

**計画標的体積(Planning target volume: PTV)**

上記  $CTV_1$ 、 $CTV_2$  に 0.5 cm のマージンを加えたものをそれぞれ  $PTV_1$ 、 $PTV_2$  とし、照射体積(照射野)はこの  $PTV(PTV_1 + PTV_2)$  を含むものとする。

典型的な症例において照射野辺縁の線量低下を考慮に入れると、放射線治療開始時の照射野において術前 MRI の FLAIR 像(または T2W1)上の高信号領域の辺縁から照射野辺縁までは 2 cm 以上となる。(5)-b) 標的内の線量均一性を参照)

照射野の形成には鉛ブロックまたは multileaf collimator を用いる。ビーム中心軸あるいはアイソセンターは原則として標的体積の中心ないしその近傍に位置するようにする。

なお、1 回の治療においては各門全てを照射する。2 門以上の照射において 1 回 1 門のみの照射は許容されない。

**5) 線量分布計算**

原則として標的基準点を用いて線量分布計算を行うこととする。D95 などの volume 処方を用いて線量計算を行うことは許容するが、線量評価は ICRU 標的基準点の原則を満たした点を設定し、その点の線量を処方線量とする。

$PTV_1$  に 50 Gy、 $PTV_2$  に 10 Gy 照射する。 $PTV_2$  への照射を先行することは許容される。

**a) 標的基準点**

標的基準点は、アイソセンターまたは  $PTV_2$  の中心付近とするが空気や骨のないところに設定する。

**b) 標的内の線量均一性**

標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)では PTV への線量が処方線量の 90%以上 110%以下となるように照射野を設定する。PTV への線量のばらつきが標的基準点線量の  $\pm 5\%$  を超える場合には、補償フィルターの使用が望ましいが本試験では必須としない。

D95 などの volume 処方の場合にも、アイソセンター処方に準じた治療計画ならびに線量分布の作成をすることとし、PTV への線量が処方線量の 90%以上 110%以下となるように設定する

脳表面や副鼻腔などビルドアップ領域が問題になる場合やリスク臓器の最大線量を超える場合はこの限りではない。

**c) 線量分布図、線量計算(モニターユニット計算)**

治療開始時の腫瘍体積に基づく 3 次元線量分布計算を行い、合わせて標的体積およびリスク臓器の dose-volume histogram (DVH) 評価を行う。リスク臓器の DVH 評価では、脳・脳幹に関する DVH 評価を行う。線量計算にあたっては Superposition 相当のアルゴリズムを使用する。また、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う。

**6) 位置決め**

背臥位もしくは他の適切な体位で治療する。頭部の固定器具により適切な再現性のある固定を行う。標的体積の設定に基づいて、CT 治療計画による位置決めを行い、同時に照合画像を作成する。治療装置による照準写真は治療開始時および照射方法の変更時には必ず撮影し、その他必要に応じて撮影する。なお electronic portal imaging device (EPID) による位置照合でこれを代用することを可とする。

放射線治療研究事務局および特定非営利活動法人「放射線治療支援センター(RSC)」による検討(「14.3 放射線治療の品質管理・品質保証活動」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放射線治療終了後 7 日以内に、放射線治療支援センター(RSC)宛に送付する。

**7) リスク臓器—最大線量(処方線量でなく線量分布計算による線量)**

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。

網膜: 45 Gy

脳幹: 脳幹 1/3 60 Gy

脳幹 2/3 53 Gy

脳幹 3/3 50 Gy

頸髄: 50 Gy

脳(大脳・小脳・脳幹を含む)1/3:60 Gy(60 GyはPTV<sub>2</sub>に相当する)

これらを考慮した照射野及び照射法の変更はいずれの時点で行ってもよい。

視交叉:50 Gyを超えないことが望ましいが、やむを得ない場合においても56 Gyを超えないこととする。

水晶体は遮蔽することが望ましいがやむを得ない場合は、視力障害のリスクを説明の上で患者の同意を得て照射することを許容する。

## 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

初期治療完了、かつ、維持治療完了をもって、プロトコール治療完了とする。

#### 1) 初期治療完了

放射線照射が 60 Gy 照射できた場合、初期治療完了とする。放射線最終照射日を初期治療完了日とする。

#### 2) 維持治療完了

初期治療開始日から 2 年間維持治療し、かつ、2 年後の評価で残存腫瘍を認めなかった場合、維持治療完了とする。化学療法最終投与日を維持治療完了日とする。

初期治療開始日から 2 年間維持治療し、2 年後の評価で残存腫瘍を認めた場合、プロトコール治療中止の規準に該当するまで、維持治療を継続する。よって維持治療完了の定義は設けない。

### 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) 治療開始後に原病の増悪が認められた場合

原病の増悪とは、効果判定による PD と明らかな原病の臨床的増悪の両方を含む。

#### 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 Grade 4 の非血液毒性が認められた場合

ただし、低 Na 血症、低 K 血症は含めない。

(非血液毒性: CTCAE v3.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)

##### ② 初期治療の総治療期間が 64 日以上となることが明らかな場合

(初期治療開始日を day1 とし、day64 以降となることが明らかな場合)

##### ③ 維持治療において、前コース開始日より 63 日以内にコース開始ができない場合

(維持治療 1 コース目は初期治療完了日を day1、維持治療 2 コース以降は前コース開始日を day1 とし、day64 を含む。)

##### ④ 治療変更規準(6.3.)でプロトコール治療中止の規定に該当した場合

##### ⑤ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合

#### 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

・他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不適格性が判明して治療を変更した場合など

プロトコール治療中止日は、プロトコール治療中の死亡の場合は死亡日、それ以外の中止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。

延期: 投与を規定より遅らせる。

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薬。

スキップ: 治療薬の1剤以上を投与せずに次の投与スケジュールに進むこと。

#### 6.3.1. 化学療法の用量レベル

##### 1) 初期治療

###### ① TMZ の用量レベル

A 群、B 群ともに以下の1レベルのみとする。

75 mg/m<sup>2</sup>/day

###### ② IFN-β の用量レベル

以下の1レベルのみとする。

300 万単位/day

##### 2) 維持治療

###### ① TMZ の用量レベル

A 群、B 群共通

レベル1	200 mg/m <sup>2</sup> /day
レベル0 (投与開始レベル)	150 mg/m <sup>2</sup> /day
レベル-1	100 mg/m <sup>2</sup> /day

###### ② IFN-β の用量レベル

以下の1レベルのみとする。

300 万単位/day

### 6.3.2. 維持治療コース開始規準

#### A 群、B 群共通

- 1) 維持治療 1 コース目: 初期治療完了日より 28 日以降、49 日以内(初期治療完了日を day1 とし day29 以降、day50 を含む)に治療を開始する場合  
 維持治療 2 コース目以降: 前コース開始日より 28 日以降、49 日以内(前コース開始日を day1 とし day29 以降、day50 を含む)に治療を開始する場合  
 コース開始前日または当日に下記の①～⑧すべてを満たすことを確認の上、治療を開始する。  
 満たさなければコース開始を延期し、前コース開始日より 49 日以内に①～⑧をすべて満たせばコースを開始する。50 日以降は次項 2) に従う。
  - ① 好中球数  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - ② 血小板数  $\geq 100,000/\text{mm}^3$
  - ③ AST(GOT)  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ④ ALT(GPT)  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ⑤ 総ビリルビン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ⑥ 血清 Cr  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ⑦ 感染を疑わせる  $38^\circ\text{C}$ 以上の発熱を認めない
  - ⑧ 以下の全ての非血液毒性が Grade 2 以下
    - a) Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染
    - b) Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染
    - c) 食欲不振
  
- 2) 維持治療 1 コース目: 初期治療完了日より 50 日以降、63 日以内の場合に治療を開始する場合(初期治療完了日を day1 とし day51 以降、day64 を含む)  
 維持治療 2 コース目以降: 前コース開始日より 50 日以降、63 日以内(前コース開始日を day1 とし day51 以降、day64 を含む)に治療を開始する場合  
 コース開始前日または当日に下記の①～⑧すべてを満たすことを確認の上、治療を開始する。  
 満たさなければコース開始を延期し、前コース開始日より 63 日以内に①～⑧をすべて満たせばコースを開始する。63 日以内に満たさなければプロトコール治療中止とする。
  - ① 好中球数  $\geq 1,000/\text{mm}^3$
  - ② 血小板数  $\geq 75,000/\text{mm}^3$
  - ③ AST(GOT)  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ④ ALT(GPT)  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ⑤ 総ビリルビン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ⑥ 血清 Cr  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ⑦ 感染を疑わせる  $38^\circ\text{C}$ 以上の発熱を認めない
  - ⑧ 以下の全ての非血液毒性が Grade 2 以下
    - a) Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染
    - b) Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染
    - c) 食欲不振

## 6.3.3. コース内休止/再開規準

## A 群、B 群共通

## 1) 初期治療

以下の休止/再開規準に従う。

項目	化学療法 休止規準 (いずれかに該当)	化学療法 再開規準 (すべて満たす)	放射線治療 休止規準 (いずれかに該当)	放射線治療 再開規準 (すべて満たす)
好中球数	<1,000/mm <sup>3</sup>	≥1,000/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>	≥1,000/mm <sup>3</sup>
血小板数	<75,000/mm <sup>3</sup>	≥75,000/mm <sup>3</sup>	<25,000 / mm <sup>3</sup>	≥75,000/mm <sup>3</sup>
感染を疑わせる 38°C以上の 発熱	あり	なし	あり	なし
AST(GOT)	>100 IU/L	≤100 IU/L	-	-
ALT(GPT)	>100 IU/L	≤100 IU/L	-	-
総ビリルビン	>1.5 mg/dL	≤1.5 mg/dL	-	-
血清 Cr	>1.5 mg/dL	≤1.5 mg/dL	-	-
Grade 3-4 の好中球減少を 伴う感染、 Grade 0-2 の好中球減少を 伴う感染、 食欲不振	Grade 3 以上	Grade 2 以下	Grade 3 以上	Grade 2 以下
肺臓炎	Grade 2 以上	Grade 1 以下	Grade 2 以上	Grade 1 以下

いずれかの休止規準に該当し、治療を休止した際は、1 週間に 2 回以上の頻度で検査を繰り返す。再開規準のすべてを満たすことを確認のうえ、治療を再開すること。

化学療法休止後 14 日以内に化学療法を再開できない場合、化学療法を中止する。化学療法が休止または、中止となった場合も放射線治療は放射線治療休止規準に該当しなければ、放射線治療単独で治療を継続する。

放射線治療期間が延期した場合、化学療法の休止規準に該当しない限り、化学療法の投与期間を最長 49 日まで延長してもよい(初期治療開始日を day1 とし day49 を含む)。ただし、50 日以降も放射線治療が必要な場合は化学療法を中止し、放射線治療単独とする。

放射線総治療期間が 64 日以上となることが明らかとなった場合、プロトコール治療を中止とする。

## 2) 維持治療

化学療法中に以下の項目のいずれかに該当した場合は、そのコースでの TMZ 投与をスキップする。コース内の再開は行わない。また、スキップとなった場合も次コースのコース開始日は延期しない。

項目	TMZ スキップ規準 (いずれかに該当)
好中球数	<1,000/mm <sup>3</sup>
血小板数	<75,000/mm <sup>3</sup>
AST(GOT)	>100 IU/L
ALT(GPT)	>100 IU/L
総ビリルビン	>1.5 mg/dL
血清 Cr	>1.5 mg/dL
感染を疑わせる 38°C以上の発熱	あり
Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染、 Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染、 食欲不振	Grade 3 以上

## 6.3.4. 維持治療における減量・増量・中止規準

## A 群、B 群共通

## 1) 減量規準

以下の①、②いずれかに該当した場合は次コースから TMZ を 1 レベル減量する。減量後の薬剤の再増量は行わない。レベル-1 でさらに減量が必要となった場合はプロトコール治療を中止する。

- ① 前コース開始日\*1 から 50 日以降、63 日以内(前コース開始日を day1 とし day51 以降、day64 を含む)に次コースを開始する場合

\*1 維持治療 1 コースの場合は初期治療完了日を day1 とする。

- ② 前コース中に以下のいずれかを認めた場合
- ・ 好中球数 < 500/mm<sup>3</sup>
  - ・ 血小板数 < 50,000/mm<sup>3</sup>
  - ・ AST(GOT) > 100 IU/L
  - ・ ALT(GPT) > 100 IU/L
  - ・ 総ビリルビン > 1.5 mg/dL
  - ・ 血清 Cr > 1.5 mg/dL
  - ・ 感染を疑わせる 38℃以上の発熱
  - ・ 以下の全ての非血液毒性が Grade 3 以上
    - (ア) Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染
    - (イ) Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染
    - (ウ) 食欲不振

## 2) 2 コース目増量規準

2 コース目に下記の①～③すべてを満たした場合のみ TMZ を 1 レベル増量する。3 コース以降は増量を行わない。6.3.2.コース開始規準を満たし、増量規準を満たさなかった場合は速やかに 1 コースと同レベルで 2 コースを開始すること。

- ① 1 コース開始日から 28 日以降、42 日以内に 2 コース目を開始する場合(1 コース開始日を day1 とし day29 以降、day43 を含む)。
- ② コース開始前日、または当日に下記のすべてを満たす場合
- ・ 好中球数  $\geq$  1,500/mm<sup>3</sup>
  - ・ 血小板数  $\geq$  100,000/mm<sup>3</sup>
  - ・ AST(GOT)  $\leq$  100 IU/L
  - ・ ALT(GPT)  $\leq$  100 IU/L
  - ・ 総ビリルビン  $\leq$  1.5 mg/dL
  - ・ 血清 Cr  $\leq$  1.5 mg/dL
  - ・ 感染を疑わせる 38℃以上の発熱を認めない
  - ・ 以下の全ての非血液毒性が Grade 2 以下
    - (ア) Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染
    - (イ) Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染
    - (ウ) 食欲不振
- ③ 維持治療 1 コース中に下記のいずれも認めなかった場合
- ・ 好中球数 < 500/mm<sup>3</sup>
  - ・ 血小板数 < 50,000/mm<sup>3</sup>
  - ・ AST(GOT) > 100 IU/L
  - ・ ALT(GPT) > 100 IU/L
  - ・ 総ビリルビン > 1.5 mg/dL
  - ・ 血清 Cr > 1.5 mg/dL
  - ・ 感染を疑わせる 38℃以上の発熱
  - ・ 以下のいずれかの非血液毒性が Grade 3 以上
    - (ア) Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染
    - (イ) Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染
    - (ウ) 食欲不振

## 6.3.5. 治療変更に関する相談

治療変更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: 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

## 6.4. 併用療法・支持療法

## 6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

## 1) G-CSF

G-CSF は下表に示す承認用法・用量に従って投与する。予防的投与は行わない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>好中球数 1,000 / mm<sup>3</sup> 未満で発熱(原則として 38 度以上)が見られた時点</li> <li>好中球数 500 / mm<sup>3</sup> 未満が観察された時点</li> <li>前コースで好中球数 1,000 / mm<sup>3</sup> 未満で発熱(原則として 38 度以上)が見られた場合や、好中球数 500 / mm<sup>3</sup> 未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球数 1,000 / mm<sup>3</sup> 未満が観察された時点</li> </ul>
使用量 使用法	以下のいずれかを選択する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>レノグラステム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>フィルグラステム: 50 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>ナルトグラステム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> </ul>
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000 / mm<sup>3</sup> 以上に達した場合は投与を中止する。</li> <li>好中球数が 2,000 / mm<sup>3</sup> 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。</li> </ul>

## 2) 好中球減少時の発熱に対する対処

- 好中球減少時(好中球数 ≤ 1,000/mm<sup>3</sup>)に 38℃以上の発熱がある場合(発熱性好中球減少)には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
- 比較的高度の好中球減少時(好中球数 ≤ 500/mm<sup>3</sup>、もしくは好中球数 ≤ 1,000/mm<sup>3</sup> で更に好中球数 ≤ 500/mm<sup>3</sup> になると予想される場合)に伴う発熱性好中球減少の場合には、広域スペクトラムの抗生物質(第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど)の静脈内投与を原則とする。
- 好中球数(特に好中球数 ≤ 100/mm<sup>3</sup> かどうか)・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択(薬剤、多剤併用か単剤か)を行う。多剤併用は原則として βラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。
- Vancomycin の使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内での MRSA の発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
- 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より 3~5 日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後 3 日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定できた場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
- G-CSF などのサイトカイン製剤は保険適応内で使用可能であるが、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。とくに G-CSF は、早期・高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに留意する。

注) 抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「IDSA ガイドライン」(IDSA guidelines : Clinical Infectious Disease 34: 730-751, 2002)などを参考とする。

### 3) ST 合剤、ペンタミジン

ST 合剤は下表に示す薬剤を承認用法・用量に従って投与する。初期治療中は予防投与を行うことを推奨する。

開始時期	初期治療開始時から維持治療第1コース開始日まで 維持治療中、リンパ球数 800/mm <sup>3</sup> 未滿が観察されたとき
使用薬剤	以下のいずれかを選択する。 バクタ錠、バクタ顆粒、バクトラミン錠、バクトラミン顆粒 ベナンボックス吸入、静注

### 4) TMZ 投与前の制吐剤

ナゼア、セロトーンなどを投与する。

### 5) IFN-β 投与前の消炎鎮痛剤

ロキソニン、ボルタレンなどを投与する。

#### 6.4.2. 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。

#### 6.4.3. 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) プロトコル治療レジメンに含まれる以外の抗がん剤、放射線治療、免疫療法
- 2) 開頭を伴う手術

### 6.5. 後治療

- ・プロトコル治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。
- ・プロトコル治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発後の治療は規定しない。
- ・プロトコル中止規準に該当して「プロトコル治療中止」と判断した後に、何らかの理由で「後治療」として「同じ治療レジメン」を行うことは許容されない。
- ・プロトコル治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコル治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコル治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコル治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコル治療継続」が頻発する場合は、プロトコル治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメーリングリストを利用してプロトコル治療中止規準の見直しについて検討する。

## 7. 予期される有害反応

### 7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応

個々の薬剤で予期される薬物有害反応は、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

### 7.2. 併用化学療法や集学的治療により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。

#### 7.2.1. 本試験の治療レジメンにおいて予期される有害反応

先に実施した INTEGRA 第 I 相試験<sup>1)</sup>では、これら両薬剤を併用した場合に発生した有害反応のうち NCI-CTC Adverse Events v3.0 の Grade 3/4 に相当するイベントとして白血球減少が初期治療中あるいは維持治療中にそれぞれ認められているが、Grade 3 は維持治療中に 1/15 例(6.7%)、Grade 4 は初期治療中に 2/15 例(13.4%)の頻度で認められた。Grade 2 以下の白血球減少は初期治療、維持治療期間中に約 67%の患者に認められているが、これらは一過性のもので休薬により早期に自然回復していた。以上のような白血球減少以外に認められた Grade 2 以下の有害事象として AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニンの軽度な上昇、軽度な発熱及び軽度な食欲不振、悪心、食欲不振、嘔吐などの消化器系の有害事象などが認められているが、これらのほとんどが自然回復を示し、解熱剤や制吐剤の事前投与による回避も可能であった。以下に、主な有害事象をまとめる。

表 7.2.1. INTEGRA 第 I 相試験における主な有害事象

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	%Grade 3/4	合計
白血球数	15	6	10	1	1	6.0	33
ヘモグロビン	24	8	1	0	0	0.0	33
血小板数	28	5	0	0	0	0.0	33
好中球数	25	1	5	0	2	6.0	33
総ビリルビン	33	0	0	0	0	0.0	33
AST(GOT)	22	11	0	0	0	0.0	33
ALT(GPT)	14	11	8	0	0	0.0	33
クレアチニン	26	7	0	0	0	0.0	33
高 Na 血症	32	1	0	0	0	0.0	33
低 Na 血症	27	6	0	0	0	0.0	33
高 K 血症	31	2	0	0	0	0.0	33
低 K 血症	31	2	0	0	0	0.0	33
発熱	29	4	0	0	0	6.0	33
多形紅斑	29	3	1	0	0	0.0	33
放射線皮膚炎	29	3	1	0	0	0.0	33
食欲不振	19	12	2	0	2	6.0	33
悪心	26	6	1	0	0	0.0	33
口内炎	33	0	0	0	0	0.0	33
嘔吐	29	3	1	0	0	0.0	33
血小板減少を伴う出血	33	0	0	0	0	0.0	33
発熱性好中球減少	32	1	0	0	0	0.0	33
痙攣発作	27	1	5	0	0	0.0	33
肺臓炎	32	0	0	0	1	0.0	33
脳壊死	33	0	0	0	0	0.0	33

#### 7.2.2. (登録前の)腫瘍摘出術および生検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。

定位脳手術による生検による合併症の頻度は、腫瘍摘出術より更に少ないと推測される。

##### 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。

### 7.2.3. 放射線治療により予期される有害反応

- 1) 早期合併症(早期有害反応)
  - ・皮膚炎(ほとんど):照射領域に発赤が起こる。
  - ・脱毛(ほとんど):放射線治療開始から照射領域のみに2~4週間後に起こる。
  - ・頭痛(15%)
  - ・悪心(15%)
  - ・嘔吐(15%)
  - ・食欲不振(15%)
  - ・めまい(頻度不明)
  - ・倦怠感(頻度不明):放射線治療開始から2~6週間後に起こることがある。
  - ・眠気(頻度不明)
  - ・耳下腺炎(1%未満)
  - ・中耳炎(5%)
- 2) 晩期合併症(遅発性放射線反応)
  - ・白内障(10%)
  - ・中耳炎(30%)
  - ・脳壊死(数%)
  - ・放射線照射野内の二次発癌(頻度不明)

### 7.3. プロトコール治療により予期される重篤な有害反応

#### 1) TMZ

TMZの添付文書[2009年1月改訂(第二版)]に記載されている重大な副作用は以下のものがある。

- ① 骨髄機能抑制(頻度不明<sup>注1</sup>):汎血球減少、好中球減少、血小板減少、白血球減少等が現れることがある。
- ② ニューモシスチス肺炎、感染症(10%未満):ニューモシスチス肺炎等の日和見感染や敗血症等重篤な感染症が現れることがある。
- ③ 間質性肺炎(頻度不明):間質性肺炎が現れることがある。
- ④ 脳出血(10%未満):本剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血が現れたとの報告がある。
- ⑤ アナフィラキシー様症状(頻度不明<sup>注2</sup>):アナフィラキシー様症状が現れることがある。
- ⑥ 本剤治療後に、骨髄異形症候群(MDS)や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍の報告がある。

注1:海外の臨床試験では、Grade 3またはGrade 4の臨床試験値異常として好中球減少、血小板減少、リンパ球減少、白血球減少が10%以上認められている。

注2:海外での頻度:0.01%未満

#### 2) IFN-β

- ① 間質性肺炎(0.1%未満)
- ② 重篤なうつ状態(0.1%未満)、自殺企図(0.1%未満)

- ③ 糖尿病[インスリン依存型(IDDM)およびインスリン非依存型(NIDDM)](0.1-5%未満)
- ④ 自己免疫現象によると思われる症状・徴候[甲状腺機能異常(0.1-5%未満)、溶血性貧血(0.1%未満)、インスリン依存型糖尿病(IDDM)の増悪または発症(頻度不明)等]
- ⑤ ショック(0.1%未満)
- ⑥ 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(0.1%未満)
- ⑦ 重篤な肝障害(0.1-5%未満)
- ⑧ 急性腎不全(0.1%未満)
- ⑨ 溶血性尿毒症症候群(頻度不明)
- ⑩ 敗血症(0.1%未満)
- ⑪ 脳出血(頻度不明)、消化管出血(頻度不明)
- ⑫ 脳梗塞(頻度不明)
- ⑬ 心不全(頻度不明)、狭心症(頻度不明)、心筋梗塞(0.1%未満)
- ⑭ 網膜症(0.1%未満)
- ⑮ 痙攣(頻度不明)
- ⑯ 痴呆様症状(特に高齢者 頻度不明)
- ⑰ 麻痺(0.1%未満)

### 3) 放射線治療

- ① 放射線照射野内の二次発癌(頻度不明)
- ② 脳壊死(数%)

## 7.4. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE v3.0)の日本語訳)」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。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」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「Grade 5」とせず、「Grade 4」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 Grade 5 とするかどうかが決まる)

「8.2.治療期間中の検査と評価」、「8.3.治療終了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、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。それ以外の有害事象については Grade 3 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有害事象項目と 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

以下、PS(ECOG)、JCS(Japan Coma Scale)、MMT(徒手筋力テスト)については CRF に記入するだけでなくカルテにも記録すること。

#### 8.1.1. 術後 3 日以内に行う検査

- 1) 頭部 MRI(T1WI, T2WI または FLAIR 法での axial 像、造影 T1WI axial, coronal 像):スライス厚 8 mm 以下

#### 8.1.2. 術後 3 日以降、登録前までに行う検査

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、体重
- 2) 神経所見:JCS(Japan Coma Scale)、MMT(徒手筋力テスト)
- 3) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、リンパ球数、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、AST(GOT)、ALT(GPT)、BUN、クレアチニン、LDH、ナトリウム、カリウム、CRP
- 5) 尿検査(随時尿):尿糖定性、尿蛋白定性
- 6) 胸部 X-P(1 方向):肺野条件

### 8.2. 治療期間中の検査と評価

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

#### 8.2.1. 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

#### 8.2.2. プロトコル治療中の安全性評価項目

初期治療中は下記 1)~6)のすべてを週 1 回以上評価する。維持治療中は各コース 1 回以上評価する。

- 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)、リンパ球数、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、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
  - 5) 自覚症状(CTCAE v3.0 日本語訳、short name で記載)
    - ① 皮膚科/皮膚:皮疹、放射線性皮膚炎-化学放射線
    - ② 全身症状:発熱(Grade 3 以上の好中球減少なし)
    - ③ 消化管:食欲不振、悪心、粘膜炎(機能/症状)-口腔、嘔吐
    - ④ 出血:中枢神経出血
    - ⑤ 感染:Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
      - Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-[創傷、肺(肺炎)、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]、
      - Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染-[創傷、肺(肺炎)、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
  - ⑥ 肺:肺臓炎
  - ⑦ 神経:くも膜炎/髄膜炎/神経根炎、中枢神経虚血、神経障害:運動性、神経障害:感覚性、痙攣、言語障害、
  - ⑧ 疼痛:疼痛-頭部/頭痛
- 6) 脳壊死

#### 8.2.3. 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:PaO<sub>2</sub>
- ・ 胸部 X-P
- 2) 不整脈が見られた場合
  - ・ 安静時 12 誘導心電図

#### 8.2.4. プロトコール治療中の有効性評価項目

##### 頭部 MRI

プロトコール治療中は以下の時期に、頭部 MRI (T1WI, T2WI または FLAIR 法での axial 像、造影 T1WI axial, coronal 像):スライス厚 8 mm 以下)を行う。治療前評価と同じ方法・同じ条件で行うこととするが、試験経過中に造影剤アレルギーになった場合、単純 MRI も許容する。

- 1) 初期治療完了後:維持治療第 1 コース投与開始まで
- 2) 維持治療:2 コース化学療法終了後、3 コース投与開始まで。以後 2 コース毎。初期治療開始日から 2 年後に該当する日が含まれるコース。

##### 腫瘍縮小効果の評価

「11.1.効果判定」の測定可能病変を有する場合、頭部 MRI 検査の結果を用いて以下の時期に腫瘍縮小効果の判定を行う。

- 1) 初期治療完了後: 維持治療第 1 コース投与開始まで
- 2) 維持治療中: 2、4、6 コースの化学療法終了後、次コース開始前まで。

##### 残存腫瘍の有無の評価

初期治療開始日から 2 年後に該当する日が含まれるコースまで維持治療を継続出来た場合、測定可能病変の有無を問わず、維持治療を継続するかどうかを判断するため、そのコースに残存腫瘍の有無を確認する。残存腫瘍無しとは、脳 MRI で膠芽腫を疑う病変を認めないことをさす。

#### 8.3. プロトコール治療完了/中止後の検査と評価項目

##### 8.3.1. プロトコール治療完了/中止後の安全性評価

###### 1) プロトコール治療中止/完了後 30 日以内の安全性評価

プロトコール治療中止/完了後 30 日以内に①～⑥のすべての検査または評価を少なくとも 1 回行う。  
プロトコール治療中止/完了後 30 日以内は有害事象(プロトコール治療との因果関係を問わない)を全て報告すること。

- 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)、リンパ球数、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、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- ⑤ 自他覚症状(CTCAE v3.0 日本語訳、short name で記載)
  - ・皮膚科/皮膚:皮疹、放射線性皮膚炎-化学放射線
  - ・全身症状:発熱(Grade 3 以上の好中球減少なし)
  - ・消化管:食欲不振、悪心、粘膜炎(機能/症状)-口腔、嘔吐
  - ・出血:中枢神経出血
  - ・感染:Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
    - Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-[創傷、肺(肺炎)、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]、
    - Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染-[創傷、肺(肺炎)、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
  - ・肺:肺臓炎
  - ・神経:くも膜炎/髄膜炎/神経根炎、中枢神経虚血、神経障害:運動性、神経障害:感覚性、痙攣、言語障害、
  - ・疼痛:疼痛-頭部/頭痛

## ⑥ 脳壊死

## 2) プロトコール治療中止/完了後 31 日以降の安全性評価

プロトコール完了/中止後 31 日以降は下記①～⑥のすべての検査または評価をを 3 か月毎に評価する。ただし、⑤については、プロトコール治療と因果関係が有る(possible 以上)項目のみ CRF に記載する。

- ① 全身状態: 体重、PS(ECOG)
- 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)、リンパ球数、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、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- ⑤ 自覚症状(CTCAE v3.0 の有害事象項目)  
皮膚科/皮膚: 皮疹、放射線性皮膚炎-化学放射線
- ⑥ 脳壊死

## 8.3.2. プロトコール治療完了/中止後の有効性評価

増悪が確認されるまで、以下の検査を 3 か月毎に行う。

- 1) 頭部 MRI(T1WI, T2WI または FLAIR 法での axial 像、造影 T1WI axial, coronal 像): スライス厚 8 mm 以下)。治療前評価と同じ方法・同じ条件で行うこと。ただし、試験経過中に造影剤アレルギーになった場合、単純 MRI も許容する。

## 8.4. スタディカレンダー

コース 週	治療 前	初期治療 (1コース)						維持治療(2年間)		追跡中
		1	2	3	4	5	6	コース 開始前	コース中	
全身状態										
理学所見	○*1	●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
神経所見	○*1							○	△	○*3
体重、PS、体温	○*1	●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
臨床検査										
白血球、Hb、血小板	○*1	●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
分画(好中球)	○*1	●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
生化学	○*1	●	●	●	●	●	●			○*3
尿検査(尿糖、尿蛋白)	○*1									
放射線検査(効果判定)										
頭部 MRI	○*2							○*4		○*3
毒性評価								○		
自覚症状チェック		●	●	●	●	●	●	○		○*3
他覚症状チェック		●	●	●	●	●	●	○		○*3
胸部 X-P	○*1									
12 誘導心電図										
治療										
放射線治療		○	○	○	○	○	○			
化学療法										
A 群: TMZ 単独群		○	○	○	○	○	○		○	
B 群: TMZ・IFN-β 併用群		○	○	○	○	○	○		○	
記録用紙提出										
登録適格性確認票	○									
治療開始報告			○							
治療経過記録: 初期治療							○			
治療経過記録: 維持治療										○
治療終了報告										○
効果判定記録										
追跡調査用紙										2回/年
放射線治療支援センターへの資料									○	

○:実施、●:1週間に1回以上実施

○\*1:術後3日以降、登録前までに行う、○\*2:術後3日以内に行う、○\*3:3か月毎に行う

○\*4: MRI 検査は初期治療後、および維持治療の2コース毎に行う。効果判定は初期治療終了後および維持治療2か月毎で行う。(詳細は「8.2.5. 有効性評価項目」参照)

△:必要に応じて実施

※追跡調査用紙は本試験の登録終了後2年まで送付されるので、個々の患者の登録後2年以降も締切日に従って提出する。

## 9. データ収集

### 9.1. 記録用紙(Case Report Form : CRF)

#### 9.1.1. CRF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、登録後2日以内にデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しのいずれか) |
| 2) 治療前記録(青)            | — 登録後2週間以内                                      |
| 3) 治療経過記録:治療-初期治療(黄)   | — 初期治療中止/終了後速やかに                                |
| 4) 治療経過記録:検査-初期治療(黄)   | — 初期治療中止/終了後速やかに                                |
| 5) 治療経過記録:有害事象-初期治療(黄) | — 初期治療中止/終了後速やかに                                |
| 6) 腫瘍縮小効果報告-初期治療(緑)    | — 初期治療後の効果判定後速やかに                               |
| 7) 治療経過記録:治療-維持治療(黄)   | — 維持治療2、4、6コース終了後に                              |
| 8) 治療経過記録:検査-維持治療(黄)   | — 維持治療2、4、6コース終了後に                              |
| 9) 治療経過記録:有害事象-維持治療(黄) | — 維持治療2、4、6コース終了後に                              |
| 10) 腫瘍縮小効果報告-維持治療(緑)   | — 維持治療2、4、6コース                                  |
| 11) 治療終了報告(赤)          | — 治療中止/終了後速やかに                                  |
| 12) 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、試験開始前にあらかじめプロトコ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入手することができる。
- ・「2)治療前記録～11)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CRFが郵送される。登録後1週間経過しても郵送されてこない場合、あるいはCRFを紛失・破損した場合は、電話などで連絡し、再発行を依頼すること。
- ・「12)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. CRFの送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべてのCRFは郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。登録時、電話登録した場合に提出する登録適格性確認票は、迅速性が要求されるため例外的にFAX送信も可とする。また、FAX登録した場合にデータセンターから施設へ送付する登録確認通知は、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。

#### 9.1.3. CRFの修正

試験開始後に、CRF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CRF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CRFの修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さないCRFの修正はJCOGとしてはプロトコル改訂としない。CRFの修正に関する医療機関の長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・品質保証に関するもの

### 9.2.1. 放射線治療支援センター(RSC)へ送付する用紙・資料の種類と提出期限と送付先

- 1) 送付用紙－「放治 QA チェックリスト」
- 2) 送付資料－

いずれも、デジタルデータ(JPEG あるいは DICOM 形式)もしくは高品質プリントでの提出が望ましいが、フィルムによる提出のみが可能な場合は放射線治療事務局が放射線治療支援センターと相談のうえ、対応を検討する。

- ① 病巣部を示す診断画像  
術前および術後 MRI の FLAIR image および造影 MRI においてもっとも病巣を的確に表す画像のコピー
  - ② 治療計画 CT
  - ③ 線量分布図  
GTVprimary や CTV<sub>1</sub>・CTV<sub>2</sub> および PTV<sub>1</sub>・PTV<sub>2</sub> とリスク臓器の線量が把握できる情報として DVH を添付すること。
  - ④ 照射体積を示す資料  
GTVprimary および CTV<sub>1</sub>・CTV<sub>2</sub>、PTV<sub>1</sub>・PTV<sub>2</sub> の明示された BEV や DRR 画像など GTV/CTV/PTV と照射野の関係を示す資料
  - ⑤ 照合画像  
リニアックグラム
  - ⑥ 照射録  
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)、治療深度、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
- 3) 提出期限－放射線治療終了日から7日以内
  - 4) 資料の送付先  
〒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  
特定非営利活動法人 放射線治療支援センター宛

※提出資料は、患者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、上記放射線治療支援センター宛に送付する。

※送付先がデータセンターとは異なるので注意する。

※提出資料は、各施設のポリシーに従い患者名などの個人識別情報をマスクすること。

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。

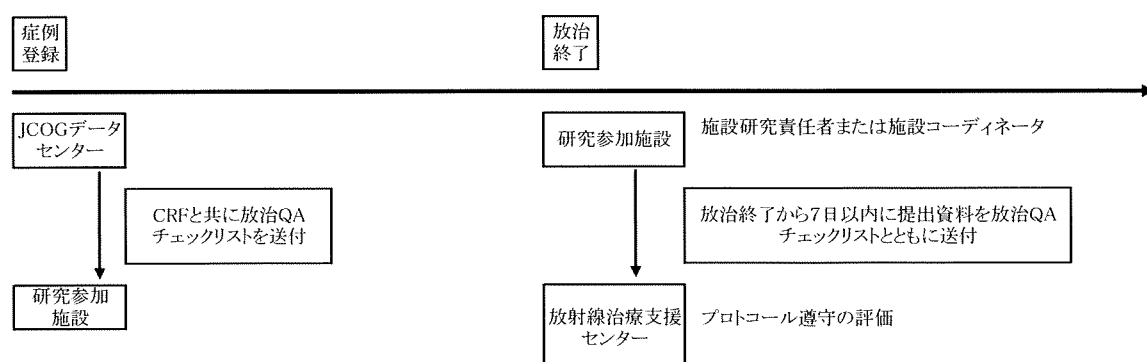


図 9.2.1. 放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れ

## 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(平成20年厚生労働省告示第415号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html> )に基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する。

##### 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する。

(「30日」とは、最終プロトコール治療日を day 0 とし、その翌日から数えて30日を指す)

※登録後、プロトコール治療未施行で死亡した場合は、急送報告の対象とはしない。ただし、登録時の適格性の検討など必要な評価はモニタリングにて適切に行うこと。

##### ② 予期されない Grade 4 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 Grade 4 の有害事象。

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

①～④のうち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日以降の死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。

##### ② 予期される Grade 4 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 Grade 4 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する。

##### ③ 予期されない Grade 3 の有害事象

「7.予期される有害反応」に記載されていない Grade 3 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の対象とせず、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は、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「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、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 有害事象報告書」に所定事項をすべて記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に両者を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、剖検報告書も添付すること。

**10.2.2. 通常報告**

施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、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。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

**10.2.3. 医療機関の長に対する報告**

急送報告または通常報告の対象となる有害事象（「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く）である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じて効果・安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添える。

**10.2.4. その他の報告先に対する報告**

本試験に適用される規制により義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。

**医薬品・医療機器安全性情報の報告:**

薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する。

**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・手渡しのいずれか）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「JCOG 有害事象報告書」および「JCOG 有害事象詳細報告書」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）などを記載した意見書を添える。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 Grade 4 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。

**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（電子メール可）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（電子メール可）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