

14.1.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除等の治療、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として予めデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

1) 違反 violation

臨床的に不適切であり、かつ原則として以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱 deviation

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一優先であるため、プロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合はモニタリングレポートに「臨床的に妥当な逸脱」と記載される。

「臨床的に妥当な逸脱」が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

3) 許容範囲 acceptable deviation

JCOG 全体、研究グループ、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、事前にまたは事後的に試験ごとに設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

14.2. 施設訪問監査

JCOG では、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。

監査委員会が指名するJCOG内の研究者(監査担当者)が本研究参加施設を訪問し、施設IRB承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)等を監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って業務担当者等が作成する標準業務手順書(SOP)に従って行う。なお、各施設の監査結果は、監査報告書の JCOG 監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、当該試験の研究事務局と研究代表者、当該グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じて当該グループの研究者や JCOG 運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

14.3. 放射線治療の品質管理・品質保証活動

全治療例に対し放射線療法終了後の段階で放射線治療規定の遵守に関する評価を行う。これにより実際の治療がプロトコル規定通りになされたかどうかをチェックし、その後の登録症例に対して問題点をフィードバックすることを目的とするものである。

評価は「9.4 放射線治療品質管理・保証に関するもの」で規定した送付資料を用いて、放射線治療事務局が放射線治療支援センターの協力を得て行う。評価規準は事前に放射線治療事務局が作成する「放射線治療規定遵守判定規準」に従う。

なお、各施設から送付する「放治 QA チェックリスト」で用いる個人識別情報は「13.3 プライバシーの保護と患者識別」に従う。送付用紙・送付資料・電子化された資料のコピーは、放射線治療支援センターで保

管され公表されることはない。評価の結果は当該施設の放射線治療担当医、JCOG 放射線治療委員会に報告され、放射線治療委員会を通して、JCOG データセンター、JCOG 運営委員会およびグループ代表者に報告される。放射線治療委員会またはグループ代表者以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

15. 特記事項

15.1. 腫瘍縮小効果の中央判定

腫瘍縮小効果に関する中央判定を行う。

時期:原則として年3回、研究グループの会議の際に行う。

対象:測定可能病変を有する患者で、プロトコール治療が終了して効果判定に関する CRF が回収され、かつ担当医判定による最良総合効果が PR または CR の患者

方法:効果判定に用いたすべての画像診断フィルム(またはそのレプリカ、コピー)及び治療経過中の病歴を用い、グループ代表者が指名する2名以上の効果判定委員により腫瘍縮小効果の再判定を行う。

効果判定委員は自身が所属する施設からの登録患者の中央判定は行わない。

なお、中央判定の結果をもって施設側で CRF 記入データの変更を行わないこと。

15.2. 病理診断の中央判定(病理中央診断)

病理学的適格性に関する中央判定を行う。

時期:登録患者20名分の病理標本が集積する毎に中央診断を行うこととする。

対象:すべての登録患者

方法:登録施設において適格規準判定に用いられた病理標本と同一パラフィンブロックから作製された未染標本10枚+HE(ヘマトキシリン・エオジン)染色標本1枚を集積し、病理中央診断委員会(16.7 病理中央診断委員会)にて病理学的適格性の再判定を行う。なお、病理中央診断の詳細については別に病理中央診断実施手順書を定める。

標本の送付先:研究事務局

集積標本の管理:病理中央診断事務局が行う。

染色実施:病理中央診断事務局が行う。

各施設への中央判定の通知:研究事務局は病理中央診断の結果が固定されたのち、判定結果を各症例の登録施設へ通知する。その際、判定の根拠を文書で添付する。

15.3. プロカルバジンの適応外使用について

適応外医薬品プロカルバジン 50mg 錠の臨床研究での使用の必要性について:

- 1)本試験で使用する経口プロカルバジン錠は、脳腫瘍に対する保険適応が得られておらず臨床試験にて使用することは出来ない。このため、プロカルバジン 50mg 錠を研究費にて購入し使用することとした。
- 2)プロカルバジン 50mg 錠は、薬価 200 円/錠であり、1日2錠内服の場合、400 円/日、10日間x14コース=140日間内服となり、1症例あたり合計:56,000 円となる。登録予定数の半分である 150 例を購入しようと想定すると、薬価計算で約 8,400,000 円となる。これを、本研究費で負担する。

プロカルバジンの効能・効果の追加取得に伴う変更

厚生労働省の設置した「抗がん剤併用療法に関する検討会」での検討の結果を受けて行われた一部変更承認申請に基づき、2005年2月14日に「悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法」の効能・効果の追加が行われた。これに伴い、プロカルバジンは保険適応となった。そのため、本研究においては以下の対応を行うこととした。

- 1.無償提供の継続を希望するか、保険診療での使用に切り替えるかを施設毎に決定する。
- 2.保険診療に切り替える施設では、切り替え時点で患者に渡している分を除く薬剤をすべて研究事務局に返納する。
- 3.無償提供の継続を希望する場合、これまでと同様の以下の手順で薬剤の無償提供を続ける。ただし、a)既に購入分の薬剤の在庫が無くなる、b)既に購入した薬剤の保証期限である 2006 年 6 月以降に使用される可能性がある分以降は保険診療での使用に切り替え、その時点での残薬をすべて研究事務局に返納する。また、無償提供期間中は無償提供されたプロカルバジンに関しては保険請求を行わないように注意する。

プロカルバジン 50mg 錠の取扱いについて:

今回使用するプロカルバジン 50mg 錠は、保険請求を行わない。本試験で使用するプロカルバジン 50mg 錠は「保険適応外」であるため、薬事法上の「医薬品」とはみなされない。したがって、プロカルバジン 50mg 錠は各施設から保険請求を行うことは出来ない。誤って、施設から保険請求が行われた場合には、プロカルバジン 50mg 錠以外の診療費に関しても保険診療として認められず、診療費全額が査定を受ける可能性も存在するので、十分な注意が必要である。しかしながら、本試験では、プロカルバジンが使用される ACNU・PCZ 併用群においては承認薬である ACNU が併用されており、保険診療上は ACNU 単独使用としてみられることになり、実際の査定の可能性は低いと思われる。

但し、研究費購入のプロカルバジンを使用中に保険査定により参加施設に経済上の損失が生じた場合には、当該施設において本研究への参加は中止することにする。この際、研究班として、施設に経済的な補填を行わない。

プロカルバジン 50mg 錠の入手・配布の方法と施設での取扱い・残薬の回収について:

- 1) 研究事務局は、各施設の登録数見込みに応じて予め数人分のプロカルバジン 50mg 錠と必要書類(薬剤交付書 正、受領書、薬剤返却書、回収受領書の5種類)、薬剤管理表(付票)、患者服薬記録ノート(付票)を施設研究責任者または施設コーディネーターに送付する。施設研究責任者または施設コーディネーターは、施設での保管分が2名分以下となった時点で速やかに研究事務局に連絡し、追加送付を要求する。
- 2) 施設に送付されたプロカルバジン 50mg 錠は、登録患者毎に施設研究責任者の責任において管理する。可能であれば、治験薬に準じて各施設の薬局に管理を委託することが望ましいが、施設の事情により施設研究者・施設コーディネーター・CRC による直接管理も許容する。
- 3) プロトコル治療中止、休薬、患者の飲み忘れ等により生じたプロカルバジン錠の残薬は、患者単位で施設研究責任者が研究事務局に返却する。他の患者への投与は決して行ってはならない。
- 4) 施設は研究費で購入した「プロカルバジン 50mg 錠」については保険請求を行わない。
- 5) 薬剤管理表は施設で原本を保管し、研究事務局が定期的(原則として半年に1回)に、各施設から薬剤管理表のコピーを集め、薬剤の出納に関する報告書を作成する。必要に応じ、効果・安全性評価委員会に提出し、意見を求めることも可能である。
- 6) 患者服薬記録ノートは当該患者プロトコル治療中止または終了までは患者の自己管理とし、プロトコル治療中止または終了時点で施設研究責任者が回収し、研究事務局に送付する。
- 7) 研究事務局は、施設から返却された残薬、患者服薬記録ノート(写し)、薬剤管理表(写し)を照合し、残薬回収が適切である(あるいは許容範囲である)ことを確認する。その後の薬剤の破棄などの取扱いについては研究事務局の責任において行う。患者服薬記録ノート、薬剤管理表、必要書類(薬剤交付書、受領書、薬剤返却書、回収受領書)については試験終了後3年間、研究事務局が保存する。

「プロカルバジン 50mg 錠」に関する当該企業の責任について:

1) 「プロカルバジン 50mg 錠」に関する有害事象報告(副作用報告)について

JCOG としては、研究費で購入して使用する「プロカルバジン 50mg 錠」は「医薬品」の扱いとはならず、薬事法上の企業の副作用「企業報告制度」の対象外と考える。従って、「プロカルバジン 50mg 錠」を用いた ACNU・PCZ 併用群を受けた患者において、プロカルバジン投与との因果関係が否定できない有害事象が生じた場合であっても、当該企業は厚生労働省への副作用報告の義務は負わないと考えている。しかし、これに関して当該企業(中外製薬)に照会したところ、「適用外使用であっても医薬品として扱い企業報告制度の対象として扱いたい」との回答があった。そのため、本試験においては「プロカルバジン 50mg 錠」についても、当該企業が自発的に「企業報告制度」に基づいて厚生労働省への報告を行うこととする。

また、「プロカルバジン 50mg 錠」の投与中に重篤な有害事象や未知の有害事象が生じた場合は、

JCOG の有害事象報告システム(「10.有害事象の報告」参照)に基づいて報告された安全性情報のうち、「治療関連死亡」および「未知の重篤な有害事象」に関しては研究代表者/研究事務局が JCOG 効果安全性評価委員会に報告するとともに、把握、評価、周知、保管しておく。厚生労働省(医薬品医療機器審査センター)に報告できる体制が行政側に構築された時点で、報告できるように準備を行っておく。但し、ACNU が併用されているので、厚生労働省に対しては、自発報告の対象となり、対象となる症例では報告するよう研究事務局は施設に依頼する。

2) 「プロカルバジン 50mg 錠」の製造責任者について

無償提供される「プロカルバジン 50mg 錠」の本試験での使用は「医薬品」の扱いとはならない。しかしながら、研究費購入薬剤についても、市販薬と同様に製品に欠陥が認められれば、製造メーカーは PL 法上の責任を免れないとの解釈を中外製薬より回答を受けた。したがって、当該企業は薬事法に基づく製造責任を負うことになり、「プロカルバジン 50mg 錠」製造過程の不備に基づく原因で患者に健康被害が生じた場合は、当該企業は賠償責任を負うことになる。

当該企業の介入により試験結果に生じるバイアスの回避(conflict of interest の回避)について:

- 1)本試験のデータ管理と解析は、当該企業とは独立して実施され、試験デザイン、中間解析や最終解析な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(1p,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(p53 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ール改正 (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 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 (国立がんセンター東病院)
「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: 大津 敦 (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 国立がんセンター東病院

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

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

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

16.6. 放射線治療研究事務局

角 美奈子

国立がんセンター中央病院 放射線科医長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

Tel: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

e-mail: msumi@ncc.go.jp

16.7. 病理中央診断委員会

病理中央診断事務局

中里 洋一

群馬大学医学部 第1病理学講座 日本脳腫瘍レファレンスセンター

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町三丁目 39 番 15 号

Tel: 027-220-7970

FAX: 027-220-7978

e-mail: nakazato@med.gunma-u.ac.jp

病理中央診断委員

船田信顕

東京都立駒込病院病理科

〒133-8677 文京区本駒込 3-18-22

Tel: 03-3823-2101(代表)

Fax:

e-mail: funata@cick.jp

岩城 徹

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設病理部門

(神経病理学分野)

TEL: 092-642-5536, or 5537

FAX: 092-642-5540

e-mail: iwaki@np.med.kyushu-u.ac.jp

16.8. 参加施設

参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーターの変更などによる内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。なお、最新の参加施設一覧はJCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)で1か月に1度更新されているので、確認可能である。

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
中村記念病院	脳神経外科	中村 博彦	伊東 民雄	晴山 雅人	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
岩手医科大学	脳神経外科	小川 彰	別府 高明		*
東北大学	脳神経外科	富永 悌二	隈部 俊宏	高井 良尋	4
山形大学	脳神経外科	嘉山 孝正	園田 順彦	新野 恵司	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
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
杏林大学	脳神経外科	永根 基雄	永根 基雄	高山 誠	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
慶應義塾大学	脳神経外科	矢崎 貴仁	矢崎 貴仁	国枝 悦夫	4
東京大学	脳神経外科	藤堂 具紀	田中 実	中川 恵一	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
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
名古屋大学医学部	脳神経外科	吉田 純	若林 俊彦		*
熊本大学	脳神経外科	倉津 純一	中村英夫	村上 龍次	4

合計 68 例/年

*: 新規参加施設につき、年間登録数見込みは不明

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	鷲巢賢一	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 2005 年 3 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	国立がんセンター東病院
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	朴 成和	静岡県立静岡がんセンター
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	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	薦巢賢一	静岡県立がんセンター
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	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	大阪大学医学部
委員	石倉 聡	国立がんセンター東病院
委員	大橋靖雄	東京大学大学院医学系研究科
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	国立がんセンター研究所支所
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

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

代表(データセンター長) : 福田治彦

統計: グループ担当: 柴田大朗/浅川誉 デザイン担当: 石塚直樹

データマネジメント: グループ担当: 古谷智久/室岡綾子

ケースレポートフォーム作成: 加幡晴美

臨床: グループ担当/プロトコール作成支援: 佐藤暁洋

説明同意文書作成支援: 山内みずき

16.12. 特定非営利活動法人 放射線治療支援センター

〒104-0043 東京都中央区湊2丁目 4 番 1 号 TOMACビル

TEL: 03-5541-5890

FAX: 03-5541-9965

代表: 石倉 聡

e-mail: sishikur-ncche@umin.ac.jp

16.13. プロトコール作成

国立がんセンター中央病院 渋谷壮一郎

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。

プロトコー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ー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, Boussiatis VA, et al: Accumulation of O⁶-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」へのご協力のお願い

1. はじめに

この文書は、^{のうしゅよう}脳腫瘍のひとつである^{しんけいこうしゅ}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（^{シーアールシー}CRC）に遠慮なくおたずねください。

2. この試験は^{ジェイコグ}JCOGの臨床試験です -新しい治療の安全性・有効性を調べます-

私たち JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ^①14. 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 -参加・不参加はあなたの自由です-

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

まずな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 -手術・放射線・化学療法が必要な病気です-

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ため、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を行います（「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 -2 種類の治療法があります-

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つよくで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

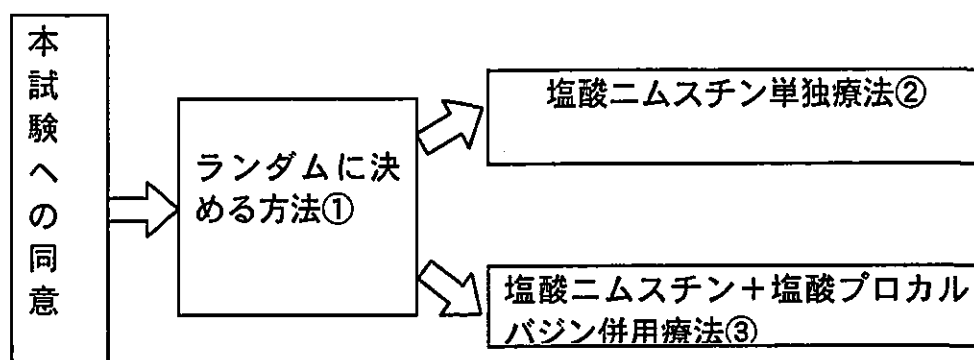


図1 同意と治療群決定

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 ²	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 ²	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 ²	静脈注射	↓ (1 日目)								

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 週目
塩酸プロカルバジン	80 mg/m ²	経口	← (1~10 日目) →				
塩酸ニムスチン	80 mg/m ²	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 週目
塩酸プロカルバジン	80 mg/m ²	経口	← (36~45 日目) →			
塩酸ニムスチン	80 mg/m ²	静脈注射			↓ (43 日目)	
放射線	2Gy/日 (計 60Gy)		↓ ↓ ↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓ ↓ ↓		