

察を行い、治療が必要と判断された場合は上記の規準に従って速やかに定位放射線照射を行うこと。

- ・ 一度定位放射線を行った病変が増悪、もしくは定位放射線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は、下記の 4) 増悪時に従う。

*1: 最大径が 3cm 以下であれば、GTV が 10cc を超えていても salvage radiation therapy を行う。

ii) 以下のいずれか 1 つ以上に該当

- ・ 残存腫瘍の最大径が 3cm を超え、かつ残存腫瘍の肉眼的腫瘍体積 (GTV) が 10cc を超える
- ・ 脳幹への進展・再発が認められた場合

→プロトコール治療中止

後治療自由:

b) 「定位放射線照射を行った病変数」と「再発した病変数」の合計が 9 個以上

→プロトコール治療中止

後治療自由

4) 増悪時: 定位放射線を行った病変が増悪*、もしくは定位放射線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。

→プロトコール治療中止

後治療自由

1. 線量と分割法

- 1) 定位放射線照射は 1 日で行い、分割照射は行わない。
- 2) 定位放射線照射は、1 回照射で行う。
- 3) 照射線量は、以下の規準に従って指示する。
 - a) PTV の D95[†] が 2cm 以下の病変では、24Gy。
 - b) PTV の D95[†] が 2.1-3cm の病変では、18Gy。
 - c) 腫瘍が不整形の場合は、腫瘍体積 (GTV) が 4cc 以下の場合は 24Gy、4cc を超える場合は 18Gy とする。
- 4) D95 が求められない治療計画装置の場合には、視覚的な PTV の「辺縁線量」*² を利用する。
例えばガンマナイフの場合、GammaPlan を用いている施設では D95 で線量を指示し、KULA を用いている施設では視覚的な「辺縁線量」で指示することとする。明らかな残存病変が無い場合には腫瘍摘出腔に対しての照射は行わない。

*1: D95:

病変 (PTV) の 95% が含まれる線量。D100 (病変が 100% 含まれる線量で指示すると、線量計算に用いる単位体積の影響で、過大に照射範囲が広がることがあるため、D95 を用いるが、実際には D100 も併記し、不整形の病変の場合に、D100 線量が著しく低下することのないように制限を設ける)。ただし、94.5% ~ 95.4% の間で D95 が求まらない場合には、24Gy、18Gy それぞれに最も近い値とする。

*2: 「辺縁線量」

治療計画装置上での視覚的判断が加わるが、定位手術的照射で長年使われてきた概念であり、他の方法で線量を指示できない場合には利用することを妨げない。D100 に相当すると考えられる。

2. 放射線治療装置

以下のすべてを満たす装置を用いる。

- 1) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:
4MV 以上のX線発生装置で、かつSSDまたはSAD100cm 以上のものを用いる。
ただし、サイバーナイフではSSDまたはSADは規定しない。
- 2) ガンマナイフの場合:
⁶⁰Coを用いた脳定位放射線治療専用装置であるガンマナイフ®を用いる。

3. 標的体積(target volume)

術後(残存病変がある場合)、もしくは再発・増大時の造影MRIまたはCT利用による3次元治療計画を必須とする。また、腫瘍周囲の詳細な解剖学的部位同定のために、3 mm 以下のスライス厚で画像を用いる。

治療計画時には、術前MRIを参照することを必須とする。

1) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:

MRIおよびCT画像を参考としたX線シミュレーターによる治療計画あるいはCTシミュレーターを用いて治療計画を行う。術前MRIおよび必要に応じてCTに基づいて決定するが、手術による構造上の変化や残存腫瘍の状態を考慮し、適切に術後のMRIまたはCTを参照する。

a) 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

- i) Gross total resection: (術後 MRI にて腫瘍の残存無し)
GTVは規定できない
- ii) Partial resection および Biopsy only: (術後 MRI にて腫瘍の残存あり)
MRIで造影剤により増強効果が明らかな腫瘍成分をGTVとする。

b) 臨床的標的体積(Clinical target volume, CTV)

MRIで造影剤により増強効果が明らかな腫瘍成分をGTV=CTVとする。

c) 計画標的体積(Planning target volume, PTV)

侵襲的固定具の場合はCTVに1mmの-margin、非侵襲的固定具の場合はCTVに2mmの-marginを付ける。ただし、サイバーナイフの場合にはCTVに1mmの-marginをつける。

照射野の形成には定位照射用cone、カスタムブロック、またはmultileaf collimatorを用いる。

2) ガンマナイフの場合:

a) 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

MRIで造影剤により増強効果が明らかな腫瘍成分をGTVとする。

b) 臨床的標的体積(Clinical target volume, CTV)

MRIで造影剤により増強効果が明らかな腫瘍成分をGTV=CTVとする。

c) 計画標的体積(Planning target volume, PTV)

CTVに1mmの-marginを付ける。

GammaPlanの使用に当たっては、PTVを設定することを必須とする。

4. 計画リスク臓器体積 planning organ at risk volume (PRV)の線量制限

以下に示す部位に対して、「:」より右に示す線量を超える照射を行わない。

- 1) 視交叉: 最大線量: 10 Gy
- 2) 網膜: 最大線量: 10 Gy
- 3) 脳幹: 最大線量: 15 Gy
- 4) 頭髄: 最大線量: 15 Gy

定位放射線照射では、水晶体を照射体積に含まれないようにすることが可能なため、水晶体は遮蔽する必要はない。

なお、本試験ではリスク臓器の線量制限を遵守するために指示線量がプロトコル規定の線量以下となることを許容する。

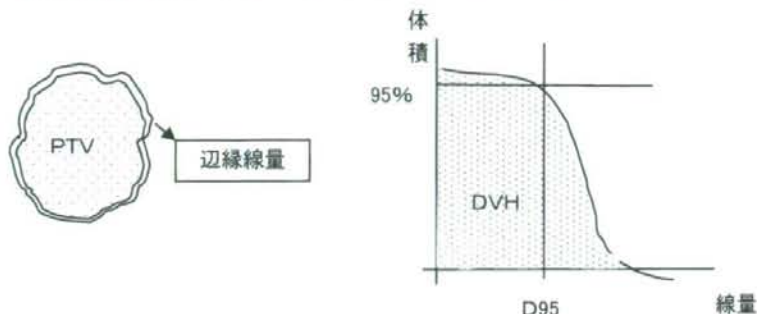
5. 線量分布計算

1) 標的基準点

標的体積内に特に基準点を設けず、DVH上D95に線量指示する。D95を計算できる3次元治療計画装置を用いることができない場合には、「辺縁線量」を用いる。

- a) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:
PTVのD95あるいは「辺縁線量」
- b) ガンマナイフの場合:

「辺縁線量」として、GammaPlanではPTVのD95を用いる。すなわち、まずDVHにてPTVの95%体積に相当するisodose lineを求め、それに対して線量を指示すること(例: Prescription Dose: 24.00 Gy to Prescription Isodose: 44%)。なお、Grid SizeはPTVが含まれるなかで最小とすること。KULAでは治療計画者の視覚的な判断に頼らざるを得ないが、PTVのD100を意識して判断すること。



2) 線量分布図、線量計算

- a) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:
- 全標的に関して、治療計画CTに基づく3次元線量分布計算を出力する。
 - モニターユニット値の算出にあたっては不均質補正を行わない。
 - MRIを3次元治療計画に直接利用する場合には、画像取得範囲での歪みが撮影範囲内で1mm以内であることを確認し、脳組織の比重を1.0として計算する。
 - Dose volume Histogramを用い、リスク臓器の線量が、線量制限を越えていないことをチェックする。
- b) ガンマナイフの場合:
- 全施設 Gamma Plan を用い、治療計画 MRI または CT に基づく3次元線量分布計算を出力する。
 - MRIを3次元治療計画に直接利用する場合には、画像取得範囲での歪みが撮影範囲内で1mm以内であることを確認する。
 - リスク臓器の線量が、線量制限を越えていないことをチェックする。

6. 治療計画および位置決め

- a) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:
2名以上の医師あるいは技師により、各治療部位の座標確認を行う。治療ビームによる直交する2方向からの照準写真は治療開始時に必ず撮影する。
ただし、サイバーナイフでは照合写真は撮影できないため、2名以上の医師あるいは技師により、各治療部位の座標確認を必ず行う。
- b) ガンマナイフの場合:
2名以上の医師あるいは技師により、各治療部位の座標確認を行う。

JCOG 放射線治療委員会による検討(14.3章参照)のため放射線治療照射録や線量分布図、リニアックグラムなど品質管理・品質保証活動に必要な資料は、プロトコル治療として最初の定位放射線照射を行う時点で照射終了後7日以内に、放射線治療支援センター(RSC)に送付する。最初の定位放射線照射以降に、定位放射線照射を追加する場合は資料の送付は行わない。

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

プロトコル治療休止規準

- 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-kkr@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、イソバイドなど)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。

- ①A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)
- ②B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」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、アルカリフォスファターゼ

膵浸潤の増悪によって予期される有害事象

肝胆臓: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

ここでは頻繁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:パルプロ酸ナトリウム(デバケン[®]、ハイセレン[®]、パルプラム[®]、パレリン[®]、エスタブル[®]、エビレナート[®]、サノテン[®]、セプトボル[®]、セレンカ[®])

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、赤芽球病、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 T₃、T₄ 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、頸・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(血圧低下、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: 塩酸アザセロン(セロトーン®)、塩酸グラニセロン(カイトリル®)、塩酸トロピセトン(ナボバン®)、塩酸ラモセロン(ナゼア®)、オランダセロン(ソフラン®、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、皮下出血、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®、アンペック®、プレペノン®)

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、口渇、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 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 ール治療中		
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(尿糖、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.jcog.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こない場合、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 × 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

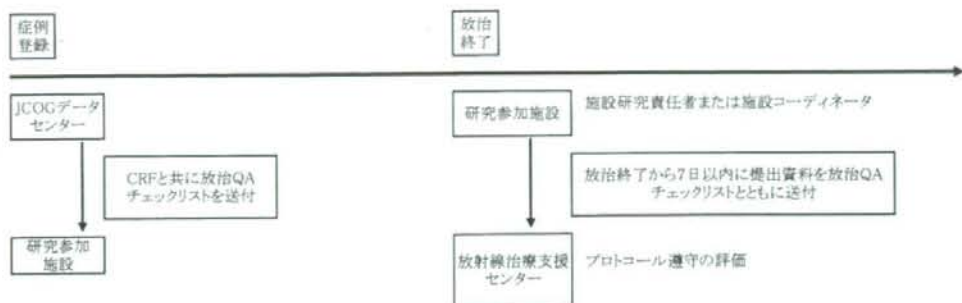
B 群: 定位放射線照射群

- 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、頸髄)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 × 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。