

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミドを用いた標準治療確立に関する研究

2. 研究開発代表者： 西川亮 （学校法人埼玉医科大学 埼玉医科大学・医学部）

3. 研究開発の成果

### 【目的】

依然として予後不良であり、かつ増加傾向が著しい中枢神経系原発悪性リンパ腫（PCNSL）に対して、従来の標準治療である大量 methotrexate（MTX）療法+放射線療法に TMZ を加える試験治療法の優越性をランダム化第Ⅲ相試験により検証し、新たな標準治療を確立することを目的として本研究を企画し実行した。

### 【必要性】

PCNSL は、我が国に於いて 1975 年には 10 万人当たり男女とも 0.04 人の罹患率であったが、1993 年には男性 0.4 人、女性 0.25 人と、人口の高齢化にも後押しされ、著しい増加傾向にある。

本腫瘍は手術と放射線療法に大量 MTX 療法を中心とした化学療法を加えることにより治療成績が向上してきたが、依然として生存期間中央値は 3 年である。これは本腫瘍の高い悪性度に加えて、化学療法に血液脳関門という限界があるためと考えられている。新しい治療法の開発は急務である。

### 【特色・独創的な点】

Temozolomide（TMZ）は血液脳関門を通過する。悪性神経膠腫に適応を有し、放射線療法との併用で広く使われている。これを応用し、従来の標準治療に TMZ 療法を組み合わせる新規治療法について、ランダム化第Ⅲ相試験を開始した。腫瘍組織における TMZ 感受性因子である MGMT のメチル化の解析により、PCNSL の半数以上が TMZ に感受性であることが示唆されている（Adach J, et al. J Neurooncol 107: 147-53, 2012）。

### 【成果】

本試験は JCOG 脳腫瘍グループによる臨床試験（JCOG1114）として行われる。TMZ は本腫瘍に対して薬事法上適応外であるため、先進医療 B 制度の下で行う。既に先進医療会議による承認を得て、平成 26 年 9 月より症例登録を開始した。

平成 27 年度は、先進医療 B の手続きならびに薬剤の無償提供を受けるための製薬企業との契約を粛々と進めた結果、平成 28 年 3 月末の時点において 24 例の登録があり、手続きの進捗による登録可能施設数の増加に比例して登録症例も増加傾向にある。しかし中間解析には至らなかった。

本試験の結果、TMZ 併用群が全生存期間に於いて優っていることが示されれば、本試験結果に基づく公知申請により TMZ の適応拡大を求める予定である。また、本試験は PCNSL の国際的な研究グループである IPCG によって認知されている。さらに米国では、RTOG がやはり本腫瘍に TMZ を用いた第 II/III 相試験 RTOG0227 を実施中であり、2013 年の米国臨床腫瘍学会において第 II 相部分の結果が発表され、TMZ の有効性が示唆されている。

### 【免疫組織化学的並びに分子生物学的解析】

PCNSL の組織を用いて、免疫組織化学的並びに分子生物学的解析を行っている。