

どの実施と結果の解釈に関しては、すべてJCOG研究者が判断を行い、当該企業から何ら干渉、指示を受けない。

- 2) 本試験の結果については、論文発表もしくは学会発表をもって当該企業への報告とし、「プロカルバジン 50mg 錠」の安全性情報に重大な影響を及ぼすと判断される場合を除いて、論文もしくは学会発表以前に研究結果に関する内容を当該企業に報告しない。

#### 15.4. 附随研究

手術もしくは生検で得られた腫瘍の凍結標本 全血を用いて附随研究を行う。

対象 : 全登録例

調査項目 :

##### 腫瘍内でのMGMTの発現

検体 : 腫瘍凍結標本、検査法 : Western Blot 法

##### 染色体 (p.19q.10q)の欠損の有無

検体 : 腫瘍凍結標本及び全血 (腫瘍組織に対するコントロールとして)

##### 予後因子 (53 遺伝子欠損、Epidermal growth factor receptor:EGFR、MIB1)の検索

検体 : 腫瘍凍結標本、検査法 : 免疫染色 (EGFRに関してはWestern Blot 法も併せて行う)

検体の収集 :

腫瘍組織 : 各施設において腫瘍組織の新鮮標本を-20 度で凍結保存しておく。凍結標本の収集は登録終了後に行う。

全血 : 各施設においてEDTA入りのスピッツ管に採取した2mlの全血を-20 度で凍結保存しておく。凍結した全血の収集も凍結標本と同様に登録終了後に行う。

凍結標本 全血の解析方法に関する具体的な手順に関しては別途プロトコールを作成する。

なお、本研究では上記の調査項目の検査を行った後には全凍結標本 全血を破棄するため、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理的指針の適応範囲外であり、この指針には準拠していない。

## 16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコル改正 (Amendment)ではなく、改訂 (Revision)とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG 委員会事務局、JCOG データセンターに変更内容を文書で速やかに通知する。

### 16.1. JCOG (Japan Clinical Oncology Group :日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOGは厚生労働省がん研究助成金指定研究14指-1、-2、-3、-4の4つの研究班(下記)を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究はJCOGの研究組織を用い、JCOG運営委員会の定める諸規定に従って行われる。(<http://www.jcog.jp/>)

- ・ 指定研究14指-1 主任研究者 堀田知光 (東海大学医学部)  
高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究14指-2 主任研究者 西條長宏 (国立がんセンター中央病院)  
呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究14指-3 主任研究者 吉田茂昭 (国立がんセンター東病院)  
消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究14指-4 主任研究者 福田治彦 (国立がんセンター研究所)  
多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

### 16.2. 指定研究以外の研究班

- ・ 厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(平成14年)  
悪性脳腫瘍の標準的治療の確立に関する研究」
- ・ 厚生労働省 厚生労働科学研究費 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(平成14年度)  
臨床研究データマネジメント事業 日本公定書協会 築地分室)

### 16.3. JCOG 代表者

西條長宏 国立がんセンター中央病院

### 16.4. 研究グループとグループ代表者

JCOG 脳腫瘍研究グループ

グループ代表者 野村 和弘

国立がんセンター中央病院 院長

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

Tel: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: [knomura@ncc.go.jp](mailto:knomura@ncc.go.jp)

グループ事務局 渋井 壮一郎

国立がんセンター中央病院 脳神経外科医長

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

Tel: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: [sshibui@ncc.go.jp](mailto:sshibui@ncc.go.jp)

### 16.5. 研究代表者/研究事務局

渋井 壮一郎

国立がんセンター中央病院 脳神経外科医長

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

Tel: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: [sshibui@ncc.go.jp](mailto:sshibui@ncc.go.jp)

## 16.8. 参加施設

施設名 医療機関)	科名	研究責任者	コーディネーター	放射線治療担当	年間登録数 見込み
北海道大学	脳神経外科	澤村 豊	澤村 豊	白土 博樹 土屋 和彦	4
山形大学	脳神経外科	嘉山 孝正	園田 順彦	新野 恵司	4
東北大学	脳神経外科	富永 悌二	隈部 俊宏	高井 良尋	4
国立がんセンター中央病院	脳神経外科	野村 和弘	渋井 壮一郎	角 美奈子	8
新潟大学	脳神経外科	高橋 英明	高橋 英明	笹井 啓資 土田 恵美子	4
埼玉医科大学	脳神経外科	西川 亮	三島 一彦	鈴木 健之	4
埼玉医科大学総合医療センター	脳神経外科	浅井 昭雄	浅井 昭雄	高橋 健夫	4
東京大学	脳神経外科	藤堂 具紀	田中 実	中川 恵一	4
慶應義塾大学	脳神経外科	矢崎 貴仁	矢崎 貴仁	国枝 悦夫	4
東京女子医科大学	脳神経外科	堀 智勝	村垣 善浩	前林 勝也	4
杏林大学	脳神経外科	永根 基雄	永根 基雄	高山 誠	4
帝京大学	脳神経外科	藤巻 高光	藤巻 高光	尾形 均	4
聖マリアンナ医科大学	脳神経外科	田中 克之	田中 克之	五味 弘道	4
熊本大学	脳神経外科	倉津 純一	河内 正人	村上 龍次	4
札幌医科大学	脳神経外科	宝金 清博	八巻 稔明	晴山 雅人	4
中村記念病院	脳神経外科	中村 博彦	伊東 民雄	晴山 雅人	4

合計 68例/年

## 16.9. JCOG 臨床試験審査委員会

本研究実施計画書は参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG 臨床試験審査委員会の審査承認を得たものである。構成は 2003 年 11 月現在)

委員長	飛内賢正	国立がんセンター中央病院
副委員長	大津 敦	国立がんセンター東病院
委員	西條長宏	国立がんセンター中央病院
委員	下山正徳	国立名古屋病院/国立がんセンター中央病院
委員	福田治彦	国立がんセンター情報研究部
委員	新美三由紀	国立がんセンター情報研究部/日本公定書協会
委員	藤原康弘	国立がんセンター中央病院
委員	島田安博	国立がんセンター中央病院
委員	渡辺 亨	国際医療福祉大学
委員	久保田馨	国立がんセンター東病院
委員	國頭英夫	国立がんセンター中央病院
委員	朴 成和	静岡県立静岡がんセンター
委員	佐野 武	国立がんセンター中央病院
委員	池田 恢	国立がんセンター中央病院
委員	早川和重	北里大学医学部
委員	手島昭樹	大阪大学医学系研究科
委員	田村友秀	国立がんセンター中央病院
委員	加藤治文	東京医科大学
委員	笹子 充	国立がんセンター中央病院
委員	安藤暢敏	東京歯科大学 市川総合病院
委員	堀田知光	東海大学医学部
委員	高嶋成光	国立病院四国がんセンター
委員	吉川裕之	筑波大学臨床医学系
委員	森谷亘皓	国立がんセンター中央病院
委員	蔦巢賢一	静岡県立静岡がんセンター
委員	岩本幸英	九州大学医学部
委員	平岡真寛	京都大学医学部
委員	※野村和弘	国立がんセンター中央病院
委員会事務局長	室 圭	国立がんセンター中央病院

ただし、※印の委員は脳腫瘍研究グループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

連絡先 JCOG 委員会事務局 臨床試験審査委員会事務局長 室 圭

国立がんセンター中央病院 薬物療法部 薬物療法室内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL 03-3542-2511 (内線 2404)

FAX 03-3542-7006

E-mail jcogoffice@ml.jcog.jp

## 16.10. JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。構成は 2003 年 11 月現在)

委員長	島田安博	国立がんセンター中央病院
副委員長	久保田馨	国立がんセンター東病院
委員	西條長宏	国立がんセンター中央病院
委員	大橋靖雄	東京大学大学院医学系研究科生物統計学
委員	國頭英夫	国立がんセンター中央病院
委員	高上洋一	国立がんセンター中央病院
委員	松村保広	国立がんセンター中央病院

委員	佐野 武	国立がんセンター中央病院
委員	早川和重	北里大学医学部
委員	手島昭樹	大阪大学医学系研究科
委員	田村友秀	国立がんセンター中央病院
委員	加藤治文	東京医科大学
委員	大津 敦	国立がんセンター東病院
委員	笹子 充	国立がんセンター中央病院
委員	安藤暢敏	東京歯科大学 市川総合病院
委員	堀田知光	東海大学医学部
委員	高嶋成光	国立病院四国がんセンター
委員	吉川裕之	筑波大学臨床医学系
委員	森谷宜皓	国立がんセンター中央病院
委員	蔦巣賢一	静岡県立静岡がんセンター
委員	岩本幸英	九州大学医学部
委員	平岡真寛	京都大学医学部
委員	石倉 聡	国立がんセンター東病院
委員	※野村和弘	国立がんセンター中央病院
委員会事務局長	安藤正志	国立がんセンター中央病院
委員会事務局	野沢浩江	国立がんセンター情報研究部/日本公定書協会

ただし ※印の委員は脳腫瘍研究グループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

JCOG 委員会事務局 効果 安全性評価委員会事務局長 安藤正志

国立がんセンター中央病院 薬物療法部 薬物療法室内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL :03-3542-2511 内線 2404)

FAX :03-3542-7006

E-mail jcogoffice@ml.jcog.jp

#### 16.11. データセンター

##### JCOG データセンター

国立がんセンターがん予防 検診研究センター情報研究部臨床情報研究室ならびに  
財団法人日本公定書協会臨床研究データセンター築地分室)

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

国立がんセンターがん予防 検診研究センター情報研究部内

TEL :03-3542-3373 FAX :03-3542-3374

E-mail : [jcogdata@ml.jcog.jp](mailto:jcogdata@ml.jcog.jp)

Web : <http://www.jcog.jp/>

代表 (データセンター長) :福田治彦

統計担当 : 石塚直樹

データマネージャー :加幡晴美

ケースレポートフォーム作成 :加幡晴美

プロトコールコーディネーター :佐藤暁洋

#### 16.12. JCOG 放射線治療品質保証センター(RTQAC)

##### 本部

国立がんセンターがん予防 検診研究センター情報研究部内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL :03-3542-3373

FAX :03-3542-3374

代表 :石倉 聡

e-mail sishikur@east.ncc.go.jp

大阪支部

大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座内

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-7

TEL :06-6879-2570, -2579

FAX :06-6879-2570, -2579

支部代表 :手島昭樹

画像処理担当 :山花大典、宮部結城

16.13. プロトコール作成

国立がんセンター中央病院 渋井壮一郎

国立がんセンター中央病院 角 美奈子

## 17. 研究結果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

プロトコルで規定された最終解析または公表目的での中間解析がプロトコルに明記されている以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。

ただし、研究代表者または研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会（論文（総説）発表は研究グループ代表者および JCOG データセンター長の了承を経て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当（公表のための解析を行った時点での担当者 1 名）、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

## 18. 参考文献

- 1) CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) (2000) Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States 1992-1997. Chicago; Central Brain Tumor Registry of the United States.
- 2) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan (1969-1993) 10th edition. *Neurol medico-chirurgica* 2000; 40 (suppl).
- 3) Pencolet P, Maixner W, Sante-Rose C, et al: Benign cerebellar astrocytomas in children. *J Neurosurg* 1999; 90: 265-273
- 4) Packer RJ, Lange B, Alter J, et al: Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol* 1993; 11: 850-856.
- 5) Henderson KH, Shaw EG: Randomized trials of radiation therapy in adult low-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11:145-51.
- 6) Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM: Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* 2000; 54: 1442-1448.
- 7) Anderson AP: Postoperative irradiation of glioblastoma. *Acta radiol* 1978; 17: 475-484.
- 8) Walker MD, Strike TA, Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1979; 5: 1725-31.
- 9) Walker MD, Green SB, Byar DP, et al: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Eng J Med* 1980; 303: 1323-9.
- 10) Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 1983; 52: 997-1007.
- 11) Green SB, Byar DP, Walker MD, et al: Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 121-32.
- 12) Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al: Combined modality therapy of operated astrocytoma grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time. A prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* 1981; 47: 649-52.
- 13) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 1986; 64: 53-7.
- 14) 野村和弘: 神経膠腫の標準的治療の確立に関する研究. 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集. 平成14年度. p650-653, 2002
- 15) Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet* 2002; 359: 1011-1018.
- 16) Pegg AE: Mammalian O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase: Regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Res* 1990; 50: 6119-6129.
- 17) Silber JR, et al. O6-methylguanine-DNA methyltransferase activity in adult gliomas: relation to patient and tumor characteristics. *Cancer Res* 1998; 58: 1068-1073.
- 18) Newton HB, Junck MD, Bromberg J, et al: Procarbazine chemotherapy in the treatment of recurrent malignant astrocytomas after radiation and nitrosourea failure. *Neurology* 1990; 40: 1743-1746.
- 19) Cairncross JG, et al: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1473-1479.
- 20) Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachamimov AO, Ramsay DA, Cairncross JG, Louis DN: Molecular subtype of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 839-845
- 21) Valavanis C, Souliotis VL, Kytopoulos SA: Differential effect of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O6-methylguanine and the depletion and recovery of O6-methylguanine-DNA alkyltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1681-1688.
- 22) Souliotis VL, Kaila S, Boussiotis VA, et al: Accumulation of O<sup>6</sup>-methylguanine in human blood leukocyte

DNA during exposure to procarbazine and its relationship with dose and repair. *Cancer Res* 1990; 50: 2759-2764

- 23) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, et al: A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. *Neurology* 2002; 58: 1759-1764.
- 24) 河内正人ら: 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. (personal communication)
- 25) Emami B, Lyman J, Brown A, et al: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (1):109-122.
- 26) Ueki K, Nishikawa R, Nakazato Y, Hirose T, Hirato J, Funada N, Fujimaki T, Hojo S, Kubo O, Ide T, Usui M, Ochiai C, Ito S, Takahashi H, Mukasa A, Asai A, Kirino T. Correlation of histology and molecular genetic analysis of 1p, 19q, 10q, TP53, EGFR, CDK4, and CDKN2A in 91 astrocytic and oligodendroglial tumors. *Clin Cancer Res*. 2002 Jan;8(1):196-201.
- 27) Shinojima N, Tada K, Shiraishi S, Kamiryo T, Kochi M, Nakamura H, Makino K, Saya H, Hirano H, Kuratsu J, Oka K, Ishimaru Y, Ushio Y. Prognostic value of epidermal growth factor receptor in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Res*. 2003 Oct 15;63(20):6962-70
- 28) Nieder C, Petersen S, Petersen C, Thames HD. The challenge of p53 as prognostic and predictive factor in gliomas. *Cancer Treat Rev*. 2000 Feb;26(1):67-73.
- 29) Birner P, Piribauer M, Fischer I, Gatterbauer B, Marosi C, Ungersbock K, Rossler K, Budka H, Hainfellner JA. Prognostic relevance of p53 protein expression in glioblastoma. *Oncol Rep*. 2002 Jul-Aug;9(4):703-7.
- 30) Hochberg FH, Pruitt AA: Assumptions in the radiotherapy of glioblastomas. *Neurology* 1980 30(9):907-11.
- 31) Bernstein D and Lagakos SW (1978). Sample size and power determination for stratified clinical trials. *Journal of Statistical Computation Simulation* 8:65-73.
- 32) Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer A, Wanders J, Kaplan R, Rubinstein L, Verweij J, Glabbeke M, Oosterom A, Christian M, Gwyther S: New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 92, No. 3, 205-216, February 2, 2000
- 33) Takenaka T et al: Alternating combination chemotherapy COP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) and MP (melphalan, prednisone) in multiple myeloma: a multicenter phase II study (JCOG8906). *Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Jpn J Clin Oncol*. 1999 Oct;29(10):485-9.
- 34) Travis L, Gospodarowicz M, Curtis R, et al. Lung Cancer Following Chemotherapy and Radiotherapy for Hodgkin's Disease. *Journal of the National Cancer Institute*, vol 94, No 3, Feb 6, 2002
- 35) 臨床研究に関する倫理指針 厚生労働省ホームページ  
URL :<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>

## 19. 付表 Appendix

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ヘルシンキ宣言 (日本医師会和訳)※
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 体表面積表※
- ・ 毒性規準 (NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版改訂第2版)◎
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ 薬剤交付書、受領書、薬剤返却書、回収受領書、薬剤管理表

◎は二次審査も添付せず、臨床試験審査委員会承認後、施設に送付する際に添付する。

## 説明文書

ジェイコグ                      せいさいぼうしゅグレード                      ほうしゃせんかがくりょうほう  
「JCOG0305：星細胞腫Grade3・4 に対する放射線化学療法と  
しての塩酸ニムスチン（ACNU）単独療法と塩酸プロカルバジン  
（PCZ）＋塩酸ニムスチン併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験」  
へのご協力をお願い

### 1. はじめに

この文書は、<sup>のうしゅよう</sup>脳腫瘍のひとつである<sup>しんけいこうしゅ</sup>神経膠腫（星細胞腫）の治療に関する臨床試験について内容を説明したものです。患者さんがこの臨床試験に参加するかどうかを決める際に、担当医師による説明をおぎない患者さんの理解を助けるために用意されています。この文書だけでは医師の説明の代わりにはなりませんので、必ず担当医師の説明を受けてください。お読みになって、わからないことや疑問点などがありましたら担当医師または臨床試験コーディネーター（<sup>シーアールシー</sup>CRC）に遠慮なくおたずねください。

### 2. この試験は<sup>ジェイコグ</sup>JCOGの臨床試験です

私たち JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ<sup>14</sup> JCOG）は、患者さんに最新の治療を提供するとともに、さらに効果の優れた治療法の開発を試みています。よりよい新しい治療法を確立するために行われるのが「臨床試験」です。臨床試験とは、患者さんに参加していただいて治療法の有効性や安全性を調べる研究のことをいいます。さまざまながんの治療法も、国内および海外での臨床試験によって進歩してきました。

### 3. この臨床試験への参加について

あなたの病状が、これから説明する臨床試験に参加していただける条件を満たしているため、この試験への参加をお願いしています。参加するかどうかは、ご自身で決めていただくことであり、あなたの自由です。参加をことわったとしても、医

師と気まづくなったり診療を受けられなくなったりするようなことはありません。

参加に同意をいただき治療を始めた後でも、治療がつかったり何らかの理由で治療が続けられなくなったりした場合は、途中で治療をやめることができますし、この臨床試験への参加自体をいつでも自由に取りやめることができます。

あなたがこの臨床試験に参加して下さるかどうかは、担当医師が説明を行った後でうかがいます。この説明文書は差し上げますので、よくお読みになり参加をご検討ください。この臨床試験に参加していただける場合は、最終ページの「同意書」にご自身または署名が難しい場合にはご自身が指名する方の代筆による署名をお願いします。なお、同意書はこの臨床試験をじゅうぶんにご理解いただき参加に同意なされたことの確認のためのもので、担当医師の診療に関する責任を軽減するためのものではありません。

#### 4. あなたの病状について

これまでの検査結果から、あなたの病気は、脳腫瘍の一種である神経膠腫（星細胞腫）ということがわかっています。神経膠腫は、正常な脳へ染みこむように成長していく性質をもっています。この性質をもつ脳腫瘍は成長するのが速く、正常な脳と脳腫瘍の境界を判断することも難しいため、手術による治療そのものが難しいとされています。たとえ手術で取り除くことができても、腫瘍細胞がどこかに残っていて再び成長してしまう可能性も高いのです。

脳腫瘍に対する治療法には、手術、放射線療法、化学療法（抗がん剤治療）などがあり、治療方法は病気の進み具合と患者さんの状態に応じてもっとも効果的な方法を組み合わせて治療を行います。神経膠腫（星細胞腫）の場合、前述しましたように手術後も腫瘍細胞が残っている可能性が高いので、手術の後に放射線治療と抗がん剤治療を組み合わせる治療（「化学放射線療法」と呼びます）。これまでの臨床試験の結果、あなたと同じ状態の患者さんにそのような組み合わせの治療を行った場合、3年以上経っても元気で過ごされている患者さんの数は、治療を受けた患者さん100人に15人から60人程度であるということがわかっています。このように、これまでの治療方法では治療の効果に限界があるため、より効果の高い安全な治療法の開発が強くのぞまれています。

## 5. 本試験の目的と試験の方法

この試験の目的は、脳腫瘍の患者さんに対する手術後の治療法として2通りの放射線化学療法のうちどちらがより効果があるかをみることです。治療法は具体的に、(1)塩酸ニムスチン単独療法と(2)塩酸ニムスチン+塩酸プロカルバジン併用療法、の2種類です。(1)の治療法は、抗がん剤（注射薬）である塩酸ニムスチンを放射線と併用する治療法で、国内で現在の所もっとも良いと考えられているものです。私たちはこれを「標準的治療」と呼んでいます。(2)の治療法は、塩酸ニムスチンに塩酸プロカルバジンというもう一種類の抗がん剤を併用することによって、より効果を高めようという治療法です。塩酸プロカルバジンは飲み薬の抗がん剤で、この薬を追加することによって塩酸プロカルバジンが本来持っている効果に加えて塩酸ニムスチンの効果も高める事が期待されている新しい治療法です。ただし、2種類の抗がん剤をつかうために、標準的治療である塩酸ニムスチン単独療法よりも毒性がよくなる可能性があります。また、標準的治療に比べて本当に効果があるかどうかについては分かっていません。そのため、どちらの治療がより良い治療法であるかを比較することがこの試験の目的となります。

この試験の実施は二段階にわかれています。まず、最初の段階では(1)塩酸ニムスチン単独療法と(2)塩酸ニムスチン+塩酸プロカルバジン併用療法のうち、特に塩酸ニムスチン+塩酸プロカルバジン併用療法の治療が行われている患者さんに注目して、その短期の治療効果と安全性を調べます。その結果に問題がなければ次の段階に移って、ふたつの治療法の長期の治療効果を比較します。一段階目の試験では2年かけて112名の患者さんに、二段階目では5年かけて310名の患者さんにご参加いただく予定です。試験の予定期間は[ ]年[ ]月から合計7年間です。

## 6. この臨床試験の内容

### 6-1) 試験の流れ

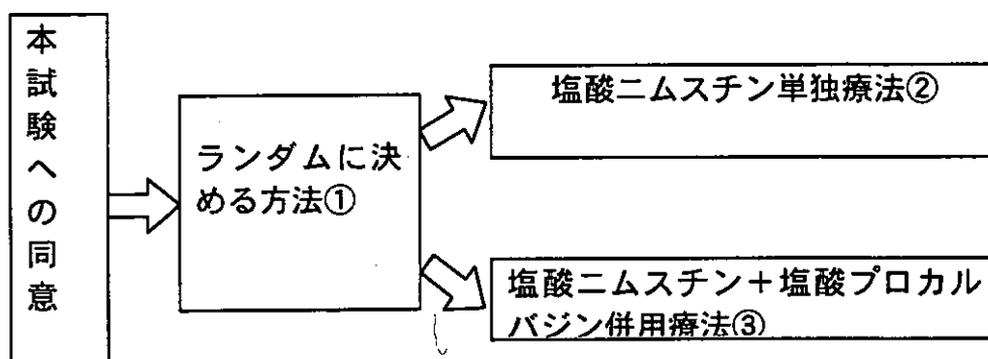


図1 同意と治療群決定

患者さんがこの試験に参加することに同意された後、治療方法を決めます。患者さんは「塩酸ニムスチン単独療法」、「塩酸ニムスチン+塩酸プロカルバジン併用療法」のどちらか一つの治療法にわりふられます。この臨床試験では、患者さんの治療法は「ランダムに決める方法」で決められます（図1①）。これは、患者さんがどちらの治療法になるのかを、患者さんご自身や担当医師が決めるのではなく、誰の意思も入らないように決める方法です。検査結果などをもとに2つのグループの患者さんが均等になるように、五分五分の確率で治療法を決めます。この方法は、どちらが良いかわかっていない治療法を比べるためにはもっとも良い方法と考えられ、世界中の臨床試験で採用されています。

あなたが「塩酸ニムスチン単独療法（図1②）」の治療を受ける場合の治療内容は、次のとおりです。まず、塩酸ニムスチン（ACNU）という抗がん剤と放射線を組み合わせた治療を行います。内容は、塩酸ニムスチンの静脈注射を1週間目と6週間目の2回、放射線照射（一度に照射する放射線の量は2Gy（グレイ：放射線の単位））を週5回（5日間）、6週間、合計30回（放射線の量は合計で60Gy）です。私たちは、これを塩酸ニムスチン単独療法の「初期治療」と呼びます。初期治療が終了してから6週間後に、塩酸ニムスチンのみ投与する治療（これを塩酸ニムスチン単独療法の「維持化学療法」と呼びます）を8週間毎に12回行います。治療内容は、表1をご参照ください。

あなたが「塩酸ニムスチン+塩酸プロカルバジン併用療法（図1③）」の治療を

受ける場合、治療内容は次のとおりです。まず、塩酸ニムスチンと塩酸プロカルバジン（PCZ）という2種類の抗がん剤と、放射線を組み合わせた治療を8週間行います。内容は、塩酸プロカルバジンをカプセルで10日間飲み、その8日目には塩酸ニムスチンの静脈注射も併用する治療を、1週間目と6週間目の2回行います。それと同時に、放射線照射（一度に照射する放射線の量は2Gy）を週5回（5日間）、6週間、合計30回（放射線の量は合計で60Gy）行います。これを塩酸ニムスチン+塩酸プロカルバジン併用療法の「初期治療」と呼びます。初期治療が終了してから7週間後に、塩酸ニムスチンと塩酸プロカルバジンのみ投与する治療（これを塩酸ニムスチン+塩酸プロカルバジン併用療法の「維持化学療法」と呼びます）を8週間毎に12回行います。治療内容は、表2をご参照ください。

**表1 塩酸ニムスチン（ACNU）単独療法の治療内容**

初期治療（下図の治療を1回）

薬剤	投与量	投与方法	投与日				
			1	2	3	4	5週目
塩酸ニムスチン	80 mg/m <sup>2</sup>	静脈注射	↓ (1日目)				
放射線	2Gy/日 (計60Gy)		↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓

薬剤	投与量	投与方法	投与日			
			5	6	7	8週目
塩酸ニムスチン	80 mg/m <sup>2</sup>	静脈注射	↓ (36日目)			
放射線	2Gy/日 (計60Gy)		↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓

維持化学療法 (下図 1 コースを 12 回)

薬剤	投与量	投与法	投与日										
			1	2	3	4	5	6	7	8	週目		
塩酸ニムスチン	80 mg/m <sup>2</sup>	静脈注射	↓										

表 2 塩酸ニムスチン (ACNU) + 塩酸プロカルバジン (PCZ) 併用療法の治療内容

初期治療 (下図の治療を 1 回)

薬剤	投与量	投与法	投与日				
			1	2	3	4	5
塩酸プロカルバジン	80 mg/m <sup>2</sup>	経口	←—————→ (1~10 日目)				
塩酸ニムスチン	80 mg/m <sup>2</sup>	静脈注射				↓ (8 日目)	
放射線	2Gy/日 (計 60Gy)		↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓

薬剤	投与量	投与法	投与日			
			5	6	7	8
塩酸プロカルバジン	80 mg/m <sup>2</sup>	経口	←—————→ (36~45 日目)			
塩酸ニムスチン	80 mg/m <sup>2</sup>	静脈注射				↓ (43 日目)
放射線	2Gy/日 (計 60Gy)		↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓		

維持化学療法 (下図 1 コースを 12 回)

薬剤	投与量	投与法	投与日							
			1	2	3	4	5	6	7	8 週目
塩酸プロカルバジン	80 mg/m <sup>2</sup>	経口	← (1~10日目)							
塩酸ニムスチン	80 mg/m <sup>2</sup>	静脈注射	↓ (8日目)							

6-2) 検査の内容と期間

診察に加えて、血液検査、画像検査（レントゲンなど）を定期的に受けていただきます。下記の表 3 をご参照ください。

表 3 検査内容

検査内容	治療開始前	治療中		治療終了後 3ヶ月毎
		初期治療中	維持療法各 コース開始前	
問診	◎	○	◎	◎
体重	◎	○	◎	
採血	◎	○	◎	◎
採尿	◎			
心電図		△	△	
画像検査	◎	△	◎	◎

◎：必ず実施、○：1週間に1回以上、△：必要に応じて実施

7. 試験治療の中止について

治療中に病気の進行が確認された場合や、強すぎる副作用が生じたときはこの試験による治療は中止いたします。また、治療の安全性に問題があるということがわかった場合、試験全体が中止になることもあります。試験治療が中止になった後に

どのような治療を受けていただくかは、担当医師があなたとよく相談した上で決めていきます。なお、この試験での治療が中止になった後も、あらかじめ決められた期間までは定期的に検査を受けていただきます。

## 8. 他の治療法

この臨床試験の塩酸ニムスチン単独療法が、現在あなたの病気にたいするもっともよい治療方法と考えられています。そのため、あなたがこの臨床試験に参加されない場合には塩酸ニムスチン単独療法が行われることとなります。ただし、あなたが抗がん剤の投与を望まれない場合には、抗がん剤の投与は行わずに放射線治療のみを行う方法もあります。また、その他にもこの試験で用いられる治療法以外の治療もありますが、それらは標準的とは言えません。もし、あなたが放射線治療のみやその他の治療法を希望される場合には、この臨床試験には参加できません。希望される治療がある場合は担当医師に相談して下さい

## 9. 治療を行うにあたって期待される効果

私たちは、あなたがこの臨床試験に参加した場合、標準的な治療と同じくらいかそれ以上の治療が受けられると考えています。塩酸ニムスチンという標準的な抗がん剤のみを用いた場合、あなたの脳腫瘍が小さくなるのは100人に50人程度、3年以上経っても元気で過ごされている患者さんの割合は治療を受けた患者さん全体の100人に15人から60人程度であるということがわかっています。今回あらたに効果を調べる治療法では、その成績と同じくらいか、より高い効果が得られる可能性があると考えています。

## 10. 予想される副作用や合併症と、それらへの対応

副作用の出方は人それぞれです。副作用の出方は個人差が大きく一人ひとりにどのような症状が出るかをあらかじめ予想することはできないので、治療は患者さんのお身体の様子を慎重にみながらすすめられます。ご自身でも、体調がいつもと違うと感じた時や、副作用が辛い時などは担当医師にお知らせください。重い副作用が出たときは、いずれの治療でも、一時的に治療をお休みしたり投与量を減らし

たりして症状を軽くします。場合によっては、それぞれの症状を和らげる治療を行います。生命をおびやかすような危険な副作用が生じた場合は治療そのものを中止します。なお、副作用で治療を中止した場合でも、その後の経過は責任をもって調べさせていただきます。

#### 10-1) 化学療法の副作用

薬剤名：塩酸ニムスチン (ACNU) 商品名：ニドラン

消化器系：悪心（むかむかすること）、嘔吐（吐いてしまうこと）、食欲不振（食事がたべられなくなること）などが、100人中10人ほどの患者さんで見られます。これらの症状には個人差があり、悪心・嘔吐が強い場合は、1週間くらい続く場合もあります。悪心・嘔吐をおさえる薬（制吐剤：せいとざい）を予防的に使用し、なるべく悪心・嘔吐が出ないような工夫をします。

感染症：白血球の数が減ることによって、細菌などの外敵に対する抵抗力が低下する事によって肺炎などの感染症が増えることがあります。

出血：血小板の数が減ることによって、出血しやすくなったり、皮膚の下で出血（内出血）することがあります。

疲労・息切れ：赤血球の数が減るので、疲れやすくなったり息切れしやすくなったりします。

その他にも、<sup>かんしつせいはいえん</sup>間質性肺炎などの重い副作用がまれにあらわれることもあります。

薬剤名：塩酸プロカルバジン (PCZ) 商品名：ナツラン

消化器系：食欲不振、嘔気（吐き気）等の症状が、100人中30人から40人ほどの患者さんにみられます。

皮膚：塩酸プロカルバジンにたいするアレルギーによる皮疹（発疹）が100人中1から10人ほどの患者さんにみられます。おおくの場合は短期間で皮疹はなくなってしまうますが、ごくまれに全身の皮膚がただれてしまうなどの症状が重くなってしまう場合があります。

そのほかにも、けいれん発作や間質性肺炎などの重い症状がごくまれにみられます。また、塩酸ニムスチンと併用することによって塩酸ニムスチンの副作用が

強まる可能性もあります。

#### 10-2) 手術の副作用（合併症）

この試験に参加する前に受けた手術によって、手術後に頭痛や出血、<sup>のうこうそく</sup>脳梗塞や神経障害、手術した部分の感染などが起こる可能性があります。また、塩酸プロカルバジンが加わることによってそれらの副作用が強まる可能性があります。

#### 10-3) 放射線治療の副作用

放射線の副作用は治療を受けて時間がたってからあらわれることもあります。記憶力がおとろえたり、まれに新しいがんができたりします。

### 11. 附随研究について

悪性脳腫瘍の治療成績は十分に満足のものではなく、効果的な診断や治療のために新たな検査法が開発される必要があります。この附随研究はそのために行われ、将来その検査があなたと同じ病気で苦しんでいらっしゃる患者さんの治療に役立つことが期待されます。

もし附随研究にご賛同いただけない場合は、附随研究はお断りになり臨床試験のみに参加していただいても問題はありません。また、附随研究をお断りになったからといって、この臨床試験であなたが何らかの不利益をこうむることも一切ありません。

附随研究では、あなたに脳腫瘍組織の一部と血液をご提供いただきます。具体的には、手術もしくは診断のときに採取されたあなたの脳腫瘍の一部と血液が凍結<sup>とうけつ</sup>保存<sup>ほぞん</sup>され、研究に使われます。なお、この過程であなたの身体に悪い影響が出たり、病気が悪くなったりすることは一切ありません。

#### 附随研究の内容：

- 1) 脳腫瘍の中には、抗がん剤の塩酸ニムスチンの働きを弱くする働きをもつ「MGMT」という酵素が存在していると言われており、それについて調べます。
- 2) 悪性脳腫瘍のうち、「<sup>ぼうとつきこうしゅ</sup>乏突起膠腫」という腫瘍と星細胞腫は区別が難しいと

言われています、特定の染色体（第1番、第19番および第10番染色体）を調べることによって、この二つを確実に区別することが出来るようになる可能性があります。そのため、これらの染色体について調べます。

- 3) 悪性腫瘍細胞が増えることと、特定の遺伝子（「p53」・「EGFR」・「MIB1」）には、何らかの関係があるといわれていますので、これら遺伝子の測定を行い、腫瘍細胞が増える速さ（増殖能）や形（「組織型」）について調べます。患者さんの予後との関連もみます。

この附随研究では、患者さんの個人情報に厳重に保護されます。腫瘍組織および血液検体は、本来でしたら患者さん個人のものであり、患者さん自身の病気の診断ならびにそれに引き続く治療のために使われ、その役目を果たした時点で破棄されるべきものです。よって私たちは、ご提供いただいた腫瘍組織と血液検体を研究が終了した時点で適切に破棄し、個人情報がもれたりしないよう十分に配慮いたします。

## 12. 病理中央診断について

脳腫瘍では、手術で取り出した腫瘍の細胞を顕微鏡で詳しく調べる事（病理診断といいます）によって最終的に病気を診断します。しかし、星細胞腫は病理診断が難しいため、病院ごとに診断が異なってしまう場合があります。そのため、この臨床試験では脳腫瘍の標本を一カ所に集め病理診断が正しかったかどうかについて調べることにしています（病理中央診断といいます）。中央病理診断は、病理診断が異なっているかどうかを検討することによって、各病院の病理診断を一致させていくことを目的の一つとしています。

ただ、病理中央診断には時間がかかるため、あなたの病理診断が中央診断と異なっていることが判明したとしてもその時点ではあなたの治療は終了してしまっている可能性が高く、また現時点では中央病理診断の結果が必ずしも正しいとは限らないため、中央病理診断の結果をもってあなたの治療方法を変更することはいたしません。また、私たちは病理中央診断に関する情報については厳重に保護し、個人情報がもれたりしないように十分に配慮いたします。

## 13. 費用について