

201020019A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渋井 壮一郎

平成23（2011）年 4 月

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渋井 壮一郎

平成23 (2011) 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 ----- 9

(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相試験の付随研究 化学療法、放射線治療法を施行した膠芽腫例における効果予測因子お

よび予後因子に関する研究実施計画書 ----- 179

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

207

隈部俊宏, 倉津純一, 佐藤慎哉, 杉山一彦, 高橋潤, 田中克之, 永根基雄, 西川亮, 別府高明
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 ----- 209

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 219

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 国立がん研究センター中央病院副院長、脳脊髄腫瘍科科長

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た。平成 22 年 3 月に JCOG プロトコール審査委員会の承認を得て、JCOG0911 として平成 22 年 4 月より登録を開始した。平成 23 年 3 月現在 64 例（目標症例数 120）の症例が登録されている。

研究分担者 限部俊宏（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）、佐藤慎哉（山形大学脳神経外科教授）、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）、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准教授）、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（国立がん研究センター中央病院放射線科医長）

研究協力者

野村和弘（東京労災病院病院長）、嘉山孝正（国立がん研究センター理事長・山形大学脳神経

外科教授）、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）、有田和徳（鹿児島大学脳神経外科教授）、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）、斎藤延人（東京大学脳神経外科教授）澤村豊（さわむら脳神経クリニック院長）、田部井勇助（都立駒込病院脳神経外科医員）、寺崎瑞彦（久留米大学脳神経外科准教授）、中洲庸子（静岡県立静岡がんセンター脳神経外科部長）、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准教授）、藤巻高光（埼玉医科大学脳神経外科教授）、宝金清博（北海道大学脳神経外科教授）、松尾孝之（長崎大学脳神経外科

講師)、松村明(筑波大学脳神経外科教授)、南田善弘(札幌医科脳神経外科助教)、吉田一成(慶應大学脳神経外科教授)、渡邊学郎(日本大学医学部付属板橋病院)

A. 研究目的

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は、その5年生存率がいまだに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もさらに増強する治療法を開発するための多施設共同臨床試験を行い、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Japan Clinical Oncology Group(JCOG)脳腫瘍グループとして計画した。平成22年3月にJCOGプロトコル審査委員会の承認を得て、JCOG0911として平成22年4月より登録を開始、平成23年3月現在64例(目標症例数120)の登録が得られている。

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、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、改めて標準治療であるRT+TMZとの第III相試験を行う。平成22年3月にJCOGプロトコル審査委員会の承認を得て、JCOG0911として、平成22年4月登録を開始した。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瘍を認めない。
- 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 IFN β 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+IFN β 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+IFN 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+IFN 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。

また、付随研究として、MGMT と治療効果の関係、10q, 1p, 19q 染色体決失、TP53、CDK2N 遺伝子異常、EGFR 過剰増幅や PTEN 異常などの予後因子を評価するとともに、mRNA, microRNA 発現の網羅的解析、SNP-Microarray による全染色体の網羅的解析を行い、膠芽腫に対する予後因子、効果予測因子となりうる既知・未知バイオマーカーを探索的に検討する。

(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、平成 22 年 3 月に JCOG プロトコール審査委員会の承認を得て、JCOG0911 として、平成 22 年 4 月登録を開始した。平成 23 年 3 月現在 64 例の登録（目標症例数 120）の登録が得られており、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 対するに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 29 施設が登録施設となっており、現在登録を行っている。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+IFN 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考えている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Terasaki M, Shibui S: Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen--A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme, J Clin Oncol 29; 337-44, 2011
- 2) 渋井壮一郎: 我が国および世界における脳腫瘍の発生に関する疫学的動向 新時代の脳腫瘍学-診断・治療の最前線-I. 脳腫瘍の疫学 日本臨牀 68(増刊号):7-13, 2010
- 3) 渋井壮一郎: 癌患者の脳腫瘍は転移性脳腫瘍と限らない 脳神経検査のグノーティ・セアウトン Part1 MRI 編 小川彰(編) 112-5, シナジー出版, 東京, 2010
- 4) 渋井壮一郎: 治療成績の読み方 清水輝夫(編)「EBM に基づく脳神経疾患の基本的治療方針」改訂第 2 版 72-75 メジカルビュー社, 東京, 2010
- 5) Momota H, Shibui S: Acute Lymphoblastic Leukemia After Temozolomide Treatment for Anaplastic Astrocytoma in a Child With a Germline TP53 Mutation. Pediatr Blood Cancer 55: 577-9, 2010
- 6) Momota H, Shibui S: p53 abnormality and tumor invasion in patients with malignant astrocytoma, Japan Society of Brain Tumor Patology 27: 95-101, 2010
- 7) Sunayama J, Shibui S: Dual blocking of mTor and PI3K elicits a prodifferentiation effect on glioblastoma stem-like cell. Neuro-Oncology 12:1205-19, 2010

- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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.
- 14) Momota H, Shibui S: Prognostic value of immune-histochemical profile and response to high-dose methotrexate therapy in primary CNS lymphoma. J Neurooncol 98: 341-8, 2009
- 15) Narita Y, Shibui S: Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases. Int J Clin Oncol 14: 275-80, 2009
- 16) Shibui S: Treatment of metastatic brain tumors. Int J Clin Oncol 214: 273-74, 2009
- 17) Yonemori K, Shibui S: Immunohistochemical profiles of brain metastases from breast cancer. J Neurooncol 290:223-8, 2008
- 18) Miyakita Y, Shibui S: Three cases of sub-scalp tumor presenting with protrusion of the head. Jpn J Clin Oncol 38 : 323, 2008
- 19) 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
- 19) 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
- 20) 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) Shibui S, Kayama T, Wakabayashi T, Nishikawa R: Clinical trials for malignant brain tumors conducted by

- JCOG- Brain Tumor Study Group
Clinical. The 15th Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology (Montreal) 2010.11
- 2) 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, 村垣善浩, 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 Neuro-surgery of The World Federation of Neuro-surgical 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) 若林俊彦, 渋井壮一郎: 初発膠芽腫に対する IFN-b+テモダール併用化学放射線療法のランダム化第 2 相試験 (JCOG0911:INTEGRA phase II study). 第 69 回日本脳神経外科学会学術集会 (福岡) 2010.10
- 8) Wakabayashi T: Multimodal treatment strategy for glioma. the 4th Indian Japa-nese Friendship Neurosurgicla Meeting (Cochin). 2010.10
- 9) 若林俊彦, 渋井壮一郎: テモダールをはじめとした化学療法の最新の治療成績と今後の展望. 第 30 回日本脳神経外科コングレス総会 (横浜) 2010.5
- 10) 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
- 11) 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

Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)
脳腫瘍グループ

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: 渋谷壯一郎
国立がんセンター中央病院脳神経外科

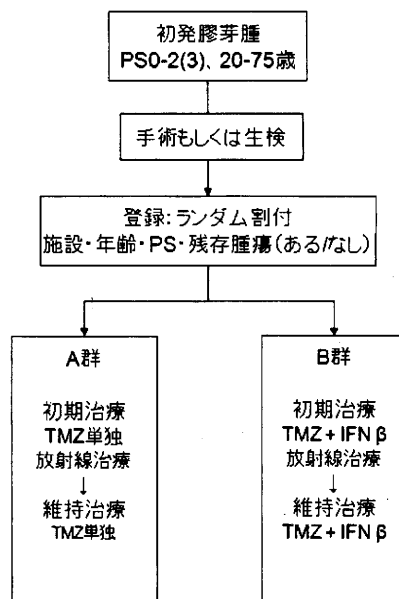
研究代表者 : 若林俊彦
名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL: 052-744-2355 (ダイヤルイン)
FAX: 052-744-2361
E-mail: wakabat@med.nagoya-u.ac.jp

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)
2010 年 3 月 29 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。

0.6. 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. プロトコール治療	28
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	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. プロトコー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
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	64
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

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%、リンパ腫造血器腫瘍(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 Grade 2 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・術後にも病状が急速に悪化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 3.1.参照)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。また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。