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 第34回先進医療技術審査部会 医療技術の概要図 資料1-8 平成27年10月16日 手術(摘出または生検) 退形成性星細胞腫(Grade III) 膠芽腫(Grade IV) 標準的な 放射線治療・テモゾロミド併用療法(75 mg/m² 照射中連日服用) 初期治療 →照射終了後のテモゾロミド維持療法 (150-200 mg/m² day 1-5内服 28日/コース; 2コース以上) 再発・増悪 再発・増悪 再手術 再手術 再発 または 組織学的に膠芽腫と診断 増悪 * KPS:カルノフスキー 登録 パフォーマンス 標準治療後初回の再発/増悪(放射線治療終了後90日以降) ステータス 年龄:20-75歳.KPS*60以上 ランダム割付 A群:標準治療 B群:試験治療 用量強化テモゾロミド療法 ベバシズマブ療法 120-150 mg/m² 一次治療 10 mg/kg ※用量強化テモゾロ day 1-7 内服、14日/コース day 1 点滴静注 14日/コース ミド療法が先進医療 最大48コースまで 技術 再発•增悪 再発•增悪

二次治療

後治療自由

▼ ベバシズマブ療法 10 mg/kg day 1 点滴静注 14日/コース

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:再発膠芽腫

申請医療機関における実施例

- 対象:再発膠芽腫
- 治療レジメン:用量強化テモゾロミド療法
 - →(再発後)ベバシズマブ療法
- 患者数:3名(2名:用量強化テモゾロミド療法中止後、ベバシズマブ療法を施行したが原病の増悪により死亡
 - 1名:用量強化テモゾロミド療法中)
- 有効性:画像効果判定上、PR 1例、SD1例(RECIST ver1.1)
- 主な有害事象: Grade 4リンパ球減少、その他Grade 3以上の有害事象は認めず

先行研究(海外)

治療レジメン・用量強化テモゾロミド療法

| ・ 冶像レンメン:用重強化テモソロミト療法 | | | | |
|---|---|---|--|---|
| | 患者数 | 試験/ レジメン/ ステイタス | 有効性 ①かり無増悪 生存 ②再発後の全生 存期間中央値 ③1年生存期間 | 安全性 |
| Wick他 J. Clin. Oncol. 25: 3357- 3361, 2007 | 再発膠芽 腫64名(全 90名中) | 探索的/ テモゾロミド 150mg/m²/day 7日投与・ 7日休薬 終了 | ①44% ②38週 ③23% | G4リンパ球 減少(12%) を認めたが遷 延するリンパ 球減少、日和 見感染は認 めない |
| Han他 Neuro- Oncology 16:1255- 1262, 2014 | 再発膠芽 腫40名 | 探索的/ テモゾロミド 150mg/m²/day 7日投与・ 7日休薬 終了 | ①10% (*約30%) ②22週 (*62週) ③ (*本先進医療技術と同じ対象であるべいシズマブ未 治療例での成績) | G4リンパ球 減少(43%) を認めたが遷 延するリンパ 球減少、日和 見感染は認 めない |
| Weller他 Clin Cancer Res 21:2059- 2064,201 5 (DIRECT OR試験) | テモゾロミ ド後の初回 再発膠芽 腫105名 A群:52名 B群:53名 | 探索的ランダ ム化 テモゾロミド 150mg/m²/day A群:7日投与・7 日休葉 B群:21日連続投 与、7日休薬 中途終了 | ① ② A群39.2週 B群42.4週 (有意差なし) ③ | G3/4リンパ球 減少(A群 19%、B群 29%)、感染 症(10%) 倦怠感0% |

先進医療B

試験名:再発膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド+ベバシズマブ逐次 併用療法をベバシズマブ療法と比較する多施設共同ランダム化 検証的試験(JCOG1308)

- 試験デザイン:ランダム化比較検証的試験
- 期間:2015~2021年(登録期間4年、登録終了2年で主たる解析を実施)
- 患者数:210例(各群105例ずつ) primary endpoint:全生存期間
- 標準治療:ベバシズマブ療法

ベバシズマブ10mg/kg day1点滴静注 14日/コース、 再発・増悪まで実施

試験治療:用量強化テモゾロミド療法+ベバシズマブ逐次併用療法

テモゾロミド120-150 mg/m²/dayを7日間連続投与、7日間休薬 を1コースとして最大48コース、再発増悪後はベバシズマブ療法

選択規準:テモゾロミド既治療後の初回再発膠芽腫

除外規準:活動性の重複がん、全身的治療を要する感染症、

血清HBs抗原陽性など

予想される有害事象:血液毒性(リンパ球減少)、胃腸障害、感染症など

欧米での現状

- 薬事承認:米国 無、欧州 無*
 - * 成人初発膠芽腫・再発退形成性神経膠腫(米国)、成人初発膠芽腫・ 小児を含む再発悪性神経膠腫(欧州)に対する

標準用量(150-200 mg/m²/dayを5日間投与、23日間休薬)は承認あり

• ガイドラインの記載

NCCNガイドラインには再発(膠芽腫)/救済治療のひとつとして「テモゾロミド療法」の記載があり、テモゾロミド療法の参考文献として用量強化テモゾロミド療法の有効性を示唆する論文がある。

本先進医療技術とは異なる方法で、再発膠芽腫に対する標準治療としては確立していない。

進行中の臨床試験:無

国内での現状

- 薬事承認:本試験の用法・用量では無*
 - * 再発膠芽腫に対する標準用量(150-200 mg/m²/dayを5日間連続投与、 23日間休薬を1コースとして繰り返す)は承認あり
- ガイドラインの記載: 膠芽腫に対するガイドラインは未公表。 2015年中に公表が計画されている。
- 進行中の臨床試験:無

など、学会からの要望 未 医 イドラ 承療 認 応薬・適応外薬検に ン掲 公 知 載 申 請 討 会議 申請 実た由公施めに知 ルを検追 に応じ、 発達 検討
追加の治験・臨床試験
じ、不十分な点を補う
らなければ、その理

日本脳神経外科学会