

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業
「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」班
国立がん研究センター研究開発費 2020-J-3
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

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化学放射線療法と比較する

ランダム化第Ⅲ相試験実施計画書 ver. 1.11.0

Phase III randomized Study in patients with ANaplastic glioma of radiotherapy with Temozolomide
versus nimustine hydrochloride(ACNU) followed by temozolomide

略称: SANTA study(P-III)

グループ代表者: 成田 善孝

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

研究代表者(研究代表医師): 村垣 善浩

神戸大学医学部附属病院 未来医工学研究開発センター
〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1

研究事務局 : (正)丸山 隆志

東京女子医科大学病院 脳神経外科
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

(副)隈部 俊宏

北里大学病院 脳神経外科
〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1

2011年6月25日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1016)
2014年3月18日 JCOG プロトコール審査委員会承認
2023年1月27日 ver. 1.11.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2023年3月23日 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認

0. 概要

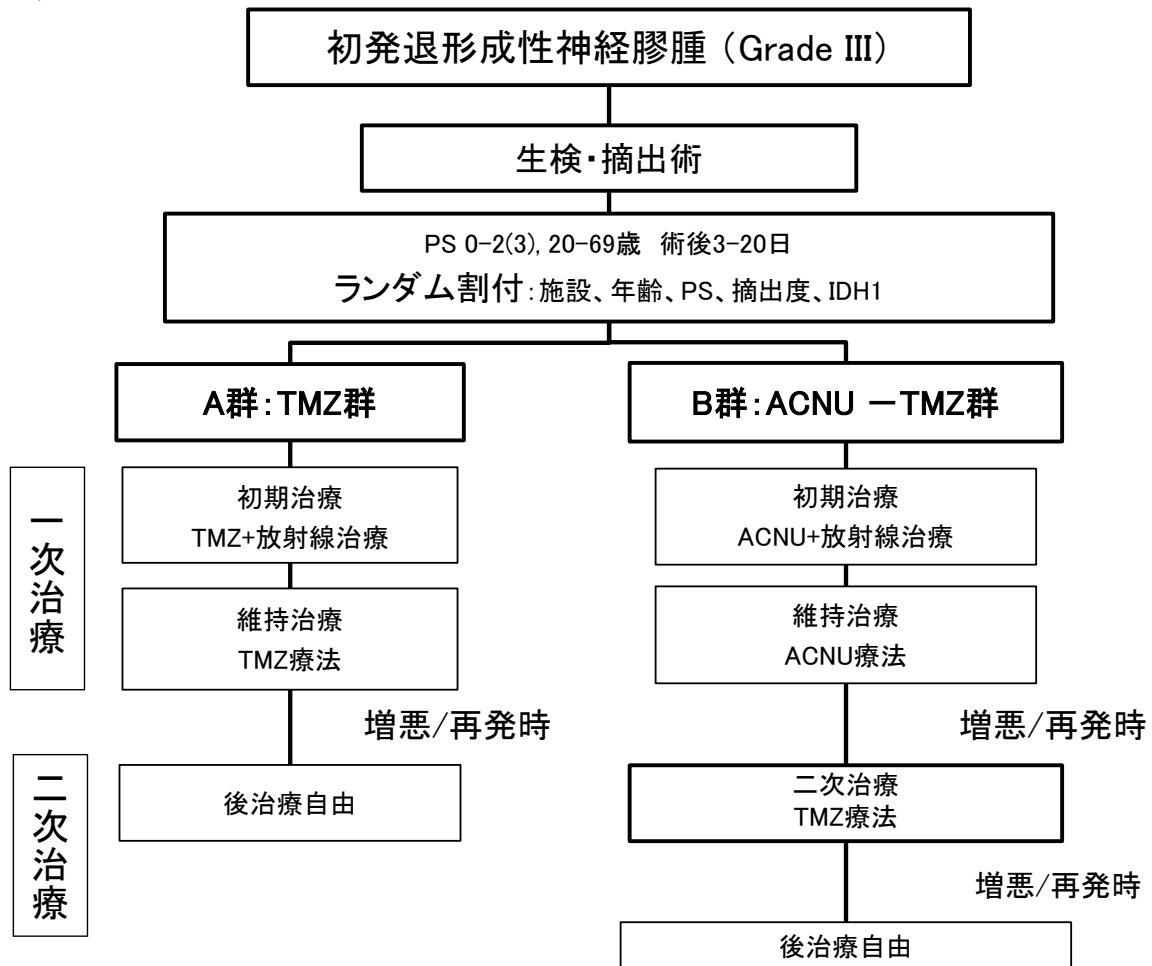
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「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化学放射線療法と比較するランダム化第 III 相試験」

平易な研究名称:「SANTA study (Phase-III)」

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。ただし、追加手術(摘出術または生検)が行われた患者では、以下のいずれかを満たす場合は適格とする。

a) 初回と追加の摘出術・生検ともに退形成性神経膠腫と診断されている

- b) 初回の摘出術・生検で低悪性度神経膠腫と診断されていても、追加の摘出術・生検では退形成性神経膠腫と診断されている
- 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)。ただし、初回の手術(摘出術または生検)から 84 日以内(初回の手術日を day 1 として day 84 まで)に残存病変に対して 2 回目の手術(摘出術または生検)を行った場合は適格とする。
 - 3) 摘出術中にカルムスチン脳内留置用剤の埋め込みあるいは光線力学的療法が行われていない。
 - 4) 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)。
 - 5) 術前 MRI^{※1}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。
※1 追加手術を行った場合は、初回手術前の MRI
 - 6) 術前 MRI^{※2}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。
※2 追加手術を行った場合は、追加手術前の MRI
 - 7) 術前 MRI^{※2}にて、多発病変や播種病変のいずれも認めない。
※2 追加手術を行った場合は、追加手術前の MRI
 - 8) 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 未満であることが見込まれる。
 - 9) 検査の種類と時期によらず測定可能病変の有無を問わない。
 - 10) 術後 3 日以降、20 日以内^{※3}である。
※3 追加手術を行った場合は、追加手術後 3 日以降、20 日以内
 - 11) 登録時の年齢が 20 歳以上、69 歳以下である。
 - 12) 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 は必ず診療録に記載すること)。
 - 13) 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。
 - 14) 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^{※4}、登録までの最新の検査値を用いる)
※4 追加手術を行った場合は、追加手術後 3 日以降
 - ① 好中球数 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (術後 2 日以降^{※5}、登録に用いる採血日までに輸血がされていない)
※5 追加手術を行った場合は、追加手術後 2 日以降
 - 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 $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - 15) 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)。
 - 16) 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、プロトコル改訂手続き不要とする。

<ver. 1.2.での追記事項>

予定登録患者数:280人。

予定登録期間:7年。追跡期間:登録終了後5年。解析期間:1年。総研究期間:13年。

主たる解析:登録終了後2年。

<ver. 1.7.0での追記事項>

予定登録患者数:280人。

予定登録期間:7.5年。追跡期間:登録終了後5年。解析期間:1年。総研究期間:13.5年。

主たる解析:登録終了後2年。

<ver. 1.11.0での追記事項>

予定登録患者数:280人。

予定登録期間:7.5年。追跡期間:登録終了後5年。解析期間:1年。総研究期間:13.5年。

主たる解析:登録終了後5年。

臨床研究の開始日 2014年5月29日

臨床研究の終了予定日 2027年11月29日

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(16.15.)

疾病等(有害事象)報告:JCOG 運営事務局(JCOG 効果・安全性評価委員会事務局)(16.12.)