

再発が確認されるか、骨髄抑制等の有害事象により、中止が余儀なくされるまで繰り返す。

\*第1クールの間中、以下の条件を満たした場合に限り、第2クールで投与量を200mg/m<sup>2</sup>/日に増量すること。なお、第2クール開始時に増量できなかった場合、それ以後のクールでは増量しないこと。

- 1) 好中球数の最低値が1,500/mm<sup>3</sup>以上
- 2) 血小板数の最低値が100,000/mm<sup>3</sup>以上
- 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度がGrade 2（中等度）以下

なお、TMZ投与中はカリニ肺炎の発症に備え、バクター1錠を連日経口投与する。

#### <TMZの減量及びスキップに関して>

##### A. TMZ連日投与期間（XRT終了まで）

(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件を全て満たすこと。

- 1) 好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上
- 2) 血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上

(2) 少なくとも週1回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬すること。

- 1) 好中球数が500/mm<sup>3</sup>以上、1,500/mm<sup>3</sup>未満
- 2) 血小板数が10,000/mm<sup>3</sup>以上、100,000/mm<sup>3</sup>未満
- 3) 非血液学的副作用（NCI-CTC Grade）でGrade 2（但し、脱毛、悪心、嘔吐は含まない）

(3) 放射線照射の中断により放射線治療期間が延長した場合、(1)の継続基準の条件を満たし、非血液学的な副作用がGrade 1以下であるときに42日間連日経口投与を最長49日まで延長することができる。

##### B. TMZ 5日投与23日休薬期間（XRT終了後）

(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件を全て満たすこと。

- 1) 好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上
- 2) 血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上

(2) 各クールの期間中、血液検査を適切な時期に実施し、好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお、好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後22日以降と比較的遅いことが知られている。また、各クールの開始にあたっては、適切な時期に血液検査を実施し、好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上、血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上になるまで投与を開始しないこと。

(3) 各クール開始にあたっては、直前のクールにおいて以下の場合には本剤を50mg/m<sup>2</sup>減量とすること。

- 1) 好中球数の最低値が1,000/mm<sup>3</sup>未満
- 2) 血小板数の最低値が50,000/mm<sup>3</sup>未満
- 3) 脱毛、悪心、嘔吐を除くGrade 3の非血液学的な副作用が出現した場合

## 8.2 プロトコル治療中止規準

### 8.2.1 治療中止規準

1. 患者から治療中止の申し出（有害事象による）があった場合
2. 患者から治療中止の申し出（有害事象以外）があった場合
3. 500/ $\mu$ l 未満の好中球減少、10,000/ $\mu$ l 未満の血小板減少、あるいは Grade3 又は 4 の非血液毒性の有害事象を認めた場合
4. 100mg/ $m^2$ /日未満に減量が必要となった場合
5. プロトコル治療が休止されてから 28 日以上治療が再開できなかった場合
6. 患者の都合により来院せず、転帰不明のため 28 日以上治療が再開できなかった場合
7. 患者が試験への参加の同意を撤回した場合
8. 登録後 28 日以内に BNCT を開始できなかった場合
9. 担当医師がプロトコル治療の中止が必要と判断した場合
10. 有害事象の出現によりプロトコルの治療が継続できないと判断された場合
11. 画像診断で病変の再発あるいは増悪を認めた場合
12. 登録後、不適格症例であることが判明した場合
13. その他、担当医師がプロトコル治療の中止が必要と判断した場合

### 8.2.2 治療中止症例の取扱い

治療中止症例については、以下に該当する症例を除き、最終症例登録後 2 年間までの観察は継続して行うものとする。

1. 被験者が中止後の追跡の実施に関して同意を撤回した場合
2. 被験者が死亡した場合
3. 登録後、不適格症例であることが判明した場合
4. その他の理由により追跡が困難な場合

## 8.3 併用療法

### 8.3.1 許容される治療

プロトコル治療に伴う、有害事象に対する治療

### 8.3.2 併用禁止治療

抗腫瘍効果を目的とした、あらゆる薬物療法、免疫療法、手術療法および放射線療法

### 8.3.3 後治療

CR 症例、PR 症例、SD 症例においては、PD 確定まではプロトコル治療を継続とし、化学療法や放射線療法を増悪前に行わないこととする。ことに BNCT 後にはいわゆる "pseudoprogression" の頻度が高く、PD の判断に迷うときには PET を施行し、pseudoprogression を除外する必要がある。<sup>15,16)</sup> 増悪後の治療に関しては、試験責任医師または試験分担医師の裁量に委ねる。増悪評価確定後の治療は制限しない。また、プロトコル治療中止後の後治療についても規定しない。その際、後治療の内容は症例報告書に記載する。

## 9. 有害事象の評価・報告

### 9.1 有害事象の定義

有害事象 (AE: Adverse Event) とは、プロトコル治療を受けた際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状または病気のことであり、プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。

重篤な有害事象 (SAE: Serious Adverse Event) とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために病院または診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. その他、1～5に準じて重篤であるもの
7. 後世代における先天性の疾病または異常

### 9.2 adverse drug reaction (ADR: adverse drug reaction)

薬物有害反応とは、有害事象のうち、当該医薬品の使用との因果関係が否定できないもの (医薬品の使用との因果関係で「否定できない」と判定されたもの) をいう。

### 9.3 予測できない薬物有害反応 (unexpected adverse drug reaction)

予測できない薬物有害反応とは、薬物有害反応のうち、試験薬/試験製品概要書または添付文書に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものをいう。

### 9.4 有害事象の評価と報告

#### 9.4.1 有害事象の報告

プロトコル治療中、またはプロトコル治療中止後 (30 日以内) に観察された有害事象は、10.2. 観察・検査・報告スケジュールで定めたスケジュールに基づき評価する。観察された有害事象は、NCI - Common Terminology Criteria for Adverse Events (付録 3 NCI-CTC AE Ver3.0 日本語版) に基づいて重症度を grade 付けする。

#### 9.4.2 予期される有害事象

##### 1. 放射線照射併用時の有害事象

##### 1) 造血器障害

##### ➤ 白血球数減少症

- 好中球減少症
- リンパ球数減少症
- 貧血
- 血小板数減少症
- 汎血球減少症
- 2) 消化器障害
  - 悪心、嘔吐
  - 食欲不振
  - 便秘症
  - 下痢症
  - 消化不良
  - 嚥下障害
  - 口内炎
  - 舌変色
  - 口渇
- 3) 呼吸器障害
  - 咳嗽
  - 呼吸困難
  - 鼻閉
  - 肺炎
  - 上気道感染
- 4) 心血管障害
  - 高血圧
  - 動機
  - 潮紅
- 5) 肝臓障害
  - トランスアミナーゼ上昇
  - ビリルビン上昇（黄疸）
  - $\gamma$ -GTP 上昇
  - ALP 上昇
- 6) 腎・泌尿器科障害
  - 尿失禁
  - 頻尿
  - 乏尿、無尿
  - 尿混濁
- 7) 神経・筋障害
  - 頭痛
  - 不眠

- めまい
- 失語症
- 意識障害
- 情緒不安定
- 傾眠
- 激越
- 錯乱
- 不安
- 無感情
- 行動障害
- うつ病
- 幻覚
- 認知障害
- 会話障害
- 集中力障害
- 錐体外路障害
- 記憶障害
- 無力症
- 協調運動失調
- 痙攣
- てんかん
- 歩行障害
- 片麻痺
- 感覚障害
- 神経疾患
- ニューロパチー
- 振戦
- 知覚過敏
- 筋脱力
- 脱力
- 筋骨格痛
- 筋肉痛
- 間接痛
- 背部痛
- ミオパチー
- 8) 皮膚障害
  - 皮膚炎
  - 皮膚乾燥

- 紅斑
- 光線過敏症
- 色素沈着
- そう痒
- 皮膚障害
- 単純疱疹
- 9) 代謝性障害
  - 血糖値上昇
  - 低カリウム血症
- 10) その他の障害
  - 疲労
  - 発熱
  - 悪寒
  - 眼痛
  - 視覚異常
  - 霧視
  - 視力低下
  - 視野欠損
  - 疼痛
  - 浮腫
  - 体重減少
  - 体重増加
  - カンジタ症
  - 感染症
  - 中耳炎
  - アレルギー反応
  - クッシング症候群
  - 耳痛
  - 聴覚障害
  - 耳鳴
  - 放射線損傷
  - 嗅覚異常
  - 味覚異常
  - 静脈血栓症

2. 添付文書より Temodal®の有害事象を列記する。

- 1) 造血器障害
  - 白血球数減少症

- 好中球減少症
- リンパ球数減少症
- 貧血
- 血小板数減少症
- 汎血球減少症

## 2) 消化器障害

- 悪心、嘔吐
- 食欲不振
- 便秘症
- 下痢症
- 腹痛
- 胃不快感
- 口内、口唇炎
- 胃腸炎
- 歯肉炎
- 消化不良

## 3) 呼吸器障害

- ニューモシス肺炎
- 上気道炎
- 胸水
- しゃっくり
- 気管支炎
- 肺炎
- 鼻出血

## 4) 心血管障害

- 胸部不快感
- 動機
- 心のう水貯留

## 5) 肝臓障害

- トランスアミナーゼ上昇
- ビリルビン上昇（黄疸）
- ALP 上昇

## 6) 腎・泌尿器科障害

- BUN 上昇
- クレアチニン上昇
- 尿潜血
- 尿蛋白
- 尿検査異常

➤ 頻尿

7) 神経・筋障害

➤ 脳出血

➤ 頭痛

➤ めまい

➤ 意識障害

➤ 感情不安定

➤ 焦燥

➤ 傾眠

➤ しびれ

➤ 痙攣

➤ 振戦

➤ 麻痺

➤ 片麻痺

➤ 無力症

➤ 不眠

➤ 錯乱

➤ 健忘

➤ 欠神

➤ うつ病

➤ 協調運動失調

➤ 感覚異常

8) 皮膚障害

➤ 点状出血

➤ 帯状疱疹

➤ 白癬

➤ そう痒

➤ 蜂巣炎

➤ 発疹

➤ 脱毛

➤ 紅斑

➤ 多形紅斑

➤ 紫斑

9) 代謝性障害

➤ 血糖値上昇

➤ HbA1c 上昇

➤ 血清総蛋白上昇

➤ アルブミン減少



- 低ナトリウム血症
- CRP 上昇
- 水頭症
- 10) その他の障害
  - 浮腫
  - 熱感
  - 倦怠感
  - 感染症
  - アナフィラキシー様症状
  - 霧視
  - 眼瞼炎
  - 味覚異常
  - 体重減少
  - 疼痛

#### 9.4.3 緊急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緊急報告の対象となる。

- ① プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内の全ての死亡。プロトコル治療との因果関係は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から 30 日以内であれば緊急報告の対象となる。
- ② プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のグレード 4 以上の非血液毒性
- ③ 最終プロトコル治療日から 31 日以降でプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡や治療関連死の疑いがある死亡が該当し、明らかな原病死は該当しない。

#### 9.4.4 報告方法

報告義務のある有害事象のうち緊急報告の対象となる重篤な有害事象が生じた場合、試験責任医師または試験分担医師は、重篤な有害事象に関するを用いて主任研究者に報告する（報告手順の詳細については、付録 8 参照）。なお、各施設の医療機関長への報告や厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告はそれぞれの医療機関の規約に従って各施設の試験責任医師の責任において適切に行なうこと。

#### 9.4.5 対応手順

主任研究者、研究事務局および効果安全性評価委員会は、一次報告の対応、二次報告後の対応、効果安全性評価委員会による評価・勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う（対応手順の詳細については、付録 8 参照）。

## 9.4.6 新たな安全性情報の伝達について

緊急伝達が必要な新たな安全性情報等を伝達する場合、主任研究者（研究事務局）は速やかに試験責任医師および連絡担当医師に報告する。同様に9.6.1で報告された有害事象に関しては、主任研究者の判断により勧告内容を全参加施設の試験責任医師および連絡担当医師に報告する。

## 緊急時の連絡先

大阪医科大学付属病院 脳神経外科

宮武 伸一

〒569-8686 大阪府高槻市大学町2番7号

TEL：072-683-1221

FAX：072-683-4064

## 10. 観察・検査・報告項目とスケジュール

## 10.1 観察・検査項目および報告すべき治療情報

## 10.1.1. 登録前（適格性の確認）（症例登録票に入力すること）

## 1) 患者背景情報（登録前28日以内）

施設名、試験担当医師名、被験者認識コード、文書同意取得日、生年月日、病理組織検査

## 2) 各種検査・所見（登録前28日以内）

画像検査 : 頭部MRI

身体所見 : PS (KPS)、New York Association (NYHA) 分類 (付録2)、  
身長、体重

生理検査 : 脈拍、血圧

血液検査 : 白血球数、好中球数、リンパ球、ヘモグロビン、血小板数

生化学検査 : ALT、AST、T-Bil、ALP、Cr、CRP

## 3) 手術前の評価項目

: PS (KPS)、New York Association (NYHA) 分類 (付録2)、  
体重

## 4) 手術後の評価項目

手術日、手術術式、出血量、輸血の有無、手術時間、腫瘍遺残度、術中術後合併症の種類および重症度、Ommaya's reservoir 設置の有無

## 10.1.2. プロトコル治療期間中

プロトコル治療開始日を Day1 とし、Day1 から始まる週を第1週とする。

## 1) BNCT 放射線療法期間後の安全性評価

- ① 身体所見 : PS (KPS)、体重、NYHA 分類
- ② 血液検査 : 白血球数、好中球数、リンパ球、ヘモグロビン、血小板数
- ③ 生化学検査 : ALT、AST、T-Bil、ALT、ALP、Cr、CRP
- ④ 自覚所見 : CTCAE v3.0 (最悪 grade)
- ⑤ BNCT の照射量 (照射日、照射線量、照射回数)
- ⑥ BNCT の中止の有無 (「有」の場合、詳細は中止時報告書に記載)

## 2) 化学(TMZ)・放射線(X線外照射)同時併用療法期間中

但し、有害事象の治療のために行う各検査 (BPA-PET を含む) は、担当医師の判断で種類および頻度を決定する。

- ① 身体所見 : PS (KPS)、体重、NYHA 分類
- ② 血液検査 : 白血球、好中球数、リンパ球、ヘモグロビン、血小板数
- ③ 生化学検査 : ALT、AST、T-Bil、ALT、ALP、Cr、CRP
- ④ 自覚所見 : CTCAE v3.0 (各サイクル内の最悪 grade)

## ⑤ プロトコル治療の内容:

- X線外照射量、照射回数、照射開始日、照射終了日
- X線外照射の中止の有無 (「有」の場合、詳細は中止時報告書に記載)
- TMZ の投与開始日、初回投与量
- TMZ の休薬の有無、休薬理由、休薬日数
- TMZ の減量の有無、減量理由
- TMZ の増量の有無
- TMZ の中止の有無 (「有」の場合、詳細は中止時報告書に記載)
- 支持療法

G-CSF 使用の有無、投与量、投与日数、

赤血球輸血施行の有無、投与単位

血小板輸血施行の有無、投与単位

## ⑥ 画像検査 : 頭部 MRI

但し 登録前に行った画像検査と同じ検査を行うことを原則とする。抗腫瘍効果評価の確定あるいは進行が疑われる場合には適宜追加する。ただし、有害事象の治療のため行う各検査は、担当医師の判断で種類、頻度を決定する。

## ⑦ 転帰

転院などで直接確認できない場合も、可能な限り転院先より転帰情報を入手する。

生存 (最終生存確認日)

死亡 (死亡日)、死因 (原病死、他病死)

## 追跡不能（最終生存確認日）

## 10.1.3. 中止時

有害事象の治療のために行う各検査は、担当医師の判断で種類および頻度を決定する。

- ① 身体所見 : PS (KPS)、NYHA 分類
- ② 血液検査 : 白血球、好中球数、リンパ球、ヘモグロビン、血小板数
- ③ 生化学検査 : ALT、AST、T-Bil、ALP、Cr、CRP
- ④ 自他覚所見 : CTCAE v3.0 (各サイクル内の最悪 grade)
- ⑤ 画像検査 (必要時) : 頭部 MRI 検査  
(ただし、登録前に行った画像診断と同じ検査を行う)
- ⑥ 最終服薬日または治療中止日、中止理由
- ⑦ 後治療の有無 (手術、化学療法、放射線療法、分子標的薬、その他)

## 10.1.4. 一斉追跡調査

調査対象症例は以下の症例を除く全症例とする。

▶ 治療中止症例の取扱いに規定されている観察除外症例

なお、下記の検査及び調査のうち、画像診断は RECIST にて CR, PR もしくは SD 症例のみ実施する。

- ① 身体所見 : PS (KPS)、NYHA 分類
- ② 血液検査 : 白血球、好中球数、リンパ球、ヘモグロビン、血小板数
- ③ 生化学検査 : ALT、AST、T-Bil、ALP、Cr、CRP
- ④ 自他覚所見 : CTCAE v3.0 (各サイクル内の最悪 grade)
- ⑤ 画像検査 : 頭部 MRI (腫瘍効果判定：RECIST)
- ⑥ 転帰調査

1. 増悪または再発の有無、PD 確定の根拠となった検査の施行日、確認方法
2. 転帰

転院などで直接確認できない場合も、可能な限り転院先より転帰情報を入手する。

生存 (最終生存確認日)

死亡 (死亡日)、死因 (原病死、他病死)

追跡不能 (最終生存確認日)

3. PD 後の後治療 (手術、化学療法、放射線療法、分子標的薬、その他)

10.2 観察・検査・報告スケジュール

評価項目	手術前	登録前	BNCT後	X線外照射およびTMZ併用療法 (但し、X線外照射は最初の12日間のみ)										プロトコル治療終了時/中止時	一斉追跡調査※ <sub>1</sub>			
				8週	16週	24週	32週	40週	48週	56週	64週	72週	80週			88週	96週	
患者背景情報	○	○																
身体所見	○	○																
生理学的検査	○	○																
臨床検査	○	○																
血液検査 (血算)	○	○																
生化学検査	○	○																
画像検査	●	●																
頭部MRI※ <sub>2</sub>	●	●																
プロトコル治療内容	○	○																
他覚所見 (CTCAE v3.0)	●	●																
治療効果判定 (RECIST)	●	●																
転帰	●	●																
CRF 提出時期		○	○															

●,○ : 必須 (●: エンドポイント、○: エンドポイント以外)

△ : 必要時

※1 最終症例登録後2年後に一斉に実施

※2 RECISTにてCR, PRもしくはSD症例のみ3ヶ月毎に実施

## 11. 目標症例数と試験期間

### 11.1 目標症例数

目標登録症例数は 45 例とする。

### 11.2 試験期間

症例登録期間および追跡終了日は以下のとおりとする。

症例登録期間：2 年間（2009 年 9 月 1 日～2011 年 8 月 31 日）

追跡終了日：最終症例登録日から 2 年後

## 12. エンドポイントの定義

### 12.1. 主要評価項目

全生存期間(Overall survival)

プロトコル治療開始日を起点とし、あらゆる原因による死亡日までの期間と定義する。生存例では、最終生存確認日をもって中途打ち切りとする。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中途打ち切りとする。

### 12.2. 副次評価項目

#### 12.2.1 腫瘍縮小効果 (Tumor response)

腫瘍縮小効果は、RECIST 評価により決定される（後述：次頁）。CR の確定は、CR と判定された後 4 週間以上経過して施行された、続けて 2 回以上 CR と判断された場合とする。PR の確定は、PR と判定された後 4 週間以上経過して施行された画像診断において、続けて PR または CR と判断された場合とする。登録時に記入した長径和をベースラインデータとする。

#### (RECIST 評価)

各々の評価において客観的状态を記録すること。病変が存在する各臓器の最大 5 個の計測可能病変を選択し、全臓器で合計 10 個までを治療前標的病変として同定する。全臓器の病変で 10 個を超える計測可能な病変が存在する場合には、これらは非標的病変として同定する。標的病変は最大長径を計測し、最大長径と存在部位を記載すること。非標的病変は、有り無しと病変存在部位を記録すること。観察期間終了時において、最良総合効果を判定する。最良効果判定とは、治療開始から観察期間の終了または PD までに判定された最良の総合判定のことである。

#### ▶ 標的病変

触診、単純 X 線、CT、MRI で 1 方向の正確な測定が可能な病変。CT または MRI で最長径がスライス幅の 2 倍以上かつ 10 mm 以上の病変とする。

➤ 非標的病変

小さすぎて計測不能な病変、胸水、心嚢水、腹水、骨病変、炎症性乳癌、軟髄膜病変、リンパ管炎、肺臓炎、嚢胞性変化、標的病変以外のすべての病変。

効果判定規準

個々の病変の評価は、治療前と同じ評価方法を用いること。

標的病変の評価

CR：全ての標的病変の消失

PR：ベースライン長径和と比較して標的病変の最長径の和が 30%以上縮小

SD：CR, PR, PD または症状悪化の範疇に入らない場合

PD：以下の事項が一つでも認められた場合。治療開始以降に記録された最小の最長径の和と比較して標的病変の最長径の和が 20%以上の増大

非標的病変の評価

CR：全ての非標的病変が消失

IR/SD：一つ以上の非標的病変の残存かつ／または腫瘍マーカーが正常値上限を超える

PD：既存の非標的病変の明らかな増悪

総合効果（下表参照）

CR：全ての標的病変の消失。標的病変および非標的病変など臨床的に観察しうる全ての主要所見が完全に消失し、新病変の出現が無い状態が 4 週以上持続したものの。

PR：ベースライン長径和と比較して標的病変の最長径の和が 30%以上縮小、新病変が出現しない状態が 4 週間以上持続したものの。非標的病変の明らかな増悪がない。

SD：CR, PR, PD または症状悪化の範疇に入らない場合。状態が 6 週間以上持続したものの。

PD：以下の事項が一つでも認められた場合。治療開始以降に記録された最小の最長径の和と比較して標的病変の最長径の和が 20%以上の増大、または新病変の出現のある場合。試験担当医師の判断で、非標的病変の明らかな増悪。疾患による死亡。

最良総合効果 (best overall response)

プロトコル治療期間中、治療開始から増悪/再発までに記録された最良の効果のことである。

PR または CR と判定するには、最初にその効果の基準を満たした時から 4 週以降に行われる再評価によって、その基準を満たすことを確認する。原則として最良効果判定は、測定値の基準（上記①、②）と確定の基準の双方を用いて行なう。以下の表に、標的病変と非標的病変および新病変の出現を含めた腫瘍縮小効果の総合効果の決定方法を示す。

新病変出現の有無を含む標的的病変と非標的的病変の腫瘍縮小効果の組み合わせによる総合効果

標的的病変	非標的的病変	新病変	総合効果
CR	CR	無	CR
CR	IR/SD	無	PR
PR	PD 以外	無	PR
SD	PD 以外	無	SD
PD	いずれでもよい	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	PD	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	いずれでもよい	有	PD

#### 12.2.2 有害事象の発現の有無と重症度

有害事象評価は CTCAE v3.0 に準じる（付録 3. NCI-CTC AE Ver3.0 日本語版）。



## 13. 統計学的考察

### 13.1 目標症例数の設定根拠

本試験の対象となる、初発膠芽腫患者を対象とした、手術・放射線・化学療法（標準治療群）の中央生存時間は 10.3 カ月であり、中性子捕捉療法＋追加放射線照射（試験治療群）は 23.5 カ月である。

<sup>14)</sup> この両治療群は、TMZ を使用していないため、両群とも使用したとすると、両群の中央生存時間は 2.5 か月延長すると仮定される。生存時間分布として指数分布を仮定すると、TMZ を使用した場合の標準治療群のハザード率は 0.0542（2 年生存率は 0.273）、試験治療群のハザード率は 0.0267（2 年生存率は 0.527）と推定され、両群のハザード比は 0.4923 となる。いま、標準治療群のハザード率を既知とし、帰無仮説「試験治療群のハザード率は既知のハザード率 0.0542 に等しい」、対立仮説「試験治療群のハザード率は既知のハザード率 0.0542 よりも小さい」とする検定を考える。有意水準を片側  $\alpha = 0.025$ 、検出力を 0.8 以上とすると、この仮説を検証するのに必要なイベント数は 25 例と求まる。本試験では、登録期間 2 年及び追跡期間 2 年と設定しているため、Simpson ルールを用いると、試験治療でイベントの発生する割合は 0.6035 と推定され、本試験に必要な症例数は 42 例となる。10% 弱の不適合例を見込んで、45 例を目標症例数とした。

### 13.2 解析対象集団

本試験における安全性の解析対象集団は、登録症例のうち少なくともプロトコル治療が一度でも実施された症例の集団とする。有効性の解析集団は、登録後に不適合であることが判明した症例、及び登録後の主要エンドポイントに関するデータが何もない症例を除外した症例の集団とする。なお、腫瘍縮小効果については、有効性解析集団から抗腫瘍効果評価不能例を除いた症例を対象とする。

### 13.3 解析項目・方法

主たる解析項目と適用する統計的方法を以下に記載する。個々の詳細については統計解析・図表計画書に記載する。

#### 13.3.1. 解析対象集団の構成

全登録例数、全適合例数、全治療例数、登録後不適合判明症例数、安全性および有効性の解析対象集団のそれぞれの症例数を算出し、フロー図で要約する。治療を開始しなかった症例および登録後不適合が判明した症例については理由別に集計する。

#### 13.3.2. 患者背景およびベースライン測定値

患者背景およびベースライン測定値について、項目の特性に応じて適切な要約統計量を算出する。

#### 13.3.3. 治療情報

治療状況、治療中止の頻度およびその理由について要約する。

## 13.3.4. 主要エンドポイント

生存時間分布として指数分布を仮定し、ハザード率、生存曲線及び中央全生存期間を推定する。推定されたハザード率に関して、帰無仮説「試験治療群のハザード率は既知のハザード率 0.0542 に等しい」、対立仮説「試験治療群のハザード率は既知のハザード率 0.0542 よりも小さい」とする尤度比検定を行う。

## 13.3.5. 副次エンドポイント

## 1) 腫瘍縮小効果

群別に腫瘍に対する最良総合効果判定が完全奏効または部分奏効となった症例数の占める割合（奏効割合）と 95%信頼区間を算出する。

## 2) 有害事象の発生の有無と重症度

全治療例に対して、いずれかの有害事象が少なくとも一つ以上観察された症例数の占める割合とその 95%信頼区間を算出する。また、有害事象の種類別に重症度別頻度を算出する。

## 13.3.6 中間解析

中間解析は実施しない。

## 14. 症例報告書の記入と提出

## 14.1 様式と提出期限

症例報告書（以下、CRF）は、以下のような Visit からなる。各報告内容と提出期限は次の通りである。

分冊タイトル	提出期限
登録時	症例登録後 4 週間以内
BNCT 後	BNCT 終了後 4 週間以内
BNCT 後 24 週時	BNCT24 週時から 4 週間以内
BNCT 後 48 週時	BNCT 後 48 週時から 4 週間以内
BNCT 後 72 週時	BNCT 後 72 週時から 4 週間以内
BNCT 後 96 週時	BNCT 後 96 週時から 4 週間以内
一斉追跡調査	追跡調査依頼後 4 週間以内
中止時	中止後 4 週間以内

#### 14.2 紙症例報告書の記入方法

記入の際には以下の事項を遵守すること。

- 1) 記入および訂正は試験責任医師または試験分担医師が行う。
- 2) 記入時は「付録 7. 匿名化番号対照表」を参照し、カルテが当該被験者のものであることを確認する。
- 3) 記入方法に関して質問がある場合には、データセンターに問い合わせる。

#### 14.3 症例報告書内容の確認と問い合わせ

担当医師は、提出時期に合わせて対応する症例報告書に必要な内容を記入する。直接記入したものを原本とし、その原本を提出時期から 1 週間以内に主任研究者に郵送する。ただし、担当医師は、原本を TRI データセンターに郵送する前に、そのコピーを作成し、試験終了まで保管する。

TRI データセンターは、症例報告書原本を受領後、記載内容を確認し、不備事項がある場合には、FAX あるいは E-mail にて問い合わせを行う。

#### 【施設登録・症例登録に関する問合せ先 (TRI データセンター)】

施設登録: TEL : 078-303-9116

症例登録、症例報告書記入についての問い合わせ TEL: 078-303-9115

住所: 〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 1-5-4 臨床研究情報センター 研究部内

FAX : 078-303-9117 e-mail : [TRIBRAIN0902@tri-kobe.org](mailto:TRIBRAIN0902@tri-kobe.org)

## 15. モニタリング

### 15.1 進捗管理

データセンターは、症例登録および症例報告書回収の状況をまとめた試験進捗報告を 1 年毎に作成し、主任研究者および統計解析責任者に報告する。

## 16. 各種委員会

### 16.1 独立データモニタリング委員会

#### 独立データモニタリング委員会による審議

独立データモニタリング委員長は、下記の項目と頻度で定期的に審議を行う。また、独立データモニタリング委員長は、主任研究者または試験責任医師からの依頼があった場合、もしくは自らが必要と判断した場合、臨時で審議を行うことができる。委員会の審議形式については、審議内容の重要度に応じて委員会の招集、稟議、電話・メール等による意見の聴取など委員長が決定する。

定期委員会では以下の事項について評価を行う。

臨床研究実施計画書に定める定期的な臨床研究の進捗状況報告 12 ヶ月毎

また、以下の場合には臨時で審議を行う。

- 1) 臨床研究の進捗状況に問題が生じたとき
- 2) 重篤な有害事象が発生したとき（「9.2 有害事象の評価と報告」も参照）
- 3) 類似薬、その他の研究報告等からの新たな重大情報報告があったとき
- 4) その他、主任研究者、独立データモニタリング委員長が必要と判断したとき

#### 16.1.2 独立データモニタリング委員会の審議内容

独立データモニタリング委員会は以下の事項について審議を行う。

##### 進捗状況報告

- 1) 臨床研究から得られた新たな重要な情報が、当該臨床研究全体の継続等に与える影響
- 2) 臨床研究の進捗状況に関する評価

##### 重篤な有害事象発生時

- 1) 類似薬、その他の研究報告等からの新たな重大情報が得られた場合、その情報が当該臨床研究全体の継続等に与える影響
- 2) 臨床研究実施計画書の変更、または盲検試験における開鍵や試験薬/試験製品のロット検査、倫理審査委員会による審査の必要性