

主たる解析レポート

JCOG0305 (phase II / III)

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 併用療法とのランダム化第 II/III 相試験

研究グループ:

脳腫瘍グループ

研究代表者:

洪井 壮一郎

国立がんセンター中央病院

研究事務局:

洪井 壮一郎

国立がんセンター中央病院

解析担当:

吉村 健一

JCOG データセンター

データマネージャー:

竹内 千瑞子/長谷川 恵己

JCOG データセンター

医学的コメント:

佐藤 暁洋

JCOG 運営事務局

試験進捗: 登録終了追跡中

登録開始日: 2004 年 3 月 24 日

登録終了日: 2006 年 9 月 7 日

追跡終了予定: 2008 年 9 月

プロトコル改訂:

2005 年 3 月 17 日 第 1 回改訂

プロトコル改正:

2007 年 2 月 26 日 第 1 回改正

脳腫瘍グループ、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者への提出: 2007 年 9 月 7 日

研究概要

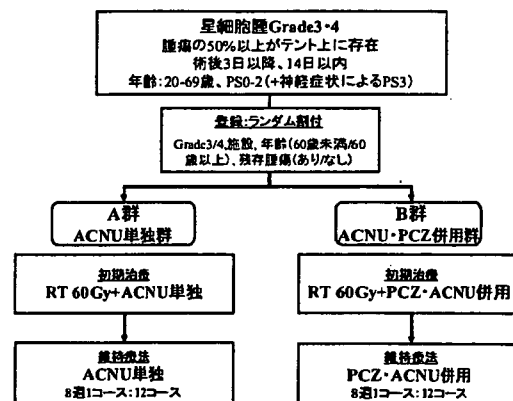
研究目的

星細胞腫 Grade3・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

対象症例

- 1) 組織学的に退形成性星細胞腫 (Grade3, Grade4) である
- 2) 腫瘍体積の 50% 以上がテント上に存在
- 3) 視神経、嗅神経、下垂体のいずれにも腫瘍を認めない
- 4) 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
- 6) 術後 3 日以降、14 日以内
- 7) 20 歳以上、69 歳以下
- 8) PS0,1,2 もしくは腫瘍による神経症状のみに起因する PS3
- 9) 化学療法、放射線療法の既往がない
- 10) 適切な臓器機能を有する
- 11) 患者本人から文書で同意が得られている

神経症状により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



エンドポイント

Primary endpoint: 第 II 相: 6 ヶ月生存割合 第 III 相: 全生存期間

Secondary endpoint: 第 II/III 相共通: 完全奏効割合、有害事象 第 III 相: 無増悪生存期間、奏効割合

治療群

A 群 (ACNU 単独群): 初期治療 ACNU + RT、維持療法 ACNU

B 群 (ACNU・PCZ 併用群): 初期治療 ACNU + PCZ + RT、維持療法 ACNU + PCZ

割付調整因子

施設、組織診断 (Grade3/Grade4)、年齢 (60 歳未満/60 歳以上)、術後 MRI での残存腫瘍 (あり/なし)

予定登録数と研究期間

第 II 相: 予定登録数 B 群 56 例 (A・B 群併せて約 112 例)

登録期間 2 年、追跡期間 B 群 56 例登録後の次のモニタリングまで (半年 ~ 1 年)

→ 追跡期間: 登録終了後 6 ヶ月、追加追跡: 登録終了後 2 年

第 III 相: 予定登録数 310 例、登録期間 5 年、追跡期間 2 年

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

中間解析

- ~~1回目: B群で56例目が登録された日より6ヶ月以降に行われる最初のモニタリングの時期~~
 - ~~2回目: 予定登録数の2/3の登録が得られた時点~~
 - ~~3回目: 登録終了後早期~~
- 第一回改正により行わない

主たる解析

追跡期間終了後(登録終了後6ヶ月)に primary endpoint および secondary endpoints について実施

プロトコール改訂

第1回

- ① プロカルバジンの適応外使用: プロカルバジンの効能・効果の追加に伴う記載の変更
- ② 有効性評価項目: 有効性の評価時期に関する変更
- ③ 放射線療法: 脳幹に対する照射量の変更、標的体積に関する追記
- ④ 推奨される・推奨されない併用療法・支持療法: G-CSF の使用量使用法の記載を変更
- ⑤ 予期される有害事象: 「血小板輸血」を追加
- ⑥ 通常報告義務のある有害事象: 予期される Grade4 の非血液毒性「神経毒性-運動性」は通常報告とはせず
- ⑦ その他: 放射線治療品質保証センターの移管に伴う記載の変更、ポリシーや組織などの更新

プロトコール改正

第1回

- ① 予定登録数と研究期間の変更(試験期間の短縮)
- ② 臨床的仮説と登録数設定根拠を追記
- ③ 第Ⅲ相部分の登録中止について: 登録中止が必要となった理由、試験中止後の対応を追記
- ④ 第Ⅱ相部分の主たる解析の時期と手順: プロトコール改訂により第Ⅱ相部分の主たる解析を行わない旨を追記
- ⑤ プロトコール改訂(ver1.2)後の解析を追記
- ⑥ 評価項目: 血液生化学検査項目 Ca を削除
- ⑦ 予期される有害事象: 「発熱性好中球減少」「Grade3-4 の好中球減少を伴う感染」を追加、Grade2、3 の「便秘」は通常報告とはせず
- ⑧ その他: グループ代表者の変更、研究者の所属および研究班の更新、施設・研究者名の更新

試験進捗状況

2005年3月17日: プロトコール改訂承認

2006年9月7日: 登録一時中止

2007年2月26日: プロトコール改正承認され、そのまま第Ⅱ相部分で登録終了

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

登録状況

全登録例 111 例
参加施設別登録数

施設名	A 群	B 群	計
北海道大学病院	5	5	10
中村記念病院	3	3	6
札幌医科大学	5	2	7
岩手医科大学	6	6	12
東北大学病院	3	4	7
山形大学医学部	4	3	7
筑波大学臨床医学系 ^{#1}	0	1	1
埼玉医科大学国際医療センター	3	5	8
埼玉医科大学総合医療センター ^{#1}	2	1	3
国立がんセンター中央病院	6	6	12
杏林大学医学部	3	4	7
東京女子医科大学	4	4	8
帝京大学医学部 ^{#1}	0	0	0
慶應義塾大学病院	2	3	5
東京大学医学部	1	0	1
聖マリアンナ医科大学	2	2	4
新潟大学医歯学総合病院 ^{#2}	2	1	3
名古屋大学医学部	0	1	1
京都大学医学部附属病院	0	1	1
大阪大学医学部附属病院			
愛媛大学医学部附属病院			
熊本大学医学部	4	4	8
合計	55	56	111

注: IRB 未承認施設 (2006 年 9 月 7 日現在)

*1: 2006 年 3 月 4 日付け inactive

*2: 2006 年 12 月 9 日付け inactive

#1: 2006 年 3 月 4 日付け 新規参加

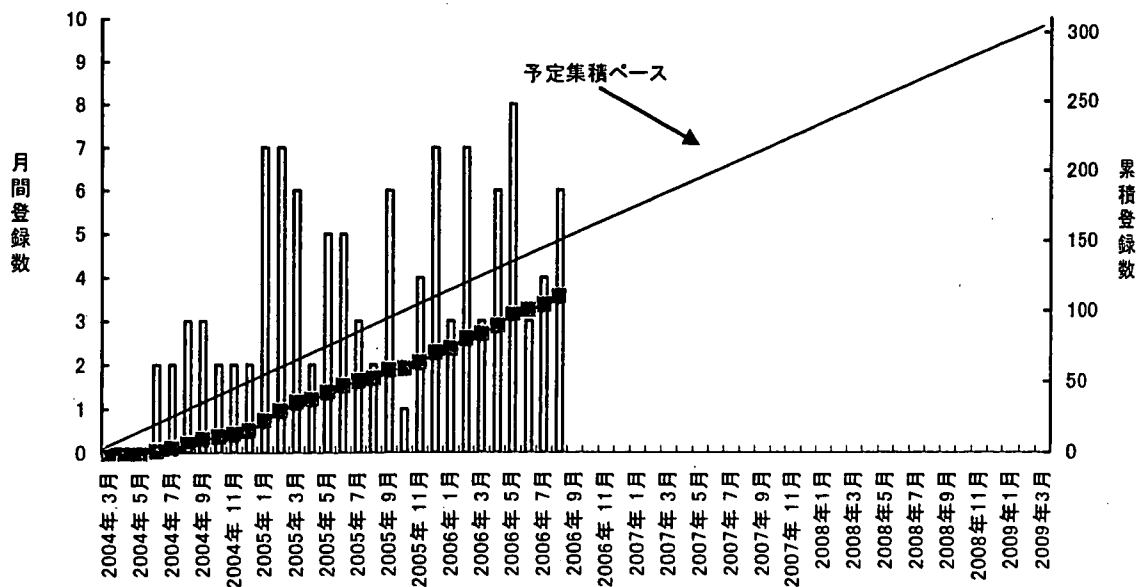
<2005 年前期データセンターコメント>

登録開始より 1.5 年経過したので、IRB 未承認施設の参加意志を再確認頂きたい。

<2005 年後期データセンターコメント>

登録開始より 2 年経過したので、IRB 未承認施設の参加意志を再確認頂きたい。

集積ペース



脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

今回のモニタリング作業

作業内容

- ① 追跡調査(2007年3月7日発送、2007年3月28日〆切、3月30日督促)
- ② CRFの回収状況チェック
- ③ 未回収CRF・不明点についての問い合わせ
- ④ マニュアルチェック
- ⑤ データ入力
- ⑥ ロジカルチェック
- ⑦ 入力データとCRFの整合性チェック
- ⑧ 集計・解析

追跡調査の依頼と回収状況

追跡調査対象例:91例

督促した施設:6施設(24枚)

督促後も回答のない施設:1施設(慶應義塾大学病院)

CRFの不明点問い合わせと回収状況

未回収CRFの督促と回収状況(2007年8月7日〆切)

	依頼枚数	依頼施設数	未回収枚数	未回収施設
登録適格性確認票	0枚	0施設	0枚	0施設
未回収CRF督促	172枚	9施設	61枚	1施設

登録適格性確認票 未回収施設一覧:なし、全て回収済み

CRFの不明点・未記入の問い合わせと回収状況(2007年8月7日〆切)

	依頼枚数	依頼施設数	未回収枚数	未回収施設
不明点・未記入の問い合わせ	218枚	18施設	6枚	1施設

<主たる解析データセンターコメント>

今回の主たる解析では、データセンター、研究事務局より複数回の督促を行ったものの、慶應義塾大学病院からの登録3例(No.50, No.52, No.108)については追跡調査用紙を回収することができなかった。同施設からの登録5例は過去に行った追跡調査でも一度も追跡調査用紙が提出されていないため、今回も回収できなかった3例において primary endpoint である全生存期間に関連する「転帰」、有効性の secondary endpoint である無増悪生存期間に関連する「増悪/再発」のデータが完全に欠測しており、やむを得ずこれらを除いて主たる解析を行うこととなった。

主たる解析までには回収が間に合わなかったが、今後の追跡調査では提出していただくことを強く要望する。また、追跡調査以外に関してもCRFの回収が遅れているため、これらも併せて提出いただきたい。

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

背景因子など

背景因子

対象:2006年9月7日までに登録された111例

項目	A群 n=55	B群 n=56	合計 n=111
年齢(歳)			
中央値	56	54	55
最小-最大	24-69	24-69	24-69
性別			
男	32	33	65
女	23	23	46
PS			
0	21	16	37
1	24	25	49
2	5	8	13
3	5	7	12

(割付調整因子)	A群 n=55	B群 n=56	合計 n=111
病理標本での 星細胞腫 grade(*)			
grade3	13	13	26
grade4	41	42	83
その他	1	1	2
術後 MRI での残存 腫瘍(*)			
なし	18	21	39
あり	37	35	72

(*)登録後変更があったため、ここでは変更後の情報に基づいて集計。詳しくは[割付調整因子の登録後変更一覧]の項参照。

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

治療前報告 1

対象:2007年8月7日までに治療前報告1用紙が回収された111例

項目	A群 n=55	B群 n=56	合計 n=111
術式			
摘出術	48	47	95
生検	7	9	16
治療開始時のPS			
0	27	19	46
1	20	25	45
2	6	5	11
3	2	7	9
4	0	0	0
上記PSに神経症状 含まず	43	35	78
含む	12	21	33

項目	A群 n=55	B群 n=56	合計 n=111
JCS			
0	40	39	79
1	11	13	24
2	2	4	6
3	2	0	2
10 \leq	0	0	0
失語			
なし	46	50	96
あり	9	6	15

項目	A群 N=55	B群 n=56	合計 n=111
神経症状 MMT			
右上肢			
0	0	0	0
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	0	0
4	6	2	8
5	49	52	101
右下肢			
0	0	0	0
1	0	1	1
2	0	0	0
3	0	0	0
4	2	3	5
5	53	52	105
左上肢			
0	0	0	0
1	0	0	0
2	0	0	0
3	1	2	3
4	6	9	15
5	48	45	93
左下肢			
0	0	0	0
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	1	1
4	5	10	15
5	50	45	95

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

項目	A群 n=55	B群 n=56	合計 n=111
原発巣占居部位 (複数回答可)			
大脳			
(右)			
前頭葉	12	15	27
側頭葉	9	12	21
頭頂葉	6	8	14
後頭葉	0	4	4
視床	1	4	5
視床下部	1	0	1
被殻	4	5	9
内包	2	2	4
(左)			
前頭葉	16	7	23
側頭葉	11	10	21
頭頂葉	5	5	10
後頭葉	0	2	2
視床	2	3	5
視床下部	1	2	3
被殻	2	5	7
内包	2	1	3

項目	A群 n=55	B群 n=56	合計 n=111
原発巣占居部位 (複数回答可)			
小脳			
(右)	0	0	0
(左)	0	0	0
脳幹			
(右)			
中脳	0	2	2
橋	0	0	0
延髄	0	0	0
(左)			
中脳	1	1	2
橋	0	0	0
延髄	0	0	0
その他	2	2	4

項目	A群 n=55	B群 n=56	合計 n=111
原発巣主占居部位			
大脳			
(右)			
前頭葉	9	14	23
側頭葉	8	9	17
頭頂葉	5	5	10
後頭葉	0	1	1
視床	0	3	3
視床下部	0	0	0
被殻	1	1	2
内包	0	0	0
(左)			
前頭葉	15	6	21
側頭葉	10	8	18
頭頂葉	4	4	8
後頭葉	0	1	1
視床	2	2	4
視床下部	0	0	0
被殻	1	2	3
内包	0	0	0
病理組織型(*)			
星細胞腫 Grade3	13	13	26
星細胞腫 Grade4	41	42	83
その他	1	1	2

(*)登録時より変更あり:割付調整因子の登録後変更一覧の項参照

治療経過要約

対象:2006年9月7日までの登録例111例

	A群	B群	合計
プロトコール治療中・治療終了報告用紙未回収など	11	12	23
プロトコール治療終了または中止	44	44	88
終了または中止の理由			
1.プロトコール規定の治療完了	1	0	1
2.原病の増悪	28	27	55
3.有害事象	4	10	14
4.有害事象との関連が否定できない患者拒否	2	6	8
5.有害事象との関連が否定できる患者拒否	5	1	6
6.治療期間中の死亡	1	0	1
88.その他の理由	3	0	3

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

初期治療における一般的な有害事象 (NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版による)

臨床検査値からの Grading

対象:2007年8月7日までに経過記録用紙が回収された110例

項目	G0	G1	G2	G3	G4	% G 3・4	% G 4	合計	欠損	
A	白血球	4	9	20	20	1	38.9	1.9	54	0
	ヘモグロビン	23	19	12	0	0	0	0	54	0
	血小板	20	16	15	3	0	5.6	0	54	0
	好中球	8	10	14	18	4	40.7	7.4	54	0
	総ビリルビン	50	1	2	1	0	1.9	0	54	0
	GOT	40	11	1	1	1	3.7	1.9	54	0
	GPT	31	20	1	1	1	3.7	1.9	54	0
	クレアチニン	51	3	0	0	0	0	0	54	0
	高ナトリウム血症	48	6	0	0	0	0	0	54	0
	低ナトリウム血症	41	12	0	1	0	1.9	0	54	0
	高カリウム血症	48	6	0	0	0	0	0	54	0
	低カリウム血症	45	8	0	1	0	1.9	0	54	0
	高カルシウム血症	46	3	0	0	0	0	0	49	5
	低カルシウム血症	38	9	2	0	0	0	0	49	5
	B	白血球	2	4	9	30	11	73.2	19.6	56
ヘモグロビン		20	12	19	5	0	8.9	0	56	0
血小板		7	10	11	28	0	50.0	0	56	0
好中球		5	4	4	21	22	76.8	39.3	56	0
総ビリルビン		48	3	1	3	0	5.5	0	55	1
GOT		27	15	6	8	0	14.3	0	56	0
GPT		17	20	12	7	0	12.5	0	56	0
クレアチニン		50	4	1	0	1	1.8	1.8	56	0
高ナトリウム血症		50	5	1	0	0	0	0	56	0
低ナトリウム血症		42	9	0	5	0	8.9	0	56	0
高カリウム血症		42	11	1	2	0	3.6	0	56	0
低カリウム血症		42	10	0	4	0	7.1	0	56	0
高カルシウム血症	49	6	0	0	0	0	0	55	1	
低カルシウム血症	40	10	4	0	1	1.8	1.8	55	1	

白血球数、ヘモグロビン、血小板の grade0 の下限は施設基準値ではなく、JCOG 毒性基準と同じ $4000/\text{mm}^3$ 、 $11.0\text{g}/\text{dl}$ 、 $10.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ を用いた。

<2006年前期データセンターコメント>

プロトコル 7.2.4 記載の Brandes らの報告では BCNU+PCZ+VCR 併用による白血球減少 Grade3・4 は 13.8%、血小板減少 Grade3・4 は 29.2%である。また河内らの報告では ACNU+PCZ+VCR 併用による白血球減少 Grade3・4 は 43.9%、血小板減少 Grade3・4 は 11.7%である。これらに対して、B 群の白血球減少 Grade3・4 は 75%、血小板減少 52.5%とかなり高いが、妥当かどうか検討をお願いしたい。

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

担当医判断の Grade

対象:2007年8月7日までに経過記録用紙が回収された110例

項目	G0	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	合計	欠損	
A	発熱	46	7	1	0	0	0	54	0	
	多形紅斑	51	0	1	2	0	3.7	54	0	
	放射線皮膚炎	29	23	2	0	0	0	54	0	
	食欲不振	32	17	4	1	0	1.9	54	0	
	悪心	35	10	9	0	0	0	54	0	
	口内炎/咽頭炎	51	1	2	0	0	0	54	0	
	嘔吐	49	4	1	0	0	0	54	0	
	血小板減少を伴う出血	54	0	0	0	0	0	54	0	
	中枢神経系の出血	54	0	0	0	0	0	54	0	
	発熱性好中球減少	53	0	0	1	0	1.9	0	54	0
	好中球減少を伴う感染	54	0	0	0	0	0	0	54	0
	好中球減少を伴わない感染	52	1	0	1	0	1.9	0	54	0
	痙攣発作	46	0	3	5	0	9.3	0	54	0
	言語障害	43	0	5	6	0	1.1	0	54	0
	くも膜炎/髄膜炎/神経根炎	54	0	0	0	0	0	0	54	0
	脳血管虚血	54	0	0	0	0	0	0	54	0
	脳神経(神経障害)	52	0	2	0	0	0	0	54	0
	運動性(神経障害)	47	0	1	3	3	11.1	5.6	54	0
	知覚性(神経障害)	52	1	0	0	1	1.9	1.9	54	0
	肺臓炎/肺浸潤	53	1	0	0	0	0	0	54	0
	B	発熱	38	15	1	2	0	3.6	56	0
多形紅斑		46	0	7	3	0	5.4	56	0	
放射線皮膚炎		30	22	4	0	0	0	56	0	
食欲不振		19	18	10	6	3	16.1	5.4	56	0
悪心		29	14	7	6	0	10.7	0	56	0
口内炎/咽頭炎		50	5	1	0	0	0	0	56	0
嘔吐		42	10	3	1	0	1.8	0	56	0
血小板減少を伴う出血		55	0	0	1	0	1.8	0	56	0
中枢神経系の出血		56	0	0	0	0	0	0	56	0
発熱性好中球減少		55	0	0	0	1	1.8	1.8	56	0
好中球減少を伴う感染		51	0	0	4	1	8.9	1.8	56	0
好中球減少を伴わない感染		47	1	4	2	2	7.1	3.6	56	0
痙攣発作		46	0	6	4	0	7.1	0	56	0
言語障害		45	0	5	6	0	10.7	0	56	0
くも膜炎/髄膜炎/神経根炎		56	0	0	0	0	0	0	56	0
脳血管虚血		55	0	0	0	1	1.8	1.8	56	0
脳神経(神経障害)		55	0	1	0	0	0	0	56	0
運動性(神経障害)		46	1	3	3	3	10.7	5.4	56	0
知覚性(神経障害)		51	2	2	1	0	1.8	0	56	0
肺臓炎/肺浸潤		52	1	1	1	1	3.6	1.8	56	0

<2005年前期データセンターコメント>

B群の毒性がかなり強いようだが、予期された範囲内かどうか検討して頂きたい。

<2006年前期データセンターコメント>

B群の毒性が、予期される範囲内かどうか再検討して頂きたい。

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

維持治療における一般的な有害事象 (NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版による)

臨床検査値からの Grading

対象:2007年8月7日までに経過記録用紙が回収された61例

項目	G0	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	合計	欠損	
A	白血球	2	9	10	12	2	40	5.7	35	0
	ヘモグロビン	15	12	5	1	1	5.9	2.9	34	1
	血小板	12	4	8	11	0	31.4	0	35	0
	好中球	7	5	9	10	3	38.2	8.8	34	1
	総ビリルビン	25	1	0	0	7	21.2	21.2	33	2
	GOT	18	7	1	1	6	21.2	18.2	33	2
	GPT	13	10	3	1	6	21.2	18.2	33	2
	クレアチニン	26	1	0	0	7	20.6	20.6	34	1
	高ナトリウム血症	25	8	1	0	0	0	0	34	1
	低ナトリウム血症	28	4	0	2	0	5.9	0	34	1
	高カリウム血症	24	10	0	0	0	0	0	34	1
	低カリウム血症	30	3	0	1	0	2.9	0	34	1
	高カルシウム血症	24	8	0	0	0	0	0	32	3
	低カルシウム血症	24	8	0	1	0	3.0	0	33	2
	B	白血球	0	4	6	13	3	61.5	11.5	26
ヘモグロビン		12	3	10	1	0	3.8	0	26	0
血小板		6	3	5	11	1	46.2	3.8	26	0
好中球		4	2	5	9	5	56	20	25	1
総ビリルビン		15	3	0	0	7	28	28	25	1
GOT		8	7	2	1	8	34.6	30.8	26	0
GPT		6	6	4	2	8	38.5	30.8	26	0
クレアチニン		17	0	0	0	9	34.6	34.6	26	0
高ナトリウム血症		17	9	0	0	0	0	0	26	0
低ナトリウム血症		21	4	0	1	0	3.8	0	26	0
高カリウム血症		17	9	0	0	0	0	0	26	0
低カリウム血症		22	4	0	0	0	0	0	26	0
高カルシウム血症	17	7	0	0	0	0	0	24	2	
低カルシウム血症	19	1	4	0	0	0	0	24	2	

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

担当医判断の Grade

対象:2007年8月7日までに経過記録用紙が回収された62例

項目	G0	G1	G2	G3	G4	%G3・4	%G4	合計	欠損	
A	発熱	32	2	0	0	0	0	34	1	
	多形紅斑	35	0	0	0	0	0	35	0	
	放射線皮膚炎	33	2	0	0	0	0	35	0	
	食欲不振	29	4	2	0	0	0	35	0	
	悪心	33	2	0	0	0	0	35	0	
	口内炎/咽頭炎	35	0	0	0	0	0	35	0	
	嘔吐	34	1	0	0	0	0	35	0	
	血小板減少を伴う出血	35	0	0	0	0	0	35	0	
	発熱性好中球減少	34	0	0	1	0	2.9	0	35	0
	好中球減少を伴う感染	34	0	0	1	0	2.9	0	35	0
	好中球減少を伴わない感染	33	0	1	1	0	2.9	0	35	0
	痙攣発作	28	0	6	1	0	2.9	0	35	0
	言語障害	32	0	1	1	1	5.7	2.9	35	0
	肺臓炎/肺浸潤	34	0	0	1	0	2.9	0	35	0
B	発熱	24	3	0	0	0	0	27	0	
	多形紅斑	22	0	4	1	0	3.7	0	27	0
	放射線皮膚炎	26	1	0	0	0	0	27	0	
	食欲不振	17	8	1	1	0	3.7	0	27	0
	悪心	22	3	2	0	0	0	27	0	
	口内炎/咽頭炎	25	2	0	0	0	0	27	0	
	嘔吐	25	1	1	0	0	0	27	0	
	血小板減少を伴う出血	26	1	0	0	0	0	27	0	
	発熱性好中球減少	26	0	0	1	0	3.7	0	27	0
	好中球減少を伴う感染	26	0	0	1	0	3.7	0	27	0
	好中球減少を伴わない感染	23	1	3	0	0	0	0	27	0
	痙攣発作	19	0	6	2	0	7.4	0	27	0
	言語障害	26	0	0	1	0	3.7	0	27	0
	肺臓炎/肺浸潤	27	0	0	0	0	0	0	27	0

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

放射線治療晩期合併症(照射終了 91 日以降)

担当医判断の Grade

対象: 追跡調査の放射線治療晩期合併症に評価があった 104 例

項目	G0	G1	G2	G3	G4	%G3-4	%G4	合計	欠損
A 放射線皮膚炎	46	5	0	0	0	0	0	51	1
B 放射線皮膚炎	49	3	0	0	0	0	0	52	0

放射線壊死発生割合

全治療例(プロトコール治療の一部以上が施行された患者数)を分母とし、放射線壊死が観察された患者数を分子とする割合

対象: プロトコール治療の一部以上が施行された 110 例(現在評価期間中の場合も含む)

項目	A 群 割合(95%信頼区間)	B 群 割合(95%信頼区間)	計 割合(95%信頼区間)	欠損
放射線壊死割合	2/54 3.70%(0.5-12.8)	1/56 1.79%(0.1-9.6)	3/110 2.73%(0.6-7.8)	5

欠損: 30 日以内死亡または初期治療直後の死亡のためデータなし: 3 例

CRF 未回収のため: 2 例

最良総合効果

対象: 残存腫瘍「あり」の登録例のうち、測定可能病変「あり」で2007年8月7日までに効果報告記録用紙が回収され、プロトコール治療が終了(中止含む)した66例(A群:33例・B群:33例)

最良効果判定	A群	B群	計
CR	1	0	1
PR	4	2	6
CR・PR計	5	2	7

<主たる解析データセンターコメント> 評価期間(治療中)の例があるため、研究事務局と相談の上、主たる解析では「奏効割合」、「完全奏効割合」については算出しない事とした。尚、CR例は1例のみと少数であるため、主たる解析で行う判断に影響しないと考え

JCOG0305 Sep/2007

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

Primary endpoint: 全生存期間

解析対象: 全登録 111 例のうち転帰情報が回収された 108 例 (未回収の 3 例を除く)

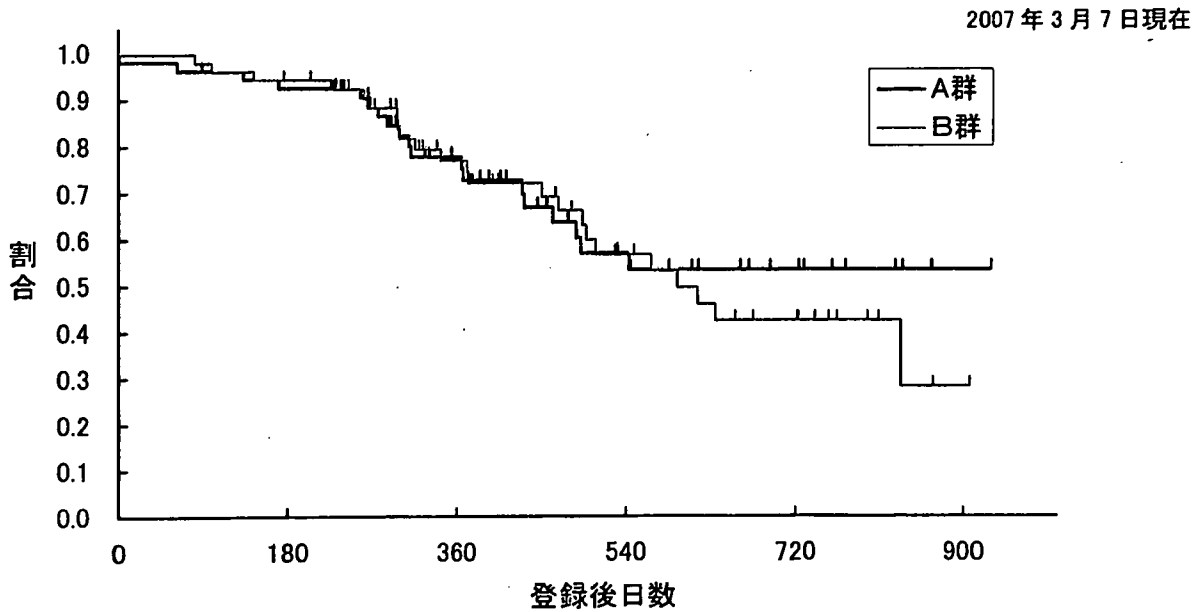
起算日: 登録日

イベント: 死亡

打ち切り: 生存例、追跡不能例は最終生存確認日で打ち切り

「1 年 = 365.25 日」「1 カ月 = (365.25/12) 日」で計算

Kaplan-Meier 法による推定生存曲線



群	解析対象	イベント (死亡)	打ち切り例の最長追跡期間	生存期間中央値	0.5 年生存割合 (95%信頼区間)	1 年生存割合 (95%信頼区間)	2 年生存割合 (95%信頼区間)
A 群	54	19	929 日	推定不能 (463 日—推定不能)	92.5% (81.3%—97.1%)	75.3% (60.4%—85.2%)	53.5% (36.0%—68.1%)
B 群	54	23	907 日	595 日 (494 日—推定不能)	94.4% (83.8%—98.2%)	77.2% (62.4%—86.7%)	42.7% (25.8%—58.6%)

主たる解析

施設を除く割付調整因子を層とした層別ログランク検定: 片側 $p=0.39$ > 片側有意水準 $\alpha=0.05$ (統計的有意ではない)

参考. ログランク検定 (層調整無し): 片側 $p=0.67$

層別ログランク検定の詳細

層	施設を除く割付調整因子			解析対象数		ログランク統計量	分散		
	病理 grade	残存腫瘍	年齢	A 群	B 群				
1	grade 3	あり	$60 \leq$	2	3	0.07	0.96		
2			< 60	11	9	0.53	0.25		
3		なし	$60 \leq$	1	0	イベント数 0 より寄与なし			
4			< 60	1	2				
5	grade 4	あり	$60 \leq$	9	9			0.13	2.31
6			< 60	12	12			-1.54	2.97
7		なし	$60 \leq$	6	7	-0.38	0.23		
8			< 60	12	12	0.36	2.70		
計				54	54	0.82	9.43		

A 群に対する B 群のハザード比 (施設を除く割付調整因子による層調整済) = 0.92, 95% 信頼区間 (0.49, 1.73)

参考. A 群に対する B 群のハザード比 (層調整無し) = 1.15, 95% 信頼区間 (0.62, 2.10)

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

全生存期間におけるサブグループ解析: 病理標本での星細胞腫 grade

解析対象: 全登録 111 例のうち転帰情報が回収され、かつ grade3 または grade4 である 107 例
(未回収の 3 例とその他 2 例を除く(未回収例にその他の 1 例が含まれる))

起算日: 登録日

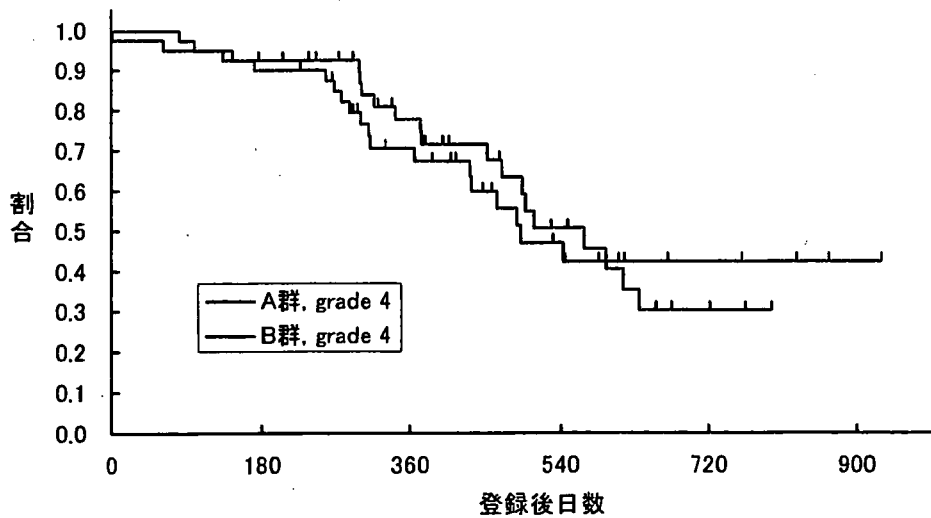
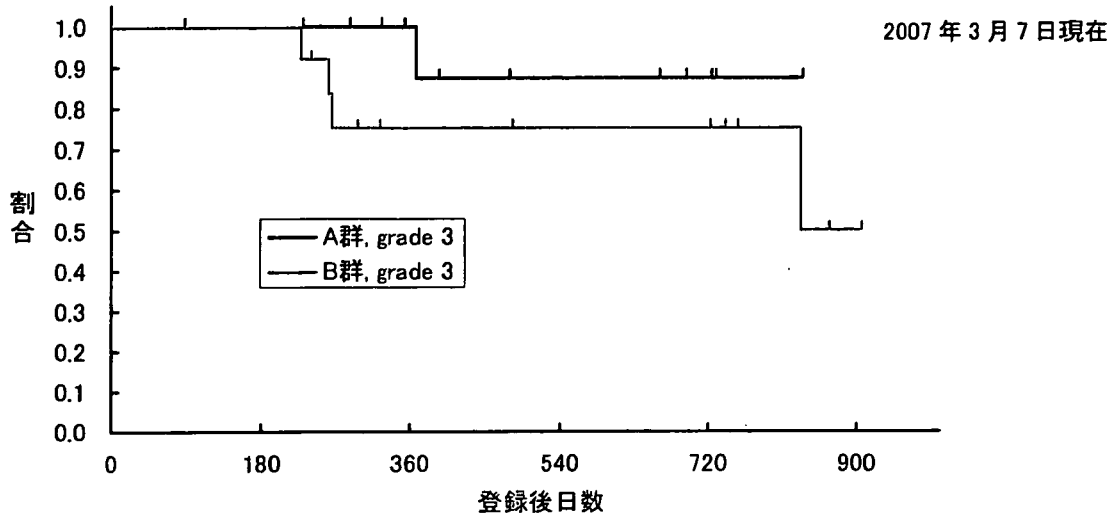
イベント: 死亡

打ち切り: 生存例、追跡不能例は最終生存確認日で打ち切り

「1 年 = 365.25 日」「1 カ月 = (365.25/12) 日」で計算

病理標本での星細胞腫 grade: 割付後に修正された場合、修正後の情報に基づく

Kaplan-Meier 法による推定生存曲線



grade	群	解析対象	イベント (死亡)	生存期間中央値	1年生存割合 (95%信頼区間)	2年生存割合 (95%信頼区間)
3	A群	13	1	推定不能	100%	87.5% (38.7%—98.1%)
	B群	13	4	推定不能 (833日-推定不能)	75.5% (41.6%—91.4%)	75.5% (41.6%—91.4%)
4	A群	40	18	492日 (431日-推定不能)	67.3% (49.4%—80.1%)	42.3% (23.7%—59.8%)
	B群	41	19	568日 (469日-635日)	78.0% (60.6%—88.4%)	30.5% (13.4%—49.6%)

層別ハザード比

grade 3 における A 群に対する B 群のハザード比 (層調整無し) = 3.51, 95%信頼区間 (0.38, 32.19)

grade 4 における A 群に対する B 群のハザード比 (層調整無し) = 0.92, 95%信頼区間 (0.48, 1.76)

層間の交互作用に対する検定: $p=0.26$

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

全生存期間におけるサブグループ解析: 術後 MRI での残存腫瘍の有無

解析対象: 全登録 111 例のうち、転帰情報が回収された 108 例 (未回収の 3 例を除く)

起算日: 登録日

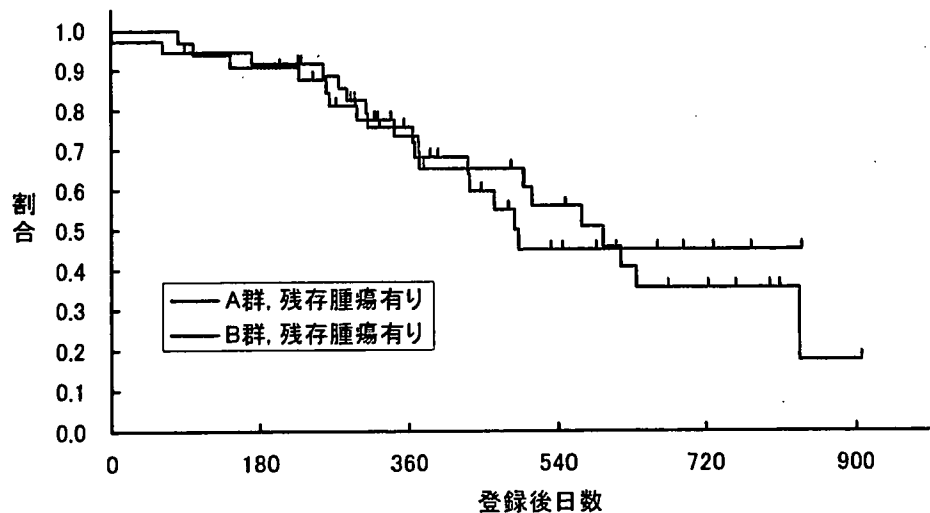
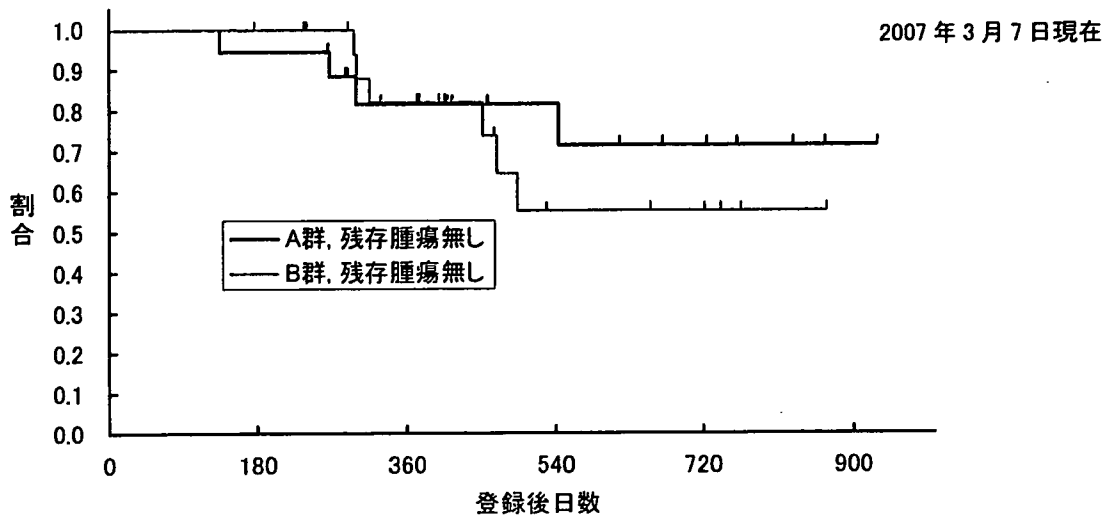
イベント: 死亡

打ち切り: 生存例、追跡不能例は最終生存確認日で打ち切り

「1 年 = 365.25 日」「1 カ月 = (365.25/12) 日」で計算

術後 MRI での残存腫瘍の有無: 割付後に修正された場合、修正後の情報に基づく

Kaplan-Meier 法による推定生存曲線



残存腫瘍	群	解析対象	イベント (死亡)	生存期間中央値	1 年生存割合 (95%信頼区間)	2 年生存割合 (95%信頼区間)
なし	A 群	18	4	推定不能 (543 日-推定不能)	81.7% (53.1%—93.8%)	71.5% (38.7%—88.8%)
	B 群	21	6	推定不能 (469 日-推定不能)	82.4% (54.7%—93.9%)	55.6% (25.2%—77.9%)
あり	A 群	36	15	492 日 (431 日-推定不能)	71.9% (52.6%—84.4%)	45.0% (24.9%—63.2%)
	B 群	33	17	595 日 (373 日-833 日)	73.6% (53.8%—86.0%)	35.7% (16.8%—55.1%)

層別ハザード比

残存「なし」における A 群に対する B 群のハザード比 (層調整無し) = 1.40, 95%信頼区間 (0.39, 4.98)

残存「あり」における A 群に対する B 群のハザード比 (層調整無し) = 1.05, 95%信頼区間 (0.52, 2.11)

層間の交互作用に対する検定: $p=0.70$

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

全生存期間におけるサブグループ解析: 年齢(60歳未満/60歳以上)

解析対象: 全登録 111例のうち転帰情報が回収された108例(未回収の3例を除く)

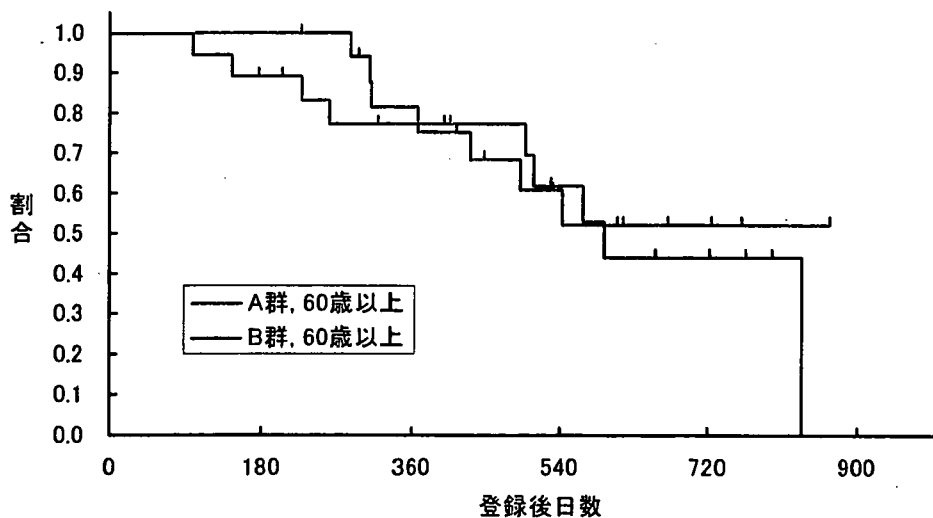
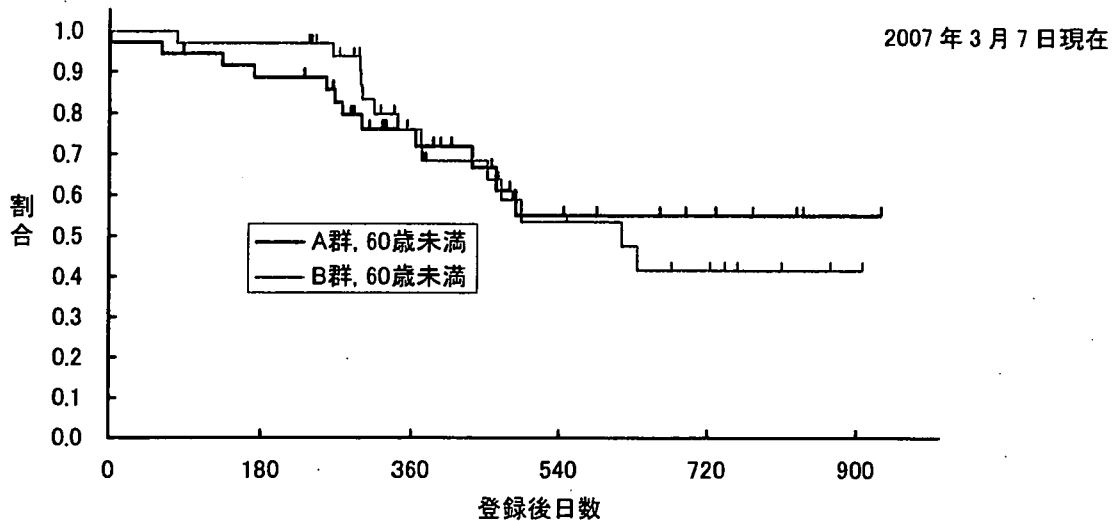
起算日: 登録日

イベント: 死亡

打ち切り: 生存例、追跡不能例は最終生存確認日で打ち切り

「1年 = 365.25日」「1カ月 = (365.25/12)日」で計算

Kaplan-Meier 法による推定生存曲線



年齢	群	解析対象	イベント(死亡)	生存期間中央値	1年生存割合(95%信頼区間)	2年生存割合(95%信頼区間)
<60歳	A群	36	12	推定不能 (433日-推定不能)	71.9% (52.5%-84.5%)	55.1% (32.6%-72.9%)
	B群	35	14	616日 (452日-推定不能)	76.3% (56.4%-88.0%)	41.8% (20.8%-61.6%)
60歳≤	A群	18	7	推定不能 (431日-推定不能)	81.6% (53.0%-93.7%)	52.2% (24.2%-74.2%)
	B群	19	9	595日 (498日-833日)	77.5% (50.5%-91.0%)	44.3% (17.7%-68.2%)

層別ハザード比

<60歳におけるA群に対するB群のハザード比(層調整無し) = 1.05, 95%信頼区間(0.49, 2.28)

60歳≤におけるA群に対するB群のハザード比(層調整無し) = 1.31, 95%信頼区間(0.49, 3.53)

層間の交互作用に対する検定: p=0.73

脳腫瘍グループ/効果・安全性評価委員会/JCOG 代表者のみ

Secondary endpoint: 無増悪生存期間

解析対象: 全登録例 111 例のうち転帰情報が一度も回収されていない 3 例を除く 108 例 (未回収の 3 例を除く)

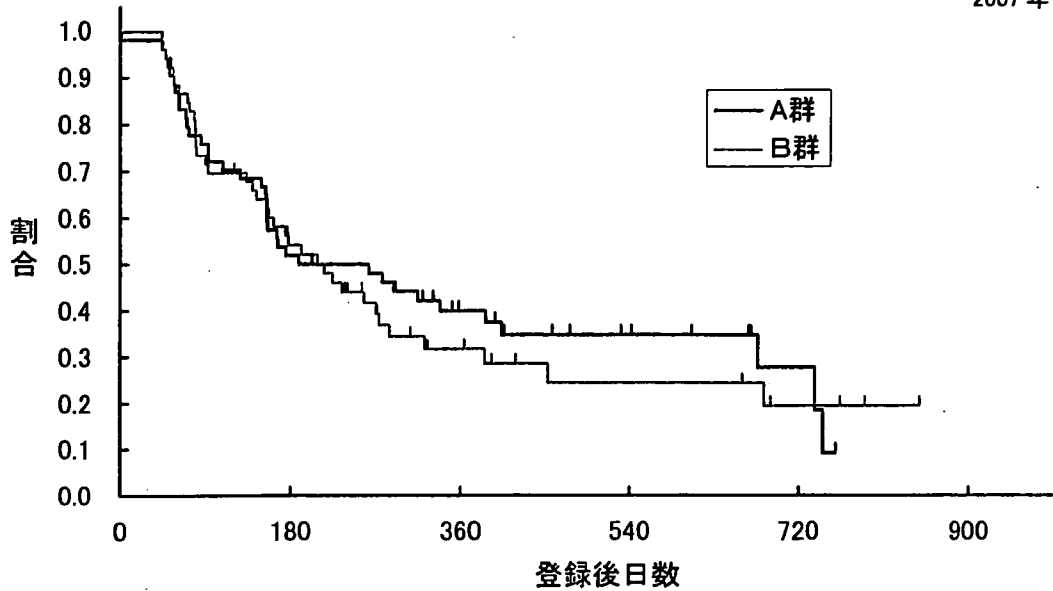
起算日: 登録日

イベント: 増悪もしくは死亡

打ち切り: 無増悪生存例、追跡不能例は最終無増悪生存確認日で打ち切り

Kaplan-Meier 法による推定無増悪生存曲線

2007年3月7日現在



群	解析対象	イベント (死亡)	打ち切り例の最長追跡期間	無増悪生存期間中央値 (95%信頼区間)	1年無増悪生存期間割合 (95%信頼区間)	2年無増悪生存期間割合 (95%信頼区間)
A群	54	37	760日	225日 (155日-403日)	40.0% (26.8%-52.8%)	27.9% (13.3%-44.5%)
B群	54	37	848日	216日 (156日-284日)	32.0% (19.2%-45.5%)	19.7% (8.1%-35.1%)

施設を除く割付調整因子を層とした層別ログランク検定: 片側 $p=0.61$

A群に対するB群のハザード比 (施設を除く割付調整因子による層調整済) = 1.11, 95%信頼区間 (0.68, 1.79)

参考: A群に対するB群のハザード比 (層調整無し) = 1.09, 95%信頼区間 (0.69, 1.73)

脳腫瘍グループのみ

主たる解析レポート(追加解析)

JCOG0305 (phase II / III)

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 併用療法との
ランダム化第 II / III 相試験

研究グループ:

脳腫瘍グループ

研究代表者:

渋井 壮一郎 国立がんセンター中央病院

研究事務局:

渋井 壮一郎 国立がんセンター中央病院

解析担当:

吉村 健一 JCOG データセンター

データマネージャー:

竹内 千瑞子/長谷川 恵己 JCOG データセンター

医学的コメント:

佐藤 暁洋 JCOG 運営事務局

試験進捗: 登録終了追跡中

登録開始日: 2004年3月24日

登録終了日: 2006年9月7日

追跡終了予定: 2008年9月

プロトコル改訂: 2005年3月17日 第1回改訂

プロトコル改正: 2007年2月26日 第1回改正

脳腫瘍グループへの提出: 2007年9月20日

研究概要

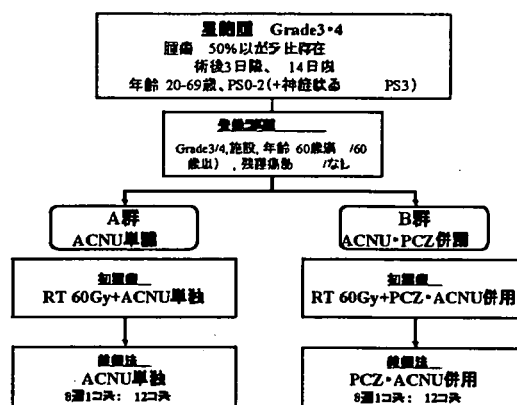
研究目的

星細胞腫 Grade3・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

対象症例

- 1) 組織学的に退形成性星細胞腫(Grade3、Grade4)である
- 2) 腫瘍体積の50%以上がテント上に存在
- 3) 視神経、嗅神経、下垂体のいずれにも腫瘍を認めない
- 4) 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
- 6) 術後3日以降、14日以内
- 7) 20歳以上、69歳以下
- 8) PS0,1,2もしくは腫瘍による神経症状のみに起因するPS3
- 9) 化学療法、放射線療法の既往がない
- 10) 適切な臓器機能を有する
- 11) 患者本人から文書で同意が得られている

神経症状により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



エンドポイント

Primary endpoint: 第II相: 6ヶ月生存割合 第III相: 全生存期間

Secondary endpoint: 第II/III相共通: 完全奏効割合、有害事象 第III相: 無増悪生存期間、奏効割合

治療群

A群(ACNU単独群): 初期治療 ACNU + RT、維持療法 ACNU

B群(ACNU・PCZ併用群): 初期治療 ACNU + PCZ + RT、維持療法 ACNU + PCZ

割付調整因子

施設、組織診断(Grade3/Grade4)、年齢(60歳未満/60歳以上)、術後MRIでの残存腫瘍(あり/なし)

予定登録数と研究期間

第II相: 予定登録数 B群 56例(A・B群併せて約112例)

追跡期間: 登録終了後6ヶ月、追加追跡: 登録終了後2年

中間解析

第一回改正により行わない

主たる解析

追跡期間終了後(登録終了後6ヶ月)に primary endpoint および secondary endpoints について実施

進捗状況

2005年3月17日: プロトコル改訂承認

2006年9月7日: 登録一時中止

2007年2月26日: プロトコル改正承認され、そのまま第II相部分で登録終了

2007年9月7日: 主たる解析レポート提出