

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 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 Grade 4 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。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よって起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、意識レベル低下・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、遺伝学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進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

されることになる。第2の目的は腫瘍切除による腫瘍量の減少である。

腫瘍摘出術を行う際には、膠芽腫は浸潤性に増大するため正常脳との境界は不鮮明であり、組織学的レベルでの全摘は困難であるために、MRI上でGadolinium-DTPA(Gd)で増強される範囲、あるいは増強されない場合はT1WIで低信号領域の範囲を摘出する画像的全摘術が行われる。しかし、腫瘍が大脳の運動野や言語野に存在したり、深部に存在したりする場合などは定位脳手術による生検に留めざるを得ない場合が少なくない。

開頭手術による腫瘍摘出術と定位脳手術による生検に伴う合併症として、最も重大なものは出血である。手術中に主幹脳動脈損傷を来せば、大量の出血によりショック状態となり、さらに止血操作でそれらの動脈の閉塞を来せば脳梗塞の状態となり意識障害、運動麻痺、感覚障害等を来す。術中に気づかない程度のわずかな出血でも、それが続けば術後に頭蓋内血腫を形成し、頭蓋内圧亢進による意識障害や各種神経症状を来す。しかしながら、これらの重篤な手術合併症は1%前後であり、再手術を要しない軽微な出血を含めても2-4%程度と言われている⁽²⁷⁾。その他、創部感染、髄膜炎、髄液漏なども手術合併症として挙げられるが、いずれも数%以下である。

2.2.2 放射線治療

Andersonらは、膠芽腫108例に対して術後の放射線治療のなしvs.ありのランダム化比較試験(Randomized controlled trial: RCT)を行った。その結果、手術単独では、1年生存割合が0%であったが、45 Gyの照射群では19%であった⁽¹⁰⁾。さらに、Walker⁽¹¹⁾らは星細胞腫 Grade 3 または膠芽腫の計467例に対する術後補助療法として、「1,3-Bis(2-Chloroethyl)-1-Nitrosourea (BCNU) + 全脳照射 60 Gy」、「1-(2-chloroethyl)-3-(trans-4-methylcyclohexyl)-1-nitrosourea (MeCCNU)+全脳照射 60 Gy」、「放射線治療(全脳照射 60 Gy)単独」、「1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU)単独」の4群でのRCTを行い、化学療法単独に対して他の放射線治療を含む3レジメンが生存にて有意に優っていることを報告した⁽¹¹⁾。以上の試験より、術後放射線治療が標準治療として確立した。

Walkerらの試験では全脳照射が行われていたが、現在は全脳照射ではなく局所照射が広く行われている。局所照射と全脳照射の比較試験は行われておらず、局所照射が良いとの明確なエビデンスはないが、以下の理由により局所照射が標準治療であると考えられている。

- 1) Hochbergらは膠芽腫での再発は原発巣から2 cm以内の局所再発が90%を占めると報告しており⁽¹²⁾、日常診療においても局所再発がほとんどであることから全脳照射を行う意味が少ないと考えられる。
- 2) 全脳照射を行うことによって脳壊死の可能性が高くなり高次脳機能障害を来すリスクが高くなる。

線量に関しては、Walkerらの比較試験での60 Gyの放射線治療単独群の生存期間中央値が42週と、Andersonらの45 Gy照射群での28週よりも長かったことから、術後放射線治療60 Gyが広く行われている。

2.2.3 TMZ承認前の化学療法

先述の1980年のWalkerらの報告で、nitrosourea系薬剤と放射線治療を含むレジメンの予後が良好であったことから、この報告以降、日本を含む全世界でnitrosourea系薬剤が中心的な化学療法剤となった。現在までにnitrosourea系薬剤のなしvs.ありを比較した大規模試験はないが、初発星細胞腫 Grade 3:2,362例、膠芽腫:3,004例を対象としたメタアナリシスによると、放射線治療単独よりもnitrosourea系薬剤を併用することにより、1年生存割合を、それぞれ10.1%、6.5%増加させたという報告がある⁽¹³⁾。この報告を受け、nitrosourea系薬剤を併用する化学放射線療法が初発星細胞腫 Grade 3 および膠芽腫に対する標準治療であると考えられるようになった。

本邦でも、局所放射線治療と、国内承認薬であるnitrosourea系薬剤であるnimustine hydrochloride (ACNU)同時併用療法が膠芽腫の標準治療として広く行われていた。実際、JCOG脳腫瘍グループで行った星細胞腫 Grade 3-4に対するJCOG0305においても局所照射+ACNU併用療法を標準治療群と設定した(JCOG0305の詳細は2.2.5.参照)。

2.2.4 TMZ承認後の化学療法

経口吸収性にすぐれた第2世代のアルキル化剤で、血液-脳関門を通過しやすいという利点をもつTMZは、1996年のNewlandsらの症例報告⁽¹⁴⁾以降、その悪性神経膠腫に対する有効性を示唆する報告が急増した。このなかでも2005年に発表された大規模RCTの結果、TMZの有効性が証明され、膠芽腫に対する標準治療と位置づけられた⁽¹⁵⁾。

上記RCTは初発膠芽腫を対象としたEORTC(European Organization for Research and Treatment of

Cancer)とNCIC(National Cancer Institute of Canada)の inter-group 試験であり、放射線治療(Raditaion Therapy; RT)単独(60 Gy)とRT(60 Gy)+TMZ併用療法の比較である(n=573)。TMZは、初期治療としてRT照射開始日から最終照射日まで75 mg/m²連日投与し、放射線治療終了後は維持治療として5 day/week、28日を1コースとし6コース投与された。維持治療中のTMZの投与量は、1コースは150 mg/m²とし、1コース中に血液毒性を認めなかった場合、2コース以降は200 mg/m²に増量を行った。結果は、RT単独群(n=286)とRT+TMZ併用療法群(n=287)の生存期間中央値(Median survival time; MST)はそれぞれ、12か月と15か月であり、有意差をもって生存期間の延長を認めた(p<0.001)。血液毒性はRT単独と比べると、TMZ併用療法においてGrade 3以上の血液毒性の頻度が数%増える程度であった(表2.2.5)。また、非血液毒性では疲労が最も多く認められたが、全gradeでTMZ併用群33%、RT単独群26%と両群で差を認めない。その他の非血液毒性でも大きな差を認めなかった。よって、有害事象については両群で大差なくTMZ併用療法は安全性の高い治療方法であると考えられた。

2006年9月に本邦においてもTMZが認可されると、星細胞腫Grade 3および、膠芽腫の標準治療は放射線治療とTMZの併用療法であるとの認識が急速に広がり、2008年3月時点の日本の市場調査(シェリング・プラウ)では初発膠芽腫症例の74%にTMZが投薬されていた。

2.2.5. 本試験に先行するJCOG0305の概要とその位置づけ

JCOG脳腫瘍グループでは、本試験に先行する試験として、「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(PCZ)併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験(JCOG0305)」がある。標準治療は当時世界的に標準治療であったRT(局所照射60 Gy)+ACNUと設定した(初期治療:RT+ACNU、維持治療:ACNU)。試験治療は、標準治療にPCZを併用したACNU・PCZ併用療法を選択した(初期治療:RT+ACNU+PCZ、維持治療:ACNU+PCZ)。第Ⅱ相部分の主たる目的は、「短期の生存割合から第Ⅲ相試験に進むことが適当であるか判断する」ことであり、第Ⅲ相部分の主たる目的は、標準治療であるACNU単独群に対する、ACNU・PCZ併用群の優越性を検証することであった。予定登録数は第Ⅱ相試験を含めて両群310例であり、2004年3月に登録開始となった。

しかし、第Ⅱ相部分の患者登録期間中に、上記のRT vs. RT+TMZの第Ⅲ相試験の結果が発表され、世界的にTMZ併用療法が標準治療であると考えられるようになった。日本でも2006年9月にTMZが認可され、TMZを使用しない臨床試験の継続は困難である判断したため、JCOG0305は第Ⅱ相部分111例の登録をもって試験中止となった(2006年9月)。

全登録例のうち転帰情報が回収された108例における6か月生存割合/1年生存割合は、ACNU単独群:92.5%/75.3%、ACNU・PCZ併用療法群:94.4%/77.2%であった。膠芽腫81例のMSTはRT+ACNU群16.2か月、RT+PCZ+ACNU群18.7か月であった。Grade 3/4の主な有害事象は血液毒性であった。特に初期治療におけるGrade 3-4好中球減少はACNU単独群40.2%、ACNU・PCZ併用療法群76.8%と高い頻度で認められた。この結果は、膠芽腫を対象として行われたEORTC/NCICのRT+TMZ群の14.6か月に比べると、両群とも良好な傾向である。しかしGrade 3-4の血液毒性はRT+TMZ群の7%と比較すると、ACNU群の毒性は強い。

表2.2.5. RT単独群^{*1}、RT+TMZ群^{*1}とRT+ACNU群^{*2}のGrade 3以上の血液毒性の頻度

*1Stuppらの第Ⅲ相試験⁽¹⁵⁾、*2JCOG0305

初期治療				維持治療		
	RT ^{*1} (n=286)	RT+TMZ ^{*1} (n=284)	RT+ACNU ^{*2} (n=54)		RT+TMZ ^{*1} (n=223)	RT+ACNU ^{*2} (n=37)
	患者数(%)				患者数(%)	
白血球数	0 (0)	7 (2)	21 (39)	白血球数	11 (5)	15 (41)
好中球数	0 (0)	12 (4)	21 (39)	好中球数	9 (4)	16 (44)
血小板数	0 (0)	9 (3)	3 (6)	血小板数	24 (11)	15 (41)
Hb	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	Hb	2 (1)	4 (11)

JCOG0305の結果もふまえ、JCOG脳腫瘍グループでは、膠芽腫の標準治療を以下のとおり考えている。RT+TMZとRT+ACNUを直接比較した試験はなく、過去のデータを含め、RT+TMZがRT+ACNUより有効性で優れているとのデータもない。JCOG0305の結果を見ると、RT+TMZが劣っている可能性もある。しかし、RT+ACNUと比べRT+TMZの毒性は軽く、またTMZは経口薬であり利便性も高い。よって、RT+TMZはRT+ACNUより優れた治療であると判断しており、RT+TMZが膠芽腫の標準治療であると考えている。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

本試験で用いる薬剤は IFN-β と TMZ であるが、両薬剤とも膠芽腫に対して適応が承認され、保険適用されている。

1) IFN-β

IFN-β は広範囲にわたる抗ウイルス、抗がん作用を持つ糖タンパクファミリーで、本邦では C 型肝炎、B 型肝炎、悪性脳腫瘍、悪性黒色腫に保険適用がある。IFN-β と同じくタイプ 1-IFN に属する IFN-α にも同様な抗ウイルス効果、腫瘍効果のあることが知られているものの、*in vitro* での比較では抗腫瘍効果は IFN-β よりも低く、本邦ではこれら腫瘍に対する保険適用がない。IFN-β には天然型、哺乳類細胞由来の組み換え型及び大腸菌由来の組み換え型の 3 種が知られているが、肝炎及び上記腫瘍には天然型が用いられている。

本邦で使用される天然型 IFN-β には 100、300 および 600 万単位(以下、1 MU および 3 MU、6 MU)の三種の製剤がある。C 型肝炎、B 型肝炎の基本用法用量は 3 MU/日の点滴静注である。悪性黒色腫では基本用法用量は 3 MU/日であり、腫瘍部位ならびに所属リンパ節に局所投与される。星細胞腫 Grade 3/4 では 1 MU/日もしくは 3 MU/日点滴静注が基本用法用量であり、nitrosourea 系薬剤を中心とした抗がん剤との併用が行われてきた。

C 型肝炎、B 型肝炎、脳腫瘍及び悪性黒色腫における市販後調査(東レ)の結果では調査対象 5,573 例中 4,623 例(約 83%)で何らかの有害事象が認められているものの、その 70%以上が発熱、悪寒、全身倦怠感など軽微な有害事象であり、投与中止を余儀なくされる重篤な有害事象の発現頻度は 0.1%未満である(医薬品インタビューフォーム)。以上より、天然型 IFN-β は安全性が高い薬剤であると考えられる。

2) IFN-β と nitrosourea 系薬剤との併用化学放射線療法

星細胞腫 Grade 3・4 を対象とし、nitrosourea 系薬剤に対する IFN-β の上乗せ効果を検討した臨床試験が本邦を中心に行われてきた。これは、TMZ が登場するまでの標準治療が nitrosourea 系薬剤であったためである。表 2.3.1.a に試験結果をまとめる。第II相試験レベルのデータしかないものの、nitrosourea 系薬剤への IFN-β の上乗せ効果が示唆されるものであった。さらに、有害事象は nitrosourea 系薬剤単独と比べても大きな差は認められないものであった。しかしながら、前述したとおり TMZ と比較すると、nitrosourea 系薬剤の血液毒性は圧倒的に強いものである。よって、現時点では nitrosourea 系薬剤に IFN-β を上乗せする治療開発は考えづらい状況である。

表 2.3.1.a 星細胞腫 Grade 3・4 に対する IFN-β の治療報告のまとめ

著者 発表年	対象	N	Phase	レジメン	RT ¹⁾ (Gy)	IFN 用量 body/time	有害事象	奏効 割合	survival MST ⁴⁾ months
Yoshida, 1994	初発星細胞 腫 Grade 3、 膠芽腫	60	II	IFN+ACNU +RT	60	1-3 MU ²⁾	データなし	CR ³⁾ 23%	5y-OS; 18%
Wakabaya- shi, 2000	初発星細胞 腫 Grade 3、 膠芽腫	43	II	IFN+MCNU +RT	60	1 MU	白血球減少(48.8%) 肝機能障害(14%)	49%	12 (Grade 3) 10 (Grade 4)
Hatano, 2000	初発膠芽腫	32	II	IFN+MCNU +RT	60	1 MU	白血球減少(55.6%) 血小板減少(7.4%) 赤血球減少(3.7%)	50%	10
Watanabe, 2005	初発膠芽腫	21	II	IFN+ACNU +RT	60	3 MU	Grade 3 以上 好中球 (14%)	36%	13
Colman, 2006	初発膠芽腫	55	II	IFN+RT	60	6-9 MU	Grade 3 以上 非血液毒性(14%)	-	13.4

1) RT: radiotherapy, 2) MU: MEGA UNIT 3) CR: complete response, 4) MST: median survival time:

3) TMZ

TMZ は経口吸収性にすぐれた第 2 世代のアルキル化剤で、血液・脳関門を通過しやすいという利点がある。本剤の初発悪性神経膠腫に対する臨床成績の報告は現在までに non-RCT が 8 試験と RCT が 1 試験ある。

初発例における報告は 1996 年の Newlands らのケースシリーズが最初である。彼らは 27 例に TMZ を

使用し、画像上の腫瘍縮小効果は30%であったと報告している⁽¹⁴⁾。2002年、Stuppらは64例の膠芽腫を対象に放射線治療と併用してTMZを使用し、MST、1年生存割合、2年生存割合はそれぞれ16か月、58%、31%であったと報告した⁽²²⁾。同じく2002年、Gilbertらは21例の退形成性星細胞腫と36例の膠芽腫を対象に放射線治療前にTMZを使用し、それぞれのMSTは23.5か月、13.2か月であったと報告した⁽²³⁾。これらの結果はいずれも過去に報告された悪性神経膠腫の臨床成績と比較し、同等以上の結果を示している。

2005年、前述のStuppらが報告した初発膠芽腫を対象としたRCTの結果により、放射線治療に対するTMZの上乗せ効果が証明された⁽¹⁵⁾。この結果をうけ、初期治療:RT + TMZ併用療法、維持治療:TMZ単独投与が標準治療として確立した。

また、近年、TMZと他の抗がん剤の併用効果を期待した研究が多い。Baumannら⁽²⁴⁾、Changら⁽²⁵⁾は抗血管新生効果を持つthalidomideとの併用による臨床成績を報告した。Raizerらは、BCNUとの併用による臨床研究の中で、膠芽腫(14例)、退形成性星細胞腫(10例)のMSTはそれぞれ69週、132週であったと報告した⁽²⁶⁾。これらはいずれもTMZ単独による臨床成績とほぼ同等の成績であり、現時点で放射線治療+TMZ+αのレジメンの有用性は検証されていない。

4) 維持治療の期間について

本試験は、維持治療の治療期間を「初期治療開始から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し、2年後の画像判定で残存腫瘍を認めた場合は中止規準に該当するまで維持治療を継続する」と設定した。TMZが標準治療として位置づけられるようになった、Stuppらの報告では、維持治療は6コース(6か月)であるが、本試験で維持治療をより長期間継続するに至った理由を以下に述べる。

TMZの維持治療の期間を比較した試験はないため、維持治療の至適期間は不明である。しかし、本試験対象患者は標準治療を行ったとしても、MSTは15か月程度と予後不良である。また、臨床経験レベルではあるが、維持治療中止後に急激に増悪する症例を経験している。さらに、維持治療開始後、6か月以降に腫瘍縮小を認める場合もある。このため、明確なエビデンスはないものの維持治療は6か月以上継続され、2年程度行われることが日本では一般的である。実際、先行するJCOG0305においても維持治療は2年間と設定されていた。このため、初期治療開始日から2年後に画像判定をすることとした。2年の画像判定で残存腫瘍を認めなかった場合は、その後、再発の可能性は低いため、その時点で維持治療を終了とする。

一方、残存腫瘍を認めた場合は、その後、増悪する可能性が極めて高い。継続することに関する明確なエビデンスはないものの、TMZの有害事象は軽微であり、TMZを継続することで得られる有効性のメリットがデメリット(有害事象)を上回るであろうと考え中止規準に該当するまで継続することとした。

表 2.3.1.b 膠芽腫に対するTMZの治療報告のまとめ

著者 発表年	対象	N	試験タイプ	レジメン	RT ¹⁾ (Gy)	有害事象	奏効 割合	Survival MST ⁵⁾ months
Newlands, 1996	悪性神経膠腫	27	Case series	RT ¹⁾ +TMZ ²⁾	データ なし	Grade 3 以上 リンパ球(55%) 白血球(7%) 血小板(9%)	30%	データなし
Stupp, 2002	膠芽腫	64	Cohort	RT+TMZ	60	Grade 3 以上 リンパ球(79%) 好中球(6%) 血小板(6%)	データ なし	1y-OS 58% 2y-OS 31% 16
Gilbert, 2002	星細胞腫 Grade 3 膠芽腫	21 36	Cohort	RT+TMZ	データ なし	データなし	33% 42%	23.5 13.2
Baumann, 2004	膠芽腫	19 25	Case control	RT+Thalid RT+TMZ+Thalid ⁴⁾	60	Grade 3 以上 4%	データ なし	23.7 14.5
Raizer, 2004	膠芽腫 星細胞腫 Grade 3	14 10	Cohort	RT+TMZ+BCNU	データ なし	Grade 3 以上 白血球(8%) 好中球(7%) 血小板(6%)	データ なし	15.9 30.3
Chang 2004	膠芽腫	67	Cohort	RT+TMZ+Thalid	60	Grade 3 以上 好中球(7%) 血小板(11%)	データ なし	16.8
Stupp, 2005	膠芽腫	287 286	RCT	RT+TMZ RT	60	Grade 3 以上 (初期) 白血球(2%) 好中球(4%) 血小板(3%) (維持) 白血球(5%) 好中球(4%) 血小板(11%)	データ なし	15 12

1) RT: radiotherapy, 2) TMZ: temozolomide, 3) Thalid: thalidomide, 4) PR: partial response,

5) MST: median survival time:

2.3.2 放射線治療

「2.2.対象に対する標準治療」で述べたように、術後の局所照射 60 Gy が標準治療として行われる。それ以上の照射線量についても試みられているが、Chang らの報告では、総線量の増加に伴い、脳壊死の発生頻度が高まるが生存割合の向上が見られないとされている⁽²⁸⁾。よって現在のところ 1日 2 Gy で総線量 60 Gy 前後の照射が多くの施設で行われている。

放射線照射は、通常、X線により、画像上の腫瘍本体周囲の脳浮腫領域(CTであれば低吸収域、MRIであればT2WIの高輝度領域まで)からさらに1-2 cm程度外側を含む領域に対しての局所照射が行われており、今回の治療計画においても、T2WIでの高輝度領域の1.5 cm外側までを照射野に含めることとした。また、3次元治療計画装置を用いて治療計画を行うが、脳腫瘍に対する強度変調放射線治療は現時点で治療成績の評価とQAが確立しているとはいえないため、本試験では除外することとする。

放射線治療の重篤な有害事象として、脳壊死がある。脳壊死は照射後数か月から数年で発生し、照射野に含まれた脳組織の一部もしくは全部が壊死・浮腫を起こす。主な症状は脳壊死を起こした部位によって起こる様々な神経症状(巣症状)や浮腫によって引き起こされる頭蓋内圧亢進症状である。脳壊死の範囲が小さければ経過観察のみにて軽快することもあるが、一般に重症化し致死的となる場合もみられる。また、画像上では腫瘍の再発と区別することが困難な場合や、再発とみなして壊死部位を切除せざるを得ない場合もある。

脳壊死の発生頻度は照射線量と照射体積が関連しているとの報告がある(表 2.3.2)⁽²⁹⁾。その報告によると、総線量が 60 Gy 照射される体積が大脳の 1/3 の場合、脳壊死の可能性は 5年で5%であり、照射体積・照射線量が増加すると共に脳壊死が増加していた。よって、本試験の対象は 60 Gy 照射される体積が大脳の 1/3 を超えない場合のみとする。

表 2.3.2. 照射線量・照射体積と壊死の頻度との関係

	TD 5/5 の照射体積と照射線量 (照射体積の割合・総線量)	TD 50/5 の照射体積と照射線量 (照射体積の割合・総線量)
大脳	1/3 ・ 60 Gy 2/3 ・ 50 Gy 3/3 ・ 45 Gy	1/3 ・ 75 Gy 2/3 ・ 65 Gy 3/3 ・ 60 Gy
脳幹	1/3 ・ 60 Gy 2/3 ・ 53 Gy 3/3 ・ 50 Gy	65 Gy
視神経	50 Gy	65 Gy
網膜	45 Gy	65 Gy

TD 5/5:壊死が5年で5%発生

TD 50/5:壊死が5年で50%発生

2.3.3. 本試験の治療レジメン

1) A 群:TMZ 単独療法

2.3.1.2)に記載したとおり、術後の初期治療として RT+TMZ 併用療法、維持治療として TMZ 単独投与が膠芽腫に対する標準治療と位置づけられており、本試験においても TMZ 単独療法を標準治療群とした。

TMZ の初期治療、維持治療の投与量は、Stupp の報告に準じて設定した。維持治療の治療期間は「2.3.1.3)維持治療の期間について」をもとに、初期治療開始から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し、2年後の画像判定で残存腫瘍を認めた場合はプロトコール治療中止規準に該当するまで維持治療を継続する。

原則、初期治療は入院治療とし、維持治療は外来治療とする。

2) B 群:IFN-β と TMZ 併用療法(IT 療法)

膠芽腫に対する標準治療は、局所照射併用 TMZ 化学療法である。しかし、未だ、半数近くの患者にとって有効な治療法には至っていない。この原因の一つとして、腫瘍細胞での O⁶-Methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) 発現によるアルキル化薬剤に対する耐性が挙げられる。

IFN-β を併用することにより、MGMT 発現を抑制し、TMZ の効果をさらに高めることが期待されている。脳腫瘍細胞株を用いた基礎実験のデータでは、IFN-β の前投与により p53 を介し腫瘍細胞における MGMT 発現が抑制され TMZ の抗腫瘍効果が増強されることや⁽³⁰⁾、これらの脳腫瘍細胞株をヌードマウス皮下に移植した動物モデルにおいても、それぞれ単独では抗腫瘍効果のみられない投与量において IFN-β と TMZ が相乗的な抗腫瘍効果を示すことが Natsume らにより報告されている⁽³¹⁾。さらに、「2.3.1.薬剤」で述べたように、別のアルキル化薬剤である nitrosourea 系薬剤に対する IFN-β の上乗せ効果が示唆されている。

以上より、現在の標準治療である TMZ に IFN-β を併用することで、さらなる治療効果が得られる事が期待され、IFN-β と TMZ 併用療法(IT 療法)の第 I 相試験が行われた⁽³²⁾。以下に第 I 相試験の概要を記載する。

対象

- 悪性神経膠腫(膠芽腫、星細胞腫 Grade 3、または、乏突起膠細胞系腫瘍 Grade 3)
- 年齢、18 歳以上 75 歳以下
- 初発、再発は問わない

方法

- 初期治療: RT (60 Gy)中は連日 TMZ (75 mg/m²) 投与、IFN-β (3 MU/回、隔日週 3 回)の併用療法
- 維持治療: TMZ (150-200 mg/m², d1-5, q28d)、IFN-β (3 MU/回, d1, q28d)併用療法の 6 コース

上記第 I 相試験は 1 レベルのみで行われた。設定根拠を下記に示す。

TMZ は添付文書どおりの用法用量であり、TMZ 単独療法における TMZ の投与スケジュールと同じである。

IFN-β の投与スケジュールの設定は、細胞実験および動物実験をもとにしている。初期治療の投与量である、IFN-β (3 MU 相当)と TMZ (75 mg/m²)の併用を行うことで MGMT 不活化が 2 日間継続することが動物実験の結果より示されており⁽³⁰⁾、初期治療では IFN を 2 日毎に投与することとした。また、TMZ 単独療法の維持治療の投与スケジュールは 28 日 1 サイクルであり、通常 28 日毎に通院することとなる。簡便性も考慮し、IFN の投与スケジュールは上記通院頻度に合わせて設定された。なお、動物実験でのデータであるが、TMZ (150-200 mg/m², d1-5, q28d 相当)と IFN-β (3 MU 相当)の併用で、皮下腫瘍中の MGMT 不活化は 28 日後でも確認されており⁽³¹⁾、IFN-β の投与期間が長すぎるとは考えていない。

さらに IFN-β の用量は初期治療、維持治療とも 3 MU に固定しているが、これは、ウイルス性肝炎、悪性黒色腫での 1 回投与量の基本用量に準じた設定である。IFN の増量を行わなかった理由は、IFN はサイトカインであるため、効果に用量依存性がないことが知られているためである。

結果

初発 16 例、再発 7 例に実施した。増悪によるプロトコル治療の中止: 8 例、有害事象による中止: 2 例 (1 例、初期治療 d27 に間質陰影を呈する感染症による敗血症性ショックで死亡; 1 例、初期治療 d1 に Grade 1 皮疹の出現で、プロトコル治療継続の同意が得られず)であった。13 例はプロトコル治療完了であった。初期治療を実施した 15 例 (死亡例を除く)の Grade 3 以上の有害事象は Grade 4 白血球減少 (1 例)、Grade 4 好中球減少 (2 例)のみであった。維持治療を実施した 18 例 (初期治療から移行した 11 例を含む)の Grade 3 以上の有害事象は、Grade 3 白血球減少 (1 例)のみであった。

これは本邦で実施された 32 例の初回再発星細胞腫 Grade 3 を対象にした TMZ (150-200 mg/m², d1-5, q28d)の第 II 相試験の有害事象報告 [リンパ球数減少 (50%、Grade 3 以上 25%)、好中球数減少 (47%、Grade 3 以上 6%)、白血球数減少 (38%、Grade 3 以上 3%)、血小板数減少 (31%、Grade 3 以上 9%)、GPT 増加 (25%、Grade 3 以上 3%)]と比べても大きな差はなく、安全性は忍容された。また、有効性に関しては登録後 24 週目までの奏効割合 33%、初発膠芽腫 10 例の 1 年生存割合は 50%、生存期間中央値は 17 か月と良好な結果であった。

上記の第 I 相試験より、IT 療法は忍容可能であり、効果も期待できるレジメンであると考えられた。本試験の IT 療法の初期治療、維持治療の投与量は上記第 I 相試験と同じに設定した。また、維持治療の期間は A 群と同様、初期治療開始から 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し、2 年後の画像判定で残存腫瘍を認めた場合は中止規準に該当するまで維持治療を継続する。

原則、初期治療は入院治療とし、維持治療は外来治療とする。

2.3.4. 後治療

プロトコル治療を完了した場合は、再発を認めるまで後治療は一切行わない。また、以下の理由により、後治療は規定しない。

膠芽腫が、増悪/再発した場合、腫瘍はさらに深部へ浸潤していることが多く、頭蓋内圧の減少を目的としたごく一部の腫瘍を切除する姑息的手術を除いて、再手術が可能な場合はほとんど無い。また、放射線治療もすでに 60 Gy の照射がなされている領域への再照射は高率に脳壊死を来す危険性があり、ごく一部の再発例に極めて狭い照射野を追加する程度である。化学療法については、本邦では各施設で試験的に様々な薬剤が試されているが際立った効果を得られるものがないというのが現状である。

よって、プロトコル治療中止、再発後の後治療が予後に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

2.4. 試験デザイン

全生存期間を primary endpoint として、スクリーニングデザインのランダム化第 II 相試験を行う。

2.4.1. 計画されている第 III 相試験デザイン

本試験で IT 療法の有効性、安全性が示された場合、標準治療である TMZ 単独療法に対する IT 療法の優越性を検証する第 III 相試験を予定している。標準治療、試験治療が同じであるにもかかわらず第 II/III 相試験とらなかった理由は、IT 療法は、まだ第 I 相試験の結果しかなく、第 III 相試験を計画するにはデータが少ないと考えたためである。よって、まずは第 II 相試験を行うことで、IT 療法が第 III 相試験へ進むことが妥当であるかを判断する。

また、TMZ 単独療法は世界的に標準治療であると位置づけられているものの、本邦では膠芽腫に対する臨床試験が行われておらず、十分なデータがない。よって、本試験の TMZ 単独療法群と JCOG0305 で標準治療と設定した ACNU の予後、有害事象等と比較し、TMZ 単独療法の標準治療としての妥当性も検討する。

2.4.2 有効性に関する単アームの第Ⅱ相試験としない理由

本試験をIT療法のみ単アームの第Ⅱ相試験として行ったとしても、historical dataとして用いる TMZ 単独療法の日本のデータがないため、IT療法の単アームの試験であれば、TMZ に対する IFN- β の上乗せ効果があるかどうかの判断規準を設定することは難しい。よって、本試験はスクリーニングデザインによるランダム化第Ⅱ相試験とした。

2.4.3 エンドポイントの設定根拠

本試験は、膠芽腫を対象として、生存への寄与を検討することを目的としている。多くの登録患者において腫瘍は登録時には摘出されており、残存腫瘍の腫瘍縮小効果の測定が困難と考えられること、放射線治療併用 TMZ 化学療法の開始の 6 か月以内に、脳組織の一部もしくは全部が壊死・浮腫を起し、腫瘍の再増大との鑑別ができない pseudoprogression⁽³³⁾という現象が見られることがあるため正確な無増悪生存期間の測定が困難であること、および本試験の対象集団の予想される MST が膠芽腫で約 15 か月と短いことを考慮して、全生存期間を primary endpoint とした。

secondary endpoints は、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である。無増悪生存期間は二次治療の影響を受けず、一次治療としての本試験治療の効果を表す endpoint と考えた。有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合は安全性の指標として選択した。

2.4.4 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は、以下のとおりである「試験治療(TMZ+IFN- β 併用療法:IT療法)群の生存期間が、標準治療(TMZ単独療法)群に対して、有意に上回った場合、IT療法を有望な治療法と判断し、次期第Ⅲ相試験における試験治療として適切であると判断する」。

TMZ単独療法の1年生存割合はStuppらの試験結果⁽¹⁵⁾より、65%と設定した。

第Ⅰ相試験の結果ではIT療法の毒性は過去に報告されているTMZ単独療法と比べ大きな差は認めなかった。しかし、この結果は少数例の検討であり、患者集積を増やすとIFNの上乗せに伴う毒性が増える可能性が高い。さらにIFN投与に伴う患者および医療従事者の負担、医療コストも考えるとIT療法はToxic Newレジメンと位置づけられる。以上より、RT+TMZ+IFN- β 群は1年生存割合でRT+TMZ群を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Schoenfeld & Richterの方法⁽³⁴⁾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例)となる。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。

2.4.5 患者登録見込み

本臨床試験は、JCOG 脳腫瘍グループの 25 施設で開始される。2009 年 6 月のアンケートの結果、いずれの施設も年間 10～20 名の初発星細胞腫を手術しており、各施設が年間 4～8 名の初発膠芽腫の登録を行えば、合計年間 80 名以上が登録できる見込みである。

2.4.6 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2) 頭部造影 MRI での残存腫瘍の有無(あり/なし)

「2.1.7. 予後因子/予測因子」で述べたように、術後の残存腫瘍の量によって予後が異なる事が予測されるため、術後の MRI で残存腫瘍の有無を割付調整因子とした。

3) PS

「2.1.7. 予後因子/予測因子」で述べたように、PS は影響の強い予後因子である⁽⁷⁾。

4) 年齢(50 歳未満/50 歳以上)

「2.1.7. 予後因子/予測因子」で述べたように、年齢は影響の強い予後因子である⁽⁷⁾。

2.4.7. 病理中央診断について

2002年のUekiらの報告によると、膠芽腫と病理診断のコンセンサスが得られた45例のうち9例(20%)が4人の神経病理医による病理診断に不一致を認めた⁽³⁵⁾。また、JCOG0305においても、病理中央判定が行われており、施設診断で膠芽腫と診断された中の16%において、病理中央判断で膠芽腫以外と診断されている。これらを踏まえ、病理診断のバラツキを少なくすることを目的とした中央病理診断が必要であると考えた。

登録施設において適格規準判定に用いられた病理標本と同一パラフィンブロックから作製された未染色標本10枚+HE(ヘマトキシリン・エオジン)染色標本1枚を集積し、病理中央診断委員会(「16.8 病理中央診断委員会」)にて病理学的適格性の再判定を行う。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はTMZとIFN-βであるが、両者ともに保険適用があり、治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。その他の手術、放射線治療、血液検査、画像検査等も、通常の保険診療として行われるため、日常診療に比して患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験は手術後の放射線治療と化学療法から成り立っている。放射線治療の急性期の有害反応は照射に伴う脳浮腫であり、嘔気、嘔吐が出現することがある。遅発性障害として脳萎縮に伴う記憶力障害などの知的機能障害や、主に血管内皮細胞の障害に起因すると考えられている脳実質の脳壊死などが挙げられる。特に後者は周囲の脳浮腫を伴い、画像診断上、腫瘍の再発と区別が付きにくいことも多く手術的摘出を要することもある。TMZなどの抗がん剤に共通する有害反応は投与直後から数時間以内出現する嘔気、嘔吐、数週間後に出現する骨髄抑制などが挙げられる。白血球、血小板減少などの骨髄抑制は次に投与する抗がん剤の量・時期にも影響を与えるものである。また、時に肺線維症などの呼吸器障害を来すこともある。特に試験治療群においてはIFN-βが加わることによってこれらの有害反応が増加する可能性がある。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、患者選択規準、治療変更規準、併用療法・支持療法等がグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG臨床試験では、試験開始後は定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には臨床安全性情報取り扱いガイドラインおよび関連する諸規定に従って慎重に検討審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

2.6. 本試験の意義

本試験は、現在なお治療が困難である膠芽腫に対し治療成績の向上を目指す治療法を開発するものである。TMZに対する主な薬剤耐性機構がMGMTであるとされているため、MGMTを低下させる働きをもつIFN-βを前投与することで、TMZの作用が高まることが期待される。TMZ単剤に比べ、IFN-βを併用した新治療法の全生存期間が上回れば、次期第Ⅲ相試験につながる。

また、本試験でIFN-βを前投与する治療法がTMZ単剤による治療を上回らなかった場合は、IFN-βを前投与する治療法は有望な治療法とはいえず、今後は新たな治療法の開発が模索される。

2.7. 附随研究

本試験では、以下に示す附随研究を予定している。

本試験での新治療は、IFN-βによりMGMTが低下し、TMZの作用が増強するであろうという理論的背景に基づく。そのため、IFN-βによる上乗せ効果はMGMTの多寡とも密接な関係を持つことが予想される。理想的には、本治療が開始される前のMGMTの値と治療がある程度進んだ段階でのMGMTの値とを比較することがよいが、そのために2回の手術を行うことは患者の不利益となり現実的ではないため、初回手術の永久標本から免疫染色法によってMGMT発現の検出を行う。また、初回手術時の凍結腫瘍検体におけるMGMTプロモーターのメチル化を解析する。治療前のMGMTの多寡により、両治療群の効果の差に違いがあるかどうかを検討することより、IFN-βの治療効果の上乗せがMGMTの低下を介したものであるかどうかを間接的に推論することとする。

また、同じく凍結標本から染色体1p、19qおよび10q欠失の有無を検索する。特に染色体1p、19q欠失を認める腫瘍においては化学放射線療法の治療効果が高く、予後良好であることが知られている。また染色体

10q欠失は高悪性度の膠芽腫に高頻度に認められるのに対し、退形成乏突起膠腫ではまれであると報告されている。形態学的診断のみでは星細胞腫と非典型的な乏突起膠腫の区別が困難な場合もあるため、これらの染色体の欠失の有無を調べることによって病理診断を正確に行うことが出来るようになる可能性がある。さらに、治療対象となった星細胞腫でもこれらの欠失の有無が治療にどの程度の影響を及ぼすかを調べる意味でも有意義である。染色体欠損の有無の検索の際には、コントロールとして全血を使用する。

さらに、膠芽腫の予後に影響する腫瘍細胞の因子として、増殖能を示す MIB-1 染色陽性率、p53 経路、Epidermal growth factor receptor(EGFR)経路、Phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10(PTEN)経路の異常が報告されている。これらの因子により治療効果に違いが出る可能性も考えられるため、それらを、DNA, RNA, タンパクレベルで調べることも重要である。

上記の解析研究は、「遺伝子発現に関する研究」および「がん組織にのみ後天的に出現して次世代には受け継がれないゲノム又は遺伝子の変異を対象とする研究」であり、JCOG 試料解析研究ポリシーに照らし合わせると、非ゲノム解析研究に相当する。よって JCOG 非ゲノム解析研究ポリシーを遵守し施行する。詳細は附属研究計画書に記載する。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. WHO 分類(組織分類)

病理組織学的分類は WHO 分類(2007 年版)に従う。

本試験の対象は網掛け部分

神経上皮性腫瘍の分類 [WHO Classification of Tumors of the Nervous System より抜粋]

Astrocytic tumours: 星細胞系腫瘍

Diffuse astrocytoma: びまん性星細胞腫

Fibrillary astrocytoma: 原線維性星細胞腫

Gemistocytic astrocytoma: 肥胖細胞性星細胞腫

Protoplasmic astrocytoma: 原形質性星細胞腫

Anaplastic astrocytoma: 退形成性星細胞腫

Glioblastoma: 膠芽腫

Giant cell glioblastoma: 巨細胞膠芽腫

Gliosarcoma: 膠肉腫

Pilocytic astrocytoma: 毛様細胞性星細胞腫

Pilomyxoid astrocytoma: 毛様粘液性星細胞腫

Pleomorphic xanthoastrocytoma: 多形黄色星細胞腫

Subependymal giant cell astrocytoma: 上衣下巨細胞性星細胞腫

Gliomatosis cerebri: 大脳膠腫症

Oligodendroglial tumours: 乏(稀)突起膠細胞系腫瘍

Oligoastrocytic tumours: 乏(稀)突起星細胞系腫瘍

Ependymal tumours: 上衣系腫瘍

Choroid plexus tumours: 脈絡叢腫瘍

Other neuroepithelial tumours: その他の神経上皮腫瘍

Neuronal and mixed neuronal-glia tumours: 神経細胞系および混合神経細胞・膠細胞腫瘍

Tumours of the pineal region: 松果体部腫瘍

Embryonal tumors: 胎児性腫瘍

星細胞系腫瘍を WHO Grade に分類すると以下のようになる。

表 3.1. 星細胞系腫瘍の Grade 分類

星細胞腫 Grade 1:	Pilocytic astrocytoma: 毛様細胞性星細胞腫
星細胞腫 Grade 2:	Pilomyxoid astrocytoma: 毛様粘液性星細胞腫 Pleomorphic xanthoastrocytoma: 多形黄色星細胞腫 Subependymal giant cell astrocytoma: 上衣下巨細胞性星細胞腫 Diffuse astrocytoma: びまん性星細胞腫 Fibrillary astrocytoma: 原線維性星細胞腫 Protoplasmic astrocytoma: 原形質性星細胞腫 Gemistocytic astrocytoma: 肥胖細胞性星細胞腫
星細胞腫 Grade 3:	Anaplastic astrocytoma: 退形成性星細胞腫
星細胞腫 Grade 4:	Glioblastoma: 膠芽腫 Giant cell glioblastoma: 巨細胞膠芽腫 Gliosarcoma: 膠肉腫

本試験では膠芽腫が対象となり、星細胞腫 Grade 4 中の Giant cell glioblastoma(巨細胞膠芽腫)、Gliosarcoma(膠肉腫)は本試験の対象としない。

3.2. 脳の解剖

3.2.1. 脳の区分

脳は大きく、大脳、小脳、脳幹(中脳、橋、延髄)に区分される。(図 3.2.1.)
また、大脳の下面に下垂体が存在する。

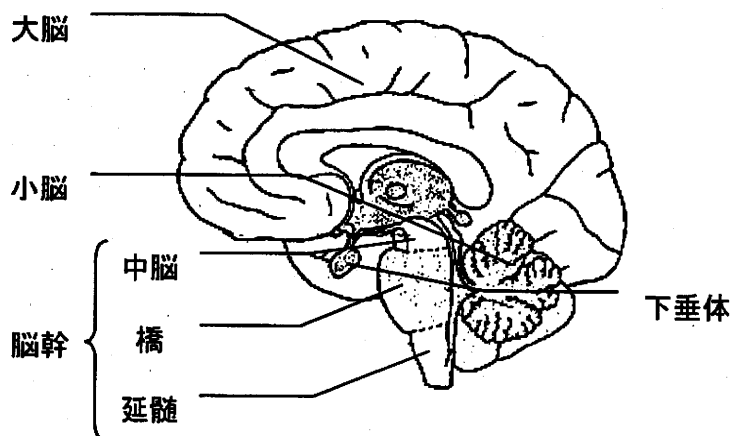


図 3.2.1. 脳の区分

3.2.2. テント上(腔)とテント下(腔)

頭蓋内腔は小脳テントによってテント上(腔)とテント下(腔)に分けられる。
テント上(腔)には大脳が、テント下(腔)には脳幹(中脳、橋、延髄)、小脳が含まれる。
また、テント上(腔)は大脳鎌によって不完全な形で左右に分けられる。

3.2.3. クモ膜下腔

脳実質は外側より、頭蓋骨、硬膜、くも膜、軟膜によって囲まれている。(図 3.2.3.)

- ・ **硬膜**:硬膜は頭蓋骨の内面を内張りするように存在し、一部が頭蓋内腔に大きく張り出して大脳鎌、小脳テントを形成する。
- ・ **くも膜**:くも膜は硬膜の内面に密接して存在する。くも膜と軟膜の間は髄液で満たされており、くも膜下腔を形成する。
- ・ **軟膜**:軟膜は脳実質に直に接して存在する。

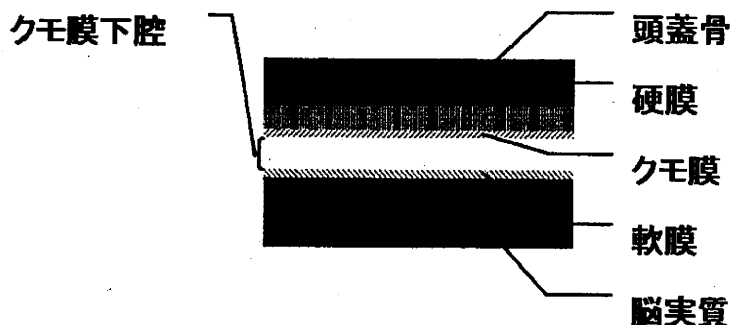


図 3.2.3 クモ膜下腔

3.3. 大脳膠腫症: Gliomatosis cerebri

明瞭な腫瘍を形成することなく、腫瘍細胞が脳内にきわめて広範に浸潤した状態。

MRI では脳内の多発病変として描出されることが多いため、本試験では大脳膠腫症を除外する目的で「多発病変がない」を適格規準に含める。

3.4. 髄腔内播種

腫瘍細胞が髄液を通して脳表面に多発転移を起こした状態。

Gd 造影 MRI にて以下のいずれかを認める。

- 1) 脳表が一様に造影される
- 2) 脳表に造影される小病変が多発する

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

病理組織学的診断は WHO 分類(「3.1.WHO 分類」参照)に従う。

本試験において手術とは、膠芽腫に対して初回治療として行われた腫瘍の摘出術および定位脳手術による生検の両方を意味する。摘出術もしくは生検が行われた翌日を術後 1 日と数える。ただし、生検と摘出術の両方が行われた場合には摘出術が行われた日を手術日とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 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) 術前 14 日以内の 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) 術前 14 日以内の 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 14 日以内の MRI にて多発病変、髄腔内播種(「3.4.髄腔内播種」参照)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(「6.1.4.放射線治療」の PTV₂)が脳(大脳・小脳・脳幹すべてを含む)の 1/3 未満[6.1.4.放射線治療 7)参照]であると考えられる。

注)脳の 1/3 未満かどうかに関しては、必ずその施設放射線治療責任者もしくはその診療科の放射線治療医に相談すること。

- 6) 術後 3 日以降、20 日以内である。
- 7) 登録時の年齢が 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。(登録時の PS はカルテに記載すること)
- 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) 下記のすべての条件を満たす。(すべての検査項目は術後 3 日以降、登録前までの最新の検査値を用いる)

- | | |
|------------|---------------------------------------|
| ① 好中球数 | ≥1,500/mm ³ |
| ② ヘモグロビン | ≥8.0 g/dL(術後 2 日以降、登録前までに輸血を行っていないこと) |
| ③ 血小板数 | ≥100,000/mm ³ |
| ④ AST(GOT) | ≤100 IU/L |
| ⑤ ALT(GPT) | ≤100 IU/L |
| ⑥ 総ビリルビン | ≤1.5 mg/dL |
| ⑦ 血清 Cr | ≤1.5 mg/dL |

- 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。代筆者は以下の者から患者本人が指名する。被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がんがある(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)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 登録時に 38°C以上の発熱を有する。
- 4) 治療が必要な感染性髄膜炎を合併している。
- 5) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性である。
- 6) 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。
- 7) 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している。
- 8) 不安定狭心症(最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 9) 肺線維症、または間質性肺炎を合併している。
- 10) 薬物アレルギーにより、ガドリニウムが使用できない。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。

JCOG Web Entry System による登録(登録適格性確認票の送付は不要)も可能である。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者選択規準に関する問い合わせ先

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

〒460-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

TEL: 052-744-2355

FAX: 052-744-2361

E-mail: anatsume@med.nagoya-u.ac.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

1) 電話登録・FAX 登録・Web 登録共通事項

- ① プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- ③ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- ④ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(Dubois 式: 体表面積(m²) = 体重(kg)^{0.425} × 身長(cm)^{0.725} × 71.84 ÷ 10,000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。

2) 電話登録・FAX 登録の場合

- ① 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しいずれか)。
- ② 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ③ データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって、登録完了とする。
- ④ 登録完了後に「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

3) Web 登録の場合(Web 登録には、JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要となる。)

- ① Web 登録は、5.1.の「患者登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。
- ② Web 登録の場合、登録適格性確認票をデータセンターに送付する必要はない。
- ③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ④ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑤ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF とともにデータセンターから郵送にて施設コーディネーター

に送付されるので保管すること。

5.2 ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②術後造影 MRI での残存腫瘍（あり vs. なし）、③PS（0 vs. 1 以上）、④年齢（50 歳未満 vs. 50 歳以上）で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる。(「14.1.3.プロトコル逸脱・違反」参照)。有効性を高める意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

6.1. プロトコル治療

術後 21 日以内にプロトコル治療を開始する。

摘出術もしくは生検が行われた翌日を術後 1 日と数える。ただし、生検と摘出術の両方が行われた場合には摘出術が行われた日を手術日とする。

登録後、治療開始までに臨床検査値等が悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断によるが、開始した場合には「経過記録 治療-初期治療」用紙に、中止した場合には「治療終了報告」用紙に担当医の判断の理由についてその詳細を記載すること。

プロトコル治療は以下のとおり。

A 群 (TMZ 単独群)

初期治療: TMZ 単独 + 放射線同時併用療法

維持治療: TMZ 単独療法

B 群 (TMZ + IFN-β 併用群: IT 療法群)

初期治療: TMZ/IFN-β 併用 + 放射線同時併用療法

維持治療: TMZ/IFN-β 併用療法

原則として、両群とも、初期治療は入院治療とし、維持治療は外来治療とする。

6.1.1. 使用薬剤

TMZ: テモゾロミド(シリング・ブラウ: テモダールカプセル) 20 mg, 100 mg

IFN-β : インターフェロンβ (東レ: フェロン、あるいは持田製薬: モチダ IFN-β) 300 万単位

(注)モチダ IFN-β に関しては、前述の基礎研究、第 I 相臨床試験に関するデータがない。

TMZ の投与量(A 群、B 群共通)

体表面積は初期治療直前および維持治療の各コース開始直前に体重・身長を測定し、換算表から求める。

投与量の 10 位以下は 20 mg 単位で最も近い値とする。すなわち、換算投与量の 10 位以下が 0 mg、20 mg、40 mg、60 mg、80 mg のうちもっとも近い値を選択する。投与量が二値の中央値となった場合は、より多い投与量とする。(例: 210 mg の際は 220 mg、190 mg の場合は 200 mg)