

## 14.モニタリングと監査

### 14.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングを行う。

モニタリングはデータセンターに収集される CRF の記入データに基づいて、データセンター、研究事務局、研究代表者が主体となって行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

データセンターは作成した定期モニタリングレポートを、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。JCOG のモニタリングに関する規定に従って検討される。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、グループ代表者は各グループの会議で事前もしくは当日に配布した定期モニタリングレポートを検討し、研究事務局、研究代表者、施設研究責任者はレポートで指摘された問題点を参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。

#### 14.1.1. モニタリングの項目

- ① 登録状況:登録数-累積/期間別、群/施設別
- ② 適格性:不適格例/不適格の可能性のある患者:群/施設
- ③ 治療前背景因子:群
- ④ プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由:群/施設
- ⑤ プロトコル逸脱:群/施設
- ⑥ 重篤な有害事象:群/施設
- ⑦ 有害反応/有害事象:群
- ⑧ 全生存期間、無増悪生存期間:全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

#### 14.1.2. 有害事象の許容範囲

海外における TMZ の臨床試験における有害事象に伴う死亡割合は 2.9%(95%CI: 1.78-4.45%)である。また、JCOG0305 における ACNU 群における有害事象に伴う死亡割合は 2.9%(1/35 例)であった。このことから、本試験での治療関連死は 5%を超えないことを期待する。目標登録数が各群 110 例であることから、1 群で 6 例の治療関連死がみられた時点で最終的な治療関連死亡割合の点推定値が 5%以上となることがほぼ明らかであるため、即刻登録を一時停止して試験中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。治療関連死亡が 5 例以下の時点では、患者ごとに効果・安全性評価委員会に報告し、その判断を仰ぐが、審査結果が得られるまでは原則として登録を継続する。

また、「2.3.2.放射線治療」で述べたように、本試験では脳壊死が 5 年で 5%を超えないように放射線治療が規定されている。そのため、脳壊死が 5%を超えないことを期待する。

### 14.1.3. 適格性(適格・不適格)

全登録患者について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局による CRF review での検討を経て、最終的にはグループ代表者の承認をもって 1)、2)、9)、99)のいずれかを主たる解析実施前に確定する。

1) 適格のみを「適格例」とし、2) 事後不適格、9) 登録時不適格と 99) 違反登録を「不適格例」とする。

#### 1) 適格

プロトコルで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべて満たす。

#### 2) 事後不適格

登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコルで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。

例)

- ① stage II-III が対象の試験で、登録直後に骨シンチを行ったところ骨転移が判明して stage IV と診断。プロトコル治療中止となった。
- ② 早期胃癌が対象の試験で、登録後に血便が見られ colonoscopy を行ったところ、進行大腸癌(同時性重複がん)が見つかり、プロトコル治療を中止して結腸切除術を行った。
- ③ 胃癌(腺癌)が対象の試験で、登録後に施設の病理診断が悪性リンパ腫に変更となった。

#### 9) 登録時不適格

プロトコルで規定された方法(全例で実施)と規準により登録前に発生した情報が患者選択規準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。

例) 規定どおり登録前に行っていた CT 画像を指導医が見直したら明らかな肝転移があった場合(担当医のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する)。

#### 99) 違反登録

患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。

### 14.1.4. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価など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、あらかじめ、もしくは試験開始後に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」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

担当医/施設に原因があって臨床的に不適切であり、かつ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実質的な影響を及ぼす
- ② 故意または系統的
- ③ 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。

モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱……………望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの(例: 年末年始による延期、機器故障など)
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの(再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの)

※ 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

安全が第一に優先されるため、個々の患者の状態により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上記③「逸脱(臨床的に妥当)」と記録される。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。ただし、安全性以外の意図で行われた逸脱(有効性を高めることを期待しての抗がん剤の増量、プロトコル規定外の治療期間の短縮など)は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

#### 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、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 運営事務局長、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時点で、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:両群の一次治療およびB群の二次治療において、測定可能病変を有する患者で、プロトコール治療完了/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)もしくは画像デジタルデータと、治療経過のCRFの情報を用い、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。

施設の判定と中央判定の結果が異なった場合には、主たる解析においては中央判定を優先する。

### 15.2. 病理診断の中央判定(病理中央診断)

JCOG0305では、施設診断で膠芽腫(GBM)と診断されたうち16%が病理中央判定によって膠芽腫以外と診断された<sup>57</sup>。このため、退形成性神経膠腫でも施設診断と中央診断でどの程度の違いがあるか検討することを目的として病理中央診断を実施する。

中央判定の手順の詳細は、「JCOG1016 病理中央診断手順書」により別途定める。

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会議を行うこととする。

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枚およびHE(ヘマトキシリン・エオジン)染色標本1枚を集積し、16.9.病理判定委員により病理学的適格性および組織分類の再判定を行う。

標本の送付先:研究事務局

集積標本の管理:研究事務局が行う。

染色:病理中央診断事務局(16.8)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、判定結果をそれぞれの患者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。

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、施設病理医が相談して決定する。

また、現在星細胞系と乏突起細胞系との病理診断のカットオフ値はそれぞれの系の細胞が全体の10%以上含まれるかどうかを目安としており(2009年「脳腫瘍取扱い規約病理編」査読委員会)、試験開始前に参加施設の病理診断医間での事前の目合わせを実施する。

### 15.3. IDH1 検査について

IDH1 検査は退形成性神経膠腫に対して出来高として別枠での保険適応がないため、参加施設の負担により登録前の検査を行う。ただし、摘出標本の病理組織診断は保険適応があり、今回該当する免疫染色(免疫抗体法)病理組織標本作製は点数加算が認められている。JCOG 脳腫瘍グループ参加施設においてはルーチン検査として、IDH1 検査を行っているため、新たな費用負担は生じないことが想定される。

### 15.4. 附随研究

#### 15.4.1. 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IDH1、IDH2変異の有無

検体:腫瘍凍結標本、検査法:免疫染色法、Sequence法、

腫瘍内での MGMT の発現およびメチル化

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。

上記の試料解析研究は、「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また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」における「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。詳細は附随研究実施計画書に記載し、JCOG プロトコル審査委員会および参加施設の倫理審査委員会の審査を受ける。

#### 15.4.2. 登録前後の MRI 画像の解析による附随研究

手術前後で撮影された MRI の DICOM 画像を用いて、腫瘍摘出度の測定に関する附随研究を行う。

対象: 全登録例

画像: MRI の DICOM 画像(術前、術直後)、方法: volumetry で計測

画像の収集:

MRI: 術前および術後 3 日以内の MRI 画像を DICOM 画像で外部メディアに保存し、登録終了後に収集する。詳細は附随研究実施計画書に記載し、JCOG プロトコル審査委員会および参加施設の倫理審査委員会の審査を受ける。

#### 15.5. JCOG バイオバンクプロジェクト

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトへは参加しない。

## 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 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(資金源)

- ・ 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-20 主任研究者: 渋井壮一郎(国立がん研究センター中央病院)  
「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」

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

JCOG は独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費の 7 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、23-A-16 は JCOG データセンター/運営事務局業務をサポートする。

- ・ 23-A-17 主任研究者: 飛内賢正(国立がん研究センター中央病院)  
「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」
- ・ 23-A-18 主任研究者: 田村友秀(国立がん研究センター中央病院)  
「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」
- ・ 23-A-19 主任研究者: 島田安博(国立がん研究センター中央病院)  
「消化管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」
- ・ 23-A-20 主任研究者: 渋井壮一郎(国立がん研究センター中央病院)  
「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」
- ・ 23-A-21 主任研究者: 伊藤芳紀(国立がん研究センター中央病院)  
「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」
- ・ 23-A-22 主任研究者: 奥坂拓志(国立がん研究センター中央病院)  
「難治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」
- ・ 23-A-16 主任研究者: 福田治彦(国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター)  
「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 国立がん研究センター中央病院
- 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  
グループ事務局: 成田 善孝  
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: yonarita@ncc.go.jp
- 16.5. 研究代表者**  
村垣 善浩  
東京女子医科大学脳神経外科  
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1  
TEL: 03-5367-9945、FAX: 03-5312-1844  
E-mail: ymuragaki@abmes.twmu.ac.jp
- 16.6. 研究事務局**  
丸山 隆志  
東京女子医科大学脳神経外科  
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1  
TEL: 03-5367-9945、FAX: 03-5312-1844  
E-mail: tmaruyama@nij.twmu.ac.jp  
隈部 俊宏  
北里大学脳神経外科  
〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1  
TEL: 042-778-8111、FAX: 042-778-9371  
E-mail: kuma@kitasato-u.ac.jp
- 16.7. 放射線治療研究事務局**  
前林 勝也  
東京女子医科大学 放射線腫瘍科  
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1  
電話: 03-3353-8111、FAX: 03-5269-7355  
E-mail: kmaebaya@rad.twmu.ac.jp
- 16.8. 病理中央診断事務局**  
小森 隆司  
東京都医学総合研究所 神経病理学  
住所: 〒156-8506 東京都世田谷区上北沢 2-1-6  
TEL: 03-5316-3100、FAX: 03-3516-3150  
E-mail: komori-tk@igakuken.or.jp
- 16.9. 病理判定委員**  
廣瀬隆則 徳島県立中央病院 病理診断科  
平戸純子 群馬大学医学部附属病院 病理部  
中里洋一 医療法人社団日高会日高病院 病理部病理診断科  
小森隆司 東京都医学総合研究所 神経病理学

## 16.10. 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(2014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34施設である(※は新規参加施設)。

	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	寺坂 俊介	小林 浩之	小野寺 俊輔	5
○	中村記念病院	脳神経外科	中村 博彦	伊東 民雄	高梨 正美	2
○	弘前大学医学部附属病院	脳神経外科	大熊 洋揮	浅野 研一郎	青木 昌彦	3
	黒石市国民健康保険病院	脳神経外科	吉川 朋成	長谷川 聖子	長谷川 聖子	-
○	岩手医科大学	脳神経外科	小笠原 邦昭	別府 高明	及川 博文	5
○	東北大学病院	脳神経外科	富永 悌二	園田 順彦	清水 栄二	9
	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	松田 憲一朗	野宮 琢磨	3
○	筑波大学医学医療系	脳神経外科	松村 明	石川 栄一	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	鹿間 直人	2
○	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
	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	-
○	国立がん研究センター中央病院	脳脊髄腫瘍科	渋井 壮一郎	成田 善孝	角 美奈子	5
○	日本大学医学部附属板橋病院	脳神経外科	吉野 篤緒	福島 崇夫	前林 俊也	1
○	杏林大学医学部	脳神経外科	永根 基雄	小林 啓一	高山 誠	4
○	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	12
○	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	2
○	東京大学医学部	脳神経外科	齊藤 延人	武笠 晃丈	井垣 浩	2
○	横浜市立大学附属病院	脳神経外科	川原 信隆	村田 英俊	-	※
○	北里大学病院	脳神経外科	隈部 俊宏	宮島 良輝	-	※
○	新潟大学医歯学総合病院	脳神経外科	藤井 幸彦	青木 洋	-	※
○	静岡県立静岡がんセンター	脳神経外科	中洲 庸子	三矢 幸一	西村 哲夫	1
○	名古屋大学医学部	脳神経外科	若林 俊彦	夏目 敦至	牧 紗代	4
	小牧市民病院	脳神経外科	長谷川 俊典	長谷川 俊典	長谷川 俊典	-
○	藤田保健衛生大学	脳神経外科	廣瀬 雄一	長久 伸也	-	※
○	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	4
○	大阪府立病院機構大阪府立成人病センター	脳神経外科	木下 学	木下 学	手島 昭樹	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	3
○	神戸大学医学部	脳神経外科	甲村 英二	篠山 隆司	佐々木 良平	3
	医療法人社団慈恵会新須磨病院	脳神経外科	近藤 威	近藤 威	近藤 威	-
○	広島大学病院	脳神経外科	杉山 一彦	山崎 文之	権丈 雅浩	3
	たかの橋中央病院ガンナイフセンター	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	大上 史朗	越智 誉司	4
	愛媛県立中央病院	脳神経外科	河野 兼久	尾上 信二	尾上 信二	-
○	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	4
○	九州大学病院	脳神経外科	溝口 昌弘	溝口 昌弘	吉武 忠正	3
	新古賀病院	脳神経外科	一ツ松 勤	石堂 克哉	石堂 克哉	-
○	長崎大学病院	脳神経外科	松尾 孝之	鎌田 健作	林 靖之	2



	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
○	熊本大学医学部	脳神経外科	中村 英夫	黒田 順一郎	村上 龍次	6
	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	榎井 泰朋	松本 陽	3
○	宮崎大学医学部附属病院	脳神経外科	竹島 秀雄	山崎 浩司	楠原 和朗	4
	藤元早鈴病院	脳神経外科	八代 一孝	八代 一孝	八代 一孝	-
○	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	脳神経外科	有田 和徳	平野 宏文	平木 嘉幸	2

計 120 人(試験開始時)

## 16.11. 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	国立がん研究センター中央病院
副委員長	山本 精一郎	国立がん研究センターがん対策情報センター
副委員長	久保田 馨	日本医科大学
委員	○伊藤 芳紀	国立がん研究センター中央病院
	軒原 浩	国立がん研究センター中央病院
	佐治 重衡	京都大学大学院医学研究科
	吉川 貴己	神奈川県立がんセンター
	○吉野 孝之	国立がん研究センター東病院
	佐藤 豊実	筑波大学臨床医学系
	仁保 誠治	国立がん研究センター東病院
	加藤 健	国立がん研究センター中央病院
	黒川 幸典	大阪大学
	鹿間 直人	埼玉医科大学国際医療センター
	丸山 隆志	東京女子医科大学
	山崎 健太郎	静岡県立静岡がんセンター
	上野 秀樹	国立がん研究センター東病院
	劔持 広知	静岡県立静岡がんセンター
	設楽 紘平	国立がん研究センター東病院
	徳永 正則	静岡県立静岡がんセンター
	丸山 大	国立がん研究センター中央病院
	上野 誠	神奈川県立がんセンター
	滝沢 耕平	静岡県立静岡がんセンター
	横田 知哉	静岡県立静岡がんセンター
	山口 拓洋	東北大学病院
	○山中 竹春	国立がん研究センター東病院
	田中 司朗	京都大学大学院医学研究科
	平川 晃弘	名古屋大学医学部附属病院
	○小原 泉	自治医科大学
	植田 いずみ	東海大学医学部
	笹山 洋子	国立病院機構大阪医療センター
	笠井 宏委	京都大学医学部附属病院
審査員	○吉田 浩一	東京医科大学
	○三梨 桂子	千葉県立がんセンター
	○中川 悟	新潟県立がんセンター新潟病院
	○川井 章	国立がん研究センター中央病院
	○福田 治彦	国立がん研究センター/JCOG データセンター
事務局長	片山 宏	国立がん研究センター/JCOG 運営事務局
事務局	村上智美	国立がん研究センター/JCOG 運営事務局

連絡先: JCOG 運営事務局 プロトコール審査委員会事務局

国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 2407)

FAX: 03-3547-1002

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

**16.12. 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

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター/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 2403)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

**16.13. 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

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター/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 2403)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

**16.14. 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

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

E-mail: jcogdata@ml.jcog.jp

JCOG 運営事務局

運営事務局長 中村 健一

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 2407)

FAX: 03-3547-1002

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.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

水澤 純基

DM 部門

藤堂 祥子

JCOG 運営事務局

研究支援部門

片山 宏/片岡 幸三/金戸 啓介

**16.15. 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

**16.16. プロトコール作成**

プロトコール作成(所属は作成当時)

東京女子医科大学脳神経外科

東京女子医科大学放射線腫瘍科

北里大学脳神経外科

国立がん研究センター脳脊髄腫瘍科

杏林大学脳神経外科

村垣 善浩、丸山 隆志、新田 雅之、生田 聡子

前林 勝也

隈部 俊宏

成田 善孝、渋井壮一郎

永根 基雄

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)

DM 部門(CRF 作成)

JCOG 運営事務局

研究支援部門

研究支援部門(IC 文書担当)

水澤 純基

甲木 博美

片山 宏/木村 綾

村上 智美/木村 綾

## 17. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

研究代表者や研究事務局等による、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)発表や、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得て行うことができる。これらに該当しない、主たる解析と最終解析以外の発表については、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて行わない。

原則として、研究結果の主たる公表論文(primary endpoint の結果を初めて公表する論文)の著者は筆頭を研究代表者とし、以下、研究事務局、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)、グループ事務局、モダリティ別研究事務局(著者に含めるかどうかは、貢献度に応じてグループ代表者が最終的に決定する)とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に貢献度の高かった施設研究者を施設毎に選んで共著者とし、最終著者はグループ代表者とする。研究支援部門の担当者を著者に含めるかどうかは、貢献度に応じてグループ代表者が決定する。主たる公表論文以外の論文(Secondary endpoints に関する論文、副次的解析の論文など)の著者は、研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。

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。

主たる学会発表(primary endpoint の結果の初めての学会発表)の筆頭演者は原則として研究代表者とする。その他の学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、モダリティ別の研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究者の中から、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代表者および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代表者または研究事務局が行う。研究代表者・研究事務局以外の発表者が、研究代表者と 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. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al: CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncol* 14 Suppl 5:v1–49, 2012
2. Nakamura H, Makino K, Yano S, et al: Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto prefecture in southern Japan—20-year study. *Int J Clin Oncol* 16:314–21, 2011
3. Report of brain tumor registry of japan (2001–2004). *Neurologia Medico-Chirurgica(Tokyo)* in press, 2014
4. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366:985–90, 2005
5. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al: Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 26:1338–45, 2008
6. Report of brain tumor registry of japan (1969–1993) 10th edition. *Neurologia Medico-Chirurgica(Tokyo)* 40 (supplement):1–106, 2000
7. Report of brain tumor registry of japan (1984–2000) 12th edition. *Neurologia Medico-Chirurgica(Tokyo)* 49 (supplement):1–101, 2009
8. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987–96, 2005
9. Milano MT, Okunieff P, Donatello RS, et al: Patterns and Timing of Recurrence After Temozolomide-Based Chemoradiation for Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010:5
10. Curran WJ, Jr., Scott CB, Horton J, et al: Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 85:704–10, 1993
11. Wick W, Hartmann C, Engel C, et al: NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 27:5874–80, 2009
12. Sanson M, Marie Y, Paris S, et al: Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 27:4150–4, 2009
13. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al: Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 31:337–43, 2013
14. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 31:344–50, 2013
15. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al: Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24:2707–14, 2006
16. Vives KP, Piepmeyer JM: Complications and expected outcome of glioma surgery. *J Neurooncol* 42:289–302, 1999
17. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303:1323–9, 1980
18. Halperin EC, Bentel G, Heinz ER, et al: Radiation therapy treatment planning in supratentorial glioblastoma multiforme: an analysis based on post mortem topographic anatomy with CT correlations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:1347–50, 1989
19. Nomiya T, Nemoto K, Kumabe T, et al: Prognostic significance of surgery and radiation therapy in cases of anaplastic astrocytoma: retrospective analysis of 170 cases. *J Neurosurg* 106:575–81, 2007
20. Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64:53–7, 1986
21. Gilbert MR, Friedman HS, Kuttlesch JF, et al: A phase II study of temozolomide in patients with newly diagnosed supratentorial malignant glioma before radiation therapy. *Neuro Oncol* 4:261–7, 2002
22. Weller M, Muller B, Koch R, et al: Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* 21:3276–84, 2003

23. Shibui S, Narita Y, Mizusawa J, et al: Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). *Cancer Chemother Pharmacol* 71:511–21, 2013
24. Brandes AA, Nicolardi L, Tosoni A, et al: Survival following adjuvant PCV or temozolomide for anaplastic astrocytoma. *Neuro Oncol* 8:253–60, 2006
25. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 24:2715–22, 2006
26. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, et al: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71:2585–97, 1993
27. Wolff JE, Berrak S, Koontz Webb SE, et al: Nitrosourea efficacy in high-grade glioma: a survival gain analysis summarizing 504 cohorts with 24193 patients. *J Neurooncol* 88:57–63, 2008
28. Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, et al: Human interferon beta, nimustine hydrochloride, and radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant astrocytomas. *J Neurooncol* 72:57–62, 2005
29. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, et al: Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 12:2013–21, 1994
30. 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:650–653, 2002
31. Newlands ES, O'Reilly SM, Glaser MG, et al: The Charing Cross Hospital experience with temozolomide in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 32A:2236–41, 1996
32. [http://www.info.pda.go.jp/shinyaku/P200600029/170050000\\_21800AMX10612000\\_A100\\_2.pdf](http://www.info.pda.go.jp/shinyaku/P200600029/170050000_21800AMX10612000_A100_2.pdf)
33. Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, et al: A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer* 116:5297–305, 2010
34. Nagane M, Nishikawa R, Narita Y, et al: Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma. *Jpn J Clin Oncol* 42:887–95, 2012
35. Aoki T, Mizutani T, Nojima K, et al: Phase II study of ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with a first recurrence of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 112:50–6
36. Huppold C, Roth P, Wick W, et al: ACNU-based chemotherapy for recurrent glioma in the temozolomide era. *J Neurooncol* 92:45–8, 2009
37. 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. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 52:997–1007, 1983
38. 前林勝也, 田中良明, 前林俊也, et al: 日本放射線腫瘍学研究機構(JROSG)脳・神経系腫瘍委員会による悪性神経膠腫(WHO Grade3、4)の治療成績. 日本放射線腫瘍学会 第 21 回学術大会調査報告集:13–18, 2008
39. Emami B, Lyman J, Brown A, et al: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:109–22, 1991
40. RTOG9813: A Phase III (Phase I closed) Randomized Study of Radiation Therapy and Temozolomide (IND #60,265) versus Radiation Therapy and Nitrosourea for Anaplastic Astrocytoma and Mixed Anaplastic Oligoastrocytoma(Astrocytoma Dominant), 2009
41. Momota H, Narita Y, Miyakita Y, et al: Secondary hematologic malignancies associated with temozolomide (TMZ) in patients with glioma. *J Clin Oncol (suppl; abstr 2046):28:15s*, 2010
42. Vogelbaum MA, Berkey B, Peereboom D, et al: Phase II trial of preirradiation and concurrent temozolomide in patients with newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and mixed anaplastic oligoastrocytomas: RTOG BR0131. *Neuro Oncol* 11:167–75, 2009
43. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al: Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 20:1375–82, 2002
44. 柏瀬しのぶ, 木村利美, 川井朋子, et al: 初発悪性神経膠腫に対する放射線併用テモゾロミド療法の有害事

- 象解析. 薬理と治療 37:931-938, 2009
45. Ishikawa E, Yamamoto T, Sakamoto N, et al: Low peripheral lymphocyte count before focal radiotherapy plus concomitant temozolomide predicts severe lymphopenia during malignant glioma treatment. *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)* 50:683-644, 2010
  46. 生田聡子, 村垣善浩, 丸山隆志, et al: Assessment of effect and toxicity of temozolomide combined with radiation therapy for newly-diagnosed glioblastoma in Japan. *東京女子医科大学雑誌* 79:510-515, 2009
  47. Fruehauf JP, Brem H, Brem S, et al: In vitro drug response and molecular markers associated with drug resistance in malignant gliomas. *Clin Cancer Res* 12:4523-32, 2006
  48. Yamauchi T, Ogawa M, Ueda T: Carmustine-resistant cancer cells are sensitized to temozolomide as a result of enhanced mismatch repair during the development of carmustine resistance. *Mol Pharmacol* 74:82-91, 2008
  49. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, et al: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 17:2762-71, 1999
  50. 西川亮, 渋井壮一郎, 丸野元彦, et al: 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する Temozolomide 単剤投与の有効性および安全性の検討 多施設共同第 II 相試験. *癌と化学療法* 33:1279-1285, 2006
  51. Lamborn KR, Yung WK, Chang SM, et al: Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 10:162-70, 2008
  52. Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ, et al: Changing paradigms—an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. *Oncologist* 11:165-80, 2006
  53. 津田宏重, 伊師雪友, 高杉和雄, et al: 脳腫瘍に対するステロイド治療により、カリニ肺炎を合併した 3 例, 第 27 回日本脳腫瘍学会. 大阪, 2009, pp 278
  54. Buckner JC, Schomberg PJ, McGinnis WL, et al: A phase III study of radiation therapy plus carmustine with or without recombinant interferon-alpha in the treatment of patients with newly diagnosed high-grade glioma. *Cancer* 92:420-33, 2001
  55. Schoenfeld DA, Richter JR: Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics* 38:163-70, 1982
  56. Capper D, Weissert S, Balss J, et al: Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors. *Brain Pathol* 20:245-54, 2010
  57. 渋井壮一郎, 嘉山孝正, 別府高明, et al: 星細胞腫 grade3/4 に対する第 II 相臨床試験(JCOG 0305)における病理中央診断の意義. *Brain Tumor Pathology* 26:61, 2009
  58. Muragaki Y, Iseki H, Maruyama T, et al: Usefulness of intraoperative magnetic resonance imaging for glioma surgery. *Acta Neurochir Suppl* 98:67-75, 2006
  59. Mabasa VH, Taylor SC: Re-evaluation of the cost effectiveness of temozolomide for malignant gliomas in British Columbia. *J Oncol Pharm Pract* 12:105-11, 2006
  60. 日本癌治療学会: がん診療ガイドライン 制吐療法診療ガイドライン. <http://www.jsco-cpg.jp/item/29/index.html>, 2010
  61. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228-47, 2009
  62. Lan KKG, DeMets DL: Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 70:659-663, 1983
  63. Abbott A: Neuroscience: Opening up brain surgery. *Nature* 461:866-8, 2009

## 19.付表 Appendix

- 説明文書・同意書
- 体表面積表
- 毒性規準 (CTCAE v4.0-JCOG)
- CRF 一式



# 説明文書・同意書

しんけいこうしゅ  
神経膠腫に対する2つの術後化学放射線療法の比較に関する研究へ  
ご協力をお願い

## 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	4
5.	合併症・副作用について	8
6.	臨床試験の流れ・スケジュール	14
7.	治療の中止について	18
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	18
9.	この臨床試験の参加について	18
10.	この臨床試験に参加しなかった場合の治療	19
11.	費用について	19
12.	補償について	21
13.	この臨床試験の研究組織と研究費について	21
14.	利益相反について	22
15.	この臨床試験の倫理審査について	22
16.	プライバシーの保護について(個人情報)	23
17.	附随研究について	24
18.	データの二次利用について	25
19.	この臨床試験に参加している間のお願ひ	25
20.	どんなことでも質問してください	26
21.	担当医の連絡先、研究代表者、研究事務局	27

2014年3月18日 JCOGプロトコール審査委員会審査承認  
施設IRB承認日:2014年4月28日

# 説明文書

## 1. はじめに

この説明文書は、しんけいこうしゅ神経膠腫とのうしゅよう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・協力していただいて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、国内および海外で行われた臨床試験によって進歩してきました。臨床試験の種類には、次のようなものがあります。

この臨床試験は、新しい薬（未承認薬）の厚生労働省による承認を得るために、主に製薬企業が主体となって行う「治験」とは異なり、研究者（医師）が主体となって行う研究者主導臨床試験であり、ジェイコグJCOGという多施設共同臨床試験グループにより行われます（13章参照）。

## 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、しんけいこうしゅ神経膠腫と診断された方を対象としています。

神経膠腫は、正常な脳へ染みこむように広がって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、手術そのものが難しいとされています。成人の神経膠腫は大きく3つに分類され、成長の遅いものから順にグレード2、3、4と診断されます。この臨床試験の対象となる患者さんの腫瘍は「グレード3神経膠腫」であり、専門的には「たいけいせいせいしんけいこうしゅ退形成性神経膠腫」と呼びます。

神経膠腫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る治療が行われます。グレード3神経膠腫の場合、手術で全ての腫瘍細胞を取り除くことが難しく、手術後に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た治療（「かがくほうしやせんりょうほう化学放射線療法」と呼びます）を行います。化学放射線療法のもとには、抗がん剤による維持治療を行います。

グレード3神経膠腫に対する標準治療<sup>\*1</sup>は、手術でできるだけ腫瘍を取り除いたあとに「放射線治療」と「テモゾロミド」という抗がん剤を組み合わせる治療法です（「テモゾロミド併用

放射線療法」といいます)。

テモゾロミドは 1990 年代から臨床試験による評価が行われ、放射線治療と併用することで放射線治療単独よりも効果が優れることがヨーロッパとカナダの臨床試験によって証明されました。また、飲み薬という点で利便性に優れていることや、それまで神経膠腫の治療に広く用いられていた、「塩酸ニムスチン」などによる治療よりも副作用が軽いことから、1999 年以降、欧米での標準治療となりました。日本では、2006 年に承認され、標準治療として使用されています。

※1 標準治療とは、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。

これまでの研究の結果、あなたと同じ状態の患者さんが標準治療である「テモゾロミド併用放射線療法＋維持治療」を受けられた場合、治療を受けられた日から 2 年後に生存されている方は約 6 割であると言われております<sup>※2</sup>。

※2 これらの数字はこれまでの研究の結果の一つをお示しております。個々の患者さんの余命を正確に予測することは現在の医学では不可能です。

### 3. この臨床試験の意義

このように、現在の標準治療はテモゾロミドと放射線治療を組み合わせた「テモゾロミド併用放射線療法」と、それに続くテモゾロミドによる維持治療です。しかし、テモゾロミドで治療を行ったあとに神経膠腫が再発したり、増悪した場合には、十分に効果のある薬がありません。塩酸ニムスチンも、再発や増悪のあとに使った場合には、初期治療として放射線治療と併用する時ほどには効果が充分でないと考えられています。つまり、最初にテモゾロミドを使った治療を行うと、塩酸ニムスチンを含めて、その後に使う、効果が期待できる薬がなくなってしまうのです。

そこで、私たちは、テモゾロミドの治療の前に塩酸ニムスチンを放射線と併用して使うことによって、よりよい治療効果が得られるのではないかと考えました。

最初に「塩酸ニムスチン併用放射線療法」で治療を行い、塩酸ニムスチンの効果が得られなくなった後(再発または増悪した場合)にはテモゾロミドによる治療を追加することによって、最初からテモゾロミドによる治療を行うよりも、より高い効果が得られることを期待しています。

これまでに行われた臨床試験の結果から、塩酸ニムスチンはテモゾロミドに比べると副作用は少し強いですが、適切な対処を行うことで、安全に治療が行えると考えています。

JCOG 脳腫瘍グループ(13章参照)では、この試験を計画する前に、グレード3とグレード4神経膠腫の患者さんを対象にした臨床試験(JCOG0305 試験)を行いました。この試験では、「塩酸ニムスチン併用放射線療法」を行い、その結果から、塩酸ニムスチンはこの臨床試験の対象となるグレード3神経膠腫の患者さんの初期治療として一定の効果があると考えています。

しかし、塩酸ニムスチンを先に使い、後でテモゾロミドを使う治療は、最初からテモゾロミドを使う現在の標準治療よりも本当によい治療であるのかどうか、これまで直接比べたことがないために、わかっていません。また、塩酸ニムスチンは、テモゾロミドよりも、神経膠腫に対する効果が弱いため、最初からテモゾロミドによる治療を行った方が良いと考える研究者もいます。

そこで今回、どちらの治療が本当によいのかを確認するための臨床試験を計画しました。