
16.	研究組織	86
16.1.	本試験の主たる研究班(資金源).....	86
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	86
16.3.	JCOG 代表者.....	87
16.4.	研究グループとグループ代表者.....	87
16.5.	研究代表者.....	87
16.6.	研究事務局.....	87
16.7.	放射線治療研究事務局.....	87
16.8.	病理中央診断事務局.....	87
16.9.	病理中央判定委員.....	87
16.10.	参加施設.....	88
16.11.	JCOG プロトコル審査委員会.....	90
16.12.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	91
16.13.	JCOG 監査委員会.....	91
16.14.	データセンター/運営事務局.....	91
16.15.	放射線治療品質管理・品質保証支援組織.....	92
16.16.	プロトコル作成.....	92
17.	研究結果の発表	93
18.	参考文献	94
19.	付表 APPENDIX	97

1. 目的

手術後残存腫瘍のある初発 WHO Grade II びまん性星細胞腫患者に対するテモゾロミド(TMZ)併用放射線療法(RT+TMZ)の臨床的有用性を標準治療である放射線単独治療(RT)とのランダム化第 III 相試験で検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、奏効割合、完全奏効割合、治療完遂割合、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を原発とする転移性脳腫瘍に分けられる。

米国で 2005-2009 年に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 年あたり 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 5,448 人の脳腫瘍が報告され、脳腫瘍の発生頻度は人口 10 万人につき年間 14.1 人であった(2)。日本脳神経外科学会脳腫瘍全国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びまん性星細胞腫の本邦の発生頻度は年間 500 人程度と推定される。このうち、腫瘍と関連のない頭痛やめまい、頭部外傷で CT や MRI 検査を受けて診断される無症候性 Grade II 神経膠腫 (incidental glioma) は 3.0-9.6%と報告されており(4-6)、ほとんどの患者が初診時に症状を有する。

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、髄膜腫 37%、神経膠腫 20%、下垂体腺腫 18%、神経鞘腫 10%、中枢神経系悪性リンパ腫 4%である(2)。

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あわせて評価する WHO 分類 2007 年版の「Grade」が広く普及し(7)、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: 増殖能が乏しく、外科的切除だけで完治する良性腫瘍であり、治癒の可能性がある。

Grade II: 増殖能力は低いが、浸潤性に増殖するため手術後に再発することが多い腫瘍である。また再発時に悪性を増していることがある。

Grade III: 組織学的に腫瘍細胞の異型性が強く、分裂像もしばしば認められる腫瘍で、著明な浸潤能を持ち、形態学的に退形成性(anaplasia)を示す。

Grade IV: 異型性や多数の分裂像に加えて壊死も認められる腫瘍で急速に進展する。

表 2.1.2. に神経膠腫の分類を示す。表に示すように、以下の本文では WHO Grade II びまん性星細胞腫は「Grade II 星細胞腫」、Grade II 乏突起膠腫および乏突起星細胞腫は「Grade II 乏突起膠腫系腫瘍」と記載する。

表 2.1.2. 神経膠腫の分類(網掛けが本試験の対象)

Grade	星細胞腫系腫瘍 astrocytic tumor	乏突起膠腫系腫瘍		標準治療
		混合腫瘍 (mixed glioma)	Oligodendroglioma (乏突起膠腫)	
I	毛様細胞性星細胞腫 pilocytic astrocytoma			手術
II	Grade II 星細胞腫 びまん性星細胞腫 diffuse astrocytoma (DA)	Grade II 神経膠腫		手術 or 手術+RT
		Grade II 乏突起膠腫系腫瘍		
III	Grade III 星細胞腫 退形成性星細胞腫 anaplastic astrocytoma (AA)	Grade III 神経膠腫		手術 +RT+TMZ
		Grade III 乏突起膠腫系腫瘍		
IV	膠芽腫 Glioblastoma (GBM)			手術 +RT+TMZ

RT: 放射線治療、TMZ: テモゾロミド

Grade Iは小児発生が多く、成人ではGrade II-IVの発生が主で脳内に浸潤性に発育する。神経膠腫は表に示すように星細胞腫系と乏突起膠腫系に分類される。星細胞腫系腫瘍には、びまん性星細胞腫(diffuse astrocytoma: DA)、退形成性星細胞腫(anaplastic astrocytoma: AA)、膠芽腫(glioblastoma: GBM)があり、乏突起膠腫には乏突起膠腫(oligodendroglioma: OL)、退形成性乏突起膠腫(anaplastic oligodendroglioma: AO)があり、星細胞腫系と乏突起膠腫系が混在した混合腫瘍が存在し、これらを乏突起星細胞腫(oligoastrocytoma: OA)、退形成性乏突起星細胞腫(anaplastic oligoastrocytoma: AOA)と呼ぶ。AOAとOAは、星細胞腫系と乏突起膠腫系が含まれている腫瘍であるものの、2種類の成分の比を厳密に算定することはできず、Grade II星細胞腫(DA)あるいはGrade II乏突起膠腫(OL)の中におよそ1割程度以上にいずれかの成分が含まれていると判定できれば、OAと診断するが、その割合について国際的な明確な規準はない(7, 8)。

また、DAとAAは、病理組織学的に細胞密度・分裂像・核の異型性により区別されるが、その境界が不明瞭で、病理医によってGrade IIとGrade IIIの規準が異なることが診断上問題になっている。DA/OA/OLの割合は、64/15/21%と報告されている(脳腫瘍全国集計調査 2001-2004)。本試験の対象とするGrade II星細胞腫には、fibrillary astrocytoma、protoplasmic astrocytoma、gemistocytic astrocytomaの亜型があるものの、それぞれの発生頻度が少なく、亜型それぞれの治療効果に関する報告は極めて少ない。日常診療においてもこれら腫瘍を一括してGrade II星細胞腫として扱うために本試験においてはこれらの亜型も対象とする(7, 8)。

神経膠腫は、Gradeが上がるほど高齢者に多く、Grade別の平均年齢は、Grade II星細胞腫 37.8歳、Grade II乏突起膠腫系腫瘍 42.2歳、Grade III星細胞腫 49.3歳、Grade III乏突起膠腫系腫瘍 48.8歳、Grade IV膠芽腫 58.8歳である(3)。Grade II星細胞腫の初発時の年齢分布は20歳未満 15%、20-39歳 45%、40-69歳 36%、70-79歳 4%である。

本試験で対象とするGrade II星細胞腫を含むGrade II神経膠腫においては一般に造影剤を用いたCTやMRIでは造影されないものが多く、造影効果をもつGrade II神経膠腫は5.7-15.4%と報告されている(6, 9)。Palludらの927例の報告では造影される腫瘍はGrade II星細胞腫よりもGrade II乏突起膠腫に多く、Grade II星細胞腫で10%、Grade II乏突起膠腫で17%であった(9)。造影病変の有無による生存期間には差がないことも報告されている。

2.1.3. 病期別の標準治療と予後の概略

脳腫瘍全国集計調査報告 Vol.13(2001-2004)による神経膠腫の各年次別生存割合を示す(3)(表 2.1.3.)。全国がん(成人病)センター協議会共同調査(2001-2003)によると、他がん種の5年生存割合は、ステージIVを含む全ステージを対象とした場合でも、乳癌(90%)、大腸癌(73%)、胃癌(70%)、肺腺癌(51%)であり(10)、Grade II星細胞腫といえども未だ予後不良の悪性腫瘍である。

表 2.1.3. 神経膠腫の各年次別生存割合 脳腫瘍全国集計調査報告より(3)

Grade	組織名	1年	2年	3年	4年	5年
II	Grade II 星細胞腫(DA: びまん性星細胞腫)	95.4	84.2	78.7	78.0	75.0
	Grade II 乏突起膠腫(OL: 乏突起膠腫)	98.0	95.9	93.0	91.2	90.0
III	Grade III 星細胞腫(AA: 退形成性星細胞腫)	80.8	63.1	51.8	44.8	41.1
	Grade III 乏突起膠腫(AO: 退形成性乏突起膠腫)	92.3	82.5	78.7	75.4	68.2
IV	Grade IV 膠芽腫(GBM)	60.3	25.4	15.9	11.1	10.1

Grade IV膠芽腫の標準治療は手術+RT+TMZである(11)。Grade III神経膠腫、特にGrade III乏突起膠腫系腫瘍においては、手術+RTに対する化学療法の上乗せ効果が示されており(12, 13)、JCOG1016「初発退形成性神経膠腫に対する術後塩酸ニムスチン(ACNU)化学放射線療法先行再発時テモゾロミド化学療法をテモゾロミド標準化学放射線療法と比較するランダム化第III相試験」ではGrade III神経膠腫の標準治療を手術+RT+TMZとしている。

Grade II神経膠腫の標準治療は国内外で様々な議論があるが、腫瘍が全摘出された場合には5年生存割合は90%以上であり、再発するまで経過観察することが多く、通常は術後早期に放射線治療が行われることはない。しかし、初回の手術で腫瘍の全摘出ができて半数は5年以内に再発し(14)、再発時に放射線治療が行われることが多い。再発巣が切除可能と判断された場合は、再発巣に対する追加切除後に放射線治療やTMZによる化学療法を行う。

一方、初回手術時に残存腫瘍があるGrade II星細胞腫に対しては、国内では術後早期に局所照射を行うこ

とが多い。残存腫瘍があっても症状が安定している場合は経過観察も選択肢の一つとなるが、どの程度の残存腫瘍がある場合に放射線治療を行うか経過観察を行うかには明確な規準がなく、施設によって方針は様々である。ただし、多くの施設では摘出度が90%以下の場合には放射線治療を早期に行うことが多い。

5年生存割合は表 2.1.3 に示すように、Grade IV 膠芽腫は 10.1%、Grade III 星細胞腫は 41.1%、Grade III 乏突起膠腫は 68.2%、Grade II 乏突起膠腫は 90.0%であり、本試験の対象の Grade II 星細胞腫は 75.0%である。

2.1.4. 腫瘍関連合併症

原発性脳腫瘍は他臓器転移を起こすことが極めてまれであることから、頭蓋内に腫瘍が存在することに起因する症状が腫瘍関連症状の主体となる。腫瘍関連症状は、大きく頭蓋内圧亢進によるものと脳局所症状(巣症状)に分けられる。

頭蓋内圧亢進は、腫瘍自体の容積増加や周囲の脳浮腫の増大、腫瘍による脳脊髄液の流出経路の圧迫などに起因する水頭症などによって引き起こされる。頭蓋内圧亢進による症状は、頭痛、悪心・嘔吐、意識レベル低下・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。腫瘍摘出や水頭症解除など緊急に手術を行う必要があるが、Grade II 星細胞腫が頭蓋内圧亢進症で発症することはまれである。

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こと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、てんかん、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。局所症状の改善には、手術や放射線治療が有効である。

Grade II 神経膠腫の 70-90%では、これらの局所症状のうち痙攣発作、てんかんを合併する(15-18)。反復するてんかんはそれ自体が長期の認知機能や健康関連 QOL (Health related quality of life) を障害することから、手術や放射線治療だけではなく、抗てんかん薬を用いて適切にコントロールすることが極めて重要である(19)。

2.1.5. 再発/増悪形式

Grade II 星細胞腫の再発の多くは、摘出腔が腫瘍存在部位に近接した脳実質からの局所再発であるが、原発巣から離れた脳実質への脳内遠隔転移や脳脊髄液を介した髄腔内播種も見られる。

1) 局所再発

神経膠腫は浸潤性に進展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、摘出断端を含めて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、脳実質深部へと進展する傾向を持っている。

2) 原発巣から離れた脳実質への脳内遠隔転移

脳実質内で原発巣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。

3) 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。

Grade II 星細胞腫は、再発時に Grade III 退形成性星細胞腫や Grade IV 膠芽腫へと悪性転化(malignant progression)していることが多い。Grade II 神経膠腫において、再発して手術により組織確認を行うと 50%以上の例で病理学的に悪性転化が見られることが報告されている(14, 20-22)。

再発後の治療は、追加切除が可能な患者では再摘出を行う。放射線治療が行われていない場合には、病理診断に応じて放射線治療(Grade II のままの場合)または化学放射線療法(Grade III、Grade IV の場合)を行う。初回治療にて放射線治療が行われた場合には、照射後の再放射線治療に関するエビデンスがないこと、許容照射線量の観点から、化学療法が多く選択される。追加化学療法の場合、初回化学療法未実施例に対しては再発時の Grade によらず TMZ が選択される場合が多い。再発例に対する TMZ 以外の化学療法についてはエビデンスがない。

2.1.6. 予後因子/予測因子

1) 臨床的予後因子

Pignatti らは Grade II 神経膠腫に対する局所照射線量を比較した EORTC 22844 試験 (n=322) を解析し、予後不良因子として、①40 歳以上、②腫瘍径が 6 cm 以上、③対側への進展、④星細胞腫、⑤神経症状を報告した(16)。そして、Grade II 神経膠腫における術後早期の放射線治療(early RT)と術後再発時の放射線治療(non early RT)を比較した EORTC 22845 試験(288 例)でも同様の結果が得られることが確認された。また①から⑤の所見を 0 または 1 点でスコア化すると、0 から 5 点までの総スコア別の生存期間中央値(median survival time:MST)は 9.2、8.8、5.5、3.6、1.9、0.7 年とスコアが上がるほど MST が短くなるため、総スコアが 0-2 点を low risk 群、3-5 点を high risk 群に分けてリスクを検討することがある(3.6.参照)。

表 2.1.6. 予後因子解析(EORTC 22844、EORTC 22845)

Test set: EORTC 22844 45 Gy(25fr.) vs. 59.4 Gy(33fr.)		
Age>=40	HR=1.26(1.06-1.48)	p=0.0077
Diamet.>=6cm	HR=1.39(1.16-1.66)	p=0.0003
Tumor crossing ML	HR=1.37(1.15-1.63)	p=0.0005
DA vs. OA/OL	HR=1.30(1.08-1.56)	p=0.0050
Neul.deficit	HR=1.35(1.13-1.62)	p=0.0013
Validation set: EORTC 22845 early RT vs. non early RT		
Age>=40	HR=1.43(1.17-1.74)	p=0.0005
Diamet.>=6cm	HR=1.23(1.02-1.50)	p=0.0350
Tumor crossing ML	HR=1.43(1.11-1.84)	p=0.0051
DA vs. OA/OL	HR=1.46(1.18-1.82)	p=0.0006
Neul.deficit	HR=1.29(1.02-1.63)	p=0.0310

HR: ハザード比(Hazard Ratio)

2) バイオマーカー

神経膠腫では、以下に示す MGMT (*O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase) のメチル化、IDH(isocitrate dehydrogenase) 1/2 遺伝子変異、p53 変異、1p/19q codeletion (共欠失) がバイオマーカーとして知られている。

TMZ で治療を行った Grade III/IV の神経膠腫においては、MGMT のメチル化が予後因子・予後予測因子である(23, 24)。IDH1/2 遺伝子の変異は Grade II 神経膠腫では約 50-80%に見られる(25, 26)。Grade III/IV 神経膠腫においては IDH1/2 変異が予後良好因子である(27, 28)。Grade II 神経膠腫においても、TMZ による治療を行った場合 IDH1/2 変異例では予後良好であること(29)、また化学放射線療法の効果予測因子であることも報告されている(30)。Grade II 星細胞腫では p53 変異が 50%以上で、Grade II 乏突起膠腫系腫瘍では 1p/19q の共欠失が 80%以上の患者で認められる(31)ことから、同じ Grade II 神経膠腫でも Grade II 星細胞腫と Grade II 乏突起膠腫系腫瘍は遺伝子プロファイルが異なる組織型であり、Grade II 乏突起膠腫系腫瘍の予後は良好である。Grade II 神経膠腫を対象とした解析では、p53 の変異が予後不良因子(31)、1p/19q の共欠失が予後良好因子として報告されている(31-33)。

2.1.7. 対象集団選択の根拠

本試験では、Grade II 神経膠腫の中でも手術後残存腫瘍のある Grade II 星細胞腫のみを対象とする。

1) 対象を Grade II 神経膠腫ではなく、Grade II 星細胞腫のみとする理由

先述のとおり、Grade II 星細胞腫の 5 年生存割合が 75%程度であるのに対して、Grade II 乏突起膠腫系腫瘍は 90%と予後が異なり、Grade II 星細胞腫では p53 変異が認められるものが多いのに対し、Grade II 乏突起膠腫系腫瘍では 1p/19q の共欠失が認められる(31)。よって、星細胞腫と乏突起膠腫系腫瘍とは臨床的にも、遺伝学的にも異なる病態と考えられる。海外では、図 2.1.7.a に示すように Grade II 神経膠腫全体を対象として治療開発が行われているが、JCOG 脳腫瘍グループでは、Grade II 星細胞腫に対しては乏突起膠腫系腫瘍とは異なる治療開発が必要と考え、本試験で Grade II 星細胞腫のみを対象とすることとした(図 2.1.7.b)。予後良好の Grade II 乏突起膠腫系腫瘍に対しては放射線による晩期障害を回避するため放射線治療時期を遅らせる、あるいは化学療法を先行させる等の治療戦略が今後考えられる。

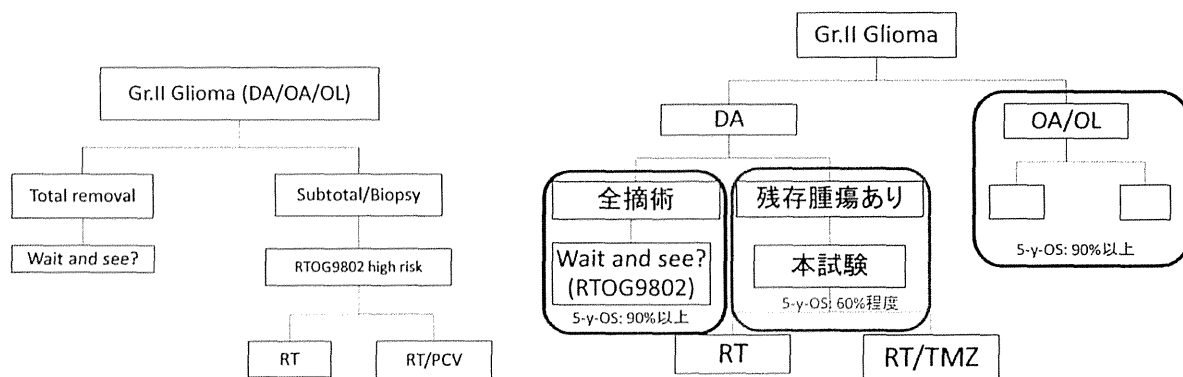


図 2.1.7.a.これまでの海外における Grade II 神経膠腫に対する治療

図 2.1.7.b 本試験の位置付け

2) 摘出度 100%未満を対象とする理由

脳腫瘍全国集計調査報告 Vol.13 (2001-2004)における(3)、脳幹・小脳発生を除く Grade II 星細胞腫の手術摘出度別(カルテ上のデータ)の5年生存割合と5年無増悪生存割合を示す(表 2.1.7.) (3)。これまで全摘術、亜全摘術、部分摘出、生検術の用語について明確な定義はなく、術者・報告者によって定義の仕方は様々であり、摘出度の評価も術者によって異なることが多かった。脳腫瘍全国集計調査報告 Vol.13 の報告も、摘出度の評価については統一されていないが、100%摘出か否かの判断は明確であり、100%摘出群の5年生存割合は95.7%で、生検術を含む100%未満の摘出群の5年生存割合はおよそ70%程度と推定される。このように、100%摘出群の予後は100%未満の摘出群より良好であり、国内では経過観察が選択されることが多い。従って、本試験では100%摘出例を対象から除外し、摘出度100%未満の患者のみを対象とすることにした。

上述のように、脳腫瘍全国集計調査報告 Vol.13 の摘出度は術者の判断による、おおよそ主観的なものと考えられる。一方、Sanai らは、過去の10論文をレビューした結果、術者の主観的判断によるものではなく、MRIに基づく体積評価による摘出度(volumetric analysis)が生存期間とよく相関することを報告した(34)。そこで、本試験では、手術摘出度をより客観的に判断するため、残存腫瘍についてMRIを用いた体積による評価(volumetric analysis)を行うこととする。

また、Smith らは、体積評価による摘出度と生存期間を解析し、摘出度が100%と90%以上100%未満の5年生存割合がそれぞれ98%、92%と両群に大きな差は認められず、摘出度が90%以上100%未満のグループには予後良好例も含まれることを報告した(14)。従って、本試験では、摘出度90%未満と同様の治療方針で治療を行って予後改善が望まれる予後不良例として、90%以上100%未満の摘出例のうち、先述のEORTC LGG score (3.6.参照)でのhigh risk例のみを対象とする。

表 2.1.7. Grade II 星細胞腫の手術摘出度(術者の主観的判断)と生存割合

摘出度	N	(%)	5年生存割合	5年無増悪生存割合
生検・部分摘出	147	41.9%	63.8%	45.9%
50%-75%未満	36	10.3%	54.5%	41.1%
75%-95%未満	58	16.5%	80.8%	57.6%
95%-100%未満	52	14.8%	97.5%	76.6%
100%摘出	58	16.5%	95.7%	80.5%
全例	351	100%	75.0%	57.0%

3) 対象年齢を20歳以上69歳以下とする理由

本試験で採用するTMZの投与のStuppレジメン(膠芽腫を対象にTMZ併用化学放射線療法の放射線単独療法に対する優越性を示したEORTC 22981/26981-NCIC CE.3試験で用いられたレジメンをNEJM論文の筆頭著者Stuppにちなんでこう呼ぶ)の原著(11)の臨床試験は70歳以下を対象としており、Grade III/IVでも71歳以上ではTMZと放射線治療の同時併用の有効性、安全性のエビデンスはない。TMZは骨髄抑制が軽度であり高齢者でも比較的安全に投与可能であるものの、70歳以上では投与間隔が延長する可能性がある。従って、本試験では、コンプライアンスを高めてTMZの治療効果を正確に評価するために、安全性を考慮して69歳以下を対象とした。さらに、登録5年後に認知機能の評価を予定しているため、治療によらない加齢による認知機能低下の影響を小さくすることも考慮した。また、70歳以上のGrade II患者は少なく、脳腫瘍全国集計調査 Vol.13 (2001-2004) (3)では、全例に占める70歳以上の割合は4.5%、20歳未満の割合は14.7%

と報告されている。従って、年齢の上限を上げても登録数の増加は見込めない。

4) 小脳・脳幹発生を除外する理由

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。これは小脳・脳幹を腫瘍の発生母地とする患者はさらに予後が悪く、登録数に群間で偏りが生じた場合に群間の比較可能性が保たれなくなるためである。また、過去の国内や海外の臨床試験でも小脳・脳幹発生例は除外されており、国内外の他の研究との整合性を採るために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。成人では小脳・脳幹発生の Grade II 星細胞腫は非常に少なく、含めたとしても患者数は数%も増えない。

5) 生検例を対象とする理由

脳腫瘍の生検には、開頭術によるものと定位脳手術によるものがある。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ことである。生検例は摘出術を行った例と同様に術後の初期治療を行うため、本試験の対象とする。本試験の対象である小脳・脳幹発生を除く Grade II 星細胞腫においては、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治療方針は変わらない。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。

6) 多発例、大脳膠腫症(Gliomatosis cerebri)、髄腔内播種例を除外する理由

多発病変は、標準的な放射線治療が困難な場合が多いため対象には含めない。

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、脳内の多発病変として認められることが多い。また、予後が悪く、組織学的に Grade II 星細胞腫と診断されても、WHO2007 分類では Grade III に分類されるため本試験の対象には含めない。

Grade II 星細胞腫ではまれであるが、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、プロトコール治療が完遂し得ない可能性が高いので本試験の対象には含めない。

7) KPS(Karnofsky Performance Status)60 以下を除外する理由

海外での悪性脳腫瘍の臨床試験のほとんどは Karnofsky の performance status(KPS)を用いているため、本試験では ECOG performance status score ではなく KPS(3.4.参照)を用いる。KPS が 60 以下の患者(介助が必要)では予後が悪く、TMZ による外来通院による継続治療ができない可能性があるため本試験の対象外とする。

2.2. 対象に対する標準治療

Grade II 神経膠腫全体に対する一次治療は基本的に外科切除術による腫瘍の摘出であるが、その後、術後早期に放射線治療を行うか、無治療で観察して再発後に放射線治療を行うかについては両論があり、また摘出度の違いにより決定すべきとする意見も含めて国内外で様々な議論がある。本試験で対象とする、残存腫瘍がある Grade II 星細胞腫に対しては、国内では術後早期に放射線治療が行われることが多い。また、放射線治療と併用して化学療法が行われることもある。以下に、外科切除術、放射線治療、化学療法について述べる。

2.2.1. 外科切除術

Grade II 神経膠腫において摘出度と予後の関係を検討した前向き研究は存在しないが、Smith らに代表されるように後方視的な検討において摘出度と予後が相関することが示されており、神経症状を悪化させない安全な範囲での広範な切除が Grade II 神経膠腫を含む神経膠腫の標準治療と考えられる。

Smith らは、UCSF(University of California San Francisco)で手術を行った Grade II 神経膠腫 216 人(Grade II 星細胞腫:93、Grade II 乏突起膠腫:91、Grade II 乏突起星細胞腫:32)の手術前後の腫瘍体積および摘出度と生存期間の関係について検討した(14)。MRI 上全摘された患者は全体の 35%で、摘出度が 100%、90-99%、41-89%、0-40%の 5 年生存割合は、それぞれ 98%、92%、82%、65%であった。5 年生存割合を全摘群 vs. 非全摘群で比較すると 98% vs. 約 80%であった。全 216 人のうち 95 人(44%)に再発が認められ(観察期間中央値:4.4 年)、44 人(20%)で組織学的に悪性転化を認めた。多変量解析の結果、生存期間や再発までの期間は、術前の腫瘍体積・術後の残存腫瘍体積・摘出度と相関した。また、悪性転化割合は術前の腫瘍体積・摘出度と相関し、Grade II 神経膠腫において手術的に腫瘍を全摘出することにより生存期間や再発までの期間を延長す

ることが示唆された。

2.2.2. 放射線治療

EORTC22845 試験では、Grade II 神経膠腫において、術後早期の放射線治療(early RT)は、術後に経過観察して再発時に放射線治療を行った場合(delayed RT)と比較して、当然のことながら無増悪生存期間(Progression-free survival:PFS)は有意に長かったが、全生存期間(Overall survival:OS)には有意な差はなかった(22)。この EORTC22845 試験では、54 Gy(1.8 Gy×30)の照射が行われ、early RT と delayed RT の PFS はそれぞれ 5.3 年と 3.4 年(hazard ratio 0.59, $p<0.0001$)であった。1 年後のてんかん発作をコントロールできた割合は early RT で有意に低かった(25% vs. 41%, $p=0.03$)。MST はそれぞれ 7.2 年、7.4 年と差が見られなかった(22)。以上より、早期照射を行うメリットは、腫瘍が縮小し、PS(performance status)や神経症状が改善すること、また認知機能を低下し得るてんかん発作が減少またはなくなることであり得ると言える。術前と比較して手術 1 年後にはこれらの症状が改善していることが報告されている(35)。一方、EORTC22845 試験の放射線照射時期は OS 延長に影響を与えないという結果から、後述するように、照射による認知能低下を来す可能性を考慮して、慎重に経過を見ながら再発時に放射線治療を行うという治療方針(“wait and see”)がとられることもある。従って、Grade II 神経膠腫における標準治療には、術後早期の放射線治療、もしくは経過観察を行い再発時に放射線治療を含めた治療を行うという 2 つの考え方がある。しかし、本試験では、Grade II 神経膠腫の中でも予後不良な星細胞腫で残存腫瘍のある患者を対象とするため、術後早期の放射線治療による予後改善のメリットが後述する認知機能低下のデメリットを上回ると考え、術後早期の放射線治療を標準治療群の治療に設定した。

照射線量について、EORTC 22844 試験では Grade II 神経膠腫に対して局所照射線量 45 Gy(1.8 Gy×25)と 59.4 Gy(1.8 Gy×33)を比較したが、5 年 PFS はそれぞれ 47%、50%、5 年生存割合は 58%、59%と有意差は認められなかった(36)。また NCCTG 76-72-51 試験では 50.4 Gy(1.8 Gy×28)と 64.8 Gy(1.8 Gy×36)を比較したが、5 年 PFS はそれぞれ 55%、52%、5 年生存割合は 72%、65%と有意差は認められず、高線量照射の有用性は認められなかった。いずれの試験も、本試験で対象とする Grade II 星細胞腫よりも予後が良いと考えられる Grade II 乏突起膠腫系腫瘍の割合が高く、EORTC 22844 試験では約 40%、NCCTG 76-72-51 試験では約 70%を占めていた。本試験では Grade II 神経膠腫の中でも予後の悪い Grade II 星細胞腫を対象とするため、45 Gy か 50.4 Gy のうち 45 Gy では線量が少ないと考え、照射線量は 50.4 Gy とした。

表 2.2.2.a. Grade II 神経膠腫を対象として行われた放射線治療の臨床試験

試験名	治療内容と登録数	組織亜型内訳	結果
EORTC 22844	照射線量 45 Gy(A) vs. 59.4 Gy(B) A:171, B:172	A:DA 105, OL 35, OA 16, PA 15 B:DA 101, OL 38, OA 16, PA 16	5y PFS: 47%(A), 50%(B), n.s. 5y OS: 58%(A), 59%(B), n.s.
EORTC 22845	early RT(A) vs. delayed RT(B) A:157, B:154	A:DA 78, OL 19, OA 25 B:DA 80, OL 23, OA 15	5y PFS: 55%(A), 35%(B), $p<0.0001$ 5y OS: 68%(A), 66%(B), n.s.
NCCTG76-72-51 /RTOG/ECOG	照射線量 50.4 Gy(A) vs. 64.8 Gy(B) A:101, B:102	A:DA or A>O 32, OL or O>A 69 B:DA or A>O 32, OL or O>A 70	5y PFS: 55%(A), 52%(B), n.s. 5y OS: 72%(A), 65%(B), n.s.

照射方法については、国内では三次元原体照射(Three-dimensional conformal radiotherapy:3D-CRT)が一般的であるが、近年では、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強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy:IMRT)が徐々に普及しつつある。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るが、海馬や蝸牛等の正常脳の重要部位への照射線量を 25-65%減少させて、腫瘍部分に確実に線量を投与することがより容易であり(37)、高次機能低下等の晩期有害事象の軽減が期待できる。海馬については、何 Gy 未満にすべきという明確なエビデンスはないが、40 Gy 未満に線量を低減することが理想的であると考えられている。また、蝸牛については、線量を 45 Gy 未満に抑えることで晩期有害事象である難治性の聴覚障害を減らすことができることが知られている。さらに IMRT では、永久脱毛が起こらないことが期待されており、IMRT を採用する施設が増えているのが現状である。本試験では IMRT も許容し、登録時に 3D-CRT か IMRT のどちらを採用するか施設毎に選択する。

脳に対する放射線治療の重篤な有害事象に脳壊死がある。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や浮腫を起こす。主な症状は、脳壊死が生じた部位によ

て起こる様々な神経脱落症状(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、重症化し致死的となる場合もある。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(38)(表 2.2.2.b.)。総線量が 50 Gy 照射される体積が脳の 2/3 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ともに脳壊死が増加していた。しかしながら、このデータはエネルギーの低いコバルト治療装置を用いた二次元治療計画の時代のデータであり、現在の高エネルギー直線加速器を用いた 3D-CRT と比較すると、より高い線量が照射されていたと考えられる。このため、Grade III 神経膠腫を対象にした JCOG1016 では、脳の 2/3 の体積を 54 Gy 以下とする線量制約を設けている。一方、本試験では照射線量が 50.4 Gy とより低値であり全脳照射に近い照射野設定も許容される線量と考えられるため、照射範囲の制限は設けないこととする。

表 2.2.2.b. 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

TD 5/5: 脳壊死が 5 年で 5%発生

TD 50/5: 脳壊死が 5 年で 50%発生

放射線治療と認知機能障害

放射線治療後に認知機能が低下するという論文の多くは、転移性脳腫瘍などに対する全脳照射あるいは神経膠腫に対して全脳照射を行っていた時代の報告が多く、照射による白質脳症は患者の年齢、総照射線量、1 回線量、化学療法 of 時期などと相関することが示されている(39)。Klein らは、放射線治療を行った Grade II 神経膠腫 195 人(局所照射が 90%、全脳照射が 10%)を調べ、期間中央値 6 年までの観察では、照射前後で有意な認知機能の低下は見られなかったと報告している(40)。しかし観察期間中央値が 12 年になると放射線治療を受けた群では、認知機能テストで実行機能(Mean Z score: -1.6 vs. -0.1, p=0.003)、情報処理速度(Mean Z score: -2.0 vs. -0.6, p=0.05)、注意機能(Mean Z score: -2.0 vs. -0.5, p=0.03)などが、照射を受けていない群に比べて有意に低下することが報告された(41)。この報告ではほとんどの患者は日常生活動作(ADL)が保たれて自立した生活を送っていた。Grade II 神経膠腫患者における認知機能の低下には腫瘍の増悪やてんかん発作の合併、抗てんかん薬の服用なども関連しているため(19, 41)、照射を行わないことで認知機能障害を回避できるかどうかは不明である。

本試験の対象では、残存腫瘍があり予後不良であるため、術後早期に放射線治療を行うことによって生じる認知機能低下のデメリットよりも、治療によって得られるメリットの方が上回ると考える。

2.2.3. 化学療法

Grade II 神経膠腫において、術後放射線治療については、放射線単独治療と化学放射線療法を直接比較して OS の延長を示した報告はない。2012 年に最終結果が発表された RTOG9802 試験において、40 歳以上(全摘例と非全摘例を含む)または 18-39 歳の非全摘例に対して 54 Gy の早期 RT 単独(RT 単独群)と 54 Gy の早期 RT+放射線治療後 6 コース(8 週 1 コース)の PCV 療法(PCV 療法追加群)が比較された。RT 単独群 vs. PCV 療法追加群では、5 年 PFS が 46% vs. 63%(p=0.005)と PCV 療法追加群で有意に長かったが、5 年生存割合は 63% vs. 72%(p=0.13)と有意差はなかった(12)。治療開始 2 年間は両群の PFS および OS はほぼ同じで、両群あわせて 16%が早期の悪性転化が理由で死亡した。治療開始 2 年間の死亡例を除いて生存期間を比較すると、RT 単独群 vs. PCV 療法追加群の 5 年 PFS および 5 年生存割合は、それぞれ 52% vs. 74%(p<0.001)、72% vs. 84%(p=0.02)と PCV 療法追加群において有意に生存期間が延長することが示された(12)。

表 2.2.3. RTOG9802 試験

試験名	治療内容	組織亜型内訳	結果
RTOG 9802	経過観察(Arm 1:全摘・40歳未満) vs. RT alone(Arm 2:126) vs. RT+PCV(Arm 3:125)	DA+OA 61, OL 50 A2:DA 23, OL 45, OA 32 A3:DA 29, OL 40, OA 31	5-y PFS: 48%, 5-y OS: 93% 5-y PFS: 46%(A), 63%(B), p=0.005 5-y OS: 63%(A), 72%(B), p=0.13

また、米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical oncology: ASCO) Annual Meeting 2013 では RT 単独療法と TMZ 単独療法を比較する EORTC22033 の中間解析結果が報告された。EORTC22033 は、年齢が 40 歳以上、画像上増大を認めるまたは難治性でんかんを有する Grade II 神経膠腫を対象に、PFS を primary endpoint として RT 単独療法(50.4 Gy/28 回)240 例と TMZ 単独療法(75 mg/m² × 21 日/28 日 × 12 コース)237 例を比較する第 III 相試験である。Grade II 星細胞腫はそれぞれの群に 87 例、79 例が登録された。中間解析では、RT 単独療法と TMZ 単独療法の PFS 中央値はそれぞれ 47、42 か月であった(p=0.23)。生存期間中央値は RT 群が中央値に達せず、TMZ 単独群は 74 か月であった(p=0.5)(42)。

これらの試験から、Grade II 神経膠腫に対して、PCV や TMZ などの化学療法が有効であることが示唆されるが、RT 単独に対する優越性は検証されておらず、標準治療と位置付けられてはいない。

2.2.4. Grade II 星細胞腫に対する JCOG 脳腫瘍グループの日常診療と標準治療

JCOG 脳腫瘍グループの日常診療では、ここまで述べたエビデンスを踏まえて治療が行われている。表 2.2.4 に JCOG 脳腫瘍グループ 30 施設に対して 2011 年 10 月に実施したアンケート調査から得られた各施設の治療方針を示す。

表 2.2.4. Grade II 星細胞腫に対する JCOG 脳腫瘍グループ参加施設での治療方針(17 施設が回答)

	経過観察	Early RT	Early RT+TMZ	Early RT+ACNU	TMZ	ACNU	その他
全摘術	14	0	2	1	0	0	0
残存あり	3	8	3	1	1	0	1

このアンケート調査の結果から、JCOG 脳腫瘍グループの日常診療では、Grade II 星細胞腫に対して、全摘例の場合には経過観察、生検術を含む残存病変のある患者(部分摘出術例)に対しては照射単独あるいは化学療法を併用した術後早期照射(Early RT)が行われている。しかし、術後放射線治療に対する化学療法の上乗せ効果は、全生存期間では証明されていないため、本試験の標準治療は、神経症状を悪化させない安全な範囲での切除術および早期の放射線治療とし、照射線量は 50.4 Gy(1.8 Gy × 28)を採用する。

2.3. 治療計画設定の根拠

本試験治療は術後早期の放射線治療に TMZ を用いた化学療法である。

2.3.1. 薬剤

1) テモゾロミド(TMZ)

テモゾロミドは、シェリング・プラウ社(現 MSD 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抗悪性腫瘍薬である。テモゾロミドは、生理的 pH で 5[-(1Z)-3-Methyltriaz-1-en-1-yl]-1H-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した膠芽腫(GBM)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)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、世界 90 か国以上で承認されている。重篤な有害事象として、骨髄機能抑制(海外臨床試験で 10%以上)、ニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルス感染症や B 型肝炎ウイルスの活性化などの感染症(10%未満)(43)、間質性肺炎(頻度不明)、脳出血(10%未満)、二次性白血病(2%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。表 2.3.1 に Grade II 神経膠腫に対して TMZ 投与した場合の有害事象の報告をまとめる。

平均体表面積 1.6 m²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 mg/m² × 38 日を投与した場合の薬剤費が 747,327 円で、外来での 12 回の維持治療(1 コース目:

150 mg/m² × 5 日、2-12 コース目 : 200 mg/m² × 5 日) の薬剤費は 3,081,431 円である。3 割の患者自己負担は入院時 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。従って、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。

表 2.3.1. Grade II 神経膠腫に対する TMZ の有害事象

Authors	Year	n	好中球減少	リンパ球減少	血小板減少	消化管	他
Quinn	2003	46	Grade 3: 6.5% Grade 4: 2.2%	-	Grade 3: 4.3% Grade 4: 2.2%	-	Grade 5 ICH: 2.2% *1
Pace	2003	43	Myelotoxicity Gr3: 20.9%			消化管 Grade 3: 2.3%	-
Brada, M.	2003	30	Grade 3/4: 10.3%	-	Grade 3/4: 20.7%	便秘 Grade 3: 6.9% 嘔吐 Grade 3: 3.4%	-
Tosoni	2008	30	Grade 3/4: 6.6%	Grade 3: 20%	Grade 3: 3.3%	便秘 Grade 3: 10% 嘔吐 Grade 3: 3.3%	-
Kesari	2009	44	Grade 3:11.4%	Grade 3:13.6%	Grade 3/4:11.4%	嘔吐 Grade 3: 2.3% 肝機能障害 Grade3: 2.3%	-
Pouratian	2007	25	Grade 3: 4%	Grade 3: 48%	-	-	-

*1: Grade 5 ICH (intracranial hemorrhage) Grade 4 の好中球減少・血小板減少・敗血症・頭蓋内出血が認められ、最終的には ICH で死亡した。

2.3.2. 化学療法として TMZ を選択した理由

Grade III/IV の神経膠腫に対しては長い間 BCNU (Carmustine)、CCNU (Iomustine)、ACNU (Nimustine) のニトロソウレア剤が標準治療薬とされてきた。Glioma Meta-analysis Trialists Group は過去に行われた 12 の臨床試験(3004 例)についてメタアナリシスを行い、Grade III/IV の神経膠腫に対して、RT 単独群に比ベニトロソウレアを中心とした RT+化学療法群で生存期間の延長が認められたと報告した (hazard ratio 0.85) (44)。Grade IV 膠芽腫に対する EORTC と NCI-Canada による RT vs. RT+TMZ の第 III 相試験の結果では、RT+TMZ 群で有意に生存期間が延長することが示された (hazard ratio 0.63) (11)。以上の結果から Grade III/IV 神経膠腫に対して最も有効な薬物は TMZ と考えられる。Grade III 神経膠腫に対しては、TMZ の他に PCV 療法の有効性が示されている (13, 45, 46)。

Grade II 神経膠腫に対しても、PCV 療法、BCNU、ACNU などが用いられてきたが有効性は示されていない。特に Grade II 星細胞腫に対しては、これらの化学療法が単独で奏効した報告はほとんどない。TMZ が Grade III/IV の神経膠腫に対して有効性を示すことから、Grade II 神経膠腫に対しても TMZ の効果が期待された。少数例の報告ではあるが、表 2.3.2.a に示すように TMZ 単独療法が Grade II 星細胞腫に対しても 33-63% で縮小効果があることが報告されている。Pace らは Grade II 星細胞腫の再発患者 29 人に対して TMZ を投与し、2 人で CR、12 人で PR がみられ、奏効期間の中央値が 10 か月であったことを報告した (47)。以下に Grade II 神経膠腫に対する TMZ を含む化学療法の臨床試験結果を示す (表 2.3.2.a)。

表 2.3.2.a. Grade II 神経膠腫に対する化学療法の臨床試験結果

Chemo	Authors	Year	n	DA%	DA	OA	OL	RR	PFS/OS
RT+TMZ	Fisher (RTOG 0424)	2013	129	55%	71	29	29	-	3yPFS 59%, 3yOS 73%
RT vs. RT+PCV	Shaw (RTOG 9802)	2012	126	18%	23	45	32	-	5yPFS 46%, 5yOS 63%
			125	23%	29	40	31	-	5yPFS 63%, 5yOS 72%
RT vs. RT+CCNU	Eyre	1993	19	Grade I/II 1:18			CR+PR: 15/19(79%)		-
			35	Grade I/II 3:32			CR+PR: 19/35(54%)		-
PCV	Buckner	2003	28	0%	0	11	17	CR+PR: 13/25(52%)	2yPFS 91%, 5yPFS 62%
PAV	Higuchi	2003	12	0%	0			PR: 7/12(58%)	5yPFS 100%
PCV	Peyre	2010	21	10%	2	4	15	MR: DA 1/2(50%), PR+MR: OA/OL 16/19(84%)	-
PCV/BCNU	Kaloshi	2010	30	17%	5	4	21	PR: 3/20(15%) (TMZ 再発後の PCV or BCNU)	1yPFS: 28%, PFS 6.5m
RT+ACNU	Okita	2012	42	69%	29	12	1	-	5yPFS DA 48% OA/OL 77%
TMZ	Quinn	2003	46	35%	16	5	20	CR: DA 5/16(31%), OL 5/20(25%), PR: DA 6/16(38%), OL 7/20(35%)	6m PFS DA/OL 100% PFS: DA NE, OL 22m
TMZ	Pace	2003	43	67%	29	10	4	CR: DA 2/29(7%), OA/OL 2/14(14%), PR: DA 12/29(41%), OA/OL 4/14(28%)	1yPFS 39%
TMZ	Brada, M.	2003	30	57%	17	2	11	PR+MR: DA 12/19(63%), OL/OA 5/10(50%)	3yPFS 66%
TMZ	Everhard	2006	68	12%	8	18	42	PR: DA 5/8(63%), OA 7/18(39%), OL 20/28(71%)	1yPFS: 77%, PFS: DA: 34m, PFS: OL: 28m, OA: 20m
TMZ	Kaloshi	2007	149	不明	Others 44		105	PR+MR: 77/149(53%)	2yPFS 56%, PFS: 28m
TMZ	Tosoni	2008	30	30%	9	3	18	PR: 9/30(30%)	2yPFS 43%, PFS: 22m
TMZ	Kesari	2009	44	14%	6	12	26	PR: DA 2/6(33%), OA 4/12(33%), OL 3/26(12%)	3yPFS 57%, 5yPFS 38%, PFS: 38m
TMZ	Houillier	2010	84	13%	11	18	55	PR+MR 34/74(46%) PR: 11/74, MR 23/74	PFS: 35m
TMZ	Pouratian	2007	25	4%	1	6	15	PR: 6/25(24%), MR: 7/25(28%)	1yPFS 74%
TMZ	Sherman	2011	39	8%	3	11	22	Seizure controled 23/39(59%)	-

MR: Response assessment in neuro-oncology (RANO) 規準で定義される minor response (T2/FLAIR 病変の長径×短径の 25-50%の縮小)

このように、TMZ は初発 Grade II 神経膠腫に対しても単独で奏効することが期待され、海外では表 2.3.2.b に示すように放射線治療併用を含む大規模な試験が行われているが、先述したように海外の試験では Grade II 神経膠腫全体を対象としており、本試験で対象とする Grade II 星細胞腫のみを対象とした試験はない。このうち、RTOG0424 の結果が ASCO Annual Meeting 2013 において発表された。RTOG0424 は、EORTC LGG risk score の high risk group を対象とした RT (54 Gy/30 回) 併用 TMZ (75 mg/m²) + TMZ 維持治療 (第 1 コース: 150 mg/m², 2 コース以降 200 mg/m²) 12 コースと、先述の EORTC22844 試験 (照射線量 45 Gy vs. 59.4 Gy の比較試験) の high risk group のみを含む対象をヒストリカルコントロールとして 3 年生存割合を比較する第 II 相試験である。EORTC22844 の 3 年生存割合 54% に対してその約 20% に相当する 11% の上乗せを期待し、RTOG0424 の 3 年生存割合が 65% を上回るかを片側 α 10%、検出力 96% で検定を行った (16)。その結果、RTOG0424 の 3 年生存割合は 73.1% (95% CI : 65.3-80.8%, p 値 < 0.0001) と EORTC22844 試験の high risk group を有意に上回ることが報告され、RT 併用 TMZ の有効性が示された (48)。

RT 単独に対する化学療法の上乗せ効果が示唆された RTOG9802 (2.2.3.) で用いられた PCV 療法については、日本では CCNU が承認されていないことに加え、何らかの Grade 3/4 の血液毒性は 51%/15% と報告されており毒性が軽いとは言えない。これに対し、TMZ は悪性神経膠腫に対して承認されており、これまでのニトロソウレア剤に比べて血液毒性が軽いにもかかわらず有効性を示すことが特徴であり、RTOG0424 試験においても何らかの Grade 3/4 の血液毒性は 25%/8% と報告されている。

一方で、少数例を対象にした研究の報告ではあるが、Grade II 神経膠腫の初発時の治療で TMZ を使用す

ると、初発時と比べて再発時の腫瘍組織に様々な遺伝子変異が起こる(hyper mutation)ことが報告されている(49)。しかし、TMZ による hyper mutation によって悪性転化が起きやすくなることや、予後が悪くなるという報告はない。

以上から、TMZ が最も有望な薬剤であり、Grade II 神経膠腫に対する最も有望な治療は RT+TMZ であると考えられる。

表 2.3.2.b. Grade II 神経膠腫に対する TMZ を用いた臨床試験

試験名	内容	n	開始	登録終了予定	主要評価項目
RTOG0424	RT+TMZ	135	2005	2009 年終了	3-year OS
EORTC 22033	TMZ vs. RT	699	2005	2013	PFS
ECOG E3F05	RT vs. RT+TMZ	540	2009	2016	PFS, OS

本試験では、TMZ の投与方法として RT 中は TMZ 75 mg/m² を連日投与し、RT 終了後は維持治療として TMZ を 1 コース目は 150 mg/m²、2 コース目以降は 200 mg/m² を 5 日間投与、23 日間休薬を繰り返す、計 12 コース実施する(Stupp レジメン)。この投与方法は、上記の現在進行中である RTOG0424、ECOG E3F05 でも採用されている。一方、EORTC22033 では登録後から TMZ 75mg/m² を 23 日間投与、7 日間休薬を繰り返し、計 12 コース実施されるが、このような TMZ の投与方法は本邦では保険上認められていないため、予後の悪い Grade III および Grade IV 神経膠腫と同じ投与方法を本試験では採用する。

TMZ 維持治療のコース数については、RTOG0424 試験(TMZ 維持治療 12 回)ならびに RT 単独に対する化学療法の上乗せ効果が示唆された RTOG9802 試験の結果に基づいて決定した。RTOG9802 試験では、1 年間(8 週 1 コースとして 6 コース)の PCV 療法が行われ、表 2.3.2.c に示すように、RT 群および RT+PCV 群ともに 1 年までに約 20%に再発がみられた(12)。RT 群ではその後も年に 10%程度ずつ再発がみられるのに対し、RT+PCV 群では再発の年次割合は 5%程度となる。この結果を受けて、本試験でも最初の 1 年間に TMZ による強固な治療を行うこととし、TMZ の維持治療の期間は放射線治療後 1 年間(12 コース)とした。

表 2.3.2.c. RTOG9802 試験における年次別無増悪生存期間

Year	0	1	2	3	4	5
RT	100%	83%	75%	60%	52%	46%
RT+PCV	100%	78%	74%	70%	68%	63%

なお、TMZ の効能・効果は、Grade III/IV の神経膠腫を意味する「悪性神経膠腫」である。これに従うと、保険査定されることもあり得るが、JCOG 脳腫瘍グループ参加施設において Grade II 星細胞腫に対して TMZ を使用して保険が査定されたとの報告はない。

2.3.3. 放射線治療

試験治療群の放射線治療も標準治療群と同じく照射線量を 50.4 Gy(1.8 Gy×28 回)とし、3D-CRT または IMRT による照射を行う。

2.3.4. 標準治療と試験治療のリスク/ベネフィットバランスのまとめ

1)放射線治療(A 群:標準治療)

残存腫瘍のある Grade II 星細胞腫に対する早期 RT によって全身状態や神経症状の改善が期待される。RTOG9802 試験における RT 単独群の Grade 3/4 の血液毒性は 8%/3%、照射による遅発性の Grade 3 有害事象は 1-2%であり(12)、毒性が強い治療とは言えない。

2)TMZ 併用化学放射線療法(B 群:試験治療)

早期照射に TMZ を併用することにより Grade II 星細胞腫の予後の改善が期待される。一方、毒性については RT 単独と比較して血液毒性がやや強くなると予想されるが、本試験の対象は Grade III/IV 神経膠腫の患者よりも若い患者が多いため、過去の Grade III/IV 神経膠腫に対する TMZ の有害事象の発生頻度を上回ることはなく、安全に治療を行うことができると考えられる。実際、RTOG0424 試験(対象の 55%が Grade II 星細胞腫)では、前述したように、ヒストリカルコントロールの RT 単独群と比較して、TMZ を併用することにより Grade II 星細胞腫の予後の改善が期待される結果であった。また、有害事象は RTOG0424 試験では Grade 3/4 の好中球減少が 9%で、血小板減少が 12%であり(48)、RT 単独に比してやや血液毒性が強いと言える。TMZ のその他の有害事象としてリンパ球減少が特徴的であり、Grade 3/4 のリンパ球減少が RTOG0424 試験では 16%(48)、国内試験では 25%と報告され、比較的多くの患者に生じている(50)。リンパ球減少に伴うニュ

一モシスチス肺炎等を合併する可能性があるため、ST 合剤等の予防的投与が行われる。TMZ は他のアルキル化剤と比較して血液毒性等の有害事象が軽いのが特徴であること、本試験の対象である Grade II 星細胞腫患者よりも高齢者が多く含まれる膠芽腫患者でも十分な忍容性があることから、Grade II 星細胞腫患者に対して RT+TMZ は安全に遂行可能と考える。ただし TMZ をはじめアルキル化剤は、骨髄異形性症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS)・AML・ALL などの二次がんを発生させることも報告されており、治療終了後も慎重な経過観察が必要であり、早期発見のために試験参加患者にこれらの疾患の徴候について十分に説明しておくことが重要である(51, 52)。

2.3.5. 後治療

両群とも、プロトコール治療完了後、増悪/再発までは無治療経過観察を行う。増悪/再発後の治療は特に規定しない。以下に、増悪/再発時に一般的に行われると想定される治療法について述べる。

Grade II 星細胞腫が増悪/再発した場合、機能部位から離れた病変であれば摘出手術の適応となる。摘出手術の適応とならない場合、RT 単独後には TMZ が投与される。一方、RT+TMZ では維持治療終了後に経過観察している場合には、TMZ の再投与が行われる。TMZ 投与中の再発に対しては、2013 年 6 月にベバシツマブ (BEV) が悪性神経膠腫 (Grade III + Grade IV) を適応に薬事承認されたため、OS の延長は示されていないが、他に有効な薬剤もないことから投与が行われる (53, 54)。2012 年に悪性神経膠腫を効能として薬事承認された「カルムスチン脳内留置用剤 (ギリアデル®脳内留置用剤) (BCNU を封じた徐放性ペレットの摘出腔内留置薬) も、再手術時の迅速病理診断で Grade III/IV に悪性転化していることが確認されれば使用されることがあり得る。再発が初発の照射野外で、照射線量が耐容線量未満であれば追加照射が行われ得る。

2.4. 試験デザイン

国内の標準治療である RT 単独に対する RT+TMZ の優越性を検証するランダム化第 III 相比較試験である。

2.4.1. 第 III 相試験とする根拠

本試験のコンセプトは 2013 年 6 月に JCOG 運営委員会で承認されたが、その際には第 II/III 相試験として承認された。これは、RT+TMZ の安全性については、日常診療で膠芽腫に対して同レジメンの治療が行われていることから担保されている一方で、有効性については、Grade II 星細胞腫に対する RT+TMZ の生存期間延長を示唆する根拠に乏しかったためである。そのため、奏効割合を第 II 相部分の primary endpoint とした第 II/III 相試験のデザインでコンセプトが承認された。

しかし、JCOG 運営委員会の直前に行われた ASCO Annual Meeting 2013 で先述の RTOG0424 試験の結果が報告されており、high risk group の Grade II 神経膠腫の生存期間が RT+TMZ により延長することが期待される結果であった。RTOG0424 試験は、単群試験におけるヒストリカルコントロールとの比較という選択バイアスを伴い得るデザイン上の制約はあるものの、比較された集団はともに EORTC LGG risk score の high risk (score 3-5 点) 例であり、スコア別 (3, 4, 5 点) の分布に偏りはないことが示されている。従って、RTOG0424 の結果をもって、本試験の試験治療である RT+TMZ の有効性を示唆する根拠はあると考え、第 II 相部分を設けない通常の第 III 相試験として行うこととした。

また、Grade II 星細胞腫の第 II 相試験における短期エンドポイントとして奏効割合が用いられることがあるが、奏効割合が全生存期間の surrogate endpoint となる明確なデータはないことや、脳腫瘍グループで RANO criteria を用いた効果判定を行う初めての試験となることから、スクリーニングのためのエンドポイントとして奏効割合の信頼性は必ずしも高いわけではない。その状況で、各群 40 人程度の奏効割合の点推定値どうしを比較して少しでも試験治療群が上回っていれば第 III 相試験に進むという decision rule では、本当は試験治療が良いにもかかわらず、誤って第 II 相部分で試験を止めてしまうリスクが存在する。また、他の短期エンドポイントについても、1 年生存割合や 1 年無増悪生存割合も 90% 以上であることが予想されることから第 II 相部分のエンドポイントとしては適切ではない。これらも、当初の第 II/III 相試験とはせず、通常の第 III 相試験とした理由である。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

本試験は Grade II 星細胞腫を対象として、標準治療 (RT 単独) に比して、TMZ 併用化学放射線療法が生存期間を延長させるかどうかを検証することを目的としており、全生存期間を primary endpoint とした。無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、治療完遂割合 (プロトコール治療を完遂できた患者数/全登録例) を secondary endpoints とする。

2.4.3. 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「試験治療(RT+TMZ 療法)群の生存期間が標準治療(RT 単独)群に対して上回る」であり、この仮説が検証された場合、RT+TMZ 療法をより有用な治療法と判断する。

脳腫瘍全国集計調査報告 Vol.13 によると(3)、摘出度 95%未満の 241 人の Grade II 星細胞腫の 5 年生存割合は 66.8%、摘出度 95-99%の患者を加えた 293 人の 5 年生存割合は 72.5%であるが(表 2.1.7)、これらの摘出度 95-99%の集団には EORTC low risk が含まれていると考えられる。本試験では、摘出度 90%以上 100%未満の集団では EORTC high risk 例のみを対象とするため、この結果に基づき、標準治療群の 5 年生存割合を 70%と仮定する。試験治療群の毒性・コストなどを考慮すると、臨床的に意義のある差として 5 年生存割合で 10%の上乗せが必要と考えた。また、RTOG0424 試験の結果より 5 年生存割合で 10%の上乗せは十分期待できる。

以上のパラメータを用いて後述(「12.2.予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)する考察に基づいて計算し、登録期間 5 年、追跡期間 5 年として、両群計 260 人を予定登録患者数とした。

2.4.4. 患者登録見込み

JCOG 脳腫瘍グループの各施設では、年間 1~5 人程度の Grade II 星細胞腫の初発例を治療している。現在 JCOG 脳腫瘍グループは 33 施設であり、低く見積もって 1 施設が年間 1.5 例を登録すると、1.5 例×33 施設×5 年=248 人となり、5 年間での 260 人の登録は十分可能である。

2.4.5. 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)年齢(39 歳以下 vs. 40 歳以上)

「2.1.6.予後因子/予測因子」で述べたように、40 歳以上は予後不良因子である(16)。

3)KPS(70、80 vs. 90、100)

「2.1.6.予後因子/予測因子」で述べたように、「神経症状あり」は予後不良因子である(16)。KPS80 は「通常の活動に努力が要る。中等度の自覚症状がある」状態であり、神経症状がある場合には KPS が 80 以下であると判断される。従って、本試験では神経症状の代わりに KPS を割付調整因子に含めることとした。また KPS のカットオフについては、Chang らは KPS \leq 80 が Grade II 神経膠腫において予後不良因子であると報告していることに基づいて決定した(55)。

4)手術摘出度(90%未満 vs. 90%以上 100%未満)

「2.2.1.外科切除」で述べたように、腫瘍体積評価による Grade II 神経膠腫の摘出度が 100%、90-99%、41-89%、0-40%の 5 年生存割合は、それぞれ 98%、92%、82%、65%であったことから(14)、摘出度(3.7.参照)を 90%で区切って割付調整因子とする。

2.4.6. 病理中央診断について

JCOG0305 での病理中央判定では、Grade III 星細胞腫の施設診断と中央診断の一致割合は 33.3%であった。Grade II 神経膠腫においても、Grade II 星細胞腫、Grade II 乏突起膠腫などの施設診断と病理中央判定では 20-30%が異なることが報告されている(56)。本試験の対象である Grade II 星細胞腫において、施設診断と中央診断に違いがあるかどうか検討することを目的として病理中央診断を実施する。参加施設から、Grade II 星細胞腫と診断した病理標本と同一のパラフィンブロックから作製された未染色標本 10 枚と HE(ヘマトキシリン・エオジン)染色標本 1 枚を収集し、病理学的適格性の再判定を行う。判定は、16.8.病理中央診断事務局および 16.9.病理中央判定委員により行う。

また病理診断のばらつきを少なくするため、試験開始前に参加施設の病理診断医間での事前の目合わせの会議を行う。

2.4.7. 効果の中央判定について

本試験では、脳腫瘍領域では国際的に広く使われている効果判定規準である Response assessment in neuro-oncology (RANO) 規準(57)を用いて効果判定を行う。RANO 規準を用いて JCOG 脳腫瘍グループで臨床試験を行うのは本試験が初めてであるため、腫瘍縮小効果に関する画像中央判定を行い、治療開始前と

治療開始 6 か月後の画像を用いて効果判定が適切に行われているのかどうかを検討する。

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

本試験で用いる治療は、いずれも本試験の対象に対して日常診療で行われ得る治療法であるため、試験参加による利益は特にはない。2.3.2.に述べたように、TMZ は、厳密には Grade II 星細胞腫に対する適応は承認されていないが、放射線治療は本試験の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、また試験治療群のテモゾロミド (TMZ) 併用化学放射線療法は一部の施設で日常保険診療として行われている治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、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

両群ともに行われる放射線治療は通常の保険診療として行われるものであり、日常診療に比して特別な危険や不利益が生じるわけではない。手術後の放射線治療による毒性のうち、放射線治療の急性期の有害反応は照射に伴うものであり、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つきにくいことも多く手術的摘出を要することもある。

B 群で付加される TMZ による有害反応は、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ある。白血球減少、リンパ球減少、血小板減少などの骨髄抑制は TMZ の次の投与の量・時期にも影響を与えるものである。また、時に肺線維症やニューモシス肺炎などの呼吸器障害を来すこともある。また TMZ 投与後長期にわたって二次性白血病などを起こすリスクがあり、これらが試験に参加することで増大するリスク・不利益とみなせる。

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、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」など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、試験開始後は年 2 回の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 JCOG の「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。

施設(医療機関)に対する注意事項

本試験のプロトコル治療の実施に際して、施設では、通常の一般診療と同様に保険請求を行うが、2.3.2.に記載したように、厳密には Grade II 星細胞腫に対して TMZ を使用した場合、都道府県によっては保険査定を受ける可能性がある。しかし、実際の日常診療で保険の査定はほとんど受けていない。ただし、施設の損失が発生した場合も JCOG 研究組織として補填する仕組みを持たないため、その場合は参加施設(医療機関)の損失となる。実際に施設の損失が発生した場合には試験の継続参加の可否を施設研究責任者と研究代表者/研究事務局間で慎重に協議する。各施設の研究責任者はそのことも含めて施設 IRB および医療機関の長の承認を得る必要がある。

2.6. 本試験の意義

本試験は残存腫瘍のある予後不良の Grade II 星細胞腫に対する国内標準治療である RT 単独療法と、RT+TMZ 療法とを前向き研究として比較検討するものである。RT+TMZ 群の全生存期間が RT 単独群を上回れば、毒性を考慮した上で標準治療となり、Grade II 星細胞腫の予後の改善が見込まれる。また海外では前述のように Grade II 神経膠腫に対する臨床試験が行われているが、本試験では残存腫瘍のある予後不良の Grade II 星細胞腫のみを対象としており、Grade II 星細胞腫に対するより明確なエビデンスが得られるものと期待される。両群で差が認められなかった場合は、残存腫瘍のある Grade II 星細胞腫に対する化学放射線療法併用は無効と判断する。

本試験では中央病理判定が行われるとともに、施設間での診断誤差を軽減するために参加施設病理医間での事前の目合わせが行われる。これによって、Grade II/III および星細胞腫・乏突起星細胞腫・乏突起膠腫について、国内主要施設における診断の均等化に貢献することが期待される。また、本試験のサブグループ解析の結果から、腫瘍体積・残存体積・IDH1/2 変異・MGMT メチル化などが Grade II 星細胞腫の予後因子か

どうか明らかにになる可能性がある。

2.7. 探索的研究

2.7.1. 長期生存調査

Grade II 星細胞腫を含む Grade II 神経膠腫を対象とした臨床試験では、追跡期間 5 年時点の結果に基づいて結論されることが一般的である。そこで、本試験も主たる解析は登録終了後 5 年時点で行う設定とした。

Grade II 星細胞腫の 5 年生存割合について、脳腫瘍全国集計調査報告 Vol.13(3)では、75%と報告されている(表 2.1.3.)。一方、5 年を超える長期予後については臨床試験の報告はなく、Baumanらによる後ろ向き調査の報告がある。これは 1979-1995 年に治療された Grade II 神経膠腫 145 人を対象とした単施設の調査で、10、20 年生存割合は 48%、22%であった(58)。また、小規模ではあるが 1970-1990 年に国立がん研究センター中央病院で治療を開始した Grade II 星細胞腫 38 人について調査したところ、10 年、20 年生存割合は 36.8%、26.3%であった(59)。前述の脳腫瘍全国集計調査報告 Vol.13(3)では、10 年生存割合は 63.8%と推定される。なお、追跡期間が長くなると他病死の割合が増えることが懸念されるが、Grade II 星細胞腫の初発年齢は 40 歳未満が 60%であり(2.1.2.)、長期生存調査中の死因は他病死よりも主に原病死であることが予想される。以上より、標準治療群で患者の半数以上が主に原病の悪化により死亡するのは約 10 年以降と考えられるため、10 年以上の長期経過観察を行うこととする。

実際、Grade III 乏突起膠腫系腫瘍では、長期の追跡を行ったことにより結論が変わった試験がある(EORTC22951 試験)。RT 単独群 vs. RT+PCV 療法を比較し、観察期間中央値 5 年と 11.7 年の時点で生存解析が行われ、その結果が 2006 年(60)と 2013 年(45)に発表された(表 2.7.1.、図 2.7.1.)。2006 年、2013 年のデータでは、それぞれ患者の 59%、76.4%が死亡している。2006 年の時点では RT 群と RT+PCV 群の OS はそれぞれ 30.6、40.3 か月(HR=0.85, $p=0.23$)であったが、2013 年の結果では 30.6、42.3 か月(HR=0.75, $p=0.0003$)と RT+PCV 群で有意に生存期間が長いことが示された。すなわち、2006 年の時点では Grade III 乏突起膠腫系腫瘍の標準治療は RT 単独と結論されたのに対し、追跡期間を 10 年以上に延長したことで標準治療が RT+PCV となった。さらに、同試験では腫瘍組織の 1p/19q の共欠失と予後について検討が行われ、2006 年の時点では、1p/19q の共欠失の有無で生存期間に差は認められなかったが、2013 年の解析で 1p/19q の共欠失群はより化学療法の恩恵を受けることが明らかとなった。

このように、追跡期間を延長することで意思決定が変わる可能性がある。つまり、主たる解析で差がなくても、登録後 10 年時点の解析で差が開いた場合には、標準治療が RT 単独から RT+TMZ に変わり得る。逆に、主たる解析で差があることが示されて標準治療が RT+TMZ と結論されても、その後に調査を続けて差が小さくなった場合には、治療による二次がん増加の有無など原因を検討して標準治療を決定する。

従って、本試験では、登録終了後 5 年で主たる解析を行い、その後、1 年毎に追跡して登録終了後 10 年間の予後を評価する。なお、登録終了後 10 年に達する前に、生存している患者と 1 年以上追跡調査のデータがアップデートされていない患者の数を評価し、さらに追跡期間を延長するかどうか研究事務局と JCOG データセンターが協議する。

表 2.7.1. EORTC22951 試験の 2006 年と 2013 年の発表データ(45, 60)

EORTC22951			2006		2013	
Median follow-up time(months)			60(5 years)		140(11.7 years)	
Death		RT+PCV	103/185(55.7%)		281/368(76.4%)	
		RT	114/183(62.3%)			
ALL [n=368] RT+PCV(n=185) RT(n=183)	PFS	RT+PCV	23	HR 0.68 p=0.0018	24.3	HR 0.66 p=0.018
		RT	13.2		13.2	
	OS	RT+PCV	40.3	HR 0.85 p=0.23	42.3	HR 0.75 p=0.0003
		RT	30.6		30.6	
1p/19q codeletion(+) [n=80] RT+PCV(n=43) RT(n=37)	PFS	RT+PCV	Not Reached	Not described	157	HR 0.42 p=0.002
		RT	62.2		50	
	OS	RT+PCV	Not Reached	n.s.	Not Reached	HR 0.56 p=0.059
		RT	Not Reached		112	
1p/19q codeletion(-) [n=236] RT+PCV(n=114) RT(n=122)	PFS	RT+PCV	15.3	Not described	15	HR 0.73 p=0.26
		RT	8.9		9	
	OS	RT+PCV	25.2	n.s.	25	HR 0.83 p=0.185
		RT	21.4		21	

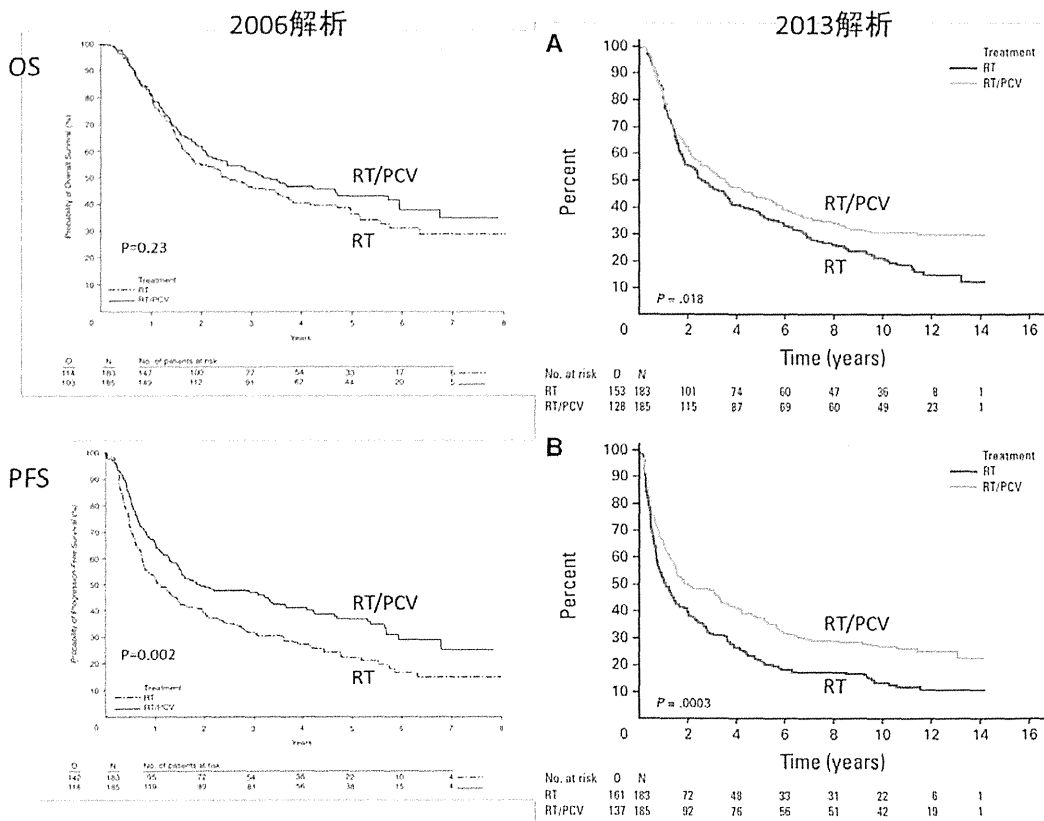


図 2.7.1.EORTC22951 試験の 2006 年と 2013 年の発表データ(45, 60)

2.7.2. 認知機能調査

国内外の報告では、照射単独では局所照射を行った Grade II 神経腫瘍について 10 年未満の経過観察では Mini-Mental State Examination (MMSE) 等による認知機能が明らかに低下したという報告はない(61)。しかし、先述のように観察期間中央値が 12 年になると放射線治療を受けた群では、認知機能テストで実行機能 (Mean Z score: -1.6 vs. -0.1, p=0.003)、情報処理速度 (Mean Z score: -2.0 vs. -0.6, p=0.05)、注意機能 (Mean Z score: -2.0 vs. -0.5, p=0.03) などが、照射を受けていない群に比べて有意に低下することが報告されており(41)、認知機能の低下の有無を正しく評価するためには、10 年以上の調査が必要であると考えられる。また、本試験では試験治療群で照射に TMZ を用いた化学療法を併用するため、照射単独よりも認知機能障害が強くもしくは高頻度に現れる可能性もある。従って、RT 単独群と RT+TMZ 群の比較を行うことで、TMZ の影響を評価する。

照射法について、本試験では、従来の 3D-CRT または IMRT により照射を行う。いずれの方法も、腫瘍部位

への照射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る。しかし、IMRT では腫瘍部分に確実に線量を投与しつつ、海馬や蝸牛等の正常脳の重要部位への照射線量を 25-65%減少させることが可能であり(37)、高次機能低下等の晩期有害事象の軽減が期待できる。照射法の違いによる認知機能を比較することで、照射法についての標準治療を確立することができると考えられる。

本試験では、MMSE と Hopkins Verbal Learning Test-Revised(HVLT-R)を用いて認知機能の評価を行う。いずれも見当識、記憶力、計算力、言語的能力を評価する簡便な検査である。

なお、「2.7.1.長期生存調査」の追跡期間を登録後 10 年を超えて延長する場合には、あわせて認知機能調査を実施することも検討する。

1)MMSE(Mini-Mental State Examination)

MMSE は、10 分程度での検査が可能であり、国内で最も広く使用されている。また、患者への負担も軽く、認知症のスクリーニングとしても用いられる。カットオフは 23-25 点と報告されており、日本神経学会による認知症疾患治療ガイドライン 2010 では、23 点以下が認知症の疑いと診断される。

2)HVLT-R(Hopkins Verbal Learning Test-Revised)

HVLT-R は、MMSE よりも認知機能の変化をとらえやすいとされ、言語学習や記憶能力を 30 分ほどで簡便に検査することができ、効果判定規準である RANO 規準においても Grade II 神経膠腫患者の高次機能検査として推奨されている(57)。HVLT-R では、はじめに、「12 単語を検者が読み上げた後に被検者に覚えている単語を答えさせる」試行を 3 回繰り返す(試行 1、試行 2、試行 3、learning trials:学習試行)、各回で被検者が思い出すことができた単語(再生された単語)の正解合計を記録する。その 20-25 分後に思い出せる単語(試行 4、delayed recall:遅延再生試行)の正解合計を記録する。続けて、はじめに読み上げた 12 単語を含む 24 単語を読み上げ、その中からはじめに出てきた 12 単語かどうかを「はい・いいえ」で答えさせ(試行 5、delayed recognition:遅延再認試行)、正解の単語数を真陽性と偽陽性の数で記録する。これらの値から、total recall score(再生合計)、learning measure(遅延再生)、percent retained(記憶保持率)、recognition task(再認識別指数)を求めることができる(15.3.2.参照)。

検査の内容が簡単のため、ある程度の認知機能障害を有する患者や高齢者でも検査が可能である。また、遅延再生を含むため、言語学習や記憶のわずかな変化も検知しやすい。