

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^{7b)}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、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

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 交代療法の C-MOPP 療法³³⁾などで、cyclophosphamide(CPA)、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

程度のわずかな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58%と優れた成績を報告している²³⁾。治療に伴うGrade4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・有効性に関する第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難い。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する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²⁴⁾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、ラットの実験にて 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。

プロトコル改訂(ver1.2)に伴う変更

プロトコル改訂に伴い、第Ⅱ相部分(両群 B 群 56112 名)の登録が終了した時点で登録を終了する。(2.8 参照)

第Ⅱ相部分の目的「B 群:ACNU・PCZ 併用群が、第Ⅲ相試験を行う上で十分な有効性と安全性を有するかどうかを判断する」が不必要となったため第Ⅱ相部分の主たる解析は行わない。

追跡期間は登録終了後 6 ヶ月、追加追跡を登録終了後 2 年までとする。

Primary endpoint を含む主たる解析は、追跡期間(登録終了後 6 ヶ月)が終了後にいき、追加追跡期間(登録終了後 2 年)終了後に最新の情報を用いて最終解析を行う。(12.6.参照)

2.4.4. 患者集積見込み

本臨床試験は、JCOG 脳腫瘍グループ 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付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によって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。

2.8. 第Ⅲ相部分の登録中止について

2.8.1. 試験中止が必要となった理由

本試験は、「局所照射＋同時併用 ACNU および ACNU 維持化学療法」を標準治療とし、それに procarbazine 併用した「局所照射＋ ACNU+PCZ 併用療法および ACNU+PCZ 併用維持化学療法」を試験治療とするの優越性試験である。

これに対して、アルキル化剤の一種であり、脳脊髄液への良好な移行性を特徴とする新規経口抗腫瘍剤であるテモゾロマイドが、米国において再発星細胞腫 Grade3 に対して高い有効性が認められ^{a)}、1999年に米国 FDA にて承認された。さらに、2005年に星細胞腫 Grade4 に対する術後補助療法として、放射線単独に対してテモゾロマイド＋同時併用放射線療法が優位に生存で上回ることが報告された^{b)}。

これまで標準治療とされてきた「BCNU(我が国では ACNU)＋同時併用放射線療法」との第Ⅲ相試験によりテモゾロマイドの有用性が示されたわけではないが、2.2.でも述べたように「BCNU＋同時併用放射線療法」は第Ⅲ相試験の結果を持って「放射線単独」より勝っていることは証明されていない為、「テモゾロマイド＋同時併用放射線療法」が第Ⅲ相試験にて「放射線単独」に対する有用性が示されたことをもって、米国ではテモゾロマイド＋同時併用放射線療法が標準治療とされた。

我が国においても、2006年の7-8月を目処にテモゾロマイドが承認される予定であり、その時点で ACNU に代わって標準治療薬として使用されることになる可能性が高い。そこで、JCOG 脳腫瘍グループでこの状況に対して以下の理由によって、本試験を第Ⅱ相部分の112名登録した時点で登録中止することとした。

- 1) テモゾロマイドが承認された時点で本試験の登録が困難になる事が予想されること。
- 2) テモゾロマイドが標準治療となった場合、本試験の結果が出ても標準治療の確立につながらない。

本試験登録中止後、脳腫瘍グループとしてテモゾロマイドを含む新規試験を実施する予定である。

2.8.2. 試験中止後の対応

2.8.1.でも述べたようにテモゾロマイドの承認によって本試験の継続が困難となったため、テモゾロマイド承認時期とほぼ同時となる第Ⅱ相部分の合計112名が登録された段階で本試験の登録を中止することとした。

登録中止後6ヶ月の追跡を行い主たる解析を実施する。これは、予後の悪い星細胞腫 Grade3・4では6ヶ月割合が臨床的な意味を持つためと、本試験の標準治療である ACNU が試験治療である ACNU+PCZ に比べて明らかには劣っていないことを次期試験の開始前に確認したためである。たとえ112名による結果であろうとも、標準治療である ACNU が試験治療である ACNU+PCZ に比べて明らかに劣っているようであれば、次期試験のアームとして ACNU と ACNU+PCZ のどちらを用いるかに関して両治療法の毒性なども含めて十分かつ詳細な検討を要することになる。また、登録中止後2年まで追加追跡を行うこととする。

第Ⅱ相試験の目的「B群:ACNU・PCZ 併用群が、第Ⅲ相試験を行う上で十分な有効性と安全性を有するかどうかを判断する」は第Ⅲ相部分を行わない以上意味がないため第Ⅱ相部分の主たる解析(ACNU・PCZ 併用群の6ヶ月生存割合に対する検定)は行わない。また、第Ⅲ相部分(全生存期間における群間比較)に対する検出力が大幅に減少するため、少しでも検出力を保つために、第Ⅲ相部分の中間解析は行わず主たる解析時点で α をすべて消費することとする。

^{a)} Yung WK, Prados MD, Naya-Tur R et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. J Clin Oncol. 1999 Sep;17(9):2762-71

^{b)} Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987-96

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) と言う。

星細胞系腫瘍を Grade に分類すると以下ようになる。

表 3.1.b. 星細胞系腫瘍の Grade 分類

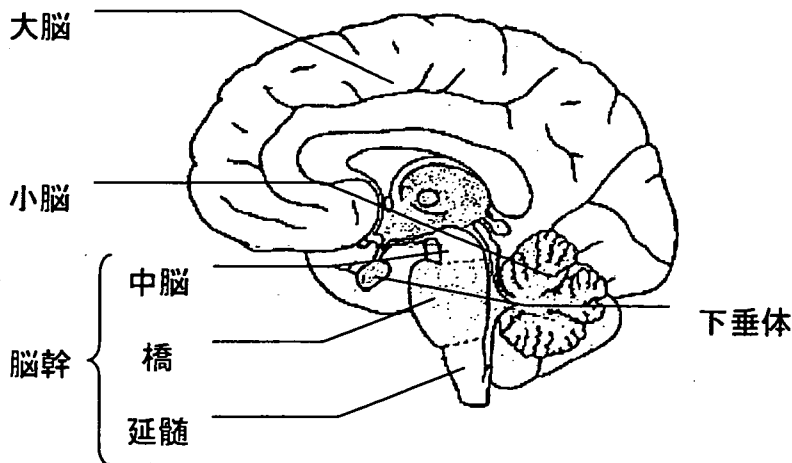
星細胞腫 Grade1:	Pilocytic astrocytoma: 毛様細胞性星細胞腫
星細胞腫 Grade2:	Pleomorphic xanthoastrocytoma: 多形黄色星細胞腫 Subependymal giant cell astrocytoma: 上衣下巨細胞性星細胞腫 Diffuse astrocytoma: びまん性星細胞腫 Fibrillary astrocytoma: 原線維性星細胞腫 Protoplasmic astrocytoma: 原形質性星細胞腫 Gemistocytic astrocytoma: 肥胖細胞性星細胞腫
星細胞腫 Grade3:	Anaplastic 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。

3.2. 脳の解剖

2) 脳の区分

脳は大きく、大脳、小脳、脳幹(中脳、橋、延髄)に区分される。
また、大脳の下面に下垂体が存在する。



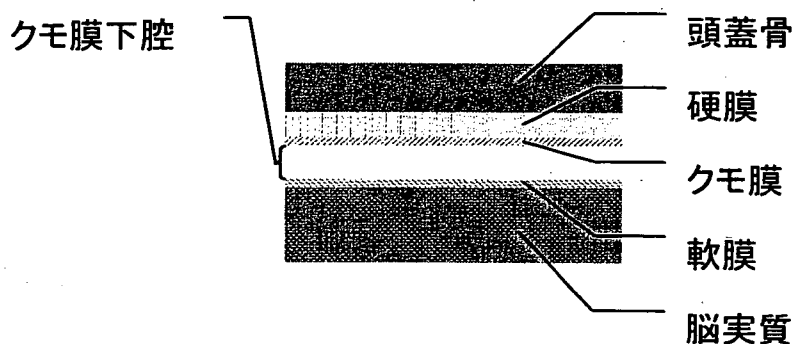
3) テント上(腔)とテント下(腔)

頭蓋内腔は小脳テントによってテント上(腔)とテント下(腔)に分けられる。
テント上(腔)には大脳が、テント下(腔)には脳幹(中脳、橋、延髄)、小脳が含まれる。
テント上(腔)は大脳鎌によって不完全な形で左右に分けられる。

4) クモ膜下腔

脳実質は外側より、頭蓋骨、硬膜、くも膜、軟膜によって囲まれている。

- **硬膜:** 硬膜は頭蓋骨の内面を内張りするように存在し、一部が頭蓋内腔に大きく張り出して大脳鎌、小脳テントを形成する。
- **クモ膜:** クモ膜は硬膜の内面に密接して存在する。クモ膜と軟膜の間は髄液で満たされており、クモ膜下腔を形成する。
- **軟膜:** 軟膜は脳実質にじかに接して存在する。



3.3. 大脳膠腫症: Gliomatosis cerebri

明瞭な腫瘍を形成することなく、腫瘍細胞が脳内にきわめて広範に浸潤した状態。
MRI では脳内の多発病変として描出される場合が多い。

3.4. 播種

腫瘍細胞が髄液を通して脳表面に多発転移を起こした状態。

Gd 造影 MRI にて以下のいずれかを認める。

- 1) 脳表が一様に造影される
- 2) 脳表に造影される小病変が多発する

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべてみたし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

病理組織学的診断は WHO 分類(「3.1.WHO 分類」参照)に従う。

本試験において手術とは、星細胞腫 Grade3・4 に対して初回治療として行われた腫瘍の摘出術および定位脳手術による生検の両方を意味する。摘出術もしくは生検が行われた翌日を術後 1 日と数える。ただし、生検と摘出術の両方が行われた場合には摘出術が行われた日を手術日とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 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判断される。
- 3) 術前 MRI にて、視神経、嗅神経、下垂体のいずれにも腫瘤を認めない。
- 4) 術前 MRI にて多発病変、播種(「3.4.播種」参照)のいずれも認めない。
- 5) 60Gy まで照射される計画照射体積(「6.1.4.放射線療法」の PTV₂)が脳(大脳・小脳・脳幹すべてを含む)の 1/3 未満[6.1.4.放射線療法 7)参照]であると考えられる。
注)脳の 1/3 未満かどうかに関しては、必ずその施設の放射線治療担当医に相談すること。
- 6) 術後 3 日以降、14 日以内である。(手術日が登録日の 2 週間前の同じ曜日の場合は許容する)
- 7) 登録時の年齢が 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) 下記のすべての条件を満たす。(すべての検査項目は術後 3 日以降、登録前までの最新の検査値を用いる)

- | | |
|------------|--------------------------------------|
| i) 白血球数 | ≥3,000/mm ³ |
| ii) ヘモグロビン | ≥8.0g/dl(術後 2 日以降、登録前までに輸血を行っていないこと) |
| iii) 血小板数 | ≥100,000/mm ³ |
| iv) GOT | ≤100 IU/l |
| v) GPT | ≤100 IU/l |
| vi) クレアチニン | ≤1.5mg/dl |

- 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。

代筆者は以下の者から患者本人が指名する。

被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- 2) 治療が必要な髄膜炎または肺炎を合併。
- 3) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性。
- 4) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 5) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併。
- 6) 3ヶ月以内の心筋梗塞の既往、もしくは不安定狭心症を有する。
- 7) 肺線維症、または間質性肺炎の既往を有する。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票をFAX送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

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

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 電話登録の場合、2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターに送付(郵送、FAX 等)する。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって登録とする。
- 5) 登録されると「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターまたは担当医に送付されるので保管すること。
- 6) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- 8) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割りつけられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②組織診断(Grade 3 vs 4)、③年齢(60 歳未満 vs. 60 歳以上)④術後 MRI での残存腫瘍(あり vs なし)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 治療計画と治療変更規準

6.1. プロトコール治療

登録後、かつ術後 21 日以内にプロトコール治療を開始する。

摘出術もしくは生検が行われた翌日を術後 1 日と数える。ただし、生検と摘出術の両方が行われた場合には摘出術が行われた日を手術日とする。

術後 21 日以内に開始できなかった場合(開始日が術後 21 日を超えた場合)はプロトコール治療中止とする。

登録後、治療開始までに臨床検査値等が悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断によるが、開始した場合には「経過記録 治療-初期治療」用紙に、中止した場合には治療終了報告用紙に担当医の判断の理由についてその詳細を記載すること。

「6.3.2.A 群: 初期治療中の治療変更規準」および「6.3.4.B 群: 初期治療中の治療変更規準」の投与可能規準は初期治療の 1 回目の投与には適用しない。

プロトコール治療は以下の通り。

A 群: ACNU 単独・放射線同時併用療法の初期治療 + ACNU 単独療法の維持療法
(ACNU 単独群)

B 群: ACNU・PCZ 併用・放射線同時併用療法の初期治療 + ACNU・PCZ 併用療法の維持療法
(ACNU・PCZ 併用群)

6.1.1. 使用薬剤

ACNU: 塩酸ニムスチン(三共: ニドラン注) 25mg, 50mg

PCZ : 塩酸プロカルバジン(中外製薬: ナツラン カプセル) 50mg

6.1.2. A 群: ACNU 単独群

ACNU 単独・放射線同時併用療法による 8 週間の初期治療を行う。

初期治療終了後、最終 ACNU 投与日より 56 日目に ACNU 単独療法の維持療法を開始する。なお、投与日の翌日を 1 日目と数える。

維持療法は ACNU 単独療法を 8 週 1 コースとして 12 コース行う。

初期治療 (ACNU 単独・放射線同時併用療法)

薬剤	投与量	投与法	投与日				
			1	8	15	22	29
ACNU	80 mg/m ²	iv	↓ (day 1)				
RT	60Gy/30fr/6W		↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓
薬剤	投与量	投与法	投与日				
			29	36	43	50	57
ACNU	80 mg/m ²	iv	↓ (day36)				
RT	60Gy/30fr/6W		↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓			

維持療法 (ACNU 単独療法)

薬剤	投与量	投与法	投与日
ACNU	80 mg/m ²	iv	day 1

・ 初期治療にて ACNU 投与を、放射線照射の前後のいずれに行うかは規定しない。

- ・ ACNU は生理的食塩水または注射用蒸留水 20ml に溶解し、速やかに静脈内投与する。
- ・ 体表面積から計算された投与量は、ACNU は $1\text{mg}/\text{body}$ 単位で切り捨てて決定する。
- ・ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- ・ 治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して $\pm 5\text{kg}$ 以内の場合は投与量の補正は行わない。 $\pm 5\text{kg}$ を超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。

6.1.3. B 群: ACNU・PCZ 併用群

ACNU・PCZ 併用・放射線同時併用療法による 8 週の初期治療を行う。

初期治療終了後、最終 ACNU 投与日より 56 日目に ACNU・PCZ 併用療法の維持療法を開始する。初期治療にて 2 回目の ACNU の投与が行われなかった場合は、最終 PCZ 投与日より 56 日目に維持療法を開始する。なお、投与日の翌日を 1 日目と数える。

維持療法は ACNU・PCZ 併用療法を 8 週 1 コースとして 12 コース行う。

初期治療 (ACNU・PCZ 併用 放射線同時併用療法)

薬剤	投与量	投与方法	投与日				
			1	8	15	22	29
PCZ	$80\text{ mg}/\text{m}^2$	po	← (day 1-10) →				
ACNU	$80\text{ mg}/\text{m}^2$	iv	↓ (day 8)				
RT	60Gy/30fr/6W		↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	

薬剤	投与量	投与方法	投与日				
			29	36	43	50	57
PCZ	$80\text{ mg}/\text{m}^2$	po	← (day 36-45) →				
ACNU	$80\text{ mg}/\text{m}^2$	iv	↓ (day 43)				
RT	60Gy/30fr/6W		↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓			

維持療法 (ACNU・PCZ 併用療法)

薬剤	投与量	投与方法	投与日
PCZ	$80\text{mg}/\text{m}^2$	po	day 1-10
ACNU	$80\text{mg}/\text{m}^2$	iv	day 8

- ・ PCZ は 1 カプセル 50mg であるため、下記の換算表を用いて投与量の計算値より実際の投与量を 50mg 単位で決定する。

計算値	実投与量	日内分割*		
		朝食後	昼食後	夕食後
75mg 未満	50mg/day (50mg × 1 cap)	1 cap		
75mg 以上 125mg 未満	100mg/day (50mg × 2 cap)	1 cap		1 cap
125mg 以上 175mg 未満	150mg/day (50mg × 3 cap)	1 cap	1 cap	1 cap
175mg 以上	200mg/day (50mg × 4 cap)	2 cap		2 cap

*PCZ の日内分割に関しては、眠前に 1 回の内服としても良い。

- ・ 初期治療にて ACNU および PCZ の投与を、放射線照射の前後のいずれに行うかについては規定しない。
- ・ ACNU は生理的食塩水または注射用蒸留水 20ml に溶解し速やかに静脈内投与を行う。

- ・体表面積から計算された投与量は、ACNUは1mg/body単位で切り捨てて決定する。
- ・体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- ・治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5kg以内の場合は投与量の補正は行わない。±5kgを超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。
- ・PCZ投与日前2日間から最終投与日の2日後まではアルコール摂取、バナナ・チーズ・味噌の大量摂取を避けるように指導する。

6.1.4. 放射線療法

1) 開始時期と休止期間等

放射線療法は化学療法と同日(day1)より開始する。術後 14 日以内に開始することが望ましい。術後 21 日を超える放射線療法の開始は許容されない。予定休止期間は設けない。祝祭日等により照射が不可能となった場合は翌治療日に順延し、線量の変更は行わない。

2) 線量と分割法

1回 2Gy、1日1回、週 5 日、計 30 回、総線量 60Gy、総治療期間 42 日間、許容総治療期間 63 日間とする。

3) 放射線治療装置

4MV 以上の X 線発生装置で、かつ SSD (Source Surface Distance) または SAD (Source Axis Distance) 100cm 以上のものを用いる。

4) 標的体積(target volume)

CT 治療計画を必須とする。CT 画像を参考とした X 線シミュレータによる治療計画は許容されない。また、腫瘍周囲の詳細な解剖学的部位同定のために、5mm 以下のスライス厚での治療計画 CT 撮像がのぞましい。術前 MRI のデータをもとに CT 治療計画を計画するために、術前の CT は必須ではない。

肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

術前 MRI および必要に応じて CT に基づいて決定するが、手術による構造上の変化や残存腫瘍の状態を考慮し、適切に術後の MRI または CT を参照する。

Gross total resection: (術後 MRI にて腫瘍の残存無し)

$GTV_{primary} = GTV$ は規定できない

Partial resection および Biopsy only: (術後 MRI にて腫瘍の残存あり)

$GTV_{primary} =$ 残存する腫瘍 (造影される腫瘍と造影されない腫瘍を含む)

臨床標的体積(clinical target volume: CTV)

手術による構造上の変化や残存腫瘍の状態を考慮し、適切に術後 MRI または CT を参照する。

①放射線療法開始時の $CTV = CTV_1$

Gross total resection:

$CTV_1 =$ tumor resection cavity (腫瘍摘出後の摘出腔) + 術前 MRI の T2-WI (または FLAIR image) 上の高信号領域 + マージン 1.5cm*1 の範囲内の脳組織

Partial resection の場合:

$CTV_1 = GTV_{primary} +$ tumor resection cavity + 術前 MRI の T2-WI (または FLAIR image) 上の高信号領域 + マージン 1.5cm*1 の範囲内の脳組織

Biopsy only の場合:

$CTV_1 = GTV_{primary} +$ 術前 MRI の T2-WI (または FLAIR image) 上の高信号領域 + マージン 1.5cm*1 の範囲内の脳組織

周囲の浮腫は、CT の場合は腫瘍周囲の低吸収域、MRI の場合は T2WI での高信号域とする。ただし、周囲の浮腫がない症例ではマージン 2.5cm とする。

②ブースト照射時の $CTV = CTV_2$

Gross total resection:

$CTV_2 =$ tumor resection cavity + マージン 1.5cm*1 の範囲内の脳組織

Partial resection の場合:

$CTV_2 = GTV_{primary} +$ tumor resection cavity + マージン 1.5cm*1 の範囲内の脳組織

Biopsy only の場合:

$CTV_2 = GTV_{primary} +$ マージン 1.5cm*1 の範囲内の脳組織

*1:7) リスク臓器と接する場合は、マージンを 1.5cm 以下に圧縮しても良い。

計画標的体積(planning target volume: PTV)

上記CTVに0.5cmのマーヅンを加えたものとし(PTV₁ および PTV₂)、照射体積(照射野)はこのPTVを含むものとする。

典型的な症例において照射野辺縁の線量低下を考慮に入れると、放射線療法開始時の照射野において術後MRIのT2-WI(またはFLAIR image)上の高信号領域の辺縁から照射野辺縁までは2cm以上となる。

5)-b) 標的内の線量均一性を参照。

照射野の形成には鉛ブロックまたは multileaf collimator を用いる。ビーム中心軸あるいはアイソセンターは原則として標的体積の中心ないしその近傍に位置するようにする。

治療はPTV₁に50Gy照射する。その後はブースト照射としてPTV₂に対して10Gyを追加する。

なお、1回の治療においては各門全てを照射する。2門以上の照射において1回1門のみの照射は許容されない。

5) 線量分布計算**a) 標的基準点**

標的基準点は均等荷重対向2門照射においては中心軸上の体厚中心点、不均等荷重対向2門照射では標的体積の中心、対向2門以外の2門以上の照射法においては中心軸上の各ビームの交点とする。

b) 標的内の線量均一性

標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)ではPTVへの線量が処方線量の95%以上107%以下となるように照射野を設定する。PTVへの線量のばらつきが標的基準点線量の±5%を超える場合には、補償フィルターの使用が望ましいが本試験では必須としない。

多門照射・non-coplanar beam・ウェッジフィルターの使用が推奨される。

固定1門照射は許容されない。

c) 線量分布図、線量計算

標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)の線量分布図を作成する。治療計画CTに基づく3次元線量分布計算を出力する。また、モニターユニット値の算出にあたっては不均一補正を行わない。

6) 位置決め

背臥位もしくは他の適切な体位で治療する。頭部の固定器具により適切な再現性のある固定を行う。標的体積の設定に基づいて、CT治療計画による位置決めを行い、同時に照合画像を作成する。治療装置による照準写真は治療開始時および照射方法の変更時には必ず撮影し、その他必要に応じて撮影する。

なおEPID(electronic portal imaging device)による位置照合でこれを代用することを可とする。

放射線治療研究事務局および特定非営利活動法人、放射線治療支援センター(RSC)による検討(14.3章参照)のため放射線治療照射録や線量分布図、リニアックグラムなど品質管理・品質保証活動に必要な資料は放射線療法終了後7日以内に、放射線治療支援センター(RSC)宛に送付する。

7) リスク臓器—最大線量(処方線量でなく線量分布計算による線量)

以下に示す部位に対して、「:」より右に示す線量を超える照射を行わない。

視交叉: 50Gy

網膜: 45Gy

脳幹: 脳幹 1/3 60Gy

脳幹 2/3 53Gy

脳幹 3/3 50Gy

頸髄: 50Gy

脳(大脳・小脳・脳幹を含む) 1/3: 60Gy (60GyはPTV₂に相当する)*1

*1: 可能な限りDVH(Dose Volume Histogram)を用いて算定するが、不可能な場合はリニアックグラムを用いても良い。

水晶体は遮蔽する。

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

- ① 初期治療とそれに引き続く12コースの維持化学療法が完了。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- ① 治療開始後に原病の増悪が認められた場合
原病の増悪とは、効果判定によるPDと明らかな原病の臨床的増悪の両方を含む。
- ② 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - 1) Grade4 の非血液毒性が認められた場合
(非血液毒性: NCI-CTC「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
 - 2) 有害事象により次コース開始が4週間遅延した場合
 - 3) 治療変更規準(6.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - 4) 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合
- ③ 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
- ④ 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・本人や家人の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- ⑤ プロトコール治療中の死亡
 - ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- ⑥ その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコール治療中止/終了日は、プロトコール治療完了の場合は最終コースの終了日(day56)、プロトコール治療中の死亡の場合は死亡日、それ以外の中止の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止: 治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

延期: 投与を規定より遅らせる。

休止: 条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬

スキップ: 治療薬の1剤以上を投与せず次の投与予定に進む。

6.3.1. 化学療法の用量レベル

化学療法の用量レベルを以下に示す。PCZ の実際の投与量は、下記より求めた計算量から 6.1.3.で示した換算表を用いて決定する。

薬剤	用量レベル	用量
ACNU	レベル0(全量)	80 mg/m ²
	レベル-1	60 mg/m ²
	レベル-2	40 mg/m ²
PCZ	レベル0(全量)	80 mg/m ²
	レベル-1	60 mg/m ²
	レベル-2	40 mg/m ²

6.3.2. A群: 初期治療中の治療変更規準

ACNUの減量規準

初期治療中に下表の「ACNUの減量規準」のいずれかに該当した場合は、2回目のACNUの投与を1レベル低い用量で投与する。維持療法開始時にはレベル0まで再増量して維持療法を開始する。

ACNUの投与可能規準

2回目のACNUの投与日(day 36)もしくはその3日前までの最新の検査値・診察所見にて、下表の「ACNUの投与可能規準」のすべてを満たす事を確認し2回目のACNUの投与を行う。「ACNUの投与可能規準」を満たさない場合はACNUの2回目の投与を延期する。延期後、28日以内に「ACNUの投与可能規準」をすべて満たした場合には2回目のACNUの投与を行う。28日以内にACNUの2回目の投与が行えなかった場合はプロトコール治療を中止する。

プロトコール治療休止規準、プロトコール治療再開規準

初期治療中に下表の「プロトコール治療休止規準」のいずれかに該当する場合は、プロトコール治療を休止する。休止後14日以内に下表の「プロトコール治療再開規準」をすべて満たした場合はプロトコール治療を再開する。休止後14日以内にプロトコール治療を再開できない場合はプロトコール治療を中止する。

	ACNUの減量規準	ACNUの投与可能規準(すべて満たす)	プロトコール治療休止規準	プロトコール治療再開規準(すべて満たす)
白血球数	<1,500 / mm ³	≥2,500 / mm ³	<1,000 / mm ³ (≥Grade4)	≥2,000 / mm ³ (≤Grade2)
血小板数	<50,000 / mm ³ (≥Grade3)	≥75,000 / mm ³ (≤Grade1)	血小板数<25,000 / mm ³	≥50,000 / mm ³ (≤Grade2)
放射線性皮膚炎			≥Grade 3	≤Grade 2
発熱(腋窩)		<38.0°C		
好中球減少を伴わない感染		Grade0		