

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 ver. 1.2

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

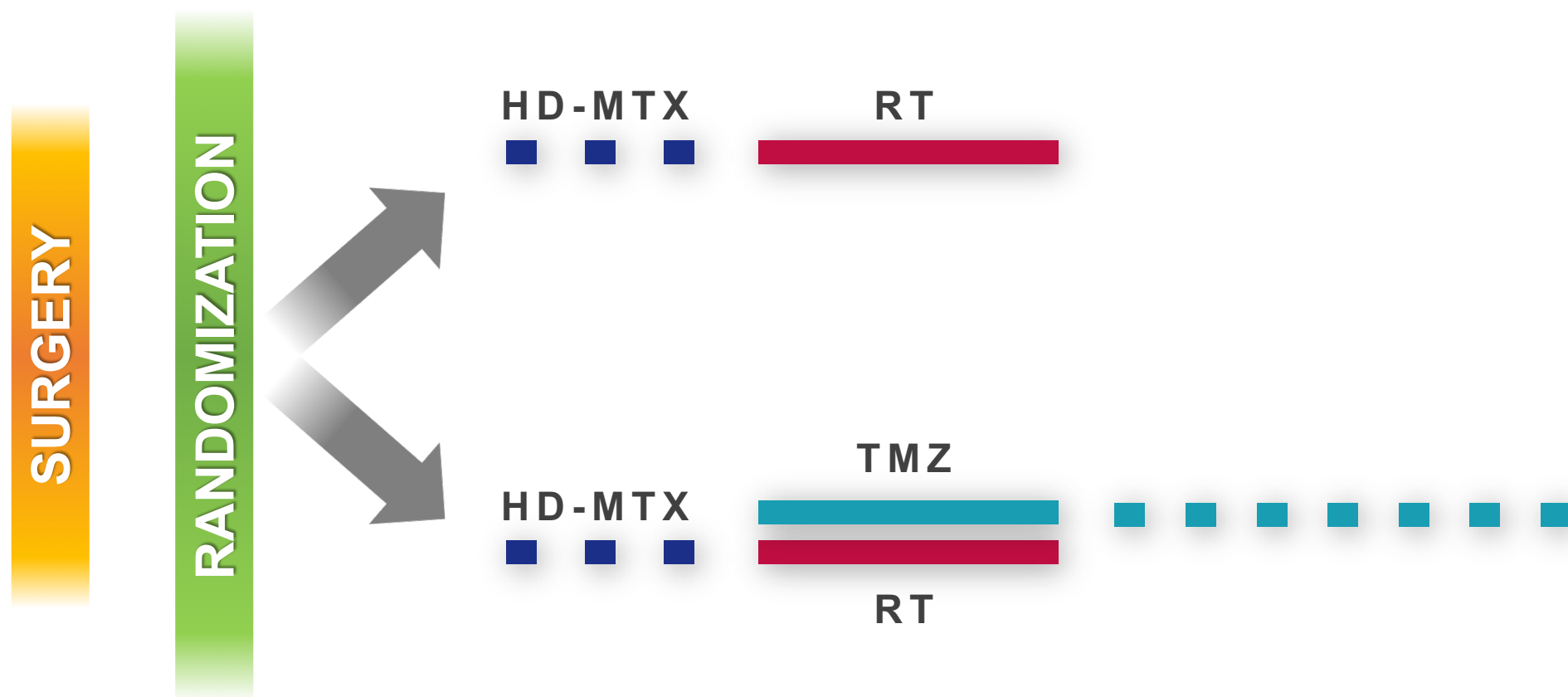
〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

TEL: 042-984-4111

FAX: 042-984-4741

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

Phase III Study of High-dose Methotrexate and Whole Brain Radiotherapy With or Without Concomitant and Adjuvant Temozolomide in Patients with Primary CNS Lymphoma



N=130

Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227

Jon Glass, Minhee Won, Christopher J. Schultz, Daniel Brat, Nancy L. Bartlett, John H. Suh, Maria Werner-Wasik, Barbara Jean Fisher, Marcia K. Liepman, Mark Augspurger, Felix Bokstein, Joseph A. Bovi, Matthew C. Solhjem, and Minesh P. Mehta

Author affiliations appear at the end of this article.

Published online ahead of print at www.jco.org on March 28, 2016.

Supported by Grants No. U10CA21661, U10CA180868, and U10CA180822 from the National Institutes of Health, National Cancer Institute, and by Merck.

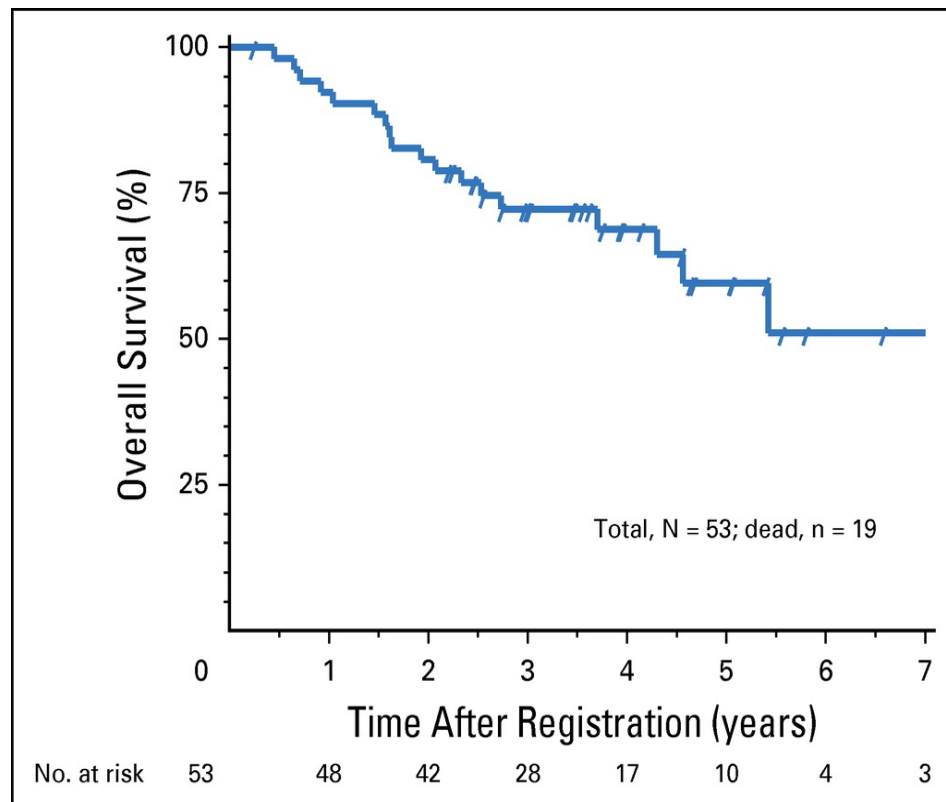
Presented in part at the 11th Annual Meeting of the Society for Neuro-

A B S T R A C T

Purpose

This study investigated the treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate, temozolomide (TMZ), and rituximab, followed by hyperfractionated whole-brain radiotherapy (hWBRT) and subsequent TMZ. The primary phase I end point was the maximum tolerated dose of TMZ. The primary phase II end point was the 2-year overall survival (OS) rate. Secondary end points were preirradiation response rates, progression-free survival (PFS), neurologic toxicities, and quality of life.

Patients and Methods



←2年生存割合80.8%

=これは丁度JCOG1114で設定した期待値2年生存割合80%と一致する。

Fig 1. Overall survival.

Published in: Jon Glass; Minhee Won; Christopher J. Schultz; Daniel Brat; Nancy L. Bartlett; John H. Suh; Maria Werner-Wasik; Barbara Jean Fisher; Marcia K. Liepman; Mark Augspurger; Felix Bokstein; Joseph A. Bovi; Matthew C. Solhjem; Minesh P. Mehta; *JCO* **2016**, 34, 1620-1625.

DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8634

Copyright © 2016 American Society of Clinical Oncology

薬事承認申請までのロードマップ

- 試験薬または試験機器：テモゾロミド
- 適応疾患：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫

日本脳神経外科学会
など、学会からの要望

申請医療機関における実施例

- 対象：初発中枢神経系原発悪性リンパ腫
- 治療レジメン：照射前大量メトトレキサート療法＋放射線治療＋テモゾロミド維持療法
- 患者数：8名
- 有効性：CR中央値 16か月
- 主な有害事象：Grade 3以上は認められず

先行研究（海外）

- 試験名：初発高齢の中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する大量メトトレキサート併用テモゾロミド治療
- 患者数：23名
- 結果の概要：CR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か月と非高齢者における標準療法と同等の効果を示した。ただし、Grade 3-4の有害事象は3/23（13%）、血液毒性5/2（22%）と大量メトトレキサート療法単独よりは強かった。（J. Neurooncol. 2007 Nov; 85(2): 207-11.）

先進医療B

- 試験名：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＋テモゾロミド併用放射線治療（COG1114）
- 試験デザイン：ランダム化比較試験（解析を実施）
- 期間：2014～
- 患者数：130例（各群65例ずつ）
- primary endpoint：全生存期間

欧米での現状

- 薬事承認：米国 無、欧州 無
- ガイドラインの記載：有（NCCNガイドライン）「再発の中枢神経系原発悪性リンパ腫に対して、テモゾロミド単独治療や、リツキシマブ併用テモゾロミド治療などが有効性を示す報告があるが、標準治療としては確立していない。」
- 進行中の臨床試験：有（第I/II相試験〔RTOG0227〕）
大量メトトレキサート療法にリツキシマブとテモゾロミドを併用した免疫化学療法を行った後に30Gyの全脳照射を行い、その後テモゾロミドを5日投与・23日休薬を1コースとし、10コース行う。

実施された臨床試験

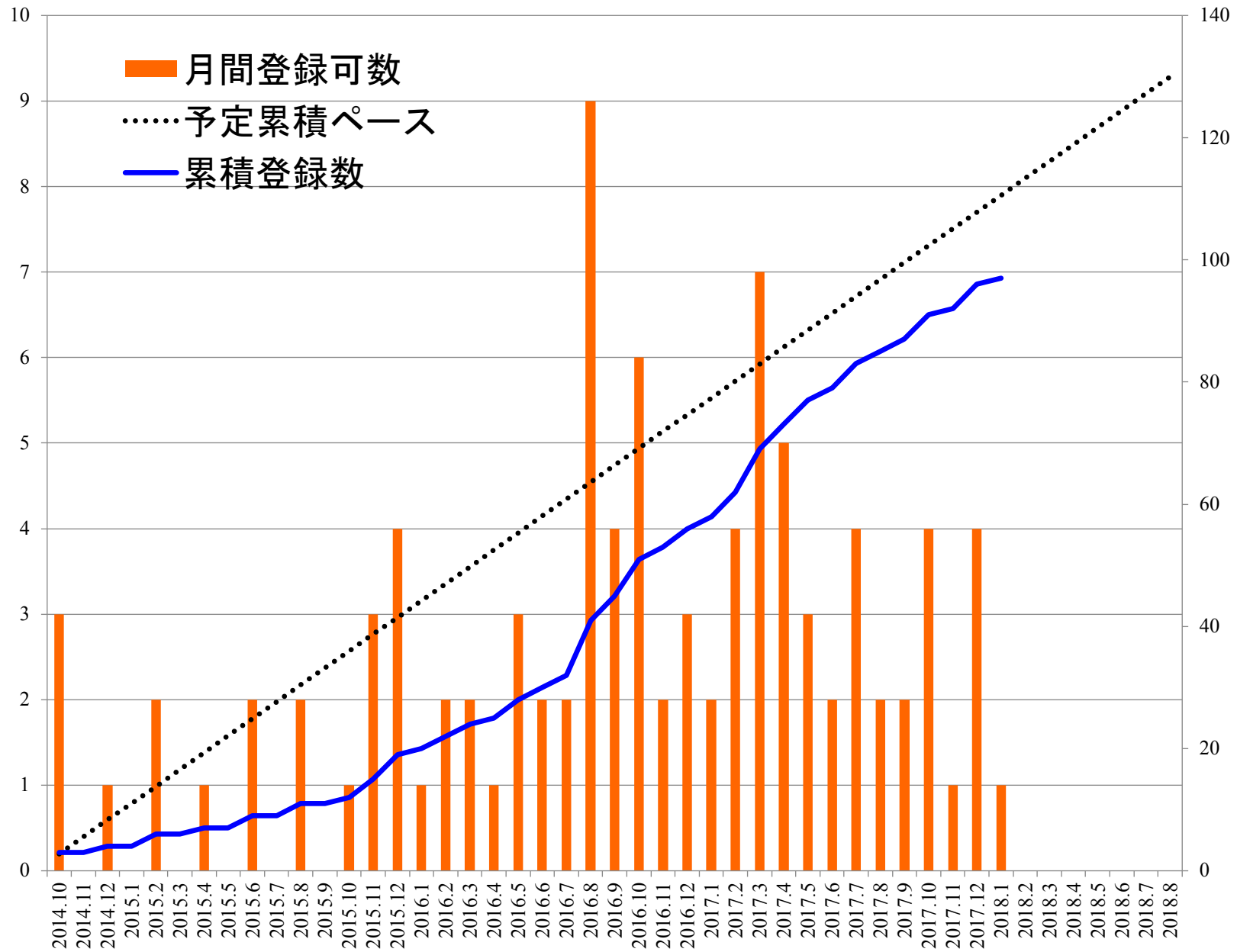
（第I/II相試験〔RTOG0227〕）
大量メトトレキサート療法＋リツキシマブ＋テモゾロミド免疫化学療法後に放射線治療を行い、その後テモゾロミドを5日投与・23日休薬を1コースとし、10コース

実施予定の臨床試験

（ランダム化比較第III相試験〔RTOG〕）
照射前大量メトトレキサート療法＋放射線治療と免疫化学療法後（大量メトトレキサート療法＋リツキシマブ＋テモゾロミド）＋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

公知申請検討

症例集積ペース



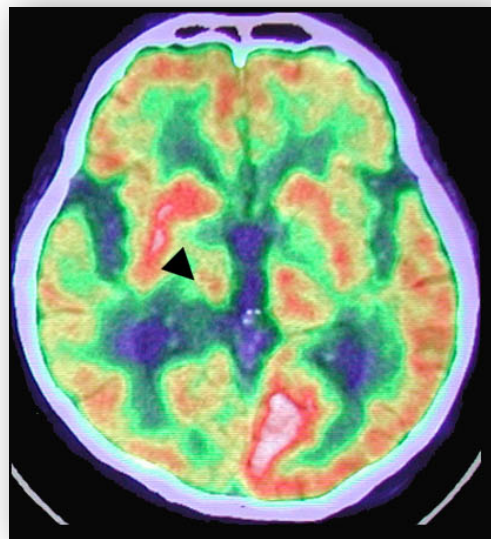
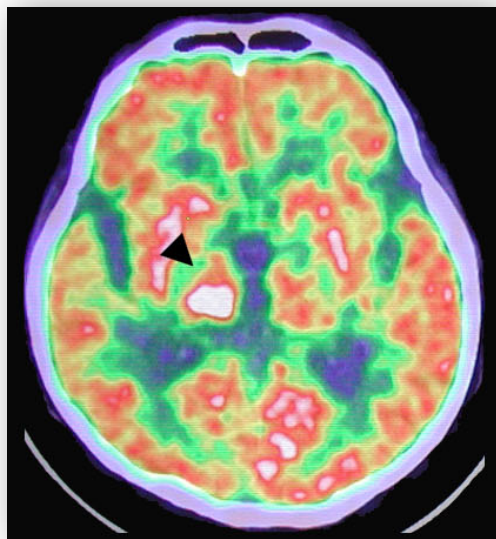
参考データ

Recurrent PCNSLに対するTMZの効果

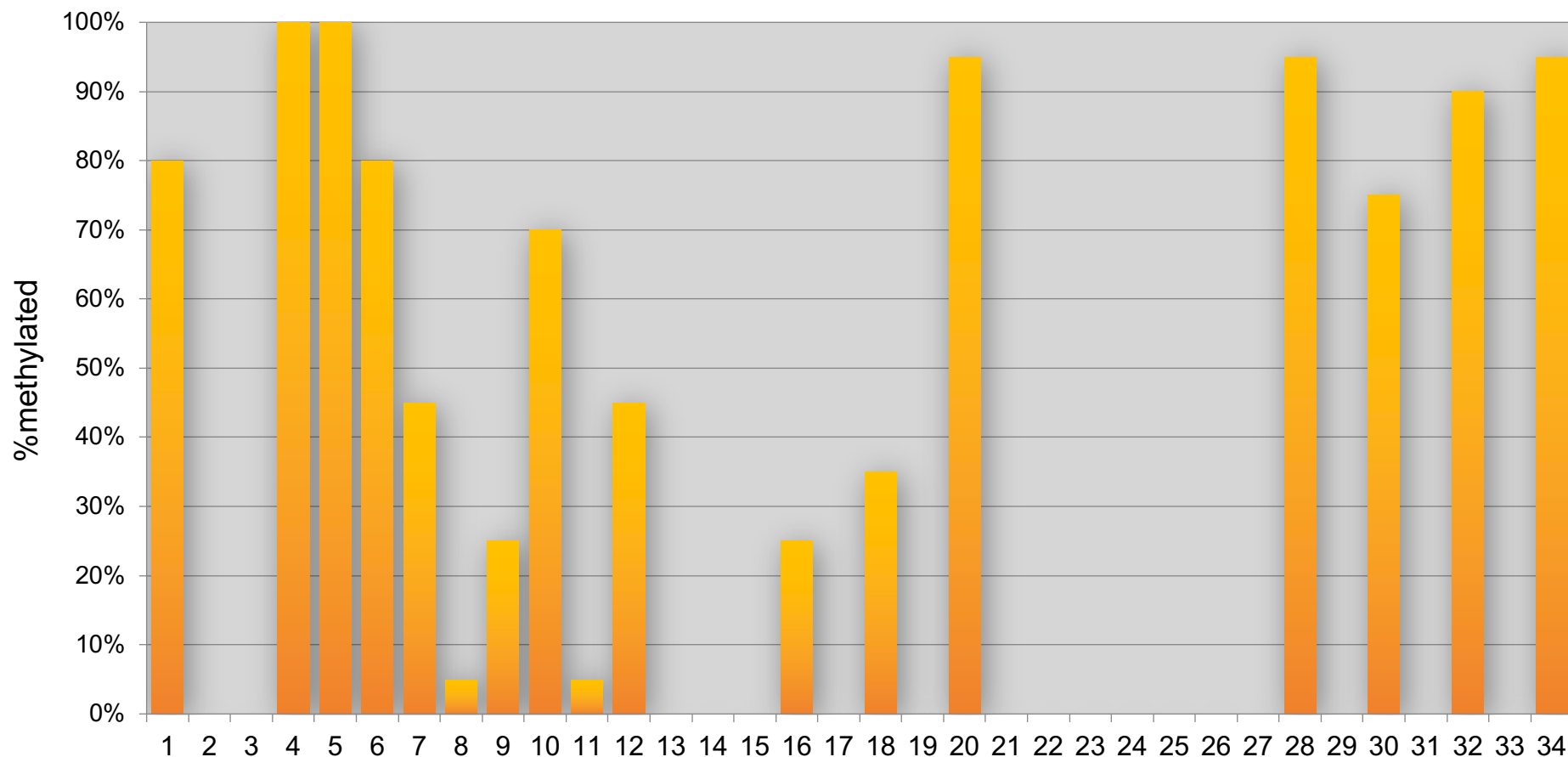


R-TMZ
3
cycles

TMZ
5
cycles



PCNSLにおけるMGMT promotor methylationの程度



**MGMT promotor methylation was detected in
17/34 cases (50%) of PCNSL.**