

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

埼玉医科大学国際医療センター

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 043

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

【適応症】

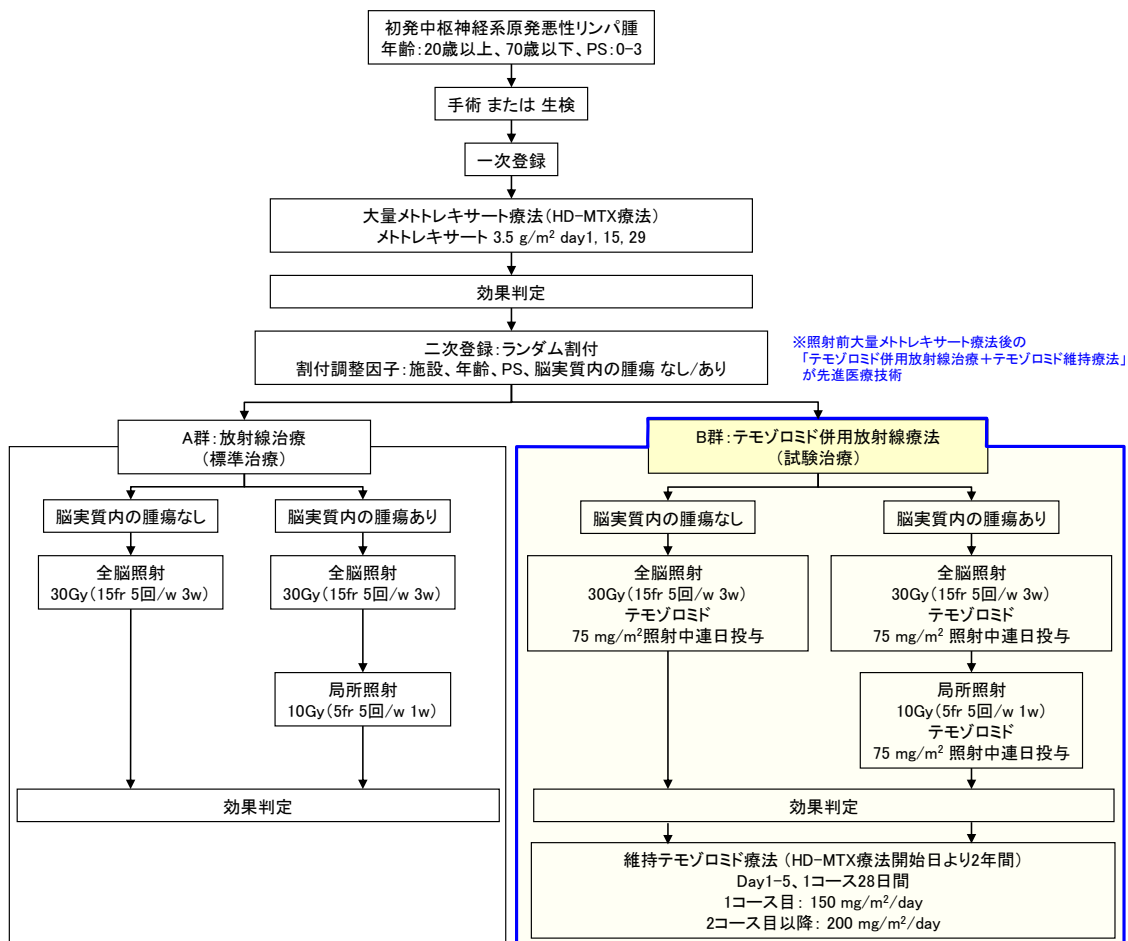
初発の中枢神経系原発悪性リンパ腫（病理学的見地からびまん性大細胞型B細胞リンパ腫であると確認されたものであって、原発部位が脳、小脳又は脳幹であるものに限る。）

【試験の概要】

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ランダム化比較試験にて検証する。

主要評価項目は全生存期間。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。



- 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。

A群：HD-MTX 療法＋放射線治療

- 1) 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。

B群：HD-MTX 療法＋TMZ 併用放射線療法＋維持 TMZ 療法

- 1) 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。テモゾロミドは放射線照射中は 75 mg/m² を経口で 1 日 1 回連日投与を行う。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 HD-MTX 療法開始日より 2 年間行って終了とする。

【医薬品・医療機器情報】

- ・ テモダール[®]カプセル 20 mg、テモダール[®]カプセル 100 mg
- 製造販売元：MSD 株式会社（提供企業）

【実施期間】

2014 年 9 月～2017 年 9 月

【予定症例数】

二次登録例として

- A 群：HD-MTX 療法＋放射線治療群 65 名、
 - B 群：HD-MTX 療法＋TMZ 併用放射線療法＋維持 TMZ 療法群 65 名、
- 計 130 名

【現在の登録状況】

一次登録：9 名、二次登録：6 名

【主な変更内容】

- ① 選択規準の文言追記
- ② 併用薬剤投与方法の修正（大量 MTX 療法 投与方法の記載変更、コース開始規準、減量規準の変更）
- ③ 放射線治療のコース内休止/再開規準の修正
- ④ Karnofsky performance status (KPS) の収集
- ⑤ 規定とする併用療法・支持療法の追加（B 型肝炎再活性化予防について）
- ⑥ 予期される安全性情報の追記
- ⑦ 評価項目の追記（安全性評価スケジュールの追加）
- ⑧ 安全性情報の取扱いに関する記載の変更
- ⑨ 主たる解析対象集団の変更
- ⑩ バイオバンク参加に関する記載の追記
- ⑪ その他記載の整備

【変更申請する理由】

- ① 一次登録適格規準「4.1.1.-11)」で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 検査も必須とすると規定していたが、その際の判断規準が明確ではなかったため、以下のように文言を追記した。

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。また、全身PETを施行した場合は中枢神経系（大脳、小脳、脳幹） および 眼内以外に病変を認めない。

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検査も必須とするし、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ことを確認する。

また一次登録除外規準「4.1.2. -6」、7)」で免疫不全もしくは免疫抑制状態にある患者は適格とならないように規定していたが、解釈をより明確にするため以下の文言を追記した。

- 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、他の医原性免疫不全状態を合併している。
- 7) 臓器移植後で免疫抑制状態にある。

また「4.2.1. 二次登録適格規準」と「6.2.3. プロトコール治療中止の規準」の規定で内容に齟齬があったため以下のように修文した。

- 1) 一次登録後、「6.1.4. 大量MTX療法」に規定された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 大量 MTX 療法時には、ロイコボリン、7%炭酸水素ナトリウム、アセタゾラミドを併用する。「6.1.4.」では、併用薬剤の希釈液や投与のタイミング等は施設毎にバリエーションがあり、いずれの方法でも安全性には問題がないことから、日常診療で採用している方法で実施できるよう変更した。

- ・MTXの投与方法は、以下のi) を推奨、ii) ~vii) をプロトコール規定とする。
- i) 実施前日よりロイコボリン投与終了まで毎時体表面積 1 m²あたり50~150 mL程度の輸液を行うことを推奨する。
- ii) MTXは500 mLの生理食塩水や維持液などに混和し、遮光して約4時間で点滴静注する。
- iii) 尿のアルカリ化のために7%炭酸水素ナトリウム（7%メイロン®）を輸液500 mLあたり20-40 mL添加する。MTXを混和した生食にも同様に添加する。尿量を適宜測定し、時間100 mL未満の場合はアセタゾラミド（ダイアモックス®）250 mgをMTX投与前日からロイコボリン投与終了まで静脈内投与する。尿のpHを適宜測定し、pHが7以下の場合は7%炭酸水素ナトリウム（7%メイロン®）を40 mL静脈内投与する。

「6.3.4. -1)」では、MTX 排泄遅延を認めた場合の下記の減量規準を設けていたが、日常診療では、MTX 血中濃度が 0.1 μM 未満であることを確認した後に MTX の投与を再開しており、MTX 排泄遅延を理由に MTX の投与レベルを減量することはないため、減量規準を削除することとした。

前コース中に、以下のいずれかの有害事象を認めた場合、次コースより1レベル減量を行う。減量後の再増量は行わない。

項目 減量規準	(前コース中に、いずれかに該当)
MTX血中濃度	MTX投与開始後7日以上 1×10^{-7} M以上である

また「6.3.2.-1)」では、大量 MTX 療法のコース開始規準を「コース開始規準をひとつでも満たさない場合は、コース開始を延期し、“7 日以内” に開始できなかつた場合は、HD-MTX 療法を中止する。」と規定していたが、大量 MTX 療法では毒性が遷延する場合もあり、7 日を超えても治療継続することが臨床的に妥当であることから、7 日以内 → 14 日以内へと変更した。

- ③ 本試験では、放射線治療の総治療期間が、総線量 40 Gy の場合は 43 日以上となることが明らかとなった場合、プロトコル治療を中止するが、「6.3.3.-1) 放射線治療中 (A 群)、TMZ 併用放射線療法中 (B 群)」の記載に齟齬があったため修文した。

1) 放射線治療中 (A群)、TMZ併用放射線療法中 (B群)
・...
・放射線治療の総治療期間が、総線量30 Gyの場合は36日以上、総線量40 Gyの場合は43日以上となることが明らかとなった場合、プロトコル治療を中止する。
・...
・放射線治療を延期した場合、TMZ休止規準に該当しない限り、TMZの投与期間を最長42日まで延長してもよい (TMZ治療開始日をday 1としday 42を含む)。ただし、43日以降も放射線治療が必要な場合はTMZ投与を中止し、放射線治療単独とする。

- ④ 多くの他の固形がんの臨床試験と異なり、海外での悪性脳腫瘍の臨床試験のほとんどは Karnofsky の performance status (KPS) を用いているため、本試験でも ECOG performance status score に加えて、KPS も収集することとした。
- ⑤ 2013 年 5 月と 9 月に「B 型肝炎治療ガイドライン (日本肝臓学会、肝炎診療ガイドライン作成委員会編)」が改訂され、免疫抑制薬や化学療法により発症する B 型肝炎再活性化予防の指針が変更されたため、この改訂にあわせ、JCOG プロトコルマニュアルにおける B 型肝炎再活性化予防に関する記載の見直しが行われた。2013 年 12 月 21 日の JCOG 運営委員会でプロトコルマニュアルの記載変更が承認され、同年 12 月 26 日に「B型肝炎再

活性化予防に関する JCOG 試験共通メモランダム」を発効した。

「HBs 抗原陰性で、HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例」に対しては頻度が少ないながらも、化学療法でも再活性化は起こりうることから、HBs 抗原陽性に準じた検査と支持療法を行うことを従来の「推奨」から「規定」へと変更した。

- ⑥ 全脳照射の際に、眼病変を有する PCNSL 患者に対しては、眼球も照射野に含める。眼球への照射により、早期合併症（早期有害反応）として、「結膜炎（頻度不明）」、「角膜炎（頻度不明）」を発現する可能性があるため、予期される有害反応として追記するとともに、安全性評価の項目に含めることとした。

同じく、大量 MTX 療法により予期される有害反応「肺臓炎」と、放射線治療により予期される早期/遅発性有害反応「皮膚および皮下組織障害」、「脱毛症」を安全性評価の定型項目として収集することとした。

- ⑦ 本試験では、プロトコール治療中の安全性評価として、
- 1) 全身状態：PS (ECOG)、KPS
 - 2) 神経所見：JCS (Japan Coma Scale)、MMT (徒手筋力テスト)、失語の有無
- を行うが、より適切に評価するにはプロトコール治療開始直前の評価も必要であるため、治療開始までに行う検査項目を追記した。

- ⑧ 先進医療の実施に伴う重篤な有害事象が発生した場合の報告（以下、緊急報告）について、先進医療通知（医政発 第 0731 第 2 号、薬食発 第 0731 第 2 号、保発 第 0731 第 7 号 平成 24 年 7 月 31 日で規定された手順に合致しない点があったため修正した。また、JCOG 全体で最新の ICH-GCP により合致するよう有害事象報告規準が変更になったため、本試験においても標準的な報告手順に変更した。

- ⑨ 2012 年 9 月 15 日に開催の JCOG 関係者による会議（JCOG 運営委員会）で、JCOG 試験における主たる解析の対象集団について検討がなされ、ランダム化第 III 相試験については、主たる解析の対象を、これまでの「全適格例」から「全登録例」へ変更することが承認された。これは JCOG で実施中のすべてのランダム化第 III 相試験に適応されるため、本試験においても主たる解析の対象を「全登録例」とした。
- これまで JCOG で「全適格例」を主たる解析集団としていたのは、不適格例まで解析集団に含めると、結果を一般化したい集団と、解析対象が乖離するため、米国の SWOG にならった規定であった。

しかし、以下に示す理由により、少なくともランダム化第 III 相試験については主たる解析集団を全登録例とすることが、JCOG 運営委員会で議論され、承認された。

- 統計学的には（比較可能性の観点では）全登録例を主たる解析の対象とすることが望ましい
- ITT解析＝全登録例での解析と認識している研究者も多く、全適格例での解析がITT解析と言えるのか、という意見が論文査読でしばしば出される
- NCCTG、NSABPなどSWOG以外のグループでは全登録例を主たる解析の対象としている
- JCOG試験では一般的に登録時の不適格例が少ないので、主たる解析の対象を全適格例から全登録例に変更してもほとんど結果に影響しない

本試験でも、上記の決定事項に従い、解析対象集団の記載を変更することとした。

- ⑩ 本試験は日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group : JCOG）で実施する臨床試験である。JCOG では原則全 JCOG 試験に参加の患者を対象として試料を収集する「JCOG バイオバンクプロジェクト」が 2013 年 7 月より運用が開始された。本試験も上記プロジェクトに参加するため、試験実施計画書にその旨を追記した。
- ⑪ 表現整備、研究費や研究者情報の更新、誤記訂正等を今回の修正にあわせて行った。

なお、本試験実施計画書の改訂内容は、判断規準の明確化や齟齬の修正、定型記載の更新といったものであり、改訂の前後で患者背景が変わるものではなく、登録患者の安全性および有効性に影響することはない。

【試験実施計画の変更承認状況】

埼玉医科大学国際医療センター

平成 26 年 9 月 3 日 決定通知済み