

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18年度 総括研究報告書

主任研究者 渋井 壮一郎

平成19 (2007) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

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) 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	-----	9

II. 分担研究報告

悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究のための臨床試験	-----	161
嘉山孝正, 隈部俊宏, 倉津純一, 澤村豊, 高橋英明, 田中克之, 藤堂具紀, 永根基雄, 西川亮, 藤巻高光, 別府高明, 村垣善浩, 矢崎貴仁, 角美奈子		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	165
---------------------	-------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	169
-----------------	-------	-----

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

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科医長

研究要旨

悪性脳腫瘍に対する標準的治療を開発する目的で、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 脳腫瘍グループによる第 II/III 相試験を開始した。現在なお極めて予後不良である悪性神経膠腫（星細胞腫 grade3 および grade4）に対する標準的治療としての術後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 O⁶-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・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・化学療法との第 II/III 相比較試験を実施した。プロトコールのタイトルは「星細胞腫 grade3・4 に対する化学放射線治療としての 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)」であり、平成 18 年 9 月に第 II 相段階である 111 例の登録が終了し、6 ヶ月間の経過観察期間に入った。この結果を踏まえ、次期第 III 相試験を開始する予定である。

分担研究者 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）、倉津純一（熊本大学脳神経外科教授）、澤村豊（北海道大学脳神経外科講師）、高橋英明（新潟県立がんセンター新潟病院脳神経外科部長）、田中克之（聖マリアンナ医科大学脳神経外科助教授）、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準教授）、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）、別府高明（岩手医科大学脳神経外科講師）、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）
研究協力者 野村和弘（東京労災病院病院長）、浅井昭雄（関西医科大学脳神経外科教授）、河内正人（三愛病院脳神経外科部長）、南田善弘（札幌医科大学脳神経外科講師）、中村博彦（中村記念病院理事長病院長）、吉田 純（名古屋大学脳神経外科教授）、橋本信夫（京都大学脳神経外科教授）、松村 明（筑波大学脳神経外科教授）、吉峰俊樹（大阪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、特に悪性神経膠腫に対し、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

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 O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (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、新治療としての procarbazine 投与後 ACNU 併用療法を考案し、これと 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。ACNU と procarbazine の併用療法はすでに退形成性乏突起膠腫に対する ACNU+procarbazine+vincristine という形で国内でも実施されているが、procarbazine を先行投与する方法については、基礎データが

存在しないため、試験デザインはランダム化第 II-III 相試験とし、第 II 相段階で新治療の安全性および有効性を確認した後、第 III 相比較試験へと継続する形をとった。プロトコールのタイトルは「星細胞腫 grade3・4 に対する化学放射線治療としての 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)」であり、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、14 日以内に登録し、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 80mg/m² 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 80mg/m² の経口投与を行い、8 日目および 43 日目に ACNU80mg/m² 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た。割り付け調整因子としては、1. 施設、2. 病理診断 (grade 3 vs grade 4)、3. 年齢 (60歳未満 vs 60歳以上)、4. 術後 MRI による残存腫瘍 (あり vs なし) とし、ランダム割り付けを行う。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90%と設定したB群の6カ月生存割合が、80%の閾値を下回ることがなければ、そのまま第III相試験として症例登録を継続し、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)

本研究はヘルシンキ宣言¹⁾(1964年)およびその改訂版、および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第255号)を遵守して実施する。治療の実施に先立ち、医療機関の治療審査委員会(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

Procarbazine+ACNU併用療法とACNU単独療法との第II/III相試験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、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行われていないと言える。1986年に高倉らがACNU併用化学放射線治療と放射線単独療法との比較を行った第III相試験結果を発表しているが、ACNU併用群の奏効率が放射線単独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ACNUと同様なnitrosourea系抗癌剤のBCNUを併用した化学放射線治療が標準治療とされてきたこと、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、閾値を下回ることなく、期

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 18 年 8 月の時点で、B 群登録が 56 例、全登録数が 111 例に達したため、6 ヶ月間の経過観察期間に入った。この間、欧米では新規に開発された経口の抗腫瘍薬 Temozolomide を用いた臨床試験が広く実施され、2005 年に EORTC/NCIC グループにより、膠芽腫に対する術後の放射線治療に Temozolomide を加えた群と加えない群での第 III 相比較試験結果が発表され、有意に前者の生存期間の延長が見られたことから、Temozolomide が悪性神経膠腫に対する標準治療薬として用いられるようになった。国内でも平成 18 年 8 月に保険適用薬として認可され、9 月より臨床応用が可能になり、ACNU を標準治療薬として実施している現在の臨床試験を継続していくことがエビデンスの面で妥当性を欠くものと判断し、第 II 相段階が終了した時点で本試験への登録を停止することを決定しプロトコル改訂を行った。今回の第 II 相試験の結果を踏まえ、さらに Temozolomide を標準治療とした次期プロトコルについて検討を開始した。

D. 考察

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は、JCOG 脳腫瘍グループとして初めての臨床試験である。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、放射線単独照射に比べ、生存期間を延長したというデータはなく、改めて客観的な統計解析に基づいた標準治療を確立する必要がある。今回、直接第 III 相試験とせず、第 II/III 相試験という形をとった。ACNU と procarbazine の併用については、すでに退形成性乏突起膠腫の治療としてこれに vincristine を加えた治療 (PAV 療法) が実施されている。これは、欧米で実施されている PCV (procarbazine+CCNU+vincristine) 療法を参考にした治療法であり、ある程度の安全性・有効性に関する情報が得られている。しかしながら、procarbazine を先行投与した際の procarbazine+ACNU の有効性・安全性については、十分なデータがないため、第 II 相試験としての評価が必要であると判断し、このような治療計画を立てた。Procarbazine +ACNU 群 56 例について 6 カ月生存率を評価し、期待値を上回る (閾値を下回らない) ことを確認した上で、そのまま第 III 相試験に進み、310 例まで症例を集積し、最終的な評価を行う形をとった。平成 18 年 8 月末に第 II 相終了段階である ACNU+procarbazine 群が 56 例に達したが、この間、EORTC/NCIC グループから新規に開発された経口の抗腫瘍薬 Temozolomide の有効性を示す第 III 相試験結果が発表され、すでに欧米では標準治療薬として使用されるようになってきた。国内でも平成 18 年

8月に保険適用薬として認可され、9月より臨床応用が可能になり、ACNUを標準治療として実施している現在の臨床試験を継続していくことがエビデンスの面で妥当性を欠くものと判断し、第II相段階が終了した時点で本試験への登録を停止することを決定しプロトコル改訂を行った。次期試験としては、今回の第II相試験の結果を踏まえ、さらにTemozolomideを標準治療とした治療計画を検討している。Temozolomide併用放射線治療と比較する試験治療薬群として、ACNU、Interferon-β、Temozolomide+procarbazine等を候補として考えている。

E. 結論

今回の「星細胞腫 grade3・4に対する化学放射線治療としての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)」は、JCOG脳腫瘍グループとしてはじめての臨床試験である。Temozolomideの出現で、第II相段階で終了するに至ったが、本試験の実施により、国内での悪性脳腫瘍に対する臨床試験の基盤が出来上がり、大規模な多施設共同試験を計画することが可能になったと言える。今後のさらに国際的にも評価される新しい治療法を開発していく上でも極めて意義深いと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 渋谷 壮一郎: 2. 脳腫瘍の疫学 田淵和雄(編) グリオーマ -病態と治療- p7-20, シュプリンガー・フェアラーク東京, 2006
- 2) 渋谷 壮一郎: 悪性グリオーマに対する化学療法 -大規模臨床試験とテーラーメイド治療- 脳神経外科ジャーナル Jpn J Neurosurg 15: 3-9, 2006
- 3) Narita Y, Shibui S: Cases with carcinomatous meningitis and cerebral infarction. Jpn J Clin Oncol 36:676, 2006
- 4) 渋谷 壮一郎: 悪性脳腫瘍治療の新しい展開 化学療法の新展開. Jpn J Cancer Chemother 32:442-447, 2005
- 5) 渋谷 壮一郎: 悪性脳腫瘍に対する最近の治療. 1. 悪性グリオーマ 脳神経 57: 1027-1055, 2005
- 6) 渋谷 壮一郎: 星細胞腫 grade3/4 に対する ACNU vs ACNU+PCZ による第 II/III 相試験 (JCOG 0305 臨床試験) Neuro-Oncology 15:50-53, 2005
- 7) 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. 学会発表

- 1) 渋谷 壮一郎: シンポジウム 19 悪性脳腫瘍に対する新規治療の展望. 悪性脳腫瘍に対する化学療法の展望. 第 44 回日本癌治療学会総会 (東京) 2006. 10

- 2) 渋谷 壮一郎 : 基調講演 神経膠芽腫・集学的治療. 第 65 回日本脳神経外科学会総会 (京都) 2006. 10
- 3) 渋谷 壮一郎 : JCOG 脳腫瘍グループによる多施設共同臨床試験. 第 24 回日本脳腫瘍学会 (阿寒) 2006. 10
- 4) 渋谷 壮一郎 : シンポジウム 悪性グリオーマの定位放射線治療. 悪性グリオーマに対する多施設共同試験 —JCOG 脳腫瘍グループの活動— 第 15 回日本定位放射線治療学会 (米子) 2006. 7
- 5) 渋谷 壮一郎 : 転移性脳腫瘍の病理と治療. 第 24 回日本脳腫瘍病理学会 (沖縄) 2006. 6
- 6) Shibui S : Pediatric brain tumors in Japan based on the data of brain tumor registry of Japan (BTRJ). The 12th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology 2006 (Nara) 2006. 6
- 7) Shibui S : Randomized controlled trial on malignant gliomas by JCOG-Brain Tumor Study. 2006 International Brain Tumor Research and Therapy Meeting (Napa) 2006. 4
- 8) Shibui S : Randomized controlled trial on malignant gliomas by JCOG-Brain Tumor Study group (JCOG-BTSG). The 4th Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology (Taipei) 2005. 11
- 9) 渋谷 壮一郎 : 悪性神経膠腫に対する JCOG 脳腫瘍研究グループによる多施設共同試験. 第 23 回日本脳腫瘍学会 (霧島) 2005. 10
- 10) Miyakita Y, Shibui S : Correlation between the invasive activity and the expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in brain metastases. Congress of Neurological Surgeons 2005. (Boston) 2005. 10
- 11) 渋谷 壮一郎 : グリオーマに対する化学療法の evidence : JCOG study を踏まえて. 第 64 回社団法人日本脳神経外科学会総会 (横浜) 2005. 10
- 12) Shibui S : Randomized control- led trial on malignant gliomas by JCOG-Brain Tumor Study Group (JCOG- BTSG). The 15th Annual Meeting of Korean Brain Tumor Society (Suwon) 2005. 7
- 13) 渋谷 壮一郎 : 悪性脳腫瘍 : 標準化治療と治療抵抗性への挑戦. 化学療法 (標準治療とテーラーメイド化学療法の最新知見). 第 25 回日本脳神経外科コンgres (小倉) 2005. 5
- 14) Shibui S : 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
- 15) 渋谷 壮一郎 : 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
- 16) 渋谷 壮一郎 : 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

- 17) 笠井壮一郎：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

- 18) 笠井壮一郎：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

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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 17 指-4

厚生労働省がん研究助成金指定研究 14 指-4、17 指-5
「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 ver1.32

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

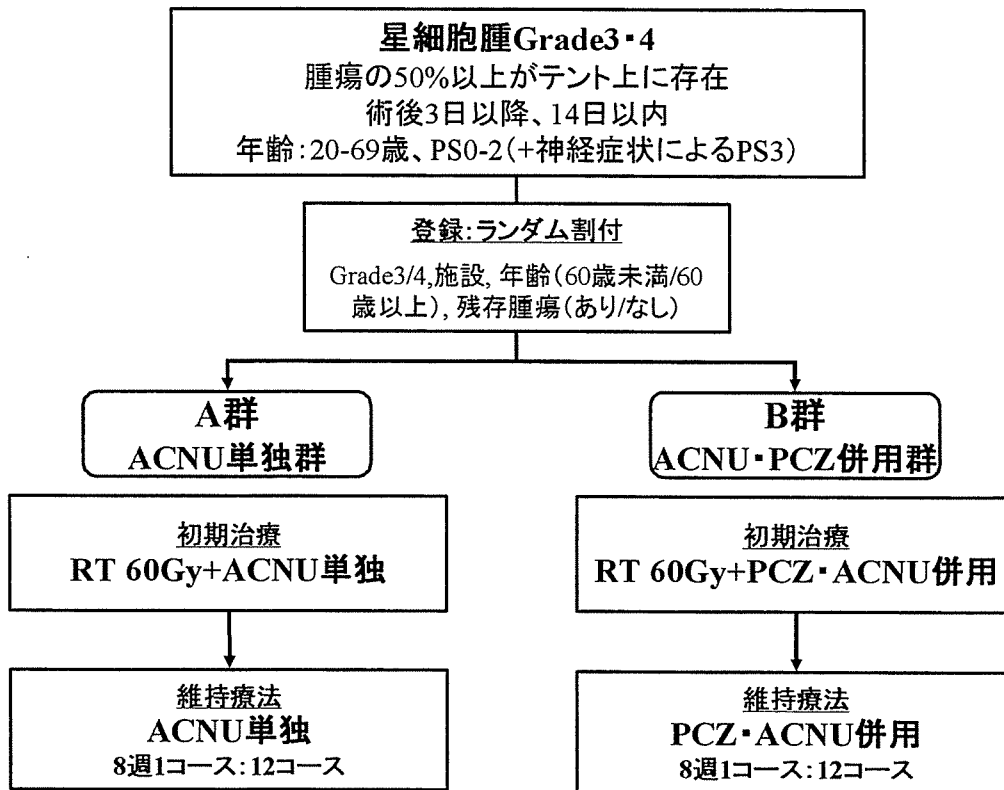
JCOG 脳腫瘍グループ代表者
渋井 壮一郎
国立がんセンター中央病院

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
2007 年 2 月 26 日 第一回改正承認 2007 年 3 月 7 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

プロトコール改訂(ver1.3)による変更

第II相部分の予定登録数(B両群計112計56名)で登録を終了する。

追跡期間: 登録終了後6ヶ月、追加追跡: 登録終了後2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	20
3.1. WHO 分類(組織分類)	20
3.2. 脳の解剖	21
3.3. 大脳膠腫症: GLIOMATOSIS CEREBRI	21
3.4. 播種	21
4. 患者選択規準	22
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	22
4.2. 除外規準	22
5. 登録・割付	23
5.1. 登録の手順	23
5.2. ランダム割付と割付調整因子	23
6. 治療計画と治療変更規準	24
6.1. プロトコール治療	24
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	29
6.3. 治療変更規準	30
6.4. 併用療法・支持療法	34
6.5. 後治療	35
7. 薬剤情報と予期される有害反応	36
7.1. 薬剤情報	36
7.2. 予期される有害反応	39
7.3. 有害事象/有害反応の評価	40
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	42
8.1. 登録前評価項目	42
8.2. 治療期間中の検査と評価	42
8.3. 治療終了後の検査と評価項目	43

8.4.	スタディカレンダー	44
9.	データ収集	45
9.1.	記録用紙の種類と提出期限	45
9.2.	記録用紙の送付方法	45
9.3.	記録用紙の修正	45
9.4.	放射線治療品質管理・保証に関するもの	45
10.	有害事象の報告	47
10.1.	報告義務のある有害事象	47
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	48
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	48
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	49
11.	効果判定とエンドポイントの定義	50
11.1.	効果判定	50
11.2.	解析対象集団の定義	52
11.3.	エンドポイントの定義	52
12.	統計的事項	54
12.1.	主たる解析と判断規準	54
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	55
12.3.	第Ⅲ相部分の中間解析と試験の早期中止	56
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	57
12.5.	第Ⅲ相部分の最終解析	57
13.	倫理的事項	59
13.1.	患者の保護	59
13.2.	インフォームドコンセント	59
13.3.	プライバシーの保護と患者識別	60
13.4.	プロトコルの遵守	60
13.5.	施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	60
13.6.	プロトコルの内容変更について	60
14.	モニタリングと監査	62
14.1.	定期モニタリング	62
14.2.	施設訪問監査	63
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	63
15.	特記事項	65
15.1.	腫瘍縮小効果の中央判定	65
15.2.	病理診断の中央判定(病理中央診断)	65
15.3.	プロカルバジンの適応外使用について	65
15.4.	附随研究	65
16.	研究組織	68
16.1.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP:日本臨床腫瘍研究グループ)	68
16.2.	指定研究以外の研究班	68
16.3.	JCOG 代表者	68
16.4.	研究グループとグループ代表者	68
16.5.	研究代表者/研究事務局	68

16.6.	放射線治療研究事務局	69
16.7.	病理中央診断委員会	69
16.8.	参加施設	70
16.9.	JCOG 臨床試験審査委員会	71
16.10.	JCOG 効果・安全性評価委員会	71
16.11.	データセンター	71
16.12.	特定非営利活動法人 放射線治療支援センター	72
16.13.	プロトコール作成	73
17.	研究結果の発表	74
18.	参考文献	75
19.	付表 APPENDIX	76

【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 Grade 1~Grade 4 (3.1.WHO 分類:表 3.1.b 参照)に細分類される。Grade 1 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 Grade 3 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 Grade 1 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 Grade 2 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 Grade 3 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。Grade 4 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 Grade 3、Grade 4 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 Grade 3)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合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 Grade 3・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。

腫瘍の発生源地

本試験では発生源地がテント上(「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、発生源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瘤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。

Anderson⁷⁾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ける生存期間中央値が、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^{7,8)}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 例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