

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

予後不良の神経膠腫に対する標準治療の確立と希少癌組織の
バイオバンクを目的とした多施設共同研究

業務主任者 成田善孝 国立がん研究センター 中央病院 脳脊髄腫瘍科科長

研究要旨

悪性脳腫瘍で最も多い神経膠腫はGrade II～IVに分類され、年間患者数は約4200人である。本研究では2年生存率が未だ60-70%程度と予後不良のGrade II・III神経膠腫を対象として二つの臨床試験を開始した。Grade III神経膠腫に対して、「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（JCOG1016）」を、Grade II神経膠腫に対しては、「手術後残存腫瘍のあるWHO Grade II星細胞腫に対する放射線単独治療とテモゾロミド併用放射線療法を比較するランダム化第III相試験（JCOG1303）」を行い、その安全性と有効性について検証している。

業務項目と担当責任者

(1) 本研究班の統括

手術後残存のあるGrade II星細胞腫に対する標準治療の確立と予後改善を目的とした多施設共同研究統括・臨床試験実施・有害事象報告

成田善孝

国立がん研究センター中央病院

脳脊髄腫瘍科 科長

(2) 退形成性神経膠腫（Grade 神経膠腫）に対する標準治療の確立と予後改善を目的とした多施設共同研究 統括・臨床試験実施・患者登録・有害事象報告

村垣善浩

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

先端工学外科学分野 教授

(3) 遺伝子解析・バイオマーカー検索の基盤整備と研究統括

市村幸一

国立がん研究センター研究所

脳腫瘍連携研究分野 分野長

(4) JCOG1016/1303 試験のプロトコール治療・適格例の登録・有害事象報告・データ提出・患者追跡

浅井 昭雄

関西医科大学附属枚方病院

脳神経外科 教授

浅野研一郎

弘前大学医学部附属病院

脳神経外科 准教授

荒川 芳輝

京都大学医学研究科

脳神経外科 助教

阿部竜也

大分大学医学部

脳神経外科 准教授

岩立 康男

千葉大学医学部

脳神経外科 准教授

大上 史朗

愛媛大学医学部附属病院

脳神経外科 講師

嘉山 孝正

山形大学医学部

脳神経外科 教授

川原 信隆

横浜市立大学・医学研究科

脳神経外科 教授

木下 学

大阪府立成人病センター

脳神経外科 医長

隈部 俊宏

北里大学医学部

脳神経外科 教授

小林 浩之
北海道大学病院
脳神経外科 講師

佐々木 光
慶應義塾大学医学部
脳神経外科 講師

篠山 隆司
神戸大学大学院医学研究科
外科系講座 脳神経外科学分野 講師

杉山 一彦
広島大学病院
がん化学療法科 教授

園田 順彦
東北大学病院
脳神経外科 講師

竹島 秀雄
宮崎大学医学部
脳神経外科 教授

寺崎 瑞彦
久留米大学医学部
脳神経外科 准教授

中洲 庸子
県立静岡がんセンター
脳神経外科 部長

永根 基雄
杏林大学医学部
脳神経外科 教授

中村 英夫
熊本大学附属病院
脳神経外科 講師

中村 博彦
社会医療法人医仁会 中村記念病院
理事長・院長

西川 亮
埼玉医科大学国際医療センター
脳・脊髄腫瘍科 教授

橋本 直哉
大阪大学医学部
脳神経外科 准教授

平野 宏文
鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 神
経病学講座
脳神経外科 講師

廣瀬 雄一
藤田保健衛生大学医学部
脳神経外科 教授

藤井 幸彦
新潟大学脳研究所
教授

別府 高明
岩手医科大学
脳神経外科・高気圧環境医学科 特任教
授

松尾 孝之
長崎大学医学部
脳神経外科 教授

松村 明
筑波大学医学医療系人間総合科学研究科
機能制御医学専攻
脳神経機能制御医学 教授

溝口 昌弘
九州大学大学院医学研究院
脳神経外科 講師

武笠 晃丈
東京大学医学部
脳神経外科 講師

吉野 篤緒
日本大学医学部 脳神経外科学系
神経外科学分野 教授

若林 俊彦
名古屋大学大学院医学系研究科
脳神経外科 教授

(5)放射線治療の有害事象の検討

角 美奈子
公益財団法人 がん研究会がん研有明病院
放射線治療科 副部長

(6)化学療法の有害事象の検討

米盛 勸
国立がん研究センター中央病院
乳腺科・腫瘍内科 医長

A. 研究目的

原発性脳腫瘍の国内発生数は年間2万人で、約1/3が悪性脳腫瘍である。悪性脳腫瘍で最も多い神経膠腫はGrade II～IVに分類され、年間患者数は約4200人である。本研究では、2年生存率が未だ60%程度と予後不良のGrade III神経膠腫、および5年生存率が70%程度であるGrade II星細胞腫を対象に2つのランダム化第三相試験を行い、標準治療を確立する。

Grade IIIを対象としたJCOG1016試験では、標準治療であるRT（放射線治療）+TMZ（テモゾロミド）と比較する第三相試験を計画した。手術後、A群はRT+TMZおよび12コースのTMZ維持療法、B群はRT+ACNU（ニドラン）および6コースのACNU維持療法を行い、再発時にTMZを投与する。

Grade II神経膠腫のうち手術後残存のあるびまん性星細胞腫を対象としたJCOG1303試験では、現在の標準治療である手術後放射線治療であるRT単独とRT+TMZを比較する。手術後、A群はRT単独、B群はRT+TMZおよび12コースのTMZ維持療法を行う。

治療効果、予後、有害事象の予測因子となるバイオマーカーを同定するために、バイオバンクジャパンと共同して凍結組織ならびに血液検体のバンキングを開始するプロトコルを作成して、遺伝子解析等の基盤整備を行う。

B. 研究方法

JCOG1016試験

「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三相試験（主任研究者：村垣善浩）」

JCOG脳腫瘍グループ35施設において上記のランダム化第三相試験を行う。

JCOG1016試験では、Grade III神経膠腫を対象とし、ACNU併用術後RT+ACNU維持療法後の再発時TMZ両方がRT+TMZを生存期間で上回るか（優越性）を検証する。

JCOG脳腫瘍グループ参加施設において研究倫理審査委員会の承認を得ることとする。各施設において患者登録・治療・追跡に加え、中央モニタリングにて指摘された問題点の最小化に努める。データマネージメントはJCOGデータセンターが行う。各施設で登録した症例はJCOGデータセンターにおいて症例を蓄積し、プロトコルの順守・安全性を随時監視し、安全性情報等を発信する。（主任研究者：村垣善浩）

プロトコル作成に当たっては、村垣を中心に全ての分担研究者がプロトコル作成を行った。各施設の倫理審査委員会の承認の上、JCOG1016試験のプロトコル治療・適格例の登録・有害事象報告・データ提出・患者追跡を行う。

JCOG1303試験

「手術後残存腫瘍のあるWHO Grade II星細胞腫に対する放射線単独治療とテモゾロミド併用放射線療法を比較するランダム化第三相試験（主任研究者：成田善孝）」

JCOG脳腫瘍グループ35施設において上記のランダム化第三相試験を行う。

JCOG1303試験では、JCOG脳腫瘍グループ35施設において、手術後残存腫瘍のあるGrade II性星細胞腫を対象とし、RT+TMZがRT単独を生存期間で上回るか（優越性）を検証する。（主任研究者：成田善孝）

JCOG脳腫瘍グループ参加施設において研究倫理審査委員会の承認を得ることとする。各施設において患者登録・治療・追跡に加え、中央モニタリングにて指摘された問題点の最小化に努める。データマネージメントはJCOGデータセンターが行う。各施設で登録した症例はJCOGデータセンターにおいて症例を蓄積し、プロトコルの順守・安全性を随時監視し、安全性情報等を発信する。

プロトコル作成に当たっては、成田を中心に全ての分担研究者がプロトコル作成を行った。各施設の倫理審査委員会の承認の上、JCOG1016試験のプロトコル治療・適格例の登録・有害事象報告・データ提出・患者追跡を行う。

JCOG脳腫瘍グループによる検討会の実施

全ての分担研究者が、2014年11月・2015年1月に、JCOG脳腫瘍グループによる班会議を行う。JCOGでは登録中/追跡中のすべての試験に対してJCOGデータセンターによる年2回の中央モニタリングが行われており、両試験も同様である。JCOGより発行される年2回の定期モニタリングレポートをもとに、登録ベース、適格性の検討、プロトコル逸脱、重篤な有害事象等について検討する。またJCOGではJCOG監査委員会による施設訪問監査が年間10～15医療機関に対して順次行われており、本試験も平成26年度以降、順次監査の対象となる。

バイオバンクの構築とバイオマーカー解析のための研究体制の整備

バイオバンクジャパン(BBJ)と共同して、JCOG-BBJ脳腫瘍組織と血液検体のバンク化を推進するためのプロトコルを完成させ、検体収集と保管に関するプロトコルを作成し、研究体制の確立を目指す。

プロトコル作成は、西川・成田・村垣・市村が中心となって作成する。

バイオマーカー解析の研究体制の整備は市村が中心となって行う。

遺伝子解析はバイオバンクジャパンのほか、国立がん研究センター研究所脳腫瘍連携研究室にて行う。

本研究を通じて「オーダーメイド医療の実現プログラム」の一環として、治療効果、予後、有害事象を予測するバイオマーカーが同定され、個別化医療の実現に貢献し得ると考えられる。

(倫理面への配慮)

本試験は各施設の倫理審査委員会の承認を受けて開始する。参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。なお、平成27年に施行される「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき行う。

C. 研究結果

全ての分担研究者により、二つの臨床試験が開始された。また市村を中心に、バイオマーカー解析のための研究基盤整備が行われた。

JCOG1016試験は平成26年7月から登録が開始され、平成27年2月までに24例が登録された。JCOG1303試験は9月から登録が開始され、2例が登録された。JCOG脳腫瘍グループ35施設のうち、JCOG1016試験は32施設、JCOG1303は31施設の研究倫理審査委員会がプロトコルが承認されて登録可能となっており、平成26年度中には全施設で登録可能となる見込みである。

放射線治療の有害事象については角が担当し、化学療法の有害事象は米盛が中心となっており検討することとしているが、これまでのところ本試験に伴う、重篤な有害事象等は報告されていない。有害事象報告については、JCOGデータセンターによるモニタリングレポートをもとにグループ内での議論を行い、試験が安全にかつ迅速に行われるよう留意する。

また、JCOGおよびバイオバンクジャパン(BBJ)と協力して、手術後の凍結組織を含むバイオバンクの整備として、現在両者との最終協議を行いながら研究計画書を作成して、平成27年度には検体収集を開始する予定である。

D. 考察

JCOG1016および1303の対象とする国内の年間発生数はそれぞれ1100人・600人程度と推定される希少癌である。試験終了までに各施設年間1.5例の登録を予定している。

いずれの試験でもテモゾロミドが投与され、その副作用としてリンパ球減少によるB型肝炎(HBV)の再活性化の可能性があり、HBV 抗原・抗体のいずれかが陽性のものは登録除外基準とした。グループ内でHBVキャリアーに対する治療経験も増えていることから、グループでの検討の結果、HBV 抗原・抗体陽性例も登録し、HBVキャリアーに対する化学療法ガイドライン等に従って治療を行うようプロトコル改訂を行うこととした。

本研究の対象は、いずれも年間患者数が少ない希少がんであり、かつ有効な薬剤が極めて少ない予後不良の難治性がんである。

こうした希少がんに対しては民間主導の研究開発が進みにくいため公的な研究の枠組みが必要なことが「がん研究10か年戦略」にも記載されている。実際、脳腫瘍を対象とした臨床試験グループは日本ではJCOGのみであり、これまでも有効な治療開発が十分には行われてこなかった。

本研究で実施するJCOG1016、JCOG1303はいずれもランダム化比較第III相試験であり、生存期間における試験治療の優越性が検証されれば、いずれの対象に対しても延命効果の優る新しい標準治療が創出でき、悪性脳腫瘍の診療ガイドラインに掲載されることは確実である。また、試験治療群の優越性が検証されなくとも、国内ではGrade II/III神経膠腫に対して、多施設共同の臨床試験は行われたことがなく、Grade II/III神経膠腫に対する診療上の問題点が明らかとなることが期待される。

いずれの試験も「オーダーメイド医療の実現プログラム」の一環として、バイオバンクジャパンとの連携に基づき、凍結標本・DNA/RNA・血液などのバンキングと解析を予定している。これらのバンキングを通じて、治療効果、予後、有害事象を予測するバイオマーカーが同定され、個別化医療の実現に貢献し得ると考えられる。

E. 結論

国内で患者数が少ない希少癌・難治癌である神経膠腫Grade II・IIIに対して、JCOGによるランダム化試験を開始した。今後も安全性に配慮しながら、臨床試験を行い標準治療の確立を目指す。またJCOG-BBJによるバンク化をめざし、診断・治療のためのバイオマーカー開発を進める。

F. 健康危険情報

有害事象については、JCOGデータセンターにて収集し、グループ内に公開しているが、これまでのところ、重篤な有害事象の報告はない。

G. 研究発表

1. 論文発表 総括報告書参照
2. 学会発表 総括報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし