別解析でも有用性が期待される因子は見いだせず、逆に男性は試験治療群が既存治療群より有意に劣ることを示唆する結果も得られている為、少なくとも本技術を現在の形でさらに展開するのは難しいと考える。</p>
-----------	---

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	<p>本技術の薬事承認申請効率化に資する情報は得られていない。</p>
--	-------------------------------------

副担当：飛田構成員

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。 <input type="checkbox"/> 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：主要、副次評価項目および各種の部分集団解析の結果、いずれも対照群よりも数値的に有効性の評価項目が劣った結果となっており、その原因についてもまだ十分には分からない状況なため、有効性に関しては不明であるが、プロトコルでは本技術の有効性が認められない場合には、標準治療が引き続き有用な治療と結論するとのことから、Dと評価しています。

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) <input type="checkbox"/> 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：少数例での検討ではあるものの、極端に標準治療の対照群に比べて安全性に問題がある結果ではないが、死亡、重篤な有害事象が対照群に比べ認められていることから、Cと評価しています。

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。 <input type="checkbox"/> D．その他
--------	---

コメント欄：中間解析により早期無効中止となった原因について、追加で説明してもらいましたが、付随研究による検討あるいは解析中とのことで、まだ十分な考察がされていないことから、不明ということでDと評価しています。

## 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名： 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

2020年9月30日

所属：埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

氏名：三島一彦、西川 亮

1. 計画時には、先行研究の結果および HD-MTX 療法 + 全脳照射に多剤を併用した過去の最も優れた成績における 2 年生存割合が約 70%であることと、標準治療に対する試験治療の毒性の増強を考慮して、標準治療群と試験治療群の 2 年生存割合を 65%、80%と見積もって試験を実施していますが、本試験の結果では、それぞれ 79.7%、59.7%と見積りと異なり、中間解析によって早期無効中止となっています。

計画段階に見積った 2 年生存割合と試験の結果が大きく乖離した理由について、現段階までに検討された内容について詳細に説明してください。

### 【回答】

標準治療群の2年生存割合は65%と想定しました。これはプロトコル「2.3.2 臨床的仮説と登録数設定根拠」に記載しましたように、過去の HD-MTX 療法を中心とする化学療法と放射線治療の組み合わせによる多施設臨床試験の報告における 2 年生存割合が 62-69%であったため、その間を取ったものですが、実際にはこれが、追跡が十分とはいえない中間解析時の 2 年生存割合になりますが、86.8%と良かったこととなります。これはおそらく、この試験が立案されてから最近までの間に本疾患の治療法、特に多剤併用療法が進歩して、再発後の治療成績が良くなった可能性があることが考えられます。また本試験は国内でも有数のハイボリュームセンターによる多施設臨床試験ですので、特に診療経験が豊富な施設が治療を行ったことにより治療成績が良くなった可能性も否定はできません。後者につきましては、他の悪性脳腫瘍である膠芽腫を対象とした JCOG 脳腫瘍グループの臨床試験において経験したところでもあります。

一方、試験群の 2 年生存割合が予想に反して標準治療群よりも低かった理由ですが、これは現在解析中であり、不明であります。現時点では、以下の可能性を考えております。

まずテモゾロミドによる有害事象によって生存割合が低下した可能性が考えられます。テモゾロミドを併用した試験治療群には骨髄抑制や頭痛・便秘などの有害事象が観察されましたが、この試験治療群において有害事象により放射線

治療が早期に中止したり休止した事実は現時点ではございません。よって、テモゾロミドによる有害事象が、直接生存期間に影響を与えた可能性は低いだろうと考えています。

プロトコール治療の規定では、一次登録後の大量メトトレキサート（MTX）療法後に腫瘍残存がある場合は、二次登録後に行う全脳照射に局所治療を追加する規定になっています。本試験の対象である PCNSL という腫瘍では、腫瘍残存があるかどうかの判断が、観察者によって 20-30%の判断の相違があるということが知られています。本試験では腫瘍縮小効果に関する画像中央判定を行っているため検討したところ、やはり腫瘍残存の有無の判断について、施設判定と 20-30%程度の相違がありました。この齟齬が試験治療群の成績を下げた可能性について検討しました。確かに腫瘍残存の判断の相違によって、本来であれば追加照射すべきところをしなかった患者が試験治療群に 2-3 例認められましたが、試験治療群の生存期間を短縮してしまうほどの影響とは考えられませんでした。

生物学的にテモゾロミドが腫瘍の放射線治療抵抗性をもたらす可能性も否定できないと考えます。これには今後の基礎研究の結果を待つ必要があると考えられます。ただ、テモゾロミドは膠芽腫において広く使われている薬剤であり、膠芽腫においても放射線治療と併用しておりますが、放射線感受性に影響を及ぼすという事実は現時点では報告されておられません。

テモゾロミドに対する腫瘍の感受性は MGMT という遺伝子のプロモーター領域のメチル化の有無に依存していることが知られています。本試験では MGMT メチル化の有無は治療前には測定しておらず、割付調整因子にもしておりませんので、両群にアンバランスがある可能性はあります。これにつきましては現在腫瘍標本を集めて解析を計画しておりますので、解析が終了すれば明らかになる予定です。

以上

# － 医療技術の概要図 －

初発中枢神経系原発悪性リンパ腫  
年齢:20歳以上、70歳以下、PS:0-3

手術 または 生検

一次登録

大量メトトレキサート療法 (HD-MTX療法)  
メトトレキサート 3.5 g/m<sup>2</sup> day1, 15, 29

効果判定

二次登録:ランダム割付  
割付調整因子:施設、年齢、PS、脳実質内の腫瘍 なし/あり

※照射前大量メトトレキサート療法後の  
「テモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法」  
が先進医療技術

A群:放射線治療  
(標準治療)

脳実質内の腫瘍なし

全脳照射  
30Gy (15fr 5回/w 3w)

脳実質内の腫瘍あり

全脳照射  
30Gy (15fr 5回/w 3w)

局所照射  
10Gy (5fr 5回/w 1w)

効果判定

B群:テモゾロミド併用放射線療法  
(試験治療)

脳実質内の腫瘍なし

全脳照射  
30Gy (15fr 5回/w 3w)  
テモゾロミド  
75 mg/m<sup>2</sup>照射中連日投与

脳実質内の腫瘍あり

全脳照射  
30Gy (15fr 5回/w 3w)  
テモゾロミド  
75 mg/m<sup>2</sup>照射中連日投与

局所照射  
10Gy (5fr 5回/w 1w)  
テモゾロミド  
75 mg/m<sup>2</sup>照射中連日投与

効果判定

維持テモゾロミド療法 (HD-MTX療法開始日より2年間)  
Day1-5、1コース28日間  
1コース目: 150 mg/m<sup>2</sup>/day  
2コース目以降: 200 mg/m<sup>2</sup>/day

⑧