

先進医療 B012 に対する第 8 回先進医療技術審査部会における指摘事項に
対する回答

先進医療技術名：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する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

2013 年 10 月 10 日

JCOG1114 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

西川 亮

JCOG1114 研究事務局(申請医療機関 実施者)

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

三島 一彦

JCOG1114 研究事務局(調整医療機関 実施者)

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

成田 善孝

1. 説明文書において、国立がん研究センター等の窓口名の例示が残っているが、実際に国立がん研究センター以外の医療機関が使用する際には当該医療機関の窓口名が記載されるようにすること

【回答】

承知いたしました。本試験参加施設に周知徹底いたします。今回は例として、申請医療機関(埼玉医科大学国際医療センター)の説明文書・同意書を【雛型】として提出させていただきます。

2. 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミドの薬事承認までのロードマップとして先進医療を通じて、公知申請を行うとしている。本来なら治験をすべきではないか？

【回答】

ご指摘のとおり、先進医療 B 下で臨床試験を実施した後に、さらに企業主導治療を実施し、適応症として薬事法上の承認を得るという方法もあります。しかし、本試験の対象である初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)は、

・稀少疾患である

・TMZ の特許期限が以下のとおりである

米国：2014年2月

欧州：2009年9月

日本：2016年9月

という状況でありますことから、企業主導治験の実施は困難です。

また、本試験は第 相ランダム化比較試験であり、本試験の結果、HD-MTX療法 + TMZ 併用放射線療法 + 維持 TMZ 療法の有用性が示された場合には、医師主導治験を改めて行わずとも、日常診療に適用してよい検証的な結論が得られると考えております。結果が公表され、学会の診療ガイドラインに掲載されるなど、HD-MTX療法 + TMZ 併用放射線療法 + 維持 TMZ 療法の有効性ならびに安全性が医学薬学上公知とみなしうる状況になり、さらに患者会の支援や関連学会から要望が出された場合には、製造販売元の企業から公知申請する、という内容の開発ロードマップとしました。

3. PCNSL に対する試験治療群の治療レジメンが、これまでに申請医療機関で実施経験のある諸種の治療レジメンと同一と見做し得る論拠について、先進医療実施届出書等に十分な追記すること

【回答】

様式第3号「15. 技術的成熟度」に以下の内容を追記しました。

「本先進医療技術が、数例の臨床使用実績があるとみなせると考える根拠」

	中枢神経系悪性腫瘍性リンパ腫		膠芽腫
	初発	再発	初発
標準治療	HD-MTX療法 → 放射線治療	未確立	放射線治療 + TMZ → 維持 TMZ 療法
先行研究	HD-MTX療法 → 放射線治療 → 維持 TMZ 療法	維持 TMZ 療法	
試験治療	HD-MTX療法 → 放射線治療 + TMZ → 維持 TMZ 療法 一次登録 二次登録 試験治療では、HD-MTX療法の最終投与日から20-31日に、開始標準(二次登録適格規程)を満たした患者のみにTMZ併用放射線療法を開始する。よって、TMZ併用放射線療法で予想される毒性はHD-MTX療法を伴わない膠芽腫のTMZ併用放射線療法の毒性とほぼ同等と考えられる。	Grade 4以上の有害事象は認められなかった。	TMZ併用放射線療法: Grade 3以上の好中球減少4%、血小板減少3%、易疲労感7%、その他自覚症状2%、皮膚症状1%、眼症状1%、感染3%。 維持TMZ療法: Grade 3以上の好中球減少4%、血小板減少11%、易疲労感6%、その他自覚症状2%、皮膚症状2%、感染5%、悪心・嘔吐1%。 初発膠芽腫の安全性の知見は初発中枢神経系悪性リンパ腫に外挿可能

- まず本試験の試験治療(先進医療技術)は、**初発**中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)に対する **TMZの使用(TMZ 同時併用化学放射線療法、維持TMZ療法)**である。
- 初発**中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する現在の標準治療(HD-MTX療法+放射線治療)は、日常診療では問題なく安全に実施できている。HD-MTX療法では、血液毒性のほか、肝障害、腎障害などの非血液毒性(Grade 3以上)が認められるものの、「ロイコボリンによる救援療法」により毒性はコントロール可能である。
- また、申請医療機関では、**初発**中枢神経系原発悪性リンパ腫に対してHD-MTX療法、放射線治療後の**維持TMZ療法**の8例の臨床使用実績(先行研究)がある。この先行研究では Grade 3以上の有害事象は認められなかった。
- 申請医療機関では、**再発あるいは治療抵抗性**中枢神経系原発悪性リンパ腫13例に対しても、**維持TMZ療法**の臨床使用実績がある。**初発**例に比べてより状態の悪い**再発あるいは治療抵抗性の患者**に対しても Grade 4の有害事象は認められなかった。
- さらに**初発**中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)と発生部位が同じである**膠芽腫**に対しては、TMZ併用放射線療法および維持TMZ療法が標準治療として確立している。
欧州とカナダにおける第 相試験データでは、TMZ併用放射線療法において Grade 3以上の有害事象は以下のとおりであった。
好中球減少 4%、血小板減少 3%、易疲労感 7%、その他自覚症状 2%、皮膚症状 1%、眼症状 1%、感染 3%。TMZ維持療法において Grade 3以上の好中球減少 4%、血小板減少 11%、易疲労感 6%、その他自覚症状 2%、皮膚症状 2%、感染 5%、悪心・嘔吐 1%
膠芽腫に対する TMZ併用放射線療法、維持 TMZ療法は、既に国内でも日常診療として広く普及しており、その毒性はコントロール可能である。
- 本先進医療技術と先行研究とでは、放射線治療にTMZを併用する点が異なるものの、放射線治療にTMZを併用した際の、リスクの上乗せについては膠芽腫の上記の欧州第 相試験および国内でのデータが存在する。
膠芽腫を対象とした第 相試験において、TMZ併用放射線療法群にみられ

た有害事象と、放射線治療単独群にみられた有害事象の違いを見ると、TMZ 併用放射線療法群のみでみられた有害事象は、骨髄抑制(骨髄抑制は放射線治療単独群ではみられない)の他、Grade 3以上の易疲労感2%、その他自覚症状 1%、皮膚症状 1%未満、感染 1%であった。

このように Grade 3 以上の毒性で見ると、放射線治療に TMZ を併用したとしても、上乘せされるリスクはわずかであると言える。

- 放射線治療と TMZ との併用(上記第 相試験)については、悪性神経膠腫(膠芽腫を含む)に対する TMZ の製造販売承認申請時の「審議結果報告書(H18年6月1日)」では、以下のように記載されており、特段の問題は見いだされていない。

< 機構における審査の概略 >

(3) 安全性について

2) 本薬の単独投与時と放射線療法併用時における安全性の相違について本薬と放射線療法を同時併用した臨床試験は、新規の膠芽腫を対象とした海外第 相比較試験(CO28*)のみである。本薬単独療法期と放射線併用療法期における有害事象発現頻度の比較(10%以上の発現頻度の有害事象)を以下の表に示す[表略]。機構は、有害事象の種類については類似しており、併用療法期において発現頻度の高かった脱毛症は放射線療法によるものと考えている。Grade 3 以上の有害事象の種類及び発現頻度に大きな差は認められなかったことより、機構は本薬と放射線療法の併用により新たな有害事象が発現すること、並びに本薬による有害事象の発現率が高くなる傾向は認められないと判断した。

- また、本試験の試験治療では、HD-MTX 療法の最終投与日から 20-31 日に、開始規準(二次登録適格規準)を満たした患者のみに TMZ 併用放射線療法を開始する。

よって、TMZ 併用放射線療法で予想される毒性は HD-MTX 療法を伴わない膠芽腫の TMZ 併用放射線療法の毒性とほぼ同等と考えられる。

- 米国では、**初発**中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)を対象として、化学療法(大量メトトレキサート療法+リツキシマブ+TMZ)後に放射線治療を行い、その後維持 TMZ 療法を実施した第 相臨床試験の結果が American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2013 で発表された(RTOG0227 試験)。RTOG0227 試験では、一連の治療期間中に認められた有害事象は

ほとんどがGrade 1-2であり、予期されない有害事象および治療関連死亡は認められず、放射線治療による晩期毒性の割合も低かったことから、「well tolerated」と報告されている。

以上より、本試験の先進医療技術「照射前大量メトトレキサート療法後に実施するテモゾロミド併用放射線療法 + テモゾロミド維持療法」は安全に実施できると考えられ、「先進医療通知 第4の11」の

『ただし、これを満たさない場合であっても、申請された個々の医療技術の特性に応じて、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院“等”の高度で質の高い臨床研究を実施することができる医療機関において、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが明らかである場合には、この限りではない。』

の条件を満たしていると考える。」

また、このような考え方は、薬事承認されている医薬品の申請データパッケージに含まれる第Ⅰ相試験の実施に先立つ先行試験の実施状況に照らして決して甘い推論ではなく、治験として実施されている第Ⅰ相試験の場合においても同様の考え方で開発がなされているケースも見られる。これらの点に加え、上述のような結論を導くに至った背景を以下 - に示す。2013年8月21日開催の第8回先進医療技術審査部会で議論となった、同一疾患に対して、同一治療レジメンの「数例の臨床使用実績がある」とみなせるかどうかの判断の際の参考としていただければ幸いである。

ピボタル試験 1 試験のみで適応拡大の薬事承認が得られている事例はいくつも存在する

通常、治療開発は第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相というステップを踏んで行われる。しかしこれはあくまで一般論であり、「未承認薬」の場合と「既承認薬の適応拡大」の場合とでは治療開発のステップが異なり得る。例えば、リスクに応じて、あるいは医学的・科学的知見に応じて、いくつかのステップがスキップされることは多々ある。

ピボタル試験(その結果に基づき新しい治療法を臨床現場に導入すべきか否かを判断する段階の試験)の前に、同一疾患を対象とした先行試験が行われていないケースの具体例を以下に挙げる。これらはいずれも、「既承認薬の適応拡大」のケースである。

(1)トラスツズマブ(遺伝子組換え)(ハーセプチン注射用 60、同 150) 胃癌への適応拡大

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100052/450045000_21300AMY00128_A100_1.pdf (p11 参照)

< 申請資料に含まれた臨床試験 >

- ・評価資料(薬事承認のために必須の情報)としての国際共同第 相試験
- ・参考資料(必須ではない情報)としての海外第 相試験

胃癌を対象とした国内での第 相試験、第 相試験データは薬事承認時に求められていない

(2)パクリタキセル(タキソール注) 子宮体癌への適応拡大

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200500050/67060500_20900AMY00170_A100_2.pdf (p8 参照)

< 申請資料に含まれた臨床試験 >

- ・評価資料としての国内後期第 相試験

子宮体癌を対象とした第 相試験データは薬事承認時に求められていない

(3)パクリタキセル(アブラキサン点滴静注用 100mg) 胃癌への適応拡大

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300004/40010700_22200AMX00876000_A100_1.pdf (p8 参照)

< 申請資料に含まれた臨床試験 >

- ・評価資料としての国内第 相試験

胃癌を対象とした第 相試験データは薬事承認時に求められていない
(ただし、同時に申請されている非小細胞肺癌については、国内第 相試験、国際共同第 相試験、海外第 / 相試験、海外第 相試験×2 が評価資料として提出されている)

臨床試験としてではなく日常診療下でのデータを求めることは、そのデータに基

づきこれから実施することになる臨床試験に参加する患者のリスクを下げることには大きく寄与しない一方、自験例として日常診療下で治療を受ける患者のリスクを高めるというデメリットがある

我が国では治験以外の臨床試験は薬事法の下で管理されていないことに問題があるとの批判もある一方、臨床研究に関する倫理指針の定めるところにより、すべての侵襲を伴う介入研究が臨床試験登録に公開されている。これは世界で日本のみが求めている厳しい要求であるが、これによって、出版バイアスや、良い結果であった臨床試験のみが採りあげられる危険を回避できるようになっている。

一方、日常診療下でのデータを求めることは、望ましい結果であったデータのみが提出される危険性がある。申請医療機関ではそのようなことはないと言えるが(また、ほとんどすべての医療機関でもそのような問題は生じないと期待するところではあるが)、一般論として第三者的に管理し得る臨床試験のデータではないデータを追加で求めることはメリットだけでなくデメリットもある。すなわち、転帰の情報を得る前に研究を行っていることが明確になる・転帰の情報を得る前に対象者を特定し記録を開始する臨床試験と、そうでないものとを同列に扱うことによって都合の良い結果のみが表面化するという構造になっており、このようなバイアスを有する可能性のある情報に基づき将来のリスクを見積もることは避けるべきである。

また、臨床試験としての情報共有の仕組みなしに同時並行的に複数の医療機関で治療開発の一環としての自験例を積み重ねる行動が取られると、回避すべき重複、回避できる安全性上の問題等が回避できなくなり、(後々自験例として報告されることになる)患者が晒されるリスクが大きくなるという問題も生じる。

自験例がないことによって生じ得るリスクについては、臨床試験の仕組みで対応し得る

「既承認薬の適応外使用」に関わる臨床試験を計画する際、ピボタル試験(その試験の結果に基づき治療法の是非を判断する段階の試験)の前に、第 相、第 相等の試験が行われないことが多々あることは、 に示したとおりである。

一方で、そのような段階で多施設臨床試験を実施することのリスクもある。それを回避し得る場合の例としてあげられる条件は、

- ・既存の用法・用量から著しく乖離することがないこと、
- ・既承認疾患・使用経験のある疾患と臨床試験の対象疾患との間の疾患の差違によって薬物療法のリスクに大きな問題が生じるとは考えがたいこと、

である。これらが満たされる場合には、多施設臨床試験を適切な安全管理手段

を伴って実施することで被験者に対する安全性は確保し得る。

なお、我々が属する日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)では有害事象報告制度を設けており、実際にそれが機能している。有害事象報告の中で重大なものは「健康危険情報」として2008年より厚生労働省に通告しており、2013年7月までに212件の報告(月平均3~4件、年平均約40件)を行ってきた(脳腫瘍グループ以外の臓器の臨床試験も含む合計数)。しかし、これまでのところ、これらの報告をもとに大きなアクションが取られたことはない。

すなわち(健康危険情報として結果としてアクションを取られないレベルの事象を通告することの是非は別途議論すべきであるが)、危険を広めにとり厚生労働省に通告するという仕組みを設け、実際にその運用も行っているところであり、むしろ日常診療下で事前の規定なしに、複数の医療機関内で情報共有することができない仕組みの中で自験例を積み重ねるよりも、患者への安全管理のレベルを高くすることができる(なお、あくまで「治療開発」という目的の下でどのような仕組みをとると安全管理のレベルを高められるか、ということ議論しているのであって、日常診療のあるべき姿について議論している訳ではないことは申し添えておく)。

「適応外使用」を伴う臨床試験に対する米国での扱い: リスクベースの対策が必要である

米国では、用法・用量が既承認の癌と同様である場合など、リスクが高くないとみなせる場合には、FDAが承認していない癌に対する臨床試験の実施にあたって、IND届をexempt(免除)する制度がある*。実際にこのカテゴリーに該当して行われている臨床試験は多数ある。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM071717.pdf>

これは、「未承認薬」を扱う場合と「既承認薬の適応外使用」に伴う治療開発とを同列に扱うべきか否かという論点が存在することを意味している。

我々は ~ に申し述べたように、少なくともがん領域の薬物療法に限ると、「未承認薬」の場合と「適応外薬」の場合とでは患者に対するリスクが異なり、そのリスクの異なるものを同列に扱う必然性はないと考えている。

4. 申請医療機関からの論文 (Adachi J et al. J Neurooncol (2012) 107:147) では、初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対してテモゾロミドの使用経験が 14 例あるとしている。一方、ロードマップにおいては申請医療機関における実施例として 8 例となっている。テモゾロミド使用中枢リンパ腫症例が何例で、当該プロトコールと同じ治療を行ったのは何例などと、わかりやすく示すこと。

【回答案】

論文 (Adachi J et al. J Neurooncol (2012) 107:147) (以下、Adachi 論文) と先進医療実施届出書に記載のテモゾロミドの臨床使用実績の内訳は下表のとおりです。

	中枢神経系原発悪性リンパ腫			
	初発	治療抵抗性	再発	
Adachi et al, J Neurooncol (2012) 107, 147 153	6 名	3 名	5 名	
先進医療実施届出書	6 名	3 名	5 名	Adachi 論文以降、新たに実施
	2 名	1 名	4 名	
	計 8 名	計 4 名	計 9 名	

Adachi 論文には、初発 9 名、再発 5 名の計 14 名に対してテモゾロミドを投与したと記載がありますが、より詳細な内訳は、初発 6 名、初発治療抵抗性 3 名、再発 5 名です。

Adachi 論文以降、申請医療機関では新たに初発 2 名、初発治療抵抗性 1 名、再発例 4 名に対してテモゾロミドの投与を経験しましたので、**初発**中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する HD-MTX 療法、放射線治療後の**維持 TMZ 療法**の臨床使用実績は「8 名」で、治療開発ロードマップの記載に間違いはありません。一方、届出書 様式第 3 号「15.技術的成熟度」の内容は、わかりにくいところや誤記などがありましたので、以下のように修正いたしました。

- 「1)ここに申請する、照射前大量メトトレキサート療法後に実施するテモゾロミド併用放射線療法 + テモゾロミド維持療法は先進的であり、全く同じ治療法は本法においても国外においても行われていない。
- 2)再発あるいは治療抵抗性中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミド投与は、埼玉医科大学国際医療センターにおいて 13 例、熊本大学において 17 例の経験がある。埼玉医科大学国際医療センターにおいては、テモゾロミドを 3-8 サイクル(中央値 5 サイクル)投与し、Grade 3 の有害事象は便秘 1 例(7.7%)、リンパ球数減少 2 例(15.3%)を認めたと、Grade 4 の有害事象や治療関連死亡は認めなかった。熊本大学では 1-43 サイクル(中央値 2 サイク

ル)のテモゾロミドを投与し、Grade 3の有害事象は血小板減少1例(5.9%)、好中球減少1例(5.9%)を認めたが、やはりGrade 4の有害事象や治療関連死亡は認めなかった。

- 3) 埼玉医科大学国際医療センターでは初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対して、大量メトトレキサート療法 + 全脳照射後の維持化学療法としてテモゾロミドを投与した経験が8例ある。テモゾロミドの投与は2-19サイクル(中央値4サイクル)で、Grade 3以上の有害事象は認めなかった。
- 4) 上記項目3)の症例においては中央値で16か月CR(完全寛解)を維持していることから、初発症例における有用性が示唆されている。
- 5) いくつかの治療を経たためにPSの悪い症例も含まれている上記再発症例においてもGrade 3以上の有害事象が最大15%のリンパ数減少であること、および、よりPSの良い初発症例においても上記維持療法においてGrade 3以上の有害事象を認めていないことから、本治療が十分に安全に行えるものと考えられる。」

なお、Adachi論文は、

- ・ テモゾロミドを投与した患者組織におけるMGMTのメチル化の有無を評価した論文であり、テモゾロミドの安全性や有効性を示したものではないこと、
- ・ Adachi論文以降、申請医療機関で新たにテモゾロミドの臨床使用実績が積みまれていること、

以上のことから届出書 様式第3号「19. 文献情報」として追加しておりません。