

図1 JCOG 0305 臨床試験シエマ

〈JCOG 0305 プロトコル〉

悪性グリオーマに対する標準治療を確立するため、JCOG 脳腫瘍研究グループでは、2004年より第II/III相試験を開始している<sup>24)</sup>。脳腫瘍全国統計によれば、膠芽腫および退形成性星細胞腫の5年生存率は、それぞれ7%、23%に過ぎず、その原因の1つが有効な化学療法が存在しないことにあると考えられている<sup>6)</sup>。前述のごとく、欧米ではBCNU、国内ではACNUなどのnitrosourea系抗癌剤が標準治療薬として用いられることが多く、これらの薬剤に対する耐性機構であるO<sup>6</sup>-methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT)の存在が問題になっている。この酵素は、nitrosoureaによって腫瘍のDNAのguanine内に組み込まれたメチル基を奪い、DNA二重鎖間架橋の形成を防ぐことでその耐性を発揮する。Procarbazineは、腫瘍内のMGMTを消費し低下させる作用を持っていることが証明されており、これをnitrosourea系抗癌剤に先行して投与することにより、耐性を克服し、抗腫瘍効果を高めることが期待できる<sup>25,29)</sup>。実際に、BrandesらはBCNUに先行してprocarbazineを投与する方法での治療を試行しており、58例の再発膠芽腫においてcomplete response 10%、partial response 19%という優れた成績を発表している<sup>2)</sup>。

JCOG 脳腫瘍研究グループでは、これらの報告をもとにACNUに先立ってprocarbazineを投与する方法と、従来のACNU単独投与を併用して放射線照射を行う方法の二者を比較するランダム化試験を開始し、

国内における悪性神経膠腫に対する標準治療の確立を目指している。対象は20～69歳の初発星細胞腫grade3および4で、手術による組織診断後2週間以内にランダム化し、3週以内に治療を開始する。A群としては、放射線治療第1日目および第36日目にACNU 80 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与し、60Gyの局所照射を行う。それ以降は56日ごとに同様にACNU投与を12コース行う(図1)。B群では放射線治療第1日目より10日間procarbazine 80 mg/m<sup>2</sup>を経口投与し、第8日目にACNU 80 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与する。第36日目から再びprocarbazineを10日間経口投与し、第42日目ACNUを静脈内投与する。この治療も56日ごとに12コース繰り返す。本臨床試験は、B群の安全性有効性が確立していないため、第II/III相試験として計画されている。すなわち、ランダム化して試験を開始するが、B群症例が56例集積した段階で安全性有効性を評価し、従来の他の報告に比べ著しく劣っていなければそのまま第III相試験に移行し、5年間で310例の症例を集積し、2年間の経過観察期間を設けた後、primary endpointを生存期間、secondary endpointを無増悪生存期間、奏効割合、有害事象として評価する。この臨床試験により、B群が統計的に有意な差をもってA群に優っていれば、B群の治療法が新しい標準治療とされるが、劣っている場合、あるいは同等の場合は、従来の標準治療であるA群の治療法が、以前と同様に標準治療として存続することになる。

## 2. 新しい抗癌剤の開発

悪性グリオーマの化学療法剤としては、30年来 nitrosourea 系抗癌剤が用いられてきた。脳腫瘍に対して化学療法が有効でない大きな理由の1つが、血液脳関門の存在であるが、分子量が比較的小さく、脂溶性の性質を持つ nitrosourea 系薬剤は血液脳関門を通過しやすいことから、脳腫瘍の治療に用いられるようになった。近年、臨床試験が行われたり、実際の臨床応用が始まっている新薬についても nitrosourea を基調とするものが多い。

### 1) アルキル化剤

#### a) Temozolomide

悪性グリオーマに対する治療薬として、最も注目されている薬剤の1つである。経口的に服用するアルキル化剤で、従来の nitrosourea 系抗癌剤と同様な効果を持ちながら、悪心・嘔吐や骨髄抑制などの副作用が軽微で、外来での治療が可能なことから、利便性という点でも優れている。欧米では第III相試験も行われており、悪性グリオーマの標準治療薬候補となりつつある。しかしながら、単剤での効果は十分とは言えず、BCNU や後述する Gliadel との併用も行われている。MD Anderson Cancer Center での第II相試験では、28日ごとに最大4コース 200 mg/m<sup>2</sup> の temozolomide を5日間連続経口投与した後、放射線治療を行ったところ、22例の退形成性星細胞腫で奏効率 (complete response および partial response の割合) は34%、生存期間中央値 23.5 カ月、36例の膠芽腫についてはそれぞれ45%、13.2 カ月という結果を得ている<sup>9)</sup>。また、EORTC Brain Tumor and Radiotherapy Groups and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group は、膠芽腫に対し、放射線単独治療と放射線+temozolomide との第III相試験を行い、生存期間中央値は前者が12.1 カ月だったのに対し、後者は14.6 カ月と有意な延長を示した<sup>27)</sup>。国内においても第II相試験が進行中であり、近々、悪性グリオーマの治療薬として厚生労働省の認可を受けるものと考えられる。

#### b) BCNU 徐放剤 (Gliadel)

BCNU を包埋したポリマーで、手術時に摘出腔に設置することにより、徐放性に BCNU が放出される。Kleinberg らによる46例の膠芽腫に対する第II相試験では、手術時に Gliadel 設置後、放射線治療を行い、生存期間中央値 12.8 カ月、55歳以下の症例に限れば15.9 カ月という成績を示した<sup>17)</sup>。さらに Westphal らによる第III相試験では、214例の膠芽腫患者が Gliadel 群と placebo 群にランダム化され、手術後にこれ

らを併用して放射線照射を受けた。その結果、placebo 群の生存期間中央値が11.0 カ月だったのに対し、Gliadel 群は13.9 カ月を示し、有意な生存期間の延長をみた<sup>33)</sup>。

### 2) 分子標的治療薬

近年の分子生物学の進歩はめざましいものがあり、前駆細胞から膠芽腫に悪性化していく過程の遺伝子変化についても解明されつつある<sup>16)</sup>。また、個々の腫瘍においても遺伝子の変化やそれに伴う遺伝子産物が検索され、それを標的とした治療が考案され、実際に用いられるようになって来ている。分子標的として考えられているものとしては、癌遺伝子産物、増殖因子・受容体、転写因子、細胞周期、転移・浸潤・血管新生、耐性・感受性因子、分化誘導、アポトーシス、腫瘍免疫など多種にわたるが、悪性グリオーマの治療においては、比較的発現の高いといわれている epidermal growth factor receptor (EGFR)、vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) などが標的の候補とされている。

#### a) Thalidomide

膠芽腫などの悪性グリオーマは血管新生を伴って増殖していくため、VEGF 受容体に作用し、血管新生を抑制する thalidomide による増殖抑制効果が期待できる。しかしながら、単剤では再発膠芽腫に対する治療効果が不十分であり、BCNU や temozolomide との併用による第II相試験が行われている<sup>5,7,19)</sup>。現在までに報告されている初発例での生存期間中央値は70～100週と報告されている。

#### b) Imatinib mesilate (Glivec)

増殖因子に作用する薬剤としての imatinib mesilate (STI 571, Glivec) は、Bcr-Abl 蛋白および platelet-derived growth factor (PDGF) 受容体を含むチロシンキナーゼレセプターに作用し、癌細胞の増殖抑制作用を持つ。慢性骨髄性白血病に有効であるという報告があり、脳腫瘍に対しての効果も期待され臨床研究が始まっている<sup>15)</sup>。

#### c) Gefitinib (Iressa)

Gefitinib (Iressa) は、epidermal growth factor receptor (EGFR) に作用することにより細胞増殖抑制作用を発揮する薬剤である。一部の肺癌においてその効果が証明されているが、悪性グリオーマでは特に EGFR 発現率が高いため、その効果が期待されている。Rich らは、再発膠芽腫に対して event-free survival 8.1 週、overall survival 39.4 週で、副作用は grade 1 または 2 の皮膚反応あるいは下痢であったと報告している<sup>22)</sup>。

表2 悪性グリオーマに対するテーラーメイド化学療法

1. 耐性のない薬剤の選択 (薬剤耐性遺伝子の検索)	
遺伝子名	耐性を示す薬剤
MDR-1	adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate
MRP-1	adriamycin, etoposide
MRP-2	etoposide, cisplatin
TOPO II $\alpha$	etoposide, adriamycin
MGMT	nitrosourea
GST- $\pi$	cisplatin

2. 耐性機構の克服  
MGMT に対する O<sup>6</sup>-benzylguanine, procarbazine

3. 感受性の高い形質を持つ腫瘍の選択  
1p, 19q 欠失 anaplastic oligodendroglioma に対する PCV(PAV)療法

### 3) 毒素

弱毒化した毒素を直接腫瘍あるいはその周辺に注入して抗腫瘍効果を得ようという治療法である。腫瘍周辺まで十分に毒素が浸透するように、陽圧をかけて持続的に注入する方法 (convection-enhanced delivery system) がとられている。さらに腫瘍との親和性を高めるため、グリオーマの大半に発現しているとされる Interleukin-13 (IL-13) 受容体を標的とし、IL-13 に緑膿菌毒素 PE38 を結合させた IL-13-PE38 や transferrin とジフテリア毒素を結合させた transferrin-CRM107 による臨床応用が開始されている<sup>18, 32)</sup>。

### 3. テーラーメイド治療

同一疾患に対して、同一のプロトコールによる治療を行い、その効果を判定し、治療の標準化をはかるといふ臨床研究の方法論に対し、個々の腫瘍の特殊性を見出し、それに適合した治療法を選択していこうというのが、テーラーメイド治療である。化学療法におけるテーラーメイド治療法としては、主に感受性の高い薬剤の選択という形で研究が進められている(表2)。しかしながら、現在のところ、グリオーマにおいては、胚細胞腫瘍に対する cisplatin や carboplatin などのプラチナ系抗癌剤を主体とした治療のような極めて有効な薬剤がなく、テーラーメイド治療が実施できてもその効果はまだ不十分である。

#### 1) 薬剤耐性遺伝子の検索

脳腫瘍に限らず、多くの悪性腫瘍に薬剤耐性機構の存在が知られている。代表的なものとしては、multi-drug resistance (MDR)-1 の遺伝子産物である p-glycoprotein があり、細胞外に薬剤を排出する働きにより、

adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate など多くの薬剤に同時に耐性を示す<sup>8)</sup>。Multi-drug resistance-associated protein (MRP)-1 も同様に、etoposide や adriamycin に耐性を示すことが知られている<sup>10)</sup>。その他、悪性グリオーマに対する標準治療薬として最も広く使われている nitrosourea 系薬剤に対する耐性に関与しているのが、MGMT であると考えられている<sup>21, 25)</sup>。これらの耐性機構に関係する遺伝子や蛋白の発現を調べ、発現の高い耐性機構と無関係の薬剤を選択して使用するという方法も、消極的な方法ではあるがテーラーメイド治療の1つと言える。

#### 2) 薬剤耐性の克服

薬剤耐性を積極的に克服して治療効果を高めようとする試みで、nitrosourea 系抗癌剤に対する耐性機構となっている MGMT を低下させた後に、ACNU や BCNU を投与するという治療法である。前述の JCOG 臨床試験もこの理論を用いたものであり、摘出した腫瘍細胞での MGMT を mRNA レベルあるいは蛋白レベルで測定し、その発現が認められれば、それを低下させる作用を持つ procarbazine や O<sup>6</sup>-benzylguanine を投与した上で、nitrosourea 系抗癌剤を投与するという形をとればテーラーメイド治療の1つとして挙げることができる。

#### 3) 染色体 1p, 19q 欠失を示す乏突起膠腫に対する PCV(PAV)療法

分子生物学知見と治療とが明確なつながりをもった数少ない事象の1つである。悪性グリオーマの中でも退形成性乏突起膠腫は、化学療法に反応する疾患とされていたが、その中でも染色体1番の短腕(1p)および19番長腕(19q)の欠失を認める症例において procar-

bazine, CCNU, vincristine による化学療法(PCV療法)が極めて有効であることが示されてきた<sup>3,13)</sup>。手術によって採取された腫瘍での1p, 19qの欠失を調べ、それが認められる症例において積極的にPCV療法を行っているのは、テーラーメイド化学療法といえる。国内においてはCCNUの代わりに同じnitrosourea系抗癌剤のACNUが用いられ、PAV療法として行われている。しかしながら、1p, 19qの欠失が認められなかった場合にそれに代わる治療法がないというのが現状である。

### おわりに

膠芽腫をはじめとする悪性グリオーマの治療成績は、残念ながら30年前と比べほとんど改善していないといえる。手術方法がいかに進歩しても手術侵襲を加えることのできない領域があり、将来的にも手術のみによって予後を改善させることは期待できない。BCNUやACNUが主な治療薬として用いられていた時代から考えると、近年その有効性が統計的に証明されている薬剤が出現してきたが、その効果も数カ月の生存期間延長を示すのみである。個々の腫瘍の性質に合わせたテーラーメイド治療も工夫されているが、現在までのところ画期的な効果を示す方法は出現していない。このような状況下で今しなければならぬことは、将来に向けて、より良い治療法を求めてのエビデンスの蓄積であり、しっかりとしたデータ管理システムのもとに臨床研究を進め、わずかでも治療成績の優れた治療法を一つひとつ積み重ねていくことであるといえる。

### 文 献

- 1) Anderson AP : Postoperative irradiation of glioblastoma. *Acta Radiol* 17 : 475-484, 1978
- 2) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, Pasetto LM, Guglielmi B, Volpin L, Iuzzolino P, Amista P, Pinna G, Scienza R, Ermani M : A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. *Neurology* 58 : 1759-1764, 2002
- 3) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finklesstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ransay DA, Louis DN : Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90 : 1473-1479, 1998
- 4) Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tsukada Y : Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52 : 997-1007, 1983
- 5) Chang SM, Lamborn KR, Malec M, Larson D, Wara W, Sneed P, Rabbitt J, Page M, Nicholas MK, Prados MD : Phase II study of temozolomide and thalidomide with radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 : 353-357, 2004
- 6) Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996), 11th Ed, *Neurol Med Chir (Tokyo)* 40 (suppl), 2003
- 7) Fine HA, Wen PY, Maher EA, Viscosi E, Batchelor T, Lakhani N, Figg WD, Purow BW, Borkowf CB : Phase II trial of thalidomide and carmustine for patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 21 : 2299-2304, 2003
- 8) Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplscck DG, Gottesman MM, Pastan I : Expression of a multidrug resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84 : 265-269, 1987
- 9) Gilbert MR, Friedman HS, Kuttlesch JF, Prados MD, Olson JJ, Reaman GH, Zaknoen SL : A phase II study of temozolomide in patients with newly diagnosed supratentorial malignant glioma before radiation therapy. *Neuro-oncol* 4 : 261-267, 2002
- 10) Grant CE, Valdimarsson G, Hipfner DR, Almquist KC, Cole SP, Deeley RG : Overexpression of multidrug resistance-associated protein (MDR) increases resistance to natural product drug. *Cancer Res* 54 : 357-361, 1994
- 11) Green SB, Byar DP, Walker MD, Pistenmaa DA, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, Mealey J Jr, Odom GL, Paoletti P, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Selker RG, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA : Comparisons of carmustine, procarbazine and high-dose methylprednisolone as additions surgery and radiotherapy for the treatment of malignant gliomas. *Cancer Treat Rev* 67 : 121-133, 1983
- 12) Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G, Gradishar WJ, Green DM, Langdon RJ Jr, Mitchell RB, Negrin R, Sztatowski TP, Thigpen JT, Von Hoff D, Wasserman TH, Winer EP, Pfister DG : American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 17 : 3333-3355, 1999
- 13) Ino Y, Betensky RB, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachamimov AO, Ramsay DA, Cairncross JG, Louis DN : Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma : implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 7 : 839-845, 2001
- 14) 嘉山孝正 : 転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する研究. 平成16年度厚生労働科学研究 がん臨床研究成果発表会抄録集. pp42-45, (長寿科学振興財団) 2005
- 15) Kilic T, Alberta JA, Zdunek PR, Acar M, Iannarelli P, O'Reilly T, Buchdunger E, Black PM, Stiles CD : Intracranial inhibition of platelet-derived growth factor-mediated glioblastoma cell growth by an orally active

- kinase inhibitor of the 2-phenylaminopyrimidine class. *Cancer Res* 60 : 5143-5150, 2000
- 16) Kleihues P, Ohgaki H : Primary and secondary glioblastomas : from concept to clinical diagnosis. *Neuro-oncol* 1 : 44-51, 1999
- 17) Kleinberg LR, Weingart J, Burger P, Carson K, Grossman SA, Li K, Olivi A, Wharam MD, Brem H : Clinical course and pathologic findings after Gliadel and radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma : implications for patient management. *Cancer Invest* 22 : 1-9, 2004
- 18) Kunwar S : Convection enhanced delivery of IL13-PE38QQR for treatment of recurrent malignant glioma: presentation of interim findings from ongoing phase 1 studies. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 88 : 105-111, 2003
- 19) Morabito A, Fanelli M, Carillio G, Gattuso D, Sarmiento R, Gasparini G : Thalidomide prolongs disease stabilization after conventional therapy in patients with recurrent glioblastoma. *Oncol Rep* 11 : 93-95, 2004
- 20) 野村和弘 : 神経膠腫の標準的治療の確立に関する研究. 平成14年度厚生労働省がん研究助成金による研究報告集, pp114-118, 2002
- 21) Pegg AE : Mammalian O<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA alkyltransferase : regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Res* 50 : 6119-6129, 1990
- 22) Rich JN, Reardon DA, Peery T, Dowell JM, Quinn JA, Penne KL, Wikstrand CJ, Van Duyn LB, Dancy JE, McLendon RE, Kao JC, Stenzel TT, Ahmed Rasheed BK, Tourt-Uhlig SE, Herndon JE 2nd, Vredenburgh JJ, Sampson JH, Friedman AH, Binger DD, Friedman HS : Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 22 : 133-142, 2004
- 23) 洪井壯一郎 : 悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究. 平成16年度厚生労働科学研究 がん臨床研究成果発表会抄録集, pp34-36, (長寿科学振興財団) 2005
- 24) 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 Chir (Tokyo)* 44 : 220-221, 2004
- 25) Silber JR, Bobola MS, Ghatan S, Blank A, Kolstoe DD, Berger MS : O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase activity in adult gliomas : relation to patient and tumor characteristics. *Cancer Res* 58 : 1068-1073, 1998
- 26) Stewart LA, Meta-analysis Group : Chemotherapy in adult high-grade glioma : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359 : 1011-1018, 2002
- 27) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352 : 987-996, 2005
- 28) Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H : Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64 : 53-57, 1986
- 29) Valanvanis C, Souliotis VL, Kyrtopoulos SA : Differential effects of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O<sup>6</sup>-methylguanine and the depletion and recovery of O<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA alkyltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis* 15 : 1681-1688, 1994
- 30) Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA : Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303 : 1323-1329, 1980
- 31) Walker MD, Strike TA, Sheline GE : An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 5 : 1725-1731, 1979
- 32) Weaver M, Laske DW : Transferrin receptor ligand-targeted toxin conjugate (Tf-CRM107) for therapy of malignant gliomas. *J Neurooncol* 65 : 3-13, 2003
- 33) Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jaaskelainen J, Ram Z : A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncol* 5 : 79-88, 2003
- 34) Winger MJ, Macdonald DR, Cairncross JG : Supratentorial anaplastic gliomas in adults : the prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg* 71 : 487-493, 1989

# 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)

A phase II/III study for astrocytoma grade 3 and 4 using  
ACNU versus procarbazine and ACNU : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0305)

国立がんセンター中央病院 脳神経外科

渋井 壮一郎、宮北 康二、大西 晶子、成田 善孝、野村 和弘

JCOG脳腫瘍グループ\*

### 【はじめに】

1970年代より欧米では、悪性グリオーマに対する多施設共同試験が行われ、この疾患に対するエビデンスの蓄積がなされてきたのに対し、国内ではそのような基盤が構築されておらず、世界に発信できるエビデンスが存在しないと言っても過言ではない<sup>1-4)</sup>。悪性グリオーマに対する化学療法剤として、国内でひろく用いられているnimustine hydrochloride (ACNU) さえもTakakuraら<sup>5)</sup>の第III相試験の結果があるのみで、その結果としては術後の放射線単独治療群に比べ、ACNU併用の放射線治療が生存率において有意な差をもって優っているというものではなかった。すなわち、国内においては、悪性グリオーマに対する標準治療が存在しているとは言えず、community standardとしてACNUが用いられているに過ぎない。このような状況下で、平成14年、厚生労働科学研究費の補助により、国内における標準的治療を確立する目的

でJCOG脳腫瘍グループが結成され、星細胞腫grade 3および4に対する多施設共同試験が開始された。

### 【日本臨床腫瘍研究グループ

(Japan Clinical Oncology Group ; JCOG) とは] JCOGは1978年厚生省がん研究助成金指定研究「がんの集学的治療の研究」班(主任研究者 末舛恵一)を前身とし、1987年「固形がんの集学的治療の研究」班(主任研究者 下山正徳)を経て1990年設立された。その目的は、当時、国内の各施設、各グループで個別に実施され、その解析方法も曖昧であった臨床研究をエビデンスとなり得る科学研究にするための支援であり、国立がんセンターに置かれた統計センターがその基礎となった。現在、約190の医療機関、400の診療科が参画し、主に第II相・第III相臨床試験を行って新治療の効果の評価や標準治療の確立に努めている (Fig.1)。

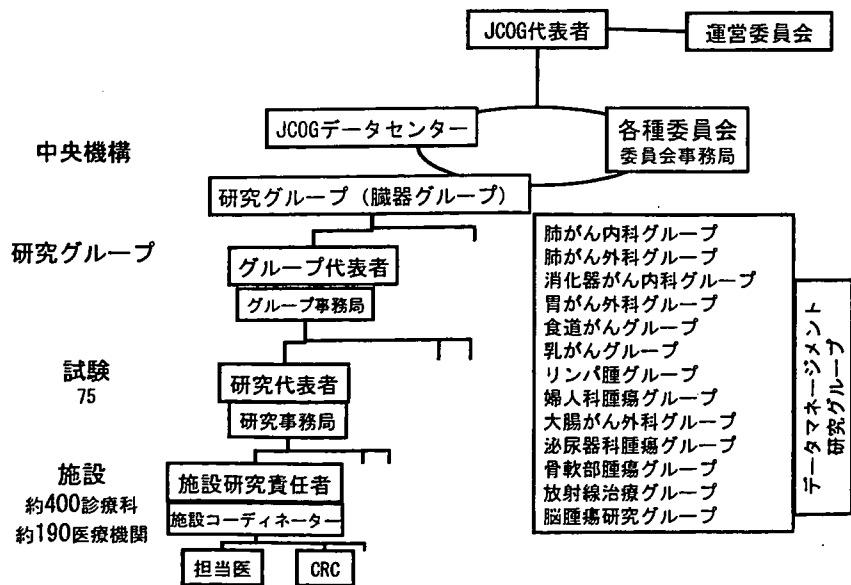


Fig.1  
JCOGの機構

JCOG脳腫瘍グループについては、2002年度に厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床事業(現がん臨床研究事業)」の「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)」班が母体となり、JCOG内13番目の臓器グループとして組織された。2003年には同研究事業「転移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 嘉山孝正)」班も加わり、国立がんセンター中央病院に事務局を置き、悪性グリオーマおよび転移性脳腫瘍に関するJCOG臨床研究を実施している。今回は、現在登録進行中である星細胞腫grade 3/4に対する臨床研究について紹介する。

#### 【JCOG脳腫瘍グループによる臨床試験】

JCOG 0305臨床試験は「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)」というタイトルで、国内における悪性神経膠腫の標準治療を確立することを目的としている<sup>6)</sup>。国内においては悪性神経膠腫に対し、術後にACNUを併用した化学放射線治療が広く用いられているが、脳腫瘍全国統計による5年生存率は、星細胞腫grade 3(退形成性星細胞腫)で23%、grade 4(膠芽腫)では7%に過ぎない<sup>7)</sup>。その原因のひとつが、nitrosourea系抗癌剤に対する耐性機構O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)であるとされている。MGMTはnitrosourea系薬剤によってmethyl化されたguanineからそのmethyl基を奪い、DNA二重らせん間架橋形成を防ぐことにより耐性を発揮する。ProcarbazineもO<sup>6</sup>-alkylguanineを形成することから、procarbazineで前処置をすることにより、それによって形成されたO<sup>6</sup>-methylguanineのmethyl基に作用することでMGMTが消費され、その結果nitrosourea系抗癌剤の効果を上げることが期待できる。Valavanisら<sup>8)</sup>の行ったラットでの実験でもprocarbazineを投与することで、肝臓、骨髄、リンパ節、白血球中のO<sup>6</sup>-methylguanineの上昇がみられ、同時にMGMTの低下を確認している。これを受けてBrandesら<sup>9)</sup>は再発glioblastoma 58例に対し、day 1-5にprocarbazine 100mg/m<sup>2</sup> 5日間経口投与、day 3および5にBCNU 80mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与、day 3にvincristine 1.4mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与という治療法を8週ごとに繰り返し、complete response 6例(10.3%)、partial response 11例(19.0%)という治療効果を得ている。これらの事実をもとにprocarbazineをACNUに先立って投与する方法を新治療とし、従来のACNU単独療法との効果を比較し、国内での標準的治療法を確立する臨床試験を開始するに至った。

#### 【JCOG 0305プロトコール】

JCOG 0305臨床試験の概要は下記のとおりである。

#### 1. 適格基準

- 1) 手術または生検により、組織診断が星細胞腫grade 3または4と証明されている。
- 2) 術前の画像診断により、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・下垂体に腫瘍を認めない。
- 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大腦の1/3未満と考えられる。
- 6) 星細胞腫手術(摘出またはもしくは生検)後、3日以降14日以内である。
- 7) 登録時年齢が20歳以上69歳以下である。
- 8) ECOGによるperformance status (PS) 0, 1, 2もしくは腫瘍による神経症状のみに起因するPS 3のいずれかである。
- 9) 星細胞腫Grade 3・4に対して初回治療例である。
- 10) 他のがん種に対する治療も含め、放射線治療・化学療法いずれの既往もない。
- 11) 下記のすべての条件を満たす。
 

白血球	≥ 3,000/mm <sup>3</sup>
ヘモグロビン	≥ 8.0g/dl
血小板数	≥ 100,000/mm <sup>3</sup>
GOT	≤ 100 IU
GPT	≤ 100 IU
クレアチニン	≤ 1.5mg/dl
- 12) 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、神経症状によって患者本人の署名が困難である場合、同意の確認を患者本人の定める代筆者の署名によって行ってもよい。

#### 2. 除外基準

- 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および肺炎を合併。
  - 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) 肺線維症もしくは間質性肺炎の既往を有する。
- 対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、データセンターに連絡する。連絡を受けたデータセンターでは、

施設、組織診断 (grade 3かgrade 4か)、年齢 (60歳未満か60歳以上か)、術後3日以内に撮影されたMRIで残存腫瘍があるかないかの4点を割付調整因子としてランダム割付を行う。

3. プロトコル治療 (Fig.2)

JCOGデータセンターに登録された症例はランダム割付され、A群としては、放射線照射第1日目および36日目にACNU 80mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与し、さらに8週ごとに同様の化学療法を12コース行う。B群では、放射線照射第1日目および第36日目より10日間procarbazine 80mg/m<sup>2</sup>を経口投与し、服用8日目にACNU 80mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与する。これもその後8週ごとに12コース繰り返す。放射線治療はCTによる3次元治療計画に基づいて行い、摘出腔および残存腫瘍に2cmのマージンをつけた領域に60Gy、MRIのT2強調画像+2cmの領域に50Gyの照射を行う。ただしマージンについては、脳幹、視神経、網膜の耐容線量を優先し、縮小可としている。

4. エンドポイント

本試験は、ランダム化第II/III相試験として実施される。即ち、procarbazineを先行投与しACNUを静脈内投与する治療法について、第II相試験が行われていないため、ランダム割付後、B群56例について6ヶ月生存割合をprimary endpoint、有害事象発生割合をsecondary endpointとして解析する。この際、6ヶ月生存の閾値80%、期待値は90%と設定し、 $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.2$ として予定症例数を算出した。

第II相レベルを通過した場合、そのまま第III相試験に移行する。第III相でのprimary endpointは生存期間、secondary endpointは無増悪生存期間、奏効割合、

完全奏効割合、有害事象とした。ここでは、第II相段階対象集団におけるgrade 3とgrade 4の症例数比を2:3と仮定し、ACNU群の2年生存割合をgrade 3,4でそれぞれ50%、20%と予想する。期待されるACNU・procarbazine併用群の生存期間がハザード比で1/1.35以下 (2年生存割合で星細胞腫grade 3およびgrade 4でそれぞれ59.8%、30.4%以上)であるかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録5年、追跡2年、 $\alpha=0.05$  (片側)、検出力75%とすると必要症例数は合計284例、10%程度の不適格例を想定して、両群合計310例を予定登録数とした。

本試験プロトコルは、2004年3月にJCOG委員会の承認を受け、倫理審査委員会を通過した施設より順次登録が開始された。同年6月に第1例目の登録がなされ、その後若干予想を下回るペースであるが、2005年12月には70症例を突破した。

【おわりに】

原発性脳腫瘍の発生率は、10万人に11~12人とされ、その内、今回対象とした星細胞腫grade 3およびgrade 4は14%を占めるに過ぎない。このような希少疾患に対する臨床研究では、多施設共同試験が必須であるが、今まで国内の脳腫瘍治療分野では、そのような基盤が構築されておらず、エビデンスとなり得る研究結果に乏しかった。今回、JCOG脳腫瘍グループでの臨床試験が開始されたことにより、質の高いデータ管理のもとでの臨床研究が実施されることになり、今後の脳神経外科領域で臨床研究の方向づけとなるものと期待される。

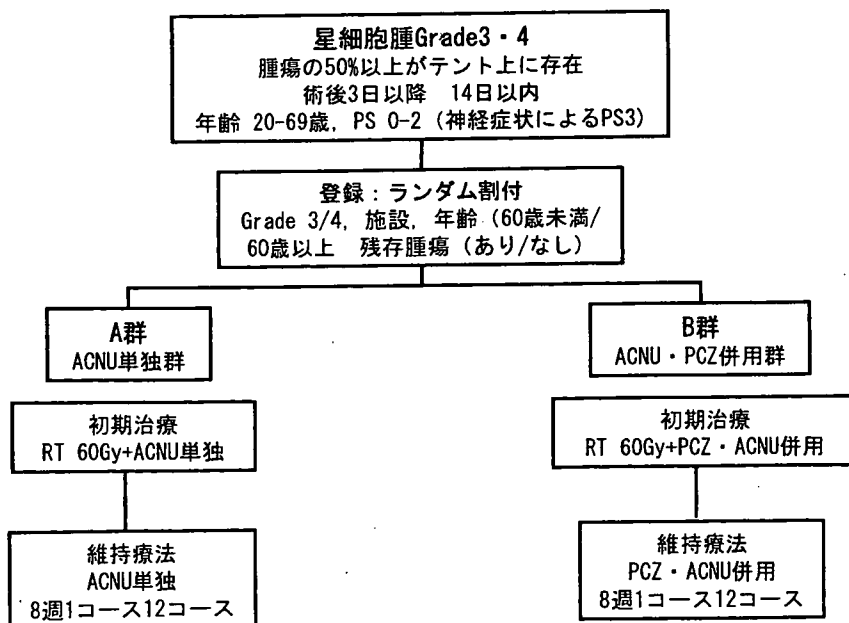


Fig.2

JCOG 0305プロトコルシユーマ



【文献】

- 1) Walker MD, Green SB, Byar DP, et al : Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Eng J Med* 303 : 1323-1329, 1980
- 2) Chang CH, Harton J, Schoenfeld D, et al : Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52 : 997-1007, 1983
- 3) Green SB, Byar DP, Walker MD, et al : Comparisons of carmustine, procarbazine and high-dose methylprednisolone as additions surgery and radiotherapy for the treatment of malignant gliomas. *Cancer Treatment Reports* 67 : 121-133, 1983
- 4) Walker MD, Strike TA, Sheline GE : An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 5 : 1725-1731, 1979
- 5) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al : Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64 : 53-7, 1986
- 6) 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
- 7) Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996) 11<sup>TH</sup> Ed. *Neurol Med-chirur* 40 (suppl), 2003
- 8) Valanvanis C, Souliotis VL, Kyrtopoulos SA : Differential effects of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O<sup>6</sup>-methylguanine and the depletion and recovery of O<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA aryltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis* 15 : 1681-1688, 1994
- 9) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, et al : A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiform. *Cancer* 82 : 355-361, 1998

\*JCOG脳腫瘍グループ

代表 野村 和弘 (国立がんセンター中央病院)

事務局 渋井 壮一郎 (国立がんセンター中央病院)

JCOG 0305研究グループメンバー (順不同)

澤村 豊 (北海道大学)、隈部俊宏 (東北大学)、嘉山孝正 (山形大学)、高橋英明 (新潟大学)、  
浅井昭雄 (埼玉医科大学)、西川 亮 (埼玉医科大学)、藤巻高光 (帝京大学)、  
村垣善浩 (東京女子医科大学)、矢崎貴仁 (慶応義塾大学)、永根基雄 (杏林大学)、  
田中克之 (聖マリアンナ医科大学)、藤堂具紀 (東京大学)、倉津純一 (熊本大学)、  
角美奈子 (国立がんセンター中央病院)、中村博彦 (中村記念病院)、南田善弘 (札幌医科大学)、  
河内正人 (三愛病院)、別府高明 (岩手医科大学)、吉田 純 (名古屋大学)、橋本信夫 (京都大学)、  
松村 明 (筑波大学)

## Randomized Controlled Trial on Malignant Brain Tumors

### —Activities of the Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group—

Soichiro SHIBUI, M.D.

Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo

#### Abstract

The Japan Clinical Oncology Group (JCOG)-Brain Tumor Study Group was organized with the support of the Health and Labour Sciences Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare. The group is now preparing a multi-institutional randomized controlled phase II/III study of chemoradiotherapy using ACNU versus procarbazine and ACNU for astrocytoma grades 3 and 4. The overall survival and response rates will be compared between the patients treated with ACNU and those treated with ACNU plus procarbazine. This study, under the surveillance of the JCOG, aims to set a standard protocol for treating patients with malignant glioma. Moreover, the study will establish a proper methodology for performing randomized studies in the field of neuro-oncology.

Key words: Japan Clinical Oncology Group, randomized controlled trial, malignant glioma, ACNU, procarbazine, O<sup>6</sup>-methylguanine deoxyribonucleic acid-methyltransferase

#### Introduction

The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) is a multi-institutional cooperative oncology group conducting clinical research for cancer and related problems.<sup>2)</sup> JCOG consists of 13 oncology groups as of 2003. The Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG) was organized in April 2002 with support from the Health and Labour Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare in order to establish a standard therapy for malignant brain tumors.

This study describes a randomized controlled phase II/III study of chemoradiotherapy using ACNU versus procarbazine and ACNU for astrocytoma grades 3 and 4.

#### Materials and Methods

Patients with newly diagnosed supratentorial astrocytoma grade 3 or 4 will be enrolled and randomly divided into two groups. Patients in Group A will be treated with ACNU (80 mg/m<sup>2</sup> iv) during the postoperative radiotherapy (60 Gy local), whereas patients in Group B with procarbazine (80 mg/m<sup>2</sup> for 10 days per os) preceding and in addition to the administration of ACNU. Each regimen will be repeated every 8 weeks for 2 years if tolerated by the patients. The primary endpoint is the overall survival rate and the secondary endpoints are the response rate on magnetic resonance imaging and the frequency of adverse events. This study starts as a randomized phase II trial and proceeds to the phase III study if the efficacy of the Group B regimen in phase II warrants a study continuation.

The study protocol was developed under guidance of the JCOG and approved by the institutional review board of the institution to which each JCOG-BTSG member belongs. The study will be performed under surveillance by the JCOG.

#### Results

This study starts at the beginning of 2004. The expected number of patient enrollments is 310 in 5 years. The collected data will be monitored and statistical analyses carried out by the JCOG Data Center. The results will be evaluated by the Steering Committee.

#### Discussion

A standard therapy for malignant gliomas has not been established and various trials have been carried out. In most neurosurgical institutes in Japan, nimustine hydrochloride (ACNU) is administered in conjunction with conventional radiotherapy after surgical removal of the tumor. However, this common treatment regimen has never been scientifically justified by a randomized controlled study, and so should be considered "community standard."

The efficacy of ACNU in malignant glioma patients was evaluated in a group who received post-operative administration of ACNU in conjunction with radiation therapy and another group was received only radiation therapy.<sup>4)</sup> This controlled study revealed an improved response rate for the patients treated with ACNU, however, no significant difference in overall survival was observed between the two groups.

ACNU is one of the most effective chemotherapeutic agents to date for malignant gliomas. ACNU passes through the intact blood-brain barrier and alkylates deoxyribonucleic acid (DNA) causing the anti-tumor effect. Most malignant gliomas nevertheless recur after ACNU chemotherapy and radiotherapy. Malignant gliomas frequently express high activities of O<sup>6</sup>-methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT), a DNA repair enzyme, which is considered to be one of the causes of the chemoresistance to ACNU. Procarbazine is another alkylating agent that yields O<sup>6</sup>-alkylguanine.<sup>3)</sup> If procarbazine is administered prior to ACNU as in our current

Correspondence to: Soichiro Shibui, M.D., Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan. Tel: +81-3-3542-2511, Fax: +81-3-3542-3815, e-mail: sshibui@ncc.go.jp

## References

protocol, we expect the abundant O<sup>6</sup>-alkylguanine to deprive MGMT, leading to increased efficacy of ANCU.<sup>5)</sup> A similar treatment protocol was applied using BCNU, procarbazine, and vincristine to 58 patients with recurrent glioblastoma and reported a high response rate of 29% (complete response 10.3%, partial response 19%).<sup>1)</sup>

In order to establish a standard therapy for a certain clinical entity, strict randomized controlled studies are essential. Few such studies in the neuro-oncological field have been carried out in Japan. Brain tumor is one of the so-called orphan diseases. Hence, multi-institutional cooperation is essential to accomplish randomized trials that require a large number of patient enrollment. JCOG is a group of oncologists that conduct cooperative studies on various cancers in Japan. The BTSG was newly organized in JCOG and is now preparing this randomized trial in an unprecedented organized manner. Upon completion, this study should provide a scientific basis for the standard therapy for malignant gliomas. Moreover, we hope to establish a proper methodology for performing randomized studies in the field of neuro-oncology.

- 1) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, Passetto LM, Guglielmi B, Volpin L, Iuzzolino P, Amista P, Pinna G, Scienza R, Ermani M: A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. *Neurology* 58: 1759-1764, 2002
- 2) Shimoyama M, Fukuda H, Saijo N, Yamaguchi N, members of the Committees for the Japan Clinical Oncology Group (JCOG): Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Jpn J Clin Oncol* 28: 158-162, 1998
- 3) Souliotis VL, Kaila S, Boussiotis VA, Pancqalis GA, Kytopoulos SA: Accumulation of O<sup>6</sup>-methylguanine in human blood leukocyte DNA during exposure to procarbazine and its relationship with dose and repair. *Cancer Res* 50: 2759-2764, 1990
- 4) Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H, Nishimoto A, Uozumi T, Matsutani M, Nomura K: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986
- 5) Valavanis C, Souliotis VL, Kytopoulos SA: Differential effect of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O<sup>6</sup>-methylguanine and the depletion and recovery of O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA alkyltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis* 15: 1681-1688, 1994

#### Appendix: Members of the Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group

Akio Asai (Saitama Medical School, Saitama), Takamitsu Fujimaki (Teikyo University, Tokyo), Takamasa Kayama (Yamagata University, Yamagata), Masato Kochi (Kumamoto University, Kumamoto), Toshihiro Kumabe (Tohoku University, Sendai, Miyagi), Yoshihiro Muragaki (Tokyo Women's Medical University, Tokyo), Motoo Nagane (Kyorin University, Mitaka, Tokyo), Hirohiko Nakamura (Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Hokkaido), Ryo Nishikawa (Saitama Medical School, Saitama), Kazuhiko Nomura (National Cancer Center Hospital, Tokyo), Yutaka Sawamura (Hokkaido University, Sapporo, Hokkaido), Soichiro Shibui (National Cancer Center Hospital, Tokyo), Hideaki Takahashi (Niigata University, Niigata), Katsuyuki Tanaka (St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa), Tomoki Todo (University of Tokyo, Tokyo), Toshiaki Yamaki (Sapporo Medical University, Sapporo, Hokkaido), Takahito Yazaki (Keio University, Tokyo), Minako Sumi (National Cancer Center Hospital, Tokyo)