

200925050A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

悪性神経膠腫に対するTemozolomideの治療効果を増強した

標準治療確立に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渋井 壮一郎

平成22(2010)年 4月

目 次

I. 総括研究報告

悪性神経膠腫に対するTemozolomideの治療効果を増強した標準治療確立に関する研究
渋井壮一郎

.....1

(資料) 初発膠芽腫に対するインターフェロン-β + テモゾロミド併用化学放射線療法のランダム化
第II相試験実施計画書・説明同意文書・症例報告書.....8

II. 分担研究報告

悪性神経膠腫に対するTemozolomideの治療効果を増強した標準治療確立に関する研究

.....176

嘉山孝正, 隈部俊宏, 倉津純一, 澤村豊, 杉山一彦, 高橋潤, 田中克之, 藤堂具紀, 永根基雄,
西川亮, 別府高明, 南田善弘, 村垣善浩, 若林俊彦, 角美奈子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表178

IV. 研究成果の刊行物・別刷186

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

悪性神経膠腫に対する Temozolomide の治療効果を増強した標準治療確立に関する研究

研究代表者 渋井壮一郎 国立がんセンター中央病院脳神経外科医長

研究要旨

希少悪性腫瘍のひとつである悪性神経膠腫の中で、最も予後不良の疾患とされる膠芽腫に対し標準治療となった Temozolomide(TMZ)併用化学放射線療法の治療効果を増強する目的で、Japan Clinical Oncology Group(JCOG)脳腫瘍グループとして、TMZに Interferon- β (INF- β) を併用する化学放射線療法の有効性を評価するランダム化第 II 相臨床試験を計画し、プロトコールの作成を行い、登録に向け準備を進めている。

研究分担者 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准教授）、倉津純一（熊本大学脳神経外科教授）、澤村豊（北海道大学神経科講師）、杉山一彦（広島大学脳神経外科准教授）、高橋 潤（北野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准教授）、藤堂具紀（東京大学脳神経外科特任教授）、永根基雄（杏林大学脳神経外科准教授）、西川 亮（埼玉医科大学脳神経外科教授）、別府高明（岩手医科大学脳神経外科講師）、南田善弘（札幌医科大学脳神経外科助教）、村垣善浩（東京女子医科大学脳神経外科准教授）、若林俊彦（名古屋大学脳神経外科教授）、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）、阿部竜也（大分大学脳神経外科准教授）、荒川芳輝（京都大学脳神経外科助教）岩立康男（千葉大学脳神経外科准教授）、大西丘倫（愛媛大学脳神経外科教授）、寺崎瑞彦（久留米大学脳神経外科准教授）、中村博彦（中村記念病院理事長病院長）、橋本直哉（大阪大学脳神経外科助教）、藤巻高光（埼玉医科大学脳神経外科教授）、松村 明（筑波大学脳神経外科教授）、吉田一成（慶應大学脳神経外科准教授）、

A. 研究目的

膠芽腫は、希少悪性腫瘍の中でも最も予後不良の疾患とされ、その 5 年生存率はいまだ

に 10%以下である。この疾患に対し、近年標準治療となった Temozolomide (TMZ) 併用化学放射線療法の効果をさらに増強する治療法を開発するための臨床試験を行い、より効果的な標準治療を確立することを目的とする。

B. 研究方法

希少悪性腫瘍の中でも最も予後不良の疾患とされる悪性神経膠腫に対し、標準治療となった Temozolomide (TMZ) 併用化学放射線療法の治療効果を増強する目的で、Interferon- β (INF- β) を併用する化学放射線療法を評価する臨床試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 脳腫瘍グループとして計画し、プロトコールを作成した。

Interferon- β は p53 を介して TMZ の作用抑制機構である O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の遺伝子発現を抑制する作用が知られており、ヌードマウス皮下移植腫瘍に対して TMZ との併用により顕著な縮小効果を示した。既に、国内で 23 例の悪性神経膠腫患者に対して安全性試験が行われており、JCOG 脳腫瘍グループとしては、放射線治療 (RT)+TMZ を標準治療とする第Ⅲ相比較試験の試験治療候補として RT+TMZ+INF β がもっとも有望と考え、まずランダム化第Ⅱ相試験を計画した。対象は 20 歳以上 75 歳以下の膠芽腫患者とし、試験治療は初期治療として、膠芽腫に対する手術後、放射線治療開始とともに TMZ 75mg/m²/day の服用を開始、同時に週 3 回 INF- β の静脈内投与を開始する。放射線治療終了後、28 日間の休薬期間を設け、その後、28 日ごとに、に、INF- β の 1 回静脈内投与に引き続き、5 日間の TMZ 投与を併用し、これ

を 2 年間繰り返す。2 年後の画像判定で、残存腫瘍を認めなかった場合は 2 年で維持治療を終了するが、残存を認めた場合は中止基準に該当するまで維持治療を継続する。Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は無増悪生存期間、奏効割合、完全奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合とし、有効性を確認できれば、改めて RT+TMZ との第Ⅲ相試験を行う。本プロトコールのコンセプトは、平成 20 年 6 月に JCOG プロトコールコンセプト審査委員会の承認を受け、フルプロトコールの作成を行った。概要は、以下の通りである。

【目的】膠芽腫初発例に対し、TMZ および INF- β を併用した化学放射線療法の有効性・安全性を検討する。

【対象】膠芽腫初発例 120 症例

【期間】登録期間 1.5 年、追跡期間 2 年

【エンドポイント】

Primary endpoint: 生存期間

Secondary endpoint: 無増悪生存期間、奏効割合、完全奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

【適格基準】

- ① 手術摘出標本または生検の永久標本にて、組織学的に膠芽腫が証明されている。
- ② 治療前 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 治療前 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 治療前 MRI にて播種を認めない。
- ⑤ 登録時の年齢が 20 歳以上、75 歳以下

である。

- ⑥ PS (Performance Status) 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。
- ⑦ 他のがん腫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。
- ⑧ 適切な臓器機能を有する。
- ⑨ 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。

【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。

【プロトコール治療】

初期治療：

IFN-β 300 万単位 iv : day 1, 3, 5, 8, 10, 12,
15, 17, 19, 22, 24, 26, 29, 31, 33, 36, 38, 40
TMZ 75mg/m² po : day 1-42
RT 60Gy/30fr : day 1-5, 8-12, 15-19, 22-26,
29-33, 36-40

（その後 4 週間の休薬後、維持療法を開始）

維持療法：

IFN-β 300 万単位 iv : day 1
TMZ 150mg/ m² po : day 2-6（第 1 コース）
TMZ 200mg/ m² po : day 2-6（第 2 コース
以降、2 年間継続）

【効果判定】

本登録に先立つ手術により、登録時に測定可能病変が画像上確認出来ない症例は、経過観察による画像診断で新たな測定可能病変描出の出現を持って無増悪生存期間とする。一方、腫瘍縮小効果判定は、登録時に測定可能病変を有する症例でのみを対象とし、全摘出を実施された症例は対象外とする。測定は Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) により行う。

【目標症例数】

本試験の対象に相当する JCOG0305 の grade4 星細胞腫での RT+ACNU 群（標準治療群）の 1 年生存割合は 67.3%(95%信頼区間 49.4%-80.1%)であった。RT+TMZ で同様の生存期間が得られると仮定し、標準治療群である RT+TMZ 群の 1 年生存割合を 65%と仮定する。RT+TMZ に IFNβ を加えることによって毒性の増強が予想されることから、RT+TMZ+INFβ 群は 1 年無増悪生存割合で RT+TMZ 群 10%以上、上回る必要があると考えた。本試験は検証目

的の第 III 相試験ではなく、ランダム化スクリーニングデザインとして実施することから、有意水準は $\alpha=0.2$ (片側) とすることとした。そこで、1 年生存割合を RT+TMZ 群 65%、RT+TMZ+INF β 群 75% とし、 $\alpha=0.2$ (片側)、 $\beta=0.2$ 、登録期間 1.5 年、追跡期間 2 年として Shoenfeld & Richter の方法を用いて必要症例数を求めると、両群計 116 例 (イベント数両群計 70) となった。若干の不適合例を見込んで、両群計 120 例を目標症例数とした。

【主たる解析】

120 例の登録終了 2 年後にすべてのエンドポイントに関するその時点でのデータを固定して解析を行う。Primary endpoint である全生存期間は、Kaplan-Meier 法にて推定し、ログランク検定により比較する。試験治療群が標準治療群に劣っている時は統計的に有意かどうかは関心事ではないため、検定は片側検定を行う。本試験は引き続いて第 III 相試験を実施することを予定しており、スクリーニングデザインとして実施するランダム化第 II 相試験であることから、試験全体の有意水準は片側 20% とする。主たる解析は片側 20% の信頼区間を算出し、その他の解析は記述目的として両側 95% 信頼区間を算出する。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である RT+TMZ+INF 療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療である TMZ 単独療法が引き続き有用な治療法であると結論し第 III 相試験は行わない。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」(平成 16 年厚生労働省告示第 459 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>) に従って本試験を実施する。

本プロトコールで JCOG 試験として用いる「医療機関」は、上記指針における「臨床研究機関」に対応する。治療の実施に先立ち、医療機関の治験審査委員会 (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

本年度は、上記プロトコールコンセプトに基づき、フルプロトコールを完成した。22 年度早々には登録を開始し、1.5 年で登録を終了する。その後、2 年間の観察期間を経て解析を行う。有効性、安全性を確認の上、RT+TMZ+INF と RT+TMZ の治療効果を検証する第 III 相試験を開始する。

D. 考察

希少悪性腫瘍の中でも最も予後不良の疾患とされる膠芽腫に対し、標準治療となった Temozolomide (TMZ) 併用化学放射線療法の治療効果を増強する目的で、Interferon- β (INF β) を併用する化学放射線療法を評価する臨

床試験を JCOG 脳腫瘍グループとして行うことを決定した。まずランダム化第Ⅱ相試験を行い、INF-βを併用する有効性と安全性を評価したのち、有望と判断されれば RT+TMZ を標準治療群とする第Ⅲ相試験を実施する。

国内での標準治療を確立する臨床試験を恒常的に行うため、平成 14 年に JCOG 脳腫瘍グループを組織し、「星細胞腫 grade 3・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(JCOG 0305)」を行った。これは、それまで国内で比較的広く用いられてきた ACNU を併用した化学放射線療法+維持化学療法と、それに Procarbazine を加えた化学放射線療法+維持療法とを比較するものであるが、第Ⅱ相部分の登録中に、EORTC/NCIC (European Organization for Research and Treatment of Cancer/National Cancer Institute Canada) の共同研究により、膠芽腫(星細胞腫 grade4: glioblastoma) に対する RT+TMZ の有用性を示す第Ⅲ相試験結果が発表された(放射線治療単独に対して RT+TMZ が生存期間にて優越性を示した)。

TMZ 併用は他の抗がん剤併用よりも毒性が軽く有効性で勝ることから、欧州とカナダ以外でも、既に RT+TMZ が標準治療とみなされており、また、18 年 9 月に TMZ が我が国でも販売承認が得られた(商品名: テモダールカプセル) ことから広く使われるようになっていく。そのため、TMZ を含まない臨床試験の継続は困難と考え、JCOG0305 の登録を第Ⅱ相部分の集積完了をもって中止し、有効性・安全性の解析を行った。その結果、ACNU を主体と

した化学放射線治療の有効性は確認されたが、RT+ACNU、RT+ACNU+PCZ とともに有害事象の発生頻度が高く、JCOG 脳腫瘍グループでは、毒性の軽い RT+TMZ を標準治療とすべきという結論に至った。しかしながら、EORTC/NCIC の報告によれば、TMZ 併用の放射線治療を行っても膠芽腫の生存期間中央値は 14.6 ヶ月に過ぎず、より有効な治療法の開発が望まれている。

一方、O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) は、ACNU などの nitrosourea 系抗癌剤の他、TMZ に対する耐性に関連する酵素として知られている。INF-β は p53 を介して MGMT の遺伝子発現を抑制する作用が知られており、ヌードマウス皮下移植腫瘍に対して TMZ との併用により顕著な腫瘍縮小効果を示した。既に、国内で 23 例の悪性神経膠腫患者に対して安全性試験が行われていることから、JCOG 脳腫瘍グループとして、RT+TMZ を標準治療とする第Ⅲ相比較試験の試験治療候補として RT+TMZ+IFN β が最も有望と考え、RT+TMZ を標準治療とし、RT+TMZ+IFN β とのランダム化第Ⅱ相試験を実施するに至った。

この試験の結果、RT+TMZ+IFN β が有望であることが確認された場合、同じく RT+TMZ を標準治療とし、RT+TMZ+IFN β を試験治療とする優越性デザインの第Ⅲ相試験を行うこととする。

E. 結論

JCOG 脳腫瘍グループとして、膠芽腫に対する術後放射線治療および維持療法として、RT+TMZ と RT+TMZ+IFN β とのランダム化第Ⅱ

相試験を開始する。同グループでは国内の25施設が登録施設となっており、本年度にフルプロトコルを完成し、22年度には登録を開始する。1.5年で登録を終了し、2年間の観察期間を経て解析を行う。有効性、安全性を確認できれば、RT+TMZ+INFとRT+TMZの治療効果を検証する第Ⅲ相試験を開始する。これにより、日本から世界へと今後の膠芽腫の標準治療になるプロトコルの発信が出来るものとする。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shibui S: Statistical Analysis of Pineal Tumors Based on the Data of Brain Tumor Registry of Japan. In: Kobayashi T, Lunsford LD editors. Pineal Region Tumors. Diagnosis and Treatment Options. Progress in Neurological Surgery Vol. 23. p1-11, Karger, Basel, 2009

2) 渋井壮一郎: Metastatic tumors. 日本病理学会(編) 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス 第3版 p157-159, 医学書院, 東京, 2009

3) 渋井壮一郎: 悪性神経膠腫の化学療法. 脳神経外科エキスパート 前頭葉・側頭葉. 伊達編, p163-158, 中外医学社, 東京, 2008

4) 渋井壮一郎: 渋井壮一郎(編) 疫学からみた脳腫瘍の実態. 脳腫瘍 がん看護 実践

シリーズ1 p4-12, メジカルフレンド社, 東京, 2007

5) Shibui S, Members of JCOG Brain Tumor Study Group: The result of a clinical trial for malignant gliomas by JCOG Brain Tumor Study Group. Neuro-Oncology 11: 892, 2009

6) Miyakita Y, Shibui S: A case of metastatic malignant melanoma mimicking simple subcortical hemorrhage in an elderly woman. Jpn J Clin Oncol 39: 621, 2009.

7) Momota H, Shibui S: Prognostic value of immune-histochemical profile and response to high-dose methotrexate therapy in primary CNS lymphoma. J Neurooncol 2009; in press.

8) Narita Y, Shibui S: Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases. Int J Clin Oncol 14: 275-80, 2009.

9) Shibui S: Treatment of metastatic brain tumors. Int J Clin Oncol 214: 273-74, 2009

10) Yonemori K, Shibui S: Immunohistochemical profiles of brain metastases from breast cancer. J Neurooncol 290:223-8, 2008.

11) Miyakita Y, Shibui S: Three cases of sub-scalp tumor presenting with protrusion of the head. Jpn J Clin Oncol 38 : 323, 2008

12) 渋井壮一郎: がん薬物療法学, -基礎・臨床研究のアップデート- XI. 各臓器癌に対する薬物療法 脳腫瘍. 日本臨牀 67: 557-562, 2009

13) 渋井壮一郎: 脳腫瘍の診断. がん看護

12: 396-400, 2007

14) 渋井壮一郎: 脳腫瘍の放射線治療・化学療法. *がん看護* 12:416-419, 2007

15) 渋井壮一郎: 脳腫瘍に対する新しい治療. *医学のあゆみ* 222:953-954, 2007

16) Wakabayashi T: A phase I clinical trial of interferon-beta gene therapy for high-grade glioma: novel findings from gene expression profiling and autopsy. *J Gene Med* 10:329-39, 2008

7) Wakabayashi T: A multicenter phase I trial of interferon- β and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas (INTEGRA study) *Jpn J Clin Oncol* 38: 715-18, 2008

2. 学会発表

1) 渋井壮一郎, 嘉山孝正, 隈部俊宏, 倉津純一, 澤村 豊, 高橋 潤, 田中克之, 藤堂具紀, 永根基雄, 西川 亮, 別府高明, 南田善弘, 村垣善造, 若林俊彦, 角 美奈子
他: 星細胞腫 grade 3・4 に対するランダム化第 II 相試験 (JCOG 0305) 最終結果. 第 27 回日本脳腫瘍学会 (大阪) 2009. 11

2) 若林俊彦, 渋井壮一郎 他: 悪性グリオーマの標準的治療に向けての国内の臨床試験. 第 47 回日本癌治療学会 (横浜) 2009. 10

3) 渋井壮一郎 他: 星細胞腫 grade 3/4 に対するランダム化第 II 相試験 (JCOG 0305) 結果. 第 68 回日本脳神経外科学会総会 (東京) 2009. 10

4) Shibui S: The result of a clinical trial for malignant gliomas by JCOG-Brain Tumors

Study Group. XIV World Congress of Neurosurgery of The World Federation of Neurosurgical Societies (Boston), 2009. 9

5) Shibui S, JCOG-Brain Tumor Study Group: The result of a clinical trial for malignant gliomas by JCOG-Brain Tumors Study Group (JCOG0305). The 3rd Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-oncolgy jointly with the 6th meeting of the Asian society for Neuro-Oncology (Yokohama), 2009. 5

6) 渋井壮一郎 他: 星細胞腫 grade3/4 に対する第 II 相臨床試験 (JCOG0305) における病理中央診断の意義. 第 27 回日本脳腫瘍病理学会 (福岡) 2009. 5

7) Wakabayashi T: Interim report of combination therapy with interferon-beta and temozolomide for malignant glioma (Integra study). XIV world congress of neurological surgery (Boston) 2009. 8

8) 若林俊彦: Present and future of management of glioma. 58th annual conference of neurological society of India (Lucknow) 2009. 12

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 がん臨床研究事業 (H20-がん臨床-一般-019)
「悪性神経膠腫に対するTemozolomide の治療効果を増強した標準治療確立に関する研究」班
厚生労働省がん研究助成金指定研究 20 指-4
「希少悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班

JCOG0911

初発膠芽腫に対するインターフェロン-β + テモゾロミド併用化学放射線療法の ランダム化第 II 相試験実施計画書 ver 1.0

A Multicenter Randomized Phase II trial of Interferon-β and Temozolomide Combination Chemoradiotherapy for Newly Diagnosed Glioblastomas

略称: INTEGRA study (P-II)

グループ代表者: 渋井壮一郎
国立がんセンター中央病院脳神経外科

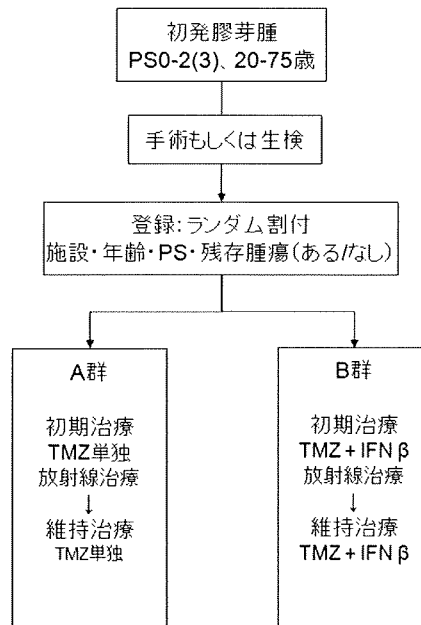
研究代表者 : 若林俊彦
名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL: 052-744-2355 (ダイヤルイン)
FAX: 052-744-2361
E-mail: wakabat@med.nagoya-u.ac.jp

研究事務局 : 夏目敦至
名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL: 052-744-2355 (ダイヤルイン)
FAX: 052-744-2361
E-mail: anatsume@med.nagoya-u.ac.jp

2008 年 6 月 14 日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認 (PC802)
200X 年 XX 月 XX 日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

初発膠芽腫に対する Temozolomide(TMZ)と Interferon- β (IFN- β)を併用した化学放射線療法の有効性と安全性を検討し、同療法がTMZ 単独での化学放射線療法との第III相試験を行うべき有望な治療法であるかどうかを判断することを目的とする。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、完全奏効割合、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

0.3. 対象

- 1) 手術摘出標本または生検の永久標本にて、組織学的に膠芽腫が証明されている。
- 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) 60 Gy まで照射される計画標的体積が脳の 1/3 未満であると考えられる。
- 6) 術後 3 日以降、20 日以内である。
- 7) 20 歳以上、75 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、放射線治療、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

初期治療(TMZ・放射線(RT)同時併用療法)

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日(day*)
			1 8 15 22 29 └──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┘
TMZ	75 mg/m ² /day	p.o.	←──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┘
RT	2.0 Gy/ fr		↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日(day*)
			29 36 43 └──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┘
TMZ	75 mg/m ² /day	p.o.	──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┘ (RT期間中は連日投与)
RT	2.0 Gy/ fr		↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ (週5回×6週)

* : day1 は初期治療開始日とする。day○はすべて投与スケジュール変更がない場合の実施日である。

維持治療

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日(day*)
			1 8 29 └──────────┬──────────┬──────────┬──────────┬──────────┘
TMZ	100-200 mg/m ² /day	p.o.	←──────────┬──────────┬──────────┬──────────┬──────────┘ (day1-5: 28日毎)

* : day1 は初期治療開始日とする。day○はすべて投与スケジュール変更がない場合の実施日である。

B 群

初期治療 (IFN-β・TMZ 併用・放射線同時併用療法)

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日(day*)
			1 8 15 22 29 └──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┘
IFN-β	3M U	d.i.v.	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
TMZ	75 mg/m ² /day	p.o.	←──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┘
RT	20 Gy/ fr		↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日(day*)
			29 36 43 └──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┘
IFN-β	3M U	d.i.v.	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ (RT期間中は週3回投与)
TMZ	75 mg/m ² /day	p.o.	──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┬──────────────────┘ (RT期間中は連日投与)
RT	20 Gy/ fr		↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ (週5回×6週)

* : day1 は初期治療開始日とする。day○はすべて投与スケジュール変更がない場合の実施日である。

維持治療

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日(day*)
			1 8 29 └──────────┬──────────┬──────────┬──────────┬──────────┘
IFN-β	3M U	d.i.v.	↓ (day1: 28日毎)
TMZ	100-200 mg/m ² /day	p.o.	←──────────┬──────────┬──────────┬──────────┬──────────┘ (day2-6: 28日毎)

* : day1 は初期治療開始日とする。day○はすべて投与スケジュール変更がない場合の実施日である。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 120 名

登録期間: 1.5 年。追跡期間: 登録終了後 2 年。総研究期間: 3.5 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.13)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.11)

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	4
1. 目的	8
2. 背景と試験計画の根拠	9
2.1. 対象	9
2.2. 対象に対する標準治療	11
2.3. 治療計画設定の根拠	14
2.4. 試験デザイン	18
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	20
2.6. 本試験の意義	20
2.7. 附随研究	20
3. 本試験で用いる規準・定義	22
3.1. WHO 分類(組織分類)	22
3.2. 脳の解剖	23
3.3. 大脳膠腫症: GLIOMATOSIS CEREBRI	23
3.4. 髄腔内播種	24
4. 患者選択規準	25
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	25
4.2. 除外規準	25
5. 登録・割付	26
5.1. 登録の手順	26
5.2. ランダム割付と割付調整因子	27
6. 治療計画と治療変更規準	28
6.1. プロトコル治療	28
6.2. プロトコル治療中止・完了規準	34
6.3. 治療変更規準	35
6.4. 併用療法・支持療法	39
6.5. 後治療	40
7. 予期される有害反応	41
7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応	41
7.2. 併用化学療法や集学的治療により予期される有害反応	41
7.3. プロトコル治療により予期される重篤な有害反応	42
7.4. 有害事象/有害反応の評価	43
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	44
8.1. 登録前評価項目	44
8.2. 治療期間中の検査と評価	44

8.3.	プロトコール治療完了/中止後の検査と評価項目	45
8.4.	スタディカレンダー	47
9.	データ収集	48
9.1.	記録用紙 (CASE REPORT FORM : CRF)	48
9.2.	放射線治療品質管理・品質保証に関するもの	49
10.	有害事象の報告	50
10.1.	報告義務のある有害事象	50
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	50
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	51
10.4.	参加施設 (当該施設を含む) の施設研究責任者の対応	52
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	52
11.	効果判定とエンドポイントの定義 (RECISTV1.0 対応)	53
11.1.	効果判定	53
11.2.	解析対象集団の定義	55
11.3.	エンドポイントの定義	55
12.	統計的事項	58
12.1.	主たる解析と判断規準	58
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	58
12.3.	中間解析と試験の早期中止	58
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	59
12.5.	最終解析	60
13.	倫理的事項	61
13.1.	患者の保護	61
13.2.	インフォームドコンセント	61
13.3.	個人情報の保護と患者識別	62
13.4.	プロトコールの遵守	63
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	63
13.6.	プロトコールの内容変更について	63
14.	モニタリングと監査	65
14.1.	定期モニタリング	65
14.2.	施設訪問監査	67
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	67
15.	特記事項	68
15.1.	腫瘍縮小効果の中央判定	68
15.2.	病理診断の中央判定 (病理中央診断)	68
15.3.	附随研究	68
16.	研究組織	69
16.1.	本試験の主たる研究班	69
16.2.	JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	69
16.3.	JCOG 代表者	70
16.4.	研究グループとグループ代表者	70
16.5.	研究代表者	70
16.6.	研究事務局	70

16.7.	放射線治療研究事務局	70
16.8.	病理中央診断委員会	70
16.9.	参加施設	72
16.10.	JCOG プロトコール審査委員会	73
16.11.	JCOG 効果・安全性評価委員会	73
16.12.	JCOG 監査委員会	74
16.13.	データセンター/運営事務局	74
16.14.	放射線治療品質管理・品質保証支援組織	74
16.15.	プロトコール作成	75
17.	研究結果の発表	76
18.	参考文献	77
19.	付表 APPENDIX	79

【一次審査提出時の添付資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ CRF ドラフト
- ・ 薬剤添付文書

【二次審査提出時の添付資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ CRF 一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 薬剤添付文書

【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
- ・ CRF 一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準 (CTCAE v3.0)

1. 目的

初発膠芽腫に対する Temozolomide(TMZ)と Interferon- β (IFN- β)を併用した化学放射線療法の有効性と安全性を検討し、同療法が TMZ 単独での化学放射線療法との第Ⅲ相試験を行うべき有望な治療法であるかどうかを決定する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、完全奏効割合、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

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。CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of United States) 2002-2003 が行った population-based study によると米国の原発性脳腫瘍の発生頻度は、人口 10 万人につき 1 年間に 14.0 人である。脳腫瘍発生率は高齢になるほど増加する。また、2000 年における米国の有病率をみると 10 万人につき 130.8 人が脳腫瘍の診断を受けて生活している。本邦ではこのような人口動態に基づいた調査は行われていないが、脳腫瘍全国統計委員会による脳腫瘍の発生頻度の調査があり、2003 年の報告には、1984 年から 1996 年までの 13 年間に原発性脳腫瘍症例 52,196 例が登録されている⁽¹⁾。また、人口動態統計(厚生労働省)によると、人口 10 万人につき年間 8-10 人が新たに脳腫瘍に罹患すると推測される。

2.1.2. 臨床病理

脳腫瘍は脳を構成する神経細胞、グリア細胞などが個々に変異して生じたとされているため、起源となる細胞によって形態学的に非常に多彩な像を示し、そのため病理学的分類も非常に複雑になっている。国際的には WHO 分類が広く用いられており、本試験でも WHO 分類(2007 年版)を用いる。本邦では、学会組織などが作成した分類として、日本病理学会小児腫瘍分類委員会による「小児腫瘍組織分類図譜第 6 篇、中枢神経系腫瘍」(2001 年刊)⁽²⁾、日本脳腫瘍病理学会による「脳腫瘍臨床病理カラーアトラス第 3 版」(2009 年刊)⁽³⁾、日本脳神経外科学会と日本病理学会による「脳腫瘍取扱い規約第 2 版」(2002 年刊)⁽⁴⁾があるが、いずれも WHO 分類を基準とした編集がなされている。WHO 分類による組織分類と、本邦におけるその発生頻度は、神経膠腫 28%、髄膜腫 26%、下垂体腺腫 17%、神経鞘腫 11%、胚細胞腫瘍 2.1%、リンパ腫血管器腫瘍(頻度不明)である。神経膠腫の中で最も頻度が高いのが、星細胞腫であり神経膠腫の約 80%を占める。

2.1.3. 組織分類

原発性脳腫瘍は腫瘍の形態学、細胞学、分子遺伝学、免疫組織学的特徴を併せて評価する WHO の grading が広く普及し、疾患予後を表す指標となっている。各腫瘍型に対して良い方から悪い方へ Grade 1～Grade 4 に分類される。各 Grade の意味は次のとおりである。

Grade 1: 一般に増殖能力の低い腫瘍であり、外科的切除のみによって治癒が可能である。

Grade 2: 一般的に浸潤性の性質を持ち、増殖能力が低いにもかかわらず、しばしば再発する腫瘍である。

一部の Grade2 の腫瘍は、より高い Grade の腫瘍へと進展することもある。通常は 5 年以上の生存が可能である。

Grade 3: 一般的に核異型や活発な核分裂活性など、組織学的に悪性所見を示す腫瘍である。

Grade 4: 組織学的に極めて悪性で、核分裂活性が高く、壊死を起こしやすい腫瘍であり、術前・術後にも病状は急速に増大し浸潤や播種を起こし、1 年前後で死の転帰を取るものである。

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。さらに、星細胞腫 Grade4 は膠芽腫、巨細胞膠芽腫、膠肉腫に分類される。本試験は膠芽腫のみが対象となる。

2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

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治療を行うことにより遅発性脳障害の危険性が大きい。そのため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⁽⁵⁾。

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 Grade 1・2 を合わせた 5 年生存割合は 70%程度である⁽¹⁾。

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⁽¹⁾。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 Grade 3・4 は共に、現在なお治療が困難な疾患である。

2.1.5. 腫瘍関連症状

原発性脳腫瘍は他臓器転移を起こすことが極めてまれであることから、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症状の主体となる。腫瘍関連症状は、大きく頭蓋内圧亢進によるものと脳局所症状（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、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。

2.1.6. 再発/増悪形式

膠芽腫は可及的腫瘍摘出術、術後の補助療法として局所照射と化学放射線療法の併用療法を行ったとしても、ほぼ全例再発を来す。術後から再発までの期間は約 7 か月である。膠芽腫の再発形式には、摘出部位での局所再発、脳脊髄液を介した髄腔内播種、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。

それぞれの再発形式についての詳細は以下のとおりである。

1) 局所再発

膠芽腫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。

2) 脳脊髄液を介した髄腔内播種

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。

3) 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、ほとんどの場合、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ることから、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。

2.1.7. 予後因子/予測因子

脳腫瘍全国統計によれば、膠芽腫の 5 年生存割合は 6%程度である。Curran らは、米国 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) の第 III 相試験に登録された 1,578 例の悪性神経膠腫の背景因子を分析した結果、予後を左右する因子として、組織型(grade)、年齢、手術摘出度(亜全摘 vs 部分摘出)、術前の performance status (PS)などを報告している⁽⁶⁾。膠芽腫の組織型に限ると、50 歳未満で KPS (Karnofsky PS) 90%以上の場合、生存期間中央値が 17.9 か月、2 年生存割合は 35%であるのに対し、50 歳以上で部分摘出以下のみに留まった場合は、それぞれ、8.9 か月、6%である⁽⁷⁾。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あっても PS は悪くなり、また誤嚥性肺炎などの合併症も多くなると報告されている。

元来、根治切除は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^(6, 8)。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。

2.1.8. 対象集団選択の根拠

1) 対象病期・組織型

JCOG 脳腫瘍グループでは本試験に先行する試験として JCOG0305 を行っている。JCOG0305 では、星細胞腫 Grade 3 と Grade 4 を対象に行われたが、以下の理由により、本試験では星細胞腫

Grade 4 の中でも膠芽腫のみを対象とする。

星細胞腫 Grade 3 と Grade 4 の標準治療は、可及的な外科的腫瘍摘出術と術後の化学放射線療法である点は同じである。しかし、Grade 3 と Grade 4 の予後は異なる (JCOG0305 では標準治療群の 1 年生存割合は Grade 3/Grade 4 それぞれ 100%/67.3%、2 年生存割合: 87.5%/42.3%)。また、星細胞腫 Grade 4 は膠芽腫、巨細胞膠芽腫、膠肉腫に分類される (3.1.参照)。膠芽腫、巨細胞膠芽腫、膠肉腫ともに治療方針は同じであるが、巨細胞膠芽腫および膠肉腫は、生物学的特徴が膠芽腫とは異なるため予後が非常に不良である (JCOG0305 では膠芽腫のみの登録)。よって、星細胞腫 Grade 3 と Grade 4、星細胞腫 Grade 4 の中でも膠芽腫、巨細胞膠芽腫、膠肉腫では、治療のリスク/ベネフィットバランスが異なる。このことから、本試験では JCOG0305 とは異なり、膠芽腫のみを対象とする。

上記理由により、海外においても膠芽腫のみを対象とした試験が主流となっている。また、JCOG 脳腫瘍グループでも、本試験とは別に星細胞腫 Grade 3 に対する臨床試験を計画中である。

2) 腫瘍の発生母地

本試験では発生母地がテント上 (「3.2.2. テント上 (腔) とテント下 (腔)」参照) と考えられる腫瘍のみを対象とした。これは、放射線治療において照射線量、照射野がテント上とテント下で異なるためである。また、テント下に発生した腫瘍は、生命維持に関わる脳幹に近く、手術適応とならないことが多い。さらに、テント下に発生した腫瘍は 1 年生存割合も 50% 以下と非常に予後が不良であり、病理学的、遺伝子的にもテント上腫瘍と異なる範疇であることが最近示唆されている⁹⁾。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い。

また、発生母地がテント上であっても、視神経・嗅神経 (脳神経 I・II) および下垂体の腫瘍は、放射線治療方針、手術のタイミングなど治療法が大きく異なるために本試験の対象とはしない。

3) 定位脳手術による生検例

本試験では生検術例も対象に含める。本試験の対象であるテント上の膠芽腫においては、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。このため、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、本試験の TMZ 単独群と同じレジメンが標準治療として行われる。この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。

4) 大脳膠腫症 (Gliomatosis cerebri)・髄腔内播種例

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極めて広範に浸潤した状態であり、予後は膠芽腫全体と比べると非常に悪い。大脳膠腫症が認められる場合、MRI 上では脳内の多発病変として認められる場合が多く、放射線治療が困難な場合が多い。よって本試験の対象とはしない。

髄腔内播種例も膠芽腫全体と比べると予後は非常に悪く、腫瘍が髄液を介して脳表面に広く転移した状態であり、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い。

5) PS (Performance Status)

脳腫瘍では腫瘍占居部位によって、全身状態が良くても神経症状により PS3 となる場合がある。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 以下に相当すると判断される場合は対象とする。

2.2. 対象に対する標準治療

手術により可及的最大限度に腫瘍を切除し、術後に化学放射線療法を行うことが標準治療として確立している。放射線治療、化学療法について歴史的経過も含めて下記に述べる。化学療法については、TMZ 承認前と承認後に分けて記載する。

2.2.1. 外科切除術

膠芽腫に対しては、診断的治療として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こととなる。

手術の第 1 の目的は組織診断の確定である。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開けた小孔より行う定位脳手術による針生検か、開頭による腫瘍摘出術のどちらかが選択