

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者：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）
3. 研究開発の成果

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、これらの腫瘍に対する標準的治療法の開発を目的とする。2 つのランダム化第 III 相試験は、primary endpoint を全生存期間、secondary endpoint を無増悪生存期間、有害事象発生割合として、以下の臨床試験・研究を行った。

(1) 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」

Grade III 神経膠腫の標準治療は術後放射線治療＋テモゾロミド（RT+TMZ）である。TMZ は ACNU で初期治療を行った Grade III 神経膠腫の再発後の投与でも有効性が報告されており、ACNU 治療後の再発時に TMZ を用いることで生存期間の延長が期待できると考え、標準治療である RT+TMZ と比較する第 III 相試験を行った。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 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。JCOG1016 試験は平成 27 年度に 55 例の登録を行った。これまでの登録数は 83 例で、目標予定数の 36.1% と順調に登録を進めている。問題となる予期しない有害事象は見られなかった。

(2) JCOG1303：「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」。

Grade II 神経膠腫の標準治療は手術後放射線治療である。予後改善のために化学療法併用の効果を期待し、標準治療である RT 単独と RT+TMZ を比較する第 III 相試験を施行した。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。JCOG1303 試験は平成 27 年度に 5 例の登録を行った。これまでの登録数は 10 例であった。問題となる予期しない有害事象は見られなかったが、JCOG1303 試験は 3.8%(10/260)の登録数にとどまった。当初の予想よりも Grade II 星細胞腫の患者数が少なく、また JCOG1303 試験は残存のある症例のみを対象としており、覚醒下手術や術中 MRI を用いた手術手技の向上により適格例が少なかった。登録数を上げるために、他施設の手術症例や、また安全性も考慮したうえで B 型肝炎の既往のある患者も登録可能なプロトコール改訂を行った。

(3) 脳腫瘍組織を患者の同意を得て収集し、バイオバンク化をすすめバイオマーカーの検索

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、JCOG およびバイオバンクジャパンと共同で凍結組織ならびに血液検体のバンキングのプロトコールを作成し、検体の送付手順を確認するために平成 28 年 2 月に 1 回目の検体搬送を行った。バイオバンクジャパンに手術検体を送付するのは JCOG 試験の中でも初めての試みであり、今後各施設からの検体搬送をすすめる予定である。

本試験は各施設の研究倫理審査委員会承認の上、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて施行している。JCOG データセンターによる有害事象のチェック・監査を受けており、問題となる予期しない有害事象はこれまでのところ報告されていない。