

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業
「再発膠芽腫に対するテモゾロミド用量強化法を用いた標準治療確立に関する研究」
国立がん研究センター研究開発費 2020-J-3
「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

JCOG1308C

再発膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド＋ベバシズマブ逐次併用療法を
ベバシズマブ療法と比較する多施設共同ランダム化第Ⅲ相試験実施計画書

ver. 2.5.0

A multicenter randomized phase III study for recurrent glioblastoma comparing
bevacizumab alone with dose-dense temozolomide followed by bevacizumab

略称: RE-GEND-pIII

グループ代表者: 成田 善孝

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

研究代表者(研究代表医師): 永根 基雄

杏林大学医学部附属病院 脳神経外科
〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

研究事務局(主): 小林 啓一

杏林大学医学部附属病院 脳神経外科
〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

研究事務局(副): 永根 基雄

杏林大学医学部附属病院 脳神経外科
〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

2016年1月27日	ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2016年2月19日	ver. 1.1 改訂 先進医療技術審査部会承認
2018年7月18日	ver. 1.2 改訂(臨床研究法対応) JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2018年8月14日	ver. 1.21 修正 JCOG データセンター長承認
2018年8月23日	ver. 1.21 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
2018年11月15日	ver. 1.21 先進医療技術審査部会承認
2019年1月28日	ver. 2.0 改正 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2019年2月28日	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
2019年4月17日	先進医療技術審査部会承認
2019年8月22日	ver. 2.1.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2019年10月3日	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
2019年12月9日	ver. 2.2.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2020年1月23日	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
2020年6月19日	ver. 2.3.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2020年7月22日	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
2020年8月20日	先進医療技術審査部会承認
2020年11月5日	ver. 2.4.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2021年2月25日	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
2021年3月11日	先進医療技術審査部会承認
2021年6月18日	ver. 2.5.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2021年7月29日	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
2021年8月19日	先進医療技術審査部会承認

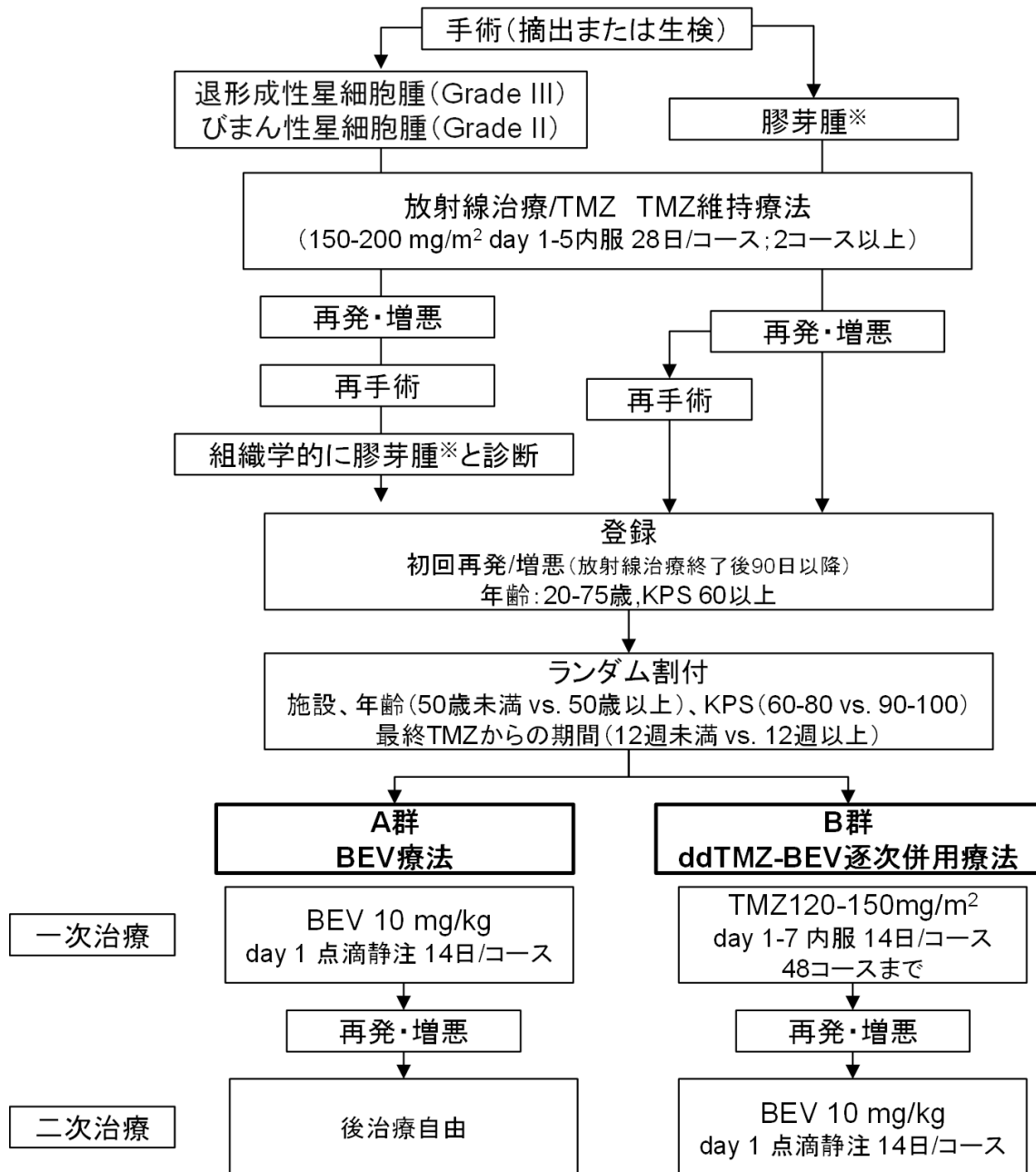
0. 概要

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:「再発膠芽腫に対する用量強化テモゾロミド+ベバシズマブ逐次併用療法をベバシズマブ療法と比較する多施設共同ランダム化第Ⅲ相試験」

平易な研究名称:「再発膠芽腫に対する二次治療のランダム化第Ⅲ相試験」

0.1. シェーマ



※膠芽腫(巨細胞膠芽腫、膠肉腫を含む)

0.2. 目的

初回再発および増悪膠芽腫に対して、用量強化テモゾロミド(dose-dense temozolomide: ddTMZ)療法の再発後にベバシズマブ(Bevacizumab: BEV)投与を行う逐次併用療法(ddTMZ followed by BEV: ddTMZ-BEV 逐次併用療法)の全生存期間における優越性を標準治療である BEV 療法とのランダム化第Ⅲ相比較試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間(overall survival: OS)

Secondary endpoints: 無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS)、6 か月無増悪生存割合 (6m-PFS)、完全奏効割合 (complete response rate: CR 割合)、奏効割合 (response rate: RR)、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、BEV 開始後の PFS、BEV 開始後の 6m-PFS、BEV 開始後の OS、MMSE 非悪化割合、KPS 非悪化割合

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) 手術摘出検体または生検検体の永久標本にて、組織学的に WHO2007 年版における膠芽腫(巨細胞膠芽腫、膠肉腫を含む)と診断されている(初発時、再発・増悪時を問わない)。
- 2) 再発・増悪後の手術が行われていない場合: 登録前の造影 MRI で以下の①～④のすべてを満たす。
 - ① 再発・増悪後にステロイド投与を行っている場合、造影 MRI がステロイド投与開始日の 5 日以降(投与量に変更されている場合は、変更した日を起算日とする)に行われている。
 - ② 膠芽腫の再発・増悪が確認されている。
 - ③ 急性期/亜急性期の脳出血が認められない(T1/T2 強調画像)。ただし、ヘモジデリンの存在を認める、かつ/または、腫瘍内の点状出血を認めるが無症状の場合は適格とする。
 - ④ 測定可能病変(造影病巣の直交する 2 方向の最大径がともに 10 mm 以上の病変)を有する。
- 3) 再発・増悪後の手術が行われている場合:

以下の①～④のすべてを満たす。

 - ① 再発・増悪時の手術前の造影 MRI にて膠芽腫の再発・増悪が確認されている。
 - ② 手術後 3 日以内(手術日を day 0 として day 1 から day 3 まで)に造影および非造影(T1 強調画像) MRI が行われ、再発腫瘍の術後残存腫瘍量が確認されている。
 - ③ 再手術時の摘出検体の永久標本にて、組織学的に WHO2007 年版における退形成性星細胞腫または膠芽腫の腫瘍が確認されている。
 - ④ 術後 14 日以降、登録前 14 日以内の造影 MRI で以下の i)～iii)のすべてを満たす。
 - i) 再発・増悪後にステロイド投与を行っている場合、造影 MRI がステロイド投与開始日の 5 日以降(投与量に変更されている場合は、変更した日を起算日とする)に行われている。
 - ii) 測定可能病変の有無は問わない。
 - iii) 登録前 MRI で、術後 3 日以内に行われた MRI に比べ脳出血が悪化していない(T1/T2 強調画像でメトヘモグロビンの増加やヘモジデリン量の増加がない)。
- 4) 初発時かつ再発・増悪時に、小脳・脳幹、下垂体、視神経、嗅神経のいずれにも腫瘍を認めない。
- 5) 髄腔内播種、大脳膠腫症のいずれも認めない。
- 6) 初発時(WHO2007 年版における、びまん性星細胞腫(Grade II)及び退形成性星細胞腫(Grade III)も含む)の初期治療として、術後(開頭あるいは定位脳手術による生検を含む)TMZ の同時併用化学放射線療法(69 歳以下は 54 Gy 以上、70 歳以上は 30 Gy 以上)が行われた後、維持 TMZ 療法(標準量)が 2 コース以上行われている。
- 7) 膠芽腫(初発時 WHO2007 年版における、びまん性星細胞腫(Grade II)及び退形成性星細胞腫(Grade III)を含む)に対する前治療として、TMZ 療法(標準量)と TMZ に併用する免疫療法(ワクチン療法、免疫チェックポイント阻害薬、抗体療法等)、ペバシズマブ(ペバシズマブ有効中止後に 12 週間以上無増悪で経過している場合に限る)、手術時のギリアデルの摘出腔留置以外の薬物療法の既往、定位放射線治療(ガンナイフ、サイバーナイフ等)、陽子線治療または中性子捕捉療法のいずれの治療歴もない。なお、登録時に、前治療の最終治療日から以下に示す期間が経過している場合とする。
 - ① ワクチン療法、免疫チェックポイント阻害薬、抗体療法: 4 週間
 - ② ペバシズマブ: 12 週間
- 8) 登録時、放射線最終照射日から 90 日以上経過している。再手術例では、再手術後 21 日以降、28 日以内である。
- 9) 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 10) 登録前 14 日以内の最新の KPS が 60 以上(KPS は必ず診療録に記載すること)。
- 11) 他のがん種に対して、化学療法、分子標的薬、頭頸部領域の放射線治療いずれの既往もない。
- 12) 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 $\geq 1,500/\text{mm}^3$

- ② ヘモグロビン ≥ 9.0 g/dL
- ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4$ /mm³
- ④ AST(GOT) ≤ 120 IU/L
- ⑤ ALT(GPT) ≤ 120 IU/L
- ⑥ PT-INR < 1.5

ただし、ワルファリン内服中は $1.5 \leq \text{PT-INR} \leq 2.5$

- ⑦ 血清クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL
- ⑧ 尿蛋白定性 (-)~(+)

- 13) 試験参加につき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、神経症状により患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行っても良い。

0.4. 治療

標準治療群(A群:BEV群):BEV療法

BEV(10 mg/kg)、day 1(div)、2週間毎に繰り返す。

中止規準に該当するまで継続する。

試験治療群(B群:ddTMZ-BEV 逐次併用療法群):ddTMZ療法・再発時 BEV療法

TMZ(120 mg/m²)7日間連日服用後7日間休薬、2週間毎に繰り返す。計48コース

第3コース目に増量規準を満たした場合 150 mg/m²/day に増量する。

再発時:BEV療法

BEV(10 mg/kg)、day 1(div)、2週間毎に繰り返す。

中止規準に該当するまで継続する。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:210人

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

臨床研究の開始日 2016年7月11日

臨床研究の終了予定日 2023年7月10日

<ver. 2.0での追加事項>

予定登録患者数:146人

予定登録期間:5年。追跡期間:登録終了後2年。解析期間:1年。総研究期間:8年

臨床研究の開始日 2016年7月11日

臨床研究の終了予定日 2024年7月10日

<ver. 2.4での追加事項>

予定登録患者数:146人

予定登録期間:6年4か月。追跡期間:登録終了後2年。解析期間:1年。総研究期間:9年4か月

臨床研究の開始日 2016年7月11日

臨床研究の終了予定日 2025年11月10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、記録用紙(CRF)記入など:JCOGデータセンター(16.15)

疾病等(事象)報告:JCOG効果・安全性評価委員会事務局(16.12)