

有効性評価（事務局記載）

	本剤による画像検査	ソマトスタチン 組 織 検 査	有 効 性
X線CT、MRI画像所見 から脳腫瘍の疑いのある 初発症例	集積が認められるもの (+)	(+) : 陽性	(+) : 真陽性
		(-) : 陰性	(-) : 偽陽性
	集積が認められないもの (-)	(+) : 陽性	(-) : 偽陰性
		(-) : 陰性	(+) : 真陰性
組織検査で確定されている 脳腫瘍再発症例	集積が認められるもの (+)	(+) : 陽性	(+) : 真陽性
		(-) : 陰性	(-) : 偽陽性
	集積が認められないもの (-)	(+) : 陽性	(-) : 偽陰性
		(-) : 陰性	(+) : 真陰性

中央判定による記載

病 理 診 断 名	
-----------	--

S P E C T 集 積	
---------------	--

脳腫瘍研究グループ

厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(平成 14 年)
「悪性脳腫瘍の標準的治療の確立に関する研究」班
厚生労働省がん研究助成金指定研究 14 指-4
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班

JCOG0305

**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**

略称: 脳 ACNU+PCZ PhaseII/III

JCOG 脳腫瘍研究グループ代表者

野村 和弘

国立がんセンター中央病院 院長

研究代表者/研究事務局

渋井 壮一郎

国立がんセンター中央病院 脳神経外科医長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

Tel: 03-3542-2511

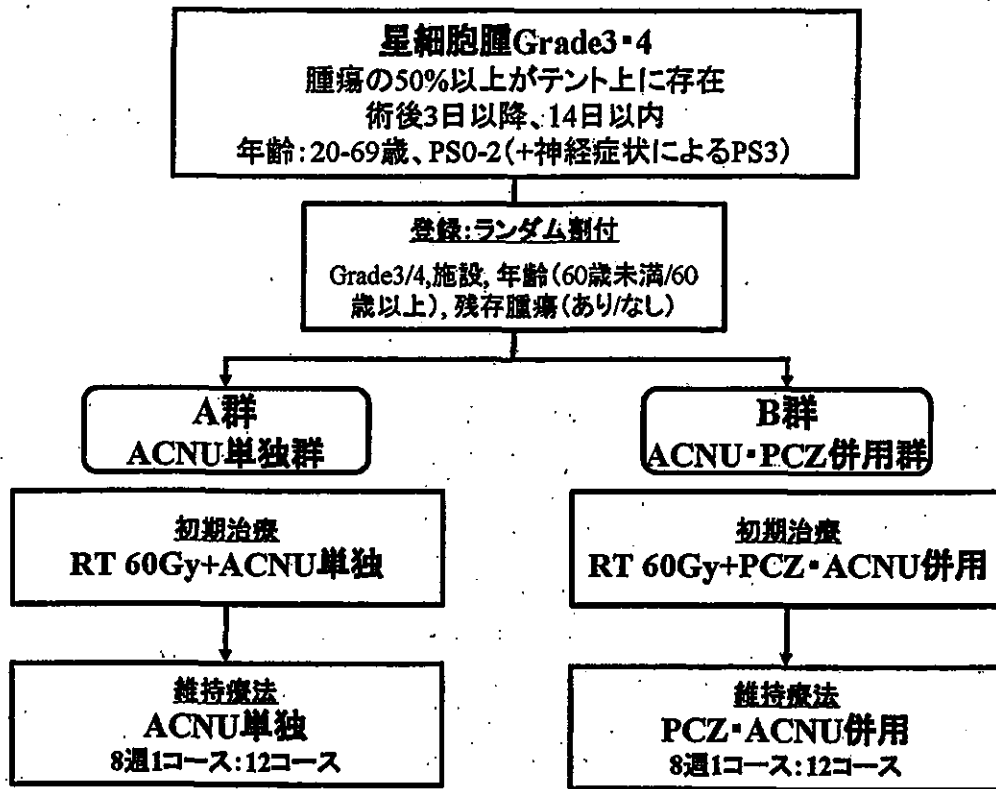
FAX: 03-3542-3815

E-mail: sshibui@ncc.go.jp

2003 年 6 月 14 日	JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認
2003 年 12 月 19 日	一次審査提出
2004 年 2 月 13 日	二次審査提出
2004 年 3 月 19 日	プロトコール承認
2004 年 3 月 24 日	登録開始
2005 年 3 月 17 日	第一回改訂承認
	2005 年 4 月 1 日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

星細胞腫 Grade 3・4 に対する nimustine hydrochloride (ACNU)と procarbazine(PCZ)を併用した放射線化学療法の有効性と安全性を、国内での標準療法である ACNU 単独での放射線化学療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験にて検証する。

・primary endpoint は第Ⅱ相部分:6ヶ月生存割合、第Ⅲ相部分:全生存期間

・secondary endpoints は第Ⅲ相部分:無増悪生存期間、奏効割合、

第Ⅱ・Ⅲ相部分共通:完全奏効割合、有害事象とする。

0.3. 対象

- 1) 手術摘出標本または生検の永久標本にて、組織学的に退形成性星細胞腫(星細胞腫 Grade3)、膠芽腫(星細胞腫 Grade4)のいずれかが証明されている。
- 2) 術前 MRI にて、腫瘍体積の 50%以上がテント上に存在すると考えられる。
- 3) 術前 MRI にて、視神経、嗅神経、下垂体のいずれにも腫瘍を認めない。
- 4) 術前 MRI にて多発病変、播種のいずれも認めない。
- 5) 60Gy まで照射される計画照射体積が脳の 1/3 未満であると考えられる。
- 6) 術後 3 日以降、14 日以内である。
- 7) 20 歳以上、69 歳以下である。
- 8) PS(ECOG)が 0、1、2 もしくは腫瘍による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。
- 9) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線療法、いずれの既往もない。
- 10) 適切な臓器機能を有する。
- 11) 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、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行っても良い。

0.4. 治療

A群:ACNU単独群

初期治療: ACNU 80mg/m²: day1, day36
 RT 60Gy/30fr: day1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33, 36-40

維持療法: ACNU 80mg/m²: day1 8週を1コースとして12コース

B群:ACNU・PCZ併用群

初期治療: ACNU 80mg/m²: day8, day43
 PCZ 80mg/m²: day1-10 day36-45
 RT 60Gy/30fr: day1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33, 36-40

維持療法: ACNU 80mg/m²: day8
 PCZ 80mg/m²: day1-10 8週を1コースとして12コース

0.5. 予定登録数と研究期間

第Ⅱ相部分

予定登録数: B群にて56例(A・B群併せて約112例)、登録期間: 2年、追跡期間: B群にて56例登録後の次のモニタリングまで(半年~1年)

第Ⅲ相部分

予定登録数: 310例、登録期間: 5年(第Ⅱ相部分も含む)。追跡期間: 登録終了後2年。総研究期間: 7年

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準等、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.5)
 登録手順、記録用紙(CRF)記入等: JCOGデータセンター(16.11)
 有害事象報告: JCOG効果・安全性評価委員会事務局(16.10)

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	3
0.5. 予定登録数と研究期間	3
0.6. 問い合わせ先	3
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象	8
2.2. 対象に対する標準治療	10
2.3. 治療計画設定の根拠	11
2.4. 試験デザイン	14
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約	17
2.6. 本試験の意義	18
2.7. 附随研究	18
3. 本試験で用いる規準・定義	19
3.1. WHO 分類(組織分類)	19
3.2. 脳の解剖	20
3.3. 大脳膠腫症: GLIOMATOSIS CEREBRI	20
3.4. 播種	20
4. 患者選択規準	21
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	21
4.2. 除外規準	21
5. 登録・割付	22
5.1. 登録の手順	22
5.2. ランダム割付と割付調整因子	22
6. 治療計画と治療変更規準	23
6.1. プロトコール治療	23
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	28
6.3. 治療変更規準	29
6.4. 併用療法・支持療法	33
6.5. 後治療	34
7. 薬剤情報と予期される有害反応	35
7.1. 薬剤情報	35
7.2. 予期される有害反応	38
7.3. 有害事象/有害反応の評価	39
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	40
8.1. 登録前評価項目	40
8.2. 治療期間中の検査と評価	40
8.3. 治療終了後の検査と評価項目	41

8.4.	スタディカレンダー	42
9.	データ収集	43
9.1.	記録用紙の種類と提出期限	43
9.2.	記録用紙の送付方法	43
9.3.	記録用紙の修正	43
9.4.	放射線治療品質管理・保証に関するもの	43
10.	有害事象の報告	45
10.1.	報告義務のある有害事象	45
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	46
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	46
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	47
11.	効果判定とエンドポイントの定義	48
11.1.	効果判定	48
11.2.	解析対象集団の定義	50
11.3.	エンドポイントの定義	50
12.	統計的事項	52
12.1.	主たる解析と判断規準	52
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	53
12.3.	第Ⅲ相部分の中間解析と試験の早期中止	54
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	55
12.5.	第Ⅲ相部分の最終解析	55
13.	倫理的事項	56
13.1.	患者の保護	56
13.2.	インフォームドコンセント	56
13.3.	プライバシーの保護と患者識別	57
13.4.	プロトコルの遵守	57
13.5.	施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	57
13.6.	プロトコルの内容変更について	57
14.	モニタリングと監査	59
14.1.	定期モニタリング	59
14.2.	施設訪問監査	60
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	60
15.	特記事項	62
15.1.	腫瘍縮小効果の中央判定	62
15.2.	病理診断の中央判定(病理中央診断)	62
15.3.	プロカルバジンの適応外使用について	62
15.4.	附随研究	64
16.	研究組織	65
16.1.	JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	65
16.2.	指定研究以外の研究班	65
16.3.	JCOG 代表者	65
16.4.	研究グループとグループ代表者	65
16.5.	研究代表者/研究事務局	65

16.6.	放射線治療研究事務局	66
16.7.	病理中央診断委員会	66
16.8.	参加施設	67
16.9.	JCOG 臨床試験審査委員会	68
16.10.	JCOG 効果・安全性評価委員会	68
16.11.	データセンター	69
16.12.	特定非営利活動法人 放射線治療支援センター	69
16.13.	プロトコール作成	70
17.	研究結果の発表	71
18.	参考文献	72
19.	付表 APPENDIX	73

【二次審査提出時の添付資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 薬剤交付書、受領書、薬剤返却書、回収受領書、薬剤管理表

【二次審査承認後、施設への配布時に添付する資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ ヘルシンキ宣言(日本医師会和訳)
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準(NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版改訂第 2 版)

1. 目的

星細胞腫 Grade 3・4 に対する nimustine hydrochloride (ACNU)と procarbazine(PCZ)を併用した放射線化学療法の有効性と安全性を、国内での標準療法である ACNU 単独での放射線化学療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験にて検証する。

•primary endpoint は第Ⅱ相部分:6ヶ月生存割合、第Ⅲ相部分:全生存期間

•secondary endpoints は第Ⅲ相部分:無増悪生存期間、奏効割合、

第Ⅱ・Ⅲ相部分共通:完全奏効割合、有害事象とする。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

脳腫瘍は、頭蓋内の組織から発生する原発性脳腫瘍と他臓器癌からの転移性脳腫瘍に分けられる。原発性脳腫瘍は10万人に年間11~12人発生するといわれており、国内全体では年間13,000~14,000人程度となる¹⁾。脳腫瘍全国統計によれば、原発性脳腫瘍の組織分類別の発生頻度は神経膠腫28%、髄膜腫26%、下垂体腺腫17%、神経鞘腫11%である。神経膠腫は神経細胞の支持組織であるグリア細胞から発生する原発性脳腫瘍であり、神経膠腫の代表である星細胞腫は神経膠腫の約80%を占める。

原発性脳腫瘍は、組織分類別にその病理組織学的な悪性度と予後の組合せによって良い方から悪い方へGrade1~Grade4に細分類される。その為、星細胞腫もその悪性度に応じてGrade1~Grade4(3.1.WHO分類:表3.1.b参照)に細分類される。Grade1および2は分化型星細胞腫と呼ばれ予後が良好である²⁾のに対して、本試験の対象となるGrade3および4は悪性神経膠腫とも呼ばれ予後が不良である。

星細胞腫Grade1の代表は小児に発生する毛様細胞性星細胞腫であり、限局性に発育するため、手術で全摘出すれば治癒が期待できる。しかしながら、視神経・視床下部・脳幹などに発生した場合は摘出が困難であるため放射線治療が行われることがあり、また乳幼児では放射線照射を行うことにより遅発性脳障害の危険性が大きい。また、プラチナ系化学療法剤による治療が行われることが多い^{3,4)}。星細胞腫Grade2は脳内に浸潤性に発育するため全摘は容易でないが、手術のみにより長期生存が得られることもある。術後の残存腫瘍に対する放射線治療の効果についてはまだはっきりとした結論が出ていない。星細胞腫Grade1・2を合わせた5年生存割合は70%程度である^{5,6)}。

星細胞腫Grade3は退形成性星細胞腫に相当し、神経膠腫の18%を占め5年生存割合は約23%である。Grade4のうち、稀な組織型である巨細胞膠芽腫と膠肉腫を除く膠芽腫は、神経膠腫の32%を占め5年生存割合は6%である。神経膠腫は脳実質内に発生し浸潤性に発育するが、その中でも星細胞腫Grade3、Grade4は特にその傾向が強く、境界が不鮮明で増殖速度も速く、各種治療を行っても大半が再発する。そのため、星細胞腫Grade3・4は共に、現在なお治療が困難な疾患である。

また、病理診断に関する中央判定を行った場合、星細胞腫Grade3においては10~30%程度で星細胞腫Grade3に比べて化学療法に対する感受性が高い退形成性乏突起膠腫(乏突起膠細胞系腫瘍のGrade3)と診断される可能性がある。星細胞腫Grade4での病理診断の変更は非常に稀である。そのため、退形成性乏突起膠腫が多く混入する事によって本試験での治療の有効性が誤って高く評価される可能性がある。

全登録例で星細胞腫Grade3の割合は40%程度と予測されるため、本試験の登録例全体では最大10%程度の中央病理診断による不適格が発生することが予測される。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

原発性脳腫瘍は通常、頭蓋内に限局し他臓器転移を起こすことは稀なことから、治療法としては手術による腫瘍の切除が第1選択となる。しかし、「2.1.1.対象疾患」で述べたように星細胞腫Grade3・4は浸潤性に発育する傾向が強く、腫瘍と正常脳組織との境界も不明瞭であるため、手術によって完全に切除するためには腫瘍を含めた広範な脳組織の切除が必要となる。しかし、広範な脳組織の切除は重篤な脳の機能障害を来すため腫瘍の完全切除はほとんどの場合不可能である。また、最近、転移性脳腫瘍などでは手術に代わりうる局所治療として普及しつつある定位放射線(ガンマナイフやX線による定位放射線)も同様の理由によって照射範囲の設定が難しく、かつ照射範囲が広範囲になると放射線照射による脳障害を来しやすくなるために適応となる症例は極めて少ない。

手術による完全切除が困難であるため、術後に補助療法として通常の局所照射(画像上の腫瘍部位+1~2cmのマージンの部位を照射範囲とする。)をもちいた化学放射線療法が行われるが、現在JCOG脳腫瘍研究グループで標準的に行われている術後化学放射線療法(局所照射60GyにACNUを同時併用、その後ACNUの維持療法を追加)を行っても、術後3年生存割合はGrade3・4でそれぞれ59%、16%と予後不良である。

このように、星細胞腫Grade3・4は手術や定位放射線などの局所治療単独では治癒することは難しく、

放射線治療に関しても現在行われている。60Gy 以上への線量増加は難しい。(「2.2.対象に対する標準治療」参照)そのため、治療成績の向上を目的として併用・維持化学療法の開発が必要となるために本試験の対象とした。

また、星細胞腫 Grade4 は、膠芽腫、巨細胞膠芽腫、膠肉腫の3つに分類されるが、巨細胞膠芽腫と膠肉腫に関しては予後が大きく異なる為に本試験の対象とはしなかった。

以下、本プロトコールでは膠芽腫をすべて星細胞腫 Grade4 として記載する。

その他の疾患の状態に関連して対象を規定する主な因子は以下の通り。

腫瘍の発生母地

本試験では発生母地がテント上(「3.2. 2)テント上(腔)とテント下(腔)」参照)と考えられる腫瘍のみを対象とした。これは、テント上に比べてテント下に発生した腫瘍は、生命維持に関わる脳幹に近いこと、手術が難しく手術適応にならないことが多く非常に予後が不良であるためである。術前評価にて腫瘍の 50% 以上がテント下に存在する場合はテント下発生の可能性が高いため、手術を前提とした本試験の対象とはしなかった。

また、発生母地がテント上であっても、視神経・嗅神経(脳神経 I・II)および下垂体の腫瘍は予後・治療法が大きく異なるために本試験の対象とはしなかった。

大脳膠腫症(Gliomatosis cerebri)・播種例

大脳膠腫症は、腫瘍細胞が明瞭な腫瘍を形成することなく脳内にきわめて広範に浸潤した状態であり、星細胞腫 Grade3・4 よりも星細胞腫 Grade2 において多く認められる。大脳膠腫症が認められる場合、予後が非常に悪く、また放射線治療が難しいため本試験の対象とはしなかった。大脳膠腫症は MRI 上では脳内の多発病変として認められる場合が多いため、多発病変を本試験の対象から除いた。

また、播種例(腫瘍が髄液を介して脳表面に広く転移した状態)も予後が非常に悪く、放射線治療が難しいために同様に本試験の対象とはしなかった。

PS(Performance Status)

脳腫瘍ではその部位によっては、全身状態が良くても神経症状により PS3 となってしまう場合がある。そのため、下肢の麻痺などの神経症状によって PS3 と判断される場合でも、神経症状が除かれれば PS2 に相当すると判断される場合は対象とする。

2.1.3. 腫瘍関連合併症

原発性脳腫瘍は他臓器転移を起こすことが極めて稀であることから、頭蓋内に腫瘍が存在することに起因する症状が腫瘍関連合併症の主体となる。腫瘍関連合併症は、大きく頭蓋内圧亢進によるものと局所症状(巣症状)に分けられる。

頭蓋内圧亢進は、腫瘍自体の容積増加や周囲の脳浮腫の増大や、腫瘍による脳脊髄液の流出経路の圧迫などに起因する水頭症などによって引き起こされる。頭蓋内圧亢進による症状は、頭痛、悪心・嘔吐、意識低下・昏睡などがあり、頭蓋内圧亢進が高度もしくは急激に起こった場合には脳ヘルニアを起こし死亡の原因となる。

局所症状(巣症状)は、腫瘍による圧迫や浸潤によって脳の機能が障害される事によって生じる神経症状である。そのため、どのような症状が生じるかは腫瘍の存在・浸潤部位によって多彩であり、運動麻痺、感覚障害、視野障害、失語、痙攣発作、記憶力障害あるいはホルモン分泌障害などが挙げられる。例えば、大脳の前頭葉と頭頂葉の境界をなしている中心溝のすぐ前には運動野があり、その部位に腫瘍が存在した場合には反対側(腫瘍が右の脳にあれば体の左側)の運動麻痺が出現する。

その他に、抗痙攣剤の投与に伴う薬疹・肝機能障害、頭蓋内圧亢進時に脳浮腫の改善目的で用いられるステロイド投与による消化管出血・糖尿病などの合併症にも注意を要する。

2.1.4. 再発/増悪形式

星細胞腫 Grade3・4 の再発形式には、摘出部位での局所再発、脳脊髄液を介した播種、神経線維に沿

った微小な浸潤によって生じる原発巣から離れた脳実質内での再発があり、それぞれ約 90%、約 10-25%、約 10-25%に認められる。その中でも局所再発が最も早期に出現する。特に星細胞腫 Grade 4 では再発までの期間が約 4~5ヶ月と短い傾向がある。

それぞれの再発形式についての詳細は以下の通りである。

局所再発:

星細胞腫 Grade3・4 は浸潤性発育をするため手術によって完全に摘出することは困難であり、摘出した断端にはほとんどの場合腫瘍が残存している。そのため、その部分を含め放射線照射を行ったとしても摘出腔周囲から局所再発を来すことが多い。しかも、再発の際には摘出腔を埋める形ではなく、さらに深部へと進展する傾向を持っている。

脳脊髄液を介した播種:

腫瘍細胞が脳表面や脳室の内腔などの脳脊髄液と接する部分にあると髄腔内播種を来す。この場合、くも膜下腔に沿って脳表あるいは脊髄表面のいかなる部位にも新病巣を作り得る。

微小浸潤による再発:

脳実質内で原発部とは異なる部位に腫瘍が出現する場合もある。画像診断上、一見連続性が認められないこともあるが、顕微鏡レベルでは神経線維に沿った腫瘍の進展が認められ、多中心的に腫瘍が発生したのではなく、浸潤によるものと考えられている。

2.1.5. 予後因子/予測因子

星細胞腫 Grade3・4 の予後を左右する因子として、組織型、年齢、手術摘出度、術前の performance status(PS) などが挙げられている²⁾。

脳腫瘍全国統計によれば、星細胞腫 Grade 3 の 5 年生存割合は 23%、Grade 4 は 6%程度である。一般に、星細胞腫 Grade 4 は Grade 3 に比べ浸潤性発育をする傾向が強く、手術のみでは腫瘍細胞が残存する可能性が高いばかりでなく、残存した腫瘍の再増大も早い。したがって、Grade 3 と Grade 4 では明らかに予後に差があると言える。

年齢による予後の違いも指摘されている。一般に高齢者では身体的な予備能力が低く、若年者と同程度の神経症状でも PS は悪くなりそれに伴う合併症も多い。また、15 歳以上 70 歳未満の神経膠腫患者の 34%が Grade 4 の星細胞腫であるのに対し、70 歳以上のそれは 58%が Grade 4 であるということも年齢による治療成績の較差に影響しているものと考えられる。

元来、手術的に全摘することが困難な疾患であるが、可及的最大の摘出は予後の改善につながっている。頭蓋内に大きな腫瘍が存在していれば、それによる各種神経症状や意識障害を来し、長期生存が期待できない。また、術後の放射線治療や化学療法においても治療開始時の腫瘍細胞数が少なければ、治療によって残存する細胞の絶対数も少ないことになり、より長い生存を期待できることになる。

2.2. 対象に対する標準治療

星細胞腫 Grade3・4 の確定診断は組織学的診断によるため、画像診断にて星細胞腫 Grade3・4 が疑われた場合、手術による摘出術か生検が最初に行われる。組織学的診断は穿頭による生検でも可能ではあるが、可及的最大の腫瘍を切除することによって予後が改善する²⁾ことが知られているために、切除可能な場合には開頭による外科的切除が選択される。しかし、手術で腫瘍を全摘することは困難であり、また画像上全摘出来たとしてもほとんどの場合には腫瘍細胞が残存していることが知られているために、ほぼ全例に対して術後補助療法が行われる事になる。

術後補助療法は、放射線療法と化学療法を用いた集学的治療として米国を中心として開発が行われ、現在は nitrosourea 系のアルキル化剤である BCNU (Carmustine) と局所照射 60Gy を用いた放射線化学療法が米国では標準治療として行われている。以下に米国での標準治療に関するこれまでのエビデンスを示すが、米国においても十分なサンプルサイズを持つランダム化比較試験の結果によってではなく、小規模な比較試験の結果などを持って標準治療が決定されているのが現状である。

Anderson²⁾らは、星細胞腫 Grade4 108 例に対して術後の放射線の有り無しの比較試験を行い、手術単独では、1 年生存割合が 0%であったものが、45Gy の照射で 19%に上昇したと報告した。さらに、Walker

らは⁸⁾星細胞腫 Grade3・4 467 例に対する術後補助療法として、「BCNU+全脳照射 60Gy」、「MeCCNU(semustine:経口の nitrosourea 系薬剤)+全脳照射 60Gy」、「放射線治療(全脳照射 60Gy)単独」、「CCNU 単独」の4群での比較試験を行い、化学療法単独に対して他の放射線照射を含む3レジメンが生存にて有意に優っていることを報告した。

また、有意差が認められなかったが「BCNU+全脳照射 60Gy」群が生存で最も優っていたために、その結果を持ってBCNU+同時併用放射線が米国での標準化学療法レジメンとされた。

また、放射線の総線量に関しては、Walkerらの比較試験での60Gyの放射線治療単独群においての生存期間中央値が、前述のAndersonらの45Gy照射群での28週に対し42週にまで延長したと報告されている^{7,9)}ため、60Gyが術後放射線照射の標準線量と考えられている。

Walkerらの試験においては全脳照射が行われているが、現在は全脳照射ではなく局所照射が行われている。この理由は以下の2点である。1)Hochbergら³⁰⁾は星細胞腫 Grade4での再発は原発巣から2cm以内の局所再発が90%を占めると報告しており、実地臨床においても星細胞腫 Grade3・4では局所再発がほとんどであることから全脳照射を行う意味が少ないと考えられること、2)全脳照射を行うことによって放射線壊死(「2.3.3.放射線治療」参照)の可能性が高くなること。ただし、局所照射と全脳照射の比較試験は行われていない。

一方、我が国では米国で標準とされるBCNUは認可されておらず、我が国で開発されたBCNUと同じnitrosourea系薬剤であるACNU(nimustine-hydrochloride)が化学式もBCNUとほぼ同様の構造であり効果についてもほぼ同様であると予想されているためにBCNUの代わりに用いられている。国内においては、局所放射線照射 60Gy+ACNU 同時併用療法+ACNUによる維持化学療法が現段階でのいわゆる“community standard”としての標準治療となっている。その経緯について以下に述べる。

高倉らは¹³⁾星細胞腫 Grade3・4に対し、術後局所照射 50~60Gyに、ACNU 100mg/m²の1-2回の同時併用の有り無しの比較試験を行った。その結果、奏効割合(CT上の計測にて腫瘍が50%以上縮小した割合)が、前者では13.5%であったのに対し後者は47.5%と有意に向上したが、生存に関しては各群40程度の症例の集積ということもあり、ACNU併用群における星細胞腫 Grade 3・4の3年生存割合は59.0%、16.3%と、放射線単独群の3年生存割合48.9%、0%と比べ有意とはならなかった。しかし、ACNU併用群が点推定値では生存で上回っていることと、同様の薬剤であるBCNUが米国での標準となっていることから、現在のJCOG脳腫瘍研究グループの参加施設に於いては、局所照射 60Gy+ACNU 同時併用療法がその時点での標準治療とされた。

それを元に、野村らは¹⁴⁾局所照射+ACNU 同時併用に2年間のACNUの維持化学療法の有り無しの比較試験を行った。高倉らの試験において血液毒性が強く出現したために、この試験においては、ACNUを80mg/m²に減量して行われた。その結果、登録症例数は77例と少数での結果であるが、維持化学療法群にて再発までの期間が6.1ヶ月から9.2ヶ月へと延長し、統計学的に有意であったと報告された。

この試験の結果は少数例での結果であり、「局所照射+ACNU 同時併用+ACNU 維持化学療法」を標準治療とするに十分なエビデンスとは言えない。しかし、現時点では他に有望なレジメンも存在しないため、JCOG脳腫瘍研究グループにおいては、この試験のレジメン「局所照射 60Gy+ACNU 80mg/m²/4週×2コース同時併用」+「維持化学療法(ACNU80mg/m²/8週×2年間(12コース))」を術後補助療法の標準治療としている。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

星細胞腫 Grade3・4は化学療法の効果があまり期待できない疾患とされてきた。その理由のひとつが血液脳関門(blood-brain barrier, BBB)の存在である。血液脳関門は、血液内の物質が自由に脳内へ移行するのを防御する機構で、分子量が小さく脂溶性の薬剤が血液脳関門を通過しやすい。これらの条件を満たし血液脳関門を追加しやすい薬剤がnitrosourea系抗癌剤のBCNUやCCNUであるために欧米で広く用いられて来た。国内では、BCNUは未承認であり「2.2.対象に対する標準治療」に述べたようにBCNUと同様な薬剤としてACNUが開発され使用されている。

しかし、ACNUを含むnitrosourea系薬剤では、腫瘍細胞による耐性の問題が指摘されている。その耐性機構の主要な原因と考えられるのが、神経膠腫の70-80%に発現していると言われているO⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT)である。¹⁶⁾Nitrosourea系薬剤は、DNAを構成する

guanine をアルキル化し、2 本鎖間に架橋を形成することにより、その複製・修復を阻止し、細胞障害を来す。これに対し MGMT は、ACNU により guanine と結合したメチル基を除去し、それ自体が失活してしまう事によって ACNU による治療を妨げると言われている¹⁷⁾。

ACNU の主な薬物有害反応としては、白血球減少(32%)、血小板減少(30%)、嘔吐(13%)、食欲不振(12%)、悪心(9%)、嘔気(8%)などがあるが、重大な薬物有害反応としては、骨髄抑制(1.12%)、汎血球減少(0.56%)、間質性肺炎・肺線維症(いずれも頻度不明)が報告されている。

経口抗癌剤の procarbazine:PCZ(Natulan)はアルキル化剤の一種で、DNA を methyl 化することで単剤でも星細胞腫 Grade3・4 に対して治療効果がある化学療法剤であり、悪性リンパ腫に対する治療薬として認可されている。procarbazine はその作用機序から nitrosourea 系薬剤同様に O⁶-methylguanine を形成するため、この薬剤を連日投与することにより、ACNU に対する耐性の原因となる MGMT が徐々に低下することが知られている。MGMT は損傷を受けた DNA の修復に関与する酵素であり、体内に広く存在し、特に腫瘍細胞に多く発現するとされている。

ラットを用いた実験では、2.5mg/kg という常用量で腫瘍細胞内での MGMT の低下が認められ、10 日間連続投与では 10 日目に最低レベルを示している。また、腫瘍細胞内でのデータではないが、悪性リンパ腫患者に procarbazine 150mg を 10 日間投与した際の患者リンパ球において O⁶-methylguanine の増量と MGMT の低下が認められている^{21,22)}。これらの結果より、ACNU 投与前に procarbazine を前処置として用いることにより、MGMT が消費され ACNU の効果がさらに高まることが期待される。

主な薬物有害反応としては、食欲不振(39%)、白血球減少(34%)、嘔気(31%)などがあるが、重大な薬物有害反応として痙攣発作・間質性肺炎(いずれも 0.1~5%未満)が報告されている。ホジキンリンパ腫に対しては、C-MOPP/ABVD 交代療法 of C-MOPP 療法³³⁾などで、cyclophosphamide(GPA)、vincristine(VCR)、prednisolone(PSL)などと共に 100mg/m² を 14 日間連続投与が行われているが、今回の治療計画は 80mg/m²(2~3 カプセル)を 10 日間投与し、初回は 5 週おきに、その後は 8 週間おきに投与するもので、悪性リンパ腫に用いる場合より使用量・併用薬共に少なくなっている。しかしながら、ACNU との併用であり、骨髄抑制、呼吸器合併症については十分な管理が必要であると考えられる。

また、ホジキンリンパ腫にて PCZ を含むアルキル化剤の投与を受けた患者において、アルキル化剤の投与を受けなかった患者に比べて肺がんの発生率がアルキル化剤の投与後 1~4 年で 4.2 倍になるとの報告がある³⁴⁾。星細胞腫 Grade3・4 の患者における肺がんの発症率がどの程度かについては不明であるが、我が国における肺がんの年齢調整罹患率は人口 10 万人に対して 84 人/年と同等であると仮定すると肺がんの発症率は約 0.34%/年となる。本試験において PCZ の投与を受ける B 群 155 例が全例 4 年間生存したとして、約 2.2 名に PCZ による肺がんが発生する可能性がある。

procarbazine は脳腫瘍に対し保険適応が認められておらず適応外使用となる。そのため本研究では Procarbazine を研究費で購入する。

2.3.2. 外科切除術

「2.2.対象に対する標準治療」で述べた様に、星細胞腫 Grade3・4 に対しては、診断的治療としての手術が標準治療として行われる。本試験でも、登録前に全例に対して手術による腫瘍摘出術がまず試みられる事となる。

手術の第 1 の目的は組織診断の確定であり、定位脳手術(CT や MRI で腫瘍の座標を計算し、専用のフレームを頭部に固定して頭蓋骨にあけた小孔より行う)による針生検か、開頭による腫瘍摘出術のどちらかが選択される事になる。

しかし、腫瘍は可及的最大限度に摘出したものほど予後が良いため、可能な限り開頭による腫瘍摘出術を行うことが望ましい。腫瘍摘出術を行う際には、星細胞腫 Grade3・4 は浸潤性に増大するため正常脳との境界は不鮮明であり、組織学的レベルでの全摘は困難であるために、MRI 上で Gadolinium-DTPA で増強される範囲、あるいは増強されない場合は T1 強調画像で低信号領域の範囲を摘出する画像的全摘術が行われる。しかし、腫瘍が大脳の運動野や言語野に存在したり、深部に存在したりする場合などは定位脳手術による生検に留めざるを得ない場合が少なくない。

開頭手術による腫瘍摘出術と定位脳手術による生検に伴う合併症として、最も重大なものは出血である。手術中に主幹動脈損傷を来せば、大量の出血によりショック状態となり、さらに止血操作でそれらの動脈の閉塞を来せば脳梗塞の状態となり意識障害、運動麻痺、感覚障害等を来す。術中に気づかない

程度のわずか出血でもそれが続けば、術後に頭蓋内血腫を形成し、頭蓋内圧亢進による意識障害や各種神経症状を来す。しかしながら、これらの重大な手術合併症は1%前後であり、再手術を要しない軽微な出血を含めても2-4%程度と言われている。その他、創部感染、髄膜炎、髄液漏なども手術合併症として挙げられるが、いずれも数%以下である。

本試験の対象においては、原発巣に対して腫瘍摘出術が行われるか定位脳手術による生検が行われるかは、腫瘍の脳内の解剖学的な局在部位によるものであり、腫瘍の生物学的悪性度や腫瘍の伸展などによるものではない。そのため、腫瘍摘出術、生検のいずれの場合にも術後補助化学療法としては、この試験のACNU単独群と同じレジメンが標準治療として行われるため、腫瘍摘出術と定位脳手術による生検を行った場合の両方を本試験の対象とした。

2.3.3. 放射線療法

星細胞腫 Grade3・4 は手術的に全摘が困難な疾患であるために、予後の改善には手術以外の補助療法が必要である。そのため、「2.2.対象に対する標準治療」で述べた様に、術後の局所照射60Gyが標準治療として行われる。それ以上の照射線量についても試みられているが、Changら¹⁰⁾の報告では、総線量の増加に伴い、脳の放射線壊死の発生頻度が高まるが生存割合の向上が見られないとされている。よって現在のところ1日2Gyで総線量60Gy前後の照射が多く施設で行われている。

放射線照射は、通常、X線(Linac)により、画像上腫瘍本体周囲の脳浮腫領域(CTであれば低吸収域、MRIであればT2強調画像の高輝度領域まで)からさらに1~2cm程度外側を含む領域に対しての局所照射が行われており、今回の治療計画においても、T2強調MRI画像での高輝度領域の1.5cm外側までを照射野に含めた。

放射線壊死は照射後数ヶ月から数年で発生し、照射野に含まれた脳組織の一部もしくは全部が壊死・浮腫を起こす。主な症状としては放射線壊死を起こした部位によって起こる様々な神経症状(巣症状)や浮腫によって引き起こされる頭蓋内圧亢進症状がある。放射線壊死の範囲が小さければ経過観察のみにて軽快することもあるが、一般に重症化し致死的となる場合も多い。ただし、画像上では腫瘍の再発と区別することが困難な場合や、再発とみなして壊死部位を切除せざる得ない場合もある。

また、Emaniら²⁵⁾は、照射線量と照射体積が放射線壊死の発生頻度に関連しているとの報告を行っている(表1)。総線量が60Gy照射される体積が大脳の1/3の場合、放射線壊死の可能性は5年で5%であり、照射体積・照射線量が増加すると共に放射線壊死が増加する。そのため、60Gy照射される体積が大脳の1/3を超えない場合のみ本試験の対象とする。

表1.照射線量・照射体積と放射線壊死の頻度との関係

	TD 5/5 の照射体積と照射線量 (照射体積の割合・総線量)	TD 50/5 の照射体積と照射線量 (照射体積の割合・総線量)
大脳	1/3・60Gy	1/3・75Gy
	2/3・50Gy	2/3・65Gy
	3/3・45Gy	3/3・60Gy
脳幹	1/3・60Gy	65Gy
	2/3・53Gy	
	3/3・50Gy	
視神経	50Gy	65Gy
網膜	45Gy	65Gy

TD 5/5:放射線壊死が5年で5%発生

TD 50/5:放射線壊死が5年で50%発生

2.3.4. 本試験の治療レジメン

「2.2.対象に対する標準治療」で述べた様に、星細胞腫 Grade3・4 に対する我が国での標準治療は、局所照射+同時併用ACNU+ACNU維持化学療法である。しかし、その治療成績は、評価可能病変を有する症例の奏効割合で47.5%、星細胞腫 Grade3・4 の3年生存割合がそれぞれ59.0%、16.3%と十分な治療効果が得られているとは言えない状態である¹³⁾。

その主な原因としては腫瘍細胞での MGMT 発現による ACNU を含む nitrosourea 系薬剤に対する耐性が挙げられ、「2.3.1.薬剤」で述べたように ACNU 投与前に procarbazine を前処置として用いることにより、MGMT が消費され ACNU の効果がさらに高まることが期待できる。Brandes らは、星細胞腫 Grade4 に対して、procarbazine 100mg/m²を5日間経口投与し、その第3～5日目に BCNU 80mg/m²を静脈内投与し、さらに第3日に vincristine を投与する3剤併用化学治療を8週ごとに繰り返す第Ⅱ相試験を行った。その結果、星細胞腫 Grade4 58例中6例(10.3%)が CR、11例(19%)が PR、17例(29.3%)が SD、MST が13.8カ月、6カ月生存割合が78.8%、12カ月生存割合が68%と優れた成績を報告している²⁹⁾。治療に伴う Grade 4 の好中球減少は5.2%、血小板減少は12%であった。

これらの結果より、procarbazine が MGMT を枯渇することによって ACNU の効果を増強することを期待して、術後の初期治療として局所照射 60Gy に「Procarbazine80mg/m²/day を前処置として day1～10 に投与、day8 に ACNU80mg/m²投与」を4週1コースとして2コース同時併用し、維持化学療法として同様の「Procarbazine+ACNU 併用療法」を8週1コースとして2年間(12コース)繰り返すレジメンを試験治療として採用した。

しかし、本レジメンに関して、投与量、Procarbazine と ACNU の併用のタイミングなどが妥当であるかについての第Ⅰ相試験、安全性・有効性に関しての第Ⅱ相試験は共に行われておらず、十分なエビデンスが蓄積されているとは言いがたい。本試験で、第Ⅰ相試験、単アームでの第Ⅱ相試験を行うことなく、ランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験とした理由については、「2.4.試験デザイン」で記述する。

また、本試験レジメンの安全性に関しても明確なエビデンスは存在しないが、以下に示す理由により安全に施行可能であると考えられる。

Procarbazine と nitrosourea 系薬剤との併用は、星細胞腫とは異なる退形成性乏突起膠腫に対しては PCV 療法(経口 nitrosourea 系薬剤である CCNU と Procarbazine、植物アルカロイドである vincristine の併用化学療法)として行われており¹⁹⁾。すでに国内では、退形成性乏突起膠腫に対して PCV 変法(CCNU の代わりに ACNU を用いた治療法)が広く行われている。河内ら²⁰⁾の45例での経験によれば、Grade 3 および4の白血球減少がそれぞれ38%、5.9%、また Grade 3、4の血小板減少も8.8%、2.9%であった。この PCV 変法から vincristine を除いた今回のレジメンはより毒性が少ないことが予想され、安全に行えると考えられる。また、また、本レジメンと同様に procarbazine を先行投与で使用した Brandes らの第Ⅱ相試験(procarbazine100mg/m² day1～5、BCNU 80mg/m² day3～5、vincristine day3:8週1コースとして繰り返す)でも、毒性に関しては Grade 4 の好中球減少は5.2%、血小板減少は12%と許容範囲内であった。

2.3.5. 後治療

星細胞腫 Grade3・4 が再発した場合の治療は、初期治療以上に困難である。再発時には腫瘍はさらに深部へ浸潤していることが多く、頭蓋内圧の減少を目的としたごく一部の腫瘍を切除する姑息的手術を除いて、再手術が可能な場合はほとんど無い。また、放射線治療もすでに60Gyの照射がなされている領域への再照射は高率に放射線壊死を来す危険性があり、ごく一部の再発例に極めて狭い照射野で追加する程度である。化学療法については、各施設で pilot study 的にいろいろ薬剤が試されているが際立った効果をもつものがないというのが現状である。

上記の理由により、後治療が予後に与える影響は少ないと判断されるため、本プロトコール終了後の後治療は規定しない。

2.4. 試験デザイン

全生存期間を primary endpoint として、ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を行う。

2.4.1. ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験デザインを採用した理由

本試験の試験治療レジメンである、「局所照射 60Gy+Procarbazine80mg/m²/day+ACNU80mg/m² 同時併用化学療法」+「Procarbazine+ACNU 併用維持療法」に関する第Ⅰ相、第Ⅱ相試験は行われておらず、本来であれば比較試験を行う十分なエビデンスは存在しない。しかし、本試験では以下に示す理由により第Ⅰ相試験、単アームの第Ⅱ相試験を行う事が不適当と判断されたため、ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験として計画した。

1) 投与量、Procarbazine と ACNU の併用タイミングなどの第 I 相試験を行わない理由

以下の理由により、これ以上の投与量、投与タイミングの modification を行うことが困難であると考えられるために、第 I 相試験を行うことが妥当ではないと考えられた。

- Procarbazine の投与量は 80mg/m²/day と設定しているが、これ以上の Dose modification は 1錠が 50mg のカプセルであり、増減量の幅が大きくなりすぎるためほとんど不可能である。また、ACNU の効果を modify する役割を期待されているので、用量を増やす事にそれ程こだわる必要が無いと考えられる。
- ACNU の投与量は 80mg/m² が標準的な用量であり、これ以上の増量を行うのは毒性の面から難しいと考えられる。
- ACNU と procarbazine の投与タイミングに関しては、ラットの試験にて procarbazine 投与 10 日目に MGMT のレベルが最低となるとの結果と、実地臨床での feasibility を考慮して (procarbazine 投与開始 1 週間後の同じ曜日であれば担当医・患者ともに覚えやすいため) ACNU の投与を day8 とした。最適な投与タイミングを第 I 相試験にて検証するためには、患者の腫瘍細胞内の MGMT レベルを測定するために何度も脳腫瘍を採取することが必要であり現実的には不可能である。そのため、投与タイミングに関してこれ以上の modification を行えない。

2) 安全性・有効性に関する単アームの第 II 相試験としない理由

以下の理由により、単アームでの第 II 相試験を行うことが妥当ではないと考えた。

- 現在、我が国の脳神経外科の分野では、明確なエビデンスに基づく標準治療が無い状態で「手術＋術後放射線＋ACNU 同時併用＋ACNU 維持療法」が標準治療として行われている。本試験を単アームの第 II 相試験で行った場合、妥当な surrogate endpoint による比較可能な historical control が無いため、次の第 III 相試験に進む為の判断規準を設定することが難しい。
- 第 II 相試験が終了した時点で、新規薬剤が登場した場合に比較対象となる標準治療が無い状態が続く事になる。そのため、初めから比較試験として行った方が、これまで確かなエビデンスに基づくことなしに行われてきた我が国の脳腫瘍の分野にエビデンスに基づく標準治療を確立することが可能となり、今後行われる新薬などの臨床試験において標準アームを設定する事が出来る。
- 「2.3.4.本試験の治療レジメン」で述べた理由により、本試験の試験治療レジメンは安全に行えると予想されること。第 II/III 相試験とすることによって第 II 相部分で安全性が確かめられる事。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

本試験は、星細胞腫 Grade3・4 を対象として、生存への寄与を検討することを目的としている。腫瘍が登録時には摘出されており残存腫瘍の腫瘍縮小効果の測定が困難と考えられること、および本試験の対象集団の予想される MST が星細胞腫 Grade3 で約 25 ヶ月、Grade4 で約 12 ヶ月と短いことを考慮して、6 ヶ月生存割合を第 II 相部分の primary endpoint、全生存期間を第 III 相部分の primary endpoint とした。

第 II 相段階

- primary endpoint 6 ヶ月生存割合
- secondary endpoint 有害事象

B 群: 試験治療群 (ACNU・PCZ 併用療法) について、短期の生存割合から第 III 相試験に進むことが適当であるか判断する。脳腫瘍全国統計による 6 ヶ月生存割合は Grade 3 で 89.4%, Grade 4 で 83.9% であり、6 カ月間の経過観察により短期の治療効果を判断する。また、腫瘍の可及的摘出により、MRI 上も術後の残存腫瘍の測定が困難な場合も少なくないことが予想されるため、登録全例を解析対象と出来ない奏効割合よりも、全登録例を対象と出来る 6 カ月生存割合が primary endpoint として適していると考えた。

第 III 相段階

- 第 II 相段階で試験継続が認められた場合には、第 II 相段階での登録例を含めて A 群: 標準治

療群(ACNU 単独療法)に対する B 群:試験治療群(ACNU・PCZ 併用療法)の優越性を検証する第Ⅲ相試験に移行する。

- primary endpoint 生存期間
- secondary endpoints 無増悪生存期間、奏効割合、完全奏効割合、有害事象

第Ⅲ相試験では生存期間を primary endpoint とする。高倉らの行った ACNU 併用放射線治療の成績では、星細胞腫 Grade 3 および Grade 4 の 3 年生存割合は、それぞれ 59.0%、16.3%であり、特に Grade 4 については生存期間中央値が 12 ヶ月程度であることから、最短 2 年間の経過観察期間をおけば、それぞれの群の生存期間について評価可能であると考えられる。

脳腫瘍の増悪は神経症状を悪化させ、患者の生活の質を著しく低下させる。そのため、無増悪生存期間も secondary endpoint として設定した。

本試験においては腫瘍が手術によって摘出されてしまうために、画像によって腫瘍縮小効果を測定することが困難である。しかし、星細胞腫 Grade3・4 に対する臨床試験のデータは少なく、本試験の結果が今後の臨床試験での重要な基礎データとなる。そのため、次に行われる第Ⅱ相試験などで比較対象とするデータを得る事を目的として、術後に測定可能病変が残っている患者のみを対象として腫瘍縮小効果の判定を行うこととし、奏効割合、完全奏効割合を secondary endpoint として設定した。腫瘍縮小効果判定は日常診療で行われる画像診断のタイミングで行われるため、検査の頻度が増加することなどによる患者負担の増加はない。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

第Ⅱ相段階

本試験では、第Ⅱ相部分の主たる解析と同じタイミングで第Ⅲ部分の中間解析として両群の生存期間の比較が行われる(「12.1.主たる解析と判断規準」参照)。そのため、本試験の第Ⅱ相部分では両群の比較を行わず、本試験の第Ⅱ相段階の目的を試験治療である B 群:ACNU・PCZ 併用群が第Ⅲ相試験を実施するだけの有効性が期待できるかを短期効果(6 ヶ月生存割合)から判断することとした。

脳腫瘍全国統計から 6 ヶ月生存割合が Grade 3 で 89.4%、Grade 4 で 83.9%であることから、B 群の 6 ヶ月生存割合が 80%を下回る場合、B 群:ACNU・PCZ 併用療法は第Ⅲ相試験を実施するだけの有効性が期待できないと判断する。その為、本試験における臨床的仮説は「6 ヶ月生存割合が 80%を下回らない」であり、閾値 6 ヶ月生存割合 80%、期待 6 ヶ月生存割合を 90%と設定した。

以上のパラメーターを用いて後述(「12.2.予定登録数・登録期間・追跡期間」)する考察に基づいて B 群の必要適格例数を計算すると、 $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.2$ を確保するために必要な症例数から、予定登録数を B 群 56 例とした。

第Ⅲ相段階

試験治療(ACNU・PCZ 併用療法)は、標準治療(ACNU 単独療法)に比べて PCZ が加わっているために毒性が強いことが予想される。そのため、試験治療群(ACNU・PCZ 併用療法)がより有用な治療と判断されるためには、生存期間にて試験治療群(ACNU・PCZ 併用療法)の標準治療群(ACNU 単独療法)に対する優越性が示される必要がある。従って、第Ⅲ相部分の主たる研究仮説は「試験治療(ACNU・PCZ 併用療法)群の全生存期間が、標準治療(ACNU 単独療法)に対して有意に上回った場合、ACNU・PCZ 併用療法をより有用な治療法と判断する」とする。

本試験では、対象集団における Grade3 と Grade4 の症例数比を 2:3 と仮定し、標準治療群の 2 年生存割合を Grade3 および Grade4 でそれぞれ 50%、20%と予想する。試験治療群の 2 年生存割合として約 10%に相当する差より小さければ(ハザード比で 1/1.35 以上、Grade3 および Grade4 でそれぞれ 59.8%、30.4%)臨床的に意義がないと判断することとした。以上のパラメーターを用いて後述(「12.2 予定登録数・登録期間・追跡期間」)する考察に基づいて必要登録数を計算し、登録期間 5 年(第Ⅱ相部分を含む)、追跡期間 2 年とすると必要症例数は両群計 284 例となる。病理診断の中央判定によって 10%前後の不適格例が発生することを予測して、両群計 310 例を予定登録数とした。

2.4.4. 患者集積見込み

本臨床試験は、JCOG 脳腫瘍研究グループ 22 施設の内、「16.8.参加施設」で示す 16 施設で開始される。いずれの施設も年間 10~20 例の星細胞腫症例を扱っており、各施設が年間 4 例~8 例の登録を行えば合計 68 例/年、5 年間で 320 例の患者集積が期待できる。

2.4.5. 割付調整因子設定の根拠

施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

組織診断(Grade 3/4)

「2.1.5.予後因子/予測因子」で述べたように、星細胞腫 Grade3 と Grade4 では予後が明らかに異なるために割り付け調整因子とした。

年齢(60 歳未満 /60 歳以上)

高齢者は若年者に比べて予後が悪くなる事が予測されるため、割付因子に 60 歳未満と 60 歳以上という条件を加えた。

頭部 MRI での残存腫瘍の有無(あり/なし)

「2.1.5.予後因子/予測因子」で述べたように、術後の残存腫瘍の量によって予後が異なる事が予測されるため、術後の MRI で残存腫瘍の有無を割付調整因子とした。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤は ACNU と procarbazine であるが、前者については保険適応承認が得られているものであり、治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、後者は悪性リンパ腫において保険適用になっているが、脳腫瘍については未承認であるため、研究費にて薬剤を購入し各参加施設に配布する。その他の手術、放射線治療、血液検査、画像検査等は、通常の保険診療として行われるため、日常診療に比して患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験は手術後の放射線治療と化学療法から成り立っている。放射線治療の急性期の有害反応は照射に伴う脳浮腫であり、嘔気、嘔吐が出現することがある。遅発性障害としては脳萎縮に伴う記憶力障害などの知的機能障害や、主に血管内皮細胞の障害に起因すると考えられている脳実質の放射線壊死などが挙げられる。特に後者は周囲の脳浮腫を伴い、画像診断上、腫瘍の再発と区別がつきにくいことも多く、手術的摘出を要することもある。ACNU や procarbazine などの抗癌剤に共通する有害反応は投与直後から数時間以内に出現する嘔気・嘔吐、数週間経過後に出現する骨髄抑制などが挙げられる。白血球、血小板減少などの骨髄抑制は次に投与する抗癌剤の量、時期にも影響を与えるものである。また、時に肺線維症などの呼吸器障害を来すこともある。特に試験治療群においては、procarbazine が加わることによってこれらの有害反応が増加する可能性がある。また、procarbazine の投与によって、二次癌としての肺がんのリスクが若干増加する可能性がある。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」等がグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.6. 本試験の意義

本試験は、現在なお治療が困難である星細胞腫 Grade3・4 に対し、従来用いられてきた ACNU に対する薬剤耐性を克服して治療成績の向上を目指す治療法の開発である。ACNU に対する主な薬剤耐性機構が MGMT であるとされているため、MGMT を低下させる働きをもつ procarbazine を前投与することで、ACNU の作用が高まることが期待される。ACNU 単剤に比べ、procarbazine を併用した新治療法の成績が上回れば、星細胞腫 Grade3・4 に対する標準治療として本レジメンが成立し、第1選択の治療法となる。

また、本法が従来の ACNU 単剤による治療を上回らなかった場合は、procarbazine による星細胞腫 Grade3・4 の治療は不適切であるという判断になり、今後、この疾患に対し procarbazine を用いることを控えるよう積極的な指導ができることになる。

2.7. 附随研究

本試験での新治療は、procarbazine による MGMT の低下ということが理論的背景にある。そのため、procarbazine による上乗せ効果は MGMT の多寡とも密接な関係を持つことが予想される。理想的には、本治療が開始される前の MGMT の値と治療がある程度進んだ段階での MGMT の値とを比較することがよいが、実際には 2 回の手術は困難であるため、初回手術の凍結標本から Western blot 法により MGMT を測定する。また補助的に永久標本から免疫染色法によっても MGMT 発現の検出を行う。臨床的な治療効果と化学療法前の MGMT 値を対比させることにより、ある程度 procarbazine による上乗せ効果が類推できる可能性がある。

また、同じく凍結標本から染色体 1p、19q および 10q 欠失の有無を検索する。退形成性乏突起膠腫（乏突起膠細胞系腫瘍の Grade3）における PCV (procarbazine+CCNU+vincristine) 療法の有効性が報告され、特に染色体 1p、19q 欠失の腫瘍における治療効果が注目されている^{19,20)}。すなわち、対象症例として退形成性乏突起膠腫の含まれている確率が増えるほど、化学療法に反応する例が増えてしまうことになる。また染色体 10q 欠失は高悪性度の星細胞腫 Grade4 に高頻度に認められるのに対し、退形成性乏突起膠腫では稀であると報告されている²⁶⁾。形態学的診断のみでは星細胞腫と非典型的な乏突起膠腫の区別が困難であることも多いため、これらの染色体の欠失の有無を調べることで病理診断を正確に行うことが出来るようになる可能性がある。さらに、治療対象となった星細胞腫でもこれらの欠失の有無が治療にどの程度の影響を及ぼすかを調べる意味でも有意義である。染色体欠損の有無の検索の際には、コントロールとして全血を使用する。

更に、星細胞腫 Grade3・4 の予後に影響する腫瘍細胞の因子として、増殖能を示す MIB1 染色陽性率、p53、Epidermal growth factor receptor (EGFR) が報告されている^{27,28,29)}。これらの因子の偏りにより治療効果に違いが出る可能性も考えられるため、それらの発現・染色率を調べることも重要であり、MIB1、p53 については永久標本から免疫染色法により、EGFR については凍結標本から Western blot 法も用いて検索する。

本附随研究では、上記に規定した項目の検索を終了した段階で検体をすべて破棄し、不特定の遺伝子の検索は行わない。その為、文部科学省・厚生労働省・経済産業省合同により告示された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の「がん等の疾病において、病変部位にのみ後天的に出現し、次世代には受け継がれないゲノム又は遺伝子の変異を対象とする研究(いわゆる体細胞変異(somatic mutation)を解析する研究をいい、変異の確認のために正常組織を解析する場合を含む。)、遺伝子発現に関する研究及びたんぱく質の構造又は機能に関する研究については、原則として本指針の対象としない。」に該当するために、この倫理指針の対象外となる。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. WHO 分類(組織分類)

病理組織学的分類は WHO 分類に従う。

表 3.1.a. 神経上皮性腫瘍の分類 [WHO Classification of Tumors of the Nervous System より抜粋]

Astrocytic tumours: 星細胞系腫瘍

Diffusely infiltrating astrocytomas: 浸潤性星細胞腫

Diffuse astrocytoma: びまん性星細胞腫

Fibrillary astrocytoma: 原線維性星細胞腫

Protoplasmic astrocytoma: 原形質性星細胞腫

Gemistocytic astrocytoma: 肥胖細胞性星細胞腫

Anaplastic astrocytoma: 退形成性星細胞腫

Glioblastoma: 膠芽腫

Giant cell glioblastoma: 巨細胞膠芽腫

Gliosarcoma: 膠肉腫

Pilocytic astrocytoma: 毛様細胞性星細胞腫

Pleomorphic xanthoastrocytoma: 多形黄色星細胞腫

Subependymal giant cell astrocytoma: 上衣下巨細胞性星細胞腫

Oligodendroglial tumours: 乏(稀)突起膠細胞系腫瘍

Mixed gliomas: (定訳なし)

Ependymal tumours: 上衣系腫瘍

Choroid plexus tumours: 脈絡叢腫瘍

Glial tumours of uncertain origin: 由来不明のグリア系腫瘍

Neuronal and mixed neuronal -glial tumors: 神経細胞系および混合神経細胞・膠細胞腫瘍

Neuroblastic tumours (定訳なし)

Pineal Parenchymal tumours: 松果体実質腫瘍

Embryonal tumors (定訳なし)

* 上記の中で、Astrocytic tumours、Oligodendroglial tumours、Mixed gliomas、Ependymal tumours、Choroid plexus tumours、Glial tumours of uncertain origin の 6 つの組織型を総称して神経膠腫 (glioma) とする。

星細胞系腫瘍を Grade に分類すると以下のようになる。

表 3.1.b. 星細胞系腫瘍の Grade 分類

星細胞腫 Grade1:	Pilocytic astrocytoma: 毛様細胞性星細胞腫
星細胞腫 Grade2:	Pleomorphic xanthoastrocytoma: 多形黄色星細胞腫 Subependymal giant cell astrocytoma: 上衣下巨細胞性星細胞腫 Diffuse astrocytoma: びまん性星細胞腫 Fibrillary astrocytoma: 原線維性星細胞腫 Protoplasmic astrocytoma: 原形質性星細胞腫 Gemistocytic astrocytoma: 肥胖細胞性星細胞腫
星細胞腫 Grade3:	Anaplastic astrocytoma: 退形成性星細胞腫
星細胞腫 Grade4:	Glioblastoma: 膠芽腫 Giant cell glioblastoma: 巨細胞膠芽腫 Gliosarcoma: 膠肉腫

本試験では星細胞腫 Grade3・4 が対象となるが、星細胞腫 Grade 4 の中の Giant cell glioblastoma (巨細胞膠芽腫)、Gliosarcoma (膠肉腫) は本試験の対象としない。