

先進医療会議の審査結果について

先 - 2
26. 5. 16

先進医療技術審査部会において承認された新規技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	事前評価		その他(事務的対応等)
							担当構成員(敬称略)	総評	
061	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	初発中枢神経系原発悪性リンパ腫	・テモダール®カプセル20 mg ・テモダール®カプセル100 mg MSD株式会社	730万7千円 (薬剤費の713万3千円は企業より無償提供)	111万9千円	48万8千円	山本 晴子	適	別紙4
062	FDG-PET/CTの不明熱診断への応用	不明熱	・FDG合成装置 住友重機械工業株式会社 ・FDGスキャン®注 日本メジフィジックス株式会社	7万3千円 (全額、病院研究費及び厚生労働省科学研究費で支出予定)	53万4千円	23万2千円	福井 次矢	適	別紙5

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙（第2号）

評価者 構成員： 山本 晴子 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	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
社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 （本臨床試験において、本治療が対照となる標準治療に比し、主要評価項目である全生存期間において有意に上回ることが示されること。） <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 当該疾患は、罹患数が非常に少なく、現在の標準治療では生命予後が不良であるため、標準治療を超える有用性を示す新規治療の検討は必要性が高い。当該先進医療は欧米でも適応外でありエビデンスの集積が乏しいため、先進医療Bとして国内でエビデンスを蓄積し、その結果を確認した上で保険導入が行われることが望ましい。

「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（整理番号 B012）」の有効性・
安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

埼玉医科大学国際医療センターから申請のあった新規技術について、先進医療技術
審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめ
たので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：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

適応症：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫

内容：

（先進性）

初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)に対して、従来の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た治療法では、2 年生存割合が62-69%と治療成績が不
十分である。

新たな治療法の開発を行う上で、(1)PCNSLに有効であり、かつ、(2)血液脳関門(Blood
Brain Barrier:BBB)を通過し、さらに(3)毒性の少ない抗がん剤を用いることが重要なポイント
である。

テモゾロミドはBBB を通過すること、ならびに有害事象が少ないという特長を持つ薬剤であ
る。また、再発中枢神経系原発悪性リンパ腫を対象とした過去の報告でその安全性および有効
性が示されたため、試験治療(照射前大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド維
持療法)は上記の(1)～(3)のすべてを満たすmost promising な治療レジメンであると考えた。

試験治療の実施によりPCNSL患者の生存期間の延長が期待される。

本試験の結果、全生存期間において標準治療に対する試験治療の優越性が示された場合
には、テモゾロミドの本疾患への薬事法上の適応拡大／保険適用を目指す。

（概要）

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
る照射前大量メトトレキサート療法(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。

Primary endpoint：全生存期間

予定登録患者数：二次登録例として各治療群65名、計130名。

予定試験期間：登録期間：3年、追跡期間：登録終了後3年。

（効果）

中枢神経原発悪性リンパ腫における頭蓋内圧亢進による頭痛、意識障害、あるいは片
麻痺、複視などの脳局所症状の緩和、並びに生存期間の延長。

(先進医療に係る費用) 典型的な症例の場合の総費用は8,914,128円、先進医療に係る費用は7,307,358円である。先進医療に係る費用のうち、薬剤(テモゾロミド)はMSD株式会社より無償提供(7,132,864円)を受けるため、患者負担は、174,494円である。	
申請医療機関	埼玉医科大学国際医療センター
協力医療機関	山形大学医学部附属病院 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 杏林大学医学部附属病院 久留米大学医学部附属病院

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第1回審議】

(1)開催日時：平成25年8月21日(水) 16:30～17:45
(第8回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

埼玉医科大学国際医療センターから申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第8回先進医療技術審査部会 資料1-2、1-3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 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 参照

【第2回審議】

(1)開催日時：平成25年11月18日(月) 16:30～18:05
(第11回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

埼玉医科大学国際医療センターから申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙3) 第11回先進医療技術審査部会 資料1-7、1-8 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙4) 先進医療B012に対する第11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 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

埼玉医科大学国際医療センターからの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

なお、先進医療の申請にあたって、「当該施設において数例以上の臨床使用実績があること及びその1症例ごとに十分な検討がなされていることが必要」(平成25年11月29日、医政発1129第25号、薬食発1129第1号、保発1129第2号)とされている。

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の使用経験を認めなかった。一方、膠芽腫や再発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対して類似の治療レジメンでの使用経験を有していた。

このことについて、これまでの臨床使用経験から同症に対して同一レジメンと見なし、使用実績有りと見なせるかどうかについて審議された。その結果、別紙のごとく(別紙2の指摘事項に対する回答の3)、これまでの臨床使用実績において重篤な有害事象の発生がわずかであること、被験薬の薬理学的特性、疾患の類似性等を勘案した際、従前の使用経験をもって、本医療技術の使用経験を有すると見なすことが可能との結論されたことを合わせて報告する。

第8回先進医療技術審査部会	資料1-2
平成25年8月21日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B012)

評価委員 主担当：大門
副担当：直江 副担当：佐藤 技術委員： ー

先進医療の名称	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
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	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、標準治療である照射前大量メトトレキサート療法 (HD-MTX 療法) ＋ 放射線治療に対して優れていることを検証するランダム化比較試験。

【実施体制の評価】 評価者：直江

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>【実施責任医師や実施医療機関の体制について】 本臨床試験は JCOG (Japan Clinical Oncology Group) に属する脳腫瘍グループが行う第 III 相試験であり、試験事務局やデータセンターにおける支援体制に問題は無い。JCOG ホームページ (http://www.jcog.jp/) によれば、脳腫瘍グループはこれまで3件の多施設共同研究をおこなうなど、試験数は少ないが実績を積んできている。</p> <p>本試験においては脳外科のみならず、放射線治療の確認、病理判定、治療効果の確認において、それぞれ中央判定を行う体制を整備していることも評価できる。</p> <p>【医療技術の有用性等】 脳内リンパ腫に対するテモゾロミド併用治療の臨床試験はいくつかの先行例があり有効例が示されてはいるが、エビデンスとしては確立していない。従って今回の P-III 試験の意義はあると思う。また DLBCL においては、MGMT のメチル化が予後マーカーになるという報告 (Int J Hematol. 2006;83:341-347) はあるが、テモゾロミドの感受性予測に関する報告はない。ここは付随研究で明らかにしてもらいたい。</p>		

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤_____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書では、いくつか不明確な点があったが、適切に修正された（ただし、一部、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、実際に使用する際には申請医療機関の窓口名が記載されることを条件として留保しておく）。なお、付随研究については、別途説明・同意が取られるということで、今回の文書では説明しないことで了承した。補償はない（医療の提供で自己負担分は患者負担）が、治療性を伴う研究であるため許容されると考える。患者相談等の対応も適切である。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門_____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 * ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 * ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ● 試験実施計画書は洗練されたものであると考えます。 ● 項目6及び項目7について	

TMZ の用法・用量は膠芽腫に対する標準治療での成績を根拠としてそれと同様のものが設定されています。このことは本試験を安全に実施するための論拠を提供し得るものですが、試験で規定されている安全性モニタリング、ストップング・ルール、有害事象の報告を遵守して、安全性には十分に留意して本試験を実施する必要があると考えます。

このもとで有効性について、PCNSL が希少疾患であり TMZ 以外に有望な薬剤がないという状況かつ奏効割合などでの評価は困難であるという状況から、本第 III 相試験でもって明らかにされると理解しました。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	130 例		予定試験期間	6 年（登録期間 3 年，追跡期間 3 年）
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>先進医療制度への申請に際して、現行では、当該施設において数例以上の臨床使用実績があることが求められています。「当該施設において数例以上の臨床使用実績がある」と見做し得るかどうかの検討が必要であると考えます。</p> <p>見做し得る場合、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をお願いします。</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>				

先進医療審査の指摘事項（直江構成員）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 8 月 2 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

【実施体制】

1. 本試験では放射線治療が大きな位置を占めているにもかかわらず、各医療施設における放射線治療医師の本試験への参加が試験計画書からは読み取れず、本試験への参加に関して、診療科間での連携が確認されていることが必要と考える。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group：JCOG）の臨床試験で、プロトコール治療に放射線治療が含まれる場合には、必ず「放射線治療研究事務局」という役割の研究者を設けており、試験開始前（試験実施計画書作成時）には放射線治療に関する部分の試験実施計画書の記載を担当したり、また試験開始後も各施設からの放射線治療に関する問い合わせの窓口を担っております（試験実施計画書「16. 7. 放射線治療研究事務局」をご参照ください）。

また、各参加施設においても「施設放射線治療責任者」という役割の研究者を設けており、各施設で実施する放射線治療に関しては「施設放射線治療責任者」が責任を持って対応するといった実施体制を取っております（試験実施計画書「16. 10. 参加施設」をご参照ください）。

ご指摘いただいたとおり、これらの実施体制については説明が不足しており

第8回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成 25 年8月 21 日	

ましたので、先進医療実施届出書 様式第3号 「6. 治療計画」に以下内容を追記させていただきました。

「なお、本試験でプロトコール治療として実施する放射線治療の内容は、『放射線治療研究事務局』（実施計画書「16.7.」）と協議の上、計画したものである。『放射線治療研究事務局』は、本試験開始後も各施設からの放射線治療に関する問い合わせ窓口を担当する。

また、本試験では各参加施設の「施設放射線治療責任者」の責任の下に各施設でプロトコールを遵守した放射線治療を実施する体制を取っている。」

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）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 8 月 2 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

【同意文書】

1. 14/24 頁 「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」のどちらの治療を受けたとしても、現在の標準治療と同じくらいかそれ以上の効果が期待できる」とありますが、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」は標準治療ではないでしょうか。ご確認ください。

【回答】

ご指摘のとおり、本試験の対象「初発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)」に対しては「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」が標準治療です。

わかりにくい内容となっていますので、ご指摘の箇所は以下のように修正しました。

~~「 私たちは、あなたがこの臨床試験に参加し、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」のどちらの治療を受けたとしても、現在の標準治療と同じくらいかそれ以上の効果が期待できると考えています。」~~

この臨床試験に参加いただくことで、将来のPCNSLの患者さんのために、より良い治療法を確立するための情報が、この臨床試験の結果から得られ

ることを期待しています。

なお、この臨床試験に参加することによる、あなた自身にとっての経済的な利益はありません。大量メトトレキサート療法後に「放射線治療とテモゾロミドを用いた治療」を受ける場合は、「放射線治療のみ」を受ける場合よりも、副作用が多くあらわれる可能性があります。

私たちはそれらの可能性を低くするために、この臨床試験を慎重に計画しており、臨床試験中も患者さんの不利益が最小になるよう努力をいたします。しかし、このような不利益が起こる可能性をすべてなくすことはできません。

この臨床試験の結果、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」の効果が確認できた場合には、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」療法が新たな標準治療となります。その後、テモゾロミドを製造販売している企業が、保険診療として使えるように承認申請を行う予定です。承認された場合、将来の PCNSL の患者さんは保険診療として「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」を受けることができるようになります。

一方、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」と「大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド」の効果が同じか、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」の方が優れていた場合は、「大量メトトレキサート療法＋放射線治療」が標準治療のままとなります。

私たちは、試験の結果がいずれであったとしても、将来の PCNSL の患者さんにとって、よりよい治療法を確立するための情報が、この臨床試験を通じて得られることを期待しています。」

2. 実施計画書には「付随研究」の項がありますが、同意説明文書には該当する箇所がないように思います（あるいは「データの二次利用について」でしょうか）。本研究の一部で、すでに計画が立てられているものですので、簡単でもよいですから説明が必要と思います。

【回答】

試験実施計画書「2.7.」、「15.4.」では、附随研究を実施予定であることを明記していますが、実施する場合には、本試験とは別に附随研究実施計画書および説明文書・同意書を作成し、本試験に参加の患者からあらためて同意取得するという流れで進められます。

ただ、これらの附随研究では現段階ではあくまで予定であること、本試験では附随研究に関する同意は得ないこと、附随研究の有無により本試験への

同意の有無が左右されるとは考えにくいこと、附随研究の説明を簡単に行うことが実際には難しいことから、説明同意文書には含めないということでご理解いただければ幸いです。

3. 本文中に「臨床試験コーディネーター」への言及がありますので、23/24 頁の連絡先に申請病院の臨床試験コーディネーターの連絡先を記載してください。

【回答】

ご指摘に従い、「20. 担当医の連絡先、相談窓口、研究代表者、研究事務局」の記載を以下のように修正しました。

担当医：

臨床研究コーディネーター：

施設研究責任者：

●●病院 □□科

〒XXX-XXXX [住所]

TEL：XX-XXXX-XXXX FAX：XX-XXXX-XXXX

4. その他：001 および連絡先は申請病院の部署名を記入してください。

【回答】

本説明文書・同意書は【雛形】であり、ご指摘の「14. 利益相反」の〔管理部署名などを各施設で記入〕については各施設で対応することとなりますが、例として国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）の部署名を記載しました。

先進医療審査の指摘事項（大門構成員）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 8 月 14 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

【実施計画書】

放射線治療中に併用する（維持療法も含む）TMZ の用法・用量は、膠芽腫に対する標準治療での成績を根拠としてそれと同様のものを設定されています。申請者も実施計画書の 2.3.3 項⑥で述べられているように疾患の違いによって安全性が大きく異なる可能性は非常に低いと考えられることから、これによって安全性は相応に担保され得ると考えます。しかしながら、PCNSL に対して、この用法・用量が有効性の点で必ずしも最適ではない可能性もあり得ると考えます。それ故、以下の点について確認させてください。

1. 実施計画書の 2.3.3 項⑥で「PCNSL に対する TMZ 併用放射線療法の十分なデータは存在しない」と記述されていますが、現時点でも国内外の関連成績などから本試験で用いる TMZ の用法・用量の適切性を論じることは困難である状況には変わりないでしょうか。TMZ の用法・用量の根拠付けがさらに可能であれば、より良い試験が実施可能になると考えられますのでそれを明らかにしてください。

【回答】

試験実施計画書作成（2012 年 7 月）以降、本試験の対象「初発中枢神経系

原発悪性リンパ腫 (PCNSL) に対する試験治療

大量メトトレキサート療法

→TMZ 併用放射線療法 [75 mg/m²]

→維持 TMZ 療法 [1 コース目 : 150 mg/m²、2 コース目以降 : 200 mg/m²]

の安全性、有効性に関する新たな報告はなく、本試験で用いる TMZ の用法・用量の適切性を論じることはこれ以上困難である状況に変わりはありません。

放射線治療との併用ではありませんが、海外では PCNSL を対象とした以下の第 II 相臨床試験が実施され、その結果が ASCO2013 で発表されました (RTOG0227 試験)

大量メトトレキサート療法+リツキシマブ+TMZ [100 mg/m²]

→放射線治療

→維持 TMZ 療法 [200 mg/m²]

RTOG0227 試験では大量メトトレキサート療法+リツキシマブ+TMZ→放射線治療→維持 TMZ 療法の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 と報告されています。

しかし、大量メトトレキサート療法と TMZ との併用は、HD-MTX 療法単独と比較して有害事象が増強される可能性が示唆されており (Omuro AM, Taillandier L, Chinot O, Carnin C, Barrie M, Hoang-Xuan K: Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. J Neurooncol. 85: 207-11, 2007.)、また、TMZ の作用機序の面からも我々はこの併用は promising な治療レジメンではないと考えておりますので、同時併用することで得られるベネフィットよりリスクのほうが高いと判断しました。

一方、本試験で用いる TMZ の用法・用量は、類似疾患である膠芽腫に対して主に以下の理由から日常診療で広く用いられています。

- (1) TMZ による放射線増感作用があること
- (2) TMZ の持続的投与による MGMT 枯渇化作用があること
- (3) 安全性が既に示されていること

これらの 3 点は放射線治療と併用して TMZ を 75 mg/m² で連日投与することによって達成される利点で、いずれも腫瘍の種類には依存しない TMZ の作用と考えられます。従いまして、PCNSL に対して放射線治療中に併用する TMZ も、膠芽腫に対する投与方法と同様に 75 mg/m² 連日投与と設定しました。これが放射線治療と併用する際に、腫瘍細胞の種類に依存せず、有効性と安全性が期待できる most promising な治療と考えます。

さらに本試験は二段階登録（一次登録 → 二次登録）で実施する試験です。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）を満たした患者に対してのみ TMZ 併用放射線療法→維持 TMZ 療法が実施されます。すなわち、「二次登録適格規準」で被験者の安全性が担保されるため、ご指摘のような状況にはありますが、安全に実施が可能と考えております。

2. 根拠付けが困難であるとした場合、PCNSL の希少性及び治療開発の効率の視点を主な理由として、(用量(/用法)探索試験やランダム化第 II 相試験を行わず) 本試験で明らかにせざるを得ないという理解でよいでしょうか。

【回答】

ご指摘のとおり、PCNSL が稀少疾患であること、臨床試験の方法論の視点から開発戦略並びに本試験のデザインを決定しました。

試験実施計画書 (v1. 01) 「2. 3. 3. -2) ⑥」にも示していますように、TMZ 併用放射線療法、維持 TMZ 療法は、類似疾患である膠芽腫に対して日常診療で広く用いられている治療レジメンであり、安全性で大きな問題は生じておりません。疾患の違いによって安全性が大きく異なる可能性は非常に低いと考えられることから、用量 (/用法) 探索試験を行う必要はないと判断しました。

また、第 II 相試験を実施しようとした場合には、スクリーニングデザインのランダム化第 II 相試験の実施が選択肢として挙げられますが、PCNSL は稀少疾患であり、現在も TMZ 以外に有望な薬剤がない状況であり、かつ短期的なエンドポイントで確実な結論を導き得る状況にはありません。そのため、スクリーニングデザインのランダム化第 II 相試験の後に同じデザインで第 III 相試験を行う戦略ではなく、登録途中で有効性を確認し無効中止の要否を判断するステップを組み込んだ第 III 相試験を行う戦略の方が、有効性データの不足を補いつつより確実な開発戦略であると判断しました。

本試験では、安全性については、半年に 1 回発行の定期モニタリングレポートで評価します。また、有効性については、試験途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で 2 回の中間解析を行う、というステップを組み込んでおります。

以上の理由から、別途ランダム化第 II 相試験などを行わず本試験を検証的試験として実施することが適切であると考えました。

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、さらに企業主導治験を実施し、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。	維持TMZ療法 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、ということを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。

第11回先進医療技術審査部会	資料1-7
平成25年11月18日	

先進医療B 実施計画等 再評価表 (番号 B012)

評価委員 主担当：大門
副担当：直江 副担当：佐藤 技術委員： ー

先進医療の名称	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
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	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、標準治療である照射前大量メトトレキサート療法（HD-MTX療法）＋放射線治療に対して優れていることを検証するランダム化比較試験。

【実施体制の評価】 評価者：直江

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>前回の議論では、申請医療機関において当該先進医療技術の使用実績があると見なせるのかどうかについて意見があり、今回の申請書ではこれに関する記載が増えた（ページ23-26）。申請者らは、全く同じ先進医療技術とは言えないが、部分的（初発あるいは再発・治療抵抗性に対する維持TMZ）には、あるいは他の腫瘍（膠芽種に対するTMZ併用放射線療法）ではすでに経験があり、これらには安全性に問題がない事を述べている。</p> <p>評価者は、対象疾患の希少性や予後不良な疾患に対する治療である事を踏まえ、モニタリングや監査を含むJCOGの実施体制を評価し、実施体制や医療技術には問題がないと判断した。</p> <p>ただし、ページ26に先進医療通知を根拠に、条件を満たしているとした記載があるが、ここはモニタリングや監査を含む実施体制などを記載したほうがよからう。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤_____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書は適切に改訂された。補償はないが、治療を伴うものであるため、やむを得ないと考えられる。患者相談等の対応もなされている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門_____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 構成員からの指摘にともない、当該医療技術が安全に実施し得ることの論拠がさらに付与され、実施計画もより強固なものになったと考えます。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適 条件付き適 継続審議 不適		
予定症例数	130 例	予定試験期間	6 年(登録期間 3 年, 追跡期間 3 年)
実施条件：(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)			
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p> <p>構成員らからの先般の指摘事項についても丁寧に回答がなされ、その回答内容も特段の問題はないものと考えられます。</p> <p>申請医療機関は、早期・探索的臨床試験拠点整備事業又は臨床研究中核病院整備事業の対象病院ではありませんが、それらのいくつかの対象病院が協力医療機関として参画するとともに JCOG の支援を受けながら、よく練られた実施計画書に基づいて試験を実施することから、当該医療技術を有効かつ安全に実施できるものと判断されます。</p>			

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。	維持TMZ療法 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 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 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 相、第 相、第 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、ということを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	
	6 名	3 名	5 名	
先進医療実施届出書	2 名	1 名	4 名	Adachi 論文以降、新たに実施
	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。

先進医療B012に対する第11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

2014年1月17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. 先進医療実施届出書ページ26に先進医療通知を根拠に、条件を満たしている
とした記載があるが、ここはモニタリングや監査を含む実施体制などを記
載したほうがよいと思われる。修正を検討されたい。

【回答】

ご指摘にしたがい、様式第3号「15. 技術的成熟度」の記載を以下のように修正
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】

…。

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。

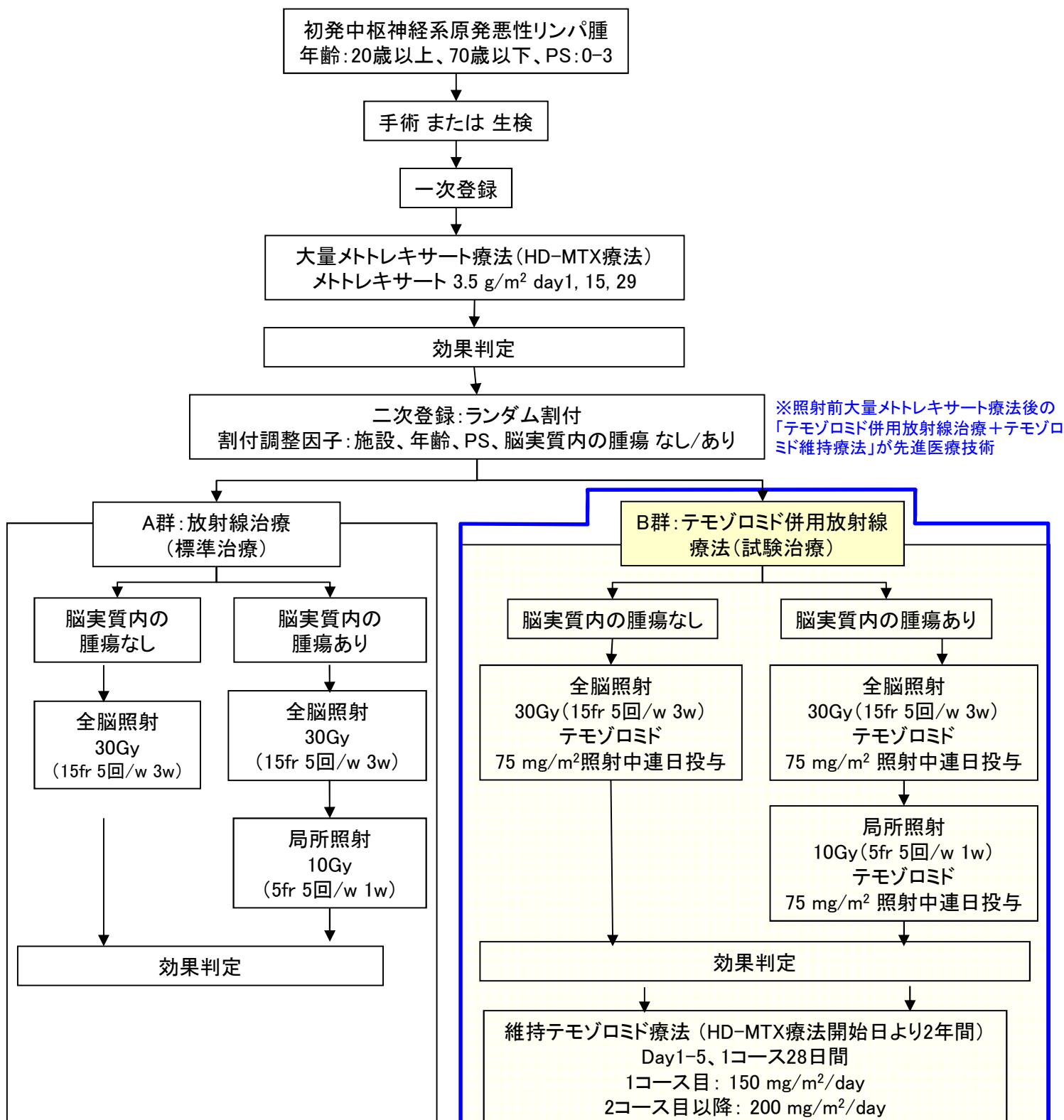
、数例の臨床使用実績があるとみなせると考える。

さらに本試験では、試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認することを目的に定期モニタリングを実施する(8. モニタリング体制及び実施方法)とともに、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的に施設訪問監査(試験実施計画書「14.2.」)を行う。」

先進医療B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

- 医療技術の概要図 -



薬事承認申請までのロードマップ

- 試験薬または試験機器: テモゾロミドカプセル
(製品名: テモダール®カプセル20 mg/100 mg)
- 適応疾患: 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫

日本脳神経外科学会
など、学会からの要望

申請医療機関における実施例

- 対象: 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫
- 治療レジメン: 照射前大量メトトレキサート療法+放射線治療+テモゾロミド維持療法
- 患者数: 8名
- 有効性: CR中央値 16か月
- 主な有害事象: Grade 3以上は認められず

先行研究(海外)

- 試験名: 初発高齢の中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する大量メトトレキサート併用テモゾロミド治療
- 患者数: 23名
- 結果の概要:
CR割合55%、無増悪生存期間中央値8か月、2年生存割合38%、全生存期間中央値35か月と非高齢者における標準療法と同等の効果を示した。ただし、Grade 3-4の有害事象は3/23(13%)、血液毒性5/23(22%)と大量メトトレキサート療法単独よりは強かった。
(J. Neurooncol. 2007 Nov; 85(2): 207-11.)

先進医療B

- 試験名: 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+放射線治療と照射前大量メトトレキサート療法+テモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法とのランダム化比較試験(JCOG1114)
- 試験デザイン: ランダム化比較第III相試験
- 期間: 2013~2018年(登録期間3年、登録終了3年で主たる解析を実施)
- 患者数: 130例(各群65例ずつ)
- primary endpoint: 全生存期間

欧米での現状

- 薬事承認: 米国 無、欧州 無
- ガイドラインの記載: 有(NCCNガイドライン)
「再発の中枢神経系原発悪性リンパ腫に対して、テモゾロミド単独治療や、リツキシマブ併用テモゾロミド治療などが有効性を示す報告があるが、標準治療としては確立していない。」
- 進行中の臨床試験: 有(第I/II相試験[RTOG0227])
大量メトトレキサート療法にリツキシマブとテモゾロミドを併用した免疫化学療法を行った後に30Gyの全脳照射を行い、その後テモゾロミドを5日投与・23日休薬を1コースとし、10コース行う。

実施された臨床試験

(第I/II相試験[RTOG0227])
大量メトトレキサート療法+リツキシマブ+テモゾロミド免疫化学療法後に放射線治療を行い、その後テモゾロミドを5日投与・23日休薬を1コースとし、10コース行う。

実施予定の臨床試験

(ランダム化比較第III相試験[RTOG])
照射前大量メトトレキサート療法+放射線治療と免疫化学療法後(大量メトトレキサート療法+リツキシマブ+テモゾロミド)+放射線治療+テモゾロミド維持療法とのランダム化比較試験

公知申請検討

当該先進医療Bにおける

- 選択規準: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、脊髄を除く中枢神経系原発、20歳以上70歳以下、PSが0-2もしくは腫瘍による神経症状のみに起因するPS3のいずれか など
- 除外規準: 活動性の重複がん、全身的治療を要する感染症、抗HIV抗体陽性、血清HBs抗原陽性、抗HCV抗体陽性 など
- 予想される有害事象: 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、倦怠感、感染症、皮膚炎 など

【別添1】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症： 中枢神経系原発悪性リンパ腫

効能・効果： 中枢神経系原発悪性リンパ腫における頭蓋内圧亢進による頭痛、意識障害、あるいは片麻痺、複視などの脳局所症状の緩和と生存期間の延長。

①従来の標準治療と当該技術の有効性

本邦での初発中枢神経系原発悪性リンパ腫（PCNSL）に対する標準治療は、照射前大量メトトレキサート療法+放射線治療であるが予後不良である（本試験では2年生存割合 65%と仮定）。

新たな治療法の開発を行う上で、(1) PCNSL に有効であり、かつ、(2) 血液脳関門（Blood Brain Barrier : BBB）を通過し、さらに (3) 毒性の少ない抗がん剤を用いることが重要なポイントである。

テモゾロミドは BBB を通過すること、ならびに有害事象が少ないという特長を持つ薬剤である。また、再発中枢神経系原発悪性リンパ腫を対象とした過去の報告でその安全性および有効性が示されたため、試験治療（照射前大量メトトレキサート療法+放射線治療+テモゾロミド維持療法）は上記の (1) ~ (3) のすべてを満たす most promising な治療レジメンであると考えた。

試験治療の実施により PCNSL 患者の生存期間の延長が期待される。

②申請医療機関等における実績

本試験 試験治療と全く同一の治療レジメンの使用実績はないが、申請医療機関における初発中枢神経系原発悪性リンパ腫を対象とした先行研究では、

照射前大量メトトレキサート療法
+放射線治療
+テモゾロミド維持療法

でも安全に投与ができ、かつ有効性も認められた（CR [完全寛解] 中央値：16 か月）ことから、本試験の試験治療でも有効性が期待できる。

③文献等において示された有効性

再発中枢神経系原発悪性リンパ腫を対象としたものではあるが、TMZ 単剤の効果の報告によると、36名の再発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対し、TMZ を通常の投与方法である 150 mg/m²/day 5 日間を 4 週毎に繰り返す方法で 6 サイクル行った結果、奏効割合 31%、無増悪生存期間中央値 2.8 か月、全生存期間中央値 3.9 か月であった³⁾。無治療であった場合の生存期間中央値が 2 か月であるとの報告がある⁶⁾ ことから、本試験の試験治療でも TMZ の有効性が期待される。

【別添 2】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

■ 一次登録適格規準

以下の一次登録適格規準をすべて満たし、一次登録除外規準のいずれにも該当しない患者を一次登録適格例とし、大量メトトレキサート療法（HD-MTX療法）を行う。

- 1) 手術摘出標本または生検の永久標本にて、病理組織学的にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫であることが確認されている。
- 2) 脊髄を除く中枢神経系（大脳、小脳、脳幹）が原発と判断される。眼内リンパ腫の有無は問わない。
- 3) 初発時病変の単発、多発は問わない。
- 4) 測定可能病変の有無は問わない。
- 5) 脳脊髄液の細胞診で、リンパ腫細胞陰性または疑陽性。ただし、頭蓋内圧亢進が疑われ脳脊髄液の細胞診ができない場合は、脳 MRI と全脊髄 MRI にてリンパ腫性髄膜炎を認めないと判断されれば適格とする。
- 6) 大脳リンパ腫症ではない。
- 7) 摘出術または生検の 3 日後以降、20 日以内である。ただし、生検と摘出術の両方が行われた場合には摘出術が行われた日から 3 日以降、20 日以内の場合を適格とする（いずれも摘出術や生検が行われた日を day 0 として day 3 から day 20 まで）。
- 8) 登録時の年齢が 20 歳以上、70 歳以下である。
- 9) PS (ECOG) が 0-2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。なお、以下の場合も適格とする。
 - ① 原疾患による症状の緩和を目的とした副腎皮質ステロイドの投与により PS が改善して 0-2 となった場合
 - ② 脳圧降下を目的とした、頭蓋内圧降下剤（グリセオール、マンニトール、イソバイドなど）やステロイドの使用により、PS が改善して 0-2 となった場合
- 10) 他のがん種に対する治療としての化学療法、放射線療法いずれの既往もない。ただし、前立腺癌や乳癌に対するホルモン療法の既往は、最終投与日から 5 年以上再発がない場合は適格とする。また前立腺癌、乳癌、早期声門癌に対する頭蓋外の放射線照射単独治療は、最終照射日から 5 年以上再発がない場合、がん以外に対する定位手術的照射（stereotactic radiosurgery : SRS）、定位放射線治療（Stereotactic Radiotherapy : SRT）の既往は適格とする。
- 11) 頸部、胸部、腹部、骨盤、鼠径部の造影 CT で、脊髄を除く中枢神経系（大脳、小脳、脳幹）と眼内を除く部位に病変を認めない。ヨードアレルギーなどにより造影 CT が行えない場合は、各部位の単純 CT に加えて全身 PET 検査も必須とする。
- 12) 以下のすべての条件を満たす（すべての検査項目は術後 3 日以降、登録前までの最新の検査値を用いる）。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$

- ② ヘモグロビン ≥ 8.0 g/dL (術後 3 日以降、登録前までに輸血を行っていないこと)
- ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4$ /mm³
- ④ AST (GOT) ≤ 100 IU/L
- ⑤ ALT (GPT) ≤ 100 IU/L
- ⑥ 総ビリルビン ≤ 1.5 mg/dL
- ⑦ 血清 Cr ≤ 1.5 mg/dL
- ⑧ クレアチニンクリアランス ≥ 50 mL/min
- ⑨ 心エコーで EF (Ejection Fraction) が 50%以上

13) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。ただし、患者本人が意識障害、認知機能障害や失語などのために説明内容の理解・同意が困難である場合には、代諾者からの文書での同意を許容する。また、説明内容の理解・同意が可能であっても神経症状によって患者本人の署名が困難である場合は、患者本人の同意確認の署名を代筆者が行ってもよい。代諾者および代筆者は、配偶者もしくは二親等以内の親族とする。

■ 一次登録除外規準

- 1) 活動性の重複がん (同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない) を有する。
- 2) 全身的治療を要する感染症 (感染性髄膜炎を含む) を有する。
- 3) 抗 HIV 抗体が陽性である (未検は不可)。
- 4) 血清 HBs 抗原が陽性である (未検は不可)。
- 5) 抗 HCV 抗体が陽性である (未検は不可)。
- 6) AIDS、X 連鎖無ガンマグロブリン症、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群等の原発性免疫不全症候群を合併している。
- 7) 臓器移植後である。
- 8) 登録時に 38℃以上の発熱を有する。
- 9) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性である。
- 10) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 11) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 12) 不安定狭心症 (最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症) を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 13) 肺線維症または間質性肺炎を合併している。
- 14) 薬物アレルギーにより、ガドリニウムとヨード系薬剤の両方が使用できない。

■ 二次登録適格規準

以下の二次登録適格規準をすべて満たす患者を二次登録適格例とし、放射線照射と B 群においてはテモゾロミドによる化学療法を行う。

- 1) 一次登録後、規定された HD-MTX 療法が少なくとも 1 コース行われ、二次登録日までにプロトコル治療中止となっていない。
- 2) HD-MTX 療法の最終投与日を day 0 として day10 から day21 である。
- 3) PS (ECOG) が 0-2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。
- 4) HD-MTX 療法後における頭部造影 MRI で、脳実質内の腫瘍の有無が判明している。
※ ガドリニウムに対するアレルギーにより造影 MRI が行えない場合に限り、①スライス厚 3 mm 以下の造影 CT、②頭部単純 MRI の順で判断することを許容する。
- 5) 二次登録までに行われたいずれの脳脊髄液細胞診でも陽性と診断されていない。
※ 一次登録時の脳脊髄液細胞診で疑陽性である場合には二次登録までに必ず再検を行い、再検で陰性か疑陽性である場合のみ適格とする。
※ 一次登録時の脳脊髄液細胞診で陰性であった場合には再検の必要はない（任意に再検を行い陽性であった場合のみ不適格とする）。
※ 頭蓋内圧亢進が疑われ、一次登録時に脳脊髄液細胞診が未検である場合には、二次登録までに必ず脳脊髄液細胞診を行い、陰性もしくは疑陽性の場合のみ適格とする。
- 6) 中枢神経系（大脳、小脳、脳幹） および 眼内以外に病変を認めない
- 7) 散瞳下の眼底検査およびスリットランプ（細隙灯顕微鏡）検査で、眼病変の有無が判明している。
- 8) Grade 3 の感染※、食欲不振、Grade 2 以上の肺臓炎を認めない（CTCAE v4.0）。
※ 髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
- 9) 感染を疑わせる 38℃以上の発熱を有さない。
- 10) HD-MTX 療法の最終投与日以降かつ二次登録前 3 日以内の最新の検査値が下記のすべてを満たす。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ④ AST (GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑤ ALT (GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑦ 血清 Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

5. 被験者の適格基準及び選定方法

■ 一次登録適格規準

以下の一次登録適格規準をすべて満たし、一次登録除外規準のいずれにも該当しない患者を一次登録適格例とし、大量メトトレキサート療法（HD-MTX療法）を行う。

- 1) 手術摘出標本または生検の永久標本にて、病理組織学的にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫であることが確認されている。
- 2) 脊髄を除く中枢神経系（大脳、小脳、脳幹）が原発と判断される。眼内リンパ腫の有無は問わない。
- 3) 初発時病変の単発、多発は問わない。
- 4) 測定可能病変の有無は問わない。
- 5) 脳脊髄液の細胞診で、リンパ腫細胞陰性または疑陽性。ただし、頭蓋内圧亢進が疑われ脳脊髄液の細胞診ができない場合は、脳 MRI と全脊髄 MRI にてリンパ腫性髄膜炎を認めないと判断されれば適格とする。
- 6) 大脳リンパ腫症ではない。
- 7) 摘出術または生検の 3 日後以降、20 日以内である。ただし、生検と摘出術の両方が行われた場合には摘出術が行われた日から 3 日以降、20 日以内の場合を適格とする（いずれも摘出術や生検が行われた日を day 0 として day 3 から day 20 まで）。
- 8) 登録時の年齢が 20 歳以上、70 歳以下である。
- 9) PS (ECOG) が 0-2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。なお、以下の場合も適格とする。
 - ① 原疾患による症状の緩和を目的とした副腎皮質ステロイドの投与により PS が改善して 0-2 となった場合
 - ② 脳圧降下を目的とした、頭蓋内圧降下剤（グリセオール、マンニトール、イソバイドなど）やステロイドの使用により、PS が改善して 0-2 となった場合
- 10) 他のがん種に対する治療としての化学療法、放射線療法いずれの既往もない。ただし、前立腺癌や乳癌に対するホルモン療法の既往は、最終投与日から 5 年以上再発がない場合は適格とする。また前立腺癌、乳癌、早期声門癌に対する頭蓋外の放射線照射単独治療は、最終照射日から 5 年以上再発がない場合、がん以外に対する定位手術的照射（stereotactic radiosurgery : SRS）、定位放射線治療（Stereotactic Radiotherapy : SRT）の既往は適格とする。
- 11) 頸部、胸部、腹部、骨盤、鼠径部の造影 CT で、脊髄を除く中枢神経系（大脳、小脳、脳幹）と眼内を除く部位に病変を認めない。ヨードアレルギーなどにより造影 CT が行えない場合は、各部位の単純 CT に加えて全身 PET 検査も必須とする。
- 12) 以下のすべての条件を満たす（すべての検査項目は術後 3 日以降、登録前までの最新の検査値を用いる）。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ （術後 3 日以降、登録前までに輸血を行っていないこと）
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$

- ④ AST (GOT) ≤ 100 IU/L
- ⑤ ALT (GPT) ≤ 100 IU/L
- ⑥ 総ビリルビン ≤ 1.5 mg/dL
- ⑦ 血清 Cr ≤ 1.5 mg/dL
- ⑧ クレアチニンクリアランス ≥ 50 mL/min
- ⑨ 心エコーで EF (Ejection Fraction) が 50%以上

13) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。ただし、患者本人が意識障害、認知機能障害や失語などのために説明内容の理解・同意が困難である場合には、代諾者からの文書での同意を許容する。また、説明内容の理解・同意が可能であっても神経症状によって患者本人の署名が困難である場合は、患者本人の同意確認の署名を代筆者が行ってもよい。代諾者および代筆者は、配偶者もしくは二親等以内の親族とする。

■ 一次登録除外規準

- 1) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない) を有する。
- 2) 全身的治療を要する感染症 (感染性髄膜炎を含む) を有する。
- 3) 抗 HIV 抗体が陽性である (未検は不可)。
- 4) 血清 HBs 抗原が陽性である (未検は不可)。
- 5) 抗 HCV 抗体が陽性である (未検は不可)。
- 6) AIDS、X連鎖無ガンマグロブリン症、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群等の原発性免疫不全症候群を合併している。
- 7) 臓器移植後である。
- 8) 登録時に 38°C以上の発熱を有する。
- 9) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性である。
- 10) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 11) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 12) 不安定狭心症 (最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症) を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 13) 肺線維症または間質性肺炎を合併している。
- 14) 薬物アレルギーにより、ガドリニウムとヨード系薬剤の両方が使用できない。

■ 二次登録適格規準

以下の二次登録適格規準をすべて満たす患者を二次登録適格例とし、放射線照射と B 群においてはテモゾロミドによる化学療法を行う。

- 1) 一次登録後、規定された HD-MTX 療法が少なくとも 1 コース行われ、二次登録日までにプロトコール治療中止となっていない。

- 2) HD-MTX 療法の最終投与日を day 0 として day10 から day21 である。
- 3) PS (ECOG) が 0-2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。
- 4) HD-MTX 療法後における頭部造影 MRI で、脳実質内の腫瘍の有無が判明している。
 - ※ ガドリニウムに対するアレルギーにより造影 MRI が行えない場合に限り、①スライス厚 3 mm 以下の造影 CT、②頭部単純 MRI の順で判断することを許容する。
- 5) 二次登録までに行われたいずれの脳脊髄液細胞診でも陽性と診断されていない。
 - ※ 一次登録時の脳脊髄液細胞診で疑陽性である場合には二次登録までに必ず再検を行い、再検で陰性か疑陽性である場合のみ適格とする。
 - ※ 一次登録時の脳脊髄液細胞診で陰性であった場合には再検の必要はない（任意に再検を行い陽性であった場合のみ不適格とする）。
 - ※ 頭蓋内圧亢進が疑われ、一次登録時に脳脊髄液細胞診が未検である場合には、二次登録までに必ず脳脊髄液細胞診を行い、陰性もしくは疑陽性の場合のみ適格とする。
- 6) 中枢神経系（大脳、小脳、脳幹） および 眼内以外に病変を認めない
- 7) 散瞳下の眼底検査およびスリットランプ（細隙灯顕微鏡）検査で、眼病変の有無が判明している。
- 8) Grade 3 の感染※、食欲不振、Grade 2 以上の肺臓炎を認めない（CTCAE v4.0）。
 - ※髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
- 9) 感染を疑わせる 38℃以上の発熱を有さない。
- 10) HD-MTX 療法の最終投与日以降かつ二次登録前 3 日以内の最新の検査値が下記のすべてを満たす。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ④ AST (GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑤ ALT (GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑦ 血清 Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

【別添3】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

1) 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

全生存期間

2) 副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）

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 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

(1) HD-MTX 療法各コース終了後、頭部造影 MRI 他によって腫瘍縮小効果等の評価する。

(2) HD-MTX 療法中の安全性評価：各コース開始 3 日前-前日、および HD-MTX 療法中は週 1 回以上、下記①-⑥のすべてを評価する。

① 全身状態：体重、PS (ECOG)、体温

② 神経所見：JCS、MMT、失語の有無

③ 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数

④ 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、BUN、クレアチニン、LDH、ナトリウム、カリウム、CRP

⑤ クレアチニンクリアランス

⑥ 自覚症状 (CTCAE v4.0 日本語訳)

i) 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症

ii) 胃腸障害：口腔粘膜炎、悪心、嘔吐

iii) 感染症および寄生虫症：髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染

iv) 代謝および栄養障害：食欲不振

v) 皮膚および皮下組織障害：蕁麻疹

vi) 神経系障害；白質脳症、発作

⑦ 必要に応じて、呼吸困難が見られた場合：動脈血液ガス、胸部 X-P.不整脈が見られた場合：安静時 12 誘導心電図

(3) HD-MTX 療法中の安全性評価：MTX 血中濃度。MTX 投与開始後 48 時間後と 72 時間後に測定する。72 時間後の濃度が $1 \times 10^{-7}M$ 以上であった場合、 $1 \times 10^{-7}M$ になるまで、24 時間毎に検査を繰り返す。

(4) 放射線治療 (A 群)、テモゾロミド併用放射線療法 (B 群) 後の有効性評価：頭部造影 MRI 他によって腫瘍縮小効果の評価する。

(5) 放射線治療 (A 群)、テモゾロミド併用放射線療法 (B 群) 中の安全性評価：両群とも放射線治療中および最終照射日より 30 日以内は、少なくとも週 1 回の頻度で、下記①

-⑤を評価する。⑥については最終照射日より 30 日以内に 1 回実施する。

- ① 全身状態：体重、PS (ECOG)、体温
- ② 神経所見：JCS、MMT、失語の有無
- ③ 末梢血算：白血球数、好中球数 (ANC：桿状核球＋分節核球)、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- ④ 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、BUN、クレアチニン、LDH、ナトリウム、カリウム、CRP
- ⑤ 自覚症状 (CTCAE v4.0 日本語訳)
 - i) 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
 - ii) 胃腸障害：口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
 - iii) 感染症および寄生虫症：髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
 - iv) 代謝および栄養障害：食欲不振
 - v) 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
 - vi) 皮膚および皮下組織障害：蕁麻疹、脱毛症
 - vii) 神経系障害：白質脳症、発作

⑥ MMSE

- ⑦ 必要に応じて、呼吸困難が見られた場合：動脈血液ガス、胸部 X-P.不整脈が見られた場合：安静時 12 誘導心電図

(6) 維持テモゾロミド療法中の有効性評価 (B 群のみ)：3 か月毎に頭部造影 MRI を評価する。

(7) 維持テモゾロミド療法中の安全生評価 (B 群のみ)：少なくとも各コース開始前に下記①-⑤を評価する。またコース中は必要に応じて検査を行う。⑥については一次登録日から 2 年までは 6 か月毎、3 年目以降 5 年目までは 12 か月毎に評価する。

- ① 全身状態：体重、PS (ECOG)、体温
- ② 神経所見：JCS、MMT、失語の有無
- ③ 末梢血算：白血球数、好中球数 (ANC：桿状核球＋分節核球)、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- ④ 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、BUN、クレアチニン、LDH、ナトリウム、カリウム、CRP
- ⑤ 自覚症状 (CTCAE v4.0 日本語訳)
 - i) 血液およびリンパ系障害：発熱性好中級減少症
 - ii) 胃腸障害：口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
 - iii) 感染症および寄生虫症：髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
 - iv) 代謝および栄養障害：食欲不振
 - v) 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
 - vi) 皮膚および皮下組織障害：蕁麻疹、脱毛症
 - vii) 神経系障害：白質脳症、発作

⑥ MMSE

(8) プロトコル治療完了/中止後の有効性評価：増悪が確認されるまで 3 か月毎に頭部造影 MRI を評価する。

(9) プロトコル治療完了/中止後の安全性評価：両群ともプロトコル完了/中止後 31 日以降は下記①～④の検査または評価を 3 か月毎に行う。プロトコル治療と因果関係がある (possible 以上) Grade 3 以上の有害事象を追跡調査用紙に記載する。

④については、一次登録後 2 年までは 6 か月毎、3 年目以降 5 年目までは 12 か月毎に評価すること。

① 全身状態：PS (ECOG)

② 神経所見：JCS、MMT、失語の有無

③ 自覚症状 (CTCAE v4.0 日本語訳)

i) 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症

ii) 胃腸障害：口腔粘膜炎、悪心、嘔吐

iii) 感染症および寄生虫症：髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染

iv) 代謝および栄養障害：食欲不振

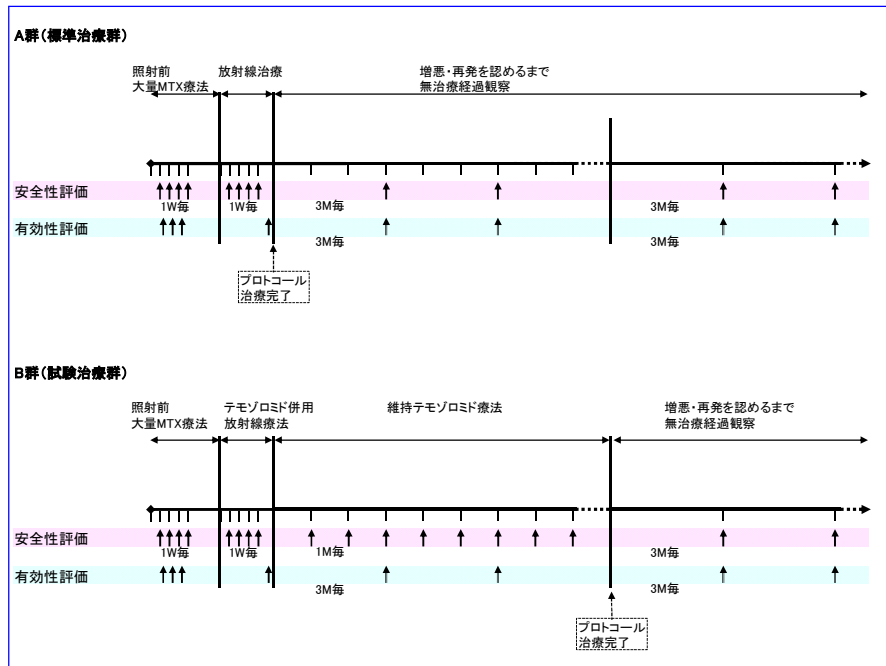
v) 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎

vi) 皮膚および皮下組織障害：蕁麻疹、皮膚および皮下組織障害-その他

vii) 神経系障害：白質脳症、発作

④ MMSE

※安全性評価、有効性評価を実施するタイミング



【中間解析の目的と時期】

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で 2 回の中間解

析を行う。1 回目の中間解析は登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、2 回目の中間解析は登録終了後早期に予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

1 回目の中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行い、2 回目の中間解析は、登録が終了し、すべての登録患者の放射線治療が終了する時期を目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。

原則として1 回目の中間解析中も登録は停止しない。

【エンドポイントの定義】

- ・ 全生存期間 Overall survival
 - 1) 一次登録日または二次登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。
 - 2) 二次登録日を起算日とした全生存期間を主たる解析に用いる。参考として、一次登録日を起算日とした全生存期間も算出する。
 - 3) 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記載すること）。
 - 4) 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

- ・ 無増悪生存期間（PFS：Progression-free survival）
 - 1) 二次登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。
 - 2) 「増悪 progression」は、画像上の PD（進行）、画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像診断にて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。ただし、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従った PD を優先して増悪とする（この場合にプロトコル治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する）。また、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合も臨床的判断を優先して増悪とする。
 - 3) 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする（画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする）。
 - 4) 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日

で打ち切りとしない。

- 5) 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- 6) 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- 7) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

・ 奏効割合（奏効率） Response proportion（Response rate）

HD-MTX 療法終了後の奏効割合は、一次登録全適格例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とし、「11.1.5. 総合効果（Overall Response）の判定規準」が CR、CRu、PR のいずれかである患者を分子とした割合とする。同様に、二次登録全適格例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とした割合も算出する。

放射線治療（TMZ 併用放射線療法）時の奏効割合は、二次登録全適格例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とし、「11.1.5. 総合効果（Overall Response）の判定規準」が CR、CRu、PR のいずれかである患者を分子とした割合とする。

放射線治療（TMZ 併用放射線療法）時の奏効割合を提示する場合は、二次登録全適格例数を分母とした奏効割合も記載する他、一次登録全適格例数、二次登録までにプロトコール治療中止となった患者数も併せて記載する。

また、施設での効果判定に基づく奏効割合と中央判定に基づく奏効割合の両者を算出する。

・ 完全奏効割合（完全奏効率） Complete response proportion（Complete response rate）

HD-MTX 療法終了後の完全奏効割合は、一次登録全適格例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とし、「11.1.5. 総合効果（Overall Response）の判定規準」が CR、CRu のいずれかである患者を分子とした割合とする。同様に、二次登録全適格例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とした割合も算出する。

放射線治療（TMZ 併用放射線療法）時の完全奏効割合は、二次登録全適格例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とし、「11.1.5. 総合効果（Overall Response）の判定規準」が CR、CRu のいずれかである患者を分子とした割合とする。

「11.1.5. 総合効果」が CR または CRu である患者の割合を完全奏効割合（CR 割合）とする。

放射線治療（TMZ 併用放射線療法）時の完全奏効割合を提示する場合は、二次登録全適格例数を分母とした完全奏効割合も記載する他、一次登録全適格例数、二次登録までにプロトコール治療中止となった患者数も併せて記載する。

また、施設での効果判定に基づく完全奏効割合と中央判定に基づく完全奏効割合の両者を算出する。

- ・ 有害事象（有害反応）発生割合

プロトコル治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母とし、下記の有害事象（毒性）について HD-MTX 療法、放射線治療（TMZ 併用放射線療法）、TMZ 維持療法別にそれぞれ CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版による最悪の Grade の頻度を（HD-MTX 療法以外は群別に）求める。不適格患者を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。

 - (1) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
 - (2) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
 - (3) 自覚症状（CTCAE v4.0 日本語訳で記載）
 - ① 血液およびリンパ系障害
発熱性好中球減少症
 - ② 胃腸障害
口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
 - ③ 感染症および寄生虫症
髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
 - ④ 代謝および栄養障害
食欲不振
 - ⑤ 皮膚および皮下組織障害
蕁麻疹、皮膚および皮下組織障害-その他
 - ⑥ 神経系障害
白質脳症、発作

上記以外の有害事象（毒性）については、血液毒性以外の Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。
- ・ 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコル治療期間中、あるいは最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコル治療との因果関係を問わない。
- ・ 治療関連死亡発生割合（TRD 発生割合）

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコル治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される死亡の数を分子とする割合。
- ・ Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.8.の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象

のうち、プロトコル治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される Grade 4 の非血液毒性*が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0 における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「骨髄機能不全」「CD4 リンパ球減少」

・ **MMSE 非悪化割合**

二次登録適格例を分母とし、一次登録後 12 か月の MMSE（Mini Mental Status Examination）スコアが登録前の MMSE スコアに比して同じもしくは改善した患者数を分子とする割合を、MMSE 非悪化割合とする。MMSE が測定できなかった場合には、悪化したものとする。

また、参考値として一次登録後 6 か月、18 か月、24 か月、36 か月、48 か月、60 か月の MMSE 非悪化割合も算出する。規定の時期以外に評価された MMSE は、原則として遅れたものとみなして直近（直前）の規定時期のデータとして扱う。

一次登録前の MMSE が判定されていない場合でも一次登録適格例は MMSE 非悪化割合の分母から除かない。ただし、参考として運動性失語や痴呆などの併存症のために MMSE が評価不能であった適格例を分母から除いた集計も行う。

60 歳以上、59 歳以下のサブグループ解析も行う。

・ **HD-MTX 療法の完遂割合**

一次登録適格例数を分母とし、HD-MTX 療法における MTX の総投与量が 9.0 g/m^2 以上であった患者の数を分子とする割合。

また、参考として HD-MTX 療法施行例数を分母とした割合も算出する。

・ **放射線治療の治療完遂割合**

二次登録適格例を分母とし、①脳実質内の腫瘍なしで 30 Gy を完遂した人数と、②脳実質内の腫瘍ありで 40 Gy を完遂した人数を合計した人数を分子とした割合。

また、参考として二次登録例を分母とした割合も算出する。

・ **維持 TMZ 療法の施行コース数**

TMZ 維持化学療法例を対象に、維持 TMZ 療法の施行コース数の分布を求める。主たる解析時および最終解析時には、増悪例と無増悪例に分けて算出する。

【別添4】「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」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：登録期間：3年、追跡期間：登録終了後3年。

本試験の主たる解析は、登録期間3年 + 追跡期間3年 = 6年の時点で実施するが、主たる解析以降（先進医療制度下の臨床試験として終了以降）も、より正確な二次がんの発現頻度を把握するため、患者登録終了後10年間追跡を行う。

予定症例数：臨床試験に登録される全130例のうち、B群（照射前大量メトトレキサート療法+テモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法）に割り付けられる65例。

うち、既に実績のある症例数：0例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号2		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号3		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号2		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		

整理番号 3		(自)		
年齢 歳		年 月 日		
性別 男・女		(至)		
		年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

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 2 年生存割合は 62-69%であった。従って、標準治療群の 2 年生存割合を 65%と仮定する。試験治療は、放射線治療に TMZ を併用し、維持治療として 2 年間の TMZ 投与を行うため、毒性は強くなる。先行研究における 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臨床的に意義のある治療効果の上乗せを 15%と考え、期待 2 年生存割合を 80%と設定した。

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 2 年生存割合は 62-69%であった。従って、標準治療群の 2 年生存割合を 65%と仮定する。一方、先行研究における 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。ただし、本試験での試験治療群の期待 2 年生存割合は 80%と設定する。試験治療群の値を先行研究結果を参考として期待 2 年生存割合を 70%としない理由は、試験治療が放射線治療に TMZ を併用し、維持治療として 2 年間の TMZ 投与を行う毒性の強くなるものであり、このような治療法を臨床現場に導入するためには相当の治療成績の向上が必要であるためである。本臨床試験では、この標準治療に対する試験治療の毒性の増強に見合う臨床的に意義のある治療効果の上乗せを 15%と考え、期待 2 年生存割合を 80%と設定した。

標準治療群 (HD-MTX 療法+放射線単独照射) の 2 年生存割合 65%、試験治療群の 2 年生存割合 80%、有意水準片側 5%、登録期間 3 年、追跡期間 3 年で検出力を 80%以上として、Schoenfeld & Richter の方法を用いて必要適格例数を求めると、各群 60 例、両群合計で 120 例 (観察されるイベント数として両群合計で 60 例) が必要となる。網掛け部分の必要適格例数 120 例に対し、若干の不適格例を考慮して予定登録数は各群 65 例、両群合計 130 例とした。

参加予定施設にアンケートを行い、適格基準に合致する症例数見込みを総計し、登録期間 3 年で上記症例数が集積できる見込みとなった。またテモゾロミドによる二次癌の観察の必要性から追跡期間は登録終了後 10 年間とした。

ただし、主たる解析は登録終了 3 年後に実施する。

【別添5】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画：添付プロトコール参照

ランダム割付と割付調整因子

二次登録にあたって治療群は JCOG データセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割付に際しては、①施設、②一次登録時の年齢（60 歳以下 vs. 61 歳以上）、③二次登録時の PS（0-1 vs. 2-3）、④HD-MTX 療法後の脳実質内の腫瘍の有無（腫瘍なし vs. 腫瘍あり）で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。

- 1) 一次登録後、大量メトトレキサート療法を 3 コース施行する。
- 2) 効果判定を行った後、二次登録とランダム割付を行う。
- 3) A 群は放射線照射を行う。大量メトトレキサート療法の結果、脳実質内腫瘍が消失した症例に対しては全脳照射 30 Gy を、大量メトトレキサート療法後の効果判定で脳実質内に残像腫瘍を認めた場合には全脳照射 30 Gy に加えて局所照射 10 Gy を行う。
- 4) B 群は A 群と同様の放射線照射に加えて、テモゾロミドを投与する。放射線照射中はテモゾロミドを 75 mg/m²を 1 日 1 回連日経口投与する。放射線照射終了 4 週間後より維持療法を追加する。維持療法はテモゾロミド 150 mg/m²を経口で 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。次コースにおいては増量基準を満たせば 200 mg/m²に増量する。この維持療法は MD-MTX 療法開始日より 2 年間行って終了とする。

なお、本試験でプロトコール治療として実施する放射線治療の内容は、「放射線治療研究事務局」（実施計画書「16.7.」）と協議の上、計画したものである。「放射線治療研究事務局」は、本試験開始後も各施設からの放射線治療に関する問い合わせ窓口を担当する。また、本試験では各参加施設の「施設放射線治療責任者」の責任の下に各施設でプロトコールを遵守した放射線治療を実施する体制を取っている。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福井 次矢 _____ 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	FDG-PET/CT の不明熱診断への応用
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 本試験でガリウム SPECT 検査に比べて検査性能が優れていることが証明されれば、保険収載を行うことが妥当と考えますが、費用効果分析を行うことが勧められます。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「FDG-PET/CTの不明熱診断への応用（整理番号 B020）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

国立国際医療研究センター病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：FDG-PET/CTの不明熱診断への応用
適応症：不明熱
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>不明熱の熱源探索に用いられる画像診断には既保険適応のガリウムシンチグラフィーが使われる。ガリウムシンチグラフィーの不明熱診断における診断精度に関しては、感度67%、特異度78%であったとする報告もあるが、多くの報告では感度は30%以下である。さらに、ガリウムシンチグラフィーは、薬剤を注射後、72時間後の撮影が標準で、結果が出るまでに時間がかかる。そのため、医療現場ではガリウムシンチグラフィーに代わる、より高精度で結果が早く出る画像診断法が望まれている。</p> <p>FDGは腫瘍細胞のみならず、活動性の炎症組織にとりこまれ、活動性の炎症病巣を鋭敏に検出することができる。不明熱をきたす原因疾患の主要なものとして、悪性腫瘍、感染症、肉芽腫性炎症、膠原病などが知られている。すなわちFDG-PET/CTでは、保険適用のある悪性腫瘍以外にも種々の炎症性疾患も不明熱の原因になる疾患も、活動性があれば、非常に鋭敏に検出することができ、全身の病巣検索が容易に実施できる。不明熱の患者にとって、FDG-PET/CTは安全に全身をスクリーニングし、活動性の高い病変を速やかに検出することができ、しかも世界でまだ組織的な研究は行われておらず、極めて先進性に富むと考える。</p> <p>（概要）</p> <p>“38℃以上の発熱が3週間以上繰り返し出現し、3日間の入院検査あるいは3回の外来検査で診断がつかない”という従来の定義から、現在の医療水準を鑑み2週間以上発熱が継続し、新たに設定した胸部腹部CT等の検査項目を施行したにも関わらず診断のつかない不明熱患者を対象にFDG-PET/CTの有用性を検討するために主要評価項目をFDG-PET/CT及びガリウムSPECTによる熱源部位検出感度の差を比較する試験。予定症例数は180例である。</p> <p>不明熱とは、構成疾患は極めて多岐にわたるため、いかに速やかに高い精度で正しい診断にたどり着けるかが治療の成否を分ける。一般的な画像診断や血液検査で診断がつかないとき、FDG-PET/CTにより全身の活動性の病変の有無を検索し、既存のガリウムシンチと比較する。病巣が特定されれば、生検や穿刺などで検体を取り、病理診断や細菌検査などで確定診断に到達することができる。</p> <p>（効果）</p>

不明熱の原因病巣診断では、FDG-PET の感度は 83%、特異度は 58%。FDG-PET/CT では、感度 98%、特異度 86%と報告されている。診断精度の向上により、早期に適切な治療方針が決定されるため患者の予後および QOL の改善が望める。

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合の総費用は839,738円、先進医療に係る費用は73,250円である。先進医療に係る費用は、研究費などで補てんするため患者負担は無い。

申請医療機関	国立国際医療研究センター病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成 25 年 12 月 12 日（木）16:30～18:05
(第 12 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立国際医療研究センター病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 12 回先進医療技術審査部会 資料 1 - 2 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B020 に対する第 12 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 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立国際医療研究センター病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第 12 回先進医療技術審査部会	資料 1-2
平成 25 年 12 月 12 日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B020)

評価委員 主担当：柴田 _____
副担当：伊藤 _____ 副担当：田島 _____ 技術委員： _____

先進医療の名称	FDG-PET/CTの不明熱診断への応用
申請医療機関の名称	国立国際医療研究センター病院
医療技術の概要	2週間以上発熱が継続し、新たに設定した胸部腹部 CT 等の諸検査を施行したにも関わらず診断のつかない不明熱患者を対象に FDG-PET/CT の有用性を検討するために主要評価項目を FDG-PET/CT 及びガリウム SPECT による熱源部位検出感度の差を比較する試験。予定症例数は 180 例である。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
通常診断手法で原因の特定が困難であった症例に対して 2nd step として用いられる G a スキャンを対照とすれば PDG-PET/CT の有効性はより有効であることが期待される。海外の教科書には通常診療範囲に結核のインターフェロン γ 遊離試験なども入っており、考慮されてはどうか。また、HIV 陽性患者とそれ以外の患者で結論が変わるようであれば、対象患者毎にサブグループ解析をする必要がないかを検討していただきたい。	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島 _____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
1. 説明文書「8. 本研究に参加した場合に予想される不利益」において、「両検査は、すでに保険診療として十分な実績と安全性が確認されているため、臨床研究のための保険や補償の契約はありません。」と記載されていますが、契約の有無に	

拘わらず、仮に臨床試験に参加したことにより健康被害が生じた場合は補償がなされるべきもので、補償の準備を整えた上で補償することを記載しなければなりません。

2. 同「9. 本研究に参加しない場合について」において、その他の方法で不明熱の原因を調べると記載されていますが、「その他の方法」を総て具体的に記載して下さい。

3. 同「12. 費用について」において、FDG-PET/CTの費用の金額を73,250円と記載して下さい。

4. 同「15. 担当者の連絡先、相談窓口」に、研究代表者の連絡先のみならず、研究担当者の氏名と連絡先も記載して下さい。

(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)
上記コメント欄に記載した問題点が修正されれば適として良いと考えます。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田_____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

本申請に係る診断性能を評価する際、何をもって正しい診断とするかについてはいくつかの考え方があり得るため、感度等の定義には複数の方法がありえる。この点については、申請者自身が先行研究の事例も含め検討した上で複数の方法の相違点を整理し、また、PMDA との間でも薬事戦略相談を経てすりあわせがなされ、最終的に主要評価項目の定義は明確となっているため問題ない。結果が公表される際に、単に診断性能の数値を示すだけでなく、その定義を採用した経緯、(可能であれば)異なる定義における診断性能についても参考情報として提示されれば、本申請の診断性能に対する理解が深まるものとする。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	180 例		予定試験期間	～2015 年 12 月
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
倫理的観点からの評価に係わる事項への対応がなされれば適として良いと考える。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

先進医療B020に対する第12回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：FDG-PET/CTの不明熱診断への応用

平成26年3月20日

国立国際医療研究センター病院 核医学科、窪田和雄

1. HIV陽性患者とそれ以外の患者で診断精度について結論が変わるようであれば、対象患者毎に部分集団解析を実施する必要があるかを検討すること。

【回答】 免疫抑制状態にある HIV 陽性患者の感染症に対するリスクが他の患者より高いことは周知のとおりです。しかし、HIV 陽性患者においても、不明熱の原因疾患は他の患者と同様であり、海外の2編の報告(1, 2)でも我々の先行研究(3)でも HIV 感染の有無で診断精度に差異は生じておりません。この理由として以下のようなことが考察されます。

例えば、HIV 患者に多い感染症であるニューモシスチス肺炎は CT や血液検査等の既存の診断法にて容易に診断が付き、本先進医療の対象となる不明熱の原因として想定されません。一方、肺外結核は HIV 陽性か否かにかかわらず診断が容易でなく不明熱としての検索対象になることが想定されます。このように、HIV 感染という免疫不全状態が、既存の検査にて診断確定できないことを定義とする不明熱の原因疾患に対して大きく影響はしないと考えます。

さらに、今回の主な研究目的は不明熱の原因疾患（疾患名）を特定することではなく、不明熱の熱源部位（臓器）を特定することに対して評価を行うことにあります。主要評価項目である診断精度は不明熱の原因疾患に影響されるというよりは、より直接的な不明熱熱源部位に影響されると考えており、試験実施計画書には熱源部位ごとの診断能評価を副次的解析項目として記載しております。この解析により、万が一先行研究と異なり HIV 患者に特異的熱源部位が存在し、それにより診断精度が変わることがあってもその変化をとらえることが可能であることから、対象患者毎の部分解析を行う必要性は乏しく、現状の試験実施計画書に沿った解析で十分と考えます。

<参考文献>

1. Castaigne C, et al. Nucl Med Commun 2009;30:41-47.
2. Martin C, et al. HIV Medicine 2013;14:455-465.
3. Kubota K, et al. Ann Nucl Med 2011;25:355-364.

2. 海外の教科書には通常の診療範囲に結核のインターフェロン γ 遊離試験なども入っており、考慮してはどうか。

【回答】 インターフェロン γ 遊離試験（IGRA）は結核の診断法としてツベルクリン反応に代わって最近行われるようになっていきます。その特徴として、ツベルクリン反応のようにBCGの影響を受けて陽性になることがなく、非定型抗酸菌症でも陽性にならない等、結核菌感染に特異的であることが利点です。一方でIGRAは結核の既感染でも陽性となり、検査時に、活動性の結核か非活動性であるのかを区別することはできません。このため、米国など結核の罹患率が極めて低い国（2010年人口10万人あたり3.6人）ではIGRA陽性であれば活動性結核として結核治療が行われますが、日本のような高罹患率（同18.2人）の国では過去の結核感染者も多く、不明熱の原因診断としてのIGRAの意義は大きくありません。また、現在、IGRAは保険適用上、D015 血漿蛋白免疫学的検査として「結核菌特異蛋白刺激性遊離インターフェロン γ 産生能は、診察又は画像診断等により結核感染が強く疑われる患者を対象として測定した場合のみ算定できる」とされ、既に画像診断等にて結核が疑われる場合の診断法の位置づけであり、熱源部位が不明である患者が対象である本先進医療では、保険適応にはなりません。

以上のような理由で、現状の日本における不明熱診断の最初のスクリーニングとしてIGRAは必須とまでは言えず、本研究の登録基準には含めておりません。しかしながら、個々の患者において臨床上IGRAが必要であれば担当医の判断により保険診療内で実施されるものであり、それを否定するものではありません。また、例えIGRAが陽性であっても画像診断にて不明熱の熱源部位としての診断が確定されていなければ、本試験に登録することができます。

本試験の試験実施計画書の登録基準についてはIGRAを含んでおりませんが、既にPMDAと議論をした上で決定しており、新たに必須の検査項目として追加することが本試験の評価項目である診断精度に大きく影響するとは考えにくく、保険診療上の問題もあることから、現状のままIGRAを登録の基準には設定せずに実施したいと考えます。

3. 同意説明文書の「8. 本研究に参加した場合に予想される不利益」において、「両検査は、すでに保険診療として十分な実績と安全性が確認されているため、臨床研究のための保険や補償の契約はありません。」と記載されているが、契約の有無に拘わらず、仮に臨床試験に参加したことにより健康被害が生じた場合は補償がなされるべきもので、補償の準備を整えた上で補償することを記載すること。

【回答】 必要な補償を行うよう、以下のように修正します。

<修正前>

両検査は、すでに保険診療として十分な実績と安全性が確認されているため、臨床研究のための保険や補償の契約はありません。

<修正後>

両検査は、すでに保険診療として十分な実績と安全性が確認されていますが、万一健康被害が生じた場合は万全の診療体制で誠意をもって診療し、対応いたします。万一、健康被害への補償が必要な事態が生じたときには、医法研被験者の健康被害補償に関するガイドラインに倣って、誠意をもって対応いたします。

4. 同意説明文書の「9. 本研究に参加しない場合について」において、その他の方法で不明熱の原因を調べると記載されているが、「その他の方法」が具体的に記載されていない。「その他の方法」を総て具体的に記載すること。

【回答】 他の疾患と異なり、不明熱は病名ではなく病態です。患者さんにより病状が全く異なる場合が少なくありません。当然、その他の方法もケースバイケースで異なってきます。このためすべてを具体的に記載するのは不可能ですが、どのような方法があるのか、なるべく具体的になるように、下記の通り記載を修正します。

<修正前>

本研究に参加しない場合は、FDG-PET/CT を受けることはできません。ガリウム SPECT を含むその他の方法で不明熱の原因を調べ、最適な治療を行います。

<修正後>

本研究に参加しない場合は、FDG-PET/CT を受けることはできません。ガリウム SPECT、超音波、または造影 MRI などの検査を組み合わせ、必要な場合は造影 CT 検査を再度行います。これらに加え、よりの絞った血液検査の追加などにより、不明熱の原因を調べ、最適な治療を行います。

5. 同意説明文書の「12. 費用について」は、費用の金額を具体的に 73,250 円とし、患者さんがどれくらいの費用が必要かを理解できるように記載すべきである。また、同文書には「患者さんの負担はない」と記載されている一方、先進医療実施届出書、13 ページの様式 3 号において、「平成 25 年度分は国立国際医療研究センターからの研究費にて賄い、次年度以降は、厚労省科学研究費の取得を目指している」と記載されている。さらに、同 17 ページの

様式5号でも、(先進医療にかかる費用)として、「研究費などで補てんするため患者負担は無い予定」と記載されていて、費用負担について不確定な記載内容になっている。説明文書に「患者さんの御負担はなし」と記載する以上は、仮に予定された研究費等が取得できない場合でも、患者さんへの費用負担が発生しないよう何らかの手当の必要がある。もし、費用の手当てができずに患者さんの負担となる場合には、その旨と金額も記載する必要がある。

【回答】 本試験の患者負担は研究費から支払い、患者負担はないものとします。先進医療実施届出書の不確定な記載について整備いたします。

<修正前 同意説明文書>

先進医療である FDG-PET/CT の費用は研究費から支払われます。健康保険の対象であるガリウム SPECT、および他の不明熱の診療の費用は、通常の診療と同じく、健康保険の負担割合に基づいて請求されます。

<修正後 同意説明文書>

先進医療である FDG-PET/CT には 73,250 円の費用がかかります。この費用は研究費から支払われますので、通常診療以外の患者さんへの負担はありません。健康保険の対象であるガリウム SPECT、および他の不明熱の診療の費用は、通常の診療と同じく、健康保険の負担割合に基づいて請求されます。

<修正前 先進医療実施届出書 様式第3号 11. 患者負担について>

FDG/PET 撮像にかかる費用 73,250 円が先進医療として生じるが、研究費より支給するため、患者負担は生じない。平成 25 年度については国立国際医療研究センターからの研究費にて賄い、次年度以降は、厚労省科学研究費の取得を目指している。

<修正後 先進医療実施届出書 様式第3号 11. 患者負担について>

FDG/PET 撮像にかかる費用 73,250 円が先進医療として生じるが、国立国際医療研究センターからの研究費より支給するため、患者負担は生じない。

<修正前 先進医療実施届出書 様式第5号 (先進医療にかかる費用)>

先進医療として 73,250 円とする。なお、研究費などで補てんするため患者負担は無い予定。

<修正後 先進医療実施届出書 様式第5号 (先進医療にかかる費用)>

先進医療として 73,250 円とする。なお、研究費などで補てんするため患者負担は無い。

6. 同意説明文書の「15. 担当者の連絡先、相談窓口について」について、研究代表者の氏名と連絡先のみが記載されているが、研究担当者の氏名と連絡

先も追記すること。

【回答】 同意説明文書にある担当医欄に、担当者の氏名および連絡先を記載するようにいたします。

7. 臨床研究の倫理指針では、臨床研究機関の長は、倫理審査委員会の委員になること並びに審議及び採決に参加することはできない。と定められており、当該施設の倫理審査委員会の構成が適切でないと考えられる。

【回答】 国立国際医療研究センターとは、理事長の下に、センター病院、国府台病院、研究所、看護大学校等が配属されている組織であり、臨床研究機関の長に該当するのは理事長（総長）です。独立行政法人国立国際医療研究センター倫理委員会規程 第2条および第4条にあります通り、国立国際医療研究センターの倫理委員会は総長が臨床研究機関の長として設置し、センター病院、国府台病院、研究所、看護大学校等のすべての臨床研究課題について倫理審査を行っております。

従いまして、倫理委員会の委員には臨床研究機関の長である総長は含まれておらず、審議や採決にも参加しておりません。倫理委員会の構成は適切と考えます。

なお、現在進められております臨床研究の倫理指針の見直しの検討状況を踏まえつつ、当センターでは倫理委員会委員及びその構成を検討しているところであり、来年度（4月頃を目途）に規程の改正を行なう予定です。

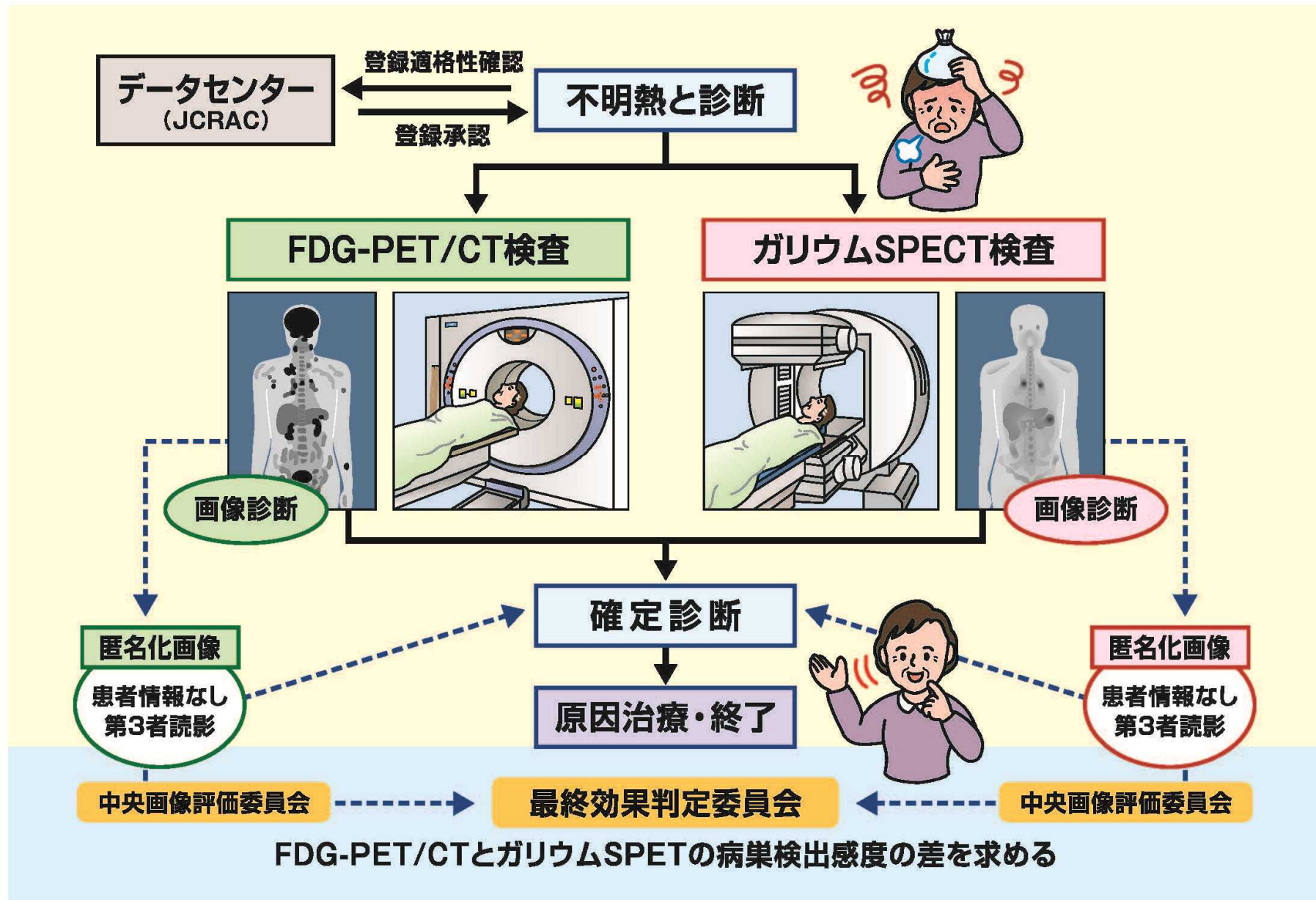
8. プロトコールの規定の中で、画像委員会やモニタリング担当者の具体的名が未確定である。試験開始までに確定し、試験実施計画書等に明記すること。

【回答】 プロトコールの「11 試験実施組織」において、画像委員会やモニタリング担当の責任者の氏名は既に記載しております。

各担当者は申請時点で決定しており、指名書の発行は先進医療としての承認を得てから試験開始までに行う予定でした。しかしながら今回のご指摘を受け、再検討いたしました結果、指名書を発行することといたしました。担当者は手順書の作成時点で決定しておりましたので、手順書と同一の日付にて指名書を作成し、提出いたします。また、今後追加される担当者につきましては、順次指名書を発行いたします。

なお、国立国際医療研究センターにおけるモニタリングおよび監査の担当者は上記の責任者がかねております。

FDG-PET/CTの不明熱診断への応用



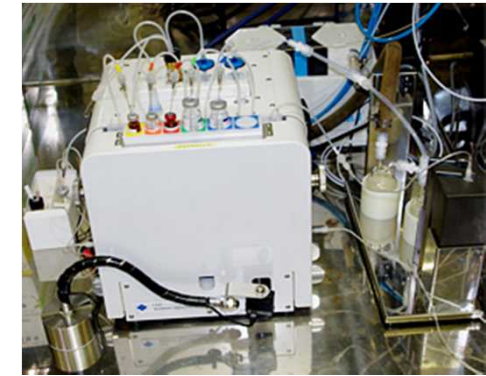
薬事承認申請までのロードマップ

医療機器（複数使用についてPMDA了承済み）

- ①: FDG合成装置 H100、F200、F300（住友重機械工業株式会社）
- ②: FDG合成装置 AMFG01（JFEテクノス株式会社）
- ③: FDG合成装置 TRACER1ab MX FDG（ジーイーヘルスケア・ジャパン株式会社）

医薬品

- ①: FDGスキャン注(日本メジフィジックス株式会社)
- ②: FDGスキャンーMP注射(財団法人先端医学薬学研究センター)



先進医療での適応疾患:

不明熱の熱源診断

先行臨床研究

- 試験名: FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study
- 試験デザイン: 後ろ向き多施設調査(自施設)
- 期間: 2006年7月～2007年12月
- 被験者数: 76例
- 結果の概要: 感度63～91%、特異度60～86%

Ann Nucl Med (2011) 25:355–364

先進医療B

- 試験名: FDG-PET/CTの不明熱診断への応用ーガリウムSPECTとの比較研究
- 試験デザイン: 前向き多施設共同クロスオーバー試験
- 期間: 2014年1月～2015年12月
- 被験者数: 180例
- 主要評価項目: FDG-PET/CT及びガリウムSPECTによる熱源部位検出感度の差(優越性)

国内外の文献、教科書、およびガイドライン

薬事承認申請

ICH-GCPに準拠した先進医療Bを行い、本試験を評価資料としてFDG合成装置の薬事承認を目指す。(PMDA薬事戦略相談にて了承済み)

【別添 1】「FDG-PET/CT の不明熱診断への応用」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：不明熱

効能・効果：

CT 等の画像診断を行ったにも関わらず診断のつかない不明熱の熱源診断

不明熱（Fever of unknown origin, FUO）とは、1961年に Petersdorf & Beeson による古典的な定義では、「38.3度以上の発熱が何度か認められる状態が3週間を超えて続き、1週間以上の入院精査でも原因が不明のもの」と定義された。「3週間を超えて」と規定された理由は、急性ウイルス性疾患を除外するためである。発熱の基準とされた 38.3℃は、元の定義で使われている米国の高熱基準である 101°F（舌下温）を℃に単純換算した数字である。このいわゆる「古典的不明熱」の定義に対し、その後の医療技術の進歩等を勘案して、1991年に Durack & Street により、「38.3℃以上の発熱が3週間以上持続し、3日間の入院検査あるいは3回の外来検査で診断がつかないもの」とする改定案が提唱された。また、患者背景を考慮した下表のような新たな分類が提唱され、従来の「古典的な不明熱」に加え、新たに3タイプの不明熱、すなわち急性期疾患で入院中の患者や術後患者の不明熱、化学療法による好中球減少を背景に持つ患者の不明熱、HIV感染者の不明熱が追加された。

不明熱のタイプ	定義
古典的不明熱 (Classical FUO)	38.3℃（101°F）以上の発熱が3週間以上持続 3日間の入院検査あるいは3回の外来検査で診断がつかない
院内発症不明熱 (Nosocomial FUO)	入院時には感染症は存在しない 入院中に 38.3℃（101°F）以上の発熱が3日間以上持続 潜伏感染も否定的 3日間の検査にて診断がつかず、48時間の培養検査も陰性
好中球減少患者の不明熱 (Neutropenic FUO)	好中球数<500/μL 38.3℃（101°F）以上の発熱が3日間以上持続 3日間の検査にて診断がつかず、48時間の培養検査も陰性
HIV感染者の不明熱 (HIV-associated FUO)	HIV感染患者 38.3℃以上の発熱が外来患者では4週間以上、入院患者では3日以上持続 3日間の検査にて診断がつかず、48時間の培養検査も陰性

不明熱をきたす疾患として、悪性腫瘍、感染症、非感染性炎症性疾患が多いとされてきた。加えて、近年は人や物の移動が広範かつ高速になり、新興感染症や再興感染症を含む疾患の多様化がみられていることもあり、原因疾患の特定がより困難な状況になってきている。不明熱に対しては、いかに速やかに正確な診断を下せるかが治療の成否を分けるため、原因病巣を的確に特定できる診断法として、従来から存在する種々の血液検査に加え、鋭敏に全身をスクリーニングできる画像診断の重要度が高まってきてい

る。

不明熱の熱源探索に用いられる画像診断には既保険適応のガリウムシンチグラフィが使われる。ガリウムシンチグラフィの不明熱診断における診断精度に関しては、感度 67%、特異度 78%であったとする報告もあるが、多くの報告では感度は 30%以下である。さらに、ガリウムシンチグラフィは、薬剤を注射後、72 時間後の撮影が標準で、結果が出るまでに時間がかかる。そのため、医療現場ではガリウムシンチグラフィに代わる、より高精度で結果が早く出る画像診断法が望まれている。

FDG には癌組織のみならず炎症巣にも高い集積を示す特性があることを我々は以前報告した(1)。最近、FDG-PET/CT を炎症性疾患の診断や治療・評価に応用する試みが行われるようになってきており、FDG-PET/CT の不明熱診断における有用性が強く示唆されている。Dong らは、FDG-PET の不明熱診断における感度は 83% (95%信頼区間：73-90%)、特異度は 58% (95%信頼区間：49-67%) であり、さらに FDG-PET/CT を用いると感度 98% (95%信頼区間：94-99%)、特異度 86% (95%信頼区間：75-93%) に大幅に向上したと報告している(3)。

我々が行った多施設共同研究において有効解析対象 76 例で、FDG-PET/CT の感度 81%、特異度 75%という好成績を報告している(5)。

本試験では、上記の 4 つの不明熱の分類中の古典的不明熱および HIV 感染者の不明熱を対象とし、5 に述べる基準で患者選択を行う。古典的不明熱では舌下温を基準にしていることから、本試験では腋窩温として 38℃度以上の発熱を対象とし、現在の医療水準を考慮し 2 週間以上の発熱が継続し、一定の検査を施行しても診断が確定しない患者を対象とすることとした。適格基準や主要評価項目等については平成 25 年 6 月 3 日に行った医薬品医療機器総合機構との薬事戦略相談の対面助言（薬機審長発第 0708003 号 平成 25 年 7 月 3 日）と、その後の追加の事前面談（平成 25 年 7 月 29 日）にて合意を得ている。

【別添 2】「FDG-PET/CT の不明熱診断への応用」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

（医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談において適格基準は合意を得ている。）

【選択基準】

以下の基準をすべて満たす患者を本臨床試験の対象とする。

1. 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
（設定根拠：放射線被曝を伴うこと、および小児では熱性疾患のリスクが異なる点を考慮した。）
2. 同意取得前の 14 日間に 38℃以上（腋窩体温）の発熱が週 2 回以上繰り返していた患者（設定根拠：米国の基準 38.3℃は舌下温で設定されている。日本で一般的な腋窩温は舌下温よりも 0.3～0.5℃低いとされているため、日本では腋窩温 38℃以上と設定した。また、3 週間以上という以前からの定義は急性ウイルス性感染症を除くための設定であった。前ページの定義から 20 年以上経て、高度化した日本の医療水準を考え、14 日間で急性ウイルス感染は除外できると考え設定した。）
3. 発熱の出現後、同意取得前 3 週間以内に実施した髄液検査が正常、もしくは臨床症状として項部硬直及び意識障害のいずれも認めなかった患者
（設定根拠：原因疾患が髄膜炎など、緊急治療を要する患者が含まれないようにするため。）
4. 発熱の出現後、同意取得前 3 週間以内に胸腹部 CT 検査及び下記検査を行ったにもかかわらず、発熱の原因の診断がつかなかった患者。なお、発熱の原因が敗血症であっても、感染巣が不明の場合は発熱の原因の診断がつかないと判断する。
 - － 血算検査（RBC、Hb、WBC、好中球数（桿状核球＋分節核球）、Plt）
 - － 血沈検査
 - － 生化学検査（T-Bil、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、血糖）
 - － 血清学検査（CRP、TP、血清アルブミン、フェリチン、抗核抗体、RF）
 - － 甲状腺機能検査（F-T3、F-T4、TSH）
 - － ウイルス抗体価検査（HIV Ab、CMV-IgM、EB VCA IgM）
 - － 尿一般検査（pH、比重、蛋白定性、糖定性、ケトン体、潜血反応、ウロビリノーゲン、ビリルビン、尿沈渣）
 - － 血液培養検査 1 セット
 - － 心臓超音波検査
5. 文書による本人同意が得られている患者

【除外基準】

以下の基準のいずれかに抵触する患者は本臨床試験の対象としない。

1. 同意取得直前の 1 カ月以内に外科手術を受けた患者
（設定根拠：外科手術後に特有の感染症等のリスクがあるため。）
2. 妊婦及び授乳中の患者

3. コントロール不良の糖尿病患者
(設定根拠：血糖値が上昇すると、FDG の体内分布が変化し、同時に熱源部位への集積も低下し、正確な検査結果が得られないと考えられるため。)
4. 同意取得前 2 週間以内に好中球数が $< 500/\mu\text{L}$ であった患者
(設定根拠：好中球減少不明熱は本試験の対象外であるため。)
5. 同意取得前 3 週間以内に FDG-PET/CT またはガリウム SPECT 検査を受けた患者
(設定根拠：患者の被曝にたいする配慮から。)
6. 精神的または法律的な観点から自由意思による適切な同意が疑われる患者

【別添3】「FDG-PET/CT の不明熱診断への応用」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

（医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談において合意を得ている。）

主要評価項目

FDG-PET/CT 及びガリウム SPECT による熱源部位検出感度の差

副次評価項目

いずれも中央判定結果に基づく下記項目

- FDG-PET/CT 検査により特定された画像陽性部位
- FDG-PET/CT 検査の感度、特異度、陽性的中率、正診率、貢献度
- ガリウム SPECT 検査により特定された画像陽性部位
- ガリウム SPECT 検査の感度、特異度、陽性的中率、正診率、貢献度

担当医判断に基づく下記項目（なお、最終診断を得るまでの経過観察は3カ月を目標、6カ月まで延長可）

- 最終診断に対する FDG-PET/CT 検査結果のクリニカルインパクト
- 最終診断に対するガリウム SPECT 検査結果のクリニカルインパクト

加えて、下記項目についても副次的に評価する。

- 検査担当医による熱源部位と中央画像判定委員会による画像陽性部位の一致性

②安全性

FDG-PET/CT 検査実施日（第1日）から第18日（ガリウム SPECT 撮像日の14日後）までに発現した有害事象を調査する。

【別添4】「FDG-PET/CTの不明熱診断への応用」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2014年1月～2015年12月

予定症例数：180例

既の実績のある症例数：81例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 65歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	大動脈炎 症候群	(自) 2011年7月8日 (至) 2011年7月26日	治癒	6カ月に及ぶ37~38℃の発熱。CT検査で原因不明、血液培養陰性、頸動脈の圧痛あり、CRP2.0。6/29PETにて大動脈炎の診断。プレドニゾロン20mg投与にて寛解。
整理番号2 年齢 74歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	人工血管 感染	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	治癒	腹部大動脈瘤置換術から1年後に発熱。2007/5/10PETで熱源確定、抗生剤にて一旦改善したが熱が再発し、再手術となった。
整理番号3 年齢 78歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	化膿性脊 椎炎、 腸腰筋膿 瘍	(自) 2007年7月2日 (至) 2007年9月13日	治癒	肝癌、肝硬変、食道静脈瘤にて治療後発熱つきCTにて原因不明。07/8/1PETの後MRIにて病巣確認し、抗生剤で治療を続け、改善した。

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 36歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	深部アス ペルギル ス症	(自) 2007年1月23日 (至) 年 月 日	死亡	血友病、HIV感染、生体肝移植後、C型肝炎治療中に発熱し原因不明。07/1/31PETにて所見なし。血液・客痰検査で確認、抗菌剤にて一旦改善。
整理番号2 年齢 42歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	AIDS 熱源は不 明	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	寛解	HIV感染、食道カンジダ、カリニ肺炎治療後。発熱、07/5/8PETでは腸炎が疑われたが、精査で否定、熱源は不明のまま対症療法で改善。
整理番号3 年齢 45歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	関節炎 大腿骨頭 壊死	(自) 2007年5月8日 (至) 年 月 日	不変	先天性赤芽球癆にてステロイド、免疫抑制剤使用中。07/5/28PETにて殿部軟組織炎疑い、しかし臨床的には関節炎と考えられた。

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

有効性の検討はマクネマー検定統計量によって行われるため、本試験では、Schork と Williams による正確な方法に基づいて例数設計を行った。

<算出式>

$$\text{Power} = \sum_{x=r}^M \sum_{y=0}^I \frac{M!}{(M-x)!y!(x-y)!} (1-D)^{M-x} (D+\delta)^y (D-\delta)^{x-y} \dots \quad (9.3.1)$$

ただし、

$$D = \text{Pr}(B) + \text{Pr}(C)$$

$$\delta = \text{Pr}(B) - \text{Pr}(C)$$

とする。また、

M : 最終診断で局所性炎症ありと診断された症例のうち、どちらかの検査で TP または FN と判断された症例数

R : $(1/2)^r \leq \alpha$ をみたす最小の整数

I : $\sum_{j=0}^I \binom{x}{j} \left(\frac{1}{2}\right)^x \leq \alpha$ をみたす最大の整数

M が有病数であることから、(9.3.1) 式より M について逆推定し、必要な症例数 N は計算式 $N=M/P$ (P は有病割合) により計算できる。先行研究結果より、ガリウム SPECT 検査の感度は高くても 70% 程度であることが予想される。また、FDG-PET/CT 検査の感度は、Kubota ら、Dong ら、Meller らによる先行研究を参考に、先行研究と同程度以上確保されたとすると 85~95% 程度と予測される。有病割合 (全対象者の中で局所熱源ありと最終診断される割合) については、Kubota ら、Bleeker-Rovers ら、Keidar ら、Pedersen らの先行研究より 40~70% と予想されるが、本研究の選択基準及び除外基準を考慮すれば、最も低い 40% と想定するのが妥当と判断した。さらに設定が必要となる 2 つの検査の不一致率 D については、先行研究での目安が得られないため、両検査が完全に独立であると想定したときの期待不一致割合

$$E(D) = SE1(SE2) + SE2(1-SE1)$$

(ただし、SE1 : ガリウム SPECT 検査の感度、SE2 : FDG-PET/CT 検査の感度)

を用いると、FDG-PET/CT 検査の感度がそれぞれ 85%、90%、95% の場合に必要となる例数は次の通り算出される。

PET-CT 感度	D	N
0.85	0.36	377
0.9	0.34	203
0.95	0.32	117

FDG-PET/CT 検査の感度を 90%、ガリウム SPECT 検査の感度を 70%、有病割合を 40%、期待不一致割合を、両検査が完全に独立であるという設定が現実的ではないことから、独立と仮定した場合よりも少し低い 30% とした場合、有意水準 0.05 で 152 例の集積があれば検出力 80% を確保できる。そこで、本試験では、最終診断の得られる患者の割合を 90% と仮定し、更に脱落例も考慮の上、目標登録例数を 180 例と設定した。最終解析に 150 例が用いられた場合、FDG-PET/CT 検査の感度が 0.85 程度しか達成されなかった場合においても、ガリウム SPECT 検査の感度が 0.6 以下であれば D の値にかかわらず検出力 75% 以上が確保される。

【別添5】「FDG-PET/CTの不明熱診断への応用」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

不明熱患者を対象として、熱源部位探索のためFDG-PET/CT検査（評価対象の検査）及びガリウムSPECT検査（対照となる既承認の検査）の両検査を実施する。撮影されたそれぞれの検査画像は、中央判定方式により読影評価される。この中央判定による読影結果及び担当医による最終診断結果を用いて、最終効果判定委員会がFDG-PET/CT検査及びガリウムSPECT検査それぞれの診断精度を判定する。

