

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

JCOG2314

メトレキサート基盤寛解導入療法に抵抗性を示す中枢神経系原発悪性リンパ腫に 対するチラブルチニブによるサルベージ治療のランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験 実施計画書 ver. 1.0.2

A phase Ⅱ/Ⅲ randomized trial of salvage treatment for Refractory PCNSL using

Tirabrutinib

略称: ReSTART

グループ代表者:成田 善孝

国立がんセンター中央病院 脳脊髄腫瘍科

研究代表者:齋藤 竜太

名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科

〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

研究事務局:大岡 史治

名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科

〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

2024年7月1日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC2314)

2025年7月8日 ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会 承認

2025年10月15日 ver. 1.0.1 修正 JCOG データセンター長 確認

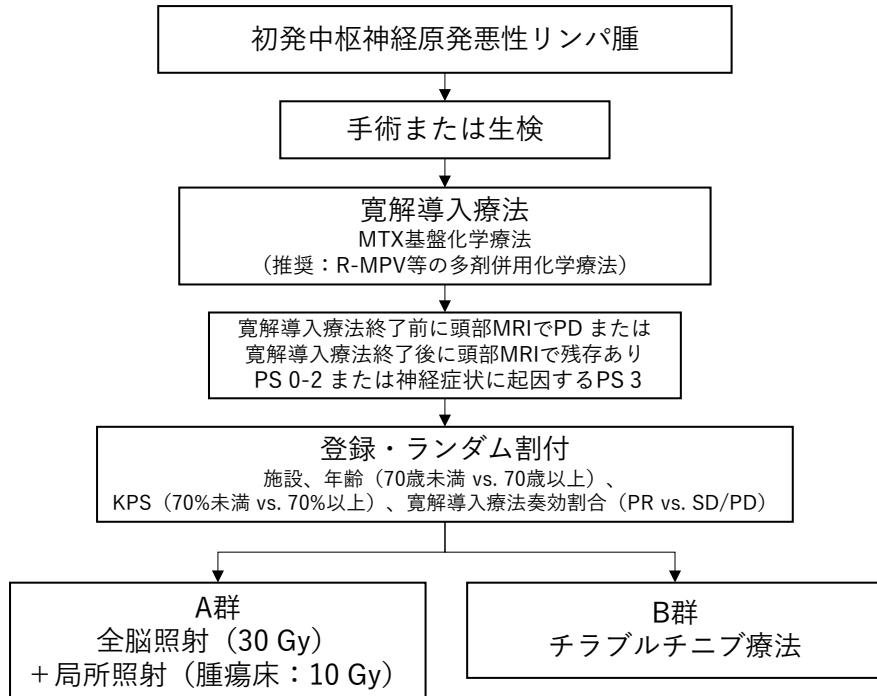
2025年10月31日 ver. 1.0.2 修正 JCOG データセンター長 確認

2025年11月6日 国立研究開発法人国立がん研究センター研究倫理審査委員会 承認

0. 概要

本試験は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)に従って実施する。

0.1. シエーマ



0.2. 目的

従来の大量メトトレキサート(high-dose methotrexate:HD-MTX)を基盤とした寛解導入療法に治療抵抗性を示す中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)に対して、現在標準的に行われている全脳照射(WBRT)を回避しチラブルチニブ療法を行うことで、認知機能障害を回避し、かつ全生存期間において劣らないことをランダム化第II/III相試験で検証する。

Primary endpoint: 第II相部分:無増悪チラブルチニブ療法継続割合(治療開始4週後):B群

第III相部分:全生存期間(overall survival:OS)

Secondary endpoints: 第II相部分:有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

第III相部分:非入院生存期間、

無増悪生存期間(progression-free survival:PFS)、

奏効割合(response rate:RR)、

病勢制御割合(Disease control rate:DCR)、

有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、

KPS非悪化割合(4週後、12週後、24週後、48週後)、

神経認知機能(NCF)非悪化割合(24週後、48週後)、

Health related QOL非悪化割合(24週後、48週後)、

放射線治療施行割合(24週後まで):B群

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) 頭蓋内の手術摘出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(diffuse large B-cell lymphoma:DLBCL)と診断されている。
- 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) 寛解導入療法開始前に実施した頸部、胸部、腹部、骨盤および鼠径部の造影CTまたは全身PET検査(PET/CTまたはPET/MRI)で、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(PET/CTまたはPET/MRI)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

- を認めないと確認する。
- 4) 病変の単発、多発は問わない。
 - 5) 登録日の年齢が 18 歳以上である。
 - 6) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0-2、または腫瘍による神経症状のみに起因する PS 3 のいずれかである(PS は必ず診療録に記載すること)。
 - 7) 登録時に頭部造影 MRI で、頭蓋内病変の残存が確認されている。
 - 8) 登録時に脳脊髄液の細胞診で、リンパ腫細胞陰性または疑陽性が確認されている。
ただし、髄液検査の禁忌となる理由により脳脊髄液の細胞診ができない場合は頭部造影 MRI と全脊髄造影 MRI にて播種病変を認めないと判断されれば適格とする。
 - 9) 登録時に PCNSL に対する寛解導入療法として、以下の①～④のいずれかのメトレキサート(MTX)基盤薬物療法が行われ、治療中(コース数は問わない)に頭部造影 MRI で PD と診断されている。または、以下の①～④のいずれかの MTX 基盤薬物療法を 5 コース以上終了後(最大 7 コース終了後)に、頭部造影 MRI で PR もしくは SD と診断され、かつ登録の時点でサルベージ治療が必要と判断される。
- ※ 寛解導入療法後の効果判定規準は 3.12 を参照すること。
- ① R-MPV 療法として以下の i)～iv) のすべてを満たす。
 - i) リツキシマブの投与が 1 回以上 7 回以下行われている
 - ii) メトレキサートの投与が 1 回以上 7 回以下行われている
 - iii) プロカルバジンの投与が 1 回以上行われている
 - iv) ビンクリスチンの投与が 1 回以上 7 回以下行われている
 - ② MPV 療法として以下の i)～iii) のすべてを満たす。
 - i) メトレキサートの投与が 1 回以上 7 回以下行われている
 - ii) プロカルバジンの投与が 1 回以上行われている
 - iii) ビンクリスチンの投与が 1 回以上 7 回以下行われている
 - ③ R-M 療法として以下の i)～ii) のすべてを満たす。
 - i) リツキシマブの投与が 1 回以上 7 回以下行われている
 - ii) メトレキサートの投与が 1 回以上 7 回以下行われている
 - ④ M 療法として以下の i) を満たす。
 - i) メトレキサートの投与が 1 回以上 7 回以下行われている
- 10) 寛解導入療法の薬剤最終投与日から 30 日以内である。
 - 11) 登録までに PCNSL に対する放射線治療が施行されていない。
 - 12) 他のがん種または悪性リンパ腫に対する治療としての化学療法、放射線治療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治療の既往は許容する。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、最終照射から 5 年以上再発がなければ既往があってもよい。がん以外の疾患(脳動静脈奇形など)に対する定位手術的照射(stereotactic radiosurgery: SRS)、定位放射線治療(Stereotactic Radiotherapy: SRT)の登録日の 180 日以上前の既往はあってもよい。
 - 13) 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 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
 - ③ 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ AST $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑤ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑥ 総ビリルビン $\leq 2.25 \text{ mg/dL}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - 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。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。

0.4. 治療

A 群: 放射線治療(全脳照射+局所照射)

B 群: チラブルチニブ療法

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:第Ⅱ相部分 20 人、第Ⅲ相部分 94 人(第Ⅱ相部分の登録数を含む)

予定登録期間:4 年。追跡期間:登録終了後 2 年。解析期間:1 年。総研究期間:7 年

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(16.15.)

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(16.12.)