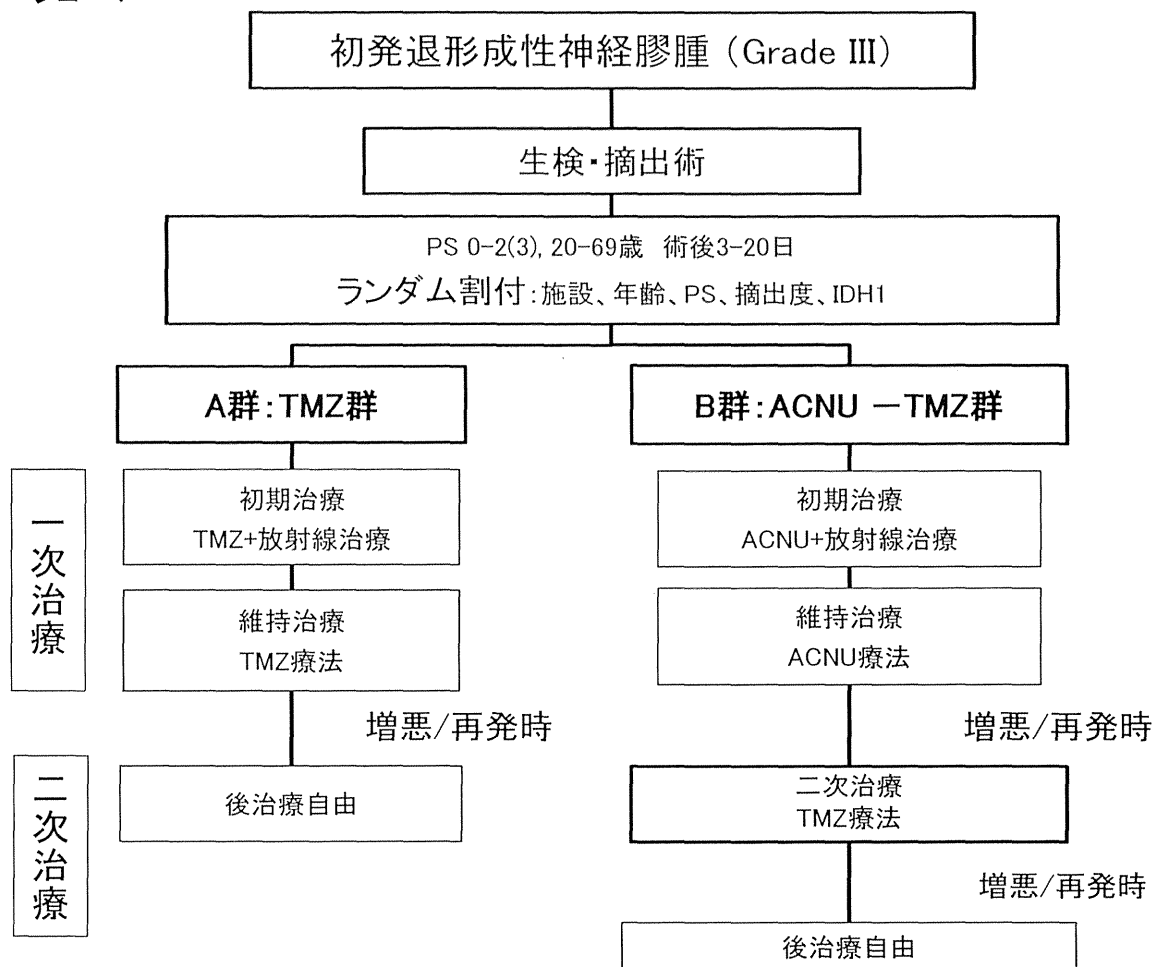


0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

初発退形成性神経膠腫に対して、一次治療として塩酸ニムスチン(ACNU)併用化学放射線療法を行い、増悪/再発後に二次治療としてテモゾロミド(TMZ)療法を行う試験治療(ACNU-TMZ 療法)の、一次治療としてTMZ 併用化学放射線療法を行い、増悪/再発後の二次治療を規定しない標準治療(TMZ 療法)に対する優越性を検証する。

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、一次治療完遂割合

0.3. 対象

※患者登録の際には「4.2.除外規準」を参照すること。

- 1) 手術摘出検体または生検検体の永久標本で、組織学的に退形成性神経膠腫(退形成性星細胞腫、退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫)、退形成性神経節膠腫のいずれかと診断されている。
- 2) 摘出術もしくは生検を除き、神経膠腫に対する治療歴がない(初発例である)。
- 3) 臨床的に脳原発巣以外に転移巣を認めない(胸部 X-P 以外の画像検査は必須としない)。
- 4) 術前 MRI にて、腫瘍体積の 50%以上が大脳・間脳(3.2.1.参照)に存在する。
- 5) 術前 MRI にて、視神経、嗅神経、下垂体のいずれにも腫瘍浸潤を認めない。
- 6) 術前 MRI にて、多発病変や播種病変のいずれも認めない。
- 7) 放射線治療担当医のコンサルトにて、60 Gy まで照射される計画標的体積が大脳・間脳(3.2.1.参照)の 1/3 未満であることが確認されている。
- 8) 術前、術後ともに測定可能病変の有無を問わない。

- 9) 術後 3 日以降、20 日以内である。
- 10) 登録時の年齢が 20 歳以上、69 歳以下である。
- 11) Performance status(PS)は ECOG の規準で 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(PS は必ずカルテに記載すること)。
- 12) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法や放射線療法の既往がない。ただし、内分泌療法(乳癌に対するホルモン療法、前立腺癌に対するホルモン療法)既往は適格とする。
- 13) 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、登録までの最新の検査値を用いる)
 - ① 好中球数 $\geq 1500 /\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (術後 2 日以降、登録に用いる採血日までに輸血がされていない)
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ④ AST(GOT) $\leq 120 \text{ IU/L}$
 - ⑤ ALT(GPT) $\leq 120 \text{ IU/L}$
 - ⑥ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- 14) 手術摘出検体または生検検体にて、IDH1 遺伝子の R132H 変異を同定する検査が行われており、野生型か変異型かが判明している(3.5.参照)(免疫染色、遺伝子検査いずれでも可)。
- 15) 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、神経症状により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よい。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、成人の孫、祖父母、同居の親族またはそれらの近親者に準ずると考えられる者

0.4. 治療

A 群(TMZ 群):

一次治療

初期治療: TMZ + 放射線同時併用療法

維持治療: TMZ 療法

二次治療(増悪/再発時治療)

後治療自由

B 群(ACNU-TMZ 群):

一次治療

初期治療: ACNU + 放射線同時併用療法

維持治療: ACNU 療法

二次治療(増悪/再発時治療)

TMZ 療法

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 230 人。

登録期間: 6 年。追跡期間: 登録終了後 5 年。総研究期間: 11 年。

主たる解析: 登録終了後 2 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(16.14.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.12.)

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	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	18
2.4. 試験デザイン	23
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	24
2.6. 本試験の意義	25
2.7. 附随研究	25
2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト	25
3. 本試験で用いる規準・定義	26
3.1. 組織分類	26
3.2. 脳の解剖	26
3.3. 大脳膠腫症: GLIOMATOSIS CEREBRI	27
3.4. 髄腔内播種	27
3.5. IDH1 遺伝子の R132H 変異の同定	27
3.6. KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS: KPS	27
3.7. ECOG (EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP) PERFORMANCE STATUS SCALE	28
4. 患者選択規準	29
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	29
4.2. 除外規準	29
5. 登録・割付	31
5.1. 登録の手順	31
5.2. ランダム割付と割付調整因子	31
6. 治療計画と治療変更規準	32
6.1. プロトコール治療	32
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	39
6.3. 治療変更規準	41
6.4. 併用療法・支持療法	48
6.5. 後治療	50
7. 予期される有害反応	51
7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応	51
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	51
7.3. 有害事象/有害反応の評価	53
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	54

8.1.	登録前評価項目	54
8.2.	治療期間中の検査と評価	54
8.3.	プロトコール治療完了/中止後の検査と評価項目	56
8.4.	スタディカレンダー	57
9.	データ収集	59
9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM: CRF)	59
9.2.	放射線治療品質管理・品質保証に関するもの	60
10.	有害事象の報告	62
10.1.	報告義務のある有害事象	62
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	63
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	63
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	64
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	64
11.	効果判定とエンドポイントの定義(RECISTV1.1 対応)	65
11.1.	効果判定	65
11.2.	解析対象集団の定義	68
11.3.	エンドポイントの定義	69
12.	統計的事項	73
12.1.	主たる解析と判断規準	73
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	73
12.3.	中間解析と試験の早期中止	74
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	74
12.5.	最終解析	75
12.6.	探索的解析	76
13.	倫理的事項	77
13.1.	患者の保護	77
13.2.	インフォームドコンセント	77
13.3.	個人情報の保護と患者識別	78
13.4.	プロトコールの遵守	79
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	79
13.6.	プロトコールの内容変更について	80
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	81
13.8.	補償について	81
13.9.	知的財産について	81
14.	モニタリングと監査	82
14.1.	定期モニタリング	82
14.2.	施設訪問監査	84
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	84
15.	特記事項	85
15.1.	腫瘍縮小効果の中央判定	85
15.2.	病理診断の中央判定(病理中央診断)	85
15.3.	IDH1 検査について	85
15.4.	附随研究	85
15.5.	JCOG バイオバンクプロジェクト	86

16.	研究組織	87
16.1.	本試験の主たる研究班(資金源)	87
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	87
16.3.	JCOG 代表者	88
16.4.	研究グループとグループ代表者	88
16.5.	研究代表者	88
16.6.	研究事務局	88
16.7.	放射線治療研究事務局	88
16.8.	病理中央診断事務局	88
16.9.	病理判定委員	88
16.10.	参加施設	89
16.11.	JCOG プロトコール審査委員会	91
16.12.	JCOG 効果・安全性評価委員会	92
16.13.	JCOG 監査委員会	92
16.14.	データセンター/運営事務局	92
16.15.	放射線治療品質管理・品質保証支援組織	93
16.16.	プロトコール作成	93
17.	研究結果の発表	94
18.	参考文献	95
19.	付表 APPENDIX	97

1. 目的

初発退形成性神経膠腫に対して、一次治療として塩酸ニムスチン(ACNU)併用化学放射線療法を行い、増悪/再発後に二次治療としてテモゾロミド(TMZ)療法を行う試験治療(ACNU-TMZ 療法)の、一次治療としてTMZ 併用化学放射線療法を行い、増悪/再発後の二次治療を規定しない標準治療(TMZ 療法)に対する優越性を検証する。

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、一次治療完遂割合

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転移性脳腫瘍に分けられる。

2005-2009 年に米国で行われた米国脳腫瘍登録(CBTRUS 2012)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 20.6 人でそのうち膠芽腫(WHO Grade IV)が 15.8%、退形成性星細胞腫(WHO Grade III)が 1.7%、びまん性星細胞腫(WHO Grade II)が 2.8%であった¹。

本邦では、熊本県の 1989-2008 年の発生頻度調査では、5,448 人の脳腫瘍が報告され、脳腫瘍の発生頻度は人口 10 万人につき 14.1 人であった²。日本脳神経外科学会脳腫瘍全国統計委員会による脳腫瘍全国集計調査報告 2001-2004 では、13,431 例が登録され、原発性脳腫瘍のうち膠芽腫(WHO Grade IV)が 11.1%、退形成性星細胞腫(WHO Grade III)が 3.8%、びまん性星細胞腫(WHO Grade II)が 2.8%である³。熊本の調査をもとに類推すると、本試験で対象とする退形成性神経膠腫の我が国の発生頻度は年間 700 人程度と推定される。

2.1.2. 臨床病理

脳腫瘍は、脳を構成する神経細胞、神経膠細胞(グリア細胞)などが個々に変異して生じるとされているため、起源となる細胞によって形態学的に多彩な像を示し、病理学的分類も非常に複雑である。本邦におけるその発生頻度は、神経膠腫 27%、髄膜腫 27%、下垂体腺腫 18%、神経鞘腫 11%、胚細胞腫瘍 2.7%、リンパ造血器腫瘍 3.1%である。

原発性脳腫瘍の組織分類は、腫瘍の形態学的、細胞学的、分子遺伝学的、免疫組織学的な特徴を併せて評価する WHO 分類(2007 年版)の「Grade」が広く普及し、疾患予後を表す指標となっている。それぞれの腫瘍は予後の良好な方から不良な方へ Grade I-Grade IV に分類され、概ね以下の特徴を有する。

- Grade I: 小児に発生する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 II: 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 II の腫瘍は、より高い Grade の腫瘍へと変異することもある。通常 5 年以上の生存が可能である。
- Grade III: 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 2-3 年の生存期間である。
- Grade IV: 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、急速に増大して浸潤や播種を起こし易く、1 年前後で死の転帰を取る。

神経膠腫(glioma)は、支持細胞である星状膠細胞(astrocyte)や、中枢神経系の髄鞘を形成する乏突起膠細胞(oligodendrocyte)から発生する腫瘍で、悪性度は Grade I-IV に分類される。

神経膠腫 Grade I は小児発生が多く、成人では Grade II、Grade III、Grade IV の発生が主であり、脳内に浸潤性に発育するとされる。1980-90 年代には Grade II と Grade III は、星細胞系(星細胞腫 astrocytoma(以下 A)および退形成性星細胞腫 anaplastic astrocytoma(以下 AA))と乏突起膠細胞系(乏突起膠腫 oligodendro-glioma(以下 O)および退形成性乏突起膠腫 anaplastic oligoastrocytoma(以下 AO))の 2 種類に分類されていた(図 2.1.2.参照)。しかし 2000 年代になると、これら星細胞系と乏突起膠細胞系が混在した混合腫瘍が数多く存在することが明らかとなり、星細胞腫と乏突起膠腫の中間系として、Grade II では「乏突起星細胞腫 oligoastrocytoma(以下 OA)」が、Grade III では「退形成性乏突起星細胞腫 anaplastic oligoastrocytoma 以下 AOA)」が、新たに組織分類に加わった(図 2.1.2.)。1990 年代までは、星細胞腫の Grade III(退形成性星細胞腫:AA)と Grade IV(膠芽腫 glioblastoma:GBM)を併せて「悪性神経膠腫(malignant glioma)」と呼んでいた。

神経膠腫 Grade IV である膠芽腫は星細胞系と考えられているため組織分類上の扱いは変更されなかった。ただし、併せて「悪性神経膠腫」と呼ばれていた「膠芽腫」と「退形成性星細胞腫(AA)」の予後が大きく異なることが知られてきたため、最近の研究では「退形成性星細胞腫(AA)」は、「膠芽腫」とは別の集団と扱われ、むしろ「退形成性乏突起星細胞腫(AOA)」および「退形成性乏突起膠腫(AO)」と併せて「退形成性神経膠腫(神経膠腫 Grade III)」と扱われるようになった。それに伴い、2000 年代以降は、退形成性神経膠腫(Grade III)全体と膠芽腫(Grade IV)を併せて「悪性神経膠腫」と呼ぶようになってきた。

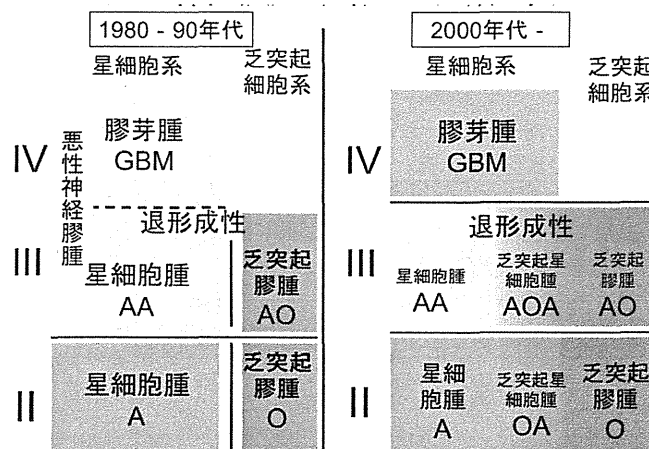


図 2.1.2. 神経膠腫の組織分類とその変遷

2.1.3. 病期別の標準治療と予後の概略

神経膠腫 Grade I 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、手術で全摘でき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は遅発性脳障害のリスクが大きいことから、放射線治療ではなく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⁴。

神経膠腫 Grade II の標準治療は外科的摘出であり、摘出度と予後との関連を示す報告がある⁵。2000年代前半までは術後早期の放射線治療が標準治療とされてきたが、欧州のランダム化比較試験(Randomized controlled trial 以下 RCT)EORTC22845⁴で、非放射線治療群と比較して無増悪生存期間(Progression-free survival: PFS)は長かったが全生存期間(Overall survival: OS)には差がなかったと報告されたことから、術後早期の放射線治療ではなく、無治療経過観察を行って再発時に放射線治療を行う治療も行われるようになった。ただし本邦では、約 2/3 の患者に術後早期の放射線治療が行われている⁶。また、摘出術後の化学療法の有用性は確立していない。全国調査によると 1985-90 年、1991-96 年、1997-2000 年の 3 期間のそれぞれの 5 年生存割合は、星細胞系(A)の 63%、67%、68%、乏突起膠細胞系(O)の 78%、82%、88%(OA の分類項目なし)と大きく異なっており^{6,7}、それぞれの組織分類に応じた治療法の確立が期待されている。

本試験の対象である神経膠腫 Grade III は「退形成性神経膠腫(anaplastic glioma)」とも呼ばれる。欧州では Grade II に近い集団と認識され、外科的摘出後の放射線治療(radiation therapy: RT)単独が標準治療とされている。一方米国では、RTに加える 2 系統の化学療法(テモゾロミド(TMZ) vs. カルムスチン(BCNU) またはロムスチン(CCNU))を比較する RCT(RTOG9813, n=196)が行われたことから、Grade III、特に AO、AOA は Grade IV に近い集団として認識されていると推測される。ただし現在、欧州と米国でそれぞれ進行中の 2 つの臨床試験(CATNON: 欧州中心、CODEL: 米)では、いずれも RT 単独を標準治療に設定している。これは、①少なくとも欧州では RT 単独が標準治療であること、②新薬を用いた試験治療群の優越性を示しやすくするため、の 2 つの理由に基づいていると考えられ、Grade III の標準治療については必ずしも国際的なコンセンサスが得られてはいないことが伺える。

本邦では、米国と同様に、Grade III は Grade IV に近い集団と考えられており、RT 単独では効果が不十分であるとの認識から、歴史的に放射線単独治療を行ったことがほとんどなく、標準治療は外科的摘出に引き続く化学放射線療法(RT+テモゾロミド(TMZ))と考えられている(表 2.1.3)。全国調査によれば 1985-90 年、1991-96 年、1997-2000 年の 3 期間のそれぞれの 5 年生存割合は退形成性星細胞腫(AA)が 21%、23%、34%、AO が 33%、68%、63%(分類上 AOA がない)であり⁶、近年特に AO で予後の明らかな改善が見られている。

神経膠腫 Grade IV である膠芽腫(glioblastoma: GBM)は神経膠腫全体の 32%を占める腫瘍であり、国際的に、外科的摘出後に TMZ を用いた化学放射線療法(以下 RT+TMZ)を行うことが標準治療である⁸。本邦の全国調査での 5 年生存割合は 1985-90 年、1991-96 年、1997-2000 年で、それぞれ 7.6%、7.0%、6.9%と改善は認められておらず、最も予後の悪い悪性新生物の一つである。現在、JCOG 脳腫瘍グループでは膠芽腫に対して、標準治療である RT+TMZ 療法と、それにインターフェロン β (INF- β)を加えた試験治療とを比較するランダム化第 II 相試験(JCOG0911)を実施している(2012 年 1 月登録終了、2014 年 1 月最終解析予定)。

表 2.1.3. 神経膠腫に対する手術(摘出または生検)後の補助療法における標準治療(本試験の対象は網掛け部分)

				日本	欧州	米国
Grade II	A	OA	O	補助療法なし or RT 単独 or 化学放射線療法	補助療法なし or RT 単独	補助療法なし or RT 単独 or 化学放射線療法
Grade III	AA	AOA	AO	初期治療:TMZ+RT 維持治療:TMZ 再発時:TMZ 変法など	RT 単独	AA:RT 単独 or RT+化学療法 AOA, AO:RT 単独あるいは PCV 療法、TMZ、TMZ+RT など様々
Grade IV	GBM			初期治療:TMZ+RT 維持治療:TMZ	初期治療:TMZ+RT 維持治療:TMZ	初期治療:TMZ+RT 維持治療:TMZ

2.1.4. 腫瘍関連症状

本試験で対象とする退形成性神経膠腫(神経膠腫 Grade III)に限らず、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、頭蓋内圧亢進によるものと脳局所症状(巣症状)に大別される。

頭蓋内圧亢進は、腫瘍自体の容積増加や腫瘍周囲の脳浮腫の増悪、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、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。

2.1.5. 再発/増悪形式

本試験の対象である退形成性神経膠腫は、可及的に腫瘍摘出術を行い、術後に補助療法として局所照射や化学放射線療法を行っても、再発を来すことが多い。退形成性神経膠腫に限った再発形式の報告はないが、悪性神経膠腫(膠芽腫+退形成性星細胞腫)や膠芽腫を対象とした報告では、摘出部位からの局所再発、神経線維に沿った浸潤による原発巣から離れた脳実質への脳内転移、脳脊髄液を介した髄腔内播種、の3つの再発形式に分類され、それぞれ75-95%、5-25%、0-15%に認められる⁹とされ、中でも局所再発が最も早期に出現する。

2.1.6. 予後因子/予測因子

悪性神経膠腫(膠芽腫 GBM+退形成性星細胞腫 AA)に対して行われた米国 RTOG の3つの試験を統合した1,578人の検討では、他のがん種と同様に、年齢(50歳未満と以上)と術前の performance status(PS)が予後因子とされた10。退形成性神経膠腫(AA, AO, AOA)に対するRCTである欧州のNOA-04試験のTT F(Time to treatment failure)に関連する因子の解析では、年齢、イソクエン酸脱水素酵素1(isocitrate dehydrogenase 1: IDH1)の遺伝子変異の有無、組織分類(Grade)、O(6)-methyl guanine DNA-methyltransferase(以下MGMT)遺伝子のメチル化の有無、染色体1番短腕と19番長腕の同時欠損(以下1p19q欠損)の有無、手術摘出度(摘出 vs. 生検)が予後因子とされた11。Grade IIを含む神経膠腫(WHO Grade II, III, IVそれぞれ100人、121人、183人。7例の欠損値あり。397人が解析対象)を対象とした予後因子解析では、Grade、IDH1、1p19q欠損、年齢、手術摘出度が有意な予後因子であったと報告された(表2.1.6)¹²。

表 2.1.6. 神経膠腫における予後因子解析でのハザード比(n=397)

因子	ハザード比	95%信頼区間	P
IDH1:変異型(vs.野生型)	0.34	0.21-0.54	0.0000068
1p19q:欠損あり(vs.欠損なし)	0.096	0.023-0.40	0.013
EGFR:増幅あり(vs.なし)	1.02	0.72-1.43	0.93
年齢:49歳以上(vs.48歳未満)	1.85	1.28-2.68	0.001
手術摘出:摘出術(vs.生検術)	0.68	0.48-0.96	0.026
組織分類:Grade III(vs.II)	3.05	1.74-5.34	0.000092
組織分類:Grade IV(vs.II)	5.15	2.82-9.40	0.00000096
放射線治療:あり(vs.なし)	0.71	0.49-1.03	0.07
化学療法:あり(vs.なし)	0.79	0.56-1.12	0.19

一方、退形成性神経膠腫の治療効果予測因子については議論が多く、従来 TMZ に対する効果予測因子とされた MGMT 遺伝子のメチル化の有無の意義はまだ確立していない。1p19q 欠損については 2 つの RCT (米 RTOG9402、欧 EORTC26951) では、退形成性乏突起膠腫と混合膠腫の予後因子と報告されたが、近年さらに化学療法レジメンの PCV 療法(プロカルバジン、ロムスチン(CCNU)、ビンクリスチン)に対しても効果予測因子とする報告がある^{13,14}。

2.1.7. 対象集団選択の根拠

1) 組織分類

神経膠腫 Grade III である退形成性神経膠腫(AA、AOA、AO)は、神経膠腫 Grade IV である膠芽腫(GBM)ほどではないが、依然予後不良であり集学的治療の開発による予後の改善が必要であることから本試験の対象とした。

従来、星細胞系腫瘍の退形成性神経膠腫(AA)と膠芽腫(GBM)が、悪性神経膠腫(malignant glioma)として同一の疾患集団として扱われ、世界的に両者を含めた治療開発が行われてきた。しかし先述のとおり、退形成性神経膠腫と膠芽腫の予後には大きな差があることや(JCOG0305 では標準治療群の 1 年生存割合は退形成性神経膠腫/膠芽腫それぞれ 100%/67.3%、2 年生存割合が 87.5%/42.3%)、遺伝子プロファイルの異なる腫瘍と考えられるようになってきたことから、近年では両者を分けた治療開発が主流となっている。JCOG 脳腫瘍グループにおいても、両者を分けた治療開発を行うこととし、膠芽腫に対しては IFN- β の上乗せ効果を検討する JCOG0911 が行われ、2012 年 1 月に登録が終了し、2014 年 1 月に最終解析予定である。

退形成性神経膠腫は、前述したとおり、星細胞系腫瘍細胞と乏突起膠細胞系腫瘍細胞の割合によって、退形成性星細胞腫(AA)、退形成性乏突起星細胞腫(AOA)、退形成性乏突起膠腫(AO)の 3 種類に分類される。AA は、AOA および AO と比較して 5 年生存割合が 30%程度低く予後不良なため、すべての組織分類を同じ対象に含めるのは妥当ではないとの考えもある。しかし、星細胞系と乏突起膠細胞系の鑑別は組織学的な形態分類によるものであり、特に両者が混在している場合に両者の割合を正確に判定することは難しい。また、診断する標本の割合によっても両者の割合は変化しうる。このため、現時点において、退形成性神経膠腫の中で退形成性星細胞腫(AA)、退形成性乏突起星細胞腫(AOA)、退形成性乏突起膠腫(AO)を正確に分類し、それらの区別をもって適格規準を設定することは現実的ではない。退形成性神経膠腫の分類方法として、形態分類ではなく、1p19q 欠損や IDH1 などの遺伝子異常で分類する試みが始まっているが、国際的なコンセンサスは得られておらず、現時点では従来の組織学的な分類を用いることが妥当であると考えられる。

なお、退形成性神経節膠腫は神経細胞系腫瘍を含む退形成性神経膠腫であり、退形成性神経膠腫との鑑別が困難なことから、本試験の対象に含めた。

以上より、本試験は退形成性星細胞腫(AA)、退形成性乏突起星細胞腫(AOA)、退形成性乏突起膠腫(AO)をまとめた退形成性神経膠腫および退形成性神経節膠腫を対象とした。

2) 腫瘍の発生母地

本試験では発生母地が大脳と間脳(下垂体を除く。3.2.1.参照)と考えられる腫瘍のみを対象とする。これは、脳幹や小脳に発生した腫瘍は、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く、1 年生存割合も 50%以下と非常に予後が不良であり、また、放射線治療の線量や照射野も、大脳や間脳に発生した場合と脳幹や小脳に発生した場合とで異なるためである。さらに、病理学的、遺伝学的にも大脳や間脳に発生した腫

瘍とは異なる範疇であることが最近示唆されている。以上より、術前評価にて腫瘍の 50%以上が脳幹や小脳に存在する場合は、脳幹または小脳から発生した可能性が高いため、手術を前提とした本試験の対象とはしなかった。

また、発生母地が大脳や間脳であっても、視神経・嗅神経(脳神経 I・II)や下垂体に浸潤する腫瘍は、放射線治療の方針や手術のタイミングなどが大きく異なるために本試験の対象から除外した。

3) 定位脳手術による生検

定位脳手術とは、穿頭または小開頭を行って、脳の表面から穿刺針を脳深部の病変に進めて検査や治療を行う手技である。本試験では定位脳手術による生検例も対象に含める。本試験の対象である大脳や間脳(下垂体を除く)の退形成性神経膠腫においては、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程度によるものではない。このため、腫瘍摘出術と生検のいずれの場合にも術後化学放射線療法が標準治療として行われることから、腫瘍摘出術を行った場合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)と髄腔内播種

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、予後は退形成性神経膠腫全体と比べると非常に悪い。また、大脳膠腫症がある場合、MRIでは脳内の多発病変として認められる場合が多く、規定の初期治療が完遂できない可能性が高いため本試験の対象には含めない。

同様に、髄腔内播種は腫瘍が髄液を介して脳表面に広く転移した状態であり、予後は非常に悪く、規定の初期治療が完遂できない可能性が高いため本試験の対象には含めない。

5) PS(Performance Status)

退形成性神経膠腫に限らず脳腫瘍では、腫瘍占居部位により、全身状態が良くても神経症状のために PS 3 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り PS 3 と判断される場合でも、神経症状が除かれれば PS 2 以下に相当すると判断される場合は対象とする。

また、高齢者では、ACNU 使用による間質性肺炎の発現が懸念されるため、69 歳以下を対象とした。

2.2. 対象に対する標準治療

退形成性神経膠腫に対しては、手術により可及的最大限に腫瘍を切除(占居部位により切除ができない場合には生検)し、術後に化学放射線療法を行い、続いて化学放射線療法に用いた抗がん薬による維持治療を行うことが国内標準治療である。

2.2.1. 外科切除術

退形成性神経膠腫に対し、診断的治療としてまず手術を行うことが標準とされており、手術の第 1 の目的は組織診断の確定である。一般に、腫瘍の占居部位に応じて、開頭による腫瘍摘出術か、定位脳手術による生検かのどちらかを行う。手術の第 2 の目的は腫瘍切除による腫瘍体積の減少である。膠芽腫(GBM)と同様に退形成性神経膠腫も浸潤性に増殖し正常脳との境界は不明瞭であるため、組織学的に遺残のない全摘出は困難であるが、出来る限り腫瘍量を減少させる摘出術(cytoreduction)を行う。

全国調査⁷によると、悪性神経膠腫(退形成性神経膠腫+膠芽腫:n=6,395)では、全摘出群、全摘出未満 95%以上摘出群、95%未満摘出群の 5 年生存割合がそれぞれ 43%、24%、15%であり、生存期間に有意差を認めている⁶。米国および欧州での退形成性神経膠腫の RCT(RTOG9402、EORTC 26951)においても、摘出度によって予後に差が認められた^{15,19}。近年、摘出度向上を目的として、手術操作位置をリアルタイムに術者に示す手術ナビゲーションシステムや、術中に覚醒下で言語神経や運動神経の機能を調べながら手術操作を行う機能マッピングなどの新しい技術が開発されてきており、それらによって手術の摘出度は向上してきている。現在では、膠芽腫や退形成性神経膠腫の浸潤範囲を最もよく反映していると考えられている、MRI での T2 強調像における異常陰影の部位を可能な限り摘出することが目標とされている。

摘出術に伴う術後合併症としては、腫瘍部位とその近傍の脳組織が傷害されることによる失語症や麻痺などの局所症状がある。生検と開頭術に共通する合併症としては術後出血があり、再手術を要さない軽微な出血を含めても 2-4%程度と言われている¹⁶。その他、創部感染、髄膜炎、髄液漏などがあるが、いずれも数%以下である。また悪性脳腫瘍に合併することが多い静脈血栓症(下枝の深部静脈血栓およびそれに伴う肺塞栓症)にも注意が必要である。

2.2.2. 放射線治療

1980年 Walker¹⁷らは悪性神経膠腫(退形成性星細胞腫+膠芽腫)に対して、術後補助療法として、ロムスチン(CCNU)単独、RT(全脳照射 60 Gy)単独、RTとカルムスチン(BCNU)、RTとセムスチン(MeCCNU)の4群比較のRCTを行い(n=467)、化学療法単独に対して、放射線治療を含む他の3レジメンがいずれもOSで有意に優れていたと報告したことから、以後、術後RT(または術後化学放射線療法)が標準治療となった。Halperin ECらの膠芽腫に対する病理学的検討で、造影CTで判断した周囲浮腫から1 cmの範囲内に全腫瘍細胞が含まれていたのは11例中6例(55%)だったが、周囲浮腫から3 cmの範囲内には全例ですべての腫瘍細胞が含まれていた¹⁸。Halperinらの検討結果と全脳照射による高次脳機能障害に対する懸念から、現在では、腫瘍と周囲組織のみに照射する拡大局所照射が膠芽腫に対し日米欧とも広く行われ、退形成性神経膠腫に対しても同様に標準照射法は拡大局所照射である。

照射方法(線量と分割法)については膠芽腫(GBM)と退形成性星細胞腫(AA)を含む「悪性神経膠腫」として臨床試験が行われてきたため、膠芽腫(GBM)と退形成性星細胞腫(AA)ではともに60 Gy/30 Frが多く用いられてきた(表2.2.2)。退形成性神経膠腫のみ(AA、AOA、AO)を対象としたRTOG9402とEORTC26951では59.4 Gy/33 Frが採用されていた。

本邦でも、JCOG脳腫瘍グループでは、照射方法を組織分類や遺伝子プロファイルで区別しない施設が多く(14施設/JCOG脳腫瘍グループ24施設)、中でも60 Gy/30 Frを採用している施設が10と最多であり、予後良好群(組織学的にAOA/AOあるいは1p19q欠損あり)に54 Gy/27 Frを用いる層別を行っている施設は2施設のみであった。こうした現状に加え、退形成性星細胞腫(AA)に60 Gy/30 Frを超える照射群での予後が良い¹⁹という報告があること、およびAOに対して線量を下げた場合に60 Gyと同等であるとの報告はないことから、JCOG脳腫瘍グループでは拡大局所照射60 Gy/30 Frあるいは59.4 Gy/33 Frが標準的な照射方法と考え、本試験では60 Gy/30 Frを用いることとした。ただし、本試験の対象は退形成性神経膠腫であり、膠芽腫(GBM)よりも予後良好であることから、視神経・視交叉が照射野に含まれる場合の最大線量をJCOG0911よりも少なく規定した(6.1.3-7)。

近年、一般的な三次元原体照射(Three-dimensional conformal radiotherapy:3D-CRT)に加え、強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy:IMRT)が用いられるようになった。IMRTは、専用のコンピュータを用いて照射野内の線束強度を変化させたビームを組み合わせることにより、可能な限り正常組織の被曝線量を減らしつつ腫瘍への確実な線量投与を実現する新しい照射方法である。従来の3D-CRT法とIMRT法では、腫瘍部位への投与線量は変わらないため抗腫瘍効果に差はないと考えられ得るが、正常脳の重要部位への照射線量を減少させて高次機能低下等の晩期有害事象の軽減が期待できるという。今回、JCOG脳腫瘍グループ全施設で導入されていないこと、有効性、安全性に関するエビデンスが確立されていないこと、Grade II神経膠腫よりも予後不良であり高次脳機能障害が問題となることが少ない、という理由からIMRTは許容しない。ただし、悪性神経膠腫に対するIMRTが従来の3D-CRT法よりも優れているというコンセンサスが形成された場合、あるいは、JCOG脳腫瘍グループの多くの施設で導入されJCOGでのQA/QCの方向性が明らかになった時、などはプロトコル変更を検討する。

表 2.2.2 悪性神経膠腫および退形成性神経膠腫に対する代表的な報告

報告者	対象	治療	N	照射線量 (Gy)	奏効割合	無増悪生存期間中央値	生存期間中央値
Takakura ²⁰ 1986	GBM, AA	RT	40	50-60	13.5%	-	III: 34M、IV: 14M
		RT+ACNU (100mg/m ²) × 1-2	40	50-60	47.5%	-	III: 46M、IV: 12M
Glibert ²¹ 2002	AA	TMZx4→RT	21	不明	34%	7.6M	23.6M
	GBM	TMZx4→RT	36	不明	44%	3.9M	13.2M
NOA-01 Weller ²² 2003	GBM, Grade III	RT+ACNU (90mg/m ²) + VM26	183	60	-	-	III: 60M (2yOS: 25%)
		PCVx4+2→RT+ ACNU(90mg/m ²) + AraC	179	60	-	-	III: 62.5M (2yOS: 29%)
JCOG0305 Shibui ²³ 2006	GBM, AA	RT+ACNU (80mg/m ²) × 12	55	60	GBM: 25.0% AA: 15.4%	GBM: 6.2M AA: 8.6M	GBM: 19.0M AA: 35.4M
		RT+ACNU+PCZ × 12	56	60	GBM: 9.1% AA: 0%	GBM: 6.3M AA: 9.0M	GBM: 19.5M AA: 27.4M
Brandes ²⁴ 2006	AA	RT+PCV	109	60	-	34M	2yOS: 83%、3yOS: 74%
		RT+TMZ		60	-	36M	2yOS: 75%、3yOS: 59%
RTOG9402 Van den Bent ²⁵ 2006	AO, AOA	RT	183	59.4	-	13 M	30M
		RT→PCV	185	59.4	-	23 M	37M
EORTC26951 Cairncross ¹⁵ 2006	AO, AOA	RT	142	59.4	-	18 M(1.7Y)	56M(4.7Y)
		PCV→RT	147	59.4	-	31 M(2.6Y)	59M(4.9Y)
NOA-04 Wick ¹¹⁸ 2009	AA, AO, AOA	RT→PCV	139	60	-	31 M(AA: 11 M AO/AOA: 52M)	4yOS: 73%
		RT→TMZ					
		PCVx4+2→RT TMZx8+4→RT	135	60	-	32 M(AA: 18M AO/AOA: 53M)	4yOS: 65%

2.2.3. 化学療法

1) TMZ 承認前の化学療法

アルキル化剤の一種であるニトロソウレア系薬剤は、血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)を通過することから悪性神経膠腫の治療薬として広く用いられてきた。主な薬剤として、日本で開発された水溶性の塩酸ニムスチン(ACNU)、欧米で使用されている脂溶性のカルムスチン(BCNU: 日本未承認)、BBB 通過性のより高い経口剤であるロムスチン(CCNU: 日本未承認)がある。また ACNU は BCNU と比較して骨髄抑制や肺合併症の頻度が低い。

先述の Walker らの報告(2.2.2.参照)では、ニトロソウレア系薬剤と放射線治療を含む群の予後が良好であったことから、全世界でニトロソウレア系薬剤が中心的な化学療法剤となった。Walker らの報告以外にはニトロソウレア系薬剤の併用の有無について直接比較した報告はないが、RT 単独よりもニトロソウレア系薬剤の併用で、1 年生存割合を 10.1%向上させたというメタアナリシス(16 の RCT、合計 n=2,362)がある²⁶。悪性神経膠腫に対するニトロソウレア系薬剤の効果を比較した別のメタアナリシス(n=24,193)では、化学療法無しと比較して、BCNU では OS の上乗せ効果は認められなかったが、CCNU では 5.3 か月、ACNU では 8.9 か月の上乗せ効果が認められた²⁷。

本邦では、悪性神経膠腫(AA+GBM)を対象とした Takakura らの RCT があり、術後 RT 単独群と比較して術後 RT+ACNU(100 mg/m²) 群は OS で有意には上回らなかったが、奏効割合(13.5% vs. 47.5%)で有意差を認め、退形成性星細胞腫(AA)に対する 3 年生存割合が 48.9% vs. 59.0%、膠芽腫(GBM)に対する 3 年生存割合は 0% vs. 16.3%と²⁰、点推定値では上回っていたこと、および RT+BCNU が米国では標準となっていたことから、RT+ACNU が標準治療とされた(表 2.2.2.)。また、RT+ACNU にビンクリスチン(VCR)やインターフェロン(IFN)²⁸を加えた変法を含め(以下 ACNU base)、退形成性星細胞腫(AA)と膠芽腫(GBM)に対する標準治療として ACNU base のレジメンが広く用いられてきた。退形成性星細胞腫(AA)と膠芽腫(GBM)を対象とした先行の JCOG0305 でも RT+ACNU を標準治療とした。

一方、退形成性神経膠腫のうち、退形成性乏突起系腫瘍(AO、AOA)は、退形成性星細胞腫(AA)に比して化学療法の感受性がより高いとされており、プロカルバジン(PCZ)、CCNU、ビンクリスチン(VCR)の 3 剤併用

化学療法である PCV 療法が第 II 相試験(対象は AO、n=24)で 75%と高い奏効割合を示したため²⁹、RT に併用する治療が広く行われるようになった。本邦では、CCNU が未承認のため、PCV 療法の CCNU を ACNU に変えた PAV(PCZ、ACNU、VCR)療法+RT が広く行われた。

しかし、1990 年代に、退形成性乏突起系腫瘍(AO、AOA)を対象として、RT+PCV 療法群と RT 単独群を比較する 2 つの RCT が、ほぼ同じ時期に北米(RTOG9402¹⁵、PCV 療法後 RT 対 RT 単独、n=289)と欧州(EORTC26951²⁵、RT 後 PCV 療法対 RT 単独、n=368)で行われた。共に RT+PCV 療法群の PFS は長かったが OS では有意差を認めなかった。この結果から、欧州では RT 単独が Grade III の標準治療となったが、北米では、Grade III を Grade IV に近い集団ととらえているため RT+PCV を標準として残した。このように Grade III の標準治療については必ずしも国際的なコンセンサスが得られてはいることが伺える。

次いで、退形成性神経膠腫全体(AA、AO、AOA)に対して、RT 単独先行+再発後化学療法と化学療法(PCV 療法あるいは TMZ)単独先行+再発後 RT を比較した RCT(NOA-04、n=274)が欧州で行われたが¹¹、RT 先行群と化学療法先行群の OS は同等であったため、欧州では現在も退形成性神経膠腫全体に対しては術後 RT 単独が標準治療とされている(表 2.2.2)。

2) 維持化学療法

本邦では、RT+ACNU が悪性神経膠腫(AA と GBM)に対する標準治療とされた後、さらなる予後改善を目指して、野村らが、悪性神経膠腫を対象に、RT+ACNU 同時併用後、2 年間の ACNU(80 mg/m²/8 週)の維持化学療法の有り vs. 無しを比較する RCT を行った³⁰。Takakura らの報告では血液毒性が強かったことから、RT との併用時と維持治療ともに ACNU は 80 mg/m²に減量された。結果、77 例と少数ではあるが、再発までの期間の中央値が維持治療なしの 6.1 か月に対して維持化学療法ありで 9.2 か月と有意に優ったと報告された。少数例での結果であり、十分なエビデンスとは言えないが、他に有望なレジメンも存在しなかったため、JCOG 脳腫瘍グループは、この試験のレジメン「RT60Gy+ACNU 80 mg/m²/4 週×2 コース同時併用」+「維持化学療法 ACNU 80 mg/m²/8 週×2 年間(12 コース)」を悪性神経膠腫(AA と GBM)に対する術後補助療法の標準治療とした。

3) TMZ 併用化学放射線療法の landmark trial

テモゾロミド(TMZ)は第 2 世代のアルキル化剤のひとつであり、経口剤と静注剤があるが経口剤が広く使われている。ニトロソウレア剤と同様に BBB を通過しやすいという利点をもつ。元々悪性黒色腫を対象に開発された TMZ が悪性神経膠腫患者にも有効であることを報告した 1996 年の Newlands らの症例報告³¹以降、TMZ 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。

初発膠芽腫(GBM)を対象として、術後 RT 単独(n=286)と術後 RT+TMZ(n=287)の比較試験が、欧州・カナダ共同の RCT として行われ(EORTC 22981/26981-NCIC CE.3)、2005 年に NEJM に結果が公表された。術後 RT 単独と術後 RT+TMZ の OS の中央値は、それぞれ 12.1 か月と 14.6 か月であり、TMZ の優越性が検証され、術後 RT+TMZ が膠芽腫(GBM)の標準治療となった⁸。EORTC 22981/26981-NCIC CE.3 で用いられた TMZ の用量・用法は、術後に RT+TMZ(75 mg/m²連日)を行い、維持治療として TMZ 単独投与(1 コース目:150 mg/m²、day 1-5、2 コース目:200 mg/m²、day 1-5(1 コース 28 日))を行うものであり、NEJM 論文の筆頭著者 Stupp にちなんで「Stupp レジメン」と呼ばれている。

4) 本邦における TMZ の承認

悪性神経膠腫(AA と GBM)に対する従来の本邦の標準治療である「初期治療(RT+ACNU)+維持治療(ACNU)」は治療効果が不十分という認識があったため、前述の EORTC 22981/26981-NCIC CE.3 の結果を受け、膠芽腫(GBM)に対する標準治療は「初期治療(RT+TMZ)+維持治療(TMZ)」と位置づけられ、本邦においても 2006 年 9 月に TMZ が薬事承認された。承認用法は Stupp レジメン(75 mg/m²)である。

承認された「効能・効果」は「悪性神経膠腫」であるが、この「悪性神経膠腫」がどの組織分類を含むかについては、医療機器医薬品総合機構(以下、機構)の審査の際に様々な議論があった³²。つまり、承認申請に用いられた臨床試験は膠芽腫(GBM)もしくは膠芽腫+退形成性星細胞腫(AA)を対象とするもののみであり、退形成性神経膠腫のうち乏突起系腫瘍(AO、AOA)を含むものはなかったことから、効能としての「悪性神経膠腫」に乏突起系腫瘍(AO、AOA)を含めるか否かが議論された。その背景として、原発性神経系腫瘍の WHO 分類および本邦の脳腫瘍取扱い規約においても、「悪性神経膠腫」の定義について明確な記載がないことから「悪性神経膠腫」の組織分類上の範囲について国際的なコンセンサスがあるわけではないことが挙げられた。

申請者(シェリング・プラウ株式会社)は、「2.1.2.臨床病理」で述べたように、近年では「悪性神経膠腫(malignant glioma)」は従来の膠芽腫(GBM)と退形成性星細胞腫(AA)のみをさすのではなく、膠芽腫と退形成性神経膠腫(神経膠腫 Grade III)全体を指し、外科的切除+化学放射線療法という共通の標準治療が一般的となっていること、および希少な神経膠腫の中でもさらに希少な組織分類である乏突起系腫瘍(AO、AOA)を別々に臨床試験の対象とすることの困難性を根拠として、「悪性神経膠腫」に乏突起系腫瘍(AO、AOA)も含めるべきと主張した。

機構も申請者の主張に賛同し、①臨床現場では手術と放射線療法に化学療法を加える形で予後の改善に対する試みが繰り返されていること、②原発性脳腫瘍に対して有効性が示されている薬剤が少なく、その効果は臨床的に満足できるものではないこと、③臨床試験においても病理組織検査の中央診断により組織型の変更がなされている場合が少なからず認められ、病理組織分類の厳密な診断が難しい場合もあり得ると考えること、の3点を考慮し、退形成性乏突起膠腫(AO)、退形成性乏突起星細胞腫(AOA)、退形成性上衣腫、大脳膠腫症及び退形成性神経節膠腫についても効能・効果の範囲に含めることが妥当であると判断した。ただし、承認申請データが、膠芽腫(GBM)と退形成性星細胞腫(AA)のみを対象とした臨床試験のみであったことから、添付文書では、「効能・効果に関連する使用上の注意」として、「①悪性神経膠腫は、グレード III、IVの神経膠腫を指していること、②本薬の放射線療法との併用並びに放射線療法施行後の単独療法の有効性は膠芽腫のみで検証されていること、③本薬の有効性・安全性が臨床試験で示されたのは、初発の膠芽腫、再発の膠芽腫、再発の退形成性星細胞腫であり、それ以外の病理組織分類については本薬の有効性・安全性は不明であること」を注意喚起する必要がある、と主張した。

この論点に対し、承認審査の過程で行われる外部専門家(専門委員)との協議では、専門委員から、「上記①の記載内容については、医療現場においては、病理組織学的にグレード II と判定された症例であっても、悪性神経膠腫では、同一の腫瘍内において様々な組織型の部位が混在している背景を踏まえ、画像診断等に基づき臨床的にグレード III と判断し、治療方針を決定することは稀ではない。」との見解が示された。また、上記③の記載については、「再発の乏突起膠腫及び乏突起星細胞腫に対する本薬の第 II 相試験結果が既に報告されていること(J Clin Oncol 21:2525-2528, 2003, Ann Oncol 14:599-602, 2003)、並びに大脳膠腫症に対する本薬による治療効果についての報告(Neurology 63:354-356, 2004, Neurology 63:270-275, 2004)があり、承認申請資料として提出された臨床試験において検討されていない病理組織分類の腫瘍についても、本薬の有効性及び安全性が示唆されている」との意見が出され、これに対して機構は、「治療方針の判断の現状、本薬の使用が当該領域の専門的知識を十分持つ医師が用いる前提であること、並びに原発性脳腫瘍の WHO 分類が将来的に改定される可能性のあることも踏まえ、①に関する記載は不要」と判断し、また、「②、③に関する記載は、添付文書の臨床成績の項に各臨床試験で検討された疾患(病理組織分類名)を記載することで注意喚起が可能」と判断したことから、最終的な承認効能が「悪性神経膠腫」となり、悪性神経膠腫が含む組織分類の範囲については添付文書への明記は敢えてなされなかった。

以上より、本邦における TMZ の承認効能は、「悪性神経膠腫」であり、それは膠芽腫および本試験の対象である退形成性神経膠腫(Grade III 全体)を含み、さらに、退形成性上衣腫、大脳膠腫症、退形成性神経節膠腫も含まれることになる。

5) 本邦における退形成性神経膠腫に対する標準治療薬が、ACNU から TMZ へ変遷した経緯

日本では、それまで退形成性星細胞腫(AA)と膠芽腫(GBM)は「悪性神経膠腫」として同じ治療戦略がとられてきていたこともあり、TMZ の承認に伴い、退形成性星細胞腫にも同様に TMZ を使用するようになった。そのため 2006 年当時、JCOG 脳腫瘍グループは退形成性星細胞腫(AA)と膠芽腫(GBM)を対象とする JCOG0305 試験(第 II / III 相試験)を実施していたが、EORTC 22981/26981-NCIC CE.3 と比較して、ACNU による有害事象が高度であったことから第 II 相部分で試験を中止し、膠芽腫(GBM)と退形成性星細胞腫(AA)に対する標準治療を、「初期治療(RT+TMZ)+維持治療(TMZ)」とした。

一方、退形成性神経膠腫のうち、退形成性乏突起系腫瘍(AO、AOA)に対する本邦での標準治療は先述のとおり、RT+PAV 療法であり、AO、AOA に対して RT+PAV(PCZ、ACNU、VCR)療法よりも「初期治療(RT+TMZ)+維持治療(TMZ)」が優るとい臨床試験のエビデンスはなかったが、前述のとおり、2000 年代からは AA、AO、AOA が「退形成性神経膠腫(神経膠腫 Grade III)」として一括して扱われるようになってきていたこと、TMZ の毒性が従来の ACNU base の化学療法に比して明らかに軽いと考えられたこと、および前項で述べたように TMZ の承認効能が退形成性神経膠腫(Grade III)も含む「悪性神経膠腫」とされたことから、AO、AOA も含めて退形成性神経膠腫全体についても RT+TMZ が標準治療とみなされるようになった。

なお、2009年に行った JCOG 脳腫瘍グループ参加施設への治療方針に関するアンケート結果でも、退形成性星細胞腫(AA)に対する第1選択は20施設中13施設がRT+TMZと過半数を占め、2施設がRT+TMZ+IFN、2施設がRT+ACNU、2施設がRT+PAVと、ACNU baseは少数派であった。またAOに対しても、20施設中12施設がRT+TMZ、1施設がRT+TMZ+IFNとTMZを用いる施設が多く、2施設がRT+ACNU、2施設がRT+PAV、化学療法単独は3施設とTMZを用いない施設は少数派であった。これらを踏まえてグループ会議で議論を行い、JCOG 脳腫瘍グループとしての退形成性神経膠腫(Grade III)に対する標準治療をRT+TMZとすることとした。

また、退形成性神経膠腫を対象に、組織分類ではなく、1p19q欠損の有無で患者を選択して行われている2つの臨床試験(欧:CATNON「1p19q lossなし」を対象にRT vs. RT+TMZを比較。2015年最終データ収集予定。米:CODEL「1p19q lossあり」を対象にRT vs. RT+TMZ vs. TMZを比較。2018年最終データ収集予定)の結果が本試験の実施中に公表される予定であるが、これらの試験によりRTに対するTMZの上乗せ効果が検証されなかった場合には、退形成性神経膠腫に対する標準治療がRT+TMZとは言えなくなることから、本試験の中止を検討すべきと考えている。

6) ベバシズマブの承認

有効な薬剤が乏しい神経膠腫に対して、血管新生抑制を作用機序とする分子標的薬のベバシズマブ(BEV)が期待され、海外の治験では再発悪性神経膠腫(n=61、(GBM:50例、AA:7例、AO:3例、AOA:1例))に対して6か月PFSが31%、生存期間中央値(MST)が7.1か月と良好な結果が示され³³、国内治験(n=31)でも同様の成績だった³⁴。

また、初発膠芽腫(GBM)に対する国際多施設共同第III相治験(AVAglia)が行われ(n=921)、結果が2013年6月の米国臨床腫瘍学会(ASCO)年会にて発表された。RT+TMZ+BEVのPFS中央値が10.6か月で、RT+TMZ+Placebo(Pib)の6.2か月より有意に長く(HR:0.64;95%CI.0.55-0.74、P<0.0001)。この結果に基づいて、2013年6月、世界に先駆けて本邦で「悪性神経膠腫」(TMZと同様の定義とされたため、膠芽腫と退形成性神経膠腫全体が含まれる)を適応に薬事承認がなされた。

ただし、AVAglia試験ではOSには有意差がなく(MST:RT+TMZ+BEV 16.8か月、RT+TMZ+Pib 16.7か月)、また、同時期に同じく初発膠芽腫を対象に行われ、やはり2013年6月のASCO年会で結果が発表された米国のRTOG0825でも、RT+TMZ+BEV 15.7か月、RT+TMZ+Pib 16.1か月とOSに有意差を認めなかった。そのため、膠芽腫に対しても、初発時からのBEVの併用は標準治療とはみなされておらず、今後本邦の日常診療では、RT+TMZとTMZ維持治療後の再発に対する二次治療として行われるようになると予想される。

また、退形成性神経膠腫(Grade III)に対しても、BEVの大規模臨床試験は行われていないため、膠芽腫と同様、初発時からのBEVの併用は推奨されず、再発後の二次治療として用いられることが予想される。

7) 一次治療後の再発/増悪に対する化学療法(二次治療)

一次治療でTMZを使用した後の再発や増悪時の二次治療は確立されていない。維持治療を終了してTMZを投与していない時に生じた再発や増悪に対しては、TMZの維持治療を再開することも有りうるが、low-dose ICE(イフォスファミド、シスプラチン、エトポシド)³⁵などの他の化学療法や新規局所治療、免疫療法などが行なわれることがある。ただし、これらはいずれも再発・増悪後の治療として有用であるというエビデンスはない。また、前述のごとくBEVも悪性神経膠腫に対して承認されたためBEVが再発/増悪後の選択肢となり、特に膠芽腫への悪性転化例では有望な治療法と考えられており、今後BEVの使用は増えてくることが予想される。

また、膠芽腫に対しては、TMZ使用後の二次治療として海外ではBCNUやACNUなどのニトロソウレア系薬剤を含むレジメンも用いられているが、Happoldらの報告³⁶では、TMZ使用後の再発膠芽腫に対してACNUを用いた場合(n=32)の6か月PFSは20%と比較的良好であったが、Grade 3-4の血液毒性が50%に見られ、奏効割合も6%と低く、強い毒性に見合う効果は期待できないと考えられた。さらに、一次治療後の再発/増悪時は初発時よりも腫瘍の進行が速いことが多く、投与間隔が6-8週であるACNUでは速やかな腫瘍縮小効果の発現が期待できないことから、TMZ後の二次治療としてACNUが用いられることは本邦ではほとんどない。また、再発退形成性神経膠腫を対象としたACNUの二次治療の報告はないが、膠芽腫と同様に、TMZ後の二次治療としてACNUが用いられることは本邦ではまずない。

逆に、一次治療でACNUを使用した場合、以前は同様に二次治療は様々であったが、毒性がACNUより軽く、かつ投与開始早期から腫瘍縮小効果が期待できるTMZが承認された後は、二次治療としてTMZを使

用することが標準となった。

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、ACNU と TMZ であり、両薬剤とも退形成性神経膠腫に対して適応が承認され、保険適用されている。

1) 塩酸ニムスチン (ACNU)

米国の Montgomery らによって、ニトロソウレア誘導体にマウス実験白血病モデル L1210 に対して強い制癌作用を示す化合物があることが 1966 年に見出された。なかでも BCNU、CCNU、methyl-CCNU は作用が強く臨床試験が行われた。しかし、これらの化合物は不安定でかつ水にきわめて難溶性であるため、注射剤である BCNU の場合も溶媒に溶いてからの使用とその調整に問題があった。また薬物有害反応として遅延性の血液毒性を示すことが臨床上的問題とされていた。

塩酸ニムスチン (ACNU) は、これらの性質を改善するために水溶性誘導体として本邦で開発された薬剤である。すなわち ACNU の特徴として、水溶性で静脈内または動脈内投与が可能であること、さらに生体内では適度な脂溶性を有する遊離塩基となり血液脳関門 (BBB) を通過することが挙げられる。承認された効能は、脳腫瘍、消化器癌 (胃癌、肝臓癌、結腸・直腸癌)、肺癌、悪性リンパ腫、慢性白血病であり、1980 年薬価収載された。

ACNU の主な薬物有害反応としては、白血球減少 (32%)、血小板減少 (30%)、嘔吐 (13%)、食欲不振 (12%)、悪心 (9%)、嘔気 (8%) などがあり、重大な薬物有害反応としては、骨髄抑制 (1.1%)、汎血球減少 (0.6%)、間質性肺炎・肺線維症 (いずれも頻度不明) が報告されている。

平均体表面積 1.6 m^2 で 80 mg/m^2 の ACNU 一回投与量での薬剤費は 21,952 円である。プロトコール治療として、合計 8 回の ACNU 投与を行った場合の薬剤費は計 175,616 円となる。初期治療は入院中に 2 回 ACNU を投与するため、薬剤費のみで 43,904 円となり 3 割の患者自己負担は 13,171 円となる。維持治療は外来治療で、6 回 ACNU を投与する。1 回あたり (約 2 か月毎) 21,952 円で 3 割の患者自己負担が 6,586 円である。

2) テモゾロミド (TMZ)

テモゾロミドは、シリング・プラウ社により開発されたイミダゾテトラジン誘導体であり、アルキル化剤に分類される新規の抗悪性腫瘍剤である。テモゾロミドは、生理的 pH で $5[-(1Z)-3\text{-Methyltriaz-1-en-1-yl}]-1H\text{-imidazole-4-carboxamide}$ (MTIC) に加水分解される。この MTIC が分解される過程において生成されるメチルジアゾニウムイオンが、DNA のグアニン内 6 位の酸素原子をメチル化することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている。

テモゾロミドは、当初、カプセル剤 (商品名: テモダールカプセル) として開発された。テモダールカプセルは、欧州において 1999 年 1 月に世界で初めて再発または進行膠芽腫に対して承認された。本邦においても、2002 年 11 月から再発悪性神経膠腫患者を対象とした第 I 相試験、2003 年 9 月からは初回再発退形成性星細胞腫 (AA) 患者を対象とした第 II 相試験が実施され、優先審査により 2006 年 7 月に悪性神経膠腫の適応で承認された。2009 年 8 月現在、90 か国以上で承認されている。

重篤な有害事象として、骨髄抑制 (海外臨床試験で 10% 以上)、ニューモシスチス肺炎などの感染症 (10% 未満)、間質性肺炎 (頻度不明)、脳出血 (10% 未満)、アナフィラキシー様症状 (海外での頻度: 0.01% 未満) 等が報告されている。

平均体表面積 1.6 m^2 として Stupp レジメンでの治療を行った場合の薬剤費は合計 3,907,364 円である。入院中に $75 \text{ mg/m}^2 \times 42$ 日を投与した場合の薬剤費が 825,993 円で、外来での 12 回の維持治療 (1 コース目: $150 \text{ mg/m}^2 \times 5$ 日、2-12 コース目: $200 \text{ mg/m}^2 \times 5$ 日) の薬剤費は 3,081,431 円である。3 割の患者自己負担で入院時 247,798 円で、外来時は 1 回 (約 1 か月毎) に 78,674 円となる。

テモゾロミドには注射剤もあるが、頭蓋内圧上昇に伴う悪心・嘔吐によりカプセル剤を内服できない患者、脳幹への腫瘍の浸潤または脳幹部分の外科的処置による損傷によりカプセル剤の嚥下が困難な状態にある患者など、限られた対象の治療選択肢として開発された。本試験では、脳幹発生例は登録時に除外され、頭蓋内圧亢進を伴う場合には、以降の治療継続は適切ではないと判断されプロトコール治療中止となることから、本試験では注射剤は使用せず、カプセル剤のみを使用する。

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。それを

超える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^{37,28}。

一方、局所照射の標的体積決定を検証する臨床試験の報告はなく、日本放射線腫瘍学研究機構 (Japanese Radiation Oncology Study Group: JROSG) の脳・神経系腫瘍委員会で行ったアンケート調査の結果³⁸、ほとんどの施設が T2 強調像高信号領域から 2-3 cm のマージンを置いた照射野で 40-50 Gy/20-25 回の局所照射を行い、その後照射野を縮小してブースト照射として最大で 60 Gy/30 回の照射を行っており、これが本邦での一般的な照射法と考えられた。本試験の放射線治療計画においても、50 Gy/25 回までは T2 強調像での高信号領域の 2 cm 外側までを照射野とし、それに引き続き、腫瘍塊から 2 cm 外側までのブースト照射野を設定し 10 Gy/5 回を追加し、計 60Gy/30 回の照射とした。また、3次元放射線治療計画装置を用いて放射線治療計画を行うことを必須とする。

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応じて生じる様々な神経症状 (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で軽快することもあるが、重症化し致命的となる場合もある。また、画像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.)^{39,29}。その報告によると、総線量が 60 Gy 照射される体積が脳の 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・照射体積と放射線壊死の頻度とその関係

	TD5/5 の照射体積と照射線量		TD50/5 の照射体積と照射線量	
	照射体積の割合	総線量	照射体積の割合	総線量
大脳	1/3	60 Gy	1/3	75 Gy
	2/3	50 Gy	2/3	65 Gy
	3/3	45 Gy	3/3	60 Gy
脳幹	1/3	60 Gy	-	65 Gy
	2/3	53 Gy		
	3/3	50 Gy		
視神経	-	50 Gy	-	65 Gy
網膜	-	45 Gy	-	65 Gy

TD5/5: 放射線壊死が 5 年で 5% 発生

TD50/5: 放射線壊死が 5 年で 50% 発生

2.3.3. 本試験の治療レジメン

退形成性神経膠腫に対して従来の国内標準治療であった RT+ACNU と、国内承認を機に標準治療となった RT+TMZ とは、有効性・安全性ともに前向き研究で直接比較検証されたことはない。さらに RT+ACNU 群は、後述するように再発時の効果が証明されている TMZ をプロトコル治療として規定することで OS の延長が期待できる。すなわち、本試験は従来の国内標準治療薬 (ACNU) と国内新規治療薬 (TMZ) を時系列で使用する新たな治療戦略を開発する臨床研究である。

1) A 群: TMZ 群 (一次治療: 初期治療 RT+TMZ → 維持治療 TMZ、二次治療: 規定なし)

膠芽腫 (GBM) で用いられている、前述の Stupp レジメンの治療を行う。具体的には、初期治療として術後に RT+TMZ (75mg/m² 連日) を行い、維持治療として TMZ 単独投与 (1 コース目: 150mg/m², day 1-5、2 コース目: 200 mg/m², day 1-5、1 コース 28 日) する。維持治療のコース数は、膠芽腫 (GBM) に対する Stupp レジメンでは 1 コース 28 日で 6 コースであるが、日常診療では再発まで続けることが多い。一方、退形成性神経膠腫では維持治療の意義自体が欧米でも未だ確立されていないが、RCT においては維持治療を 12 コースとしているもの (RTOG9813)⁴⁰ や、化学療法先行単独で 8 コース (NOA-04)¹¹ としているものがあり、1 年としているものもある²⁴。日本では維持治療が標準的に行われており JCOG 脳腫瘍グループで行った調査では、維持治療の計画コース数は平均 14.2 であり実施コース数は平均 8.4 であった (完遂割合 62%)。これらから維持治療を 12 コースと設定した。維持治療 12 コースの場合でも TMZ 総投与量 14,900 mg/m² は、前述の RTOG9813 と NOA-04 と比較して、それぞれ 2,900 mg/m²、6,900 mg/m² ずつ多く、治療強度は高い。ただし、膠芽腫

(GBM)と異なり、退形成性神経膠腫のA群、B群ともに長期生存が期待される対象であるため、二次がんの発生(1.7%)⁴¹を考慮すべきと考え、これ以上の総投与量の増加は控えることとし、初期治療における維持治療のコース数を治療の効果によらず12コースとした。なおNOA-04は、効果があるかあるいは画像上変化がない場合に4コースの継続追加投与を行うが最大投与でも12コース(8+4)で完了との設定である(この場合でも本試験のTMZ総投与量は2,900 mg/m²多い)。

退形成性神経膠腫に対するStuppレジメンでの毒性に関する詳細な報告はないため、異なるレジメンの毒性を述べる。200 mg/m² (1コース28日:5日投与23日休薬)のTMZ初期単独治療ではGrade 3-4の血液毒性はわずか3%¹¹だが、同様に初期単独治療として150 mg/m² (1コース14日:7日投与7日休薬)を6コース施行した場合、Grade 3-4の血液毒性は37%であった⁴²。また、初期治療でRTとTMZ(200 mg/m²の5日間投与)とを併用し、TMZの維持治療を12コース行うレジメンでは、Grade 3-4の血液毒性は28%⁴⁰であった。膠芽腫(GBM)に対するStuppレジメンによる毒性データは、前述のRCTではGrade 3-4の血液毒性がわずか7%と報告されている。しかしこの報告は、TMZの特有な有害事象であるリンパ球減少を除外したものであり、リンパ球減少を含めた第II相試験の報告(n=64)では、Grade 3-4の血液毒性が79%であった⁴³。国内でも初発GBMを対象とした報告で、Grade 3-4の血液毒性が42%(n=36)⁴⁴、膠芽腫(GBM)と退形成性星細胞腫(AA)を対象とした報告では、Grade 3-4のリンパ球減少が50%(n=28)⁴⁵と頻度が低いものではなく、ニューモシスチス肺炎⁴⁵や重篤な消化管出血の報告⁴⁶もある。

再発・増悪後の二次治療を含めた後治療は、前述の通り(2.2.3.-7))確立しておらず、TMZ治療後にACNUを用いることも推奨されないことから、二次治療は規定しないこととした。すなわち、TMZを用いる一次治療は、現在の標準治療と位置付けられるものの、一次治療後には延命効果が期待できる二次治療が存在しない治療法と言える。

表 2.3.3 TMZとACNU/CCNUを含む化学放射線療法の臨床研究における有害事象

	対象	治療	N	有害事象(CTC(AE) Grade 3-4)
Gilbert ¹⁴ 2002	AA/GBM	TMZ(200mg/m ² × 5on23off*) × 4 → RT	57	全有害事象 40% 血液毒性 5%
Stupp ³⁶ 2002	GBM	RT + TMZ(75mg/m ² × 6-7weeks) → TMZ(200mg/m ² ** × 5on23off*) × 6	64	血液毒性 79% 非血液毒性 8%
EORTC 22981/26981-NCIC CE.3 Stupp ⁹ 2005	GBM	RT + TMZ(75mg/m ² × 6-7weeks) → TMZ(200mg/m ² ** × 5on23off*) × 6	287	血液毒性 16%
		RT	286	血液毒性 0%
JCOG0305 Shibui ¹⁶ 2006	AA/GBM	RT + ACNU → ACNU × 12	55	血液毒性 RT+ACNU 39% adjuvant ACNU 44%
		RT + PCZ + ACNU → PCZ + ACNU × 12	56	血液毒性 RT+PCZ+ACNU 77% PCZ+ACNU 56%
Brandes ¹⁷ 2006	AA	RT → PCV	49	血液毒性 計 161 コース中 9%のコースで発生
		RT → TMZ(200mg/m ² ** × 5on23off*)	60	血液毒性 計 642 コース中 5%のコースで発生
RTOG 9402 Van den Bent ⁶ 2006	AO/AOA	RT	183	N.A.***
		RT → PCV	185	血液毒性 46%
EORTC 26951 Cairncross ⁵ 2006	AO/AOA	RT	142	全有害事象 4% 血液毒性 0%
		PCV → RT	147	全有害事象 65% 血液毒性 PCV 56%、RT 4%
RTOG 9813 ³³ 2009	AA/AOA	RT + TMZ(200mg/m ² × 5on23off*) → TMZ(200mg/m ² × 5on23off*) × 12	97	全有害事象 45% 血液毒性 28%
		RT + BCNU(CCNU)	99	全有害事象 74% 血液毒性 63%

	対象	治療	N	有害事象 (CTC (AE) Grade 3-4)
NOA-04 Wick ⁷ 2009	AA/AO /AOA	RT→PCV RT→TMZ (200mg/m ² × 5on23off*)	139	血液毒性 一次治療: RT 2% 二次治療: PCV 8%、TMZ 3%
		PCVx4+2→RT TMZ (200mg/m ² × 5on23off*) × 8+4→RT	135	血液毒性 一次治療: PCV 14%、TMZ 3% 二次治療: RT 0%
RTOG BR0131 Vogelbaum ³⁵ 2009	AO/AOA	TMZ (150mg/m ² × 7on7off**) × 6→RT+ TMZ	42	血液毒性 TMZ 52% RT+TMZ 36% 非血液毒性 TMZ 23% RT+TMZ 18%
Kashiwase ³⁷ 2009	GBM	RT+TMZ (75mg/m ² × 6-7weeks)→TMZ (200mg/m ² ** × 5on23off*) × (>6)	36	血液毒性 42% 非血液毒性 8%
Ishikawa ³⁸ 2010	AA/GBM	RT+TMZ (75mg/m ² × 6-7weeks)→TMZ (200mg/m ² ** × 5on23off*) × (>6)	28	血液毒性 50%

*: 5 on 23 off: 5 days on 23 days off

** : 200mg/m²: first cycle is 150mg/m² and second or more cycles are 200mg/m² if first cycle is tolerable.

*** not available

2) B 群: ACNU-TMZ 群 (一次治療: 初期治療 RT+ACNU→維持治療 ACNU、二次治療: TMZ)

① 一次治療を RT+ACNU とし、二次治療を TMZ とする理由

2.2.3.-4) で述べたように、TMZ は、ACNU と直接比較した臨床試験は行われていないが、毒性が軽いと考えられたことから標準治療と位置づけられた。しかし、実際に TMZ を用いてみると、前述の通り (2.3.3.-1)) Grade 3-4 の血液毒性が 42% と多く、必ずしも毒性が軽いとは言えない。一方、有効性についても JCOG0305 の膠芽腫 (GBM) に対する RT+ACNU 群 (n=37) の生存期間中央値は 16.2 か月であり、EORTC 22981/26981-NCIC CE.3 の RT+TMZ 群の 14.6 か月と大差はなかった。

また、退形成性神経膠腫に対する NOA-04 試験のサブグループ解析の結果、TMZ 群と PCV 療法群には PFS に差が見られなかったことから、退形成性神経膠腫に対しては TMZ とニトロソウレアを含む化学療法では有効性には差がない可能性もある。実際に、基礎研究において、TMZ を含めた神経膠腫の薬剤抵抗性はそれまでに受けた化学療法剤の種類によらないとの報告もある⁴⁷⁾。

TMZ と ACNU は同じアルキル化剤であるが、TMZ は monoalkylating agent であり、O6-methylguanine、N7-methylguanine といった mono-DNA adduct を生じるのに対し、ACNU は bifunctional alkylating agent で mono-DNA adduct に加え、DNA interstrand crosslink (DNA 鎖間架橋) を生じるといった異なるメカニズムをもつことから、理論的には交叉耐性はないと考えられ、ACNU の治療後に TMZ を用いても効果が得られることが期待される。実際に、基礎研究において、TMZ を含めた神経膠腫の薬剤抵抗性はそれまでに受けた化学療法剤の種類によらないとの報告がある⁴¹⁾。

また、ACNU を初期治療に用いた後の再発に対して TMZ を用いると、初期治療に TMZ を用いる時と比べて効果が増強される可能性を示した基礎研究がある⁴⁰⁾。TMZ が殺細胞効果を発揮するには mismatch repair (MMR) の機能が必要であることは良く知られているが、BCNU に耐性を獲得した細胞では MMR が活性化しており、TMZ への感受性が高まっている⁴⁸⁾。このことから ACNU の治療によって腫瘍細胞の MMR が活性化され、TMZ に対するより高い感受性を持つ可能性が考えられる。

臨床研究でも、ACNU 等のニトロソウレアを初期治療に用いた後の再発に対する TMZ の有効性が報告されている。再発 AA/AOA に TMZ を用いた第 II 相試験 (n=162) では、6 か月 PFS が 46%、1 年生存割合が 56%、腫瘍制御割合 (CR/PR/SD) が 58% (初発時にニトロソウレア系薬剤を使用したのは 97 人) であり、Grade 3-4 の毒性は 10% と軽度であった⁴⁹⁾。また、国内で行われた退形成性星細胞腫 (AA) を対象とした治験 (n=32) では、初期治療を ACNU base レジメンで行い、再発時に TMZ を使用した場合の 6 か月 PFS が 41%、奏効割合は 34%、SD を含める腫瘍制御割合が 91% であり、同様に良好な成績であった⁵⁰⁾。また、再発 AA/AOA/AO を対象とした 10 件の第 II 相試験を統合したメタアナリシス (n=159) でも、TMZ の 6 か月 PFS は 47% と、その他の薬剤の 6 か月 PFS の 17% よりも優れていた⁵¹⁾。ニトロソウレア系薬剤使用後の二次治療として多数の薬剤の中から選ばれた TMZ は、再発時の治療薬として最も優れている⁵²⁾ とされる。

以上より、ACNU を一次治療に用いることで、二次治療として TMZ を用いることができる (二次治療に TMZ