

200925064A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

放射線による認知機能障害を回避する転移性
脳腫瘍の治療法に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 嘉山 孝正

平成22年(2010)年5月

目 次

I. 総括研究報告

放射線による認知機能障害を回避する転移性脳腫瘍の治療法に関する研究 1

嘉山孝正

(資料) JCOG0504 「転移性脳腫瘍に対する、腫瘍摘出術＋全脳照射と腫瘍摘出術＋Salvage Radiation Therapy とのランダム化比較試験実施計画書」

(資料) 2009 年度前期定期モニタリングレポート JCOG0504 (一部抜粋)

II. 分担研究報告

放射線による認知機能障害を回避する転移性脳腫瘍の治療法に関する臨床研究 121

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 123

IV. 研究成果の刊行物・別刷 127

I. 總括研究報告

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

放射線による認知機能障害を回避する転移性脳腫瘍の治療法に関する研究

研究代表者 嘉山 孝正 山形大学医学部部長・脳神経外科教授

研究要旨

転移性脳腫瘍治療に関しては、これまで行われた3つのランダム化比較試験の結果に基づき、単発転移例に対する標準治療は摘出術＋全脳照射とされてきた。しかし、全脳照射は遅発性の認知障害を引き起こすとされ、総線量 30Gy 以上の全脳照射を受けた患者では、3-36 ヶ月の間に、約 11%に知的障害の進行を認めたとの報告もある。原発巣のがん治療が功を奏し生存期間が延長するに従い、この全脳照射後の遅発性認知機能障害は無視できない問題である。本研究は、標準とされている「摘出術＋全脳照射」にかわり、放射線による認知機能障害を回避する新たな治療レジメを開発することを目的としている。我が国では、近年、転移性脳腫瘍に対する定位照射の有用性が報告されている。定位照射は、病巣に選択的に放射線照射を行うため、全脳照射と異なり新病巣の発生予防効果はないが、病巣周囲の正常脳への影響を抑えることが可能である。本研究は、この定位照射を必要に応じ摘出術後に繰り返し使うことで、術後の全脳照射と比較しても、生命予後を悪化させること無く、放射線による認知機能障害を回避可能ではないかとの仮説にたち、世界初の試みとして「摘出術＋定位照射」の有効性を問う JCOG 臨床試験 (JCOG0504) を行うものである。当初、平成 20 年度で終了の予定であったが、20 年度内に登録症例が確保できず、21 年度から新たな研究費を受け臨床試験を継続した。種々の登録症例増加対策が功を奏し、年度内には中間解析の症例数 135 例を確保できる見込みである。

研究分担者：大西丘倫（愛媛大学医学部脳神経外科・教授）、小川 彰（岩手医科大学・学長／教授）、佐伯直勝（千葉大学医学部脳神経外科・教授）、澤村 豊（北海道大学医学部脳神経外科・講師）、渋井 壮一郎（国立がんセンター中央病院脳神経外科・医長）、白土博樹（北海道大学病院放射線部・教授）、城倉英史（古川星陵病院・副院長／鈴木二郎記念ガンマハウス・施設長）、角 美奈子（国立がんセン

ター中央病院放射線治療部・医長）、藤堂 具紀（東京大学医学部脳神経外科・特任教授）、富永悌二（東北大学医学部脳神経外科・教授）、中川恵一（東京大学医学部放射線科・准教授）、西川 亮（埼玉医科大学包括的がんセンター脳脊髄腫瘍科・教授）、三國信啓（京都大学医学部脳神経外科・准教授）、若林俊彦（名古屋大学医学部脳神経外科・教授）。

<五十音順>

A. 研究目的

ある報告ではがん患者の剖検による脳転移の発見率は2割〜3割にのぼり、原発性脳腫瘍を凌駕するとも言われている。そのため、転移性脳腫瘍の治療は、実際に治療にあたる脳神経外科・放射線科はもちろん、それぞれのがん患者を治療する診療科にとって大きな問題である。現在、国際的には転移性脳腫瘍の治療に関して、多発病変に対して全脳照射単独治療が選択される以外は、摘出術+全脳照射が標準治療とされてきた。しかしながら脳以外の臓器転移のコントロール率の改善に伴い、全脳照射による遅発性高次脳機能障害すなわち、認知症（痴ほう）の発生が、がん患者のQOLを著しく低下させる原因として問題視されている。この高次脳機能障害は、高齢者ほど発症しやすく、がん患者の高齢化に伴い今後益々問題となることが予想される。従って、術後の全脳照射に替わりうる治療法の開発は、多発性転移がん患者の治療における喫急の課題である。

我が国においては、未だその有効性を比較検討するランダム化比較試験が十分に行われていないが、近年、転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ・X ナイフといった定位放射線照射の有用性が報告されている。定位放射線照射は、病巣に選択的に放射線照射を行うため、全脳照射と異なり新病巣の発生予防効果はないが、病変周囲の正常脳への影響を抑えることが可能である。我々は、この定位放射線照射を必要に応じ摘出術後に繰り返し使うことで、術後の全脳照射と比較しても、生命予後を悪化させることなく、がん患者のQOLを保つことが可能ではないかと

の仮説にたち、全脳照射後の高次脳機能障害の現状を把握するとともに、これまで標準とされてきた摘出術+全脳照射と新たな治療レジメとしての摘出術+定位放射線照射との間の比較臨床試験を行う本研究を計画した。

B. 研究方法

転移性脳腫瘍に対する、腫瘍摘出術+全脳照射と腫瘍摘出術+Salvage Radiation Therapyとのランダム化比較試験 (JCOG0504)

(2007. 8. 20. / 2008. 1. 30. / 2009. 7. 10. にプロトコール改訂)

【目的】 転移性脳腫瘍を対象として、標準治療である腫瘍摘出術+全脳照射に対して、腫瘍摘出術後に全脳照射を行わず、残存病変、および新病変に対して定位放射線照射の追加を行うことの有効性の比較（非劣性）を行う。

Primary endpoint : 全生存期間 /
Secondary endpoints: 有害事象、PS (ECOG)
) 非悪化割合、MMSE非悪化割合

【対象】 以下の条件を満たす転移性脳腫瘍患者を対象とする。

- 1) 術前のGd造影MRIにて、転移巣が4個以下、最大径の病変が3cmを超え、かつその他の病変が3cm以下。すべての病変が大脳もしくは小脳に存在する。
- 2) 最大径の病変に対して、腫瘍摘出術が行われている。
- 3) 転移巣の組織型が、非小細胞性肺癌、乳癌、大腸癌、腎がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮体がん、胃がん、食道がんのいずれかである。
- 4) 登録時の年齢が、20歳以上79歳以下。

5) 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。

【治療】プロトコール治療は以下である。

A群：全脳照射群

残存病変の有り無しを問わず、術後全脳照射 (37.5Gy) を行う。

照射終了後、再発・増悪までは無治療で経過観察を行う。

B群：定位放射線照射群

① 登録時、残存病変がある場合

残存病変に対して、定位放射線照射を行う。

② 登録時残存病変が無い場合

再発を認めるまで無治療で経過観察を行う。

③ 再発時

「定位放射線照射が行われた病変数」と「再発した病変数」の合計が8個以下、かつ最大径が3cm以下→定位放射線照射を行う。

上記以外の場合→プロトコール治療中止。

【後療法】脳転移巣摘出後に行う全身に対する後療法に関しては、特に規制しない。

【倫理審査委員会】本臨床研究は、各参加施設の倫理審査委員会の承認を必須とする。

【第三者評価・臨床試験管理機構への業務委託】

「厚生労働省の科学研究開発評価に関する指針」及び「厚生労働省がん研究助成」における多施設臨床研究のあり方に関する

成果を踏まえ、臨床検査の質的向上のため、臨床試験プロトコールの策定、参加施設の評価、安全性の確保、プロトコール遵守の監視、データ管理、統計解析等は第三者機構 (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) に委託して行なう。

【登録方法】症例の登録は、研究代表者および分担。

研究者の所属施設が中心となり本プロトコール遵守可能な参加施設を選定、前述の第三者機構 (JCOG) での評価を経て決定する。実際の登録は、JCOGデータセンターまで登録用紙を用いてFAXにて連絡。データセンターでランダム割付した後結果を1日以内にFAXにて当該施設およびデータ管理機構に連絡する。

【予定登録数と研究期間】 予定登録数：270例／登録期間：6年／追跡期間：登録終了後1年。

【年度別計画】

- ・2005年11月21日登録開始
- ・2009年(平成21年)度：症例集積。
- ・2011年(平成23年)度：登録終了。
- ・2012年(平成24年)度：結果公表。

なお、研究プロトコールの詳細は、JCOGホームページ (<http://www.jcog.jp/>) でも閲覧可能である。

C. 研究結果

本研究班は、全脳照射後の遅発性高次神経障害を回避するため、全脳照射を行わない新たな治療レジメを開発し、転移

性脳腫瘍を持つがん患者の QOL の向上に資することを目的として、JCOG 臨床試験「転移性脳腫瘍に対する腫瘍摘出術＋全脳照射と腫瘍摘出術＋Salvage Radiation Therapy とのランダム化比較試験(JCOG0504)」を平成 17 年 11 月より行ってきた。当初予定では、平成 20 年度で終了の予定であったが、年度内に登録症例が確保できず、今年度から新たな研究費を受け臨床試験を継続した。今年度は、登録症例増加対策としてこれまでに行った 1) 対象がん種に関するプロトコール改訂、2) 残存病変の規定および照射線量の規定に関するプロトコール改訂、3) 登録前の手術施設に関する規定の明確化、4) 登録施設の入替え等が功を奏し、登録ペースが向上、直近の 6 か月では 4.8 例／月の登録が得られ、今年度内には中間解析の症例数 135 例を確保できる見込みとなった。

平成 21 年 7 月末、登録症例数 103 例での JCOG データセンターによる 2009 年度前期定期モニタリング(添付資料)では、非小細胞肺癌が 48 例、乳癌が 18 例、大腸癌が 17 例、その他が 20 例であった。転移個数は単発：70 例、2 個：19 例、3 個：11 例、4 個：3 例であった。これらの症例は割り付け調整因子に基づき、53 例が A 群(全脳照射群)、50 例が B 群(定位放射線照射群)に割りつけられた。プロトコール治療が終了または中止した症例は A 群で 40 例、B 群で 19 例であった。B 群に割りつけられた 50 例中、18 例は再発や全身状態悪化によりプロトコール治療無効と判断された。治療中および最

終治療日から 30 日以内の治療関連死はなかった。有害事象として、grade4 の非血液毒性が A 群で 3 例、B 群で 3 例、定型項目以外の grade3 が A 群で 7 例、B 群で 1 に認められた。登録後 6 ヶ月後の MMSE は 68 例で報告され、30 点中 24 点以上の正常例は 44 例であったが、20-23 点の軽度知能低下は 3 例、10-19 点の中程度知能低下は 2 例、0-9 点の高度知能低下は 3 例と報告されている。登録後 6 ヶ月後の PS は、0,1,2,3,4 がそれぞれ 31 例、18 例、5 例、3 例、3 例と、比較的 PS は保たれていた。生存追跡調査が行われた 89 例の生存期間中央値(MST)は 1.12 年で、無増悪生存期間中央値(PFS)は 0.51 年であった。今回の臨床研究の二次 endpoint である、認知機能障害については、有害事象共通規格 v3.0 の Grade 3,4 の出現割合をみると、B 群では治療直後から 90 日以内に多いのに対して、A 群では 90 日以降に急速に増加しており、両群における傾向が全く異なっており興味深い。

D. 考察

前述のごとく、我が国では、3cm 以下の小さなもので、転移数が少ない場合は定位放射線照射、多発例に対しては全脳照射、3cm を越え緊急に減圧の必要な腫瘍に対しては摘出術が選択される。この場合、術後の全脳照射が欧米では推奨されている。しかし、我が国では上述の理由により、全脳照射を行わない施設が多数存在する。本研究は、この摘出術後の全脳照射を行わず、定位放射線照射を利

用することで、生命予後を保ちつつ、放射線障害を抑制し QOL の改善、維持が可能であるかを検討するものである。これまで、このようなランダム化比較試験は行われておらず、独創的である。以前は定位放射線治療のアームのなかった米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の転移性脳腫瘍治療のガイドラインでも、2003 年にはランダム化比較試験はなされていないとの注釈付きで追加され、更に 2009 年の最新版では定位放射線治療を含む治療アームが増加しており、本研究が求める治療法は、正に世界が求めているものといえる。

E. 結論

本研究班で検討中の治療レジメの有効性が示されれば、全脳照射に係る入院期間の短縮と放射線障害によって引き起こされる ADL の低下を抑制でき、転移性脳腫瘍患者の自宅復帰・家庭介護の可能性を高め、国民に計り知れない福利を提供するものと期待されるとともに、日本発の数少ないがん臨床に関係するエビデンスとなることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Sakurada K, Saino M, Mouri W, Sato A, Kitanaka C, Kayama T: Nestin expression in central nervous system germ cell tumors. Neurosurg Rev

31:173-177, 2008.

(2) Wakabayashi T, Kayama T, Nishikawa R, Takahashi R, Yoshimine T, Hashimoto N, Aoki T, Kurisu K, Natsume A, Ogura M, Yoshida J: A multicenter phase I trial of interferon-beta and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas (INTEGRA Study). Jpn J Clin Oncol 38:715-718, 2008.

(3) S Maesawa, M Fujii, N Nakahara, T Watanabe, K Saito, Y Kajita, TNagatani, T Wakabayashi, J Yoshida: Clinical indication for high-field 1.5T intraoperative magnetic resonance imaging and neuro-navigation for neurosurgical procedures -review of initial 100 cases-. Neurol Med Chir (Tokyo) 49:340-350, 2009.

(4) Shibui S: Treatment of metastatic brain tumors. Int J Clin Oncol 14:273-274, 2009.

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

(6) Nishioka K, Abo D, Aoyama H, Furuta Y, Onimaru R, Onodera S, Sawamura Y, Ishikawa M, Fukuda S, Shirato H: Stereotactic Radiotherapy for Intracranial Nonacoustic Schwannomas Including Facial Nerve Schwannoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys:2009. (in press)

(7) Nakajima T, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Tashiro M, Watanabe M, Tominaga T: Differential diagnosis between radiation necrosis and glioma progression using sequential proton magnetic resonance spectroscopy and methionine positron emission tomography. Neurol Med Chir (Tokyo) 49:394-401, 2009.

(8) Akamatsu Y, Sugawara T, Mikawa S, Saito A, Ono S, Takayama K, Jokura H, Seki H: Ruptured pseudoaneurysm

following Gamma Knife surgery for a vestibular schwannoma.

J Neurosurg. 110(3):543-6, 2009.

(9) Koga T, Morita A, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Shibahara J, Louis DN, Reifenberger G, Itami J, Hara R, Saito N, Todo T: Long-term control of disseminated pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features by means of stereotactic irradiation. Neuro-Oncology 11(4):446-451, 2009.

(10) Haga A, Nakagawa K, Shiraiishi K, Itoh S, Terahara A, Yamashita H, Ohtomo K, Saegusa S, Imae T, Yoda K, Pellegrini R: Quality assurance of volumetric modulated arc therapy using Elekta Synergy. Acta Oncol 29:1-5, 2009.

(11) Fujimoto N, Sumi M, et al.: Relation between elective nodal failure and Irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. Radiotherapy and Oncology 91:433-437, 2009.

(12) 三國信啓, 菊池隆幸, 松本敦仁, 横山洋平, 高橋 潤, 橋本信夫: Multimodality 画像を用いた脳腫瘍の手術戦略—脳腫瘍手術における解剖学的・生理学的脳機能評価法の臨床的意義 CI 研究 30:115-121, 2008.

(13) 西川亮. Low-grade glioma の治療における諸問題。脳神経外科ジャーナル 18:418-422, 2009.

2. 学会発表

① 佐藤慎哉, 嘉山孝正, 櫻田香: 転移性脳腫瘍に対する放射線治療の問題点: 長期生存例における高次脳機能障害. 社団法人日本脳神経外科学会第 68 回学術総会. 2009 年 10 月 (於: 東京).

② 芹澤 徹, 平井達夫, 波多野 学, 永

野 修, 小野純一, 樋口佳則, 佐伯直勝: 大きな転移性脳腫瘍に対する 3 分割と 2 分割定位的放射線治療成績の比較. 社団法人日本脳神経外科学会第 68 回学術総会. 2009 年 10 月 (於: 東京).

③ 芹澤 徹, 平井達夫, 永野 修, 小野純一, 樋口佳則, 佐伯直勝, 山本昌昭, 周藤 高, 赤羽敦也, 川岸 潤, 城倉英史, 山中一浩, 岩井謙育: 10 個以下の転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療単独成績. ガンマナイフ治療のエビデンス確立に向けて. 社団法人日本脳神経外科学会第 68 回学術総会. 2009 年 10 月 (於: 東京).

④ 四宮あや, 成田善孝, 宮北康二, 大野誠, 角 美奈子, 馬屋原 博, 渋井壮一郎: Malignant Melanoma の脳転移に対する手術+放射線治療成績の検討. 社団法人日本脳神経外科学会第 68 回学術総会. 2009 年 10 月 (於: 東京).

⑤ 佐藤慎哉, 嘉山孝正: 転移性脳腫瘍の最新治療. 脳腫瘍レビュー'09. 2009 年 5 月 (於: 東京).

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

JCOG0504 のプロトコール改訂について

①登録期間の延長

本試験は、予定登録数270名、登録期間3年（2009年1月まで）と見込んでいたが、登録期間中に実際に登録された患者数は86名と当初の予定の32%であった。本件については、脳腫瘍グループ内で検討し登録期間をさらに3年（2012年1月まで）延長することとした。

②特記事項の追記（適格規準の変更）

本試験は、プロトコールに記載はないものの、これまでグループ内の合意として、登録施設内で腫瘍摘出術を受けた患者のみを対象として実施していた。しかし、①の変更に加えて、登録施設外で腫瘍摘出術を受けた患者も、術後、登録施設へ転院することにより登録可能とし、より実臨床に近い形に修正し、登録患者の集積ペースの改善を図りたいと考えた。この変更の際して、既に適格規準として設定している以下1)～4)の腫瘍摘出術前の条件を満たしていれば、登録施設外で摘出術を受けた場合であっても、本試験の質は保たれる。

- 1) 術前のGd（ガドリニウム）造影MRIにて、脳転移巣が4個以下である。
- 2) 術前のGd造影MRIにて、最大径の脳転移巣が3cmを超えており、かつその他の脳転移巣がすべて3cm以下である。（病変が1つの場合でも最大径が3cmを超えていればよい）
- 3) 術前のGd造影MRIにて、すべての脳転移巣が大脳もしくは小脳に存在する。
- 4) 術前のPS（ECOG）が0、1、2、もしくは脳転移による神経症状のみに起因するPS3のいずれかである。

③標準治療群の予期される有害反応の追加

2008年度後期定期モニタリングで、標準治療群（全脳照射）において、外耳炎（Grade3）、放射線皮膚炎（Grade4）がそれぞれ1件ずつ認められた。いずれの有害反応も標準治療群（全脳照射）において予期されるものであるため、プロトコール「7.1.3. 標準治療群（A群）において予期される有害反応」に追記した。

④放射線治療内容に関する相談担当者の変更

γナイフの治療計画に関する相談担当者の変更となり、今改訂に併せて反映した。

○改訂箇所1 登録期間の延長

下記の通り、登録期間を延長した。

0.5. 予定登録数と研究期間

修正前

予定登録数：270例。

登録期間：3年。追跡期間：登録終了後1年。総研究期間：4年

修正後

予定登録数：270例。

登録期間：6年。追跡期間：登録終了後1年。総研究期間：7年

2.4.3. 患者集積見込み

修正前

脳腫瘍グループ20施設では、本試験の対象となる転移性脳腫瘍は年間およそ200例であり、そのうち50%で同意を得ることが出来るとすると、年間100例の登録が可能と考えられる。IRB承認に時間がかかることを考慮して、3年間で270例の登録は可能と判断される。

修正後

脳腫瘍グループ20施設では、本試験の対象となる転移性脳腫瘍は年間およそ200例であり、そのうち50%で同意を得ることが出来るとすると、年間100例の登録が可能と考えられる。IRB承認に時間がかかることを考慮して、3年間で270例の登録は可能と判断される。

第3回改訂による変更

当初予定していた登録期間に登録された症例は86例と予定の32%であった。しかしながら、これまでに行った2度のプロトコル改訂により、直近の1年では、年60例の登録が得られており、登録期間を3年延長することにより予定登録症例を達成できるものと判断される。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

修正前

...

以上の考察により、登録期間3年、追跡期間1年、予定登録数を2群合わせて270例とする。

修正後

...

以上の考察により、登録期間3年、追跡期間1年、予定登録数を2群合わせて270例とする。

第3回改訂による変更

当初予定していた登録期間に実際に登録された症例は86例と予定の32%であった。登録症例数確保のため研究期間中に行った2度のプロトコル改訂により、直近の1年では、年60例の登録が得られており、登録期間を3年延長することにより予定登録症例を達成できるものと判断され、登録期間延長を行った。

○改訂箇所2 適格規準(組み入れ規準)の変更

下記の通り、登録施設外で腫瘍摘出術を受けた患者であっても、適格規準を満たしていれば本試験への登録可能という規準に修正した。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

修正前

...

4) 術前のPS(ECOG) が0、1、2、もしくは脳転移による神経症状のみに起因するPS3のいずれかである。

* 1:脳転移巣の判定は、1.5TのMRIでスライス厚が8mm以下の条件を用い、造影剤(ガドリニウム)の投与量は通常量(0.2ml/kg)を用いた画像で判定するものとする。

* 2:最大径は、再構成を行わない断面で計測する。断面の方向(矢状断、前額断、水平断などは)問わない。

...

修正後

...

4) 術前のPS(ECOG) が0、1、2、もしくは脳転移による神経症状のみに起因するPS3のいずれかである。

5) 1) ~4) の条件を満たせば、登録施設外での摘出術を許容する。

* 1:脳転移巣の判定は、1.5TのMRIでスライス厚が8mm以下の条件を用い、造影剤(ガドリニウム)の投与量は通常量(0.2ml/kg)を用いた画像で判定するものとする。

* 2:最大径は、再構成を行わない断面で計測する。断面の方向(矢状断、前額断、水平断などは)問わない。

...

2.8. 特記事項

修正前

本試験では、患者登録を行った施設で全脳照射もしくは定位放射線照射が施行できない場合は、放射線治療を同じブロック内の他施設で行うことを許容する。詳細については、15.1を参照。

修正後

1) 本試験では、患者登録を行った施設で全脳照射もしくは定位放射線照射が施行できない場合は、放射線治療を同じブロック内の他施設で行うことを許容する。詳細については、15.1を参照。

2) 本試験では、症例登録が摘出術後に行われる。そのため登録施設外で手術が行われた症例であっても、術後の治療を登録施設で行う場合には登録を行うことを許容する。詳細については、4.1を参照。[k1]

○改訂箇所3 標準治療群において予期される有害反応の追加

標準治療群(全脳照射)の予期される有害反応として「外耳炎」、「放射線に伴う皮膚炎」を追記した。

7.1.3. 標準治療群(A群)において予期される有害反応

修正前

頭痛・嘔吐

知的障害{認知障害*、記憶障害*}(11-65%)

放射線壊死{中枢神経壊死*}

神経内分泌異常

修正後

頭痛・嘔吐

知的障害{認知障害*、記憶障害*}(11-65%)

放射線壊死{中枢神経壊死*}

神経内分泌異常

外耳炎

皮疹:放射線に伴う皮膚炎[k2]

○改訂箇所4 放射線治療内容に関する相談の担当者の変更

放射線治療内容(γナイフの治療計画)に関する担当者を以下の通り変更した。

6.3.4. 放射線治療内容に関する相談

2) γナイフの治療計画については以下に問い合わせる。

修正前

寺原敦朗

東京大学医学部

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

Tel: 03-5800-8667

Fax: 03-5800-8935

E-mail: aterahr-kkr@umin.net

修正後

多湖正夫

東邦大学医療センター大森病院 放射線科

〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

Tel: 03-3762-4151

Fax: 03-3768-5386

E-mail: tago@med.toho-u.ac.jp

○ 改訂箇所 5. 研究者情報の更新

今回の改訂にあわせ、「16.研究組織」の研究者情報の更新を行った(詳細略)。

○ 改訂箇所6. 説明同意文書の修正

プロトコールの変更に伴い、説明同意文書中の該当箇所をそれぞれ修正した。

<p>6. この臨床試験の目的</p> <p>修正前 この試験の目的は、・・・(中略)・・・も調べます。 この試験では、転移性脳腫瘍の腫瘍摘出術を受けられた患者さん270人にご参加いただく予定です。試験の予定期間は、西暦2005年 月から4年間です。</p> <p>修正後 この試験の目的は、・・・(中略)・・・も調べます。 この試験では、転移性脳腫瘍の腫瘍摘出術を受けられた患者さん270人にご参加いただく予定です。試験の予定期間は、西暦2005年 月から7年間です。</p> <p>12. 予想される副作用や合併症と、それらへの対応</p> <p>修正前 ●全脳照射療法 起こりやすい副作用 1) 頭痛・吐気や嘔吐・疲労感・味覚の変化・食欲低下・眠気：治療開始後に出現することがあります。程度の差がありますが、症状が辛い場合は投薬で改善可能な症状もあります。</p> <p>修正後 ●全脳照射療法 起こりやすい副作用 1) 頭痛・吐気や嘔吐・疲労感・味覚の変化・食欲低下・眠気・外耳炎：治療開始後に出現することがあります。程度の差がありますが、症状が辛い場合は投薬で改善可能な症状もあります。</p>
--

○ 改訂箇所 7. 誤記訂正、JCOGプロトコールマニュアル(最新版)の反映

今回の改訂に併せて、現行プロトコールの誤記を訂正し、また、JCOGプロトコールマニュアル(最新版)の記載内容をプロトコールおよび説明同意文書に反映した(詳細略)。

説明同意文章修正箇所

表 7-2 定位放射線照射療法の検査内容

「放射線治療前」「放射線治療中」の検査項目のみ、全脳照射療法との検査項目と異なります。

検査内容	登録前*	放射線治療前	治療開始から1カ月以内	放射線治療中	放射線治療後		
					1か月目	3か月目～1年目	1年目以降
問診	◎	◎		◎ 月1回以上	◎	◎ 2か月毎	◎ 3か月毎
採血	◎	◎	◎			○	
尿検査	◎	◎					
頭部画像検査(MRI)	◎	◎			◎	◎ 2か月毎	◎ 3か月毎
胸部レントゲン	◎	◎○		○			
血液ガス	◎	○		○			
心電図	○	○		○			
神経所見	◎	◎		◎ 月1回以上		◎ 2か月毎	
認知機能テスト	◎					◎ 6か月目、 1年目のみ	

◎：必ず実施、○：必要に応じて実施

*試験参加承諾時

厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(平成15年)
厚生労働科学研究費補助金「第3次対がん総合戦略研究事業-がん臨床研究事業」(平成16年)
「転移性脳腫瘍に対する標準的治療確立に関する研究」班
厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業(H18-がん臨床-一般-009)
「高次脳機能を温存する転移性脳腫瘍の治療法確立に関する研究」
厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業(H21-がん臨床-一般-012)
「放射線による認知機能障害を回避する転移性脳腫瘍の治療法に関する研究」
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

JCOG0504

転移性脳腫瘍に対する、腫瘍摘出術＋全脳照射と腫瘍摘出術＋Salvage

Radiation Therapy とのランダム化比較試験実施計画書 ver 1.3

「Ope+WBRT vs Ope+Salvage Radiation Therapy PhaseIII」

略称: OPE+WBRT-OPE+SRS-P3

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

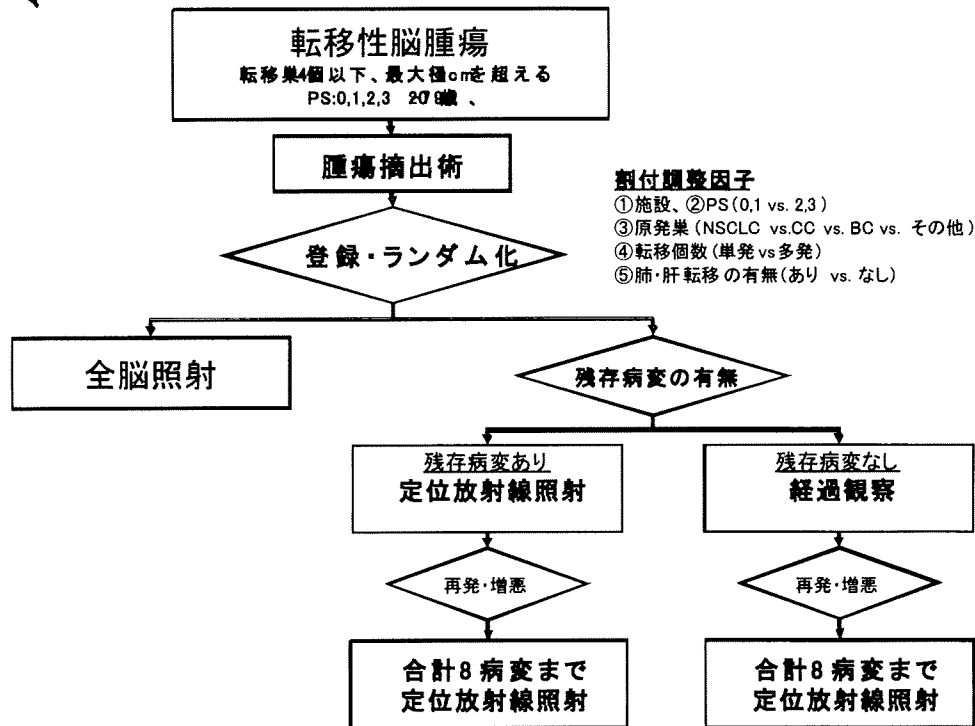
研究代表者 : 嘉山孝正
山形大学医学部 医学部長
〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2
Tel: 023-628-5349
Fax: 023-628-5351
E-mail: tkayama@med.id.yamagata-u.ac.jp

研究事務局 : 佐藤慎哉 櫻田香
山形大学医学部 脳神経外科
〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2
Tel: 023-628-5349
Fax: 023-628-5351
E-mail: sinsato@med.id.yamagata-u.ac.jp

2004年 9月11日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC409)
2005年 11月 4日 JCOG 臨床試験審査委員会審査承認 2005年 11月 21日登録開始
2007年 8月 20日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8月 24日発効
2008年 1月 30日 ver1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 2月 15日発効
2009年 7月 10日 ver1.3 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 7月 10日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

頭蓋内の転移個数が 4 個以下で、最大病変の腫瘍径が 3cm を超える転移巣が 1 つのみの転移性脳腫瘍を対象として、標準治療である腫瘍摘出術+全脳照射に対して、腫瘍摘出術後に全脳照射を行わず、残存病変、および新病変に対して定位放射線照射の追加を行うことの有効性の比較(非劣性)を行う。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 有害事象、PS(ECOG) 非悪化割合、MMSE 非悪化割合

0.3. 対象

以下の条件を満たす転移性脳腫瘍患者を対象とする。

- 1) 術前の Gd 造影 MRI にて、転移巣が 4 個以下である。
- 2) 術前の Gd 造影 MRI にて、最大径の病変が 3 cm を超え、かつその他の病変が 3cm 以下。
- 3) 最大径の病変に対して、腫瘍摘出術が行われている。
- 4) 術前の Gd 造影 MRI にて、すべての病変が大腦もしくは小脳に存在する。
- 5) 原発巣および転移巣の組織型が、非小細胞性肺癌、乳癌、大腸癌、腎癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、胃癌、食道癌のいずれかである。
- 6) 登録時の年齢が、20 歳以上 79 歳以下
- 7) 腫瘍摘出術後 21 日以内である。
- 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) 頭蓋内への放射線治療、開頭を伴う手術の既往がない。

0.4. 治療

腫瘍摘出術後 21 日以内にプロトコル治療を開始する。プロトコル治療は以下である。

A 群: 全脳照射群

残存病変の有り無しを問わず、全脳照射(37.5Gy /15fr/19 日以上 22 日以内) を行う。
照射終了後、再発・増悪までは無治療で経過観察を行う。

B 群: 定位放射線照射群

腫瘍摘出術後 21 日以内にプロトコル治療を開始する。プロトコル治療は以下である。

① 登録時、残存病変*がある場合

残存病変*に対して、定位放射線照射(γナイフ、リニアック、サイバーナイフのいずれか)を行う。

② 登録時残存病変*が無い場合

再発を認めるまで無治療で経過観察を行う。

③ 再発時

- a) 「**定位放射線照射が行われた病変数**」と「**再発した病変数**」の合計が8個以下
 - i) 最大径が3 cm 以下 もしくは3 cm を超えるがGTV 10 cc 以下
→ 定位放射線照射(γナイフ、リニアック、サイバーナイフのいずれか)を行う。
 - ii) 最大径が3 cm を超えてGTV も 10cc を超える、もしくは脳幹への進展・再発
→ プロトコール治療中止
- b) 「**定位放射線照射を行われた病変数**」と「**再発した病変数**」の合計が9個以上
→プロトコール治療中止

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 270 例。

登録期間: 6 年。追跡期間: 登録終了後1 年。総研究期間: 7 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコー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(16.12.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.10..)

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ.....	2
0.2. 目的.....	2
0.3. 対象.....	2
0.4. 治療.....	2
0.5. 予定登録数と研究期間.....	3
0.6. 問い合わせ先.....	3
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象.....	8
2.2. 対象に対する標準治療.....	12
2.3. 治療計画設定の根拠.....	13
2.4. 試験デザイン.....	17
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	18
2.6. 本試験の意義.....	18
2.7. 附随研究.....	19
2.8. 特記事項.....	19
3. 本試験で用いる規準・定義	20
3.1. 脳の解剖.....	20
3.2. 組織型.....	21
4. 患者選択規準	26
4.1. 適格規準(組み入れ規準).....	26
4.2. 除外規準.....	27
5. 登録・割付	28
5.1. 登録の手順.....	28
5.2. ランダム割付と割付調整因子.....	28
6. 治療計画と治療変更規準	29
6.1. プロトコール治療.....	29
6.2. プロトコール治療中止・完了規準.....	34
6.3. 治療変更規準.....	36
6.4. 併用療法・支持療法.....	37
6.5. 後治療.....	37
7. 予期される有害反応	38
7.1. 予期される有害反応.....	38
7.2. 有害事象/有害反応の評価.....	41
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	42
8.1. 登録前評価項目(A群・B群共通).....	42
8.2. 登録後の検査と評価.....	42
8.3. スタディカレンダー.....	45
9. データ収集	46

9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM:CRF)	46
9.2.	放射線治療品質管理・品質保証に関するもの	47
10.	有害事象の報告	49
10.1.	報告義務のある有害事象	49
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	49
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	50
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	50
11.	効果判定とエンドポイントの定義	52
11.1.	効果判定	52
11.2.	解析対象集団の定義	52
11.3.	エンドポイントの定義	52
12.	統計的事項	54
12.1.	主たる解析と判断規準	54
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	54
12.3.	中間解析と試験の早期中止	56
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	57
12.5.	最終解析	57
13.	倫理的事項	58
13.1.	患者の保護	58
13.2.	インフォームドコンセント	58
13.3.	個人情報の保護と患者識別	59
13.4.	プロトコルの遵守	60
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	60
13.6.	プロトコルの内容変更について	60
14.	モニタリングと監査	62
14.1.	定期モニタリング	62
14.2.	施設訪問監査	64
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	64
15.	特記事項	65
15.1.	登録施設外での放射線照射を許容することについて	65
15.2.	附随研究	65
16.	研究組織	66
16.1.	本試験の主たる研究班	66
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	66
16.3.	JCOG 代表者	66
16.4.	研究グループとグループ代表者	66
16.5.	研究代表者	67
16.6.	研究事務局	67
16.7.	放射線治療研究事務局	67
16.8.	参加施設	68
16.9.	JCOG 臨床試験審査委員会	70
16.10.	JCOG 効果・安全性評価委員会	70
16.11.	JCOG 監査委員会	71
16.12.	データセンター/運営事務局	71