

JCOG2008

未治療高腫瘍量濾胞性リンパ腫に対するオビヌツズマブ＋ベンダムスチン療法後 のオビヌツズマブ維持療法の省略に関するランダム化第Ⅲ相試験

実施計画書 ver. 1.0.0

Obinutuzumab maintenance versus observation for patients with newly diagnosed high tumor burden follicular lymphoma who achieved complete metabolic response after obinutuzumab plus bendamustine induction therapy, a multicenter, randomized, phase III study.

(Maintenance strategy optimization for obinutuzumab-based therapy)

略称: MAIN study

グループ代表者: 永井 宏和

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター

研究代表者(研究代表医師): 石澤 賢一

山形大学大学院医学系研究科 血液・細胞治療内科学講座
〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2

研究事務局: 古林 勉

京都府立医科大学 血液内科学
〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路 上る梶井町 465

2020年9月7日

JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC2008)

2021年7月16日

ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会承認

2021年8月31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

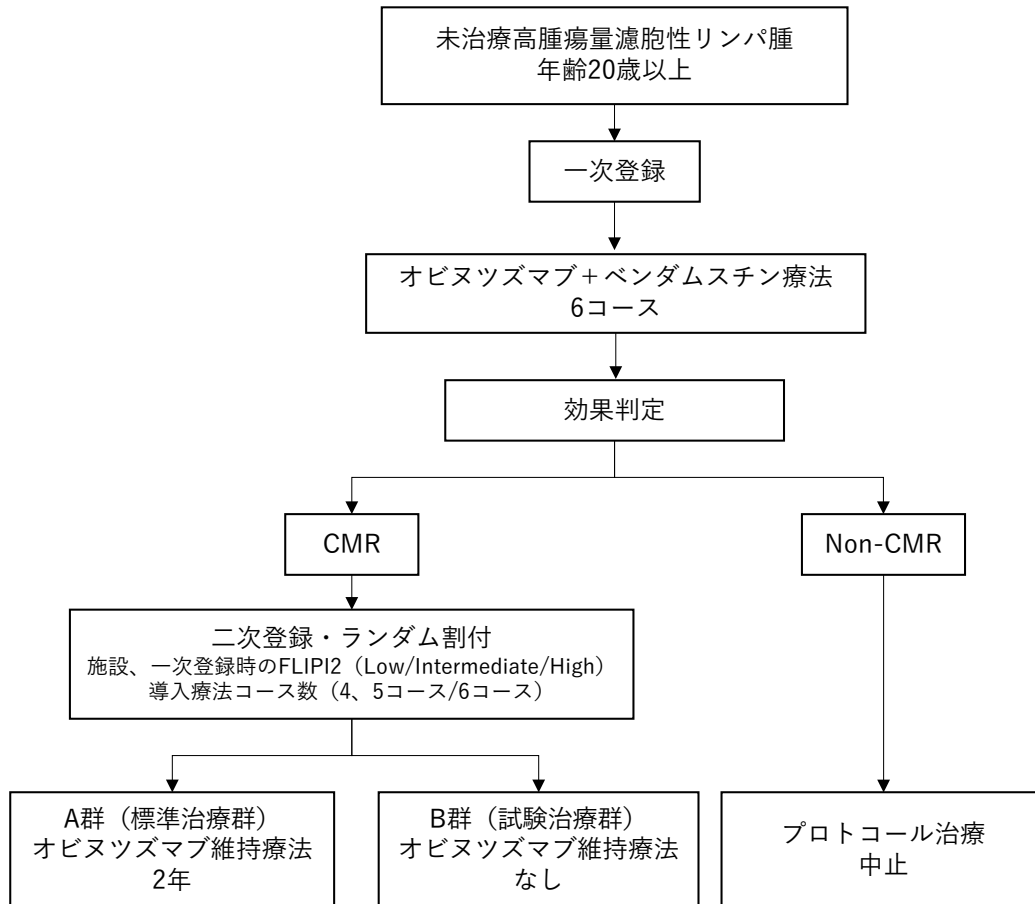
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に従って実施する。

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:「未治療高腫瘍量濾胞性リンパ腫に対するオビヌツズマブ+ベンダムスチン療法後のオビヌツズマブ維持療法の省略に関するランダム化第 III 相試験」

平易な研究名称:「未治療高腫瘍量濾胞性リンパ腫に対する OB 療法後の維持療法に関する第 III 相試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

未治療高腫瘍量濾胞性リンパ腫患者に対するオビヌツズマブ+ベンダムスチン(OB)療法による導入療法後に効果判定を行い、CMR(complete metabolic response)が得られた患者に対してオビヌツズマブ維持療法が省略可能であるかを検証する。

Primary endpoint: 二次登録後無増悪生存期間(PFS: progression-free survival)

Secondary endpoints: 二次登録後全生存期間(OS: overall survival)

二次登録後二次治療開始までの期間(TTNT: time to next treatment)

一次登録後無増悪生存期間、一次登録後全生存期間、一次登録後 TTNT

一次登録後 24 か月以内の増悪または死亡割合(POD24: progression of disease within 24 months)

導入療法終了時の奏効割合(ORR)、完全奏効割合(CRR)、CMR 割合

有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、形質転換割合

0.3. 対象

0.3.1. 一次登録の適格規準

※患者登録の際には「4.2.除外規準」を参照すること。

- リンパ腫病変からの生検標本の病理組織診断にて濾胞性リンパ腫(Grade 1、Grade 2、Grade 1-2、Grade 3A のいずれか)と診断され、CD20 抗原陽性が確認されている。

- 2) 臨床病期(Ann Arbor 分類)が、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期のいずれかである。
- 3) 一次登録前の最新の造影 CT(造影剤アレルギーの既往、気管支喘息、腎機能障害を有する場合には単純 CT でも可)、理学所見または検査値(一次登録日の 8 週間前の同一曜日は可)が、①～⑧のいずれかを満たす。
 - ① 腫瘍最大径 ≥ 7 cm
 - ② 長径 ≥ 3 cm の腫大リンパ節を有するリンパ節領域が 3 領域以上である
 - ③ 末梢血リンパ腫細胞 $> 5,000/\text{mm}^3$
 - ④ B 症状を認める
 - ⑤ 巨脾(CT にて頭尾側径が 16 cm 以上^{*})を認める
 ※ CT の冠状断再構成画像で頭尾側方向の径が 16 cm 以上、または横断面像で頭尾側方向に 16 cm 分以上のスライスにて脾臓が描出
 - ⑥ 有症状でドレナージを要する、胸水もしくは腹水を認める
 - ⑦ 濾胞性リンパ腫が原因で生じる臓器(硬膜、尿管、眼窩、消化管、気管など)圧迫症状がある
 - ⑧ リンパ腫の骨髄浸潤を認め、かつ血球減少^{*}を認める
 ※好中球数 $< 1,000/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン < 10 g/dL、血小板数 $< 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
- 4) 一次登録日の年齢が 20 歳以上である。
- 5) Performance status (PS)は ECOG の規準で 0-2 である(PS は必ず診療録に記載すること)。
- 6) 測定可能病変(CT 横断面像にて直交する 2 方向で明確に計測可能かつ長径が 1.5 cm 以上)を有する。
- 7) 濾胞性リンパ腫に対する治療(化学療法・放射線治療・インターフェロン・抗体療法)を受けていない。
- 8) 一次登録前 14 日以内の最新の検査値(一次登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
 - ① 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ (リンパ腫の骨髄浸潤がある場合は $\geq 500/\text{mm}^3$)
 - ② ヘモグロビン ≥ 10 g/dL(登録に用いた検査の採血日前 28 日以内に赤血球輸血を行っていないこと)(リンパ腫の骨髄浸潤がある場合は ≥ 8 g/dL)
 - ③ 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ (リンパ腫の骨髄浸潤がある場合は $\geq 5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$)
 - ④ 総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dL
 - ⑤ AST ≤ 100 U/L
 - ⑥ ALT ≤ 100 U/L
 - ⑦ 血清クレアチニン ≤ 2.0 mg/dL
 - ⑧ 室内気にて SpO₂ $\geq 93\%$ (SpO₂ は必ず診療録に記載すること)
- 9) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

0.3.2. 二次登録の適格規準

- 1) 本試験に一次登録されている。
- 2) 以下①②のいずれかを満たす。
 - ① OB 療法: 6 コースを完了(6 コース day 2 まで投与)し、FDG-PET/CT による効果判定で CMR が得られている。
 - ② 有害事象などで OB 療法の継続が困難な場合、完了コース数が 4 コースもしくは 5 コース、かつ FDG-PET/CT による効果判定で CMR が得られている(完了コース数とは、day 2 まで投与が行われたコース数を指す)。
- 3) Grade 2 以上の非血液毒性^{*}を認めない。
 ※ 非血液毒性: CTCAE v5.0-JCOG における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象
- 4) 二次登録前 14 日以内の最新の Performance status(PS)は ECOG の規準で 0-1 である(PS は必ず診療録に記載すること)。
- 5) 二次登録前 14 日以内の最新の検査値(二次登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
 - ① 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ (登録用の採血日前 7 日以内に G-CSF を投与していないこと)
 - ② 白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$ (登録用の採血日前 7 日以内に G-CSF を投与していないこと)
 - ③ ヘモグロビン ≥ 8 g/dL(登録用の採血日前 7 日以内に赤血球輸血を行っていないこと)

- ④ 血小板数 $\geq 5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ (登録用の採血日前 7 日以内に血小板輸血を行っていないこと)
 ⑤ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 ⑥ AST $\leq 100 \text{ U/L}$
 ⑦ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$
 ⑧ 血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- 6) OB 療法の最終コース投与開始日を day 1 として day 42~day 84 である。

0.4. 治療

0.4.1. 導入療法

薬剤	投与量	投与方法	投与日(1コース)	投与日(2~6コース)
オビヌツズマブ	1,000 mg	i.v.	day 1、8、15	day 1
ベンダムスチン	90 mg/m ²	i.v.	day 1、2	day 1、2

0.4.2. 維持療法

A 群(オビヌツズマブ維持療法)

薬剤	投与量	投与方法	投与日
オビヌツズマブ	1,000 mg	i.v.	day 1

B 群(経過観察)

二次登録日をもって経過観察を開始する。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定一次登録患者数:500 人

予定二次登録患者数:360 人

予定一次登録期間:5 年。追跡期間:二次登録終了後 5 年。解析期間:1 年。一次登録後、二次登録までの期間を 0.5 年と見込み、総研究期間:11.5 年。

臨床研究の開始予定日 2021 年 10 月 1 日

臨床研究の終了予定日 2033 年 3 月 31 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、CRF 入力など: JCOG データセンター(16.13.)

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(16.10.)