

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下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下承の上で、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下承を得て決定する。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下承なく、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 methyl nitrosourea 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 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、回收受領書、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 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}C R C）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くださるかどうかは、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で治療します（「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、どちらの治療法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

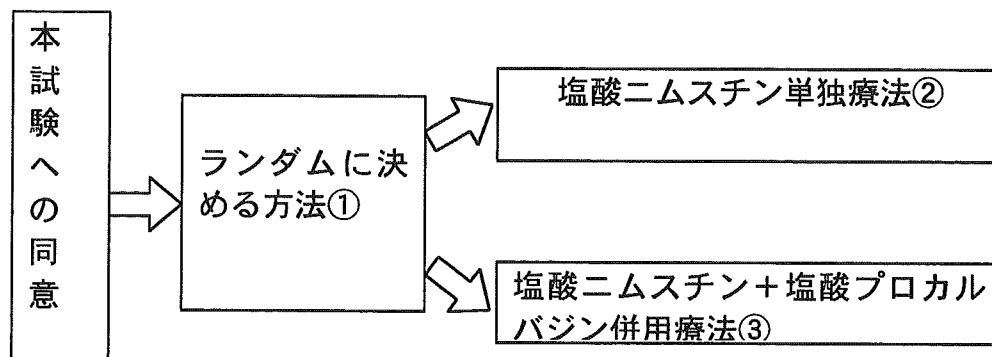


図 1 同意と治療群決定

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 1 ③）」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	投与法	投与日
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	投与法	投与日
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)		↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓↓

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 ²	経口								
塩酸ニムスチン	80 mg/m ²	静脈注射								

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 of 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になります。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られています。

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）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 週間ぐ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、^{かんしつせいはいえん}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、^{のうこうそく}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 - 腫瘍の一部と血液を使わせていただきます -

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^{とうけつほそん}凍結保存され、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、「^{ほうとつきこうしゅ}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^{ぞうしょくのう}）や形（組織型^{そしきがた}）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 -試験参加による余分な負担はありません-

この臨床試験で使用するお薬はいずれも厚生労働省で承認されています。

塩酸ニムスチンは脳腫瘍の薬として認められ保険診療の中で使われています。

塩酸プロカルバジンとは、この臨床試験が始まった当初は保険適応が認められていなかったため、私たちは塩酸プロカルバジンを研究費で購入して使っていました。ですから、患者さんに薬剤費をご負担いただくことはありませんでした。しかし、塩酸プロカルバジンは 2005 年 2 月に脳腫瘍の薬として認められ保険適応となりました。

（以下、施設毎に文章を 2 つの中から 1 つ選択すること）

- ・ そのため、あなたが治療を受ける病院では、まずこれまで研究費で購入した分の塩酸プロカルバジンを使い、それがなくなった時点で保険適応に切りかえます。この結果、あなたが治療を受ける時期によって、薬剤費がかかる場合とかけない場合があります。くわしくは担当医師におたずねください。

- ・ あなたが治療を受ける病院では、保険適応の範囲内で塩酸プロカルバジンを使うので、あなたには加入している健康保険で定められている自己負担分をお支払いいただきます。

診察や検査は普通の治療と同じように一部自己負担が生じますが、ほとんどは患者さんが加入されている健康保険で支払われます。また、治療により健康被害が生じた場合での補償も一般診療に準じて対処することになります。

この試験では附随研究を予定していますが、これによるあなたの負担はありません。

試験に参加するか否かであなたの費用負担に違いはなく、試験に参加いただくことで生じる特別な経済上の利益や不利益はありません。

14. ^{ジェイコグ}JCOG という組織について

14-1) JCOG

JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）は、厚生労働省の「がん研究助成金」という研究費の一部と厚生労働科学研究費の「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」という研究費の一部に基づいて運営されている研究組織（非営利の任意団体）です。

JCOG には、日本全国の約 190 の病院が参加しています。JCOG は 13 の専門分野別のグループ（☞14-2 試験実施グループ）から構成され、どのグループも多施設共同でがんの研究を行っています。ホームページ（<http://www.jcog.jp/>）をご参照くだ

さい。

14-2) 試験実施グループ

この試験は JCOG 中の「脳腫瘍研究グループ」が主体となって行います。この試験は厚生労働科学研究「悪性脳腫瘍の標準的治療の確立に関する研究」とがん研究助成金の「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」により、脳腫瘍の治療研究を行なっている全国の 16 施設が参加する研究です。

15. この試験の倫理審査について

この試験は、JCOG 臨床試験審査委員会と当病院での倫理審査委員会によって、試験計画の妥当性が評価されています。つまり、患者さんの権利が守られていることや医学の発展に役立つ情報が得られるかどうかなどが検討され、計画が適切であることが認められています。また、試験の実施中は JCOG のデータセンターと効果・安全性評価委員会が患者さんの安全が確保されているかどうかを監視することになっています。

16. プライバシーの保護について -あなたの個人情報を守られます-

あなたのカルテや病院記録など、個人情報の保護にはじゅうぶん配慮いたします。この試験で得られたあなたに関する記録は、当病院の他に JCOG のデータセンターに保管されますが、その際はあなたのお名前ではなくイニシャル、カルテ番号、生年月日が使われます。

この臨床試験では JCOG 監査委員会による「施設監査」が行われます。これは、試験が適切で安全におこなわれ参加する患者さんの人権が守られているかといったことや、検査や診断の結果が正しく報告されているかどうかを確かめるための調査です。JCOG 監査委員会が他の医療機関や研究機関の医師などを指名して病院を訪れ、あなたのカルテや検査記録を見ます（これを^{ちよくせつえつらん}直接閲覧と呼びます）。この際にあなたの情報が外部にもれることはありません。

また、あなたの放射線治療が適正かつ安全に実施されているかを確認するため、特定非営利活動法人放射線治療支援センター(RSC)が調査を行います。この調査では、放射線治療に関係したあなたの検査フィルムや放射線治療記録のコピーなどが放射

線治療支援センターに郵送されます。それらの資料では、あなたのお名前がわからないようになっていますし、センターには個人を特定できる情報はイニシャル、カルテ番号、生年月日を除いて登録されません。

最終的な試験の結果は学術雑誌や学会で公表される予定です。この際に患者さんのお名前や個人を特定できるような情報が使われることはありません。ご希望があれば、患者さんにも試験の結果をお知らせいたします。

また、JCOG 委員会が承認した場合に限って、この試験のデータを別の目的の研究に二次的に利用する場合があります。その場合もあなたを特定できるような情報がもれることはありません。

17. この試験に参加している間のお願い

17-1) 定期的に来院してください

担当医師の指示に従って定期的に来院してください。ご都合が悪くなったときは、電話にてご連絡をおねがいします。

17-2) 他の薬を使用する場合はご相談ください

他に服用されているお薬がある場合は、必ず担当医師へお伝えください。同時に服用することによって危険な副作用がでる場合があります。

17-3) いつもと体調が違うときはご連絡ください

担当医師に詳しくお話ください。適切に対応いたします。

17-4) 連絡先変更

引っ越しなどで住所や電話などの連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師までお知らせください。

18. 質問の自由

この臨床試験におけるお薬や検査のことで分からないことや心配に思うことがあれば、いつでも遠慮なく担当医師もしくはCRCにおたずねください。担当医師やCRCにききにくいことや、この試験の責任者に直接おたずねになりたいことがある場合は、下記の「研究事務局」までお問い合わせください。

19. 担当医師の連絡先、研究代表者、事務局

担当医師： _____

施設研究責任医師： _____

この臨床試験全体の連絡窓口・責任者は以下の通りです。

JCOG 脳腫瘍研究グループ事務局/研究代表者（連絡窓口/試験の責任者）

しぶい そういちろう
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

同意書

医療機関名

病院長 殿

患者氏名

カルテ番号

臨床研究名：「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」

説明内容：

- ☐ 病名、病状、予後
- ☐ 治療は臨床試験であり、厚生労働省の研究費を受けた研究であること
- ☐ 試験参加は自由であり、参加しない場合でも不利益を受けないこと
- ☐ 試験参加に同意した後でもいつでもこれを取りやめられること
- ☐ 試験の背景、目的、意義、登録患者数
- ☐ 治療法が「ランダムに決める方法」で決まること
- ☐ 治療の内容、治療が中止になったとき
- ☐ 治療により期待される効果（利益）と、予想される副作用（不利益）
- ☐ 費用について
- ☐ プライバシーは守られること
- ☐ 第三者による直接閲覧の可能性、データ二次利用の可能性
- ☐ 質問の自由、連絡窓口
- ☐ 病理中央診断

附随研究に参加の場合（下記※欄にも署名）

- ☐ 附随研究の目的、意義、内容

●上記の臨床試験について、私が説明いたしました。

説明担当医署名： 説明日： 平成 年 月 日

●上記の臨床試験について、担当医師から説明を受けよく理解しましたので、試験に参加します。

患者本人署名：

代筆者署名(代筆の場合)：

同意年月日： 平成 年 月 日

※上記の附随研究について、担当医師から説明を受けよく理解しましたので、参加します。

患者本人署名：

代筆者署名(代筆の場合)：

同意年月日： 平成 年 月 日

●私は、今回の臨床試験について、同意が得られたことを認めます。

確認担当医署名： 確認日： 平成 年 月 日