

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 28

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

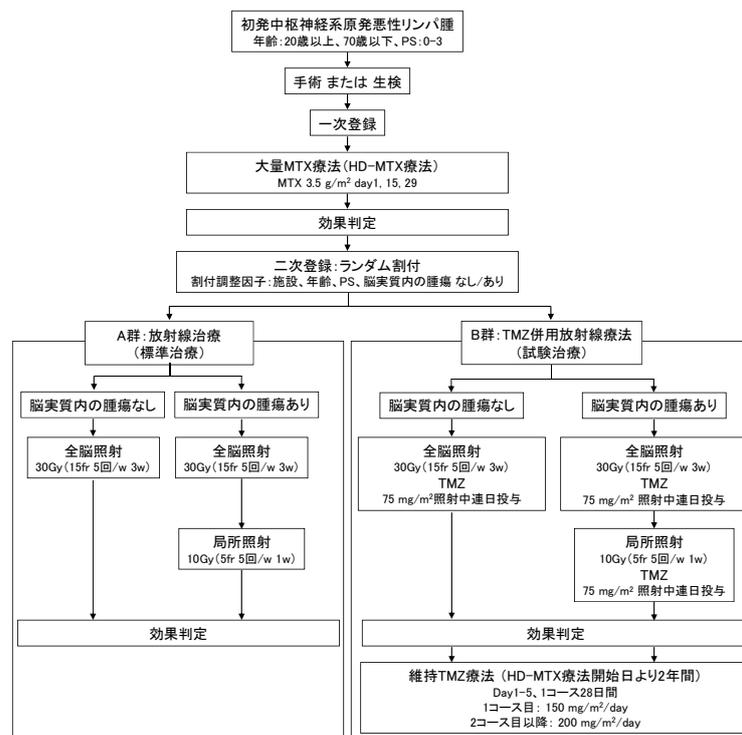
【適応症】

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。

シエーマ



主要評価項目：全生存期間

登録期間：4年、追跡期間：登録終了後10年、解析期間：1年、総研究期間：15年
(主たる解析は登録終了後3年で実施)

【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～2029年8月（総研究期間）

2021年8月（主たる解析実施予定）

【予定登録数】

二次登録として合計 130 名

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

【現在の登録状況】

二次登録：89 名（一次登録：103 名）

【主な変更内容】

- ① 適格規準の変更（悪性リンパ腫の治療歴を有する患者の除外）
- ② 摘出術または生検後から一次登録までの日数変更
- ③ 一次登録終了時の手続きの補完
- ④ 中間解析実施時期の延期（イベント不足のため）
- ⑤ MMSE 非悪化割合についてスコアからカテゴリ判定へ変更
- ⑥ 試験実施手順の記載整備
- ⑦ 研究者情報などの記載整備

【変更申請する理由】

- ① 収集した症例報告書の検討において眼内リンパ腫の治療後さらにその病変の再発として脳内リンパ腫を発症したという、悪性リンパ腫に対する治療歴がある患者が登録されていたことが判明いたしました。現在の試験実施計画書では一次登録適格規準において他のがん腫に対する治療歴のみ除外となっており悪性リンパ腫に対する治療歴があっても適格と判断できる記載になっておりました。しかし本試験は初発のリンパ腫が対象でありまた、一旦再発した患者は予後が悪く本試験とは別の集団と考えておりますので他のがん腫に加え、悪性リンパ腫の治療歴がある患者を除外する表現に変

更いたします。

- ② 一次登録について、本試験の対象疾患は進行が早いため摘出術または生検後 3 日以降 20 日以内の登録期限を設定しておりましたが、他院からの紹介の場合、また連休などで病理診断の結果が遅れる場合などやむを得ない事情で 20 日を超え登録できない症例が 1 年で 2-3 例いることが判明いたしましたので 35 日以内に変更いたします。なお 35 日以内に変更しても、治療選択や予後への影響はかわらず、患者への不利益はないと考えます。
- ③ 本試験は 2017 年 7 月に患者登録予定期間の 1 年延長をお認めいただきましたが、登録終了まで残り 8 か月となった現在も、予定二次登録数の 64% に留まっております。そこで、個々の患者が登録に至らなかった理由を再調査いたしましたところ、理由の約 6 割が「年齢上限を超過」でしたので、適格規準の年齢上限を引き上げる可能性を検討いたしました但確固たるエビデンスがないため断念いたしました。試験薬提供企業との協議も重ねましたが一次登録が本年 8 月までの患者に対する薬剤提供に限られております。残りの期間で学会での広報および新たに 4 施設の協力医療機関を追加し、②の変更で 1 名でも多くの登録につなげることで完遂を目指したいと考えております。ただし、もし予定登録数に満たなかった場合でもこれ以上の一次登録期間延長はありませんので、一次登録終了日までに予定二次登録数が達成されていた場合と同様に、それ以降の一次登録は行わないことを試験実施計画書（0.5.、5.3.、12.2.）に明記しました。
- ④ 当初、二次登録 130 名の半数が登録された時点で 1 回目の中間解析を行う計画でしたが、試験中止の検討に必要なイベント数 20 に対し 2016 年度後期の集計時点でイベントは 1 例（全生存期間）および 5 例（無増悪生存期間）と不足しているため、中間解析の時期を延期することといたします。本試験では髄液検査でのリンパ腫細胞陽性例や髄膜浸潤のある患者といった予後不良と考えられる患者を除外しており、過去の文献と比べイベントの少ない理由の一因と考えております。
- ⑤ MMSE 非悪化割合について、実際に評価したいのは認知機能における正常、軽度低下といったカテゴリー変化になります。スコアの数値自体ですと同一カテゴリー内の 1 点の変化も変化として判定することになり、臨床的に大きな意義がございませんので、MMSE スコアの数値自体ではなく、正常（30-24）/軽度低下（23-20）/中程度低下（19-10）/高度低下（9-0）のカテゴリーの分類による判定に変更いたします。本変更によっても試験実施計画書（12.4.1.安全性の secondary endpoints の解析）の記載通り解析方法の変更はありません。

- ⑥ 以下の主な項目について記載漏れの追記と不整合の修正を行いました
- ・ 効果判定規準（総合効果）について、標的病変と非標的病変のいずれも有さない場合の効果判定規準を追記
 - ・ プロトコール治療中止規準に「一次登録は行われたものの二次登録は行われなかった場合」を追記
 - ・ HD-MTX 療法の途中中止後の有効性評価についての記載漏れを追記
 - ・ 登録前心エコー検査、HD-MTX 療法中の安全性評価、維持 TMZ コース開始前採血検査について許容範囲の記載の不整合を修正
 - ・ 「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）」改訂に沿った情報更新
- ⑦ 研究者情報の更新を今回の修正にあわせて行いました。

【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 30 年 3 月 7 日 指示・決定通知済み