

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答1

先進医療技術名：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法

2015年10月1日

所属 杏林大学医学部付属病院 脳神経外科

氏名 永根 基雄

1. 説明文書18頁13.の末尾に、「この臨床研究の研究費は、下記の研究班によってまかなわれています。」と書かれているのですが、下記の項目が班名を表しているとは読み取りにくく、むしろ国立がん研究センターの研究開発費を用いているように読めます。同意説明文書にあつては、班によってまかなっているという事実より、むしろどのような資金が用いられているかを説明すべきところだと思います。よって、例えば『下記の研究班によってまかなわれ』の部分を『下記の研究班による公的研究費によってまかなわれ』と修文するなど、上記の趣旨を適切に反映した修正を加えてください。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を以下のように修正しました。

13. この臨床試験の研究組織と研究費について

(前略)

この臨床試験は JCOG 中の「脳腫瘍グループ」が主体となっており、本試験には脳腫瘍グループの 35 施設が参加しています（まず杏林大学病院と国立がん研究センター中央病院の 2 施設で本試験を開始し、順次参加施設を増やしていきます。最終的には 35 施設が参加予定です）。また、この臨床試験の研究費は、下記の研究班による公的研究費によってまかなわれています。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法

2015年10月2日

所属 杏林大学医学部附属病院 脳神経外科

氏名 永根 基雄

- | |
|---|
| <p>1. 同意説明文書の中に、実施計画書29・30頁に記載の適格基準と除外基準についても(細かい点は除き)適切に言及して説明項目に加えられたい。</p> |
|---|

【回答】

ご指示に従い主な適格基準についての説明を加えました。基本的に患者選択基準をすべて満たす患者さんを対象に説明を行っていますので、言及いただいているように細かな除外基準については説明を行わず、主な適格基準についての説明を以下のように加えております。

この試験はテモゾロミドを用いた化学放射線療法後に再発した膠芽腫の患者さんが対象です。再発に対する手術の有無によらず、画像検査で再発膠芽腫と診断された20歳から75歳までの、ある程度お元気な患者さんを対象としています。その他にも試験へ参加する細かな条件がありますが、それらの条件を満たすことを担当医が確認した上でこの試験の説明を行っています。一方、・・・

以上

先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法

2015年10月2日

所属 杏林大学医学部附属病院 脳神経外科

氏名 永根 基雄

1. テモゾロミドの再発の場合の承認用量は「150 mg/m² を1日1回5日間、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200mg/m²に増量することができる」となっている。本試験では120-150mg/m²を7日間7日間休薬の14日/コースを最大48コースまで繰り返すプロトコールになっている。殺細胞性医薬品の開発課程においてはMTD(maximal tolerated dose)が決められ、安全性と有効性の判断に基づき投与法が決定されたと思慮する。本試験と同様の7日間投与7日間休薬法や、提出された文献では、低用量持続投与法などが複数報告されており、既存の投与法に比して毒性は許容内といった記載がみられるが、既承認用量よりも投与量が多い本試験が安全に実施可能であるとする論拠が他にあれば示されたい。
2. O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)メチル化陽性例がテモゾロミドの有効性が高いことが示唆されているが、本試験はテモゾロミドを増量することによりMGMTを失活させて効果を発揮することを期待して実施することは理解するが、探索的にMGMT promotor methylation analysisを実施する予定はないのか。

【回答】

1. テモゾロミド単独療法における投与量は、1992年のNewlandsらによる第I相試験の結果を受けて推奨されております(Newlands, Br J Cancer 1992)。5日間連日投与で総投与量が1000 mg/m²という設定で、計45コースでのgrade 3/4の白血球減少は2%、血小板減少が9%という結果でした。次の1200 mg/m²/5日間の投与レベルでは、1コースのみ投与され各grade 4の毒性が認められたため、それ以上のdose escalationはされませんでした。

一方で、テモゾロミドの特性は経口投与でdose-limiting toxicity (DLT)である骨髄抑制が蓄積性を示さず、反復投与が容易な点が挙げられます。本試験での120-150 mg/m²/日×7日間投与では、この間の投与量が840-1050 mg/m²であり、通常量の投与中の投与量とほぼ同等となっております。投与後の7日間

の休薬期間中に標的となる MGMT の活性は速やかに回復することが示されており (Tolcher, Br J Cancer 2003)、テモゾロミドに特徴的な骨髄抑制であるリンパ球減少も 7 日法は他の用量強化法 (21 日間連日投与方法など) より減少期間が短いことが報告されている (Wick, J Clin Oncol 2007) ため休薬期間が短いことで安全性に与えるリスクは少ないと考えております。

実際に、提出した文献に示しましたように、本試験と同じ対象に 7 日間投与 7 日間休薬法を行った、最新の米国 (Han, Neuro-Oncol 2014)、ドイツ (Weller, Clin Cancer Res 2015) での試験では、Grade 3-4 の好中球減少は 0-2%、血小板減少は 4-5%と、十分安全に実施できたというデータもあります。

また、投与期間につきましては、テモゾロミドは骨髄抑制の蓄積性が乏しいことから、長期投与が可能と考えられております。通常量投与例では 5 年以上テモゾロミドを安全に投与した症例報告が複数あり (Khasraw, J Clin Neurosci 2009; Poelen, Acta Neurol Belg 2009)、いずれも安全性に関する大きな問題は報告されておられません。また日常診療においても、初発ならびに再発膠芽腫に対する 2 年以上の投与が行われることがあります、安全性に大きな問題は生じておられません。

以上より、本試験の治療レジメンは既承認用量よりも投与量が多くなりますが、十分安全に施行可能であることが理論的にもデータとしても示されていると考えております。

2. ご指摘の通り、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化 (以下 MGMT メチル化) の有無と本先進医療技術 (本治療法) の有効性の関連を検討することは、テモゾロミドの薬理作用と耐性の機序ならびに耐性克服の可否に関する知見を深めるために重要な事項であると考えられます。

従いまして本試験では、研究計画書 v1.0 「15.4.1. 予後因子・治療効果予測因子検討のための遺伝子解析」(p86) に記載してありますように、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化について、国立がん研究センター研究所と共同で解析することを予定致しております。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：初発時の初期治療後の再発または増悪膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド療法

2015年10月7日

所属 杏林大学医学部付属病院 脳神経外科

氏名 永根 基雄

1. 同意説明文書「11. 費用について」の中に、「B群「テモゾロミド療法」は厚生労働省の先進医療（先進医療B）制度※の枠組みの中で実施されますので、テモゾロミドの薬剤費の負担はありません。」との表現があるが、正確には企業から薬剤の無償提供を受けるために薬剤費の負担がないのであるから、係る事実在即したよりわかりやすい説明記載とすべく修正されたい。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を以下のように修正しました。

B群「テモゾロミド療法」は厚生労働省の先進医療（先進医療B）制度※の枠組みの中で実施されます。B群「テモゾロミド療法」はMSD株式会社よりテモダール®カプセルの無償提供を受けて実施しますので、テモゾロミドの薬剤費の負担はありません。

2. 同じく同意説明文書「11. 費用について」の中に、「B群：テモゾロミド療法 一次治療（テモゾロミド療法）：テモゾロミドの薬剤費以外の、検査費用などで1か月あたり約1万円（3割負担）のご負担があります。」との表現があるが、先進医療にかかる費用として実施届出書内に明示されている105,120円と「1か月あたり約1万円（3割負担）」の計算の関係性が不明瞭で、どのように導かれた値なのかわかりにくい。さらに同列のA群における記載では検査費について、（入院して治療した場合や行う検査の種類などにより、全体の治療費は変わります。）との記載であるため、A・B両群における検査費の扱い、及びその概算額が正確に同額ではないにせよ同じ根拠で計算されているのか否かも不明瞭でわかりにくい。この2つの事項につき、事実在即したよりわかりやすい説明記載とすべく修正されたい。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を事実在即し具体的に記載いたしました。

● A 群：ベバシズマブ療法

一次治療（ベバシズマブ療法）：

1 か月あたり約 60 万円です。

自己負担額はベバシズマブの薬剤費を含め 3 割負担で約 18 万円になります。

（入院して治療した場合や行う検査の種類などにより、全体の治療費は変わります。）

● B 群：テモゾロミド療法

一次治療（テモゾロミド療法）：

自己負担額は、テモゾロミドの薬剤費以外で 1 か月あたり約 5 千円～1 万 5 千円※（3 割負担）、また先進医療の実施にかかる人件費として 1 か月あたり 4,380 円、計約 1 万円～2 万円のご負担があります。

※（この金額は先進医療制度下で実施される場合に想定される典型的な費用をもとに試算していますので、行う検査の種類などにより、全体の治療費は変わります。）

二次治療（ベバシズマブ療法）：

1 か月あたり約 60 万円です。

自己負担額はベバシズマブの薬剤費を含め 3 割負担で約 18 万円になります。

（入院して治療した場合や行う検査の種類などにより、全体の治療費は変わります。）

表 3 費用の目安 （追記部分抜粋）

		A 群 ベバシズマブ療法	B 群 テモゾロミド療法 ↓ ベバシズマブ療法
1 次治療（1 か 月 あ た り）	自己負担額 （3 割負担の場 合）	約 18 万円	<u>約 5 千円～1 万 5 千円</u>
	<u>（人件費負担）</u>	-	<u>4,380 円</u>

以上