

表 2.1.7.b. MSKCC による RPA class 分けの予後との関連

MSKCC RPAclass	n	全生存期間中央値(年)	95% CI	P
1	84	8.5	4.8-16.8	<.001
2	125	3.2	2.6-4.3	
3	73	1.1	0.7-1.6	

以上のとおり、予後予測モデルとして IELSG と MSKCC のものが知られているが、PS と年齢はどちらのモデルにも含まれており、PS と年齢が PCNSL の予後に最も影響する因子であると考えられている。

2.1.8. 対象集団選択の根拠

1) 中枢神経系原発の DLBCL のみを対象とする理由

2.1.3 で述べたように、PCNSL は、悪性リンパ腫 WHO 分類においては、成熟 B 細胞腫瘍の中のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、非特定型の中に独立した項目として分類されている[4]。これは中枢神経系原発の DLBCL と中枢神経系以外が原発の DLBCL では病態が違うからであるが、臨床的に最も大きく重要な相違点は中枢神経系以外を原発とする DLBCL に対する標準治療であるシクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾン併用療法 (CHOP 療法) が PCNSL には無効であることである。PCNSL において CHOP 療法が無効であるのは血液脳関門 (BBB: blood brain barrier) の存在がその主たる理由である (2.2. 参照)。従って、本試験では CHOP 療法が有効である中枢神経系原発以外の DLBCL は対象外とした。

なお PCNSL の 15-25% に眼内リンパ腫が合併するが、PCNSL に眼内リンパ腫の合併している場合もない場合も予後はほぼ同等であり[10]、治療方針に基本的な違いはないため本試験の対象とした。

2) PCNSL の中で DLBCL のみを対象とする理由

2.1.3 で述べたように 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 DLBCL である。従って、DLBCL は PCNSL の 90% 以上を占める。PCNSL には他の組織型も存在するが、それぞれ発生部位、好発年齢、浸潤形式が異なり、DLBCL とは治療反応性も異なる可能性が高い。よって、本試験では、PCNSL の中で DLBCL のみを対象とした。

3) 免疫能に障害のない患者を対象とする理由

PCNSL は 2.1.1 で前述のように免疫不全状態に続発するものと、免疫能に障害のない状態に生ずるものがある。前者は、多発することが多く (60-85%)、Epstein-Barr virus 陽性率が高い (95%: 免疫能に障害のない場合 0-20%) など後者とは病態が異なると考えられている。また前者は AIDS の後期に発症することが多いため、日和見感染による死亡など AIDS そのものによって生存期間が左右される可能性が高いこと、さらに本邦ではその頻度が少ないこと等から、本試験では免疫能に障害のない状態に生じる PCNSL のみを対象とした。

4) 初発 PCNSL のみを対象とする理由

PCNSL の治療はメトトレキサート (MTX) を中心とする化学療法とそれに引き続いて行われる放射線治療が標準治療である。初発時の治療において放射線治療が行われた場合には、脳の耐容線量の観点から再発時に追加照射を行うことができないため、本試験の対象とすることができない。何らかの理由で初発時の治療において放射線治療が行われなかった場合にも、MTX に対して治療抵抗性の腫瘍である可能性や、放射線治療が行えなかった何らかの理由により予後や治療反応性が異なる可能性があることから、本試験では初発 PCNSL のみを対象とした。

5) 20 歳以上かつ 70 歳以下を対象とする理由

対象集団の年齢下限は 20 歳とする。これは自らの意志で臨床試験に参加することができる成人年齢であり、また 20 歳未満の PCNSL 患者は稀であるからである。一方、年齢上限は 70 歳とする。PCNSL の標準治療は MTX を中心とする化学療法と放射線治療 (全脳照射 and/or 局所照射) であるが、高齢者に対しては、全脳照射による高次脳機能障害が懸念され、予後も左右し得る。

高次脳機能进行评估する代表的な検査としては MMSE (mini-mental State Examination) が用いられることが多く、本試験においてもこれを評価する。MMSE は 30 点満点で評価して 26 点以下を軽度高次脳機能障害の疑いとするが、70 歳以上の患者においては baseline の MMSE の平均値が 27 点であることが知られている [11]。これは 70 歳を越える患者は、高次脳機能障害がみられた場合に疾患や治療によってもたらされたものなのか、年齢による低下であるのかの区別が困難であることを意味するとともに、疾患や治療によって高次脳機能障害が生じやすいことも示唆していると考えられる。また本試験では TMZ を併用するが、脳腫瘍にお

いて TMZ 併用放射線療法が標準治療となっている膠芽腫においても、これが標準治療として確立されている年齢の上限は 70 歳である[12]。70 歳を越える高齢者膠芽腫においても TMZ 併用放射線療法が標準治療になり得るかどうかは現在臨床試験が行われている最中であり、その安全性と有効性について結論は出ていない。

なお、化学放射線療法による高次脳機能障害のリスクを可能な限り小さくするために、試験対象年齢を 60 歳以下にするという考えもあり、NCCN ガイドラインでは 60 歳を越える PCNSL に対しては初回治療としては放射線治療を避けるということもあるかもしれない「Whole brain radiotherapy ... may be withheld in the primary setting.」と注釈が付けられている[13]。これは 60 歳以上の高齢者において大量メトトレキサート療法 (HD-MTX 療法) + 全脳照射が高次脳機能障害を含む神経障害をもたらす可能性が高いという報告が複数存在するためである。1998 年の MSKCC からの報告[14]によると 60 歳以上の 10 名中 8 名に進行性の神経障害(認知障害、歩行失調、失禁)が認められ、60 歳未満の患者に比べて有意に神経障害のリスクが高いと記されている。

ただし、この報告における治療は、MTX 1 g/m²を週 1 回 × 2 週と MTX 髄腔内投与を週 2 回 × 3 週間行った後、全脳照射 40 Gy と病変部への局所照射 14.4 Gy を加えるというものであり、さらに照射終了後 Ara-C 3 g/m²/day × 2 days の投与を 2 回行っている。60 歳以上において高次脳機能障害が高頻度であるという他の報告も、MSKCC の報告と同様に、MTX 髄腔内投与、全脳照射線量が 40-45 Gy、High-dose Ara-C の追加投与が治療に含まれており、これらが高次脳機能障害のリスクを高めていると考えられる[15,16]。本試験では、これらがプロトコル治療に含まれないため、60 歳以上の患者を含めても高次脳機能障害のリスクは低いと考えている。60 歳代の患者における問題点は、治療による高次脳機能障害よりもむしろ腫瘍再発であると考えられる。この 60-70 歳の患者においても毒性の少ないテモゾロミドを用いることによって生存期間の延長を図りたいこと、また PCNSL の発生年齢ピークは 60 歳代であることから 60 歳を越える患者を除外することは適格規程を満たす患者の半数を失うことになり、試験の実施可能性が極めて困難となることが予想される。

以上より、登録可能年齢上限を 70 歳とした。

6) PS(Performance Status)

脳腫瘍では腫瘍占居部位によって、全身状態が良くても神経症状により PS 3 となる場合がある。特に PCNSL では、腫瘍が多発性かつ深部に発生する傾向があり、認知機能障害や意識障害を発症することが比較的多い。しかし、その場合でも HD-MTX 療法によって速やかに症状が改善することが充分期待できるため、下肢の麻痺や認知機能障害、意識障害など腫瘍による神経症状のみに起因する PS 3 と判断される場合は本試験の対象とした。

また、PCNSL に対する化学放射線療法の条件としての performance status に関する確立した規程は存在しない。KPS による条件としては 40 以上と規定することが NCCN ガイドライン[13]に記載されているが、これを ECOG の PS に当てはめると PS 0-3 となる。

以上より、本試験では、ECOG の PS 0、1、2、ならびに腫瘍による神経症状のみに起因する PS 3 を対象とした。

2.2 対象に対する標準治療

2.2.1. 外科切除術

PCNSL は、25-50%が多発性であり、脳深部発生が多く、極めて浸潤性が高い。また脳はその機能を温存するために広範な切除がほぼ不可能な臓器であることから、理論的に全摘は不可能と考えられる。事実、手術摘出のみによる生存期間は 4.6 か月に過ぎないこと[5]、また、MRI 上で Gadolinium-DTPA(Gd)で T1 増強される範囲を全摘しても生検に留めても予後が変わらないことが報告されている[17]。従って、外科切除術はあくまで組織診断を確定することを目的として行われており、標準治療の一部とはみなされていない。本試験においてもプロトコル治療の一部とはせず、組織診断確定目的で行われた切除術もしくは生検の後に一次登録を行うこととした。

2.2.2. 放射線治療

外科切除術にて PCNSL と診断された後の治療としてまず試みられたのは放射線治療である。PCNSL はその 25-50%が多発性であり、脳全体への浸潤傾向が極めて強いため、放射線治療としては全脳照射が必須と考えられている。放射線治療の効果を高めるために全脳照射後に腫瘍存在部位に局所照射を追加する治療法については RTOG の報告がある。全脳照射 40 Gy に 20 Gy の局所照射を加えた結果、奏効割合は 81%に

達したが、生存期間中央値は 12.2 か月に過ぎなかった (RTOG8315) [19]。すなわち、局所照射の追加は局所制御効果はあるものの、延命効果には寄与しないと考えられた。また、本邦において 170 名が登録された後ろ向き観察研究が 1994 年に報告されており [20]、化学療法の併用の有無によらず、40 Gy 以上を照射された群と 40 Gy 未満を照射された群の間に、多変量解析にて生存期間の有意な差を認めなかった ($p=0.4283$)。これは諸家の報告と一致するところであり、40-50 Gy を越える照射は生存期間を延長することはなく毒性のみ増加させると認識されるようになった [21]。

その後、化学療法の併用によって照射線量を低減する試みがなされた。1997 年から 2002 年にかけて行われた EORTC20962 試験では、多剤併用化学療法 (high-dose MTX (HD-MTX)、teniposide、BCNU、methylprednisolone、Ara-C および MTX 髄腔内投与) との併用で、30 Gy の全脳照射の後に 10 Gy の局所照射を行う方法が採用されている [22]。この試験では全生存期間中央値が 46 か月であった (表 2.4.2)。また、本邦においても化学療法後に 30 Gy の全脳照射を行う方法が広く普及しており、この照射線量で CR に至らない場合は局所に 10-20 Gy の追加照射が行われることが多い。大阪大学の Hiraga らはこの方法での生存期間中央値が 39.3 か月と報告している [23]。また 2001 年に兵庫医科大学を中心として 14 の参加施設により組織された中枢神経系原発悪性リンパ腫研究会は、HD-MTX 療法に引き続いて 30 Gy の全脳照射を行い、non-CR の場合のみさらに 10 Gy の局所照射を追加する方法を試み、生存期間中央値が 44 か月であったと報告している [24]。

以上より PCNSL に対しては、化学療法に続いて放射線治療が行われることが多く、30 Gy の全脳照射を基本とし、治療反応性に応じて 10 Gy の局所追加照射を行う方法が一般的である。

2.2.3. 化学療法

化学療法としてはまず中枢神経系以外の悪性リンパ腫において標準的に用いられる CHOP 療法を全脳照射の前に行う方法が試みられ多施設共同第 II 相試験が行われた。しかし、奏効割合は 67%と放射線単独と同等であり、生存期間中央値も 10-16 か月と全脳照射単独と変わりがなかった (RTOG8806) [25,26]。これはおそらくこの CHOP 療法に用いられる薬剤が十分に BBB を通過しないことによるものと考えられた。

放射線治療と併用することによって、放射線治療単独に対して生存期間の延長が示唆された化学療法剤は MTX である。BBB を越えて浸透させるために大量の MTX を投与し、正常細胞に対してはその能動輸送が保たれていることを利用してロイコボリンによる救援を行う方法、すなわち HD-MTX 療法が導入されて、PCNSL の予後は大きく改善されることとなった。HD-MTX 療法を放射線治療前に行い、引き続いて放射線治療を行う方法による生存期間中央値が 33 か月と報告され [27,28]、この治療方法が現在に至るまで広く行われている。PCNSL はその希少性故に放射線治療単独をコントロールとして、照射前 HD-MTX 療法の上乗せ効果をみる第 III 相試験は行われていないが、米国における NCCN ガイドライン [13] においても、この HD-MTX 療法とそれに続く全脳照射が標準治療として推奨されている。この治療においてみられる Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 9%、血小板減少 4%、消化器症状 (悪心、嘔吐、胃痛) 13% で、十分に安全に施行することができるかと報告されている [28]。

さらなる予後の改善を目指して、HD-MTX 療法に他の抗がん剤を併用した治療が試みられ、現在も種々の臨床試験が進行中である。RTOG は HD-MTX 療法と放射線治療に vincristine、procarbazine を加え、さらに MTX 髄腔内投与を併用する方法を試みたが、生存期間中央値は 37 か月であり、重篤な神経毒性が 15% に認められている (RTOG9310) [15]。HD-MTX と放射線治療に teniposide、carmustine、さらに MTX と Ara-C の髄腔内投与を加えた治療での生存期間 46 か月という報告もあるが、この化学療法によると考えられる治療関連死を 10% に認め、一般化されるには至っていない (EORTC20962) [22]。HD-MTX 療法と放射線治療の後に high-dose Ara-C を維持療法として加える方法も、生存期間中央値 51 か月と報告されているが、やはり 30% の患者で神経毒性が報告されているため、標準治療とは考えられていない [16]。

IELSG は 3.5 g/m² の MTX を 3 週毎に 4 コース行った後に 36-40 Gy の全脳照射と 9 Gy の boost 照射を行う方法 (MTX 群) と、これに MTX と併用して high-dose Ara-C を加える方法 (MTX+Ara-C 群) とのランダム化第 II 相試験を行った [29]。Primary endpoint である化学療法後の完全奏効割合は MTX 群 18% に対して MTX+Ara-C 群 46% と後者が統計学的有意に優っていた ($p=0.006$)。Secondary endpoint である 3-year failure-free survival は MTX 群 21%、MTX+Ara-C 群 38% (HR 0.54, 95%CI 0.31-0.92, $p=0.01$)、3 年生存割合は MTX 群 32%、MTX+Ara-C 群 46% (HR 0.65, 95%CI 0.38-1.13, $p=0.07$) であり、high-dose Ara-C を加えることが有望であることは示されたが、Grade 3 以上の血液毒性の頻度に大きな差があり (MTX 群 15%、MTX+Ara-C 群 92%)、治療関連死も MTX 群 1/40 名に対し MTX+Ara-C 群 3/39 名であった。この治療法は次の標準治療候補として

有望であるが、追試あるいは第三相試験の結果が待ち望まれるところである。

HD-MTX 療法と放射線治療の併用療法は、安全に施行できるという報告がある一方で、神経毒性の発現が問題となっている。特に遅発性に発症する神経毒性は、白質脳症や脳萎縮を来し、進行性に認知障害、失調、失禁などを呈する。前述の HD-MTX 療法と全脳照射に多剤を併用した RTOG9310 試験では MMSE が 23 点未満に低下した割合が 2 年で 24%と報告されている[30]。遅発性神経毒性は、特に 60 歳以上の高齢者において発症しやすい傾向が示唆されていて、本疾患の好発年齢が 60 歳以上であることから、臨床的に大きな問題となり、放射線治療の実施の有無やタイミングにも影響を与える。つまり、神経毒性を回避するために高齢者には、放射線治療を遅らせたり、化学療法のみによって治療する試みも行われたりしているが、生存期間が延びないというジレンマが存在する。

Freilichらは50歳以上の患者に対して、照射を行わずHD-MTX療法をベースとした化学療法のみで治療した結果、奏効割合92%、生存期間中央値30.5か月と、照射前HD-MTX療法+全脳照射と遜色のない結果であり、高次脳機能障害はわずか5%(1/19)であったと報告している[31]。また、化学療法のみで治療した方が有意に高次脳機能障害の頻度が少なかったとの後ろ向き観察研究の報告もある[32]。一方では化学療法のみではやはり治療効果が不十分であることを示唆する報告が存在し、ドイツのグループは8 g/m²のHD-MTX療法を繰り返す方法について探索的な試験を行ったが、生存期間等が不良なためにこの試験は中止となった[33]。化学療法単独治療が化学療法と放射線治療の併用療法に取って代わることができるかどうかについては今後の議論を要するところである。

なお、いくつかの臨床試験では前述のようにMTXの髄腔内投与を併用している。しかし、MTXの抗腫瘍効果において有効濃度と考えられる0.5 μg/Lの髄液内濃度は3 g/m²以上の静脈内投与によって十分に達成できることが示されている[34]。また2002年にスイスのLuganoで行われたPCNSLに関するワークショップにおいても、MTXの髄腔内投与を加えることは、その静脈内投与に比べて治療効果が優れているとは認められないとともに、毒性が強く発現する可能性も報告された[35]。従って現在はMTX髄腔内投与は推奨されていない。

以上より、現時点におけるPCNSLに対する標準治療はHD-MTX療法とそれに引き続いて行われる放射線治療である。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

1)メトトレキサート:MTX (メトトレキサート[®]点滴静脈液)

米国のSeegerらにより1947年に合成されたアミノプテリンがFarberらにより小児白血病に対し有効であることが報告され、その後種々のアミノプテリン誘導体が合成された。その中でメトトレキサート(MTX)が最も優れた抗腫瘍効果を有することが明らかになった。MTXは腫瘍細胞において核酸合成等に必須な酵素であるdihydrofolate reductaseの活性を抑制し、還元型葉酸を枯渇させる作用を有する葉酸代謝拮抗剤である。また、ロイコボリン(LV)は生体細胞内に存在している還元型葉酸であり、MTXの作用により枯渇している還元型葉酸を補充する作用を持ち、抑制されていた細胞増殖を正常に戻す効果、すなわちMTXの作用を消去する作用を持っている。このようにMTXとLVの特徴を最大限に利用することにより低用量のMTX投与では効果のみられなかった腫瘍に対しても、高用量のMTXを投与することにより、受動的に取り込ませることで高い抗腫瘍効果を得、かつ一定時間後にMTXの解毒剤であるLVを投与することで正常細胞を救援する療法、いわゆるMTX・LV救援療法(HD-MTX療法)が開発された。

1970年代後半から1980年代前半に再発悪性リンパ腫や全身性悪性リンパ腫の中枢神経浸潤に対してHD-MTX療法の有用性が報告されるようになった[36,37]。その後、Massachusetts General HospitalのGabbaiらは13名のPCNSL患者にHD-MTX療法を行い、13名中12名での奏効を報告した[38]。さらにMSKCCのDeAngelisらはPCNSLに対して、HD-MTX療法とMTX髄腔内投与およびhigh-dose Ara-Cによる維持療法を放射線治療前後に組み込んだ治療群と放射線治療単独群をレトロスペクティブに比較した。HD-MTX療法群と放射線治療単独群の無増悪生存期間中央値はそれぞれ41か月と10か月(p=0.003)、全生存期間中央値はそれぞれ42.5か月と21.7か月(p=0.228)であった[39]。2.2.3.に述べたとおり、PCNSLに対しては、このMSKCCからの報告以降、放射線治療単独との比較試験はないものの、HD-MTX療法と放射線治療の併用が標準治療と位置付けられている。

MTXにおいては骨髄抑制(頻度不明)、肝・腎機能障害(頻度不明)、出血性腸炎(5%未満)、消化管潰瘍・出血(頻度不明)、間質性肺炎(頻度不明)、痙攣(5%未満)などの毒性が認められるため、骨髄抑制のある患

者、感染症を合併している患者、水痘患者には慎重投与が必要である。HD-MTX 療法において副作用集計対象となった 222 名中、212 名 (95.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められたが、その主なものは食欲不振 (77.0%)、嘔気・嘔吐 (71.2%)、ALT 上昇 (43.7%)、AST 上昇 (35.6%) 等であった。

HD-MTX 療法は悪性リンパ腫の中樞神経系への浸潤に対する寛解という効能・効果が承認され、保険適用されている。

2) テモゾロミド: TMZ (テモダール®カプセル)

経口アルキル化剤であるテモゾロミド (TMZ) は血漿中など生理的条件下で容易に加水分解されメチルトリアゼン誘導体である 5-(3-methyltriazene-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC) に変換される。MTIC は極めて不安定で、速やかにメチルジアゾニウムイオンと副産物 6-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) に分解され、このメチルジアゾニウムイオンが DNA のグアニンの O⁶位にメチル基を付加してアルキル化を起こすことにより細胞増殖抑制作用を示す。この反応は酵素反応でないため人種差がないとされる。TMZ は BBB を通過することが知られている。

本邦では 2002 年 10 月より再発神経膠腫を対象に第 I 相試験が行われ、薬物動態プロファイルには人種差がないこと、また有害事象の種類と程度も外国人と同等であることが確認された後、引き続き 2003 年から初回再発退形成性星細胞腫に対する第 II 相試験が行われ、欧米で施行された第 II 相試験の結果とほぼ同等の有効性と有害事象であることが確認された [40,41]。TMZ の DLT (dose-limiting toxicity) は骨髄抑制であるが、本邦における臨床試験において CTC ver 2.0 で Grade 3 以上の白血球減少: 3%、好中球減少: 6%、血小板減少: 9%と報告されている。

膠芽腫に対する初回治療として TMZ を放射線治療と併用する大規模な臨床試験はヨーロッパとカナダで行われ 2005 年に結果が発表された。この試験は術後放射線治療に TMZ を併用する治療法と術後放射線治療単独とを比較するもので、TMZ は照射中 75 mg/m² を連続内服、照射後は 150-200 mg/m² を 28 日毎に連続 5 日間内服するサイクルを 6 サイクル行う方法で投与された [12]。放射線治療中に TMZ を併用するのは、放射線増感作用を期待してのことであるが [42]、TMZ に対する治療抵抗性を支配している主要な分子である DNA 修復酵素の MGMT を少量持続投与によって枯渇させるという意味も持つとされている [43]。全生存期間中央値は、放射線単独群の 12.1 か月に対し TMZ 併用群は 14.6 か月と、TMZ 併用群が有意に長かった [12]。この TMZ を放射線治療に併用し、引き続いて単独で維持療法を行う治療による Grade 3 以上の有害事象は、併用療法において骨髄抑制 7%、維持療法において骨髄抑制 14%と報告されている。この報告によって膠芽腫に対する標準治療は、術後の放射線治療と照射中ならびに照射後に TMZ を併用することとなっている。本邦においてもこれらの試験結果を受けて、2006 年 7 月に悪性神経膠腫が適応疾患として承認された。

中枢神経悪性リンパ腫に対する TMZ の効果に関しては、初発および再発例における promising な使用経験の報告があるが、2.3.3 で後述する。

【本試験におけるテモダール®カプセルの使用について】

テモダール®カプセルは、本邦では現在、悪性神経膠腫に対してのみ承認されているが、本試験の対象疾患である PCNSL に対しては、薬事法上、適応症として承認されておらず保険が適用されない。そのため本試験は先進医療 (先進医療 B) 制度下で実施し、テモダール®カプセルを MSD 株式会社より無償提供を受けて使用する。なお、本試験で用いる用法・用量については、既承認である悪性神経膠腫に対する用法・用量と同一である。

2.3.2. 放射線治療

本試験では、術後 HD-MTX 療法後の全脳照射は 30 Gy で実施し、治療反応性に応じて 10 Gy の局所追加照射を行う。

放射線治療の重篤な有害事象として、脳壊死 (放射線壊死) がある。脳壊死は照射後数月から数年で発生し、照射野に含まれた脳組織の一部もしくは全部が壊死・浮腫を起こす。主な症状は脳壊死を起こした部位によって起こる様々な脳局所症状 (巣症状) や浮腫によって引き起こされる頭蓋内圧亢進症状である。脳壊死の範囲が小さければ経過観察のみにて軽快することもあるが、一般に重症化し致死的となる場合もみられる。また、画像上では腫瘍の再発と区別することが困難な場合や、再発とみなして壊死部位を切除せざる得ない場合もある。

脳壊死の発生頻度は照射線量と照射体積が関連しているとの報告がある (表 2.3.2.) [44]。その報告によると、総線量が 60 Gy 照射される体積が大脳の 1/3 の場合、脳壊死の可能性は 5 年で 5% であり、照射体積・照射線量が増加するとともに脳壊死が増加していた。本試験では全脳照射線量は 30 Gy であり、一部の患者に

において、追加照射が行われるが、追加照射の線量は 10 Gy である。よって、最大総線量は 40 Gy であり、脳壊死の頻度は 5 年で 5%より低いと考えられる。

以上より本試験では、術後 HD-MTX 療法後の全脳照射 30Gy(15fr、5 回/w、3w)、局所追加照射(5fr、5 回/w、1w)を採用した。

表 2.3.2. 照射線量・照射体積と脳壊死の頻度との関係

	TD 5/5 の照射体積と照射線量 (照射体積の割合・総線量)	TD 50/5 の照射体積と照射線量 (照射体積の割合・総線量)
大脳	1/3 ・ 60 Gy	1/3 ・ 75 Gy
	2/3 ・ 50 Gy	2/3 ・ 65 Gy
	3/3 ・ 45 Gy	3/3 ・ 60 Gy
脳幹	1/3 ・ 60 Gy	65 Gy
	2/3 ・ 53 Gy	
	3/3 ・ 50 Gy	
視神経	50 Gy	65 Gy
網膜	45 Gy	65 Gy

TD 5/5: 脳壊死が 5 年で 5%発生

TD 50/5: 脳壊死が 5 年で 50%発生

2.3.3. 本試験の治療レジメン

1)A 群: HD-MTX 療法+放射線治療

2.2 で述べたように、PCNSL に対しては、世界的に HD-MTX 療法と放射線治療の併用療法が標準治療とされている。

本試験における HD-MTX 療法で用いる MTX は、 3.5 g/m^2 を 2 週毎に 3 回投与する。Ferreri らはレトロスペクティブな解析を行い、MTX の用量について、 $1.0\text{--}2.9 \text{ g/m}^2$ と 3.0 g/m^2 以上を比較しても効果に差がみられないと報告しているが[45]、Reni らは 19 の臨床試験のデータの統合解析から、 3.0 g/m^2 以上の HD-MTX 療法が有意に生命予後を延長するという結果を示している[46]。MTX の用量については未だ controversial な面が残っているが、前述のように特に本邦においては多くの施設において 3.5 g/m^2 の用量で HD-MTX 療法が行われていることから、本試験ではこの用量を採用した[23,24]。MTX の投与間隔については 10 日間と 3 週間を比較して有効性と毒性に差がなかったと報告されており[27]、世界的にみても本邦においても 2 週間毎に投与方法が一般的であることから、これを採用した。

HD-MTX 療法と放射線治療の順序については、HD-MTX 療法が放射線治療の後に行われた場合、放射線治療に先行した場合よりも神経毒性の頻度が増加することが報告されており、NCCN ガイドライン[13]においても HD-MTX 療法は放射線治療に先行して行うことと明記されており、本試験でもそれに従った[47]。

2.2.2 で述べたように、PCNSL においては、HD-MTX 療法に引き続いて全脳照射を行い、脳実質内に腫瘍がある(non-CR)場合のみ、さらに局所照射を追加する方法が一般的であるため、本試験においても 30 Gy の全脳照射を基本とし、腫瘍が残存している場合に 10 Gy の局所追加照射を行う方法を用いる。

HD-MTX 療法と引き続き放射線治療の有害事象について詳しく記載されている報告は the Trans-Tasman Radiation Oncology Group による第 II 相試験である[28]。この試験では MTX 1 g/m^2 を day 1 と day 8 の 2 回投与し day 15 から全脳照射 45 Gy に 5.4 Gy を boost した(表 2.4.2)。この治療においてみられた有害事象は表 2.3.3 のとおり、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 9%、血小板減少 4%、消化器症状(悪心、嘔吐、胃痛) 13%である。この報告は本試験の治療レジメンと比較して MTX の投与量が少なく、投与間隔が短くて投与回数もやや少なく、毒性が軽い可能性がある。しかし、本試験と同じ投与量、投与間隔、投与回数で治療を行った場合の報告でも、29 名中 1 名において急性腎不全と下血、血小板減少、顆粒球減少、一過性脳症が出現したが、その他は 14 名で Grade 1~3 の顆粒球減少、血小板減少、悪心、下痢、肝機能障害などがみられたもののいずれも一過性であり、急性腎不全を発症した 1 名を除いて、MTX 投与や放射線治療の延期が必要だった患者はないと報告されており[23]、本試験で採用した治療レジメンの安全性に問題はないと考える。

表 2.3.3. PCNSL に対する HD-MTX 療法+放射線治療による有害事象(文献 25 改変)

有害事象	有害事象 Grade 別発生数				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
好中球減少	35	4	3	1	3
血小板減少	42	1	1	1	1
胃炎*	29	7	8	1	0
悪心・嘔吐*	21	11	8	5	0

*登録患者数は 46 名であるが、敗血症で死亡した 1 名のデータは含まれていない。

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

本試験の試験治療群である B 群では、HD-MTX 療法に引き続き TMZ 併用放射線療法を行い、維持療法として TMZ 単独投与を実施する。以下にそれらの設定根拠を述べる。

① TMZ を用いることについて

2.3.1. で述べたとおり、PCNSL に対して、vincristine、teniposide、carmustine などを HD-MTX 療法に併用した化学療法と放射線治療を行う方法が探索されたが、毒性は増加するものの標準治療(HD-MTX 療法と放射線治療の併用療法)を上回る生存期間は得られなかった [16,22,48,49]。ただし、先述のとおり、PCNSL における多剤併用療法の治療効果を制限している理由の 1 つには BBB の存在があると考えられており、実際、BBB を通過する AraC を用いた臨床試験(HD-MTX 療法を含む化学療法と放射線治療後に大量 Ara-C を用いた維持化学療法)では、毒性は極めて強いものであったが、AraC の追加による生存期間延長が示唆されている[45, 46, 50]。

以上より、(1)PCNSL に有効であり、かつ、(2)BBB を通過し、さらに(3)毒性の少ない抗がん剤を用いることが新たな治療法の開発を行う上で重要なポイントとなる。

TMZ は BBB を通過すること、ならびに有害事象が少ないという特長を持つ薬剤である。また、Reniらによる再発 PCNSL に対する TMZ 単剤の効果の報告によると、36 名の再発 PCNSL に対し、TMZ を通常の投与方法である 150 mg/m²/day 5 日間を 4 週毎に繰り返す方法で 6 サイクル行った結果、奏効割合 31%、全生存期間中央値 3.9 か月、無増悪生存期間中央値 2.8 か月と良好であった[51]。有害事象は Grade 3-4 の好中球減少が 6%、血小板減少が 3%、消化器症状(嘔吐)が 3%に認められたのみであった。再発 PCNSL の予後が非常に悪いことを考えると、TMZ は有効な薬剤と考えられる。よって、TMZ は上記の(1)~(3)のすべてを満たす promising な薬剤であると言える。

② TMZ を HD-MTX 療法と併用しないことについて

本試験では、放射線治療前の HD-MTX 療法に TMZ は併用しないこととした。初発 PCNSL に対する TMZ の効果については、60 歳以上の高齢者に対して神経毒性を避けるために放射線治療を行わずに HD-MTX 療法と TMZ を同時に併用した治療法の報告がある。60 歳以上の 23 名に対して初期治療として HD-MTX 療法と TMZ を同時併用した後、最大 5 サイクルの MTX と TMZ による維持療法が行われた結果、奏効割合 55%、無増悪生存期間中央値 8 か月、2 年生存割合 38%、全生存期間中央値 35 か月と、標準治療と同等の効果を示した[52]。ただし、Grade 3-4 の有害事象は腎障害 3/23(13%)、血液毒性 5/23(22%)と HD-MTX 療法単独よりも強かった。このように、HD-MTX 療法に TMZ を併用することにより、HD-MTX 療法単独と比較して、有害事象が増強される可能性が示唆されており、同時併用することで得られるベネフィットより、リスクのほうが高いと判断した。また、HD-MTX 療法と TMZ の併用療法は第 I 相試験から行う必要があると考えるが、そのような試験の報告はない。

③ 放射線治療に TMZ を併用する根拠について

本試験では、放射線治療に TMZ を同時併用することとした。膠芽腫においては、(1)TMZ による放射線増感作用、(2)TMZ の持続的投与による MGMT 枯渇化作用、および(3)安全性が既に示されていることから、PCNSL に対しても効果と安全性が期待できると考えた。放射線治療中に併用する TMZ は膠芽腫に対する標準治療と同様、75 mg/m² 連日投与と設定した。

膠芽腫を対象とした第 III 相試験では、放射線照射中 TMZ 併用投与時に認められた Grade 3-4 の血液毒性は白血球減少 7/284(2%)、好中球減少 12/284(4%)、血小板減少 9/284(3%)、貧血 1/284(1%)、非血液毒性は、倦怠感 19/284(7%)、感染症 9/284(3%)、皮膚炎 4/284(1%)であったと報告されている [12]。また、初発膠芽腫を対象として現在進行中である JCOG0911 試験の 2011 年度前期モニタリングレポートによると、初期治療(TMZ・放射線同時併用療法)中に、Grade 3-4 の血液毒性は白血球減少 3/39(7.9%)、好中球減少 2/39(5.3%)、リンパ球減少 18/39(47.4%)、非血液毒性は AST1/39(2.6%)、ALT5/39(13.2%)、神経障害(運動性)

6/38(15.8%)、言語障害 2/38(5.3%)であり、重篤な有害事象(治療関連死、Grade 4 の非血液毒性)は認められていない。

以上のことから、本試験においても、放射線治療に TMZ を併用することは可能と判断した。

④ 維持療法として TMZ を投与する根拠およびその投与期間について

本試験では、TMZ を維持治療として使用することとした。用法・用量はこれも膠芽腫と同じ 150-200 mg/m²/日、5 日間投与の 28 日周期である。Stupp らの報告により、膠芽腫における維持治療としての TMZ の投与期間は 6 コース(ほぼ 6 か月)が標準と位置付けられている。本試験において TMZ による 2 年間の維持療法を行う根拠を述べる。

PCNSL に対しては、HD-MTX 療法に vincristin、procarbazine を加え、さらに放射線治療を行った後に大量 Ara-C 投与を維持療法として行うことで全生存期間中央値が 42 か月と非常に良好であったとの報告がある。HD-MTX 療法に vincristin、procarbazine を加えることが生存期間の延長に寄与する可能性も考えられるが、Ara-C の維持療法が微小に残存する腫瘍増殖を抑制することで、予後が延長したとも考えることができる。ただし、維持療法として Ara-C を用いると 30%の患者に神経毒性が出現し、特に 18%の患者は遅発性神経毒性のために死亡している[16]。Ara-C による神経毒性は従来から指摘されており[53,54]、長期にわたる維持療法としては適さないと考える。

一方、経口剤である TMZ は外来治療が可能であり、重篤な骨髄抑制も 10%と頻度が低く、維持療法に用いる薬剤としては安全かつ長期に使用しやすい。また、極めて増殖能の高い PCNSL に対する初期治療として cell-cycle specific agent である MTX を使用することは、初発時には細胞周期上増殖期にある腫瘍細胞が多いと推測されるために薬剤作用機序から合理的と考えられ、また、逆に放射線治療を施行した後の腫瘍退縮期では、死滅せず残存している PCNSL 細胞に増殖期にある分画が少ないことが推測されることから、cell-cycle non-specific agent である DNA アルキル化剤の TMZ を維持化学療法剤として使用することは合理的な治療戦略と考えられる。

維持療法を 2 年間行うことの根拠は、有効性の観点からは、Ara-C による維持療法で無増悪生存期間の曲線が 2 年を過ぎてプラトーになるとの報告による[16]。増悪のリスクの高い 2 年間は TMZ による増悪抑制効果を期待する。一方、安全性の観点からは、本試験の対象となる PCNSL に対する 2 年間内服に関する安全性のデータはない。しかし、神経膠腫については 5 年以上 TMZ を投与した症例報告が複数あり [55,56]、いずれも安全性に関する大きな問題が報告されていないことに加えて、初発膠芽腫を対象として現在実施中の JCOG0911 試験で、本試験と同じ用量の維持 TMZ 療法を 2 年間行うこととなっており、2011 年度後期モニタリングの時点で重篤な有害事象(治療関連死、Grade 4 の非血液毒性)の報告がないことによる。さらに日常診療においても、神経膠腫に対する 2 年以上の投与が行われることがあるが、安全性に大きな問題は生じていない。以上より本試験では、安全性が確保でき、かつ有効性も期待できる維持療法の期間として 2 年間を設定した。

ただし、TMZ の長期服用は二次がん発生のリスクを高めると考えられており、これまでに TMZ 投与後に骨髄異形成症候群(MDS)または白血病と診断された患者は計 13 名報告されている[57,58,59,60,61]。TMZ 服用期間あるいは総服用量と二次がん発生の関連は不明な点もあるが、報告されている多くは TMZ 服用 2 年付近で発症する傾向にあり[59]、本試験においても試験中に、登録患者における二次がん発症が多いことが判明する可能性はある。そのため、試験中は追跡調査により二次がんの情報を漏れなく収集することに努めるとともに、登録終了後 3 年に行う主たる解析後も、登録終了後 10 年間の追跡を行い、より正確な二次がんの頻度を把握できるようにすることとした。

⑤ 海外における PCNSL に対する TMZ を用いた臨床試験

現在海外で行われている、PCNSL に対して TMZ を用いた臨床試験は <http://www.clinicaltrials.gov> で検索したところ、10 試験ある(2012 年 4 月現在)。

2 試験は他の薬剤との併用の第 I 相試験、1 試験は再発腫瘍に対して rituximab と TMZ を併用する試験であり 1 試験はやはり再発腫瘍に対して幹細胞移植のための conditioning に TMZ を用いる試験で、いずれも本試験とは重複しない。5 試験は初期治療において MTX や他の薬剤あるいは放射線治療との併用の試験である。そのうちの 1 試験において高齢者に限定して TMZ による維持療法を含んでいるようだが詳細は不明である。その他 4 試験では TMZ による維持療法は含んでいない。唯一、RTOG の試験が本試験のデザインに比較的近い。これは HD-MTX 療法に rituximab と TMZ を併用した免疫化学療法を行った後に 30 Gy の全脳照射を行い、その後 TMZ を 5 日投与し 23 日休薬を 1 コースとし、10 コース行う第 I/II 相試験である(RTOG0227)。本試験との相違は(1) rituximab を用いること、(2)放射線治療前に MTX と TMZ を同時併用し、

放射線治療中はTMZを用いないことの2点である。Rituximabは抗体薬で分子量が大きくBBBを通過しないこともあって、PCNSLにおける有用性は controversial であることから、本試験では rituximab は用いず、従来のHD-MTX療法+放射線治療にTMZを加えることの安全性と有効性を検証する目的に絞った。

⑥ 第I相、第II相試験を行わない理由

PCNSLに対するTMZ併用放射線療法の安全性データはない。しかし、本試験で用いるTMZ併用放射線療法は膠芽腫に対して日常診療で広く用いられているレジメンであり、膠芽腫では安全性で大きな問題は生じていない。①で前述のように再発PCNSLに対して膠芽腫の維持療法と同じ用法・用量でTMZを用いた報告では、有害事象はGrade 3-4の好中球減少6%、血小板減少3%、消化器症状(嘔吐)3%と膠芽腫における有害事象と同等であるとの報告[51]もある。疾患の違いによって安全性が大きく異なる可能性は非常に低いと考えられることから、第I相試験を行う必要はないと判断した。

有効性についても、PCNSLに対するTMZ併用放射線療法の十分なデータは存在しない。第II相試験で有効性を確認した後に第III相試験を実施するのが通常の治療開発の流れであるが、以下の理由により第II相試験の実施は困難であると判断した。

PCNSLでは腫瘍の測定が難しいことが多いため、ヒストリカルコントロールとなる奏効割合の堅いデータが存在しない。増悪の判定も難しく、かつ無増悪生存期間が全生存期間のサロゲートエンドポイントとして適切であるという報告はないことから、primary endpointは奏効割合、無増悪生存期間ではなく生存期間にせざるを得ないと考えた。しかし、primary endpointを生存期間とした第II相試験とした場合、シングルアームでは選択バイアスが入りやすいためランダム化試験とする必要がある。そのため、試験デザインは、スクリーニングデザインのランダム化第II相試験もしくはランダム化第II/III相試験となるが、スクリーニングデザインのランダム化第II相試験の場合、その結果が良好であったとしても、同じデザインで第III相試験を実施する必要がある。PCNSLは稀少疾患であり、TMZ以外に有望な薬剤がない状況であることから、スクリーニングデザインのランダム化第II相試験の後に同じデザインで第III相試験を行う戦略ではなく、登録途中で有効性を確認するステップを組み込んだ第III相試験を行う戦略の方が、治療開発の効率性でのメリットが有効性データの不足という欠点を上回ると判断した。また、ランダム化第II/III相試験デザインとすることも考えられたが、登録の途中で第II相としての継続可否の判断を生存期間の群間比較により行うことは、第III相試験としての中間解析を行うことと実質的には同じと考え、敢えてII/III相とする必要はないと考えた。

2.3.4. 後治療

初回治療としての、HD-MTX療法に続く(化学)放射線治療±TMX維持療法を行った後の再発・増悪に対する二次治療の候補としては、Ara-C、トポテカン、ペメトレキセド等による化学療法、造血幹細胞移植を併用する大量化学療法や再発部位に対する緩和的放射線治療等があるが、いずれも延命効果を示すには至っておらず、推奨できる後治療はない。よって本試験では後治療は規定しない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験は、PCNSLを対象として、HD-MTX療法後の放射線治療にTMZを併用し、かつ維持TMZ療法を追加することの生存への寄与を検証することを目的とした検証的試験であることから、全生存期間(OS: overall survival)をprimary endpointとした。

Secondary endpointsはHD-MTX療法終了時の奏効割合、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、MMSE非悪化割合である。放射線治療終了時の奏効割合、無増悪生存期間は有効性の指標として設定した。TMZを放射線治療と併用することの有効性の評価として放射線治療終了時の(完全)奏効割合を求め、TMZを維持療法として用いることの有効性の評価の一つとして、無増悪生存期間を求める。HD-MTX療法終了時の(完全)奏効割合は群間比較の指標ではないが、将来、新規薬剤が導入される際の重要なヒストリカルコントロールとなり得るため、Secondary endpointsの一つと設定した。

有害事象発生割合は安全性の指標である。またHD-MTX療法と放射線治療を併用する治療の問題点の一つが神経毒性であり、特に遅発性に発症する神経毒性は、白質脳症や脳萎縮を来し、進行性に認知障害、失調、失禁などを呈する危険性があることから、MMSEを安全性の指標とし、治療前後における経時的変化を評価する。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の臨床的仮説は「試験治療であるHD-MTX療法+TMZ併用放射線療法+維持TMZ療法が、全生存期間にて、標準治療であるHD-MTX療法+放射線治療を上回る」である。HD-MTX療法を中心とする化学療法と放射線治療の組み合わせによる多施設臨床試験の2年生存割合は62-69%であった [15,22,24,62, 63] (表 2.4.2.)。従って、標準治療群の2年生存割合を65%と仮定する。

表 2.4.2. PCNSL に対する HD-MTX 療法を中心とする化学療法と放射線治療による多施設臨床試験の結果

Study	Study design	Regimen	n	Age 範囲・中央値	ORR %	PFS mo	OS mo	2-yOS %	3-yOS %	5-yOS %
Trans-Tasman Radio Oncol Group [63]	II	MTX 1 g/m ² WBRT 45 Gy+boost 5.4 Gy	46	25-76 58	95 (after RT)	36% at 5y	36	62	NA	37
Bessell et al. [62]	II	CHOD (CPA, VCR, DXR, dexamethazone) + BVAM (BCNU, VCR, MTX 1.5 g/m ² , Ara-C 3 g/m ²) I. WBRT 45 Gy II. WBRT 30.6 Gy (for CR)	57	21-70 59	68 (I) 77 (II)	NA	40	NA	55	36
RTOG 93-10[15]	II	MTX 2.5 g/m ² , MTX 12 mg it, procarbazine, VCR WBRT 45 Gy or 36 Gy for CR + Ara-C 3 g/m ²	102	NA 56.5	94 (after CT)	24	36.9	64	52	32
EORTC 20962[22]	II	MTX 3 g/m ² , VM26, BCNU, Methylprednisolone + IT-MTX, Ara-C, WBRT 30 Gy+boost 10 Gy	52	21-65 51	81 (after RT)	NA	46	69	58	NA
中枢神経系原発悪性リンパ腫研究会 [24]	II	MTX 3.5 g/m ² WBRT 30 Gy+boost 10 Gy for CR	55	36-77 62.1 (mean)	65% after CT, 85% after RT	23	44	NA	NA	NA

ORR: overall response rate, CT: chemotherapy, WBRT: whole brain radiation therapy, RT: radiation therapy

試験治療である「HD-MTX療法+TMZ併用放射線療法+維持TMZ療法」は、放射線治療にTMZを併用し、維持治療として2年間のTMZ投与を行うため、毒性は強くなる。先行研究におけるHD-MTX療法+全脳照射に多剤を併用した過去の最も優れた成績における2年生存割合が約70%であることと、標準治療に対する試験治療の毒性の増強を考慮して臨床的に意義のある治療効果の上乗せを15%と考え、期待2年生存割合を80%と設定した。

以上より、標準治療群(HD-MTX療法+放射線単独照射)の2年生存割合65%、試験治療群(HD-MTX療法+TMZ併用放射線療法+維持TMZ療法)の2年生存割合80%、有意水準片側5%、登録期間3年、追跡期間3年で検出力を80%以上とするためには各群60名、両群合計で120名(観察されるイベント数として両群合計で60イベント)が必要となる。若干の不適合例が生じることを考慮して予定登録数は各群65名、両群合計130名とした。

2.4.3. 患者登録見込み

本試験はJCOG脳腫瘍グループ参加約25施設で実施する。アンケート調査の結果、各施設の患者数は年間3名(中央値)であった。各施設が年間2名の登録を行えば、合計年間50名が登録できる可能性があり、3年間で150名の患者登録が期待されることから、3年間で本試験の予定登録数を達成することは可能と考えられる。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整はJCOGにおける標準となっている。

2) PS(PS0-1/ 2-3)

「2.1.7. 予後因子/予測因子」で述べたように、PSは影響の強い予後因子であるため、PS0-1/ 2-3を割付調整因子とした。

3) 年齢(60歳以下/61歳以上)

「2.1.7. 予後因子/予測因子」で述べたように、年齢は影響の強い予後因子である。MSKCC のグループによる cut point analysis では、50 歳以下と 51 歳以上で分けた場合、予後が異なることが示されたが[9]、本試験対象患者の年齢中央値は 60 歳前後と見込まれ、50 歳以下の患者数が少ないことが予想されることから、層に偏りを生じることを避けるため、本試験では年齢 60 歳以下/61 歳以上を割付調整因子とした。

4) HD-MTX 療法後の脳実質内の腫瘍の有無(腫瘍あり/腫瘍なし)

HD-MTX 療法後の治療効果が予後因子であるかどうかは分かっていない。しかし、治療途中の一定の時期における脳実質内の腫瘍消失(CR)か腫瘍残存(CR 以外)かは、腫瘍の治療感受性を示していると考えられることから、継続化学療法開始後の予後に違いが生じる可能性があるかと推測される。また、腫瘍消失(CR)か腫瘍残存(CR 以外)により、放射線治療の内容が異なる。よって、割付調整因子に含めた。

2.4.5. 病理中央診断について

2.1.3 で述べたように、PCNSL には複数の組織学的分類が存在し、その診断には表面マーカーの確認を必要とする。従って、本疾患に豊富な経験を有する複数の病理学者による中央病理診断が必要であると考えた。登録施設において適格規準判定に用いられた病理標本と同一パラフィンブロックから作製された未染色標本 10 枚+HE(ヘマトキシリン・エオジン)染色標本 1 枚を集積し、病理中央診断委員会(「16.8 病理中央診断委員会」)にて病理学的適格性の再判定を行う。

2.4.6. 腫瘍縮小効果の中央判定について

放射線治療において局所照射を追加するかどうかは HD-MTX 療法終了時の腫瘍残存の有無によって施設で判断する。しかし、放射線治療終了時の腫瘍縮小効果は secondary endpoints の一つでもあるため、いずれも画像上の腫瘍の状態の判定は重要である。PCNSL は Gd で増強されない場合もあるため、腫瘍残存の有無、および、腫瘍縮小効果の判定にはバラツキが生じる可能性がある。以上から、腫瘍縮小効果に関する中央判定を行うこととした。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験は、先進医療(先進医療 B)制度下で実施するため、試験治療群(HD-MTX 療法+TMZ 併用放射線療法+維持 TMZ 療法)に割り付けられた場合は、薬事法上、適応症として承認されておらず、保険が適用されない TMZ は MSD 株式会社より無償で提供される。TMZ の薬剤費以外の診療費は、入院費や TMZ の有害事象に対する治療を含め健康保険が適用され、自己負担分は患者が負担する。自己負担なしで TMZ が提供される点では経済上の利益とみなし得るが、TMZ が真に有用であるか否かは本試験の結果に依存するため、明らかな経済上の利益があるとは言えない。

標準治療群(HD-MTX 療法+放射線治療)に割り付けられた場合は、薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる特別な経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

A 群 B 群ともに行われる手術、HD-MTX 療法、放射線治療等は通常の保険診療として行われるものであり、日常診療に比して特別な危険や不利益が生じるわけではない。手術後の化学療法と放射線治療による毒性のうち、放射線治療の急性期の有害反応は照射に伴う脳浮腫であり、嘔気、嘔吐が出現することがある。遅発性障害として脳萎縮に伴う記憶力障害などの知的機能障害や、主に血管内皮細胞の障害に起因すると考えられている脳実質の脳壊死などが挙げられる。特に後者は周囲の脳浮腫を伴い、画像診断上、腫瘍の再発と区別がつきにくいことも多く手術的摘出を要することもある。

B 群で付加される TMZ による有害反応は、投与直後から数時間以内に出現する嘔気、嘔吐、数週間後に出現する骨髄抑制などがある。白血球、血小板減少などの骨髄抑制は TMZ の次の投与の量・時期にも影響を与えるものである。また、時に肺線維症や Pneumocystis 肺炎などの呼吸器障害を来すこともある。これらが試験に参加することで増大するリスク・不利益とみなせる。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場

合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

2.6. 本試験の意義

本試験は、現在なお非常に予後が悪い PCNSL に対して予後の改善を目指す治療法を開発するものである。本試験で TMZ を併用する治療が併用しない治療に優れた場合は、より有効な標準治療が確立することになり、将来の患者にとって大きな利益となる。

また、先進医療(先進医療 B)制度下で行われる本試験の結果、HD-MTX 療法+TMZ 併用放射線療法+維持 TMZ 療法の有効性が示され、結果が公表されて、治療ガイドラインに掲載されるなど、HD-MTX 療法+TMZ 併用放射線療法+維持 TMZ 療法の有効性ならびに安全性が医学薬学上公知とみなしうる状況になり、さらに患者会の支援や関連学会から要望が出された場合には、製造販売元の企業からの公知申請により、PCNSL に対する TMZ(テモダール®カプセル)の薬事法上の承認がなされる可能性が高い。PCNSL に対する TMZ について、製薬企業による治験は予定されていないため、研究者主導の臨床試験が実施されない限り、PCNSL に対する TMZ の適応拡大は望めない。この点からも、本試験を実施する意義は大きい。

本試験結果が negative に終わった場合も、HD-MTX 療法と放射線治療による標準治療後に維持療法を加えることの意義に疑問が生じることとなり、新たな治療法開発の方向性として、初期治療を強化することの重要性が考えられる。これは PCNSL 治療における重要な示唆となり得る。

さらに本試験は先進医療(先進医療 B)制度下の臨床試験であり、本試験の実施に伴って得られるノウハウは今後他のグループによる先進医療(先進医療 B)制度下での JCOG 試験や他のグループの研究者主導臨床試験に活用されることが期待でき、間接的な社会貢献も大きいことが期待される。

2.7. 附随研究

本試験では、以下の附随研究を予定している。

本試験では、PCNSL に対する治療薬として、MTX および TMZ を使用する。

悪性リンパ腫細胞は MTX への感受性が高く、高率に腫瘍縮小が認められるが、治療反応性に乏しい場合もみられ、腫瘍細胞における MTX 感受性因子の解析は、治療効果の予測ならびに将来の放射線増感療法の開発に重要である。悪性リンパ腫細胞の MTX 感受性を規定する因子の候補としては、MTX の細胞内取込みおよび細胞外排泄機構に関与する reduced-folate carrier (RFC)、MRP family 蛋白や lung resistance protein (LRP)、代謝拮抗剤である MTX の標的分子でもある dehydrofolate reductase などが指摘されている。また、本試験で対象の DLBCL は CD20 陽性であるが、CD20 陽性 DLBCL は、germinal center からの分化に関連する CD10、Bcl-6、MUM-1、CD138 などの細胞表面抗原マーカーの発現パターンにより germinal center B-cell-like (GCB) および activated B-cell-like (ABC) の 2 つのサブグループに分類され、これらサブグループが PCNSL の HD-MTX 療法施行後の予後因子となるとの報告が近年なされている。同様に細胞周期抑制因子の p27^{Kip1} も予後との関連が示唆されている。

TMZ は悪性神経膠腫に対する標準治療薬として広く使用されているが、特異な DNA 修復酵素である MGMT (*O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase) の発現量と治療抵抗性とが相関することが示されており [64]、PCNSL においても MGMT を含めた TMZ 感受性規定因子の解析は本試験の結果を解釈する上で必須と考えられる。TMZ の感受性規定因子としては、MGMT に加え、MMR (mismatch repair) 機構が TMZ による腫瘍細胞傷害に重要であることが知られており、悪性神経膠腫では MMR の構成分子の一つである MSH6 の不活化・欠失が TMZ 耐性獲得に関与すると報告された。さらに、2009 年には B 細胞リンパ腫(BCL)で高頻度に欠失がみられる染色体 6q に存在する A20/TNFAIP3 遺伝子が BCL に特徴的な NF-κB シグナル経路の抑制因子であり、高頻度に欠失を伴う遺伝子異常が認められることが報告され、BCL の形成に重要な役割を果たす可能性が注目されている。

これらの因子に関して、附随研究では、初回手術の腫瘍凍結標本あるいはホルマリン固定永久標本から各因子の解析に適した DNA、RNA、タンパクのレベルでの検出を行い、予後との関連を解析する予定である。これらの解析により、本試験の結果が登録患者に内在する治療薬に対する感受性の偏りで生じたものである可能性を評価することができるのみならず、本邦における PCNSL において重要な予後因子ならびに TMZ に対する治療効果予測因子の抽出が期待され、有意義と考えられる。

DNA レベルでは、遺伝子発現調節に重要な遺伝子プロモーター領域のメチル化の解析として、MSP (methylation-specific PCR) 法を主として用い、タンパク発現レベルの解析には、永久標本から免疫染色法を用いた検出を主として行う。PCNSL に対する手術では腫瘍摘出よりも生検が主体となることが多く、十分な量

の腫瘍検体が得られない可能性もあることから、附随研究では DNA レベル、タンパクレベルの解析を主として行い、腫瘍検体が十分に得られた場合には、real-time 法も含め RT-PCR 法、expression-profiling 解析法などを用いた RNA レベルでの解析も検討することとする。

上記の解析を行う附随研究は、「遺伝子発現に関する研究」および「がん組織にのみ後天的に出現して次世代には受け継がれないゲノムまたは遺伝子の変異を対象とする研究」であり、「JCOG 試料解析研究ポリシー」における「非ゲノム解析研究」に相当する。よって「JCOG 非ゲノム解析研究ポリシー」を遵守し施行する。詳細は別途、附随研究実施計画書に記載し、JCOG プロトコール審査委員会の審査を受ける。

2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト

<ver1.1 での追記事項>

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトに参加する。

JCOG バイオバンクプロジェクトは、事前に計画された試料解析研究の有無によらず、JCOG で実施される臨床試験に登録された患者の試料を収集して一括保管し、将来実施される試料解析研究に試料、および本体研究を通じて得られた診療情報を適切に提供することを目的として実施される。

対象は、本試験への参加に同意した患者のうち、JCOG バイオバンクへの試料の提供と将来の試料解析研究での利用について同意(以下、バンキングへの同意)が得られた患者である。

収集する試料は全血である。血液から分離・抽出された血漿・DNA が JCOG バイオバンクで保管され、将来実施される試料解析研究へ提供されることとなる。

試料の収集、保管、および将来実施される試料解析研究への試料提供方法の詳細な手順は、全 JCOG 試験共通の「JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書」に定められている。JCOG バイオバンクプロジェクトに参加するには、参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

なお、将来 JCOG バイオバンクに保管された試料を用いて試料解析研究を行う際は、「試料解析研究実施計画書」を新たに作成の上、JCOG プロトコール審査委員会および試料解析研究に関わる施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 脳の解剖

3.1.1. 脳の区分

脳は大きく、大脳、小脳、脳幹(中脳、橋、延髄)に区分される(図 3.1.1.)。また、大脳の下面に下垂体が存在する。

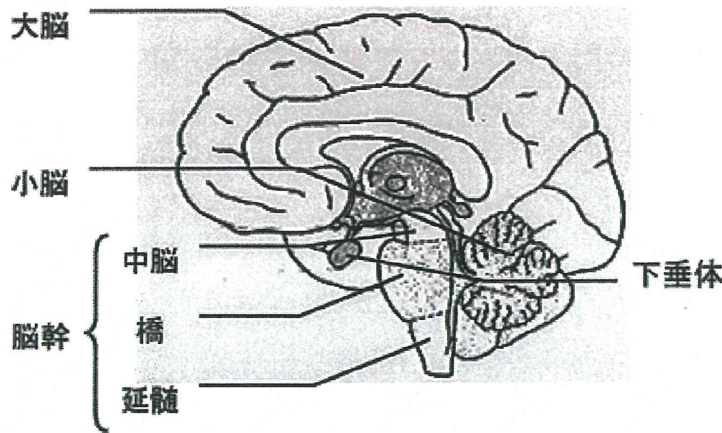


図 3.1.1. 脳の区分

3.1.2. くも膜下腔

・**硬膜**: 硬膜は頭蓋骨の内面を内張りするように存在し、一部が頭蓋内腔に大きく張り出して大脳鎌、小脳テントを形成する。

・**クモ膜**: クモ膜は硬膜の内面に密接して存在する。クモ膜と軟膜の間は髄液で満たされており、クモ膜下腔を形成する。

・**軟膜**: 軟膜は脳実質に直に接して存在する。

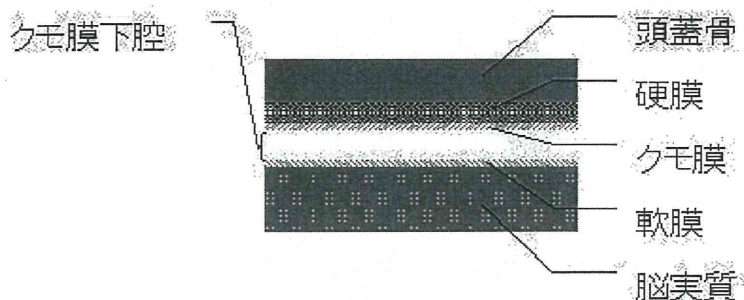


図 3.1.2. クモ膜下腔

3.2. 脳腫瘍 WHO 分類(組織分類)

PCNSL の組織分類において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(3rd edition, 2007、脳腫瘍 WHO 分類)を用いる。

脳腫瘍 WHO 分類では lymphoma and hematopoietic neoplasm の malignant lymphoma には、B 細胞リンパ腫として Diffuse large B-cell lymphoma, Low-grade B cell lymphoma, Marginal zone B cell lymphoma, Plasmacytoma, Intravascular B-cell lymphoma, Other types of B-cell lymphoma, があり、そのほかに T-cell lymphoma, Anaplastic large-cell lymphoma, NK/T-cell lymphoma, Hodgkin disease が存在する。

このうち本試験の対象は Diffuse large B-cell lymphoma である。

表 3.2. 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		
Hodgkin disease	NK/T-cell lymphoma	

3.3. 大脳リンパ腫症: Lymphomatosis cerebri

明瞭な腫瘍を形成することなく、腫瘍細胞が脳内に極めて広範に浸潤した状態。

3.4. 眼内リンパ腫 (Intraocular lymphoma)

リンパ腫細胞が硝子体腔と網膜下に浸潤した状態。しばしばぶどう膜炎を呈する。

3.5. リンパ腫性髄膜炎: Lymphomatous meningitis

リンパ腫細胞が髄液を介して脳表面や脊髄表面に多発転移を起こした状態。

Gd 造影 MRI にて、脳表や脊髄表面の軟膜やくも膜が一様に造影される。

3.6. Japan Coma Scale (JCS)

I 刺激しなくても覚醒している状態	
0	全く正常
I-1	大体意識清明だが、今一つはっきりしない
I-2	時・人・場所がわからない(見当識障害)
I-3	自分の名前、生年月日が言えない
II 刺激すると覚醒する状態	
II-10	普通の呼びかけで容易に開眼する
II-20	大きな声または体を揺さぶることにより開眼する
II-30	痛み・刺激を加えつつ呼びかけを繰り返すとかろうじて開眼する
III 刺激しても覚醒しない状態	
III-100	痛み刺激に対しはらいのけるような動作をする
III-200	痛み刺激で少し手足を動かしたり顔をしかめる
III-300	痛み刺激に全く反応しない

3.7. 徒手筋力テスト (Manual Muscle Testing: MMT)

スコア	評価規準
5 Normal(N):	検査者が被験者の肢位持続力にほとんど抵抗できない
4 Good(G):	段階 5 の抵抗に対して、被験者が抗しきれない
3 Fair(F):	重力の抵抗だけに対して運動範囲内を完全に動かせる
2 Poor(P):	重力を取り去れば、運動範囲内を完全に動かせる
1 Trace(T):	テスト筋の収縮が目で見とれるか、または触知できる
0 Zero(活動なし):	視察・触知によっても筋の収縮が確認できない

3.8. Karnofsky performance status:KPS

KPS	状態
100	正常。自他覚症状がない。
90	通常の活動ができる。軽度の自他覚症状がある。
80	通常の活動に努力が要る。中等度の自他覚症状がある。
70	自分の身の回りのことはできる。通常の活動や活動的な作業はできない。
60	時に介助が必要だが、自分でやりたいことの大部分はできる。
50	かなりの介助と頻回の医療ケアが必要。
40	活動にかなりの障害があり、特別なケアや介助が必要
30	高度に活動が障害され、入院が必要。死が迫った状態ではない。
20	非常に重篤で入院が必要。死が迫った状態ではない。
10	死が迫っており、死に至る経過が急速に進行している。

4. 患者選択規準

4.1. 一次登録

以下の一次登録適格規準をすべて満たし、一次登録除外規準のいずれにも該当しない患者を一次登録適格例とする。病理組織学的診断は脳腫瘍 WHO 分類に従う(3.2.参照)。

4.1.1. 一次登録適格規準(組み入れ規準)

- 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(3.4.参照)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(3.3. 参照)。
- 7) 摘出術または生検の3日後以降、20日以内である。
ただし、生検と摘出術の両方が行われた場合には摘出術が行われた日から3日以降、20日以内の場合を適格とする(いずれも摘出術や生検が行われた日を day 0 として day 3 から day 20 まで)。
- 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)。

なお、以下の場合も適格とする。

- ① 原疾患による症状の緩和を目的とした副腎皮質ステロイドの投与によりPSが改善して0-2となった場合
 - ② 脳圧降下を目的とした、頭蓋内圧降下剤(グリセオール、マンニトール、イソパイドなど)やステロイドの使用により、PSが改善して0-2となった場合
- 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、鼠径部の造影 CT で、脊髄を除く中枢神経系(大脳、小脳、脳幹)と眼内を除く部位に病変を認めない。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、各部位の単純 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) 以下のすべての条件を満たす(すべての検査項目は術後3日以降、登録前までの最新の検査値を用いる)。

- ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (術後3日以降、登録前までに輸血を行っていないこと)
- ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
- ④ AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ⑤ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ⑥ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑦ 血清 Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑧ クレアチンクリアランス $\geq 50 \text{ mL/min}$

※ クレアチンクリアランスは Cockcroft-Gault 式による推測値で 50 mL/min 以上であること。推測値で 50 mL/min 未満の場合、24 時間クレアチンクリアランス実測値(体表面積補正なし)で 50 mL/min 以上であれば適格とする

Cockcroft-Gault 式:

男性: $\text{Cr} = \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) \} / \{ 72 \times \text{血清 Cr 値}(\text{mg/dL}) \}$

女性: $\text{Cr} = 0.85 \times \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) \} / \{ 72 \times \text{血清 Cr 値}(\text{mg/dL}) \}$

⑨ 心エコーで EF(Ejection Fraction) が 50%以上

- 13) 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。ただし、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、代諾者からの文書での同意を許容する。また、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は、患者本人の同意確認の署名を代筆者が行ってもよい。代諾者および代筆者は、配偶者もしくは二親等以内の親族とする。

4.1.2. 一次登録除外規準

- 1) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんを含めない)を有する。
- 2) 全身的治療を要する感染症(感染性髄膜炎を含む)を有する。
- 3) 抗 HIV 抗体が陽性である(未検は不可)。
- 4) 血清 HBs 抗原が陽性である(未検は不可)。
- 5) 抗 HCV 抗体が陽性である(未検は不可)。
- 6) AIDS、X 連鎖無ガンマグロブリン症、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群等の原発性免疫不全症候群、他の医原性免疫不全状態を合併している。
- 7) 臓器移植後で免疫抑制状態にある。
- 8) 登録時に 38°C以上の発熱を有する。
- 9) 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性である。
- 10) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 11) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 12) 不安定狭心症(最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または6か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 13) 肺線維症または間質性肺炎を合併している。
- 14) 薬物アレルギーにより、ガドリニウムとヨード系薬剤の両方が使用できない。

4.2. 二次登録

以下の二次登録適格規準をすべて満たす患者を二次登録適格例とする。

4.2.1. 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。
*ガドリニウムに対するアレルギーにより造影 MRIが行えない場合に限り、①スライス厚 3 mm 以下の造影 CT、②頭部単純 MRI の順で判断することを許容する。
- 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。
※ 一次登録時の脳脊髄液細胞診で疑陽性である場合には二次登録までに必ず再検を行い、再検で陰性か疑陽性である場合のみ適格とする。
※ 一次登録時の脳脊髄液細胞診で陰性であった場合には再検の必要はない(任意に再検を行い陽性であった場合のみ不適格とする)。
※ 頭蓋内圧亢進が疑われ、一次登録時に脳脊髄液細胞診が未検である場合には、二次登録までに必ず脳脊髄液細胞診を行い、陰性もしくは疑陽性の場合のみ適格とする。
- 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 の感染*、食欲不振、Grade 2 以上の肺臓炎を認めない(CTCAE v4.0)。

*髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染

- 9) 感染を疑わせる 38°C以上の発熱を有さない。
- 10) HD-MTX 療法の最終投与日以降かつ二次登録前3日以内の最新の検査値が下記のすべてを満たす。
- ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ④ AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑤ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑦ 血清 Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順（一次登録・二次登録共通）

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせること。

患者登録 JCOG Web Entry System
URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者登録や JCOG Web Entry System に関する問い合わせ先
JCOG データセンター
TEL: 03-3542-3373
平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)
E-mail: JCOGdata@mljcog.jp

患者選択規準に関する問い合わせ先
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
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
TEL: 03-3542-2511(内線 2281)
FAX: 03-3542-3815
E-mail: yonarita@ncc.go.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項(一次登録・二次登録共通)

- ① プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 登録は 5.1. の「患者登録」の URL へアクセスして行う。
- ③ 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送や FAX で送付する必要はない。
- ④ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ⑤ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑥ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共にデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。
- ⑦ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- ⑧ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- ⑨ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時に Web Entry System に表示される体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(Dubois 式: 体表面積(m²) = 体重(kg) 0.425 x 身長(cm) 0.725 x 71.84 ÷ 10,000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。