

# JCOG1114C

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実施計画書 ver. 1.11.0

Phase III Study of High-dose Methotrexate and Whole Brain Radiotherapy With or Without Concomitant and Adjuvant Temozolomide in Patients with Primary CNS Lymphoma

略称: PCNSL-TMZ-P3

グループ代表者: 成田 善孝

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

研究代表者(研究代表医師): 西川 亮

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

研究事務局 : 三島 一彦

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

成田 善孝

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

申請医療機関 埼玉医科大学国際医療センター

2009年12月19日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC906)

2012年7月6日 JCOG プロトコル審査委員会承認

2013年2月20日 ver. 1.01 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 2月21日発効

---

2013年4月8日	ver. 1.02 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	4月8日発効
2013年8月2日	ver. 1.03 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	8月2日発効
2014年6月1日		先進医療告示日	
2014年8月13日	ver. 1.1 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	8月14日発効
2017年5月24日	ver. 1.2 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2017年7月13日	ver. 1.2 改訂	先進医療技術審査部会 承認日	
2018年2月15日	ver. 1.3 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2018年3月15日	ver. 1.3 改訂	先進医療技術審査部会 承認日	
2018年11月9日	ver. 1.4 改訂	(臨床研究法対応)JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2018年12月10日	ver. 1.41 修正	JCOG データセンター長承認	
2018年12月20日		国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認	
2019年1月17日		先進医療技術審査部会 承認日	
2019年3月7日		JRCT 公表日	
2019年6月26日	ver. 1.5.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2019年7月2日		国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認	
2020年2月27日	ver. 1.6.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2020年3月26日		国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認	
2020年8月18日	ver. 1.7.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2020年9月24日		国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認	
2021年3月22日	ver. 1.8.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2021年4月22日		国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認	
2021年8月27日	ver. 1.9.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2021年9月7日		国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認	
2022年11月17日	ver. 1.10.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2022年12月22日		国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認	
2023年11月16日	ver. 1.11.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2023年12月19日		国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認	

## 0. 概要

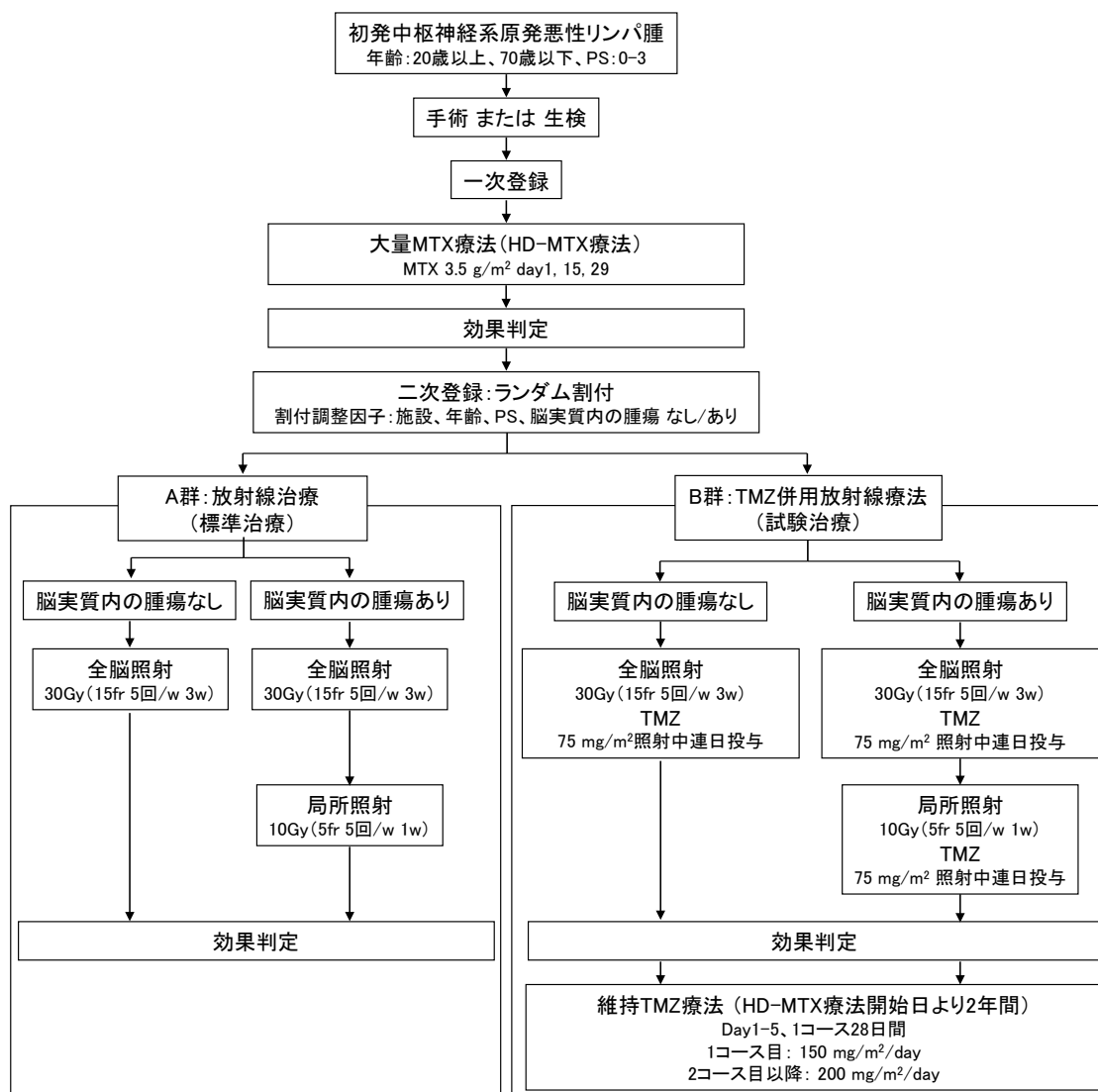
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「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+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」

平易な研究名称:「初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する大量 MTX 療法+放射線治療と大量 MTX 療法+TMZ 併用放射線治療+TMZ 維持療法とのランダム化比較試験」

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

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

Secondary endpoints: 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

### 0.3. 対象

#### 0.3.1. 一次登録適格規準

- 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) 摘出術または生検後 3 日以降、35 日以内である。
- 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(登録時の PS は診療録に記載すること)。
- 10) 他のがん種、および悪性リンパ腫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、骨盤および鼠径部の造影 CT で、脊髄を除く中枢神経系(大脳、小脳、脳幹)、および、眼内以外に病変を認めない。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、単純 CT に加えて全身 PET 検査も必須とし、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。
- 12) 主要臓器機能が保たれている。
- 13) 試験参加について患者本人、あるいは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、文書で同意が得られる。ただし説明内容の理解・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、患者本人の同意確認の署名を代筆者が行ってもよい。代筆者は、配偶者および二親等以内の親族とする。

#### 0.3.2. 二次登録適格規準

- 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 コース行われている。
- 2) HD-MTX 療法の最終投与日を day 0 として day 10 から day 21 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(二次登録時の PS、KPS も診療録に記載すること)。
- 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。
- 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。
- 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 以上の感染、食欲不振、Grade 2 以上の肺臓炎を認めない(CTCAE v4.0)。
- 9) 感染を疑わせる 38°C 以上の発熱を有さない。
- 10) 主要臓器機能が保たれている。

0.4. 治療

**A 群:HD-MTX 療法+放射線治療**

**HD-MTX 療法**

一次登録後 7 日以内に HD-MTX 療法を開始する。

以下のレジメンを 2 週 1 コースとして 3 コース行う。

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日 (day)
			1                            15                            29                            43
MTX	3.5 g/m <sup>2</sup>	iv	↓    ↓    ↓

次コースは、前コース投与日を day 1 として、day 15 に開始する。

**放射線治療**

全脳照射 30 Gy(二次登録後 10 日以内に開始)

RT	投与量	投与方法	投与日 (day)
			1                            8                            15                            22
RT	2.0 Gy/ fr		↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓

局所照射 10 Gy(脳実質内の腫瘍ありの場合:全脳照射に引き続いて行う)

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日 (day)
			22                            29
RT	2.0 Gy/ fr		↓↓↓↓↓

day X はすべて照射スケジュール変更がない場合の実施日である。

**B 群:HD-MTX 療法+TMZ 併用放射線療法+維持 TMZ 療法**

**HD-MTX 療法**

一次登録後 7 日以内に HD-MTX 療法を開始する。

以下のレジメンを 2 週 1 コースとして 3 コース行う。

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日 (day**)
			1                            15                            29                            43
MTX	3.5 g/m <sup>2</sup>	iv	↓    ↓    ↓

次コースは、前コース投与日を day 1 として、day 15 に開始する。

**TMZ 併用放射線療法**

全脳照射 30 Gy+TMZ 併用療法 (二次登録後 10 日以内に開始する)

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日 (day**)
			1                            8                            15                            22
TMZ	75 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	←-----→ (RT中連日投与)
RT	2.0 Gy/ fr		↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓

局所照射 10 Gy+TMZ 併用療法 (脳実質内の腫瘍ありの場合:全脳照射に引き続いて行う)

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日 (day**)
			22                            29
TMZ	75 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	←-----→ (RT中連日投与)
RT	2.0 Gy/ fr		↓↓↓↓↓

\*\* : day 1 は全脳照射開始日とする。day X はすべて照射スケジュール変更がない場合の実施日である。

**維持 TMZ 療法**

最終照射日から 28 日目以降 36 日目までに開始する。

薬剤	投与量	投与方法	投与日 (day)
			1                            8                            29
TMZ	100-200 mg/m <sup>2</sup> /day	p.o.	←-----→ (day 1-5: 28日毎)

**0.5. 予定登録数と研究期間**

予定登録患者数: 二次登録例として各治療群 65 名、計 130 名。

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。

ただし、主たる解析は登録終了後 3 年で行う。

なお、一次登録終了日の 2018 年 8 月 24 日までに予定二次登録数に達しない場合も、それ以降一次登録は行わない。

臨床研究の開始日            2014 年 9 月 29 日

臨床研究の終了予定日      2029 年 9 月 29 日

**0.6. 問い合わせ先**

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.16.)

疾病等(有害事象)報告: JCOG 運営事務局(JCOG 効果・安全性評価委員会事務局)(16.13.)