

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

- A 群 : 37.5Gy の全脳照射が終了
- B 群 : 完了は定義しない。

B 群では、プロトコール治療中止(6.2.2.参照)となるまでプロトコール治療を継続するため、プロトコール治療中止にならずプロトコール治療完了することは無いためにプロトコール治療完了は定義しない。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- ① 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断
 - A 群: 全身状態などの悪化により治療継続不可能と判断される場合。
 - B 群: 以下のいずれかに該当する場合
 - 1) 「再発した」病変の最大径が 3cm を超え、かつ GTV が 10cc を超える
 - 2) 「定位放射線照射を行われた病変数」と「再発した病変数」の合計が 9 個以上
 - 3) 全身状態などの悪化により治療継続不可能と判断される
 - 4) 脳幹への進展・再発が認められる
 - 5) 定位放射線照射を行った病変が増悪*、もしくは定位放射線照射を行った病変が一度消失したが再度同じ部位に再発した場合
 - *: 定位放射線照射が行なわれた病変の長径が、それまでのもっとも小さい長径に比して 20% 以上大きくなった場合を増悪と定義する。ただし、長径の絶対値が 10mm 以下であれば長径が 20% 以上増大した場合でも増悪としない。
- ② 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - 1) Grade4 の非血液毒性が認められた場合
(非血液毒性: CTCAE「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
 - 2) 転移性脳腫瘍内の出血が認められ、担当医が中止が必要と判断した場合
 - 3) 治療変更規準(6.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - 4) 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合
- ③ 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
- ④ 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
・本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- ⑤ プロトコール治療中の死亡
・原病または脳転移以外の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- ⑥ その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより治療方針を変更した場合など

プロトコール治療中止/完了日は、6.2.2.①A 群の場合、最終放射線照射日、6.2.2.⑤の場合死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止：治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

休止：条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休業

6.3.1. A群：全脳照射群の治療変更規準

下記の「プロトコール治療休止規準」のいずれかに該当する場合は、プロトコール治療を休止する。休止後14日以内に「プロトコール治療再開規準」をすべて満たした場合はプロトコール治療を再開する。休止後14日以内にプロトコール治療を再開出来ない場合はプロトコール治療を中止する。

プロトコール治療休止規準

- ① 皮膚科/皮膚：放射線皮膚炎-放射線が Grade3
- ② 神経：傾眠が Grade3

プロトコール治療再開規準

- ① 皮膚科/皮膚：放射線皮膚炎-放射線 \leq Grade2
- ② 神経：傾眠 \leq Grade2

6.3.2. B群：定位放射線照射群の治療変更規準

治療変更規準は設けない。

6.3.3. 治療変更に関する相談

治療中止規準(6.2)・治療変更規準(6.3)に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先：

佐藤慎哉 櫻田香

山形大学医学部 脳神経外科

〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2

Tel: 023-628-5349

Fax: 023-628-5351

E-mail: sinsato@med.id.yamagata-u.ac.jp

6.3.4. 放射線治療内容に関する相談

放射線治療計画(6.1.)に関する疑問点がある場合は、「16.7.放射線治療研究事務局」に問い合わせる
放射線治療研究事務局連絡先：

- 1) γ ナイフ以外の治療計画については以下に問い合わせる。

白土博樹

北海道大学 放射線科

〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

Tel: 011-706-5977

Fax: 011-706-7876

E-mail: hshirato@radi.med.hokudai.ac.jp

- 2) γ ナイフの治療計画については以下に問い合わせる。

寺原敦朗

東京大学医学部

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel: 03-5800-8667

Fax: 03-5800-8935

E-mail: aterahr-kr@umin.net

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 許容される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

- ① 予防的な抗痙攣薬の投与
- ② 脳圧降下を目的とした、頭蓋内圧降下剤(グリセオール、マンニトール、イソパイドなど)およびステロイドの使用。
- ③ B群: 定位放射線治療群の全身療法(ホルモン療法、化学療法)(照射日を除く)
登録時に施設の宣言〔1)全身療法を行うかどうか、2)全身療法の方法(化学療法/ホルモン療法)〕に基づいて後治療を行う。
登録前の宣言と異なった場合は、症例毎にその方針変更が妥当であったかどうかを検討する。

6.4.2. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- ① A群: 全脳照射群の照射期間中の全身療法(化学療法、ホルモン療法を含む)
- ② B群: 定位放射線治療群の照射日の全身療法(化学療法、ホルモン療法を含む)
- ③ プロトコル治療レジメンに含まれる以外の放射線照射
- ④ 開頭を伴う手術

6.5. 後治療

6.5.1. プロトコル治療完了後、脳転移の再発・増悪が認められるまでの後治療

- 1) 全身療法(ホルモン療法、化学療法)(A・B群共通、B群ではプロトコル治療中止まではプロトコル治療中であることに注意)
登録時に施設の宣言〔1)全身療法を行うかどうか、2)全身療法の方法(化学療法/ホルモン療法)〕に基づいて後治療を行う。
登録前の宣言と異なった場合は、症例毎にその方針変更が妥当であったかどうかを検討する。
- 2) 放射線療法(A群: 全脳照射群のみ)
プロトコル治療完了後、放射線治療(全脳照射、局所照射、定位放射線照射のいずれも)は行わない。

6.5.2. 脳転移の再発・増悪時の後治療

- 1) 全身療法(ホルモン療法、化学療法)
再発・増悪後の全身療法については規定せず、自由とする。
- 2) 放射線療法
A群では全脳照射は行わない。その他については自由とする。

7. 予期される有害反応

7.1. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

- 7.1.1. (登録前の)腫瘍摘出術にて予期される術後合併症
開頭手術による腫瘍摘出術に伴う合併症を以下に示す。
- 1) 術中の合併症
 - 出血(約1%)
 - 脳梗塞(1%以下)
 - 2) 術後の合併症
 - 頭痛(頻度不明)
 - 術後出血および頭蓋内血腫(約2-4%)
 - 脳梗塞とそれに伴う神経症状、意識障害(1%以下)
 - 創部感染、髄膜炎、髄液漏(各数%以下)

上記の有害事象に関してはすべて「重篤な有害事象」となりうる。ただし、頻度は不明。

7.1.2. 放射線照射により予期される有害反応

- 1) 早期合併症(早期有害反応)

放射線療法開始当初においては、放射線またはそれにより増強された脳浮腫により頭痛・悪心・嘔吐、巣症状の増悪が出現する場合がある。
- 2) 晩期合併症(遅発性放射線反応)

放射線療法の遅発性反応として、軽度の記憶力障害、見当識障害等の症状が出現する可能性がある。さらに数%の患者において、放射線壊死をきたし、腫瘍の再発との鑑別が困難なこともある。また、さらに頻度は少ないが、放射線照射野内に二次発癌を来す場合がある。

上記の有害事象に関して、放射線壊死は「重篤な有害事象」となりうる。

7.1.3. 標準治療群(A群)において予期される有害反応

頭痛・嘔吐

知的障害[認知障害*、記憶障害*](11-65%)

放射線壊死[中枢神経壊死]

神経内分泌異常

*: 予期される有害事象に相当する CTCAEver3.0 日本語訳 JCOG/JASCO 版の有害事象項目 (short name)

7.1.4. 試験治療群(B群)において予期される有害反応

頭痛・嘔吐(15%)

放射線壊死(5-10%)

7.1.5. 転移性脳腫瘍の増悪によって予期される有害事象

転移性脳腫瘍の増悪によって予期される有害事象について CTCAEver3.0 の Short Name にて記載している。

これらの有害事象は、該当する増悪形式が認められた場合のみ「予期される」事に注意する。

頭蓋内圧亢進によって予期される有害事象

消化管: 悪心、嘔吐

神経: 傾眠

疼痛: 疼痛-頭部/頭痛

局所症状(巣症状)によって予期される有害事象

神経: 運動失調、中枢神経虚血、認知障害、水頭症、喉頭神経、記憶障害、神経障害: 脳神経-[第 I 脳神経、第 II 脳神経、第 III 脳神経、第 IV 脳神経、第 V 脳神経、第 VI 脳神経、第 VII 脳神経、第 VIII 脳神経、

第 IX 脳神経、第 X 脳神経、第 XI 脳神経、第 XII 脳神経)、神経障害:感覚性、錐体路障害、痙攣、傾眠、言語障害、失神
内分泌:ACTH、ADH、プロラクチン

7.1.6. 原発巣の増悪および頭蓋内以外の他臓器転移によって予期される有害事象

原病の増悪形式毎に予期される有害事象について CTCAE ver3.0 の Short Name にて記載している。これらの有害事象は、該当する増悪形式が認められた場合のみ「予期される」ことに注意する。

大腸癌の増悪によって予期される有害事象

消化管:食欲不振、便秘、腹部膨満、胸やけ、悪心、消化管閉塞-[胃、十二指腸、回腸、空腸、結腸]、消化管狭窄-[胃、十二指腸、回腸、空腸、結腸]、嘔吐、低カリウム血症
血液/骨髄:ヘモグロビン

非小細胞肺癌および肺転移の増悪によって予期される有害事象

肺/上気道:無気肺、呼吸困難、低酸素血症、気道閉塞-気管支、肺癆-気管
神経:喉頭神経

乳癌の増悪によって予期される有害事象

疼痛:疼痛-[胸壁、胸部/胸郭-細分類不能、乳房]
リンパ管:浮腫:体幹/生殖器、浮腫:四肢

肝転移の増悪によって予期される有害事象

代謝/臨床検査値:AST、ALT、ビリルビン、アルカリホスファターゼ

膵臓癌の増悪によって予期される有害事象

肝胆膵:膵炎
代謝/臨床検査値:アミラーゼ

その他の転移巣の増悪によって予期される有害事象

疼痛:疼痛-[転移部位]

全身状態の悪化に伴って予期される有害事象

全身状態:疲労、体重減少
リンパ管:浮腫:頭頸部、浮腫:四肢、浮腫:体幹/生殖器、浮腫:内臓
代謝/臨床検査値:低アルブミン血症、高カルシウム血症

7.1.7. 併用薬によって予期される有害反応

ここでは頻りに用いられる併用薬について、おもな有害反応を抜粋して記述している。詳細については、各併用薬剤の薬剤添付文書を参照すること。これらの有害反応は、該当する併用薬を併用している場合のみ「予期される」ことに注意する。

抗癌薬

薬剤:バルプロ酸ナトリウム(デバケン[®]、ハイセレン[®]、バルプラム[®]、バレリン[®]、エスタブル[®]、エビレナート[®]、サノテン[®]、セボトボル[®]、セレニカ[®])

有害反応:(重篤な有害反応):激症肝炎などの重篤な肝障害、高アンモニア血症を伴う意識障害、溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少、急性膵炎、間質性肺炎、ファンコニー症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性皮膚壊死症(Lyell 症候群)、脳萎縮、痴呆様症状、パーキンソン様症状、横紋筋融解症
(その他の有害反応):貧血、白血球減少、好酸球増多、低フィブリノーゲン血症、血小板凝集

能低下、傾眠、失調、めまい、頭痛、不眠、不穩、感覚変化、振戦、視覚異常、抑うつ、悪心・嘔吐、食欲不振、食欲亢進を伴う異常な体重増加、胃部不快感、腹痛、下痢、口内炎、便秘、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、脱毛、発疹、けん怠感、高アンモニア血症、血尿、夜尿、鼻血、口渇、浮腫、月経異常(月経不順、無月経)、歯肉肥厚

薬剤: フェニトインナトリウム(アレピアチン®)

有害反応: (重篤な有害反応) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、SLE 様症状、遅発性の重篤な過敏症状、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、心停止、心室細動、呼吸停止、強直発作、リンパ腫、リンパ節腫脹
(その他の有害反応) 猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹、巨赤芽球性貧血、AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ -GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸、腎臓、蛋白尿等の腎障害、不随意運動{ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等}、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、けん怠感、歯肉増殖、クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全、甲状腺機能検査値(血清 T_3 、 T_4 値等)の異常、高血糖、口渇、血管痛、血清尿酸値の低下

抗ドパミン薬

薬剤: 塩酸メクロプラミド(プリンペラン®)

有害反応: (重篤な有害反応) 悪性症候群、意識障害、痙攣、遅発性ジスキネジア
(その他の有害反応) 錐体外路症状(手指振戦、筋硬直、頭・顔部の痙攣、眼球回転発作、焦燥感)、内分泌(無月経、乳汁分泌、女性型乳房)、消化器(胃の緊張増加、腹痛、下痢、便秘)、循環器(血圧降下、頻脈、不整脈)、精神神経系(眠気、頭痛、頭重、興奮、不安)、過敏症(発疹、浮腫)、その他(めまい、倦怠感)

セロトニン(5-HT₂)拮抗剤

薬剤: 塩酸アゼセトロン(セロトーン®)、塩酸グラニセトロン(カイトリル®)、塩酸トロピセトロン(ナボパン®)、塩酸ラモセロン(ナゼア®)、オンダンセトロン(ゾフラン®、ザイディス®)

有害反応: 頭痛、頭痛感、発熱、悪寒、肝機能異常(AST、ALT、LDH、総ビリルビン上昇)、動悸、発疹、下痢、便秘

副腎皮質ホルモン

薬剤: デキサメサゾン(デカドロン®)

有害反応: (重篤な有害反応) 感染症の悪化・誘発、副腎皮質機能不全、血糖値上昇、消化性潰瘍、消化管出血、胃腸穿孔、肺炎、食道炎、けいれん、頭蓋内圧亢進、硬膜外脂肪腫、精神変調、うつ状態、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死(大腿骨・上腕骨など)、ミオパチー、腱断裂、緑内障、眼圧更新、後囊白内障、血栓、うっ血性心不全、喘息発作増悪
(その他) 満月様顔貌、野牛肩、血圧上昇、Na-水分貯留(浮腫)、体重増加、低 K 性アルカローシス、クッシング様症状、月経異常、精子運動・数の増減、座瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮膚菲薄化・脆弱化、皮下溢血、線条、紫斑、顔面紅斑、脂肪織炎、過敏症状(発疹)、そう痒感、多幸感、不眠、頭痛、めまい、発汗異常、多尿、白血球増、脂肪肝、AST・ALT・ALP 上昇、高脂血症、高コレステロール血症、ステロイド腎症、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、下痢、食欲亢進、食欲不振、中枢性漿液性網脈絡膜症による網膜障害、眼球突出、筋肉痛、関節痛、発熱、疲労感

疼痛緩和剤

薬剤: モルヒネ(MS コンチン®、カディアン®、アンベック®、プレベノン®)

有害反応: 嘔吐、便秘、眠気、不安、うつ状態、錯乱・幻覚、排尿障害、呼吸抑制

薬剤: クエン酸フェンタニール(デュロテップ®)

有害反応: (重篤な有害反応) 依存性、呼吸抑制

(その他の有害反応) 血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧低下、眠気、不穏、不眠、傾眠、健忘、めまい、いらいら感、幻覚、多幸症、頭痛、錯乱、貼付部位のそう痒感、発疹、そう痒、貼付部位の紅斑、紅斑、便秘、嘔気、嘔吐、下痢、口渴、肝機能異常、尿閉、発熱、倦怠感、発汗

7.2. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には CTCAE ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

治療関連死の場合、original NCI-CTC では原因となった有害事象を「grade5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「grade5」とせず、「grade4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において grade5 とするかどうか決定される)

「8.2.治療期間中の評価項目」、「8.3.2.治療終了後の評価項目」で規定された毒性項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に grade とその grade の初発現日を記載する。それ以外の毒性については grade3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に毒性項目と grade およびその grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目 (A 群・B 群共通)

8.1.1. 術前に行う項目

- 1) 全身状態: PS (ECOG)

8.1.2. 術後かつ登録前 21 日以内に行う検査

- 2) 全身状態: PS (ECOG)、体重
- 3) 神経所見: JCS (Japan Coma Scale)、MMT (徒手筋力テスト)*、失語の有無
*MMT は上腕二頭筋、大腿四頭筋で行う。
- 4) 末梢血算: 白血球数、好中球数 (ANC: 桿状核球 + 分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 5) 血液生化学: 総蛋白、総ビリルビン、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、LDH、ナトリウム、カリウム、CRP
- 6) 動脈血液ガス: PaO₂ (room air)
- 7) 尿検査 (随時尿): 尿糖定性、尿蛋白定性
- 8) 胸部 X-P (1 方向): 肺野条件
- 9) MMSE

8.1.3. 術後 5 日以内に行う検査

- 10) 頭部 MRI (T1, T2 FLAIR 法での axial 像、Gadolinium-DTPA 造影 T1 axial, coronal 像): スライス幅 8mm 以下

8.2. 登録後の検査と評価

8.2.1. A 群: 全脳照射群

① 登録後、治療開始までに行う検査

- 1) 放射線治療計画に用いる頭部 CT または頭部 MRI

② 照射中、週 1 回評価する安全性評価項目

- 1) 全身状態: 体重、PS (ECOG)、体温
- 2) 神経所見: JCS、MMT
- 3) 末梢血算: 白血球数、好中球数 (ANC: 桿状核球 + 分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液生化学: 総蛋白、総ビリルビン、GOT、GPT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- 5) 自覚症状 (CTCAEver3.0 の ShortName)
 - ・皮膚科/皮膚: 放射線性皮膚炎-放射線
 - ・全身症状: 発熱
 - ・消化管: 食欲不振、悪心、嘔吐
 - ・出血: 中枢神経出血
 - ・神経: 中枢神経壊死、記憶障害、認知障害、神経障害: 運動性、神経障害: 感覚性、痙攣、傾眠、言語障害、水頭症
 - ・疼痛: 疼痛-頭部/頭痛

③ プロトコール治療開始後に評価する有効性評価項目

最終定位放射線照射より以下のタイミングで有効性評価を行う。

- i) 治療開始 1 ヶ月後
- ii) 治療開始後 3 ヶ月後より 1 年まで: 2 ヶ月毎 (治療開始後 3.5, 7.9, 11 ヶ月目)
- iii) 治療開始後 1 年で降: 3 ヶ月毎

- 1) 頭部 MRI (T2 FLAIR 法での axial 像、Gadolinium-DTPA 造影 T1 axial, coronal 像): スライス幅 8mm 以下

④ 必要に応じて実施する安全性評価項目 (A 群・B 群共通)

- 1) 呼吸困難が見られた場合
 - ・動脈血液ガス: PaO₂
 - ・胸部 X-P
- 2) 不整脈が見られた場合
 - ・安静時 12 誘導心電図

⑤ 治療完了(／治療中止)後の検査と評価項目

治療完了(／治療中止)後、月1回評価する安全性評価

- 1) 全身状態:体重、PS(ECOG)
- 2) 神経所見:JCS、MMT
- 3) 自他覚症状(CTCAEのShortName)
 - ・皮膚科/皮膚: 放射線性皮膚炎-放射線
 - ・全身症状:発熱
 - ・消化管:食欲不振、悪心、嘔吐
 - ・出血:中枢神経出血
 - ・神経:中枢神経壊死、記憶障害、認知障害、神経障害:運動性、神経障害:感覚性、痙攣、傾眠、言語障害、水頭症
 - ・疼痛:疼痛-頭部/頭痛

⑥ 登録後6ヶ月/12ヶ月後に実施する項目

- 1) MMSE
- 2) 自他覚症状(CTCAEのShortName)
 - 1) 内分泌:ACTH、ADH

8.2.2. B群:定位放射線照射群

① 登録後、定位放射線照射開始までに行う検査

- 1) 放射線治療計画に用いる頭部CTまたは頭部MRI

② 定位放射線照射開始14日前までに評価する安全性評価項目(登録時「残存病変あり」で、それに対して定位放射線照射を行う場合を除く)

- 1) 全身状態:体重、PS(ECOG)、体温
- 2) 神経所見:JCS、MMT
- 3) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液生化学:総蛋白、総ビリルビン、GOT、GPT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP

③ 登録時(初回治療時残存病変なし)または定位放射線照射後(定位放射線照射を行って、次の定位放射線照射を行う間の期間)に評価する評価項目

初回治療時残存病変がない症例は登録時、定位照射を受けた症例では最終定位放射線照射より以下のタイミングで有効性評価を行う。再発時に定位放射線照射を追加して行った場合、追加照射を最終定位放射線照射とする。(その時点でいったん期間カウントをリセットしてi)から再開する。)

- i) 最終定位放射線照射1ヶ月後
- ii) 治療開始後3ヶ月後より1年まで:2ヶ月毎(治療開始後3,5,7,9,11ヶ月目)
- iii) 治療開始後1年以降:3ヶ月毎
 - 1) 頭部MRI(T2 FLAIR法でのaxial像、Gadolinium-DTPA造影T1 axial, coronal像):スライス幅8mm以下

④ プロトコール治療開始後30日までに1回評価する安全性評価項目

- 1) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 2) 血液生化学:総蛋白、総ビリルビン、GOT、GPT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP

⑤ プロトコール治療中(プロトコール中止まで6.2.1.および6.2.2.参照)、月1回評価する安全性項目

- 1) 全身状態:体重、PS(ECOG)
- 2) 神経所見:JCS、MMT
- 3) 自他覚症状(CTCAEのShortName)
 - ・皮膚科/皮膚: 放射線性皮膚炎-放射線

- ・ 全身症状: 発熱
- ・ 消化管: 食欲不振、悪心、嘔吐
- ・ 出血: 中枢神経出血
- ・ 神経: 中枢神経壊死、記憶障害、認知障害、神経障害: 運動性、神経障害: 感覚性、痙攣、傾眠、言語障害、水頭症
- ・ 疼痛: 疼痛-頭部/頭痛

⑥ 必要に応じて実施する安全性評価項目

1) 呼吸困難が見られた場合

- ・ 動脈血液ガス: PaO₂
- ・ 胸部 X-P

2) 不整脈が見られた場合

- ・ 安静時 12 誘導心電図

⑦ プロトコール治療中止後の検査と評価項目

治療中止後、月 1 回評価する安全性評価

1) 全身状態: 体重、PS (ECOG)

2) 神経所見: JCS、MMT

3) 自他覚症状 (CTCAE の ShortName)

- ・ 皮膚科/皮膚: 放射線性皮膚炎-放射線
- ・ 全身症状: 発熱
- ・ 消化管: 食欲不振、悪心、嘔吐
- ・ 出血: 中枢神経出血
- ・ 神経: 中枢神経壊死、記憶障害、神経障害: 運動性、神経障害: 感覚性、痙攣、傾眠、言語障害、水頭症、認知障害
- ・ 疼痛: 疼痛-頭部/頭痛

⑧ 登録後 6 ヶ月/12 ヶ月後に実施する項目

1) MMSE

2) 自他覚症状 (CTCAE の ShortName)

- ・ 内分泌: ACTH、ADH

8.3. スタディカレンダー

週	術前	登録前	登録後 ～治療 開始	治療開 始後 30 日以内	全脳照射群			定位放射線照射群		治療 開始 1ヶ月後	治療開始 3ヶ月以降
					1	2	3	照射 14 日前	プロトコ ル治療中		
全身状態											
理学所見		○			○ ^{*1}	○ ^{*1}	○	○	○ ^{*2}		○ ^{*2}
PS	○	○			○ ^{*1}	○ ^{*1}	○	○	○ ^{*2}		○ ^{*2}
神経所見											
JCS		○			○ ^{*1}	○ ^{*1}	○	○	○ ^{*2}		○ ^{*2}
MMT		○			○ ^{*1}	○ ^{*1}	○	○	○ ^{*2}		○ ^{*2}
MMSE		○									登録後 6/12ヶ月
臨床検査											
白血球、Hb、血小板		○		○	○ ^{*1}	○ ^{*1}	○	○			△
分画(好中球)		○		○	○ ^{*1}	○ ^{*1}	○	○			△
TP, GOT, GPT, T-Bil		○		○	○ ^{*1}	○ ^{*1}	○	○			△
Cr, BUN, Na, K, LDH		○		○	○ ^{*1}	○ ^{*1}	○	○			△
CRP		○		○	○ ^{*1}	○ ^{*1}	○	○			△
尿検査(尿酸、尿蛋白)		○									
PaO2		○			△	△	△	△			
12誘導心電図		△			△	△	△	△			
放射線検査											
胸部 X-P		○					△	△			
頭部 MRI		○ ^{*4}					○	○		○	○ ^{*3}
頭部 CT/MRI(放射計画 用)			○					○ ^{*5}			
毒性評価											
自覚症状チェック					○ ^{*1}	○ ^{*1}	○ ^{*1}	○	○ ^{*2}		○ ^{*2}
他覚症状チェック					○ ^{*1}	○ ^{*1}	○ ^{*1}	○	○ ^{*2}		○ ^{*2}
治療											
A 群:全脳照射					○	○	○				
B 群:定位放射線照射								○ ^{*5}			
記録用紙提出											
登録適格性確認票			○								
治療経過記録:治療										○	
治療経過記録: 検査/有害事象										○	
治療終了報告用紙										○	
追跡調査用紙											1回/半年

○:施行。○^{*1}:週1回以上施行。○^{*2}:月1回以上施行。○^{*3}:2ヶ月に1回以上施行。○^{*4}:術後5日以内に行う。

○^{*5}:残存病変および再発・増悪病変に対して行う。△:必要に応じて施行。

斜線部分 A 群:全脳照射群のみ

格子部分 B 群:定位放射線照射群のみ

9. データ収集

9.1. 記録用紙(Case Report Form:CRF)

9.1.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form: CRF)と提出期限は以下のとおり。

- | | |
|-----------------------|-------------------------------|
| 1) 登録適格性確認票(白) | — 電話登録の場合、登録翌日までにデータセンターに FAX |
| 2) 治療前報告 1.2(青) | — 登録確認通知に記載された期限内に |
| 3) 治療経過記録 1.治療-A 群 | — 治療開始より 30 日以内 |
| 4) 治療経過記録 2.検査-A 群 | — 治療開始より 30 日以内 |
| 5) 治療経過記録 3.有害事象-A 群 | — 治療開始より 30 日以内 |
| 6) 治療経過記録 1-8 治療前-B 群 | — 各回の照射終了後に |
| 7) 治療経過記録 9-16 治療-B 群 | — 各回の照射終了後に |
| 8) 治療経過記録 17 有害事象-B 群 | — 治療開始より 30 日後の観察終了後に |
| 9) 治療経過記録 18 有害事象 | — 治療開始より 90 日後の観察終了後に |
| 10) 治療終了報告(赤) | — 治療中止/終了後速やかに |
| 11) 追跡調査(白) | — 追跡調査依頼書に記載された期限内に |

・「1)登録適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。JCOG ホームページ(<http://www.jco.jp>)からもダウンロードして用いることができる。

・「2)治療前報告～10)治療終了報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後 5 日経過しても郵送されていない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話等で連絡すること。

・「11)追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

9.1.2. 記録用紙の送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送にてデータセンターに送付する。登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信とする。
- ・患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。
- ・放射線治療(定位放射線照射 or 全脳照射)をブロック内の他施設で行った場合も、CRF の送付・問い合わせはすべて当該患者の登録を行った施設が窓口となる。

9.1.3. 記録用紙の修正

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で記録用紙の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JCOG としては プロトコール改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

9.2. 放射線治療品質管理・保証に関するもの

9.2.1. 用紙・資料の種類と提出期限

- 1) 送付用紙-「放治 QA チェックリスト」
- 2) 送付すべき放射線治療の対象は、以下とする。
 - A 群: 全脳照射群
 - ・プロトコール治療としての全脳照射
 - B 群: 定位放射線照射群
 - ・残存病変がある場合の初回治療
 - ・残存病変がない場合の初回再発時の治療
- 3) 送付資料-
 - A 群: 全脳照射群

- 1) 病巣部を示す診断画像のコピー
術前および術後 MRI の T2-WI (and/or FLAIR image) および造影 MRI においてすべての病巣を最も的確に表す画像
- 2) 線量分布図
アイソセンター面での線量分布
- 3) 照合画像
リニアックグラムのコピー
- 4) 照射録のコピー
照射日程、照射方向、X 線エネルギー、モニターユニット、各照射野の標的基準点に対する処方線量、照射野サイズ(横 X 縦)、等価正方形の一辺の長さ、照射野係数、治療深度、TMR/TAR、ウェッジ係数、その他の係数が記載された原資料のコピー

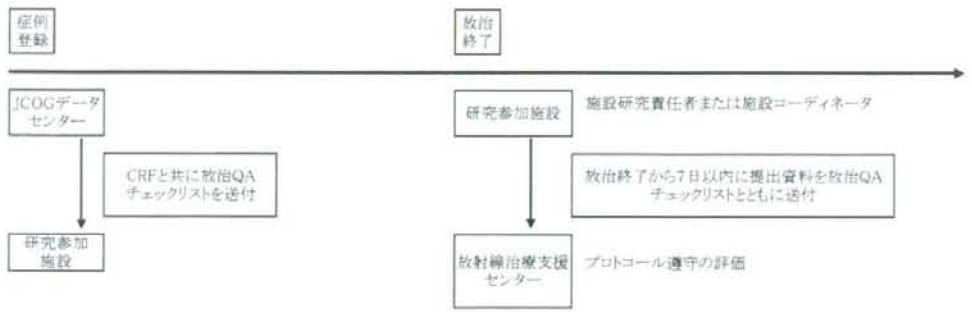
B 群: 定位放射線照射群

- 1) 病巣部を示す診断画像のコピー
術前および術後 MRI の T2-WI (and/or FLAIR image) および造影 MRI においてすべての病巣を最も的確に表す画像
- 2) 治療計画 CT のコピー
- 3) 線量分布図
脳内の線量分布図を transaxial 画像にて示す。PTV の sagittal, coronal 画像、GTV および PTV とリスク臓器(視交叉、網膜、脳幹、頭髄)の線量が把握できる情報として DVH あるいは PTV の D95 と各リスク臓器の最高線量の添付が望ましい
- 4) 照射体積を示す資料
治療した 1 個 1 個の腫瘍の GTV の体積、PTV の体積を示す資料
- 5) 照合画像
リニアックの場合: リニアックグラムのコピー(ただしサイバーナイフは不要)
ガンマナイフの場合: 不要
- 6) 照射録のコピー
リニアックの場合:
照射日程、照射方向、X 線エネルギー、モニターユニット、各照射野の標的基準点に対する処方線量、コーンサイズ(直径)あるいは照射野サイズ(横 X 縦)と等価正方形の一辺の長さ、照射野係数、治療深度、TMR/TAR、その他の係数が記載された原資料のコピー
サイバーナイフの場合:
照射日程、X 線エネルギー、モニターユニット、コーンサイズ(直径)その他の係数が記載された原資料のコピー
ガンマナイフの場合:
Treatment Planning Protocol および Physics Protocol のコピー
- 4) 提出期限—放射線療法終了日から 7 日以内
- 5) 資料の送付先
〒104-0043 東京都中央区湊 2 丁目 4 番 1 号 TOMACビル
放射線治療支援センター宛

※提出資料は、症例登録後データセンターより CRF とともに送付される「放治 QA チェックリスト」とともに、上記、放射線治療品質保証センター宛に送付する。

※データセンター宛に送付されても受け取れないので注意する。

放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れは下図のとおりである。



10. 有害事象の報告

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。

報告書式は JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/>) にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先:厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX:03-3508-4364。書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第 255 号 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)にもとづく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

10.1. 報告義務のある有害事象

10.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

①プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる。
(「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)

②予期されない Grade4 の非血液毒性 (CTCAE V3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7.予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていない Grade4 の非血液毒性。
プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

10.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

①～④のすべてプロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを通常報告の対象とする。

①最終プロトコール治療日から 31 日以降で、プロトコール治療との因果関係が否定できない死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

②予期される Grade4 の非血液毒性 (CTCAE V3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7.予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されている Grade4 の非血液毒性。
予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意。

③予期されない Grade3 の有害事象

「7.予期される有害反応」に記載されていない Grade3 相当の有害事象

④その他重大な医学的事象

10.1.1.の①②、10.1.2.の①～③のいずれにも該当しないが、研究グループや全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの 永続的または顕著な障害(MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

※ MDS、二次がん等は通常報告から除外し、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1次報告:

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72時間以内に「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付および電話連絡を行う。

2次報告:

さらに施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告(A4 自由書式)を別紙として作成し、両者を有害事象発生を知ってから 15日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は原則として、剖検報告書も速やかに送付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務**10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断**

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(JCOG データセンターと全参加施設へ連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究事務局は研究代表者に報告し相談の上、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「10.1. 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから15日以内に効果・安全性評価委員会(委員会事務局宛)に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。その際、施設から送付された「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」および「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)などを含めること。また、10.1.1 ①の30日以内の死亡、10.1.2 ①の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、10.1.2 ②予期されるGrade4の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の「II.有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書にて通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書にて通知する。

10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

10.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に記述された手順、およびその他 JCOG 運営委員会で承認された手順に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の可否を含む今後の対応について研究代表者および JCOG 代表者に文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

本試験においては、効果判定を行わない。

11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

11.2.1. 全登録例

「5.1.登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

11.2.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

11.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. 全生存期間 Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・ 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・ 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

11.3.2. 有害事象

1. 有害事象発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし、下記の有害事象についてそれぞれ CTCAEver3.0 JCOG/JSCO 版による最悪の Grade の頻度を(群別に)求める。

1) プロトコル治療開始より 30 日までの有害事象

- ・ 血液/骨髄: ヘモグロビン、白血球、血小板
- ・ 代謝/臨床検査値: ALT、AST、高カリウム血症、低カリウム血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、クレアチニン
- ・ 皮膚科/皮膚: 放射線性皮膚炎-放射線
- ・ 全身症状: 発熱
- ・ 消化管: 食欲不振、悪心、嘔吐
- ・ 出血: 中枢神経出血
- ・ 神経: 中枢神経壊死、記憶障害、認知障害、神経障害: 運動性、神経障害: 感覚性、痙攣、傾眠、言語障害、水頭症
- ・ 疼痛: 疼痛-頭部/頭痛

2) プロトコル治療開始より 31~90 日までの有害事象

- ・ 皮膚科/皮膚: 放射線性皮膚炎-放射線
- ・ 全身症状: 発熱
- ・ 消化管: 食欲不振、悪心、嘔吐
- ・ 出血: 中枢神経出血
- ・ 神経: 中枢神経壊死、記憶障害、認知障害、神経障害: 運動性、神経障害: 感覚性、痙攣、傾眠、言語障害、水頭症
- ・ 疼痛: 疼痛-頭部/頭痛

3) プロトコル治療開始より91日以降の有害反応

- ・皮膚科/皮膚: 放射線性皮膚炎-放射線
- ・全身症状: 発熱
- ・消化管: 食欲不振、悪心、嘔吐
- ・出血: 中枢神経出血
- ・神経: 中枢神経壊死、記憶障害、認知障害、神経障害: 運動性、神経障害: 感覚性、痙攣、傾眠、言語障害、水頭症
- ・疼痛: 疼痛-頭部/頭痛
- ・内分泌: ACTH、ADH

上記以外の有害事象については、血液毒性(血液/骨髄区分)以外の Grade3 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

2. 重篤な有害事象発生割合

プロトコル治療の一部以上が開始された患者数(全治療例)を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

- 1) プロトコル治療期間中、あるいは最終放射線照射日から30日以内の全ての死亡。
(死因は治療との因果関係を問わない)
- 2) Grade 4 の非血液毒性(血液/骨髄区分の有害事象を除く)。
- 3) 最終プロトコル治療日から31日以降であるが、治療との因果関係が否定できない死亡

3. 放射線壊死発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし、放射線壊死が観察された患者数を分子とする割合を放射線壊死発生割合とする。

11.3.3. MMSE 非悪化割合

全適格例を分母とし、登録後12ヶ月のMMSE(Mini Mental Status Examination)判定結果(正常、軽度知能低下、中等度知能低下、高度知能低下)が登録前のMMSE判定結果より同じもしくは改善した患者数を分子とする割合を、MMSE非悪化割合とする。MMSEが測定できなかった場合には、悪化したものとして扱う。また、参考値として登録後6ヶ月のMMSE段階でもMMSEを行い、MMSE非悪化割合を算出する。

11.3.4. PS(ECOG)非悪化割合

全適格例を分母とし、登録後6ヶ月のECOG PSが術前のECOG PSと同じもしくは改善した患者数を分母とする割合を、PS(ECOG)非悪化割合とする。ECOG PSが測定できなかった場合には、悪化したものとして扱う。

参考値として登録後12ヶ月のPS(ECOG)非悪化割合を算出する。

PS(ECOG)は、脳転移による神経症状のみに起因する悪化を補正しないPSを用いるが、補正したPSを用いた場合の結果も参考値として算出する。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoints は有害事象、PS (ECOG) 非悪化割合、MMSE 非悪化割合とする。

本試験の主たる臨床的仮説は、「試験治療(定位放射線照射群)が標準治療(全脳照射群)に対して primary endpoint である全生存期間で劣らない」であり、これが統計的に示された(検証された)場合に試験治療群をより有用な治療法と判断する(「2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠」参照)。すなわち、本試験では全生存期間を primary endpoint として、定位放射線照射群の全脳照射群に対する非劣性を検証する。

予想される結論は以下の2つである。

- 1) 定位放射線照射群が全脳照射群に対して、全生存期間で劣らないことが証明できたために、定位放射線照射をより有用な治療法と判断する。
- 2) 定位放射線照射群が全脳照射群に対して、全生存期間で劣らないことが証明出来ず、全脳照射が有用な治療法であると判断する。

検証したい仮説は全て片側であるため、片側検定を用いる。試験全体での有意水準は片側 $\alpha=0.05$ とする。主たる解析である定位放射線照射群の全脳照射群に対する非劣性検証は、グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例を対象に、施設及び組織型以外の割付調整因子を層とし、治療のみを共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、定位放射線照射群の全脳照射群に対するハザード比を区間推定することによって行う。多くの割付調整因子を層別因子とする場合には適切に層別 Cox 比例ハザードモデルがあてはめられない可能性が生じる。これより、本試験の割付調整因子の中では重要度が低いことが事前に予想される組織型を層として調整しないことにする。区間推定は、中間解析による多重性を O'Brien & Fleming タイプの Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整した有意水準 α' を用いて両側ワルド $100 \times (1 - 2\alpha')$ %信頼区間を求めることによって行う。全生存期間の非劣性の検証は「12.2 予定登録数・登録期間・追跡期間」で定めたハザード比の許容域である定位放射線照射群の全脳照射群に対するハザード比 ≤ 1.385 を用い、前述した定位放射線照射群の全脳照射群に対するハザード比の信頼区間の上限が 1.385 に等しいか下回る場合に統計的有意と判断するワルド法に基づく片側検定により行う。

定位放射線照射群の全脳照射群に対する非劣性が証明された場合には、引き続き定位放射線照射群の全脳照射群に対する優越性検証を行う。非劣性が証明できた場合にのみ、優越性の検証を行う階層的な手順により複数の検定を行った場合には多重性の問題が生じないため、引き続き優越性の検証を行う際には多重性の調整を行わない。優越性の検証は施設及び組織型以外の割り付け調整因子を層とする層別ログランク検定により行う。優越性検証には非劣性検証の際と等しい有意水準を用いる。参考として全登録例を対象とした解析も行う。

全生存曲線、全生存期間中央値、年次全生存割合等の推定は Kaplan-Meier 法を用い、Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。治療効果の推定値として、施設及び組織型以外の割付調整因子を層とした Cox 回帰を用いて群間の治療効果を表すハザード比とその 95%信頼区間を求める。必要に応じて偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示された背景に基づき、これまでの研究から期待される全脳照射群、定位放射線照射群の生存期間中央値を下表に示す。

全脳照射群 生存期間中央値(月)	定位放射線照射群 生存期間中央値(月)	定位放射線照射群において 許容される生存期間中央値の差(月)
8~10	8~10	全脳照射群-2.5

「2.4.3.患者集積見込み」で示した脳腫瘍グループの症例登録見込みより、年間 100 例程度の登録が可能と考えられる。IRB 承認に時間がかかる事も考慮し、登録 3 年、追跡 1 年としてサンプルサイズを計算する。

定位放射線照射が全脳照射に代わって標準的治療となるためには、生存期間中央値で全脳照射を 2.5 か月以上下回ってはならない。この場合、定位放射線照射群の全脳照射群に対する非劣性の検証に必要な 1 群あたりの症例数は片側有意水準 $\alpha=0.05$ として以下ようになる。