

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)  
リンパ腫グループ

国立がん研究センター研究開発費 2023-J-03  
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

# JCOG2201

中枢神経系再発高リスクの未治療びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する  
中枢神経系再発予防を組み入れた治療法の  
ランダム化第 III 相試験実施計画書 ver. 1.0.0

A randomized phase III study of pola-R-CHP/High-dose methotrexate/IT vs.  
Pola-R-CHP/IT for diffuse large B-cell lymphoma with high risk of CNS relapse  
略称:PREMIER

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 血液内科

研究代表者(研究代表医師):山口 素子  
三重大学医学部附属病院 血液内科  
〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174

研究事務局:宮崎 香奈  
三重大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学  
〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174

2022 年 7 月 14 日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC2201)  
2023 年 8 月 1 日 ver. 1.0.0 JCOG プロトコル審査委員会承認  
2023 年 10 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

## 0. 概要

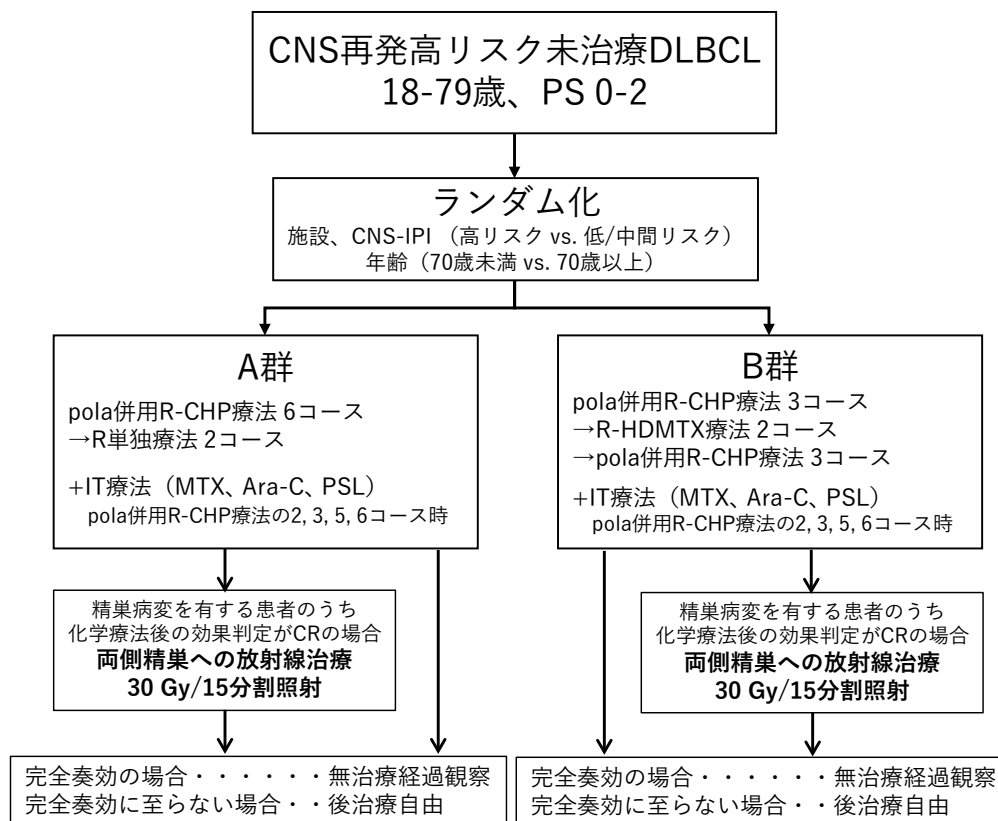
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

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:「中枢神経系再発高リスクの未治療びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する中枢神経系再発予防を組み入れた治療法のランダム化第 III 相試験」

平易な研究名称:「未治療びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する中枢神経系再発予防を組み入れた治療法の第 III 相試験」

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

未治療中枢神経系(central nervous system:CNS)再発高リスクびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma:DLBCL)を対象に、標準治療であるポラツズマブ ベドチン(pola)併用 R-CHP 療法と髄腔内投与の併用療法に対し、pola 併用 R-CHP 療法と髄腔内投与の併用療法に大量メトトレキサート療法を治療早期に組み入れた治療法の無増悪生存期間(progression-free survival:PFS)における優越性を検証する。

Primary endpoint: 無増悪生存期間

Secondary endpoints: 全生存期間、CNS 再発累積発生割合、奏効割合、完全奏効割合  
有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

### 0.3. 対象

※ 患者登録の際には「4.2. 除外規準」を参照すること。

1) リンパ腫病変からの生検標本または手術標本の病理組織学的診断にて成熟 B 細胞腫瘍のうち、以下のいずれかの組織型(WHO 分類改訂第 4 版)と診断されている。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)・非特定型、T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性皮膚 DLBCL・下肢型、EBV 陽性 DLBCL・非特定型、ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫  
ただし、DLBCL 以外のリンパ系腫瘍(例:慢性リンパ性白血病、辺縁帯リンパ腫、濾胞性リンパ腫)からの組織学的形質転換(histologic transformation)と診断されている場合は除く。

2) FISH 検査または染色体検査を行った場合、高悪性度 B 細胞リンパ腫と診断されていない。ただし、FISH 検査または染色体検査を行ったが結果が判明するまでに治療開始が必要と判断される場合は検査結

- 果を確認する前に登録してもよい。
- 3) 生検標本または外科切除標本の免疫組織化学染色もしくはフローサイトメリーにて、腫瘍細胞の CD20 抗原が陽性である。
  - 4) 以下のいずれかを満たす。
    - ① CNS-IPI 高リスクと判定されている(表 3.3.2. CNS 再発予測モデル(CNS-IPI)参照)。
    - ② CNS-IPI 低リスク・中間リスクのうち、CNS 再発高リスク臓器<sup>※</sup>のいずれか 1 つ以上に病変を有する(生検または外科的切除により病変が残存していない場合も当該臓器の病変ありと扱う)。  
<sup>※</sup> 精巣、子宮、卵巣・卵管、乳房、眼窩・鼻腔・副鼻腔、腎・副腎、骨髄、骨
    - ③ CNS-IPI 低リスク・中間リスクのうち、CNS 再発高リスク臓器に病変がない、かつ節外性病変を 3 つ以上有する(「3.2.1. 3) 節外性病変数を数える場合の留意点」参照、生検または外科的切除をした病変も節外性病変数に含める)。
  - 5) 登録日の年齢が 18 歳以上 79 歳以下である。
  - 6) 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)。
  - 7) 測定可能病変の有無は問わない。
  - 8) 臨床診断で中枢神経系<sup>※</sup>浸潤がない(髄液検査、脳 MRI は必須ではない)。  
<sup>※</sup> 脳、脊髄、髄液、髄膜、眼内
  - 9) DLBCL に対する化学療法、放射線治療、インターフェロン、抗体療法のいずれの既往もない。
  - 10) メトトレキサートなどの免疫抑制薬による治療歴がない。
  - 11) 登録前 14 日以内の最新の検査値(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 末梢血液中腫瘍細胞数  $\leq 10,000/\text{mm}^3$
    - ② 好中球数(ANC)  $\geq 1,000/\text{mm}^3$
    - 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  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
    - ⑤ AST  $\leq 150 \text{ U/L}$
    - ⑥ ALT  $\leq 150 \text{ U/L}$
    - ⑦ 血清クレアチニン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
    - ⑧  $\text{SpO}_2 \geq 93\%$ (室内気)( $\text{SpO}_2$  は必ず診療録に記載すること)
  - 12) 登録前 28 日以内(登録日の 4 週間前の同一曜日は可)の最新の安静時 12 誘導心電図にて虚血性変化、心房細動、治療を要する心室性不整脈のいずれも認めない。
  - 13) 登録前 56 日以内(登録日の 8 週間前の同一曜日は可)の最新の心臓超音波検査にて左心駆出率  $\geq 50\%$  である。
  - 14) 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。

#### 0.4. 治療

A 群: pola 併用 R-CHP 療法(6 コース) + IT 療法 → R 単独療法(2 コース)

B 群: pola 併用 R-CHP 療法(3 コース) + IT 療法 → R-HDMTX 療法(2 コース)

→ pola 併用 R-CHP 療法(3 コース) + IT 療法

**pola 併用 R-CHP 療法: 3 週 1 コースとして 6 コース行う。**

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ポラツズマブ ベドチン	1.8 mg/kg	div	day 1
リツキシマブ	375 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1
シクロホスファミド	750 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1
ドキソルビシン	50 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1
プレドニゾロン	100 mg/body (65 歳以上は 40 mg/m <sup>2</sup> )	po	day 1-5
G-CSF	承認用量	sc	day 2-

**髄腔内投与(IT)療法: pola 併用 R-CHP 療法の第 2、3、5、6 コースに併用する。**

薬剤	投与量	投与方法	投与日
メトトレキサート	15 mg/body	it	day 1
シタラビン	40 mg/body	it	day 1
プレドニゾロン	10 mg/body	it	day 1

**R 単独療法:3 週 1 コースとして 2 コース行う。**

薬剤	投与量	投与方法	投与日
リツキシマブ	375 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1

**R-HDMTX 療法:2 週 1 コースとして 2 コース行う。**

薬剤	投与量	投与方法	投与日
リツキシマブ	375 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1
メトレキサート	3.5 g/m <sup>2</sup> (70 歳以上は 2.0 g/m <sup>2</sup> )	div	day 2
ホリナートカルシウム	24 mg × 4/日 <sup>*</sup>	div	day 3-5

※ MTX 開始時刻から 24 時間後に投与を開始して、6 時間毎に 24 mg 投与する

**0.5. 予定登録数と研究期間**

予定登録数:390 人

予定登録期間:4 年。追跡期間:登録終了後 5 年(主たる解析は登録終了 2 年後の時点で行う)。

解析期間:1 年。総研究期間:10 年

臨床研究の開始予定日 2023 年 11 月 1 日

臨床研究の終了予定日 2033 年 10 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.)