

## 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、医療機関の承認文書の確認、患者同意文書の確認、CRF 記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)などを監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って作成した標準業務手順書(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、研究事務局と研究代表者、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

全登録例に対し放射線治療終了後の段階で、放射線治療規定の遵守に関する評価を行う。この評価は各施設での実際の治療がプロトコール規定に従って行われたかどうかを確認するとともに、その後に登録される患者の治療にフィードバックすることを目的とする。

評価は「9.2. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの」で規定した資料を用いて、放射線治療研究事務局が放射線治療支援センターの協力を得て行う。

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. 個人情報の保護と患者識別」に従って取り扱う。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開されることはない。評価の結果は当該施設の施設放射線治療責任者、JCOG 放射線治療委員会に報告され、放射線治療委員会を通じて、JCOG データセンター、JCOG 運営委員会、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、プロトコル治療完了/中止し、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)、または画像電子ファイル、およ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。この際、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。施設の判定と中央判定の結果が異なった場合には、最終解析においては中央判定を優先する。治療中に施設の判定と中央判定の結果が異なったことが判明した場合に治療を継続するかどうかに関しては、研究事務局と施設研究責任者、施設コーディネーター、施設病理医が対応について相談する。

### 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(16.8 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. 附随研究

#### 15.3.1. 登録前の手術・生検で得られた腫瘍検体の附随研究

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: 免疫染色法, Methylation-specific PCR 法、Pyrosequence 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(TP53 遺伝子変異, Epidermal growth factor receptor: EGFR, MIB-1)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 2 mL 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。

上記の解析研究は、「遺伝子発現に関する研究」および「がん組織にのみ後天的に出現して次世代には受け継がれないゲノム又は遺伝子の変異を対象とする研究」であり、JCOG 試料解析研究ポリシーに照らし合わせると、非ゲノム解析研究に相当する。よって JCOG 非ゲノム解析研究ポリシーを遵守し施行する。詳細は附随研究計画書に記載する。

## 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 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. 本試験の主たる研究班

- ・ 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」  
主任研究者: 渋井壮一郎 (国立がんセンター中央病院)
- ・ 厚生労働省がん研究助成金 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」  
主任研究者: 渋井壮一郎 (国立がんセンター中央病院)

### 16.2. 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 20 指-1、-2、-3、-4、-5、-6 の 6 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/>)。なお、指定研究 20 指-6 は JCOG データセンター/運営事務局業務をサポートする。

- ・ 指定研究 20 指-1 主任研究者: 飛内賢正 (国立がんセンター中央病院)  
「高感受性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」
- ・ 指定研究 20 指-2 主任研究者: 田村友秀 (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治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 20 指-3 主任研究者: 島田安博 (国立がんセンター中央病院)  
「消化器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」
- ・ 指定研究 20 指-4 主任研究者: 渋井壮一郎 (国立がんセンター中央病院)  
「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」
- ・ 指定研究 20 指-5 主任研究者: 平岡真寛 (京都大学医学部附属病院)  
「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 20 指-6 主任研究者: 福田治彦 (国立がんセンターがん対策情報センター)  
「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」

- 16.3. JCOG代表者  
田村友秀  
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 脳腫瘍グループ  
グループ代表者: 渋井壮一郎  
国立がん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  
FAX: 03-3542-3815  
E-mail: sshibui@ncc.go.jp
- 16.5. 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  
FAX: 052-744-2361  
E-mail: wakabat@med.nagoya-u.ac.jp
- 16.6. 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  
FAX: 052-744-2361  
E-mail: anatsume@med.nagoya-u.ac.jp
- 16.7. 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  
〒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
- 16.8. 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 3-39-15  
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 東京都文京区本駒込 3-18-22  
Tel: 03-3823-2101(代表)  
Fax: 03-3823-5433(代表)  
E-mail: funata@cick.jp

岩城徹

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 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

## 16.9. 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。(2010年3月現在)
- ・下記のJCOG脳腫瘍グループのうち、本試験への試験開始時の参加施設は行頭に○印の付いた25施設である。

	医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター	施設放射線治療責任者	年間登録数見込み
○	北海道大学病院	脳神経外科	澤村 豊	澤村 豊	青山 英史	3
○	中村記念病院	脳神経外科	中村 博彦	伊東 民雄	高梨 正美	8
○	札幌医科大学	脳神経外科	南田 善弘	鰐淵 昌彦	中田 健生	5
○	岩手医科大学	脳神経外科	小川 彰	別府 高明	及川 博文	6
○	東北大学病院	脳神経外科	富永 悌二	隈部 俊宏	坂谷内 徹	7
	古川星陵病院	脳神経外科	城倉 英史	城倉 英史	城倉 英史	
○	山形大学医学部	脳神経外科	嘉山 孝正	櫻田 香	和田 仁	5
○	筑波大学臨床医学系	脳神経外科	松村 明	高野 晋吾	櫻井 英幸	3
○	埼玉医科大学国際医療センター	脳脊髄腫瘍科	西川 亮	三島 一彦	塚本 信宏	3
○	千葉大学医学部	脳神経外科	佐伯 直勝	岩立 康男	上野 直之	3~4
	千葉県循環器病センター	脳神経外科	永野 修	永野 修	永野 修	
○	国立がんセンター中央病院	脳神経外科	渋井 壮一郎	成田 善孝	角 美奈子	6
○	杏林大学医学部	脳神経外科	永根 基雄	小林 啓一	高山 誠	5
○	東京女子医科大学	脳神経外科	村垣 善浩	丸山 隆志	前林 勝也	7
○	慶應義塾大学病院	脳神経外科	吉田 一成	佐々木 光	深田 淳一	5
○	東京大学医学部	脳神経外科	藤堂 具紀	武笠 晃丈	寺原 敦朗	3
○	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	3
○	名古屋大学医学部	脳神経外科	若林 俊彦	夏目 敦至	石原 俊一	10
	小牧市民病院	脳神経外科	木田 義久	木田 義久	木田 義久	
○	京都大学医学部附属病院	脳神経外科	宮本 享	荒川 芳輝	溝脇 尚志	5
	蘇生会総合病院	サイバーナイフセンター	坪倉 卓司	坪倉 卓司	坪倉 卓司	
○	大阪大学医学部	脳神経外科	吉峰 俊樹	橋本 直哉	磯橋 文明	3
○	田附興風会医学研究所北野病院	脳神経外科	高橋 潤	青木 友和	高木 雄久	1~3
○	関西医科大学附属枚方病院	脳神経外科	浅井 昭雄	浅井 昭雄	鎌田 実	8
○	広島大学病院	脳神経外科	杉山 一彦	山崎 文之	権丈 雅浩	5(3~7)
	たかの橋中央病院ガンマナイフセンター	脳神経外科	秋光 知英	秋光 知英	秋光 知英	
○	愛媛大学医学部附属病院	脳神経外科	大西 丘倫	原田 広信	藤井 崇	7
○	久留米大学医学部	脳神経外科	寺崎 瑞彦	寺崎 瑞彦	淡河 恵津世	8
	新古賀病院	脳神経外科	一ツ松 勤	石堂 克哉	石堂 克哉	
○	熊本大学医学部	脳神経外科	倉津 純一	中村 英夫	村上 龍次	10
	済生会熊本病院	脳神経外科	西 徹	後藤 智明	後藤 智明	
○	大分大学医学部附属病院	脳神経外科	阿部 竜也	森重 真毅	松本 陽	8

計 137 人

## 16.10. JCOGプロトコール審査委員会

本プロトコールは参加施設のIRB審査への提出に先立ちJCOGプロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。本プロトコールの審査は以下の○印の委員および審査員が担当した。

(委員の構成・所属は承認時のもの 更新なし)

最新のもののはホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/protocol.html> 参照)

委員長	飛内 賢正	国立がんセンター中央病院
副委員長	山本 精一郎	国立がんセンターがん対策情報センター
副委員長	久保田 馨	国立がんセンター中央病院
事務局長	中村 健一	国立がんセンターがん対策情報センター
委員	石塚 直樹	国立国際医療センター研究所
	○山口 拓洋	東京大学大学院医学系研究科臨床試験データ管理学
	山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター
	濱口 哲弥	国立がんセンター中央病院
	宮北 康二	国立がんセンター中央病院
	○伊藤 芳紀	国立がんセンター中央病院
	○軒原 浩	国立がんセンター中央病院
	佐治 重衝	埼玉医科大学
	吉川 貴己	神奈川県立がんセンター
	吉野 孝之	国立がんセンター東病院
	佐藤 豊実	筑波大学臨床医学系
	仁保 誠治	国立がんセンター東病院
	加藤 健	国立がんセンター中央病院
	○黒川 幸典	国立病院機構大阪医療センター
	鹿間 直人	聖路加国際病院
	齋藤 裕子	静岡県立静岡がんセンター
	○小原 泉	自治医科大学
	植田 いずみ	東海大学医学部
審査員	○山口 聡	兵庫県立がんセンター
	○川井 章	国立がんセンター中央病院
事務局	鈴木 竜子	国立がんセンターがん対策情報センター

連絡先: JCOG 運営事務局 プロトコール審査委員会事務局

国立がんセンター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部

〒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. 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(有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコール改訂審査など)を受ける。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/jury.html> 参照。ただし、本試験を実施する研究グループの委員は、本試験の審査には直接加わらない。)

連絡先: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部/JCOG 運営事務局

〒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@mljcog.jp

#### 16.12. JCOG監査委員会

研究期間中は監査委員会による施設訪問監査を受ける。  
(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/audit.html> 参照)

連絡先:JCOG 監査委員会事務局

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部/JCOG 運営事務局  
〒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@mljcog.jp

#### 16.13. データセンター/運営事務局

JCOG データセンター

データセンター長:福田治彦

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  
TEL:03-3542-3373  
FAX:03-3542-3374  
E-mail:jcogdata@mljcog.jp

JCOG 運営事務局

運営事務局長:中村健一

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部  
〒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@mljcog.jp

公式ホームページ:<http://www.jcog.jp/>

研究グループ担当者

JCOG データセンター

統計部門	福田治彦
DM 部門	山田英申/相原千賀子

JCOG 運営事務局

研究支援部門	高島淳生/齋藤勇
--------	----------

#### 16.14. 放射線治療品質管理・品質保証支援組織

特定非営利活動法人 放射線治療支援センター

担当:石倉聡

〒111-0052 東京都台東区柳橋 1-1-15 浅草橋産業会館柳橋タウン 408 号  
TEL:03-6802-9304  
FAX:03-6802-9314  
E-mail:s.ishikura@rtsupport.jp



## 16.15. プロトコール作成

## プロトコール作成

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科  
国立がんセンター中央病院放射線科

夏目敦至  
角美奈子

## プロトコール作成支援

## JCOG データセンター

統計部門(デザイン担当)

柴田大朗

DM 部門(CRF 作成)

甲木博美

## JCOG 運営事務局

研究支援部門

高島淳生

研究支援部門(IC 文書担当)

松原聖子

## 17. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

プロトコールで規定された主たる解析と最終解析以外の発表に際しては、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得ることが必要である。

ただし、研究代表者または研究事務局による、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、および登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表については、効果・安全性評価委員会の承認は不要であり、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得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)、放射線治療研究事務局、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. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996). *Neurologia medico-chirurgica* 2003;43 Suppl:i-vii, 1-111.
2. 日本病理学会小児腫瘍分類委員会(編). 小児腫瘍組織分類図譜 第6篇 中枢神経系腫瘍 ed.: 金原出版, 2001.
3. 日本脳腫瘍病理研究会(編). 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス 第3版 ed.: 医学書院, 2009.
4. 脳腫瘍全国統計委員会、日本病理学会(編). 脳腫瘍取扱い規約—臨床と病理カラーアトラス 第2版 ed.: 金原出版, 2002.
5. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366:985-90.
6. Hollerhage HG, Zumkeller M, Becker M, Dietz H. Influence of type and extent of surgery on early results and survival time in glioblastoma multiforme. *Acta neurochirurgica* 1991;113:31-7.
7. Curran WJ, Jr., Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *Journal of the National Cancer Institute* 1993;85:704-10.
8. Vecht CJ, Avezaat CJ, van Putten WL, Eijkenboom WM, Stefanko SZ. The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:466-71.
9. Sharma MK, Mansur DB, Reifenberger G, Perry A, Leonard JR, Aldape KD, et al. Distinct genetic signatures among pilocytic astrocytomas relate to their brain region origin. *Cancer research* 2007;67:890-900.
10. Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta radiologica: oncology, radiation, physics, biology* 1978;17:475-84.
11. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Jr., Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *The New England journal of medicine* 1980;303:1323-9.
12. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980;30:907-11.
13. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993;71:2585-97.
14. Newlands ES, O'Reilly SM, Glaser MG, Bower M, Evans H, Brock C, et al. The Charing Cross Hospital experience with temozolomide in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 1996;32A:2236-41.
15. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine* 2005;352:987-96.
16. Yoshida J, Kajita Y, Wakabayashi T, Sugita K. Long-term follow-up results of 175 patients with malignant glioma: importance of radical tumour resection and postoperative adjuvant therapy with interferon, ACNU and radiation. *Acta neurochirurgica* 1994;127:55-9.
17. Wakabayashi T, Yoshida J, Kito A, Inoue I, Kobayashi T, Kageyama N. [Effect of MCNU on brain tumors. Part II: Clinical experience with MCNU on malignant brain tumors]. *Gan to kagaku ryoho* 1984;11:2729-37.
18. Wakabayashi T, Hatano N, Kajita Y, Yoshida T, Mizuno M, Taniguchi K, et al. Initial and maintenance combination treatment with interferon-beta, MCNU (Ranimustine), and radiotherapy for patients with previously untreated malignant glioma. *Journal of neuro-oncology* 2000;49:57-62.
19. Hatano N, Wakabayashi T, Kajita Y, Mizuno M, Ohno T, Nakayashiki N, et al. Efficacy of post operative adjuvant therapy with human interferon beta, MCNU and radiation (IMR) for malignant glioma: comparison among three protocols. *Acta neurochirurgica* 2000;142:633-8; discussion 9.

20. Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, Fukaya C, Yamamoto T. Human interferon beta, nimustine hydrochloride, and radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant astrocytomas. *Journal of neuro-oncology* 2005;72:57-62.
21. Colman H, Berkey BA, Maor MH, Groves MD, Schultz CJ, Vermeulen S, et al. Phase II Radiation Therapy Oncology Group trial of conventional radiation therapy followed by treatment with recombinant interferon-beta for supratentorial glioblastoma: results of RTOG 9710. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006;66:818-24.
22. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002;20:1375-82.
23. Gilbert MR, Friedman HS, Kuttlesch JF, Prados MD, Olson JJ, Reaman GH, et al. A phase II study of temozolomide in patients with newly diagnosed supratentorial malignant glioma before radiation therapy. *Neuro Oncol* 2002;4:261-7.
24. Baumann F, Bjeljac M, Kollias SS, Baumert BG, Brandner S, Rousson V, et al. Combined thalidomide and temozolomide treatment in patients with glioblastoma multiforme. *Journal of neuro-oncology* 2004;67:191-200.
25. Chang SM, Lamborn KR, Malec M, Larson D, Wara W, Sneed P, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide with radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004;60:353-7.
26. Raizer JJ, Malkin MG, Kleber M, Abrey LE. Phase 1 study of 28-day, low-dose temozolomide and BCNU in the treatment of malignant gliomas after radiation therapy. *Neuro Oncol* 2004;6:247-52.
27. Vives KP, Piepmeier JM. Complications and expected outcome of glioma surgery. *Journal of neuro-oncology* 1999;42:289-302.
28. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 1983;52:997-1007.
29. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1991;21:109-22.
30. Natsume A, Ishii D, Wakabayashi T, Tsuno T, Hatano H, Mizuno M, et al. IFN-beta down-regulates the expression of DNA repair gene MGMT and sensitizes resistant glioma cells to temozolomide. *Cancer research* 2005;65:7573-9.
31. Natsume A, Wakabayashi T, Ishii D, Maruta H, Fujii M, Shimato S, et al. A combination of IFN-beta and temozolomide in human glioma xenograft models: implication of p53-mediated MGMT downregulation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:653-9.
32. Wakabayashi T, Kayama T, Nishikawa R, Takahashi H, Yoshimine T, Hashimoto N, et al. A multicenter phase I trial of interferon-beta and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas (INTEGRA Study). *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:715-8.
33. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, Van Horn A, Sloan AE. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *Journal of neuro-oncology* 2007;82:81-3.
34. Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics* 1982;38:163-70.
35. Ueki K, Nishikawa R, Nakazato Y, Hirose T, Hirato J, Funada N, et al. 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;8:196-201.

---

## 19. 付表Appendix

- ・ 説明文書・同意書
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準 (CTCAE v3.0)
- ・ CRF 一式
- ・ 薬剤添付文書

# 説明文書・同意書

「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」について

## JCOG 脳腫瘍グループ

### もくじ

1.	はじめに	1
2.	この臨床試験の対象となる患者さんの病状と治療について	1
3.	この臨床試験の意義	2
4.	この臨床試験の治療法について	3
5.	副作用について	6
6.	臨床試験の流れ・スケジュール	10
7.	治療の中止について	12
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	12
9.	この臨床試験の参加について	13
10.	この臨床試験に参加しない場合の治療	13
11.	費用について	14
12.	補償について	15
13.	この臨床試験の研究組織について	16
14.	利益相反について	16
15.	この臨床試験の倫理審査について	17
16.	プライバシーの保護について(個人情報)	17
17.	データの二次利用について	19
18.	この臨床試験に参加している間のお願	19
19.	どんなことでも質問してください	20
20.	担当医の連絡先、研究代表者、研究事務局	21

## 説明文書

### 1. はじめに

この説明文書は、<sup>こうがしゅ</sup>膠芽腫という脳腫瘍に対する治療に関する臨床試験<sup>\*</sup>について説明したものです。この説明文書は、この臨床試験に参加するかどうかを決めていただく際に、担当医による説明を補い、この臨床試験の内容を理解していただくために用意しました。病状や治療、治療によって生じる可能性のある副作用、費用などについて記載しております。

わからないことや疑問点などがありましたら、担当医または臨床研究コーディネーターに遠慮なくおたずねください。

※臨床試験:患者さんに参加・協力していただき、治療法や診断法の有効性や安全性を調べる研究のことをいいます。現在行われている多くの治療法や診断法も、国内や海外で行われた臨床試験によって進歩してきました。

### 2. この臨床試験の対象となる患者さんの病状と治療について

この臨床試験は、<sup>こうがしゅ</sup>膠芽腫であると診断された方を対象としています。

これまでの検査結果から、あなたの病気は、<sup>のうしゅよう</sup>脳腫瘍の一種である<sup>こうがしゅ</sup>膠芽腫ということがわかっています。膠芽腫は、正常な脳へ染みこむように成長していく性質をもっており、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、手術により取り除くことが非常に難しいとされています。たとえ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と考えられています。

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、病気の進み具合と患者さんの状態に応じて、最も効果的な方法を組み合わせて治療が行われます。膠芽腫の場合、前述の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します(「<sup>かがくほうしやせんりょうほう</sup>化学放射線療法」と呼びます)。その標準治療<sup>\*</sup>は、手術でできるだけ腫瘍を取り除いたあと、放射線治療とテモゾロミドという抗がん剤を服用することだと考えられています。

膠芽腫の患者さんが標準治療を行った後、5年以上生存される方は100人中10人にも満たないことがわかっています(あなたの病状が必ずあてはまるわけではありません)。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、より効果の高い治療法の

開発が強く望まれています。

※標準治療: 現在までに効果が科学的に証明されている治療法や、大規模な臨床試験によって得られた証拠に基づいて行われる治療を指します。または、他の治療よりもよいと考えられ、これまで広く行われてきた治療を指すこともあります。

### 3. この臨床試験の意義

あなたのような膠芽腫の患者さんに対して、国内で現在のところもっとも良いと考えられている手術後の治療法は、放射線治療とテモゾロミドの服用を組み合わせた化学放射線療法です。

1990 年代にカプセル剤であるテモゾロミドが開発され、その効果と安全性がわかるにつれて、1999 年以降、欧米諸国ではもっとも良い治療法だと考えられるようになりました。日本ではテモゾロミドが 2007 年に承認され使用できることになりました。しかし、もっともよい治療といえども、その効果はまだ決して十分満足できるものではないと私たちは考えています。

そこで、インターフェロン  $\beta$  という抗がん剤をテモゾロミドと併用して行う新しい治療法が考えられてきました。インターフェロン  $\beta$  も、テモゾロミドと同様に、膠芽腫を含む脳腫瘍に対してよく使われる抗がん剤です。インターフェロン  $\beta$  を追加することによってテモゾロミドの効果をより高めることが期待されています。これまでの安全性試験の結果から、インターフェロン  $\beta$  はテモゾロミドに追加すると副作用は少し増えますが、安全に治療が行えると考えられています。そのため、今回 JCOG 脳腫瘍グループ(13 章参照)は、「テモゾロミド単独療法」と「インターフェロン  $\beta$  とテモゾロミドの併用療法」を比較しながら、インターフェロン  $\beta$  の併用の効果と安全性をさらに検討する臨床試験を計画しました。この併用療法の効果が十分に有望であることがわかった場合には、さらに多くの患者さんにご協力を得て、より規模の大きい試験を行う予定です。



#### 4. この臨床試験の治療法について

##### (A) テモゾロミド単独療法

あなたがテモゾロミド単独療法を受ける場合、治療内容は次のようになります。

##### 1. 初期治療

まず初期治療として、放射線治療と抗がん剤治療を組み合わせた化学放射線療法を行います。治療期間は 42 日間です。

放射線は、1 日 1 回、週 5 回、計 30 回照射します。1 回に照射する放射線の量は 2Gy (グレイ:放射線の単位)、1 回の照射にかかる時間は照射の準備などを含めておよそ 5~10 分です。

抗がん剤は、放射線治療の期間中、1 日 1 回空腹時に、テモゾロミド(カプセル剤)を連日服用します。

図 4-1-1 テモゾロミド単独療法(初期治療 第 1 週~第 3 週)

薬剤/放射線	薬剤量/照射量	方法	治療日		
			1 週	2 週	3 週
テモゾロミド	75 mg/m <sup>2</sup> /日	内服	← (放射線治療期間中、連日 )		
放射線	2 Gy/回	照射	↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ (週 5 回、3 週合計 15 回)		

図 4-1-2 テモゾロミド単独療法(初期治療 第 4 週~第 6 週)

薬剤/放射線	薬剤量/照射量	方法	治療日		
			4 週	5 週	6 週
テモゾロミド	75 mg/m <sup>2</sup> /日	内服	→ (放射線治療期間中、連日 )		
放射線	2 Gy/回	照射	↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ (週 5 回、3 週合計 15 回)		

## 2. 維持治療

初期治療終了後 28 日目から、維持治療を開始します。維持治療は 28 日間を 1 コースと数えて治療を行います。各コースの 1~5 日目に、1 日 1 回空腹時にテモゾロミドを服用し、6~28 日目はお休みします。この治療を繰り返し行います。

維持治療を始めて 2 年経った時点で、腫瘍が残っていないかどうかを画像検査で調べます。このとき腫瘍が見られなかったら、治療終了となります。腫瘍が見られた場合は、その時点での腫瘍の状態やご自身の体力を考慮しながら、治療を続けます。

図 4-2 テモゾロミド単独治療(維持治療)

薬剤	薬剤量*	方法	治療日
			1 <span style="float: right;">28 日目</span> └──┘
テモゾロミド	150 mg/m <sup>2</sup> /日	内服	↓↓↓↓↓ (1~5 日目)

※薬剤量: 第 2 コース以降の患者さんの身体の状態により、100 mg/m<sup>2</sup>/日または 200 mg/m<sup>2</sup>/日に変更する場合があります。

### (B) インターフェロンβとテモゾロミドの併用療法

あなたがインターフェロンβとテモゾロミドの併用療法を受ける場合、治療内容は次のようになります。

#### 1. 初期治療

まず初期治療として、放射線治療と抗がん剤治療を組み合わせた化学放射線療法を行います。治療期間は 42 日間です。

放射線は、1 日 1 回、週 5 回、計 30 回照射します。1 回に照射する放射線の量は 2Gy (グレイ:放射線の単位)、1 回の照射にかかる時間は照射の準備などを含めておよそ 5~10 分です。

抗がん剤は、放射線治療の期間中、テモゾロミド(カプセル剤)を服用し、インターフェロンβを点滴により投与します。テモゾロミドは 1 日 1 回空腹時に、連日服用します。インターフェロンβは週 3 回点滴します。点滴時間は約 1 時間です。

図 4-3-1 インターフェロンβとテモゾロミドの併用治療(初期治療 第1週～第3週)

薬剤/放射線	薬剤量/照射量	方法	治療日		
			1 週	2 週	3 週
インターフェロンβ	300 万単位/日	点滴	 (放射線治療期間中、週 3 回)		
テモゾロミド	75 mg/m <sup>2</sup> /日	内服	 (放射線治療期間中、連日)		
放射線	2 Gy/回	照射	 (週 5 回、3 週合計 15 回)		

図 4-3-2 インターフェロンβとテモゾロミドの併用治療(初期治療 第4週～第6週)

薬剤/放射線	薬剤量/照射量	方法	治療日		
			4 週	5 週	6 週
インターフェロンβ	300 万単位/日	点滴	 (放射線治療期間中、週 3 回)		
テモゾロミド	75 mg/m <sup>2</sup> /日	内服	 (放射線治療期間中、連日)		
放射線	2 Gy/回	照射	 (週 5 回、3 週合計 15 回)		

## 2. 維持治療

初期治療終了後 28 日目から、維持治療を開始します。維持治療は 28 日間を 1 コースと数えて治療を行います。各コースの 1 日目にインターフェロンβを約 1 時間点滴します。また、2～6 日目に、1 日 1 回空腹時にテモゾロミドを服用します。7～28 日目はお休みします。この治療を繰り返し行います。

維持治療を始めて 2 年経った時点で、腫瘍が残っていないかどうかを画像検査で調べます。このとき腫瘍が見られなかったら、治療終了となります。腫瘍が見られた場合は、その時点での腫瘍の状態やご自身の体力を考慮しながら、治療を続けます。

図 4-4 インターフェロンβとテモゾロミドの併用療法(維持治療)

薬剤	薬剤量※	方法	治療日
			1 <span style="float:right">28 日目</span> 
インターフェロンβ	300 万単位/日	点滴	↓ (1 日目)
テモゾロミド	150 mg/m <sup>2</sup> /日	内服	↓↓↓↓↓ (2～6 日目)

※薬剤量: 第 2 コース以降の患者さんの身体の状態により、100 mg/m<sup>2</sup>/日または 200 mg/m<sup>2</sup>/日に変更する場合があります。

## 5. 副作用について

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、治療はお身体の様子を慎重にみながらすすめられます。

もっとも、ここで挙げられている副作用すべてが現れるわけではありませんし、ここに記載されていない副作用が現れることもあります。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。また、まれではありますが、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による副作用が原因で命を落とすことが