

肺の組織が線維化して硬くなり、咳、息切れなどの症状が現れることがあります。肺線維症を認めた際は、炎症を抑える薬を使用することがあります。

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)したりすることがあります。血小板の数が極端に少ない時や、出血がみられる場合などは、輸血を行うなどの治療が行われます。

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ります。赤血球の数が極端に少ない時や、症状がひどい場合などは、輸血を行うなどの治療が行われます。

薬剤名:インターフェロン $\beta$  商品名:フエロン による副作用

● 起こりやすい副作用

発熱:

100 人中 50 人ほどの患者さんで見られます。発熱をおさえる薬(解熱・鎮痛剤)を予防的に使用し、なるべく熱が出ないように工夫をします。

● まれにしか起こらないが重篤な副作用

感染症(肺炎):

白血球の数が減って、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。感染の併発が疑われた場合には、抗生物質を使用し、白血球(好中球)の数が極端に少ない場合は、白血球(好中球)を増やす薬(G-CSF)を使用して対処します。

肺線維症:

肺の組織が線維化して硬くなり、咳、息切れなどの症状が現れることがあります。肺線維症を認めた際は、炎症を抑える薬を使用することがあります。

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)したりすることがあります。血小板の数が極端に少ない時や、出血がみられる場合などは、輸血を行うなどの治療が行われます。

また、テモゾロミドと併用することによって、テモゾロミドの副作用が強まる可能性もあります。

### 治療中の避妊に関して

この臨床試験の治療中に妊娠した場合、胎児にどのような影響を与えるか明らかではありません。そのため、妊娠する可能性のある女性およびパートナーが妊娠する可能性がある男性の患者さんは、この治療を受けている間は適切な方法で避妊されることをお勧めします。なお、避妊の方法は担当医または産科・婦人科、泌尿器科専門の医師が相談をお受けいたします。

## 6. 臨床試験の流れ・スケジュール

### 1) 臨床試験への登録

この臨床試験への参加に同意されますと、担当医が臨床試験への登録を行い、治療が始まります。

登録後、「テモゾロミド単独療法」か「インターフェロンβとテモゾロミドの併用療法」のどちらの治療法を受けていただくかは「ランダム」に(五分五分の確率で)決まります。あなたや担当医が治療法を選ぶと、その意思が影響して比べたい治療法の患者さんの特徴に偏りが生じてしまい、正しい臨床試験の結果を得ることができません。この方法は、どちらがよいかわかっていない治療法を比べるにはもっともよい方法と考えられており、世界中の臨床試験で採用されています。(図 6-1)

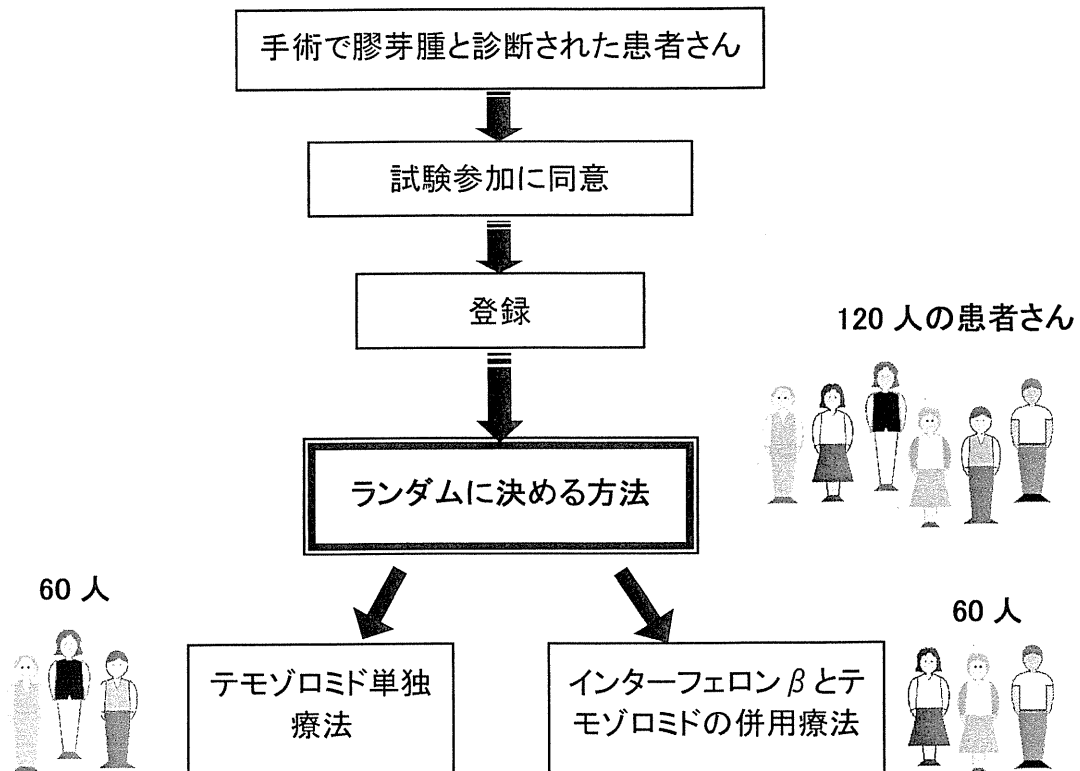


図 6-1 登録から治療決定までの流れ

この臨床試験には 120 人の方に参加していただく予定です。臨床試験の予定期間は、2010 年[ 数字を記入 ]月から 3 年 6 か月です。

## 2) 検査の内容と期間

治療期間中は、定期的に血液検査やレントゲン検査などを受けていただきます。次ページの表 6-2 をご参照ください。

初期治療は入院での治療となります。治療中は、週に 1 回以上、治療が安全に行えているかどうかを確認するため、血液検査などを行います。また、治療の効果を確認するため、初期治療終了後、維持治療が始まるまでの間に頭部 MRI 検査を行います。

維持治療は外来での治療となります。治療中は、コースに 1 回以上、血液検査などを行います。また、治療の効果を確認するための頭部 MRI 検査は、2 コースごとに行います。

また、治療終了後も、臨床試験全体が終わるまで、3 か月ごとに外来で血液検査や頭部 MRI 検査を受けていただきます。

なお、この臨床試験に参加している間に行う検査の回数は、この臨床試験に参加せずに同じ治療を受けた場合と変わりません。

表 6-2 検査内容

	治療前	初期治療中	維持治療中		治療終了後
			コース開始前	コース中	
問診・体重	○	●	○	△	■
神経所見※1	○	●	○	△	■
血液検査	血算※2	●	○	△	■
	生化学※3	●	○	△	■
尿検査	○				
画像検査	胸部 X 線	○			
	頭部 MRI	○	□	△	■

○:実施します △:必要に応じて実施します  
 ●:週 1 回以上実施します □:2 コースごとに実施します ■:3 か月に 1 回実施します  
 ※1:意識障害の程度や筋力を調べます ※2:白血球数・血小板数・貧血の有無を調べます  
 ※3:肝機能・腎機能などを調べます

## 7. 治療の中止について

治療中に病気が悪化した場合や、重い副作用がみられた場合には、この臨床試験の治療を中止いたします。また、あなたがなんらかの理由によってこの治療を続けたくないと感じられた場合にも、この臨床試験の治療を中止することができます。

また、この臨床試験で行う治療が安全でないことがわかった場合などに、臨床試験そのものが中止になることがあります。もし、あなたの治療中に臨床試験が中止となった場合、担当医が責任をもって対応いたします。そのほか、臨床試験の内容に変更があった場合には、すみやかにお知らせいたします。

なお、臨床試験治療を中止した後に、副作用が現れる場合があるので、決められた期間までは、定期的な検査を受けていただくことになります。

## 8. 臨床試験の参加に伴って期待される利益と予想される不利益

私たちは、あなたがこの臨床試験に参加し、どちらの治療を受けたとしても、現在の標準治療と同じくらいかそれ以上の効果が期待できると考えています。

また、将来の膠芽腫の患者さんのために、現在の標準治療と同じくらいの安全性を確保し

たうえで、より有効な治療法を確立するための情報がこの臨床試験の結果から得られることも期待しています。

なお、この臨床試験に参加することによる、あなた自身にとっての経済的な利益はありません。インターフェロンβとテモゾロミドの併用療法については、テモゾロミド単独療法よりも副作用が多くあらわれる可能性があります。それ以外に、この臨床試験に参加することによって、発生する不利益は特にないと思われます。

## 9. この臨床試験の参加について

臨床試験に参加の同意がいただけましたら、この治療を開始したいと考えていますが、この臨床試験に参加されるかどうかは、この臨床試験の説明を聞いた後、最終的にご自身で選択し、決めていただくこととなります。その結果、どのような決定をされたとしても、あなたの不利益になるようなことはありません。

参加に同意され治療が始まったあとに、治療がつかったり、なんらかの理由で治療を続けたくないと思った場合には、途中で治療をやめることができます。この臨床試験そのものへの参加を取りやめることも、あなたの意志で決められます。また、この臨床試験そのものへの参加を取りやめ、それまでに収集された情報や検査データを一切使わないようにすることもできます。いずれの場合でもあなたが何ら不利益を被ることはありません。

この臨床試験に参加いただける場合は、最終ページの「同意書」にご自身の署名をお願いいたします。

## 10. この臨床試験に参加しない場合の治療

この臨床試験に参加されない場合、あなたの病気に対する治療法は、現在行われている標準的な化学放射線療法になります。すなわち、放射線とテモゾロミドを併用する治療法です。治療の内容やスケジュールは、この臨床試験の「テモゾロミド単独療法」と同じです。

また、積極的な治療を希望されない場合は、痛みや他の苦痛に対する症状を和らげることが目的とするケア(緩和療法)を行います。

これらの治療法に関する詳しい情報は、担当医にお尋ねください。

## 11. 費用について

この臨床試験の治療に要する費用の概算についてご説明します。

この臨床試験で使用する薬は、いずれも厚生労働省により脳腫瘍(膠芽腫)の薬として承認され、市販されています。そのため、加入されている健康保険で定められている自己負担分の費用が発生いたします。診察や検査についても、通常の治療を受ける場合と同じように自己負担分をお支払いいただくこととなります。なお、この臨床試験でかかる費用は、臨床試験に参加しないで同じ治療を受けた場合にかかる費用と同じです。

治療にかかるおおまかな費用は、以下のとおりです。

### テモゾロミド単独療法:

6 週間の入院治療費がおおよそ 130 万円、その後の外来での治療費が1か月あたりおおよそ 26 万円です。自己負担額は 3 割負担で、入院時が約 39 万円、外来時が1か月あたり約 8 万円になります。

### インターフェロンβとテモゾロミドの併用療法:

6 週間の入院治療費がおおよそ 175 万円、その後の外来での治療費が1か月あたりおおよそ 29 万円です。自己負担額は 3 割負担で、入院時が約 53 万円、外来時が1か月あたり約 9 万円になります。

あなたが治療を受ける病院が、<sup>ほうかついりょうせいど</sup>包括医療制度(入院時の治療費が病名ごとに固定で決まる制度)を導入している場合は、二つの治療法の費用の違いは外来治療費のみとなることがあります。さらに最終的には、入院治療、外来治療ともに<sup>こうがくりょうようひ</sup>高額療養費制度\*が適用されることが多いため、テモゾロミド単独療法とインターフェロンβとテモゾロミドの併用療法のどちらの治療法となってもあなたの負担額に大きな差が生じることは少ないと考えられます。

<sup>こうがくりょうようひせいど</sup>  
※ : 高額療養費制度: 各種健康保険に加入している場合、1 か月の医療費の自己負担分がある一定の額を超えると、超えた分が払い戻される制度です。医療費請求額(患者負担分)をいったん支払った後で申請が承認されると払い戻しを受けることができます。また、実際にご負担いただく金額は所得区分に応じた、自己負担限度額までとなります(入院時は自己負担限度額以上を窓口で支払わなくてよい現物給付化が適用されます)。

表 11-1、11-2 は、患者さんの最終的な自己負担額を平成 20 年度の保険点数などに基づいて計算した一例です。

表 11-1 初期治療: 6 週間入院治療時費用概算(総額)

	テモゾロミド単独療法	インターフェロンβと テモゾロミドの併用療法
・抗がん剤の費用(薬剤費)	80 万円	125 万円
・放射線治療関連費	50 万円	50 万円
・処置費・検査費など	X 円	X 円
合計	130 万円+X 円	175 万円+X 円
自己負担額(3 割の場合)	39 万円+ X' 円	53 万円+ X' 円
高額療養費適用による 最終的な自己負担額	8 万円×2 か月= 16 万円	8 万円×2 か月= 16 万円

(注) 身長 165cm、体重 51kg にて薬剤量を算出し、金額を計算しました。また、高額療養費制度の所得区分については一般(住民税課税世帯)として計算しました。

表 11-2 維持治療: 外来治療時費用概算(月額)

	テモゾロミド単独療法	インターフェロンβと テモゾロミドの併用療法
抗がん剤の費用	26 万円	29 万円
処置費・検査費など	X 円	X 円
自己負担額(3 割の場合)	8 万+X' 円	9 万+X' 円
高額療養費適用による 最終的な自己負担額	8 万円	8 万円

(注) 身長 165cm、体重 51kg にて薬剤量を算出し、金額を計算しました。また、高額療養費制度の所得区分については一般(住民税課税世帯)として計算しました。

## 12. 補償について

この臨床試験は、厚生労働省の研究費に基づいて行われる研究であり、お見舞い金や各種手当といった特別な経済的な補償を行うことができません。

万が一、この臨床試験により、予測できなかった重い副作用などの健康被害が生じた場合には、通常の診療と同様に保険診療として病状に応じた適切な対処をいたしますが、治療費の自己負担分はご自身で負担していただくこととなります。

### 13. この臨床試験の研究組織について

当院は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)<sup>ジェイコグ</sup>に参加して、この臨床試験を実施しています。JCOGとは、研究者(医師)が主体となって活動している組織で、厚生労働省で承認された抗がん剤や治療法、診断法などを用いて、最良の治療法や診断法を確立することを目的としています。国内約170の医療機関が参加し、14の専門分野別のグループで構成され、それぞれのグループが専門のがん研究を進めています。専門分野別グループのほかに、臨床試験を適正に実施するための監視・支援機構として各種委員会、臨床試験のデータを適切に管理・解析するためのデータセンター/運営事務局があります。

JCOGは厚生労働省からの下記のような補助により、さまざまながんの臨床試験を行っています。

- 厚生労働科学研究費補助金

「悪性神経膠腫に対するTemozolomide の治療効果を増強した標準治療確立に関する研究」

- 厚生労働省がん研究助成金

「希少悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」

「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」

この臨床試験は JCOG 中の「脳腫瘍グループ」が主体となって行っており、膠芽腫の治療研究を行っている全国の 25 施設が参加する予定です。

JCOG の詳しい説明は、ホームページにてご紹介しております。

JCOG ホームページ → <http://www.jcog.jp/>

### 14. 利益相反について

臨床試験における、利益相反(COI: Conflict of Interest)<sup>シーオーアイ</sup>とは「主に経済的な利害関係によって公正かつ適正な判断が歪められてしまうこと、または、歪められているのではないかと



疑われかねない事態」のことを指します。具体的には、製薬企業や医療機器メーカーから研究者へ提供される謝金や研究費、株式、サービス、知的所有権等がこれに当たります。このような経済的活動が、臨床試験の結果を特定の企業や個人にとって有利な方向に歪曲させる可能性を判断する必要があり、そのために利害関係を管理することが定められています。

JCOG における利益相反(COI)の管理は JCOG COI 委員会で行っております。また、当院における利益相反(COI)の管理は[ 管理部署名などを各施設で記入 ]が行っておりますので、詳細をお知りになりたい場合は、担当医までお問い合わせください。

## 15. この臨床試験の倫理審査について

この臨床試験は、当院の倫理審査委員会と JCOG の委員会によって、臨床試験計画が審査されています。これらの組織の審査によって、臨床試験に参加される方の権利が守られていることや医学の発展に役立つことなどが検討され、臨床試験の計画が適切であることが認められています。

また、臨床試験の実施中は 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(個人情報)

この臨床試験に参加されますと、個人情報と診療情報に関する記録の一部は、当院のほか、JCOG データセンターに保管されます。当院と JCOG データセンターとのやり取りの際には、あなたのお名前ではなく、イニシャル、カルテ番号、生年月日を使用します。カルテ番号はその後に行われる調査の際、担当医が転勤した場合でも、臨床試験に参加していただいているあなたの情報を適切に管理するため、大変重要な情報となります。

当院と JCOG データセンターではこれらの情報が外部にもれたり、臨床試験の目的以外に使われないよう最大の努力をしています。この臨床試験にご参加いただける場合はこれらの個人情報の使用についてご了承くださいますよう、お願い申し上げます。詳しくは、別添の「JCOG 研究における個人情報の取り扱いについて」をご覧ください。

最終的な臨床試験の結果は学術誌や学会で公表される予定です。この場合もあなたのお名前や個人を特定できるような情報は使用いたしません。

なお、次のような場合に、当院の職員以外の者が、カルテやその他の診療記録などを直接拝見することがあります。これらの調査や判定に関わる者には守秘義務が課せられております。

#### 1) 監査

監査とは、試験が適切で安全に行われ、臨床試験に参加している患者さんの人権が守られていることや、検査や診断の結果が正しく報告されていることを確かめる調査です。この臨床試験では、JCOG 監査委員会がこの臨床試験の参加医療機関に対して監査を行います。JCOG 監査委員会が指名する担当者が病院を訪問して、カルテや検査記録を拝見します。

#### 2) 放射線治療の確認

放射線治療が適正で安全に実施されていることを確認するため、この臨床試験の研究事務局と、特定非営利活動法人放射線治療支援センター(RSC)が共同で調査を行います。この調査では、放射線治療に関する検査フィルムや放射線治療記録のコピーなどを同センターに郵送します。これらの資料には、氏名などは記載されておりません。同センターに保管される情報はカルテ番号のみです。

#### 3) 病理中央診断

組織診断の判定は難しい場合があり、組織診断の専門家である病理医の間でも意見が分かれることがあります。そのため、複数の病理医が、当院で用いた病理組織標本にてあらためて判定します。標本には識別のための記号や番号を記載していますが、氏名などは記載しません。

具体的には、病理組織標本の一部を研究事務局に送付し、複数の病理医が病理診断の判定を行います。そうすることで、より客観的な診断をすることができ、この試験の結果を正しく解釈できるようになることが期待されます。

#### 4) 画像中央判定

治療効果の判定は難しい場合があり、専門医(放射線医や画像診断医など)の間でも意見が分かれることがあります。そのため、複数の専門医が当院で判定した資料を用いて、あ

らためて判定します。資料には識別のための記号や番号を記載していますが、氏名などは記載しません。

具体的には、担当医が画像フィルム(CT、レントゲン、MRI など)や画像の電子データなどを、国立がんセンターなどで行われる JCOG 脳腫瘍グループの会議場に持ち寄り、治療効果の判定を行います。そうすることで、より客観的な判定をすることができ、この試験の結果を正しく解釈できるようになることが期待されます。

## 17. データの二次利用について

この臨床試験のために集めたデータをこの臨床試験とは別の研究に利用する場合があります。今はまだ計画・予想されていないものの、将来、非常に重要な検討が必要となるような場合です。

例えば、この臨床試験と同じ膠芽腫の患者さんを対象とする別の臨床試験や、この臨床試験のデータと似た治療法の臨床試験のデータを併せて解析して、より詳しい検討を行う場合などです。その際、この臨床試験のために集めたデータでは必要な情報が足りない場合に、担当医を通じて追加の調査が必要になる場合があります。のちに、この臨床試験に参加される際に受けられた説明の目的・項目の範囲を超えてデータを利用させていただく場合は、JCOG ホームページ内「患者さんのプライバシー情報について」でお知らせいたします。

JCOG ホームページ → <http://www.jcog.jp/>

なお、「データの二次利用」とは、身体から採取された検体(検査の後に残った血液など)を使って再度測定・調査することではありません。

## 18. この臨床試験に参加している間のお願

### 1) 定期的に来院してください

治療効果の確認だけでなく、副作用が出ていないかどうかを確認するために定期的な来院が必要となりますので、ご都合が悪くなったときは、必ずご連絡をお願いします。

### 2) 他の薬を使用する場合はご相談ください

普段より服用されている薬や健康食品がある場合は、必ず担当医へお伝えください。同時に服用することによって危険な副作用が出たり、治療の効果がなくなることがあります。

3) いつもと体調が違うときはご連絡ください

担当医に詳しくお話しください。適切に対応いたします。

4) 連絡先が変わった場合はお知らせください

引越しなどにより、住所や電話番号などの連絡先が変更になる場合は、必ず担当医までお知らせください。

5) 転院について

治療期間中の転院

この臨床試験の治療中に、当院から JCOG 参加病院以外の病院に転院された場合は、この臨床試験にそのまま参加し続けることができません。転院先の病院でもこの臨床試験と同じ治療が続けられるかどうかについては、担当医にご相談ください。

治療終了後の転院

治療終了後に転院された場合は、引き続きこの臨床試験にご参加いただきたいと思います。その場合には、転院後に健康状態を確認する目的で、担当医からご自宅にご連絡させていただいたり、転院先に診療情報の提供をお願いしたりすることがあります。

19. どんなことでも質問してください

この臨床試験についてわからないことや心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医または臨床研究コーディネーターにおたずねください。担当医や臨床研究コーディネーターに聞きにくいことや、この臨床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。なお、ご要望があれば、あなたとあなたのご家族が読まれる場合に限り、この臨床試験の実施計画書をご覧いただけます。臨床試験の実施計画書は一般公開されていないため、担当医にご依頼ください。また、この臨床試験の結果は、ご希望があれば担当医よりお伝えいたします。

## 20. 担当医の連絡先、研究代表者、研究事務局

担当医: \_\_\_\_\_

施設研究責任者: \_\_\_\_\_

[ 参加施設の住所、電話番号を記入 ]

この臨床試験全体の責任者・連絡窓口は以下のとおりです。

研究事務局(臨床試験の実務責任者、連絡窓口)

なつめ あつし  
夏目 敦至

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科

〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

Tel: 052-744-2355 (ダイヤルイン) Fax: 052-744-2361

Email: anatsume@med.nagoya-u.ac.jp

研究代表者(臨床試験全体の責任者)

わかばやし としひこ  
若林 俊彦

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科

〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

Tel: 052-744-2355 (ダイヤルイン) Fax: 052-744-2361

Email: wakabat@med.nagoya-u.ac.jp

## 同意書

提出先: 医療機関名 病院長

患者氏名

臨床研究名:「JCOG0911:初発膠芽腫に対するインターフェロン-β + テモゾロミド併用療法のランダム化第 II 相試験」

### 説明内容:

- この研究は臨床試験であること
- 病状と治療
- この臨床試験の意義
- 臨床試験参加によって生じる不利益と副作用
- 治療の内容
- 治療法が「ランダムに決める方法」で決まること
- 治療の中止について
- 臨床試験参加により期待される利益
- 臨床試験への参加は自由であり、参加しない場合でも不利益はないこと
- 臨床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
- この臨床試験に参加しない場合の治療法
- 費用について
- 補償について
- この臨床試験の倫理審査について
- プライバシーの保護について
- データの二次利用について
- この臨床試験に参加している間のお願い
- 質問の自由
- 連絡先(担当医、研究代表者、研究事務局)

上記の臨床試験について、私が説明しました。

説明担当医 署名: \_\_\_\_\_

説明年月日: \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

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

本人 署名: \_\_\_\_\_

同意年月日: \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

## 別添資料: JCOG 研究における個人情報の取り扱いについて (一般向け「JCOG プライバシーポリシー」説明書)

### 【基本方針】

我々 JCOG (日本臨床腫瘍研究グループ) は、

### すべてのがん患者さんに最善の治療法を提供すること

という基本理念のもと、がんに対する最善の治療法や診断方法、標準的治療法を確立するために臨床試験を中心とした研究活動を行っています。そしてこの研究活動では、患者さんの個人情報と診察の結果得られる診療情報を利用しています。

臨床試験は、治療法や診断法の評価を科学的・倫理的に行い、正しい結果を得てその結果を公表し、よりよい治療についての情報を医師や患者さんに広く提供することを目的としています。特に、がんの臨床試験において正しい結果を得るためには、参加いただく患者さんの経過などの情報を、診察を通じて、またはお電話などの方法で長期間にわたり確認することが必要です。そのためには患者さん個人を特定するための情報として個人情報は欠くことのできないものです。

JCOG が利用させていただく患者さんの個人情報はカルテ番号と生年月日を基本としていますので、これらの情報だけでは、おかけの病院のコンピューターや管理表を見ない限り、お名前や住所などを特定することはできませんのでご安心ください。JCOG では、お預かりする個人情報は個人の人格尊重の理念のもと、適切に保護され慎重に取り扱われるべき大切なプライバシーに関する情報であると認識し、これらの情報が JCOG 外に流出したり、目的外に利用されたりしないように保護するための方針として「JCOG プライバシーポリシー」を制定しています。本説明書は JCOG プライバシーポリシーについて、一般の方向けに要点をまとめたものです。より詳しくお知りになりたい方は、JCOG のホームページにて、JCOG プライバシーポリシーをご参照ください。

臨床試験へのご参加と、個人情報の利用につき、ご理解とご協力をお願いいたします。

### 【JCOG プライバシーポリシーのまとめ】

1. 個人情報は特定した目的、項目に限り適正に取得、利用します。
2. 取得した情報を用いて解析した臨床試験の結果は、論文や学会発表として公表されますが、公表される情報には個人を特定し得る情報は含まれませんのでご安心ください。
3. 取得した情報は万全な安全管理対策を講じ、適切に保護し慎重に取り扱います。
4. 個人が特定できる形での第三者への開示・提供は行いません。
5. JCOG が取得し管理している情報に関して、開示、訂正、削除、あるいは第三者への開示、提供の停止を希望される方は、担当医師までご相談ください。
6. 一般的な質問や苦情がある方は、郵送、ファックスあるいは電子メールにて、下記の問い合わせ窓口「JCOG プライバシー保護担当」までご連絡ください。

問い合わせ窓口: JCOG プライバシー保護担当 (JCOG データセンター内)  
郵 送 先: 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  
ファックス: 03-3542-3374  
電子メール: [JCOG\\_privacy@ml.jcog.jp](mailto:JCOG_privacy@ml.jcog.jp)  
JCOG ホームページ: <http://www.jcog.jp/>

日本臨床腫瘍研究グループ/Japan Clinical Oncology Group (JCOG)  
制定: 2006年6月20日 改訂: 2009年7月10日

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 (H20-がん臨床一般-019)  
「悪性神経膠腫に対する Temozolomide の治療効果を増強した標準治療確立に関する研究」班  
独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費指定研究 20 指-4  
「希少悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

# JCOG0911-A1

「初発膠芽腫に対するインターフェロン-β + テモゾロミド併用化学放射線療法の  
ランダム化第 II 相試験(JCOG0911)」の附随研究

## 化学療法、放射線療法を施行した膠芽腫例における効果予測因子および 予後因子に関する研究実施計画書 ver1.0

グループ代表者: 渋井壮一郎

国立がん研究センター中央病院脳神経外科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  
TEL: 03-3542-2511(代表)  
FAX: 03-3545-3567  
E-mail: sshibui@ncc.go.jp

試料解析研究代表者: 若林俊彦

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科  
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65  
TEL: 052-744-2355 (ダイヤルイン)  
FAX: 052-744-2361  
E-mail: wakabat@med.nagoya-u.ac.jp

試料解析研究事務局: 夏目敦至

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科  
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65  
TEL: 052-744-2355 (ダイヤルイン)  
FAX: 052-744-2361  
E-mail: anatsume@med.nagoya-u.ac.jp

成田善孝

国立がん研究センター中央病院脳神経外科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  
TEL: 03-3542-2511(代表)  
FAX: 03-3545-3567  
E-mail: yonarita@ncc.go.jp

一次審査提出 2010年 3月 30日  
プロトコール承認 2010年 10月 25日



## 0. 概要

### 0.1. 目的

#### 1) 目的 1: MGMT 測定 of 最適な方法の検討

膠芽腫において、O<sup>6</sup>-methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT) DNA 修復遺伝子がプロモーターのメチル化により後成的に Silencing することで、アルキル化剤で障害を受けた腫瘍細胞の DNA の修復が妨げられ、生存期間が延長すると報告されている。しかし、MGMT 測定法は数多く報告されており、どの手法が適切なのかについての結論は下されていない。本研究では、タンパクと DNA メチル化の双方を定性的、定量的に測定し、膠芽腫に対する予後予測にとって最も適切な MGMT 測定法を探索的に検討することを第一の目的とする。

#### 2) 目的 2: IT 療法の治療効果と MGMT 発現の関連の検討

JCOG0911「初発膠芽腫に対するインターフェロン-β + テモゾロミド併用化学放射線療法のランダム化第 II 相試験」では、膠芽腫の標準治療であるテモゾロミド(TMZ)と放射線併用療法にインターフェロン(IFN)-β を上乗せした IT 療法を試験治療として設定している。これは、IFN-β により腫瘍細胞の MGMT の発現が低下し、TMZ の作用が増強するであろうという理論的背景があるためである。この仮説が正しいければ、第 1 の目的で得られた最適な MGMT の測定方法で MGMT の発現割合が高い患者(MGMT プロモーターDNA メチル化の低い患者)に対して IFN-β の上乗せ効果が高いことになる。この仮説が正しいかどうかを探索的に検討することを第 2 の目的とする。

#### 3) 目的 3: 膠芽腫における既知・未知バイオマーカーの探索的な検討

第 3 の目的として、腫瘍細胞の第 10 染色体長腕(10q)の欠失や第 1 染色体短腕(1p)および第 19 染色体長腕(19q)の欠失、TP53、CDKN2A 遺伝子の変異、また EGFR の過剰増幅や PTEN の異常などの既知の予後因子を個々に評価し、さらに mRNA、microRNA 発現の網羅的解析、SNP-Microarray による全染色体の網羅的解析を行うことで、膠芽腫に対する予後因子、効果予測因子となりうる既知・未知バイオマーカーを探索的に検討する。

### 0.2. 対象

本附随研究は、試料の外部提供を含めて本附随研究計画書に関する倫理審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) などの審査承認に基づく医療機関の長の承認が得られた施設で、JCOG0911「初発膠芽腫に対するインターフェロン-β + テモゾロミド併用化学放射線療法のランダム化第 II 相試験」に登録された 120 例の患者を対象とする。本附随研究の参加に際しては、本体研究である JCOG0911 への参加同意とは別に、患者の同意を必要とし、患者本人より同意が得られ、かつ、手術時切除腫瘍組織の凍結保存検体が得られている場合のみ、本附随研究に登録する。

本体研究 JCOG0911 の予定登録数が 120 例であることから、本附随研究の登録数は 80-120 例と見込んでいる。

### 0.3. 方法

#### 1) 本附随研究への参加同意が得られた場合、下記の①から④のすべてを参加施設から附随研究事務局(以下、試料解析研究事務局)に送付する。

- ① 腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋薄切標本
- ② 凍結腫瘍標本
- ③ 血液標本
- ④ JCOG 登録番号、患者イニシャルを記載した「標本依頼書」

#### 2) 各試料解析実施施設において以下の測定を行う。

試料解析研究事務局は、提出された標本依頼書と試料を各試料解析施設にまとめて送付する。①腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋薄切標本は、静岡県立静岡がんセンター病理診断科に送付する。②凍結腫瘍標本、③血液標本に関しては、試料解析研究事務局にて DNA、RNA、miRNA の抽出を行った後、JCOG 登録番号、患者イニシャルを記載したサンプルチューブを、名古屋大学脳神経外科、ファルコバイオシステムズ、東京大学医学部附属病院 Cancer board 研究室へ送付する。

- ① 名古屋大学脳神経外科: MGMT メチル化解析、TP53、IDH1/2 変異解析、mRNA 発現解析、microRNA(miRNA)解析
- ② 静岡県立静岡がんセンター病理診断科: MGMT 免疫染色
- ③ ファルコバイオシステムズ: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法
- ④ 東京大学医学部附属病院 Cancer board 研究室: SNP-array

- 3) JCOG データセンターおよび試料解析研究事務局で、試料の測定結果と、JCOG0911 における化学療法の効果および患者背景等の臨床情報との関連性を解析する。

MGMT メチル化および、MGMT 免疫染色の測定結果は、試料解析研究事務局から JCOG データセンターに送付され、JCOG データセンターにて、目的 1、目的 2 の関連を検討する。

JCOG データセンターから試料解析研究事務局に JCOG0911 で得られた臨床データが送付され、*TP53*、*IDH1/2* 変異解析、mRNA 発現解析、miRNA 解析、MLPA 法、SNP-array の測定結果と臨床データとの関連解析を試料解析研究事務局で行う。

- ① 目的 1:MGMT 測定の最適な方法の検討
- ② 目的 2:IT 療法の治療効果と MGMT 発現の関連の検討
- ③ 目的 3:膠芽腫における既知・未知バイオマーカーの探索的な検討

#### 0.4. 使用予定試験と研究期間

JCOG0911 の予定登録数が 120 例であることから、本附随研究の登録数は 80-120 例と見込んでいる。附随研究参加施設で最初の倫理審査委員会等の承認に基づく医療機関の長の承認(以下、IRB 承認)が得られた日をもって研究開始とし、順次、承認が得られた参加施設からの試料の収集を行う。研究期間は 5 年間を見込む。

#### 0.5. 研究機関

- 1) JCOG0911「初発膠芽腫に対するインターフェロン-β + テモゾロミド併用化学放射線療法のランダム化第 II 相試験」の参加施設のうち、試料の外部提供を含めて本附随研究計画書に関する IRB 承認が得られた施設
- 2) JCOG データセンター
- 3) 名古屋大学脳神経外科
- 4) 静岡県立静岡がんセンター病理診断科
- 5) 株式会社ファルコバイオシステムズ
- 6) 東京大学医学部附属病院 Cancer board 研究室

#### 0.6. 問い合わせ先

試料解析研究事務局:夏目敦至

名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科

〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

TEL:052-744-2355 (ダイヤルイン)

FAX:052-744-2361

E-mail: anatsume@med.nagoya-u.ac.jp

## 目次

0. 概要.....	2
0.1. 目的.....	2
0.2. 対象.....	2
0.3. 方法.....	2
0.4. 使用予定試験と研究期間.....	3
0.5. 研究機関.....	3
0.6. 問い合わせ先.....	3
1. 目的.....	6
2. 背景.....	7
2.1. 膠芽腫の病理と分子遺伝学.....	7
2.2. 膠芽腫における MGMT の役割と評価方法.....	7
2.3. 膠芽腫で予後と関連すると考えられる MGMT 以外のバイオマーカー.....	9
2.4. 本研究の意義.....	10
3. 対象.....	10
4. 方法.....	11
4.1. 試料解析研究参加施設.....	11
4.2. 試料解析実施施設.....	11
4.3. 対象となる臨床試験(本体研究).....	11
4.4. 参加施設の役割.....	11
4.5. 試料解析研究事務局の役割.....	13
4.6. 試料解析実施施設の役割.....	14
4.7. JCOG データセンターの役割.....	16
5. 統計的事項.....	16
5.1. 解析対象となるデータの要約、一般化を否定する状況に無いことの確認.....	16
5.2. 目的 1: MGMT 測定之最適な方法の検討.....	16
5.3. 目的 2: IT 療法の治療効果と MGMT 発現の関連の検討.....	17
5.4. 目的 3: 既知のバイオマーカーの評価および網羅的解析手法による新たな予後因子、効果予測因子の探索 18	
5.5. 統計解析施設.....	20
6. 予測されるメリットおよびデメリット.....	20
6.1. 本附随研究に参加した患者のメリットおよびデメリット.....	20
6.2. JCOG のメリットおよびデメリット.....	20
7. 倫理的配慮.....	20
7.1. 患者の保護.....	20
7.2. インフォームドコンセント.....	21
7.3. 個人情報の保護と患者識別.....	21
7.4. 医療機関の倫理審査委員会の承認.....	22
7.5. JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について.....	23
8. 研究資金.....	23
9. 予定検体数と研究期間.....	23

---

10.	研究組織.....	23
10.1.	グループ代表者.....	23
10.2.	研究代表者.....	23
10.3.	試料解析研究事務局.....	23
10.4.	試料解析実施施設及び責任者.....	24
10.5.	参加施設.....	24
10.6.	統計解析責任者.....	24
11.	委託研究契約.....	24
12.	研究結果の公表.....	25
13.	附図:試料の流れ.....	26
14.	参考文献.....	26