

## 総括報告書

### JCOG0305:「星細胞腫 Grade3・4 に対する放射線化学療法としての ACNU 単独療法と Procarbazine+ACNU 併用療法とのランダム化第 II/III 相試験」

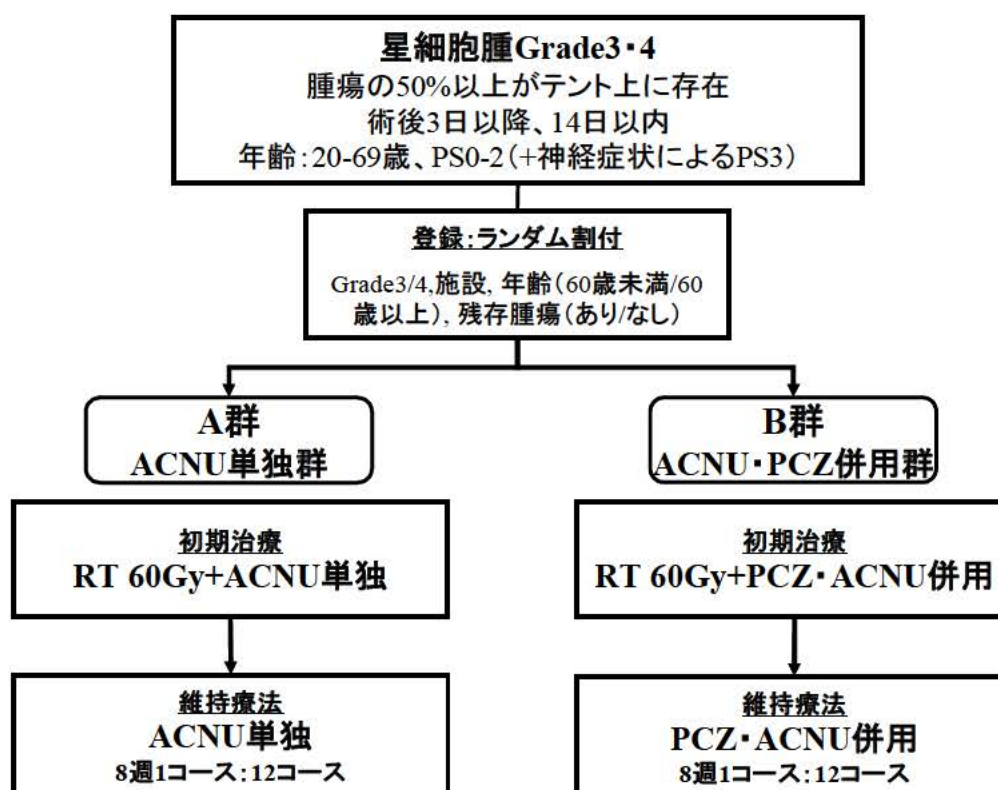
[2015 年 9 月 1 日]

研究代表者・研究事務局: 渋井壮一郎

(国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科・帝京大学医学部附属溝口病院)

グループ代表者: 西川 亮(埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科)

グループ事務局: 成田善孝(国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科)



#### 0. 試験概要

##### 1) 試験の目的

星細胞腫 Grade 3・4 に対する nimustine hydrochloride (ACNU) と procarbazine (PCZ) を併用した放射線化学療法の有効性と安全性を、国内での標準療法(当時)である ACNU 単独での放射線化学療法とのランダム化第 II/III 相試験にて検証する。

##### 2) 対象

腫瘍体積の 50% 以上がテント上に存在する初発退形成性星細胞腫(星細胞腫 Grade 3: anaplastic astrocytoma: AA)、膠芽腫(星細胞腫 Grade 4: glioblastoma: GBM)。

年齢 20 歳以上、69 歳以下。PS0-2 もしくは神経症状のみに起因する PS3。

##### 3) 治療の概要

###### A 群: ACNU 単独群

初期治療: RT(放射線療法) 60 Gy/30 fr + ACNU 80 mg/m<sup>2</sup>(day 1, 36)

維持療法: ACNU 80 mg/m<sup>2</sup> (day 1)、8 週を 1 コースとして 12 コース

## B 群:ACNU・PCZ 併用群

初期治療:RT 60Gy/30 fr + PCZ 80mg/m<sup>2</sup> (day 1-10, 36-45) + ACNU 80mg/m<sup>2</sup> (day 8, 43)

維持療法:PCZ 80mg/m<sup>2</sup>(day 1-10) + ACNU 80mg/m<sup>2</sup>(day 8)、8 週を 1 コースとして 12 コース

### 4) エンドポイント

- primary endpoint: 第 II 相部分:6 か月生存割合、第 III 相部分:全生存期間
- secondary endpoints: 第 III 相部分:無増悪生存期間、奏効割合  
第 II・III 相部分共通:完全奏効割合、有害事象

### 5) 予定登録数・登録期間・追跡期間

- 第 II 相部分  
予定登録数: B 群にて 56 人(A・B 群併せて約 112 人)  
登録期間:2 年間  
追跡期間:B 群にて 56 人登録後の次のモニタリングまで
- 第 III 相部分  
予定登録数:310 人、登録期間:5 年(第 II 相部分も含む)  
追跡期間:登録終了後 2 年。総研究期間:7 年

## 1. 背景

原発性脳腫瘍のうちその半分が悪性脳腫瘍であり、さらにその半数をしめる悪性星細胞腫(AA: anaplastic astrocytoma: 退形成性星細胞腫および GBM(glioblastoma: 膠芽腫)は極めて予後不良ながん種であり、脳腫瘍全国集計調査報告 1997-2000 によると、5 年生存割合はそれぞれ 23%・6%であった(1)。特に GBM はあらゆるがん種の中でも最も予後の悪い腫瘍である。

本試験開始時の標準治療は、可及的に腫瘍を摘出した後の ACNU(ニドラン®)併用局所放射線治療 60Gy と ACNU の維持療法であった。ACNU は 1980 年に認可されたニトロソウレア系のアルキル化剤であり、神経膠腫に対して標準治療薬として長く使用されてきた。ACNU は DNA を構成する guanine をアルキル化し、DNA の 2 本鎖間に架橋を形成することにより、その複製・修復を阻止し、細胞障害を来す。

O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) は損傷を受けた DNA の修復に関与する酵素であり、神経膠腫に高発現している。神経膠腫における耐性のメカニズムは、MGMT が ACNU により guanine と結合したメチル基を除去し、それ自体が失活してしまう事によって、ACNU による治療を妨げると考えられる。経口抗癌剤の PCZ(プロカルバジン塩酸塩カプセル®)はアルキル化剤の一種で、DNA をメチル化することで単剤でも AA・GBM に対して治療効果がある化学療法剤であるが、PCZ はその作用機序から O<sup>6</sup>-methylguanine を形成するため、PCZ を連日投与することにより ACNU に対する耐性の原因となる MGMT が徐々に低下することが報告されており(2)、PCZ を前投与することにより ACNU の効果が増すことが期待された。実際、熊本大学の河内らは膠芽腫に対して ACNU+PCZ 療法の有効性・安全性を報告しており(3)、これをもとに、AA・GBM に対する ACNU+PCZ による試験治療の有効性を検討することとした。

## 2. 試験経過

2002 年末の JCOG 脳腫瘍グループ発足後、2003 年 3 月に JCOG0305 のプロトコールコンセプトを提出し、4 月の臨床試験審査委員会審査を経て、最終的にプロトコールが承認されたのは 2004 年 3 月であった。各施設の倫理審査委員会承認後、2004 年 3 月より登録が開始され、111 例で第 II 相部分の登録が終了したのは 2006 年 9 月であった。

本試験は、AA・GBM に対して ACNU+PCZ 併用療法の有効性を検討するために、まず第 II 相試験で ACNU+PCZ 併用群の 6 か月生存割合が 80%を上回ることを確認した後に、第 III 相に進む予定であった。しかし、2005 年に EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)・NCIC(National Cancer Institute of Canada)による RT vs RT+TMZ(テモゾロミド:temozolomide)試験の結果が公表されて

(4)、2006年9月より本邦でもTMZが使用できるようになり、国際的にRT+TMZが標準治療となった。また後述するようにACNUに比べてTMZの有害事象が軽く、頻度が低いことから、国内でも膠芽腫に対してはRT+TMZが標準治療と考えられるようになった。そのため、JCOG0305は第II相の段階で中止となった。その後2年間の追跡調査を行い、2008年9月に試験が終了した。

プロトコール改訂と改正をそれぞれ1回行った。その主な内容は以下のとおりである。

**プロトコール改訂(2005/3/17承認):**

試験当初、PCZはAA・GBMを含む神経膠腫に対して保険適用とならなかったため、PCZを研究費で購入して各施設に配布したが、神経膠腫に対して保険診療ができるようになったため、PCZの投与を保険診療として行うこととなった。

**プロトコール改正(2007/2/26承認):**

上述の理由により、本試験を第II相部分で終了することとし、第II相部分の予定登録数(両群計112人、B群として56人)で登録を終了し、追跡期間:登録終了後6か月、追加追跡期間:登録終了後2年、で最終解析を行った。

### 3. 登録状況

試験は16施設で開始し、途中4施設を追加した。111人を登録するために、20施設で29か月を要したが、1か月あたりの登録数は平均3.8人であった。当初の見込みは各施設年間4~8人と見込んでおり、予想よりわずかに遅いペースであったと考える。20施設中、11施設で6~12人の登録を行い、1施設は登録がなかった。誤登録や重複登録など、登録上の問題点はなかった。

#### 4. 背景因子

A群:55人、B群:56人の計111人が登録された。男女比は65:46で、A・B群の年齢中央値(範囲)は56歳(24-69)・54歳(24-69)であった。

脳腫瘍全国集計調査報告1997-2000では、神経膠腫におけるAA・GBMの割合は、それぞれ18%・32%と報告されており、本試験でのAA・GBMの登録比を2:3と予想した。実際に登録された組織診断の比はAA:30人、GBM:81人と1:2.7(2:5.4)であり、予想よりGBMが多かった。

全摘出が行われ、術後MRIで残存腫瘍のない患者数はA・B群で、18人(32.7%)・21人(37.5%)であった。生検術はそれぞれ7人(12.7%)・9人(16.1%)であった。

PS 0-1の患者数はA・B群で、45人(81.8%)・41人(73.2%)であった。

全登録例について中央病理診断が行われた。登録時に施設組織診断がGBMだった81人のうち、69人(85.2%)がGBM、2人(2.5%)がAAと診断された。また登録時に施設組織診断がAAだった30人のうち、10人(33.3%)がAAと診断され、8人(26.7%)がGBMと診断された。中央病理診断の結果、A群には37人のGBM、6人のAAが含まれ、B群は40人のGBM、6人のAAが含まれたことになる。

[表 1.登録時の患者背景]

登録時の患者背景	Arm A (n=55)		Arm B (n=56)	
	(RT+ACNU)		(RT+PCZ+ACNU)	
年齢 中央値(範囲)	56 (24-69)		54 (24-69)	
性別 男性	32	(58.2%)	33	(58.9%)
女性	23	(41.8%)	23	(41.1%)
PS 0,1	45	(81.8%)	41	(73.2%)
2,3	10	(18.2%)	15	(26.8%)
施設組織診断				
Grade 3 (AA)	15	(27.3%)	15	(26.8%)
Grade 4 (GBM)	40	(72.7%)	41	(73.2%)
手術 全摘出	18	(32.7%)	21	(37.5%)
部分摘出	30	(54.5%)	26	(46.4%)
生検術	7	(12.7%)	9	(16.1%)

#### 5. 治療経過

プロトコール治療を完了した患者数はA・B群でそれぞれ5・2人であった。原病の増悪はそれぞれ31・32人であった。

放射線治療完遂割合はA・B群でそれぞれ98.2%・100%で、初期治療中の化学療法完遂割合はそれぞれ96.4%・85.7%であった。A群の1人は、治療開始前に肺塞栓で死亡したため、プロトコール治療が行われなかった。

維持化学療法を施行できなかった患者は全体の約1/3で、A・B群でそれぞれ32.7%・35.7%であった。12サイクルの化学療法を完遂できたのはA・B群でそれぞれ5人(9.1%)・2人(3.6%)であった。

A・B群のうち、治療完了と原病の増悪による中止を除く治療中止例はそれぞれ19人(34.5%)・22人(39.3%)であった。そのうち、有害事象による中止・有害事象と関連のある患者の治療拒否は、A群で6人(10.9%)・3人(5.5%)で合わせて9人(16.4%)、B群で13人(23.2%)・8人(14.3%)で合わせて21人(37.5%)とB群が多かった。

再発後にTMZにより治療を受けた患者はA・B群で、28人(50.9%)・29人(51.8%)であった。

[表 2 治療内容]

治療内容	Arm A (n=55)		Arm B (n=56)	
	(RT+ACNU)		(RT+PCZ+ACNU)	
RT (完遂)	54	(98.2%)	56	(100%)
初期化学療法				
1 サイクル	1	(1.8%)	8	(14.3%)
2 サイクル	53	(96.4%)	48	(85.7%)
維持化学療法				
なし	18	(32.7%)	20	(35.7%)
1-3 サイクル	14	(25.5%)	23	(41.1%)
4-6 サイクル	9	(16.4%)	7	(12.5%)
7-11 サイクル	9	(16.4%)	4	(7.1%)
12 サイクル	5	(9.1%)	2	(3.6%)

## 6. プロトコール遵守

プロトコール逸脱についてデータセンターと研究事務局で検討を行った。初期治療を施行しなかった1人を除く110人中逸脱がないと判断されたのは26人(23.6%)であった。本試験におけるプロトコール逸脱は次のとおりである。初期治療中においては、検査規定不遵守44人(40.0%)、投与量不遵守2人(1.8%)、投与時期不遵守3人(2.7%)、変更規準不遵守26人(23.6%)、安全性評価不遵守4人(3.6%)、放射線開始規定不遵守1人0.9%であった。維持療法を施行した73人のうち、維持療法中においては、検査不遵守25人(34.2%)、変更規準不遵守23人(31.5%)、投与時期不遵守31人(42.5%)、安全性評価不遵守2人(2.7%)であった。腫瘍評価規定不遵守は20人18.0%であった。また、プロトコール治療開始規定不遵守3人(4.1%)、プロトコール中止規準不遵守14人(19.2%)、プロトコール治療逸脱継続9人(12.3%)、後治療規定不遵守4人(5.5%)であった。

検査に関する逸脱はビリルビン等の生化学検査の未施行などが多く認められた。MRIの撮影時期が休日等により規定以外のものも多く認められた。またTMZの承認前には、有用な後治療がないため、プロトコール治療規準に該当しても、逸脱継続する例も認められた。減量規準や治療中止規準に関連したものも認められたが、安全性や有効性に直接影響する例や、重大な違反と考えられるものはなかった。

## 7. 安全性

治療関連死はA群で1件(1.9%)・B群で2件(3.6%)であった。A群の1件は食思不振の為、他院に入院していたが、初期治療最終投与後17日目頃より敗血症、ARDSを併発し、初期治療最終投与後25日目死亡した。B群の1件は、脳幹梗塞と肺炎が原因で、もう1件は初期治療終了後にニューモシスチス肺炎を合併し死亡した。いずれも効果・安全性評価委員会により治療関連死と判定された。

Grade 3/4の白血球減少・好中球減少は初期治療・維持療法において、A群で40%以上、B群で50%以上認められた。維持療法においては、A・B群で40.5%・50%にGrade 3/4の血小板減少、10.8%・8.3%にGrade 3/4の貧血を認めた。

ニューモシスチス肺炎がB群2人に認められた。

非血液毒性は表3に示すように、治療前に予想された程度の有害事象であった。

放射線壊死はA・B群でそれぞれ2人(3.7%)・1人(1.8%)に認められた。放射線治療完遂後3か月以内のpseudo-progressionは見られなかった。

予期せぬ重篤な有害事象は認められなかった。

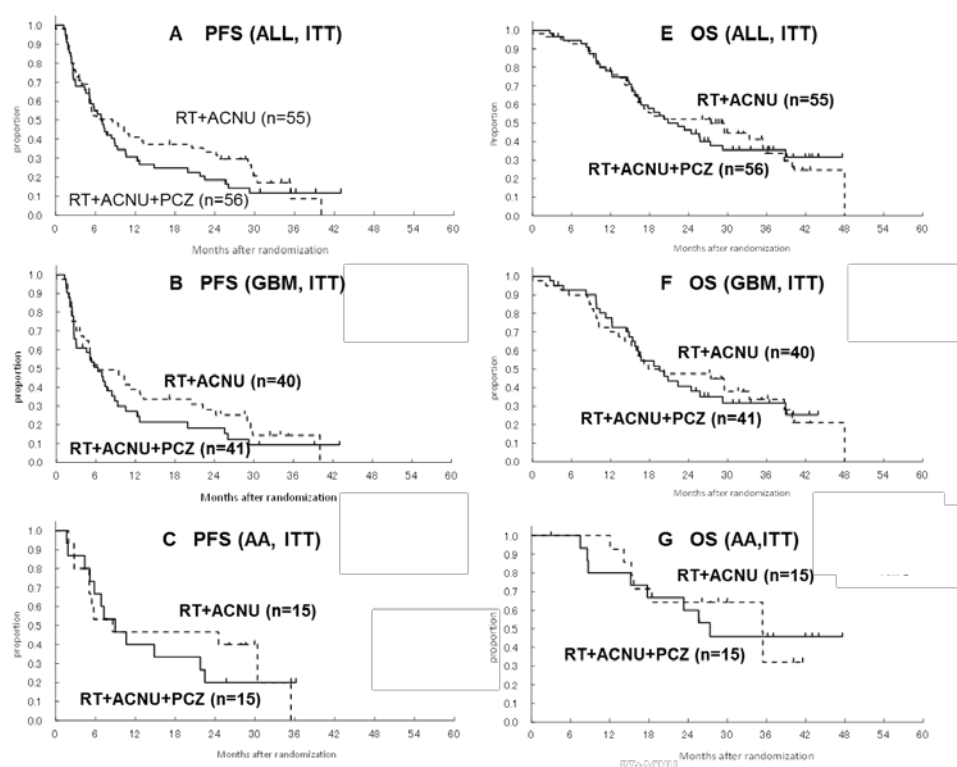
[表 3 Grade 3/4 有害事象の割合]

Grade 3/4 有害事象	初期治療 (n=110) (%)		維持療法 (n=73) (%)	
	Arm A n=54	Arm B n=56	Arm A n=37	Arm B n=36
<b>血液毒性</b>				
白血球減少	38.9	73.2	40.5	69.4
好中球減少	38.9	76.8	44.4	56.3
血小板減少	5.6	50.0	40.5	50.0
貧血	0	8.9	10.8	8.3
<b>神経障害</b>				
けいれん発作	9.3	7.1	5.4	8.8
言語障害	11.1	10.7	5.4	2.9
麻痺	11.1	12.5	2.7	0
錐体外路症状	0	0	5.4	2.7
<b>肺臓炎</b>	0	3.6	2.7	0
<b>消化管症状</b>				
悪心・嘔気	0	10.7	0	0
食欲不振	1.9	16.1	0	2.9
<b>肝機能</b>				
AST	3.7	12.5	2.9	2.9
ALT	3.7	16.1	2.9	8.8
直接ビリルビン	1.9	5.4	0	0
<b>腎機能: (クレアチニン)</b>	0	0	0	0
<b>代謝</b>				
低ナトリウム	1.9	8.9	5.9	2.9
低カリウム	1.9	7.1	2.9	2.9
<b>発熱</b>	0	3.6	0	0
<b>皮膚: 紅斑</b>	3.7	5.4	0	2.9

## 8. 有効性

第 II 相部分終了後の最終解析結果を示す(5)。ACNU 群(n=55)・ACNU+PCZ 群(n=56)の無増悪生存期間中央値 (median progression-free survival: median PFS) は、8.6・6.9 か月 ( $p=0.36$ ) (図 A)、生存期間中央値 (median overall survival: median OS) は、27.4・22.4 か月 ( $p=0.75$ ) (図 E) であった。測定可能病変を有する適格例(n=66)に対する奏効割合はそれぞれ 21.2%・6.1%であった。

組織診断別の結果については、登録時施設組織診断の GBM における、ACNU 群(n=40)・ACNU+PCZ 群(n=41)の median PFS は 6.2・6.3 か月 ( $p=0.35$ ) で(図 B)、median OS は 19.0・19.5 か月 ( $p=0.90$ ) (図 F)、2年 OS は 47.5%・40.8%であった。また、登録時施設組織診断の AA における、ACNU 群(n=15)・ACNU+PCZ 群(n=15)の median PFS は 8.6・9.0 か月 ( $p=0.83$ ) で(図 C)、median OS は 35.4・27.4 か月 ( $p=0.88$ ) (図 G) であった。OS/PFS とも AA・GBM 群において有意な差は認められず、全体としてむしろ ACNU+PCZ 群で不良な傾向にあった。ただし、中央病理診断による GBM における、ACNU 群(n=37)・ACNU+PCZ 群(n=40)の median PFS は 5.1・5.7 か月 ( $p=0.49$ ) で、median OS は 16.6・18.7 か月 ( $p=0.92$ ) と ACNU+PCZ 群で良好な傾向にあった。



[図 A~H 各群の生存解析結果]

## 9. 考察

### <有効性>

第 II 相部分の主たる解析の目的は、「B 群: ACNU+PCZ 併用群が、第 III 相試験を行う上で十分な有効性と安全性を有するかどうか」を判断することである。第 II 相部分の主たる解析は、「ACNU+PCZ 併用群」で 56 人が登録された日より 6 か月以降に行われる最初のモニタリング時点で、閾値 6 か月生存割合を 80%、期待 6 か月生存割合を 90%、 $\alpha$  エラー片側 10%、 $\beta$  エラー 20%と設定した。第 III 相試験は、「ACNU 単独群」に対する ACNU+PCZ 併用群の優越性試験として行うこととしていた。しかし、EORTC/NCIC 試験の結果(4)、国際的に GBM に対する標準治療が RT+TMZ になったこと、また次の<安全性>で示すように、ACNU に比べて TMZ の毒性が軽いことから、プロトコール改正により第 II 相部分で登録を終了し、第 II 相部分の目的である「B 群: ACNU+PCZ 併用群が、第 III 相試験を行う上で十分な有効性と安全性を有するかどうかを

判断する」必要がないため、第 II 相部分の主たる解析は行わないこととなった。ただし、ACNU+PCZ 併用群の 6 か月生存割合は 94.6%、1 年生存割合は 78.2%で、当初の第 III 相試験に進む規準は満たしていた。

AA・GBM とも、年齢・摘出率・PS 等のサブグループ解析を行ったが、OS/PFS とも ACNU+PCZ 併用群が良好とは言えず、PCZ 投与により MGMT 活性が枯渇し、ACNU の効果が高まるという仮説を証明することができなかった。

[表 4 膠芽腫に対する臨床試験結果]

		化学療法コース	n	PFS (m)	OS (m)	文献
JCOG0305	RT+ACNU	ACNU x 12	40	6.2	19.0	5
	RT+PCZ+ACNU	PCZ/ACNU x 12	41	6.3	19.5	
EORTC/NCIC	RT	-	286	5.0	12.1	4
	RT+TMZ	TMZ x 6	287	6.9	14.6	
AVAglio	RT+TMZ	TMZ x 6	463	7.3	16.1	6
	RT+TMZ+BV	TMZ x 6	458	10.3	15.7	
RTOG0825	RT+TMZ	TMZ x 12	317	6.2	16.7	7
	RT+TMZ+BV	TMZ x 12	320	10.6	16.8	
JCOG0911	RT+TMZ	TMZ x 24	62	10.1	20.3	11
	RT+TMZ+IFN $\beta$	TMZ x 24	59	8.5	24.0	

表 4 に膠芽腫に対する臨床試験結果を示す。JCOG0305 の結果と、EORTC/NCIC で行われた試験(4)、その後に行われた、RT+TMZ +placebo vs. RT+TMZ+Bevacizumab を比較した AVAglio 試験(6)、RTOG0825 試験(7)と比較すると、median OS で約 5 か月長かった。その理由として、再発後に TMZ により治療を受けた患者は A・B 群で、50.9%・51.8%であり、TMZ の効果が影響した可能性がある。脳腫瘍全国集計調査報告 2001-2004 では、2001 年から 2004 年末までに治療を開始した患者が登録されており、そのうち 20 歳以上 69 歳以下・KPS 70-100・テント上膠芽腫の患者数は 510 人であった。Median OS は 18.0 か月で、2 年 OS は 35.3%であった(8, 9)。510 人中、JCOG0305 参加施設からの登録は 172 人(33.7%)だった。JCOG0305 の、施設診断が膠芽腫の患者の治療成績は A・B 群合わせて median OS が約 19 か月、2 年 OS は 40-45%であった。脳腫瘍全国集計調査報告 2001-2004 の患者はほとんどが TMZ が投与される前の患者であった。

日本の臨床試験での予後が、海外より良好である理由について、今後 JCOG 脳腫瘍グループ内で調査する予定である。

## <安全性>

初期治療における ACNU 単独群の Grade 3/4 の白血球減少・好中球減少・血小板減少・貧血は 38.9%・38.9%・5.6%・0%であったが、ACNU+PCZ 併用群では、それぞれ 73.2%・76.8%・50.0%・8.9%であった。また維持療法における ACNU 単独群の Grade 3/4 の白血球減少・好中球減少・血小板減少・貧血は 40.5%・44.4%・40.5%・10.8%であったが、ACNU+PCZ 併用群では、それぞれ 69.4%・56.3%・50.0%・8.3%であった。RT+TMZ における白血球減少・好中球減少・血小板減少は 5%・4%・11%と報告されており(4)、ACNU 単独療法では白血球減少・好中球減少が高頻度におきることが明らかとなった。

本試験においては、ニューモシスチス肺炎の発生をうけて、バクタ®の予防投与を行うことを推奨するなどの措置が行われた。

放射線壊死の頻度は 5%程度と予想されていたが、本試験では 2.7%であり許容範囲内であった。



## <中央病理診断>

本試験においては施設診断と中央病理診断の一致割合は、GBMで85.2%であったが、EORTC/NCIC試験におけるGBMの施設診断と中央病理診断の一致割合は93%であり、本試験における施設診断と中央病理診断の一致割合はやや低かった。しかし、本試験のAAにおける一致割合は、わずかに33.3%であったが、193人のAAを対象としたEORTC 26882試験についても、その一致割合は35%と報告されており(10)、ほぼ同等と考えられた。したがってAAの診断が病理医によって異なることが明らかとなり、今後の脳腫瘍を対象とした試験についても中央病理診断が必要と考えられた。

## 10. 結論と今後の方針

AA・GBMに対して、PCZ投与によりMGMT活性が枯渇し、ACNUの効果が高まるという仮説を証明することができなかった。

TMZの有効性が海外の臨床試験の結果、広く浸透し、またACNUに比べてTMZの毒性が軽いことから、AA・GBMの標準治療はRT+TMZとする結論に至った。

## 11. その他の考察

本試験が始まるまでは、国内において1990年以降には、膠芽腫に対するRT+ACNU後に、ACNU維持療法の有効性を比較した試験(11)以外には、脳腫瘍に対する多施設共同比較試験は行われていなかった。また神経膠腫に対する有望な薬物療法も長い間見いだせず、1991年から2004年までは膠芽腫に対する治験も行われなかった。再発悪性神経膠腫に対するTMZ療法の治験が2004年に行われ、その後様々な治験が国内でも行われるようになったが、その後の臨床試験や治験において、JCOG脳腫瘍グループの参加施設が核となっている。

本試験をもとに、JCOG脳腫瘍グループでは、膠芽腫に対するJCOG0911(TMZ vs. TMZ+IFN $\beta$ )(12)など神経膠腫を対象とする様々な試験が行われた。

本試験は、脳腫瘍における標準治療とは何か、有効性・安全性を考えて臨床試験をいかに行うべきかについて様々な学ぶことができた極めて有用な試験であった。

## 12. JCOG0305に参加していただいた患者さんとご家族の皆様へ

JCOG0305は、WHO Grade 3退形成性星細胞腫およびWHO Grade 4膠芽腫に対して、PCZ(プロカルバジン塩酸塩カプセル®)を投与することで、試験当時に国内で最も広く投与されていたACNU(ニドラン®)の効果が高まることを期待して行われた試験でしたが、残念ながらACNU単独治療群と、ACNU+PCZ併用治療群にランダムに割り付けられた患者さんの間の有効性には差が認められませんでした。

また、ACNU+PCZ併用治療群の方が白血球減少や好中球減少といった副作用が強い傾向がありましたが、それによる肺炎や治療の影響による死亡の割合には差がありませんでした。また両群の有効性・安全性のデータは、この試験が行われる少し前の国内の患者さんのデータを集めた脳腫瘍全国集計調査報告2001-2004の膠芽腫の患者さんのデータよりも良好でした。

この試験が基礎となって、国内では膠芽腫に対して新薬を開発するための様々な治験が行われ、テモゾロミドやアバスチンなどの新しい治療薬が使えるようになりました。試験に参加していただいたことに心より感謝申し上げます。今後も神経膠腫の患者さんの治療がよりよくなるようJCOG脳腫瘍グループとして努力してまいります。

### 13. 謝辞

本試験に参加していただいた全ての患者さんとそのご家族に心から感謝申し上げます。JCOG データセンターのスタッフ、JCOG の他のグループの研究者諸氏、各施設の CRC をはじめとする多くの人たちのおかげで、JCOG 脳腫瘍グループの最初の試験が実施できたことを感謝いたします。

### 14. 文献

1. Committee\_of\_Brain\_Tumor\_Registry\_of\_Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984–2000). *Neurologia medico-chirurgica*. 2009;49 Suppl:PS1–96. Epub 2009/01/01.
2. Valavanis C, Souliotis VL, Kyrtopoulos SA. Differential effects of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O6-methylguanine and the depletion and recovery of O6-alkylguanine–DNA alkyltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis*. 1994;15(8):1681–8. Epub 1994/08/01.
3. 河内正人. 成人大脳半球膠芽腫に対する Procarbazine, ACNU, Vincristine, Interferon-beta (PAV-IFN) vs. PAV: 第 III 相試験. 第 61 回日本脳神経外科学会総会発表要旨. 2002.
4. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987–96.
5. Shibui S, Narita Y, Mizusawa J, et al. Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2013;71(2):511–21. Epub 2012/12/12.
6. Chinot OL, de La Motte Rouge T, Moore N, et al. AVAglio: Phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Adv Ther*. 2011;28(4):334–40. Epub 2011/03/25.
7. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):699–708. Epub 2014/02/21.
8. Narita Y, Shibui S. Trends and Outcomes in the Treatment of Gliomas Based on Data during 2001–2004 from the Brain Tumor Registry of Japan. *Neurologia medico-chirurgica*. 2015;55 Suppl 1:286–95. Epub 2015/08/04.
9. Committee\_of\_Brain\_Tumor\_Registry\_of\_Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001–2004). *Neurologia medico-chirurgica*. 2014;supplement (1).
10. Hildebrand J, Gorlia T, Kros JM, et al. Adjuvant dibromodulcitol and BCNU chemotherapy in anaplastic astrocytoma: results of a randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III study (EORTC study 26882). *Eur J Cancer*. 2008;44(9):1210–6. Epub 2008/02/06.
11. 野村和弘. 神経膠腫の標準的治療の確立に関する研究. 平成 14 年度 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集. 2002:650–3.
12. Wakabayashi T, Natsume A, Mizusawa J, et al. JCOG0911: phase II trial of interferon and temozolomide versus temozolomide alone followed by radiotherapy for newly-diagnosed glioblastoma (Japan Clinical Oncology Group: INTEGRA study). 19th Annual Scientific Meeting of Society of Neuro-Oncology. 2014;Meeting abstract.