

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究

平成14～16年度 総合研究報告書

主任研究者 渋井 壮一郎

平成17（2005）年4月

目 次

I. 総合研究報告	
悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究 -----	1
渋井 壮一郎	
(資料)	
1) 放射線標識ペンテトレオチドのソマトスタチン受容体陽性脳腫瘍に対する診断的 および治療的有用性の検討—MP-1727を用いた画像診断と腫瘍のソマトスタチン 受容体発現の相関の検討—実施計画書・同意説明文書・症例報告書-----	9
2) 星細胞腫grade3・4に対する放射線化学療法としてのACNU単独療法と Procarbazine+ACNU併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験実施計画書・説明同意 文書・症例報告書・病理中央診断手順書-----	45
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	195
III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	201

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

（総合）研究報告書

悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究

主任研究者 渋井壮一郎 国立がんセンター中央病院脳神経外科医長

研究要旨

現在なお治療困難な悪性脳腫瘍に対して、より有効な治療法開発するとともに、新たな標準的治療を開発する目的で、分子標的治療のひとつであるソマトスタチン誘導体を用いた診断・治療法について検討するとともに、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 脳腫瘍研究グループによる第 II/III 相試験を開始した。放射性同位元素で標識した ^{111}In -Pentetreotide を脳腫瘍患者の静脈内に投与し、SPECT を行ってその取り込みを調べ、実際に手術により摘出された組織でのソマトスタチン受容体の免疫組織化学的染色結果と比較し、その一致率を調べる。本法の信頼性・安全性が確認できた時点で、より高線量の放射性同位元素で標識した Pentetreotide により治療を試みる。本法の診断面でのプロトコールを完成し、協力施設の治験審査委員会 (IRB) にて承認され、試験が開始できる体制を整えた。また、標準的治療としての化学放射線療法を確立する目的で、ACNU に対する耐性機構のひとつとなっている酵素 O^6 -methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) を procarbazine により低下させた後に ACNU を投与し放射線治療・維持化学療法を行う方法と従来の ACNU 単剤を併用した放射線治療・維持療法との第 II/III 相ランダム化比較試験のプロコールを作成し、平成 16 年 3 月登録を開始した。本試験は 5 年間で 310 例の登録を予定しており、2 年間の経過観察期間を経て解析を予定している。

分担研究者 浅井昭雄（埼玉医科大学脳神経外科講師）、嘉山孝正（山形大学脳神経外科教授）、隈部俊宏（東北大学脳神経外科助教授）、河内正人（三愛病院脳神経外科部長）、澤村 豊（北海道大学脳神経外科講師）、高橋英明（新潟大学脳神経外科講師）、田中克之（聖マリアンナ医科大学脳神経外科講師）、藤堂具紀（東京大学脳神経外科講師）、永根基雄（杏林大学脳神経外科講師）、西川 亮

（埼玉医科大学脳神経外科教授）、藤巻高光（帝京大学脳神経外科助教授）、村垣善浩（東京女子医科大学脳神経外科助手）、矢崎貴仁（慶応大学脳神経外科講師）、角 美奈子（国立がんセンター中央病院放射線治療部医長）、神田善伸（東京大学無菌治療部助手）

研究協力者 野村和弘（国立がんセンター中央病院病院長）、照井頌二（国立がんセンタ

一中央病院 RI 診断室医長)、高上洋一(国立がんセンター中央病院薬物療法部長)、牧本敦(国立がんセンター中央病院小児科医師)、八巻稔明(札幌医科脳神経外科講師)、中村博彦(中村記念病院理事長病院長)、倉津純一(熊本大学脳神経外科教授)、吉田 純(名古屋大学脳神経外科教授)、小川 彰(岩手医科大学脳神経外科教授)

A. 研究目的

現在なお治療困難な疾患のひとつである悪性脳腫瘍に対し、新しい観点からの有効な治療法を開発し、標準的治療として確立することを目的とする。

B. 研究方法

1) ^{111}In -Pentetreotideによる脳腫瘍の診断・治療について:

ソマトスタチン誘導体は、視床下部および膵などから分泌されるペプチドの一種であるが、その受容体の存在が各種脳腫瘍においても報告されている。そこで、ソマトスタチン誘導体による脳腫瘍の局在診断および治療への応用の可能性を調べるため、各種脳腫瘍においてソマトスタチン受容体の発現を免疫組織化学的染色によって調べるとともに、放射線同位元素標識のソマトスタチン誘導体(^{111}In -Pentetreotide)の腫瘍への取り込みを SPECT (single photon emission tomography) で確認する。まず、各種脳腫瘍でのソマトスタチン受容体の陽性率を調べるため、免疫組織化学的手法により受容体の染

色を試みた。受容体は I 型 から V 型まで存在すると言われ、その中でも脳腫瘍では II 型の発現が多いと言われている。受容体に対する抗体として、SSTR2(A-20) および SSTR2a(C-15)(Santa Cruz Biotech, USA)、SS-860 および SS-870(Gramsch Lab, Germany) の 4 種類を準備し、各種脳腫瘍に対し染色性を比較し、82 例のパラフィン包埋された未染色プレパラートを免疫組織化学的に染色した。

臨床応用の可能性を検討するため、上記染色結果をもとに、 ^{111}In -Pentetreotide による脳腫瘍の局在診断のプロトコールを作成した。対象は、神経膠腫、悪性リンパ種、髄膜腫、下垂体腺腫、神経線維腫、胚細胞腫、転移性脳腫瘍症例とし、年齢は 20 歳から 75 歳、初発例では MRI または CT にて上記脳腫瘍と診断された手術予定患者、再発例では、初発時の手術で組織学的診断が確定し、ソマトスタチン受容体の染色用に組織標本があり、CT、MRI で再発の認められた症例とする。これらの対象症例に、 ^{111}In -Pentetreotide (111MBq) を静脈内投与し、24 時間後に SPECT を行う。SPECT の結果については、全例について国立がんセンター中央病院放射線診断部にて、中央診断をする。病理診断は群馬大学病理学教室内脳腫瘍リファレンスセンターにて行い、ソマトスタチン受容体の免疫組織化学的染色は、国立がんセンター中央病院脳神経外科にて行う。

SPECT および免疫組織化学的染色の結果に基づき、両者陽性を真陽性、両者陰性を真陰性、前者陰性・後者陽性を偽陰性、前者陽性・

後者陰性を偽陽性として、統計的解析を行い、本法の信頼性を評価する。信頼性が確認できた段階で、より高線量の放射性同位元素で標識した Pentetreotide を用いた治療について検討を行う予定である。

2) Procarbazine による O^6 -methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) 枯渇化を利用した悪性神経膠腫に対する化学療法について:

星細胞腫 grade 3(退形成性星細胞腫)および grade 4 (膠芽腫) の治療薬として、国内では nitrosourea 系抗癌剤 ACNU が広く使用されている。しかしながら、ACNU を併用した放射線治療を行っても、これらの疾患の 5 年生存率はそれぞれ 30%、10%に満たないというのが現状である。その原因のひとつが、nitrosourea 系薬剤に対する耐性機構の存在であり、その主要な部分を占めるのが MGMT と考えられている。MGMT は ACNU によって methyl 化され、DNA の二重鎖間に架橋を形成しようとする guanine から methyl 基を奪うことにより ACNU に対する耐性を与える酵素である。一方、procarbazine も同様に alkylguanine を形成するために、procarbazine を前投与することにより、MGMT を枯渇化できる可能性がある。そこで、procarbazine および ACNU 併用群と ACNU 単剤による治療との比較試験を行うためのプロトコール作成を行った。試験デザインは第 II-III 相試験とし、プロトコールの概要は次の通りである。

対象は、星細胞腫 grade3 および grade 4 で、年齢は 20 歳から 69 歳。手術または生検

により、組織診断確定後、症例の割り付けを行う。A 群としては、放射線開始時および 36 日目に ACNU $80\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与し、60Gy の局所照射を行い、さらに 8 週ごとに同量の ACNU を再発まで、最大 12 コース投与する。

B 群としては、放射線治療開始と同時に 10 日間 procarbazine $80\text{mg}/\text{m}^2$ の経口投与を行い、8 日目および 43 日目に ACNU $80\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与する。照射後の維持療法時も同様に 10 日間の procarbazine の投与の 8 日目に ACNU 静脈内注射を行い、これを最大 12 コース実施する。適格基準としては、1. 星細胞腫 grade 3 または 4 の組織診断がなされている、2. 腫瘍体積の 50%以上がテント上に存在する、3. 視神経、嗅神経、下垂体に腫瘍を認めない、4. 多発病変、播種を認めない、5. 60Gy まで照射される領域が脳の 1/3 未満、6. 術後 3 日以降 14 日以内、7. 登録時 20 歳から 69 歳、8. ECOG performance status 0-3、9. 星細胞腫に対し初回治療、10. 放射線および化学療法の既往なし、11. 血液生化学検査異常なし、12. 本人からの文書での同意取得などであり、除外基準としては、1. 活動性の重複がん、2. 髄膜炎、肺炎合併、3. 妊娠、授乳中、4. 精神病、精神症状、5. 糖尿病治療中、6. 3 ヶ月以内の心筋梗塞、不安定狭心症、7. 肺線維症、間質性肺炎の既往などとした。安全性の評価は十分に行い、重大な有害事象発生時には試験停止の条項を設ける。56 例の B 群が集積された時点で、B 群のみの安全性、有効性を評価し、期待値を上回れば、第 III 相試験として継続し、5 年間で 310 例を集積し評価する予定である。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および平成9年3月27日付厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)に基づく倫理原則に従って本試験を実施する。治療の実施に先立ち、医療機関の治験審査委員会(IRB)は、治験実施計画書、症例報告書、同意文書およびその他の説明文の記載内容、治験担当医の適格性、治験実施の適否およびその他審議の必要があると認める事項について審査する。症例報告書、治験実施に使われる原資料の閲覧、治験参加同意書の取り扱いにあたって、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。

C. 研究結果

1) ¹¹¹In-Pentetreotideによる脳腫瘍の診断・治療について：

¹¹¹In-Pentetreotide 投与により、どのような脳腫瘍が SPECT により検出されるかを調べる目的で、平成14年度は、82例のパラフィン包埋された各種脳腫瘍の未染色プレパラートにおいてソマトスタチン受容体の免疫組織科学的染色を試みた。腫瘍の内訳は、下垂体腺腫25例、退形成性星細胞腫20例、膠芽腫22例、悪性リンパ腫10例、奇形種3例、髄膜腫2例である。その結果、神経膠腫での陽性率は2/44(4.5%)と低かったが、下垂体腺腫では9/25(36%)、悪性リンパ腫5/10(50%)、奇形種3/3、髄膜腫2/2という陽性率を示し、¹¹¹In-Pentetreotide による診断・治療の可能性を示唆した。神経膠腫においては、血液脳関門の破綻があるため、受容体とは無関係に

¹¹¹In-Pentetreotide が腫瘍内に移行し、とどまるという報告もあるため、平成15年度には上記のように神経膠腫を含めた各種脳腫瘍で、¹¹¹In-Pentetreotide による診断のプロトコールを作成した。現在、¹¹¹In-Pentetreotide は内科分野での診断薬として厚生労働省に申請中であり、その認可が降り次第、脳腫瘍に対する今回の研究に使用されることになっている。

2) Procarbazine による MGMT 枯渇化を利用した悪性神経膠腫に対する化学療法について：本臨床研究を実施するにあたり、平成14年度に Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 内に新たに脳腫瘍研究グループを作り、国内では初めての JCOG によるデータ管理による脳腫瘍に対する臨床研究の体制を整えた。国内には、これまで脳腫瘍の臨床研究として科学的論拠に基づいた大規模な試験がほとんどなかったと言える。1986年に高倉らが ACNU 併用化学放射線治療の第III相試験結果を発表しているが、ACNU 併用群の奏効率が単純放射線群を上回ったものの、生存率の差をもたらすまでに至らなかったという結果であった。米国では BCNU を併用した化学放射線治療が標準治療とされていることも踏まえ、また、国内では ACNU が悪性神経膠腫に対し保険適応となっている数少ない薬剤であることもあり、ACNU 併用放射線治療が広く行われている。プロトコール作成に当たっては、これを標準治療として、今回の procarbazine +ACNU との比較試験を行う形をとった。後者については、退形成性乏突起膠腫に対する治療として、ACNU+ procarbazine +vincristine

という三者併用療法が行われているが、MGMT 枯渇のために procarbazine を先行投与するという方法での第 II 相試験は行われていないことから、第 II/III 相試験を行うに至った。すなわち、ランダム化試験として症例を振り分け、procarbazine+ACNU 群が 56 例集積した時点で、この群のみの 6 カ月生存率を算出し、期待値を上回ればそのまま第 III 相試験として継続する。期待値に達しない場合は、試験は中止となるが、その場合でも各群 50 例以上のデータ集積があることになり、その値は将来の比較試験を行う際の基準として応用可能と考えられる。本試験は 5 年間にわたって 310 例の登録を見込んでおり、さらに 2 年間の観察期間において、primary endpoint は生存期間、secondary endpoint として、無増悪生存期間、奏効割合、完全奏効割合、有害事象として解析を行う。平成 15 年度に「星細胞腫 grade3・4 に対する化学放射線療法としての ACNU 単独療法と Procarbazine+ACNU 併用療法とのランダム化比較試験 (Phase II/III 試験)」というタイトルでプロトコルを完成させ、平成 16 年 3 月に JCOG 委員会での承認を受け、IRB を通過した施設より順次登録が開始された。平成 17 年 3 月の時点で、36 例の登録がなされ、試験が継続されている。なお、本プロトコルは、同 3 月に第 1 回目の改定を受けた。

D. 考察

ソマトスタチンは、視床下部および膵から分泌されるペプチドであり、その受容体は各種脳腫瘍においても発現しているといわれて

いる。今回その存在を免疫組織化学的染色により確かめ、治療への応用を検討した。本研究により、難治性脳腫瘍もソマトスタチン受容体を標的とした分子標的治療の対象になり得ることが実証できることになる。今回使用した ^{111}In -Pentetreotide は放射性同位元素で標識されたソマトスタチン誘導體であり、その受容体を有する腫瘍細胞と特異的に結合するとされている。さらに SPECT による画像化が可能であれば、より高線量を発する放射性同位元素を標識することにより、特異的治療が可能となる。神経膠腫においては、陽性率が低かったが、すでに血液脳関門が破綻している腫瘍では、受容体とは無関係に ^{111}In -Pentetreotide が腫瘍内に移行し、とどまるという報告もあるため、神経膠腫を含めた各種脳腫瘍で、 ^{111}In -Pentetreotide による診断のプロトコルを作成した。神経膠腫以外の脳腫瘍においては 30~50%で受容体が陽性であることが予想され、本法による画像化さらには治療への応用に期待が持てる。悪性リンパ腫や胚細胞腫などの浸潤性の発育をする腫瘍では、手術的な全摘が困難である。通常、化学療法や放射線治療が奏効するため、両者の併用療法が行われているが、外照射と異なり本法を用いることで、腫瘍細胞に対し特異的に放射線照射が可能になる。広範な照射が必要とされるこれらの疾患では、照射後の脳萎縮、記憶力障害等が問題になっている。本法による特異的な照射が可能であれば、それらの危険性も減少させることができると考えられる。また、髄膜腫や下垂体腺腫など本来は良性腫瘍であるが、時に残存腫瘍が頭蓋底

部に再発増殖し、治療に難渋するが、これらにも十分に応用可能と考えられる。以上より、本法は多くの難治性脳腫瘍に対する分子標的治療のひとつとして期待されるものとする。

Procarbazine による MGMT 枯渇化を利用した悪性神経膠腫に対する化学療法については、はじめての JCOG 脳腫瘍研究グループとして臨床試験である。我が国で標準治療として行われている ACNU 併用の放射線治療ですら、放射線単純照射に比べ、生存期間を延長したというデータはなく、改めて信頼できる quality control/quality assurance のもとでの臨床研究を行い、客観的な統計解析結果に基づいた標準治療を確立する必要がある。今回、第 II/III 相ランダム化比較試験という形をとることにより、procarbazine を先行投与した際の procarbazine+ACNU の有効性、安全性の評価をした上で、第 III 相試験に進むことができる。本治療が ACNU 単独治療に比べ、有意な差をもって有効であれば、悪性神経膠腫に対する新しい標準治療として確立されることになり、また有意な差が出ない、あるいは劣っていた場合でも、今回の試験で集積されるデータは今後の脳腫瘍治療の上で基準となり得るものである。JCOG のデータ管理下で臨床試験を行うことは、脳腫瘍治療の今後の方向性を示す意味で、極めて意義深く、そこからもたらさせる結果は、今後、国内の標準治療として広く用いられるものと確信する。

E. 結論

ソマトスタチン受容体は、脳腫瘍にも出現

頻度が高く、これを標的として放射性同位元素を用いて診断し、さらに治療する方法は、従来の放射線治療や化学療法とは全く異なり、脳腫瘍に対する特異的治療としてその効果が期待される。また、procarbazine による前処置を行った後に ACNU を投与する方法は、単なる併用療法ではなく、ACNU に対する耐性機構を克服するという理論に裏付けされた治療法であり、その効果が期待される。さらに、本試験は、脳腫瘍の治療分野として初めての JCOG 管理の臨床試験であるため、その方法論は、国内では数少ない脳腫瘍の大規模ランダム化比較試験として、今後の脳腫瘍に対する臨床試験の方向づけとなるばかりでなく、そこから導き出される試験結果により、悪性神経膠腫に対する標準的治療が確立される可能性を持ち、国際的にも評価に値するものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shibui S: A randomized controlled trial on malignant brain tumors. The activities of Japan Clinical Oncology Group (JCOG)-Brain Tumor Study Group (BTSG). *Neurol med chirur* 44:220-221, 2004
- 2) 渋井壮一郎, 澤村豊, 隈部俊宏, 嘉山孝正, 高橋英明, 浅井昭雄, 西川亮, 藤巻高光, 村垣善浩, 矢崎貴仁, 永根基雄, 田中克之, 河内正人, 神田善伸, 角美奈子: 悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究 平成 15 年度厚生労働科学研究 効果的医療技術の確立推進臨床研究. がん分野

- 研究成果発表会報告書. p9-12, 2004
- 3) 渋井壮一郎：EBM に基づく悪性神経膠腫の化学療法. 脳神経外科速報 14:777-782, 2004
 - 4) 嘉山孝正, 園田順彦, 佐藤慎哉, 藤巻高光, 渋井壮一郎, 野村和弘：テント上グリオーマの手術ステージ分類と手術方針. Jpn J Neurosurg 13:448-453, 2004
 - 5) 渋井壮一郎, 澤村豊, 隈部俊宏, 嘉山孝正, 高橋英明, 浅井昭雄, 西川亮, 藤巻高光, 村垣善浩, 矢崎貴仁, 永根基雄, 田中克之, 河内正人, 神田善伸, 角美奈子：悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究 平成 14 年度厚生労働科学研究 効果的医療技術の確立推進臨床研究. がん分野研究成果発表会報告書. p182-186, 2003
 - 6) 松谷雅生, 吉峰俊樹, 栗栖薫, 澤村豊, 池崎清信, 渋井壮一郎：12-15 脳高次機能保全をはかった小児悪性脳腫瘍治療法 厚生労働省がん研究助成金による研究報告書 平成 14 年度. p264-268, 2003
 - 7) 渋井壮一郎, 野村和弘：全国統計からみた最近のわが国のグリオーマの治療成績. Jpn J Neurosurg (Tokyo) 11: 355-361, 2002
 - 8) 宮北康二, 渋井壮一郎, 野村和弘：再発悪性神経膠腫に対する cisplatin (CDDP)/ carboplatin (CBDCA)+etoposide (VP-16) により化学療法の治療成績. Neuro-Oncology 12:91-95, 2002
 - 9) 渋井壮一郎：脳腫瘍全国統計による頻度と治療成績. 田村, 松谷, 清水編「EBM に基づく脳神経疾患の基本的治療方針」メジカルビュー社 (東京) p46-49, 2002
 - 10) 渋井壮一郎：治療成績の読み方. 田村, 松谷, 清水編「EBM に基づく脳神経疾患の基本的治療方針」メジカルビュー社 (東京) p50-54, 2002
2. 学会発表
 - 1) Shibui S, JCOG-Brain Tumor Study Group: Randomized controlled trial on malignant gliomas by Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG). 3rd Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology (Shanghai) 2004. 11
 - 2) 渋井壮一郎, 浅井昭雄, 嘉山孝正, 隈部俊宏, 河内正人, 澤村豊, 高橋英明, 田中克之, 藤堂具紀, 永根基雄, 中村博彦, 西川亮, 藤巻高光, 村垣善浩, 矢崎貴仁, 八巻稔明, 角美奈子 JCOG 脳腫瘍研究グループ: シンポジウム 新しい治療法の現状と問題点. 星細胞腫 Grade3・4 に対する放射線化学療法としての ACNU 単独療法と Procarbazine+ ACNU 併用療法とのランダム化第 II/III 相試験. 第 22 回日本脳腫瘍学会 (松島) 2004. 11
 - 3) 渋井壮一郎, JCOG 脳腫瘍研究グループ: シンポジウム 脳外科領域の大規模試験の現状と将来. 悪性神経膠腫に対する多施設共同試験 JCOG 脳腫瘍研究グループの活動. 第 63 回日本脳神経外科学会総会 (名古屋) 2004. 10
 - 4) 渋井壮一郎: シンポジウム 悪性脳腫瘍に対する新しい治療戦略 放射線治療. 第 63 回日本癌学会総会 (福岡) 2004. 9

- 5) Soichiro Shibui, Kazuhiro Nomura:
Hemangioblastomas in Japan based on the
data of Brain Tumor Registry of Japan
(BTRJ). 6th International Symposium on
von Hippel-Lindau Disease. (Kochi)
2004.5
- 6) 渋井壮一郎, JCOG 脳腫瘍研究グループ:
悪性脳腫瘍治療における EBM. Japan
Clinical Oncology Group (JCOG)脳腫瘍研
究グループの活動. 第 62 回日本脳神経外
科学会総会 (仙台) 2003.10
- 7) Soichiro Shibui: Germ cell tumors in
Japan based on the data of Brain Tumor
Registry of Japan (BTRJ). The First
International Symposium on CNS Germ Cell
Tumors (Kyoto) 2003.9
- 8) 野村和弘, 渋井壮一郎, 隈部俊宏, 悪性
脳腫瘍研究グループ: ACNU 維持化学療法
の有効性に関する多施設共同研究 (第 3 相試
験). 第 21 回日本脳腫瘍学会 (淡路島)
2003.11
- 9) 官北康二, 渋井壮一郎, 田部井勇介, 成
田善孝, 野村和弘: 再発悪性神経膠腫に対
する carboplatin (CBDCA)+etoposide (VP-
16)による化学療法の治療成績. 第 62 回日
本脳神経外科学会総会 (仙台) 2003.10

G.知的財産権の出願・登録状況

特になし

放射線標識ペンテトレオチドのソマトスタチン受容体陽性脳腫瘍に対する
診断的および治療的有用性の検討

— MP-1727 を用いた画像診断と腫瘍のソマトスタチン受容体発現の相関の検討 —

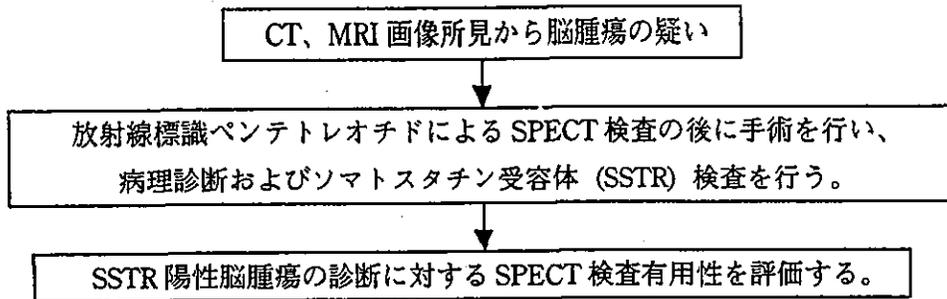
実施計画書

研究代表者 国立がんセンター中央病院 渋井 壮一郎

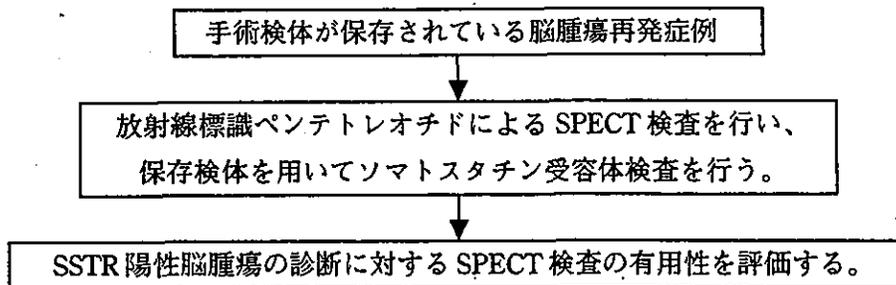
作成日 2003年7月9日

研究のシエーマ

初発症例



再発症例



なお、本臨床試験において、「脳腫瘍」とは、以下の病理診断の腫瘍を含むものとする。
神経膠腫、髄膜腫、下垂体腺腫、悪性リンパ腫、神経線維腫、転移性脳腫瘍。

目 次

1. 目 的	15
2. 背 景	15
3. 試験薬の概要	15
4. 症例選択基準	16
5. 除外基準	16
6. 患者の同意	17
7. 試験計画	17
8. 効果判定方法及び基準	19
9. 評価項目と統計学的考察	19
10. 目標症例数	20
11. 本試験の安全性を確保するための事項	20
12. 記録等の保管	21
13. データの品質保証	21
14. 研究中止の基準	22
15. 試験実施予定期間	22
16. 組織と役割	22
17. 本研究成果について	23
18. 参考文献	24
付表 1 Performance status	25
付表 2 SPECT 撮影条件	25

別紙

説明同意文書

1. 目 的

放射線標識ペンテトレオチドを用いた single photon emission computed tomography (SPECT) 検査の、ソマトスタチン受容体陽性脳腫瘍に対する診断的有用性を評価する。

2. 背 景

悪性腫瘍に対する化学療法や放射線療法は、急性白血病患者などの一部に治癒をもたらすが、その他の多くの腫瘍については満足できる効果が得られていない。その一つの原因としてこれらの治療が腫瘍特異的には働かず、正常細胞にも毒性を有するため、十分な効果が得られる用量あるいは線量まで治療を強化できないことがあげられる。そのため、より腫瘍特異的な治療法の開発が望まれている。

一方、分子生物学の進歩により腫瘍形成に様々な分子が関与していることが明らかになってきた。これらの分子を標的とした治療が分子標的治療であり、既に各種製剤の臨床応用が進められている。チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブ (STI571) は慢性骨髄性白血病 (CML) の腫瘍化の原因である *bcr/abl* 分子を阻害することで、臨床第 I 相試験で CML やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対して血液学的効果のみならず、フィラデルフィア染色体の減少あるいは消失を認めている^{1,2}。また、乳癌に対するトラスタズマブや B 細胞性リンパ腫に対するリツキシマブなど、腫瘍細胞の表面に発現している分子に対するモノクローナル抗体を用いることによって有望な治療成績が報告されている^{3,4}。さらにはこれらの抗体を放射性物質で標識することによって、抗腫瘍効果を高める試みも行われている⁵。同様に、腫瘍細胞の表面分子を標的とした治療法として、細胞表面受容体に対して親和性を持つ物質を利用した治療法が考えられる。

ソマトスタチン (SS) は、視床下部および膵から分泌される 14 アミノ酸で構成されるペプチドであり、その受容体 (SS 受容体) は多くの腫瘍細胞に発現されている⁶。ペンテトレオチド (pentetreotide) は合成 SS アナログで SS 受容体、特にその主要なサブタイプであるタイプ 2 受容体と高い親和性を持ち、このペプチドを放射線標識した [¹¹¹In-DTPA⁰] Pentetreotide (MP-1727, Mallinckrodt Co., Hazelwood, MO) は既に神経内分泌腫瘍の局在診断などに応用されている^{6,7}。さらには、より高線量の放射線標識を行うことで、SS 受容体陽性腫瘍に対する治療薬としても有用になると期待されている。

このタイプ 2-SS 受容体は脳腫瘍においても高頻度に発現していることが知られており^{8,9}、脳腫瘍も SS 受容体を標的とした分子標的治療の対象になり得ると考えられる。我々は、脳腫瘍に対する SS 受容体標的治療の開発研究を、SS 受容体の発現を確認するための MP-1727 を用いた画像診断の有用性を評価する第一段階と、より高線量の放射線標識ペプチドによる治療の第二段階に分けることを企画した。本研究は、既に海外で神経膠腫に対しても臨床応用されている MP-1727 の画像診断における有用性¹⁰⁻¹²を、本邦においても確認することを目的とする。

3. 試験薬の概要

試験薬 MP-1727 は以下のとおりである。

1) 成分、剤型および構成

本薬剤は下記の(A)及び(B)の組み合わせにより成る。

(A) ペンテトレオチド含有バイアル 1バイアル

1バイアル中にペンテトレオチド 10 μ g を含有する凍結乾燥品

(B) 塩化インジウム(¹¹¹In)液 1バイアル

1バイアル中に検定日時において塩化インジウム(¹¹¹In) 111MBq を含む液体

(C) 調整用ディスポーザブル注射針 1本

2) 貯蔵方法

遮光し、室温に保存する。

3) 試験薬の配布

試験薬 MP-1727 はタイコヘルスケアジャパン(株)から無償提供される。

なお、本試験薬は健常人を対象とした第 I 相試験及び消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象とした第 III 試験が実施されており、平成 6 年 7 月に消化管ホルモン産生腫瘍を適応とした「希少疾病用医薬品」の指定を受けている。

4. 症例選択基準

初発時に病理組織学的に脳腫瘍と診断され、手術、放射線照射などの標準的治療を受けた後に画像的に再発あるいは増悪した症例、あるいは画像的に脳腫瘍が疑われている未診断例で今後生検あるいは手術を予定している症例。なお、本臨床試験において、「脳腫瘍」とは、以下の病理診断の腫瘍を含むものとする。神経膠腫、髄膜腫、下垂体腺腫、悪性リンパ腫、神経線維腫、胚細胞腫、転移性脳腫瘍。

(1) 以下の(A)あるいは(B)のいずれかに該当する。

(A) 病理組織学的に診断された脳腫瘍症例で、登録直前 1 ヶ月以内の X 線 CT あるいは MRI 検査を必須とし、画像的に再発あるいは増悪が確認されている症例。再発は、画像上完全に消失していた状態から、新たに腫瘍病変が認められた状態とし、増悪に関しては最も腫瘍が縮小した状態から、腫瘍の長径と短径の総和が 25%以上増加したと判定された状態と定義する。ただし、SS 受容体の検査のための組織標本が保存されているに限定する。

(B) 登録直前 1 ヶ月以内の X 線 CT あるいは MRI 検査を必須とし、画像的に脳腫瘍が疑われている症例で、今後生検あるいは手術により、病理組織学的確定診断および SS 受容体の検査のため組織標本が得られる症例に限定する。

(2) 年齢 20 歳～75 歳

5. 除外基準

- (1) 妊娠または妊娠している可能性のある患者
- (2) 授乳中の患者
- (3) 重篤な感染症などの合併症を有する患者

- (4) 一般状態(Performance Status:PS)が Grade 3 以上の患者(附表 1 を参照)
- (5) 血清クレアチニン値 2.0mg/dl 以上あるいは血清総ビリルビン値 2.0mg/dl 以上の患者
- (6) 重篤なアレルギーを有する患者
- (7) Ga-67 検査あるいは骨シンチグラフィーを登録 2 週間以内に受けた患者
- (8) 投与前 1 ヶ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者
- (9) 試験担当医師が不適当と判断した患者

6. 患者の同意

試験担当医師は別紙の説明同意文書を用いて患者に以下の事項について説明し、本臨床試験の内容を患者自身が十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について本人の自由意思による同意を書面で得る。同意書は 2 部作成し、1 部を患者に手渡し、1 部を診療録に保管する。

- (1) 試験の目的
- (2) 試験の方法
- (3) 被験者の試験への参加予定期間
- (4) 試験に参加する予定の患者数
- (5) 予期される臨床上の利益及び危険性または不便
- (6) 当該被験者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- (7) 試験に関する健康被害が発生した場合に被験者が受けることができる補償及び治療
- (8) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は試験への参加を随時拒否あるいは撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に本来受けるべき利益を失うことはないこと。
- (9) 試験への参加の継続について、被験者の医師に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに被験者に伝えること。
- (10) 試験への参加を中止する場合の条件または理由
- (11) 本臨床試験の試験期間中に試験事務局または非営利の第三者機関である信頼性調査機関および実施医療機関の審査委員会による原資料の調査が行われること。さらに本試験薬について適応症追加申請を行う際にはその薬剤を製造する製薬会社の開発担当者による原資料の閲覧、および規制当局による査察、調査が行われる可能性があること。そのいずれの場合もプライバシーや医療記録は守秘されること。
- (12) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保持されること。
- (13) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- (14) 試験担当医師の氏名、職名、連絡先

7. 試験計画

- (1) 試験担当医師は登録用紙を用いて適格条件、除外条件を確認した上で、患者本人から文書で同意を得る。

- (2) 試験担当医師は登録用紙を FAX で試験事務局に送信する。
- (3) 試験事務局は送付された登録用紙に記入漏れがないかを確認し、適格条件、除外条件に問題がないことを確認する。確認後、適否の判定を 48 時間以内に試験担当医師に連絡する。
- (4) 試験事務局は、試験薬投与日をタイコヘルスケアジャパン(株)輸入担当責任者に連絡し、試験薬投与の前日までに試験薬が実施施設に届くように手配する。
- (5) 試験担当医師は配布された塩化インジウム(^{111}In)液をペンテトレオチド含有バイアルに添加し、ゆるやかに混和した後、30 分間放置する。次に、適量の生理食塩水で希釈して取り扱いやすい容量(3ml 以下)とし、調整後 6 時間以内に使用する。
- (6) 試験担当医師は、調整した試験薬を患者の抹消静脈内に静注する。
- (7) 試験担当医師は、4 時間後および 24 時間後にガンマカメラによる患者の頭部スポット像、24 時間後に頭部 SPECT 像を撮影する。
- (8) 試験担当医師は、投与直前、30 分後、1 時間後、翌日までのバイタルサイン(体温、座位血圧、脈拍数、呼吸数)、自覚症状、他覚症状の有無について調査する。投与前からの症状の増悪あるいは新たな症状の出現が認められた場合には、症例報告書の有害事象有無の欄に「有」と記入した後、症状の内容、悪化または出現の時期、程度、持続時間、処置及び転帰について記録する。症状の程度と試験薬との関連については以下の基準に従って判定する。

【有害事象の有無】

- 0.有
- 1.無

【症状の程度】

1. 軽度:投薬などの特別な処置をせず、改善が得られた場合。
2. 中等度:投薬などの処置により改善が得られた場合。
3. 投薬などの処置及び十分な経過観察が不可欠であった場合。

【試験薬との関連性】

0. なし
1. 疑われる
2. あり
3. 不明

- (9) 投与前 3 日以内、投与 24 時間後に以下の項目について検査を実施する。異常変動の有無を判定し、異常変動が認められた場合には原則として正常値あるいは投与前のレベルに回復する、あるいは異常値となった原因が確認されるまで追跡調査を行う。また、試験薬との関連性については以下の 4 段階で判定する。

【検査項目】

血液学的検査:赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、白血球分画
生化学検査:GOT、GPT、ALP、 γ -GTP、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、LDH、総ビリルビン、尿酸、BUN、クレアチニン、電解質(Na、K、Cl、Ca、P)
尿検査:蛋白、糖、ウロビリノーゲン

【試験薬との関連性】

0. なし
1. 疑われる
2. あり
3. 不明

- (10) X線 CT あるいは MRI 上の病巣部位における SPECT (付表 2) での集積の有無を判定する。
試験担当医師は後述する方法に従って効果判定を行った後、CT あるいは MRI の画像の複写と、SPECT の複写を試験事務局に下記の方法で送付する。この際、伝票に試験名、施設名、登録番号を明記する。判定は国立がんセンター中央病院放射線診断部においてセントラルレビューを行う。
- (11) 再発症例については保存されていた組織を用いて、初発例については新たに得られた組織を用いて国立がんセンター中央病院脳神経外科において免疫染色で SS 受容体の発現の有無を評価する。免疫染色の検査担当者には画像判定の結果は報告されない。また、免疫染色の結果は画像判定者には報告されない。同時に病理担当委員により、組織診断についてのセントラルレビューも行う。検体は未染色パラフィン切片 10 枚とし、伝票に試験名、施設名、登録番号を明記して事務局に送付する。

8. 効果判定方法及び基準

- (1) まず、X線 CT あるいは MRI 上の病巣部位を横断図面としてスケッチし、病巣部位を黒ボールペンで中抜き丸印で示す。次に SPECT 像における該当するフレーム No.を明記し、横断図面をスケッチする。
- (2) 別添の資料の方法に従い、ソマトスタチン受容体の有無を免疫染色で判定する。
- (3) 検査結果を以下のように判定する。
真陽性：X線 CT あるいは MRI 上の病巣部位に SPECT 検査で集積が認められ、かつ免疫染色で SS 受容体が陽性と診断された場合。
偽陽性：X線 CT あるいは MRI 上の病巣部位に SPECT 検査で集積が認められ、かつ免疫染色で SS 受容体が陰性と診断された場合。
偽陰性：X線 CT あるいは MRI 上の病巣部位に SPECT 検査で集積が認められず、かつ免疫染色で SS 受容体が陽性と診断された場合。
真陰性：X線 CT あるいは MRI 上の病巣部位に SPECT 検査で集積が認められず、かつ免疫染色で SS 受容体が陰性と診断された場合。

9. 評価項目と統計学的考察

以下の項目を評価する。

(1) 主要評価項目

SPECT の結果と SS 受容体の免疫染色による結果の一致率を評価する。

(2) 副次的評価項目

1. 診断薬の毒性を評価する。
2. 病理組織学的診断と SPECT の陽性率との関連を評価する。
3. 初発例と再発例における一致率の差を評価する。

10. 目標症例数

登録目標症例数は 40 症例とする。免疫染色において SS 受容体が陽性と判明した患者における MP-1727 を用いた SPECT での陽性率を 80%と想定し、陽性率が 80%であった場合に 95%信頼区間が 20%以下になるために必要な症例数は、 $n=4Z_c P(1-P)/W^2$ より、SS 受容体陽性患者として 16 例必要である。実際には登録後の不適格症例や、登録された患者のうち免疫染色において SS 受容体が陰性となる症例の出現を 60%予測し、40 例を登録する。

11. 本試験の安全性を確保するための事項

(1) 重篤な有害事象ならびに重要な副作用発現時の対応

試験担当医師は、有害事象を認めた場合、患者のリスクを最低限にするよう、速やかに適切な診断と処置を行う。試験担当医師が、下記に該当する重篤な有害事象ならびに重要（未知中等度以上）な副作用（薬剤との因果関係が否定できない有害事象）を知った場合速やかに試験事務局に FAX 等で緊急報告する（72 時間以内）。続いて試験事務局は、試験責任医師ならびに当該医薬品製造メーカーに FAX 等で緊急報告する。更に試験責任医師は重篤有害事象または重要副作用報告書を作成し、医療機関の長及びデータセンターに提出する（7 日以内）。試験事務局は緊急報告と同様に試験責任医師ならびに当該医薬品製造メーカーに提出する。この場合、試験担当医師は試験継続等について試験審査委員会の意見に基づき、当該医療機関の長の指示を受ける。また、発現した有害事象については、可能な限り追跡調査を行う。なお、当該医薬品製造メーカーに対して、緊急報告を受けた当該有害事象または重要副作用について別途調査を行った場合には、その調査内容をデータセンターに報告するよう要請する。試験責任医師ならびに効果安全性評価委員会は当該有害事象に関する対策を協議し、試験責任医師は必要な措置を講ずる。

そのほか「医薬品等安全性情報報告」および「副作用自発報告」に該当するものは、当該施設の規定に従い報告を行う。

【重篤な有害事象】

1. 死亡にいたるもの（ただし、検査後 100 日以降で、本治療法との因果関係が明確に否定できる腫瘍の進展による死亡の場合は、緊急報告のみとする）
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院または入院加療期間の延長が必要なもの
4. 永続的または重大な障害／機能不全に陥るもの
5. 先天異常を来すもの
6. その他の重大な医学的事象（永続的な障害、機能不全に至らないような処置が必要な場合）

【重要な副作用】

下記分類による、Grade 2 以上の副作用。ただし、本治療法が効果を発現するために予測される血液毒性などの既知の副作用は除く。

Grade は、NCI CTC version2.0 (JCOG 日本語版) に基づき判定する。

NCI CTC version2.0 (JCOG 日本語版) に記載のない項目については、Grade 1：軽症／軽度の毒性、Grade 2：中等度／中等度の毒性、Grade 3：重症／重度の毒性、Grade 4：生命を脅かす、または活動不能にいたる毒性、に分類する。

(2) 新たな情報の提供

本研究に用いる全ての薬剤の安全性等に関する新たな情報を得た場合、試験責任医師は試験事務局を介して、必要に応じて他の医療機関の試験担当医師に文書にて報告する。必要な場合には、試験責任医師から試験実施医療機関の長にも文書にて報告する。

(3) ヘルシンキ宣言および実施計画書の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言の精神、ならびに当該実施計画書を遵守して実施する。試験成績の信頼性については GCP を十分に配慮する。

(4) 試験審査委員会

本研究を実施するにあたり各実施医療機関にて開催される試験審査委員会において、本研究の妥当性を検討する。本実施計画書は各実施医療機関の試験担当医師より医療機関の長を通じて、試験審査委員会へ提出され承認を得なければならない。

(5) 健康被害に関する補償

通常、健康被害に対する治療費等の補償金はなく、通常の保険診療として治療される。

12. 記録等の保管

患者の同意に関する記録、症例記録作成のための基礎データ（検査データ等）、試験審査委員会の記録、試験薬の交付記録等、医療機関において作成された記録文書については、当該医療機関の長が定めた保管責任者が適切に保管する。

試験実施計画書、試験総括報告書等については試験責任医師が、適切に保管する。症例記録の原本は試験実施期間中はデータセンターで保管する。保管期間は、試験の中止若しくは終了の後3年を経過した日まで適切に保存しなければならない。

13. データの品質保証

(1) 原資料の特定

原資料とは、症例報告書を作成する際に利用した資料ならびに試験審査委員会の審査資料等を意味するが、本試験においては以下の文書、データ及び記録と定義する。

A. 文書：同意書、試験審査委員会関連の資料

B. 原データ及び記録

- 1) 診療記録（試験に参加した患者に関する医療機関にて管理されている診療録に記載されている情報）、看護記録、診療録に添付された臨床検査データ、試験薬管理表、処方・点滴・輸