

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべてみたし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準（組み入れ規準）

腫瘍摘出術前の条件

- 1) 術前の Gd(ガドリニウム)造影 MRI^{*1}にて、脳転移巣が4個以下である。
- 2) 術前の Gd 造影 MRI^{*1}にて、最大径の脳転移巣が3 cm を超え^{*2}しており、かつその他の脳転移巣がすべて3 cm 以下である。(病変が1つの場合でも最大径が3 cm を超えていけばよい)
- 3) 術前の Gd 造影 MRI^{*1}にて、すべての脳転移巣が大脳もしくは小脳に存在する。
- 4) 術前の PS(ECOG) が 0、1、2、もしくは脳転移による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。

*1:脳転移巣の判定は、1.5T の MRI でスライス厚が8 mm 以下の条件を用い、造影剤(ガドリニウム)の投与量は通常量(0.2 mL/kg)を用いた画像で判定するものとする。

*2:最大径は、再構成を行わない断面で計測する。断面の方向(矢状断、前額断、水平断などは)問わない。

- 5) 1) ~4) の条件を満たせば、登録施設外での摘出術を許容する。

腫瘍摘出術後の条件

- 1) 最大径の脳転移巣に対して、腫瘍摘出術が行われている。
注: 全摘できたかどうかは問わない。同一開頭であれば、複数病変に対して摘出術が行われていてもよい。
- 2) 術後の Gd 造影 MRI にて、残存病変がない、もしくは残存病変を含む脳転移巣がすべて3 cm 以下^{*}である。 *ただし、残存病変を含む脳転移巣が3 cm を超えていても、残存腫瘍の肉眼的腫瘍体積(GTV) (6.1.2.3.1) a)参照)が10 cc 以下であれば適格とする。
- 3) 術後の Gd 造影 MRI にて、残存病変を含む脳転移巣が4個以下である。
- 4) 原発巣および脳転移巣の組織型が以下と矛盾しない所見が得られている。

(組織型分類については、「3.2. 組織型」参照)

- a) 非小細胞肺癌(扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)
- b) 乳癌(浸潤性乳管癌、特殊型のいずれか)
- c) 大腸癌(腺癌、粘液癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)
- d) 腎癌(腎細胞癌、集合管癌のいずれか)
- e) 卵巣癌(表層上皮性間質性の悪性腫瘍のうち、間質性悪性成分を含む中胚葉性混合腫瘍および、間質性悪性成分のみを有する間質肉腫、腺肉腫、分類不能は除く)
- f) 子宮頸癌(扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌、未分化癌のいずれか)
- g) 子宮体癌(子宮内膜癌のいずれか)
- h) 胃癌(一般型、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌のいずれか)
- i) 食道癌(扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌、腺様嚢胞癌、類基底細胞癌、粘表皮癌のいずれか)

注: ただし、臨床的に明らかに原発巣が特定可能な場合は、脳転移巣の組織型が原発巣と矛盾しなければ原発巣については組織学的に確認されていなくとも良い。

- 5) 脳転移以外の病変(原発・転移)の急激な増悪傾向を認めない。
- 6) 登録時の年齢が、20歳以上79歳以下
- 7) 腫瘍摘出術後3日以降、21日以内である。(手術日が登録日の3週間前の同じ曜日の場合は許容する)
- 8) 頭蓋内への放射線治療、登録前の腫瘍摘出術を除く開頭を伴う手術の既往がない。
- 9) 下記のすべての条件を満たす。(すべての検査項目は術後3日以降、登録日当日までの最新の検査値を用いる)

白血球数	≥2,000/mm ³
ヘモグロビン	≥8.0g/dl
血小板数	≥100,000/mm ³

GOT	≤200 IU/l
GPT	≤200 IU/l
クレアチニン	≤3.0mg/dl
PaO ₂ (room air)	≥60 torr

- 10) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。
ただし、説明内容の理解・同意が可能であっても、神経症状によって患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行っても良い。

代筆者は以下の者から患者本人が指名する。

被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

4.2. 除外規準

- 1) 原発巣以外の活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- 2) 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性
- 3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 4) Gd造影剤に対するアレルギーの既往を有する。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

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

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく 許容されない。
- 2) 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する(郵送、FAX、または手渡し)。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって、登録完了とする。
- 5) 登録完了後に「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。
- 6) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者の登録取り消し(データベースから抹消) はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群) を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②PS(0,1 vs. 2,3)、③原発巣(非小細胞性肺癌 vs 大腸癌 vs 乳癌 vs. その他)、④転移個数(単発 vs 多発)、⑤肺・肝転移の有無(肺 and/or 肝転移あり vs. なし) で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。「プロトコール逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床上に妥当な逸脱」とされる。（「14.1.3.プロトコール逸脱・違反」参照）

6.1. プロトコール治療

登録後、A・B群共に術後21日以内にプロトコール治療を開始する。

摘出術が行われた翌日を術後1日と数える。

なんらかの理由で開始が術後21日以内以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。術後28日以内にプロトコール治療が開始できなかった場合プロトコール治療中止とする。

登録後、治療開始までに臨床検査値等が悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断によるが、開始した場合には「経過記録 治療-初期治療」用紙に、中止した場合には治療終了報告用紙に担当医の判断の理由についてその詳細を記載すること。

プロトコール治療は以下の通り。

A群(全脳照射群): 全脳照射

**B群(定位放射線照射群): 残存病変^{*1}あり: 残存病変に対して定位放射線照射
残存病変^{*1}なし: 再発まで放射線治療は行わない^{*2}
再発に対して定位放射線照射を行う。**

*1: 本試験における残存病変とは、術後MRIにて以下のいずれかである。

- i) 3 cmを超える病変で腫瘍摘出術が行われたが全摘できなかった病変
- ii) 3 cm以下の病変で摘出術が行われなかった病変

*2: 全身療法(化学療法、ホルモン療法)は行っても良い。

以下では、リニアックを用いた(サイバーナイフを除く)定位放射線照射をリニアックと記載した。

6.1.1. A群: 全脳照射群

残存病変の有無にかかわらず、全脳照射*を行う。

*: 全脳照射を行えない施設は、事前に規定されたブロック内の他施設で全脳照射を行う(16.8参照)。ただし、全脳照射終了後は当該患者の登録を行った施設にてフォローアップを行う。

1. 休止期間等

予定休止期間は設けない。祝祭日等により照射が不可能となった場合は翌治療日に順延し、線量の変更は行わない。

2. 線量と分割法

1回2.5 Gy、1日1回、週5日、計15回、総線量37.5 Gy、総治療期間21日間、許容総治療期間32日間とする。

3. 放射線治療装置

4MV以上のX線発生装置で、かつSSD(Source Surface Distance)またはSAD(Source Axis Distance)100 cm以上のものを用いる。

4. 標的体積(target volume)

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。

1) 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

- a) **Gross total resection: (術後 MRI にて腫瘍の残存無し)**
GTV は規定できない。
- b) **Partial resection および Biopsy only: (術後 MRI にて腫瘍の残存あり)**
GTV = 残存する腫瘍(造影される腫瘍と造影されない腫瘍を含む)。
- 2) **臨床標的体積(clinical target volume: CTV)**
脳実質(大脳・ 脳幹・ 小脳を含む) 全体と側頭窩、前頭窩を含む領域とする。
- 3) **計画標的体積(planning target volume: PTV)**
CTV に対するセットアップの誤差を考慮し、 $PTV=CTV+1.0\text{cm}$ を用いる。
5. **線量分布計算**
- 1) **標的基準点**
標的基準点は均等荷重対向 2 門照射を用い、中心軸上の体厚中心点とする。
- 2) **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 95%以上 107% 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。
- 3) **線量分布図、線量計算**
標的基準点を含む横断面(アイソセンター面) 線量分布図を作成する。また、モニターユニット値の算出にあたっては不均一補正を行わない。
6. **位置決め**
背臥位で治療する。頭部の固定器具により適切な再現性のある固定を行う。治療装置による照準写真は全脳照射開始日に必ず撮影する。なお EPID(electronic portal imaging device)による位置照合でこれを代用することを可とする。
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放射線療法終了後 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)**
水晶体が照射体積に含まれないよう注意する。必要に応じて鉛ブロックあるいは multileaf collimator で遮蔽する。

6.1.2. B 群: 定位放射線照射群

以下の規準に従って定位放射線治療を行う。

1) **残存病変がある場合**

残存病変に対して、定位放射線照射[γナイフ、リニアック、サイバーナイフのいずれか] を行う。

再発を認めた場合は以下の 3)に従って定位放射線照射を行う。

2) **残存病変が無い場合**

再発を認めるまで無治療で経過観察を行う。

再発を認めた場合は、以下の 3)に従って定位放射線照射を行う。

残存病変が無い場合、登録日をもってプロトコル治療開始日とする。

3) **再発時**

プロトコル治療中に、再発を認めた場合は以下の規準に従う。

a) 「**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 8 個以下

- i) 最大径が 3 cm 以下¹⁾、もしくは最大径が 3 cm を超えるが残存腫瘍の肉眼的腫瘍体積(GTV) が 10 cc 以下

→salvage radiation therapy(救済的放射線治療)としてプロトコル治療の定位放射線照

射[γナイフ、リニアック、サイバーナイフのいずれか]を行う。

- ・ 救済的放射線治療としての定位放射線照射は、再発と診断され、かつ治療が必要と判断された画像検査日から 21 日以内に行う。
 - ・ 再発病変の最大径が 5 mm 以下の場合、再発病変の動向を確認する為に経過観察を行っても良い。ただし、経過観察中は 1 ヶ月に 1 回以上の MRI を行うなど注意深く経過観察を行い、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 3 cm 以下であれば、GTV が 10 cc 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 3 cm を超え、かつ残存腫瘍の肉眼的腫瘍体積 (GTV) が 10 cc 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 10 mm 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*1 が 2 cm 以下の病変では、24 Gy。
 - b) PTV の D₉₅*1 が 2.1-3 cm の病変では、18 Gy。
 - c) 腫瘍が不整形の場合は、腫瘍体積 (GTV) が 4 cc 以下の場合 24 Gy、4 cc を超える場合は 18 Gy 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、

24 Gy、18 Gy 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。D 100 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SAD100 cm 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のマージン、非侵襲的固定具の場合はCTVに2mmのマージンを付ける。ただし、サイバーナイフの場合にはCTVに1 mmのマージンを付ける。

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 1 mm のマージンを付ける。

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) 頸髄: | 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ー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

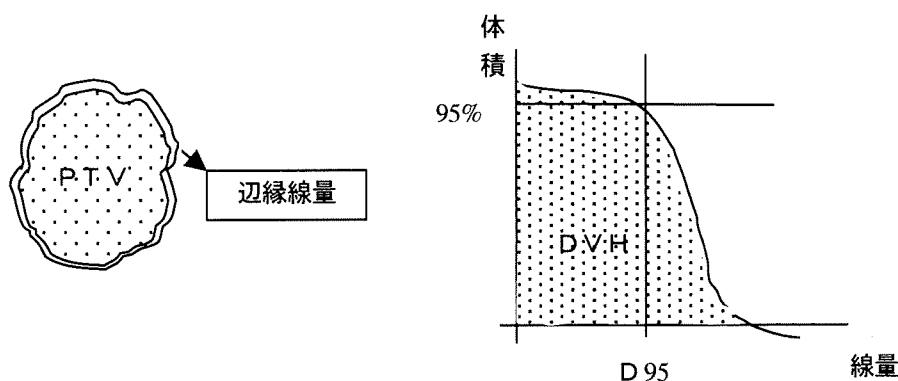
標的体積内に特に基準点を設けず、DVH上D95に線量指示する。D95を計算できる3次元治療計画装置を用いることができない場合には、「辺縁線量」を用いる。

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:

- i) 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。
- ii) 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。
- iii) 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。
- iv) 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:

- i) 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。
- ii) 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 1 mm 以内であることを確認する。
- iii) 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. プロトコル治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコル治療完了の定義

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

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

6.2.2. プロトコル治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。

① 以下のいずれかによりプロトコル治療無効と判断

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ル治療が開始できなかった)、プロトコル違反が判明、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薬

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^g Grade 3
- ② 神経：傾眠が Grade 3

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 Grade 2
- ② 神経：傾眠 \leq Grade 2

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。

多湖正夫

東邦大学医療センター大森病院 放射線科

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

Tel: 03-3762-4151

Fax: 03-3768-5386

E-mail: tago@med.toho-u.ac.jp

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。

- 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

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。

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
外耳炎
皮疹:放射線に伴う皮膚炎
*: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(デパケン[®]、ハイセレニン[®]、バルプラム[®]、パレリン[®]、エスタブル[®]、エピレナート[®]、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、好酸球增多、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、ALP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 T₃、T₄ 値等)の異常、高血糖、口渇、血管痛、血清葉酸値の低下

抗ドパミン薬

薬剤: 塩酸メトクロプラミド(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: 塩酸アザセロン(セロトーン[®])、塩酸グラニセロン(カイトリル[®])、塩酸ロピセロン(ナポバン[®])、塩酸ラモセロン(ナゼア[®])、オンダンセロン(ゾフラン[®])、ザイデリス[®])

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、膵炎、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、後嚢白内障、血栓、うつ血性心不全、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、多幸福感、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漿、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「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関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、何か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定される)

「8.2.登録後の検査と評価」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（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

- 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)*、失語の有無
*:MMT は上腕二頭筋、大腿四頭筋で行う。
- 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
- 4) 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
- 5) 動脈血液ガス: PaO₂(room air)
- 6) 尿検査(随時尿): 尿糖定性、尿蛋白定性
- 7) 胸部 X-P(1 方向): 肺野条件
- 8) MMSE

8.1.3. 術後 5 日以内に行う検査

- 1) 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。

- ① 治療開始 1 ヶ月後
- ② 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)
- ③ 治療開始後 1 年以降: 3 ヶ月毎

- ・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 自覚症状(CTCAE の ShortName)
 - ・ 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。)
 - ① 最終定位放射線照射 1ヶ月後
 - ② 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)
 - ③ 治療開始後 1年以降: 3ヶ月毎
 - ・ 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