

201438087A

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミドを用いた標準治療確立に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 西川 亮

平成27（2015）年 3月

本報告書は、厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、別所正美が実施した平成26年度「中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミドを用いた標準治療確立に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミドを用いた標準治療確立に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 西川 亮

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、別所正美が実施した平成26年度「中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミドを用いた標準治療確立に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミドを用いた標準治療確立に関する研究	1
西川亮	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. JCOG1114試験	3
西川亮	
(資料1) JCOG1114 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研究実施計画書 ver 1.1	
(資料2) 説明同意文書	
2. 中枢神経系原発悪性リンパ腫の臨床的・組織学的予後因子に関する研究	137
永根基雄	
3. 中枢神経系原発悪性リンパ腫の分子遺伝学的・分子生物学的研究	139
北中千史	
III. 学会等発表実績	143
IV. 研究成果の刊行物・別刷	144

中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミドを用いた標準治療確立に関する研究

業務主任者 西川 亮 埼玉医科大学医学部・教授

研究要旨

中枢神経系原発悪性リンパ腫について、先進医療 B 制度を用いたテモゾロミドによる治療を検証する臨床試験 JCOG1114 を立ち上げると共に、本疾患の臨床的、ならびに分子生物学的解析を開始した。

西川亮 埼玉医科大学医学部・教授

A. 研究目的

中枢神経系原発悪性リンパ腫（PCNSL）は、原発性脳腫瘍の 3% で国内年間発症数が約 700 人の希少がんである。しかし我が国における罹患率は 1975 年には 10 万人当たり男女とも 0.04 人であったものが 1993 年には男性 0.4 人、女性 0.25 人と、20 年間で約 10 倍という著しい増加傾向にある。

本腫瘍は、手術と放射線療法に照射前大量 methotrexate（MTX）療法を加えることにより治療成績が改善してきたが、依然として生存期間中央値は 3 年であり、新規治療法の開発が急務である。

本研究では、近年悪性神経膠腫の予後改善をもたらした、血液脳関門を通過する薬剤である temozolomide（TMZ）に注目し、従来の標準治療である大量 MTX 療法と放射線併用療法を対照とし、これらに TMZ を加える治療法のランダム化第 III 相試験を行い、より効果の高い新たな標準治療を確立することを目的とする。

B. 研究方法

この研究では JCOG 脳腫瘍グループによるランダム化第 III 相試験（JCOG1114：研究実施計画書を添付）を行う。登録期間 3 年、追跡期間 3 年の計画で、予定登録数は 130 例である。

TMZ は本疾患に対しては薬事法上適応外であるために、先進医療 B 制度の下で行う。

TMZ 併用群が全生存期間に於いて標準治療に優っていることが示されれば、適応拡大を求める予定である。

附随研究として、臨床データならびに腫瘍組織と腫瘍細胞を用いた MTX および TMZ 感受性因子の探索、分子遺伝学的・分子生物学的解析を予定し、予備解析を開始した。

（倫理面への配慮）

試験参加患者の安全性確保については、適格規準やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、また、年 2 回の定期モニタリングにより治療実施状況・毒性の発現状況等を確認するとともに各参加医療機関への問題点のフィードバックを行うことから、試験参加による不利益は最小化される。「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言を遵守する。

C. 研究成果

先進医療会議にて承認され、症例登録を開始した。平成 27 年 3 月 25 日までに 5 施設での登録が開始となったが、先進医療 B 制度に則って、順次登録可能施設の手続きを進めて行く予定である。登録症例数は 5 例である。現時点では特段の有害事象あるいは倫理的な問題は生じていない。

付随研究に関しては成果報告（業務項目）を参照されたい。

D. 考察

粛々と先進医療 B 制度に則って手続きを進め登録可能施設を増加させるとともに、症例登録

を促して行く必要がある。症例のモニタリングレポート、症例登録上の問題点、有害事象などについては今後の症例集積を待って報告したい。

付随研究は引き続き本格化させる予定である。

#### F. 健康危険情報

現時点では特段の有害事象や倫理的問題点など、健康危険情報に該当する情報は得ていない。

G. 研究発表（本臨床試験に関するもの。業務項目に関するものは該当ページを参照された

い。）

1. 論文発表  
該当なし
2. 学会発表  
該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミドを用いた標準治療確立に関する研究

業務主任者 西川 亮 埼玉医科大学医学部・教授

研究要旨

中枢神経系原発悪性リンパ腫について、テモゾロミドを用いた標準治療を確立するために、先進医療 B 制度を用いた臨床試験 JCOG1114 を立ち上げた。

A. 研究目的

中枢神経系原発悪性リンパ腫（PCNSL）は、原発性脳腫瘍の 3% で国内年間発症数が約 700 人の希少がんである。しかし我が国における罹患率は 1975 年には 10 万人当たり男女とも 0.04 人であったものが 1993 年には男性 0.4 人、女性 0.25 人と、20 年間で約 10 倍という著しい増加傾向にある。

本腫瘍は、手術と放射線療法に照射前大量 methotrexate（MTX）療法を加えることにより治療成績が改善してきたが、依然として生存期間中央値は 3 年であり、新規治療法の開発が急務である。

本研究では、近年悪性神経膠腫の予後改善をもたらした、血液脳関門を通過する薬剤である temozolomide（TMZ）に注目し、従来の標準治療である大量 MTX 療法と放射線併用療法を対照とし、これらに TMZ を加える治療法のランダム化第 III 相試験を行い、より効果の高い新たな標準治療を確立することを目的とする。

B. 研究方法

この研究では JCOG 脳腫瘍グループによるランダム化第 III 相試験（JCOG1114：研究実施計画書を添付）を行う。登録期間 3 年、追跡期間 3 年の計画で、予定登録数は 130 例である。

TMZ は本疾患に対しては薬事法上適応外であるために、先進医療 B 制度の下で行う。

TMZ 併用群が全生存期間に於いて標準治療に優っていることが示されれば、適応拡大を求める予定である。

（倫理面への配慮）

試験参加患者の安全性確保については、適格規準やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、また、年 2 回の定期モニタリングにより治療実施状況・毒性の発現状況等を確認するとともに各参加医療機関への問題点のフィードバックを行うことから、試験参加による不利益は最小化される。「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言を遵守する。

C. 研究成果

先進医療会議にて承認され、症例登録を開始した。平成 27 年 3 月 25 日までに 5 施設での登録が開始となったが、先進医療 B 制度に則って、順次登録可能施設の手続きを進めて行く予定である。登録症例数は 5 例である。現時点では特段の有害事象あるいは倫理的な問題は生じていない。

D. 考察

粛々と先進医療 B 制度に則って手続きを進め登録可能施設を増加させるとともに、症例登録を促して行く必要がある。症例のモニタリングレポート、症例登録上の問題点、有害事象などについては今後の症例集積を待つて報告したい。

F. 健康危険情報

現時点では特段の有害事象や倫理的問題点など、健康危険情報に該当する情報は得ていない。

G. 研究発表



1. 論文発表  
該当なし
2. 学会発表  
該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

資料1：JCOG1114 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研究実施計画書 ver 1.1

資料2：同 説明文書

# JCOG1114

## 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 ver1.1

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: 西川 亮**

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

**研究代表者 : 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

TEL: 042-984-4111

FAX: 042-984-4741

E-mail: rnishika@saitama-med.ac.jp

**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

TEL: 042-984-4111

FAX: 042-984-4741

E-mail: kmishima@saitama-med.ac.jp

**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

TEL: 03-3542-2511(内線 2281)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: yonarita@ncc.go.jp

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

2012年7月6日 JCOGプロトコール審査委員会審査承認

2013年2月20日 ver1.01改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 2月21日発効

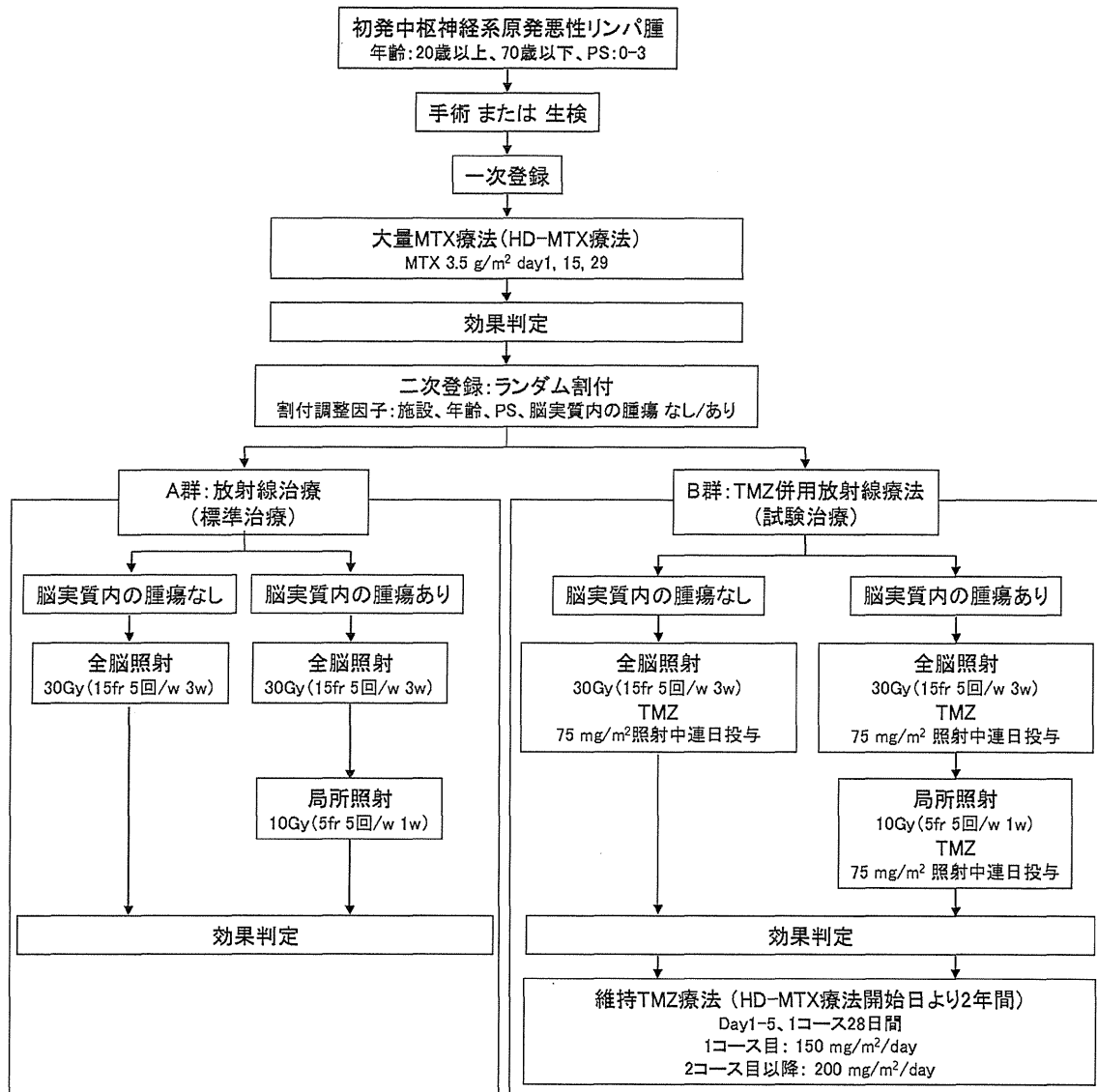
2013年4月8日 ver1.02改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 4月8日発効

2013年8月2日 ver1.03改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8月2日発効

2014年8月13日 ver1.1改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8月14日発効

0. 概要

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、20 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 はカルテに記載すること)。
- 10) 他のがん種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 もカルテに記載すること)。
- 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℃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:3 年、追跡期間:登録終了後 10 年、総研究期間:13 年。

ただし、主たる解析は登録終了 3 年で行う。

また、6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

**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(16.14.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.12.)

## 目次

<b>0. 概要</b>	<b>2</b>
0.1. シューマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	3
0.5. 予定登録数と研究期間	4
0.6. 問い合わせ先	4
<b>1. 目的</b>	<b>8</b>
<b>2. 背景と試験計画の根拠</b>	<b>9</b>
2.1. 対象	9
2.2. 対象に対する標準治療	13
2.3. 治療計画設定の根拠	15
2.4. 試験デザイン	20
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	22
2.6. 本試験の意義	23
2.7. 附随研究	23
2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト	24
<b>3. 本試験で用いる規準・定義</b>	<b>25</b>
3.1. 脳の解剖	25
3.2. 脳腫瘍 WHO 分類(組織分類)	25
3.3. 大脳リンパ腫症: LYMPHOMATOSIS CEREBRI	26
3.4. 眼内リンパ腫 (INTRAOCULAR LYMPHOMA)	26
3.5. リンパ腫性髄膜炎: LYMPHOMATOUS MENINGITIS	26
3.6. JAPAN COMA SCALE (JCS)	26
3.7. 徒手筋力テスト (MANUAL MUSCLE TESTING: MMT)	26
3.8. KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS: KPS	27
<b>4. 患者選択規準</b>	<b>28</b>
4.1. 一次登録	28
4.2. 二次登録	29
<b>5. 登録・割付</b>	<b>31</b>
5.1. 登録の手順 (一次登録・二次登録共通)	31
5.2. ランダム化割付と割付調整因子	32
<b>6. 治療計画と治療変更規準</b>	<b>33</b>
6.1. プロトコール治療	33
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	40
6.3. 治療変更規準	42
6.4. 併用療法・支持療法	46
6.5. 後治療	49
<b>7. 予期される有害事象</b>	<b>51</b>
7.1. 予期される有害反応	51
7.2. 有害事象/有害反応の評価	53
<b>8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール</b>	<b>54</b>

8.1.	一次登録前評価項目	54
8.2.	大量 MTX 療法 (HD-MTX 療法) 中の検査と評価	54
8.3.	二次登録前評価項目	56
8.4.	放射線治療中 (A 群)、TMZ 併用放射線療法中 (B 群) の検査と評価	56
8.5.	維持 TMZ 療法中の検査と評価 (B 群のみ)	57
8.6.	プロトコール治療完了/中止後の検査と評価項目	58
8.7.	スタディカレンダー	59
<b>9.</b>	<b>データ収集</b>	<b>61</b>
9.1.	記録用紙 (CASE REPORT FORM : CRF)	61
9.2.	放射線治療品質管理・品質保証に関するもの	62
<b>10.</b>	<b>有害事象の報告 (先進医療 [先進医療 B] 制度対応)</b>	<b>63</b>
10.1.	報告義務のある有害事象	63
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	64
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	64
10.4.	参加施設 (当該施設を含む) の施設研究責任者の対応	65
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	65
<b>11.</b>	<b>効果判定とエンドポイントの定義</b>	<b>66</b>
11.1.	効果判定	66
11.2.	解析対象集団の定義	72
11.3.	エンドポイントの定義	73
<b>12.</b>	<b>統計的事項</b>	<b>77</b>
12.1.	主たる解析と判断規準	77
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	77
12.3.	中間解析と試験の早期中止	78
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	79
12.5.	最終解析	80
<b>13.</b>	<b>倫理的事項</b>	<b>81</b>
13.1.	患者の保護	81
13.2.	インフォームドコンセント	81
13.3.	個人情報の保護と患者識別	82
13.4.	プロトコールの遵守	83
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	83
13.6.	プロトコールの内容変更について	84
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反 (COI) の管理について	85
13.8.	補償について	85
13.9.	薬剤の無償提供について	85
13.10.	知的財産について	85
<b>14.</b>	<b>モニタリングと監査</b>	<b>86</b>
14.1.	定期モニタリング	86
14.2.	施設訪問監査	89
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	89
<b>15.</b>	<b>特記事項</b>	<b>90</b>
15.1.	先進医療 (先進医療 B) 制度関連事項	90
15.2.	腫瘍縮小効果の中央判定	91

15.3.	病理診断の中央判定(病理中央診断).....	91
15.4.	附随研究.....	91
15.5.	JCOG バイオバンクプロジェクト.....	92
<b>16.</b>	<b>研究組織.....</b>	<b>93</b>
16.1.	本試験の主たる研究班.....	93
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	93
16.3.	JCOG 代表者.....	94
16.4.	研究グループとグループ代表者.....	94
16.5.	研究代表者.....	94
16.6.	研究事務局.....	94
16.7.	放射線治療研究事務局.....	94
16.8.	先進医療制度における申請医療機関、調整医療機関、協力医療機関.....	95
16.9.	病理中央診断事務局.....	95
16.10.	病理判定委員.....	95
16.11.	参加施設.....	96
16.12.	JCOG プロトコール審査委員会.....	98
16.13.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	98
16.14.	JCOG 監査委員会.....	99
16.15.	データセンター/運営事務局.....	99
16.16.	放射線治療品質管理・品質保証支援組織.....	99
16.17.	プロトコール作成.....	100
<b>17.</b>	<b>研究結果の発表.....</b>	<b>101</b>
<b>18.</b>	<b>参考文献.....</b>	<b>102</b>
<b>19.</b>	<b>付表 APPENDIX.....</b>	<b>105</b>



## 1. 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

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 疫学

脳腫瘍は、頭蓋内の組織から発生する原発性脳腫瘍と他臓器癌からの転移性脳腫瘍に分けられる。米国の Central Brain Tumor Registry of United States (CBTRUS 2002-2003)が行った population-based study によると、原発性脳腫瘍の発生頻度は人口 10 万人について1年間に 14.0 人、有病率は 10 万人につき 130.8 人である。本邦においては脳腫瘍全国統計委員会による脳腫瘍全国集計調査報告が行われていて、2009 年の報告によれば 1984 年から 2000 年までの 17 年間に原発性脳腫瘍 67,764 名が登録されている[1]。これを人口動態統計(厚生労働省)と照合すると、人口 10 万人につき年間 8-10 人の罹患率と推測される。

中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL:Primary Central Nervous System Lymphoma)の発生率は近年明らかな増加傾向を示している。脳腫瘍全国集計調査報告に基づいて試算を行うと、PCNSL は 1975 年には 10 万人につき男女とも 0.04 人の罹患率であったが、1993 年には男性 0.4 人、女性 0.25 人と、約 20 年間で 10 倍近い増加があったものと推定される。米国における Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database に基づく分析においても、1973 年には 10 万人あたり 0.025 人の罹患率であったが、1991-1992 年には 0.3 人まで増加したと報告されている[2]。

PCNSL の発症年齢のピークは 60 歳台である。20 歳未満は 1.3%と極めて稀であるが、20-29 歳 2.1%、30-39 歳 4.0%、40-49 歳 9.6%、50-59 歳 21.3%、60-69 歳 33.7%と年齢とともに増加し、70-79 歳 23.6%、80 歳以上 4.5%と、70 歳以上の患者も患者全体の 27%を占める[1]。高齢者人口の増加が PCNSL の罹患率増加の一因であるとの考えもある。しかし、総務省統計局日本統計年鑑をもとに、PCNSL の罹患頻度の 50%以上を占める 60 歳以上の人口の推移をみると、1975 年には 1,300 万人、1995 年には 2,600 万人である。すなわち 20 年間で PCNSL 好発年齢層である 60 歳以上の人口増加は高々 2 倍である。一方、PCNSL の罹患率は 10 倍近く増加しており、高齢者人口の増加だけで PCNSL 罹患率の増加は説明されない。

また、PCNSL には免疫不全状態に続発する病型と免疫能に障害のない状態に生ずる病型がある。前者の基礎疾患としては X 連鎖無ガンマグロブリン症、慢性肉芽腫、Wiskott-Aldrich 症候群等の原発性免疫不全症候群、後天性免疫不全症候群(AIDS)や臓器移植後の免疫抑制状態などがある。AIDS における PCNSL の発生率(4.7/1000 人・年)は免疫能に障害がない場合の発生率の 10,000 倍にも相当する[3]。また AIDS に合併する PCNSL は免疫能に障害のない状態に発生する PCNSL に比べて多発することが多く(60-85%)、Epstein-Barr virus 陽性率が高い(95%と報告されているが、免疫能に障害がない PCNSL では 0-20%)。また AIDS そのものの予後によって生存期間が左右され日和見感染によって死亡することが多い。本邦においても HIV 陽性患者は増加傾向にあることが報告されており、PCNSL の罹患率の増加に関連している可能性はある。しかし、日常診療において HIV 陽性の PCNSL を経験することは極めて稀であり、PCNSL 罹患率の増加は、少なくとも本邦においては、HIV 陽性患者の増加のみでは説明できない。以上のとおり、PCNSL の発生率は増加傾向にあるものの、その要因は明らかではない。

#### 2.1.2. 臨床病理

脳腫瘍はその発生起源と想定される細胞との形態学的な類似性から分類される。あくまで形態に基づく分類であるが故に非常に複雑・多彩な分類となっている。国際的には WHO 分類が広く用いられており、本試験でも脳腫瘍分類である WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System(3<sup>rd</sup> edition, 2007、脳腫瘍 WHO 分類)を用いる。本邦では学会組織などが作成した分類として、日本病理学会小児腫瘍分類委員会による「小児腫瘍組織分類図譜第 6 篇、中枢神経系腫瘍」(2001 年)、日本脳腫瘍病理学会による「脳腫瘍臨床病理カラーアトラス第 3 版」(2009 年)、日本脳神経外科学会と日本病理学会による「脳腫瘍取り扱い規約第 2 版」(2002 年)が刊行されているが、いずれも脳腫瘍 WHO 分類を規準とした編集がなされている。脳腫瘍 WHO 分類による主要な腫瘍とその頻度は、脳腫瘍全国集計調査報告によれば、神経膠腫 28%、髄膜腫 27%、下垂体腺腫 18%、神経鞘腫 10%の順で、PCNSL は 3%と報告されている[1]。また、全悪性リンパ腫の 0.7%、節外性リンパ腫の 1.6%が中枢神経系に発生すると報告されている[3]

PCNSL は一般的に脳実質内病変であり、約 60%がテント上で、大脳半球においては前頭葉 15%、側頭葉 8%、頭頂葉 7%、後頭葉 3%という発生分布であるが、基底核に 10%、脳梁に 5%と脳深部における発生が目立つという特徴がある。テント下では小脳・脳幹部が 13%を占めるが、脊髄は稀で 1%に過ぎない[3]。報告によってばらつきがあるが PCNSL の 25-50%は多発性であるとされている[3]。しかしこれは画像上多発性に見える頻度で

あり、この腫瘍が極めて浸潤性に富むことを考えると、真に多発している頻度はより少ない可能性もある。

### 2.1.3. 組織分類

PCNSL は、中枢神経系内に原発したと診断できる節外性リンパ腫の一型である。PCNSL の組織分類には悪性リンパ腫からみた分類と脳腫瘍からみた分類の二通りが存在するが、本試験では脳腫瘍からみた分類である WHO classification of tumors of the central nervous system (3<sup>rd</sup> edition, 2007、脳腫瘍 WHO 分類)に従う。

脳腫瘍 WHO 分類における PCNSL の分類は表 2.1.3 のとおりである[3]。PCNSL の 92-98%は非ホジキンリンパ腫で B 細胞由来であり、その 95%以上がびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL: Diffuse Large B-Cell Lymphoma)であると記載されている。なお、リンパ組織の存在しない脳実質内に悪性リンパ腫が発生する機序については不明である。

一方、WHO Classification of B-cell and T/NK-cell neoplasms, and Hodgkin lymphoma (4<sup>th</sup> edition, 2008、悪性リンパ腫 WHO 分類)によれば成熟 B 細胞腫瘍のうち、DLBCL の非特定型の中に含まれる準疾患単位として分類されている[4.]。T-cell lymphoma など他の組織型で中枢神経系原発の場合についての記載は見当たらない。

表 2.1.3. PCNSL の脳腫瘍 WHO 分類 2007 (網掛部分が本試験の対象)

Non Hodgkin disease	B-cell lymphoma	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)
		Low-grade B-cell lymphoma
		Marginal zone B-cell lymphoma
		Plasmacytoma
		Intravascular B-cell lymphoma
		Other types of B-cell lymphoma
	T-cell lymphoma	
	Anaplastic large-cell lymphoma	
NK/T-cell lymphoma		
Hodgkin disease		

### 2.1.4. 組織型別の標準治療と予後の概略

PCNSL における DLBCL 以外の組織型においては、あまりに頻度が少ないために標準治療と呼べる治療法は確立しておらず、予後も明らかではない。DLBCL とそれ以外の組織型の区別に言及せず、PCNSL としてまとめて扱われることも少なくない。

組織型が DLBCL の PCNSL については、無治療あるいは対症療法のみを実施した場合の生存期間中央値は 1.5~3.3 か月、手術摘出のみの場合は 3~5 か月と報告されている[5.6]。また、標準治療については 2.2. で後述するが、化学療法、放射線治療などを含む治療にはよく反応し奏効割合は 80-90%に達する一方、治療終了後 1-2 年で再発し、再発時には 30-40%の患者で髄膜播種の形態をとる[3]。種々の治療努力によっても生存期間中央値は約 3 年で、現状においても最も治療困難な悪性脳腫瘍の一つである。

### 2.1.5. 腫瘍関連症状

一般に原発性脳腫瘍は他臓器転移を起こすことが極めてまれであることから、頭蓋内に腫瘍が存在することに起因する症状が腫瘍関連症状の主体となる。腫瘍関連症状は、大きく頭蓋内圧亢進によるものと脳局所症状(巣症状)に分けられる。

頭蓋内圧亢進は、腫瘍自体の容積増加や周囲の脳浮腫の増大、腫瘍による脳脊髄液の流出経路の圧迫などに起因する水頭症などによって引き起こされる。頭蓋内圧亢進による症状は、頭痛、悪心・嘔吐、意識低下・昏睡などであり、頭蓋内圧亢進が高度もしくは急激に起こった場合には脳ヘルニアを起こし死亡の原因となる。

脳局所症状(巣症状)は、腫瘍による圧迫や浸潤によって脳の機能が障害されることによって生じる神経症状である。どのような症状が生じるかは腫瘍の存在・浸潤部位によって多彩であり、運動麻痺、感覚障害、視野障害、失語、痙攣発作、記憶力障害、ホルモン分泌障害などが挙げられる。例えば、大脳の前頭葉と頭頂葉の境界をなしている中心溝のすぐ前には運動野があり、その部位に腫瘍が存在した場合には反対側(腫瘍が右の脳にあれば体の左側)の運動麻痺が出現する。

PCNSL に特異的な症状はなく、症状は脳腫瘍に伴う一般的なものである。PCNSL では 50-80%に脳局所症

状、20-30%に精神症状、10-30%に頭蓋内圧亢進症状、5-20%に痙攣発作がみられる[3]。

その他に、抗痙攣剤の投与に伴う薬疹・肝機能障害、頭蓋内圧亢進時に脳浮腫の改善目的で用いられるステロイド投与による消化管出血・糖尿病などの合併症にも注意を要する。

### 2.1.6. 再発/増悪形式

PCNSL は、25-50%が多発性であり、極めて浸潤性が高いという特徴がある。従って再発形式においても局所再発の他に、多発性浸潤性再発、髄腔内播種が少なくない。PCNSL の再発形式についてはドイツにおける二つの臨床試験のデータを解析した報告がある[7]。患者 283 名のうち 143 名が化学療法 with/without 放射線照射によって CR を達成し、そのうち 52 名が中央値 10.25 か月で再発した。その再発形式の内訳は中枢神経内の再発 44 名 (85%)、中枢神経以外の全身性再発 6 名 (12%)、中枢神経と全身性再発の両方 1 名 (2%)、不明 1 名 (2%) であった。中枢神経内の再発は脳実質内 42 名 (81%)、髄膜播種 6 名 (12%)、眼 4 名 (8%)、脊髄実質内 3 名 (6%) であり、脳実質内再発 42 名のうち 15 名 (再発患者全体の 29%) が多発病変であった。全身性再発の部位はリンパ節 4 名、筋骨格系 3 名、精巣 3 名、骨髄 2 名、腎・副腎 1 名、扁桃 1 名、肝臓 1 名と報告されている。

### 2.1.7. 予後因子/予測因子

PCNSL の予後を予測する代表的なスコアシステムとしては IELSG(International Extranodal Lymphoma Study Group)によるものと MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)によるものがある。

IELSG は多変量解析(18 の説明変数を用いた Cox 回帰)を行い、予後不良因子として、

(1)年齢 61 歳以上、(2)ECOG PS2 以上、(3)血清 LDH(乳酸脱水素酵素)高値、(4)髄液蛋白濃度高値、(5)腫瘍が脳深部(脳室周囲、基底核、脳梁、脳幹、小脳)に存在する、

の 5 項目を抽出し(表 2.1.7.a)、(1)~(5)各々の条件を満たす場合にそれぞれ 1 点を与えるという prognostic score を作成した。

105 名を対象に、prognostic score の合計点別(0-1 点、2-3 点、4-5 点の 3 群)に予後を解析したところ、2 年全生存割合は、それぞれ 0-1 点:80%(n=26)、2-3 点:48%(n=56)、4-5 点:15%(n=23)と群間で有意に予後が異なることが示された(log-rank 検定 P=0.00001) [8]。

このスコアシステムの問題点の 1 つ目は髄液蛋白濃度が欠測しやすいことである。髄液の採取は侵襲的であるため全患者に対して行うことは困難で、実際に、この IELSG の研究対象は 378 名であったものの、prognostic score (1)~(5)の 5 項目すべてのデータが揃っていたのは前述のとおり 105 名のみであった。問題点の 2 つ目はこのスタディの追跡期間中央値が 24 か月と短いことである。事実、次に述べる MSKCC のケースシリーズ(生存者の追跡期間中央値 35 か月、n=113)を用いて解析したところ、2-3 点と 4-5 点の 2 群の間では生存期間の有意差が示されなかった。

表 2.1.7.a. IELSG による多変量解析によって抽出された予後因子

変数	グループ分け	オッズ比(ハザード比)	95%CI	P
年齢	連続変数	1.02	1.01-1.3	.001
ECOG PS	0-1/2-4	1.64	1.21-2.23	.001
血清 LDH	正常/高値	1.41	1.01-2.08	.05
髄液蛋白濃度	正常/高値	1.71	1.03-2.79	.03
脳深部病変	なし/あり	1.45	1.11-1.91	.007

MSKCC のグループによる 338 名における多変量解析(5 つの説明変数を用いた Cox 回帰)の結果、予後因子として年齢と KPS(Karnofsky Performance Status)のみが抽出された[9]。年齢については cut point analysis が行われ 50 歳が予後の境界であることが示された。彼らは次に RPA(recursive partitioning analysis)を行い、class1:年齢 50 歳以下、class 2:年齢 51 歳以上かつ KPS 70 以上、class 3:年齢 51 歳以上かつ KPS 70 未満、の 3 群の分類が予後に関連することを示した(表 2.1.7.b)。この RPA によるクラス分類は validation setとして The Radiation Therapy Oncology Group(RTOG)の臨床試験に登録された 194 名を用いて解析され、同様に有意に予後に関連することが確認されている。