

	Grade 3-4 有害事象 (%) (n=40)	
好中球減少	6	(15)
血小板減少	3	(8)
貧血	4	(10)
感染症	1	(3)
肝障害	1	(3)
腎障害	2	(5)
消化器障害	2	(5)
心筋障害	1	(3)
神経毒性	0	(0)
深部静脈血栓症	4	(10)

また、HD-MTX 療法後に全脳照射を行った第 II 相臨床試験 (RTOG 9310) における遅発性神経障害 (白質脳症) は 15% と報告されている [15]。

2) 試験治療群 (B 群) において予期される有害反応

初発嚙芽腫を対象とした放射線照射併用の海外臨床試験 (n=288) で認められた有害事象 (1% 以上) は以下のとおりである [65]。

	10% 以上	1% ~ 10% 未満
全身症状		発熱、悪寒
精神神経系	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
血液		貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、出血
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ GTP 上昇、ALP 上昇
腎臓		尿失禁、頻尿
循環器		高血圧、動悸、潮紅
消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲不振	腹痛、下痢、消化不良、嚥下障害、口内炎、舌変色、口渇
皮膚	脱毛、発疹	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
神経・筋		無力症、協調運動失調、痙攣、てんかん、歩行異常、片麻痺、感覚異常、神経疾患、ニューロパシー、振戦、知覚過敏、筋脱力、脱力、筋肉痛、関節痛、背部痛、ミオパシー
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、鼻閉、肺炎、上気道感染
眼		眼痛、視覚異常、霧視、視力低下、視野欠損
その他	疲労	疼痛、浮腫、血糖値上昇、低カリウム血症、体重減少、体重増加、カンジダ症、単純疱疹、感染症、中耳炎、アレルギー反応、クッシング様症状、耳痛、聴覚障害、耳鳴、放射線障害、嗅覚異常、味覚異常、静脈血栓症、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍 (頻度不明)

また、膠芽腫を対象とした第Ⅲ相試験(海外)において、放射線照射中 TMZ 併用投与時、TMZ 維持療法時の Grade 3-4 の有害事象はそれぞれ以下のとおりであった[12]。

	Grade 3-4 有害事象 (%)			
	放射線照射+TMZ 併用投与 (n=284)		TMZ 維持療法 (n=223)	
白血球減少	7	(2)	11	(5)
好中球減少	12	(4)	9	(4)
血小板減少	9	(3)	24	(11)
貧血	1	(1)	2	(1)
倦怠感	19	(7)	18	(6)
感染症	9	(3)	12	(5)
皮膚炎	4	(1)	5	(2)

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 v4.0 日本語訳 JCOG 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE v4.0)の日本語訳)」(以下、CTCAE v4.0-JCOG)を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容に最も近いものに 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み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、緊急報告を行う。(緊急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. 一次登録前評価項目

8.1.1. 登録前に行う検査/評価(登録前であれば時期は問わない)

- 1) HBs 抗原、HBs 抗体^{*}、HBc 抗体^{*}
^{*}HBs 抗体、HBc 抗体の少なくとも1つ以上が陽性の場合は治療開始前に HBV-DNA も測定する(6.4.1 参照)
- 2) HCV 抗体
- 3) 抗 HIV 抗体

8.1.2. 一次登録前 28 日以内に行う検査(術前、術後[生検を含む]は問わない)

- 1) 頭部から鼠経部までの造影 CT(アレルギーなどにより造影 CT ができない場合は、単純 CT も許容するが、その場合は単純 CT に加えて全身 PET 検査も必須とする)。
- 2) 心エコー (EF)
- 3) 髄液検査(細胞数・糖・タンパク・細胞診):ただし、頭蓋内圧亢進が疑われる場合は行わず、脳 MRI と全脊髄 MRI^{*}により、リンパ腫性髄膜炎を認めないことを確認すること。髄液検査が一次登録前に行えない場合は二次登録までに行うこと。
^{*}ガドリニウムに対するアレルギーにより造影 MRI が行えない場合は、スライス厚 3 mm 以下の造影脳 CT で判断することを許容する。
- 4) 散瞳下の眼底検査およびスリットランプ(細隙灯顕微鏡)検査:腫瘍による神経症状で一次登録前に行えない場合は、二次登録までに行うこと。

8.1.3. 術後 10 日以内に行う検査(可能な限り術後 3 日以内に行うこと)

- ・ 頭部造影 MRI
T1WI、T2WI または FLAIR 法での axial 像、および造影 T1WI axial、coronal 像をスライス厚 8 mm 以下で実施する。ガドリニウムに対するアレルギーで造影 MRI を行えない場合は、スライス厚 3 mm 以下の axial 像の頭部造影 CT を行う。

8.1.4. 術後 3 日以降、一次登録前までに行う検査

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、KPS、体重
- 2) 神経所見:JCS(Japan Coma Scale)、MMT(徒手筋力テスト)、失語の有無
- 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:アルブミン、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) 胸部 X-P(正面):肺野条件
- 6) クレアチニンクリアランス
Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス推測値が 50 mL/min 未満の場合は蓄尿にて 24 時間クレアチニンクリアランス(実測値・体表面積補正なし)を求める。
Cockcroft-Gault 式を以下に示す。
男性: $\text{Cr} = \frac{[(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})]}{72 \times \text{血清 Cr 値}(\text{mg/dL})}$
女性: $\text{Cr} = 0.85 \times \frac{[(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})]}{72 \times \text{血清 Cr 値}(\text{mg/dL})}$
- 7) MMSE(Mini Mental Status Examination)

8.1.5. 一次登録後、治療開始までに行う検査

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、KPS
- 2) 神経所見:JCS、MMT、失語の有無

8.2. 大量 MTX 療法(HD-MTX 療法)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. HD-MTX 療法中の安全性評価項目

HD-MTX 療法の各コース開始 3 日前～前日に下記 1)～6) のすべてを評価する。HD-MTX 療法中は、週 1

回以上評価する。

- 1) 全身状態: 体重、PS (ECOG)、KPS、体温
- 2) 神経所見: JCS、MMT、失語の有無
- 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: アルブミン、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) クレアチニンクリアランス
Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス推測値が 50 mL/min 未満の場合は蓄尿にて 24 時間クレアチニンクリアランス (実測値・体表面積補正なし) を求める。
Cockcroft-Gault 式を以下に示す。
男性: $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値 (mg/dL)}\}$
女性: $Ccr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値 (mg/dL)}\}$
- 6) 自覚症状 (CTCAE v4.0 - JCOG)
 - ① 血液およびリンパ系障害
発熱性好中球減少症
 - ② 胃腸障害
口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
 - ③ 感染症および寄生虫症
髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
 - ④ 代謝および栄養障害
食欲不振
 - ⑤ 呼吸器、胸郭および縦隔障害
肺臓炎
 - ⑥ 皮膚および皮下組織障害
蕁麻疹
 - ⑦ 神経系障害
白質脳症、痙攣発作

8.2.2. MTX 投与後に評価する安全性評価項目

- 1) MTX 血中濃度
MTX 投与開始後 48 時間後と 72 時間後に測定する。72 時間後の濃度が 0.1 μM 以上であった場合、0.1 μM 未満になるまで、24 時間毎に検査を繰り返す。

8.2.3. 必要に応じて実施する安全性評価項目

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

8.2.4. HD-MTX 療法中の有効性評価項目

HD-MTX 療法中は、ベースライン評価での測定可能病変の有無にかかわらず、以下に従い 3 回の有効性評価を行う。

有効性評価

- ① 評価時期
 - 1 回目: HD-MTX 療法 1 コース day 8 から day 14 の間
 - 2 回目: HD-MTX 療法 2 コース day 8 から day 14 の間
 - 3 回目: HD-MTX 療法 3 コース day 8 から day 21 の間
- ② 評価項目
 - 1 回目、2 回目: 1.について、脳実質内の腫瘍が増大したかどうかを評価する。
 - 3 回目: 1.~4.について腫瘍縮小効果を評価する。
 1. 頭部造影 MRI

- T1WI、T2WIまたはFLAIR法でのaxial像、造影T1WI axial、coronal像:スライス厚8mm以下(治療前評価〔ベースライン〕と同じ方法・同じ条件で行うこと。)
 - ガドリニウムに対するアレルギーなどにより造影MRIが行えない場合に限り、①スライス厚3mm以下の造影CT、②頭部単純MRIの順に許容する。
2. 脳脊髄液細胞診:以下のいずれかを満たす場合のみ脳脊髄液細胞診は必須とし、それ以外の場合には必須とはしない。
 - 直前の評価が「疑陽性」であり、かつ総合効果がCR、CRu、PRとなる可能性が生じた場合
 - 一次登録時に脳脊髄液細胞診が未検の場合
 3. 散瞳下の眼底検査およびスリットランプ(細隙灯顕微鏡)検査:治療前評価で「正常」であった場合は、経過中に眼症状が出現した場合を除いて、眼科検査の再検は必須としない。
 4. 副腎皮質ステロイド使用の有無

8.3. 二次登録前評価項目

8.3.1. 二次登録前3日以内に行う検査

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、KPS、体重
- 2) 神経所見:JCS(Japan Coma Scale)、MMT(徒手筋力テスト)、失語の有無
- 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:アルブミン、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

8.3.2. 二次登録後、治療開始までに行う検査

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、KPS
- 2) 神経所見:JCS、MMT、失語の有無

8.4. 放射線治療中(A群)、TMZ併用放射線療法中(B群)の検査と評価

8.4.1. 放射線治療中(A群)、TMZ併用放射線療法中(B群)の安全性評価項目

両群とも放射線治療中および最終照射日より30日以内は、少なくとも週1回の頻度で、下記1)~5)を評価する。6)については、最終照射日より30日以内に1回実施する。

- 1) 全身状態:体重、PS(ECOG)、KPS、体温
- 2) 神経所見:JCS、MMT、失語の有無
- 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:アルブミン、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) 自覚症状(CTCAE v4.0-JCOG)
 - ① 血液およびリンパ系障害
発熱性好中球減少症
 - ② 胃腸障害
口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
 - ③ 感染症および寄生虫症
髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
 - ④ 代謝および栄養障害
食欲不振
 - ⑤ 呼吸器、胸郭および縦隔障害
肺臓炎
 - ⑥ 皮膚および皮下組織障害
蕁麻疹、脱毛症、皮膚および皮下組織障害-その他
 - ⑦ 神経系障害
白質脳症、痙攣発作
 - ⑧ 眼障害
角膜炎、結膜炎
- 6) MMSE

8.4.2. 必要に応じて実施する安全性評価項目

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

8.4.3. 放射線治療(A 群)、TMZ 併用放射線療法(B 群)後の有効性評価項目

A 群、B 群とも、ベースライン評価での測定可能病変の有無にかかわらず、以下の 1)、2)に従って効果判定を行う(11.1.効果判定参照)。

1)評価時期

A 群、B 群:最終照射日から 28 日以内

2)評価項目

1. 頭部造影 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 [ベースライン]と同じ方法・同じ条件で行うこと。)
 - ・ ガドリニウムに対するアレルギーなどにより造影 MRI が行えない場合に限り、①スライス厚 3 mm 以下の造影 CT、②頭部単純 MRI の順に許容する。
2. 脳脊髄液細胞診:直前の評価で「疑陽性」であり、かつ総合効果が CR、CRu、PR となる可能性が生じた場合のみ行う。それ以外の場合は、脳脊髄液細胞診は必須としない。
3. 散瞳下の眼底検査およびスリットランプ(細隙灯顕微鏡)検査:治療前評価で「正常」であった場合は、経過中眼症状が出現した場合を除いて、眼科検査の再検は必須としない。
4. 副腎皮質ステロイド使用の有無

8.5. 維持 TMZ 療法中の検査と評価 (B 群のみ)**8.5.1. 維持 TMZ 療法中の安全性評価 (B 群のみ)**

維持 TMZ 療法中は、少なくとも各コース開始前に下記 1)~5)を評価する。またコース中は必要に応じて検査を行うこととする。6)については、一次登録日から 2 年までは 6 か月毎、3 年目以降 5 年目までは 12 か月毎に評価すること。

- 1) 全身状態:体重、PS(ECOG)、KPS、体温
- 2) 神経所見:JCS、MMT、失語の有無
- 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:アルブミン、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) 自他覚症状(CTCAE v4.0-JCOG)
 - ① 血液およびリンパ系障害
発熱性好中球減少症
 - ② 胃腸障害
口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
 - ③ 感染症および寄生虫症
髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
 - ④ 代謝および栄養障害
食欲不振
 - ⑤ 呼吸器、胸郭および縦隔障害
肺臓炎
 - ⑥ 皮膚および皮下組織障害
蕁麻疹、脱毛症、皮膚および皮下組織障害-その他
 - ⑦ 神経系障害
白質脳症、痙攣発作
- 6) MMSE

8.5.2. 維持 TMZ 療法中の有効性評価 (B 群のみ)

維持 TMZ 療法中は、以下の 1)、2)に従って有効性の評価を行う。

1) 評価時期

3 か月毎に、HD-MTX 療法開始日から 2 年間維持治療を行えた時点(2 年を越えた最初の検査)まで実施する。

HD-MTX 療法開始日から 2 年間維持治療を行えた時点で残存腫瘍が認められた場合は、6.2.2.プロトコール治療中止規準に該当するまで TMZ による治療を継続する。

2) 評価項目: 残存腫瘍の有無

頭部造影 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(ベースライン)と同じ方法・同じ条件で行うこと。)
- ・ ガドリニウムに対するアレルギーにより造影 MRI が行えない場合は、スライス厚 3 mm 以下の造影 CT も許容する。

8.6. プロトコール治療完了/中止後の検査と評価項目**8.6.1. プロトコール治療完了/中止後の安全性評価**

両群ともプロトコール完了/中止後 31 日以降は下記 1)~4)の検査または評価を 3 か月毎に行う。プロトコール治療と因果関係がある(possible 以上) Grade 3 以上の有害事象を追跡調査用紙に記載する。

4)については、一次登録後 2 年までは 6 か月毎、3 年目以降 5 年目までは 12 か月毎に評価すること。

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、KPS
- 2) 神経所見:JCS、MMT、失語の有無
- 3) 自覚症状(CTCAE v4.0 -JCOG)
 - ① 血液およびリンパ系障害
発熱性好中球減少症
 - ② 胃腸障害
口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
 - ③ 感染症および寄生虫症
髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
 - ④ 代謝および栄養障害
食欲不振
 - ⑤ 呼吸器、胸郭および縦隔障害
肺臓炎
 - ⑥ 皮膚および皮下組織障害
蕁麻疹、脱毛症、皮膚および皮下組織障害-その他
 - ⑦ 神経系障害
白質脳症、痙攣発作
- 4) MMSE

8.6.2. プロトコール治療完了/中止後の有効性評価

プロトコール治療完了/中止後は、増悪が確認されるまで以下の 1)、2)に従って有効性の評価を行う。

1) 評価時期

3 か月毎

2) 評価項目: 残存腫瘍の有無

頭部造影 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(ベースライン)と同じ方法・同じ条件で行うこと。)
- ・ ガドリニウムに対するアレルギーにより造影 MRI が行えない場合は、スライス厚 3 mm 以下の造影 CT も許容する。

8.7. スタディカレンダー

8.7.1. A 群(HD-MTX 療法+放射線治療)

	一次登録前		HD-MTX 療法			二次登録前	放射線治療	プロトコール治療完了/ 中止後
	術前後は問わない	術後	1コース	2コース	3コース			
<問診・診察>								
病歴(既往歴など)	○							
自他覚症状(有害事象評価)		○※1	●	●	●		○※3	○※4
PS、KPS、体重、体温		○※1	●	●	●	○	○※3	○※4
JCS		○※1	●	●	●	○	○※3	○※4
MMT		○※1	●	●	●	○	○※3	○※4
失語の有無		○※1	●	●	●	○	○※3	○※4
MMSE		○※1					■	■
<検体・生理検査>								
末梢血算		○※1	●	●	●	○	○	
血液生化学		○※1	●	●	●	○	○	
Ccr		○※1	●	●	●			
MTX 血中濃度			▲	▲	▲			
心エコー	○							
PaO2			△	△	△		△	
胸部 X-P		○※1	△	△	△		△	
12 誘導心電図			△	△	△		△	
<進行度、効果の評価>								
頭部造影 MRI		○※2	◇	◇	◎		◎	◇
頸部～鼠径部 CT	○							
髄液検査	○※5				◎		◎	
スリットランプ、眼底検査	○※5				◎		◎	
副腎皮質ステロイド使用の有無	○				◎		◎	
記録用紙提出								
治療前報告		○						
治療経過記録:HD-MTX			○					
治療経過記録:放射線							○	
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:術後3日以降に実施

○※2:術後10日以内に実施

○※3:少なくとも週一回の頻度で実施

○※4:6か月毎に実施

○※5:一次登録前に行えなかった場合は、二次登録までに行う。

△:必要に応じて実施

●:各コース前に実施

▲:MTX投与開始後48時間後と72時間後に測定

■:MMSE放射線治療:最終照射日より30日以内に1回実施

プロトコール治療完了/中止後:一次登録~2年は6か月毎、3年目~5年目は12か月毎に実施

◎:効果判定(髄液検査、スリットランプ・眼底検査は、治療前評価で異常が認められた症例に対して実施)

◇:ガドリニウムに対するアレルギーにより造影MRIが行えない場合に限り、①スライス厚3mm以下の造影CT、②頭部単純MRIの順に許容する。

*追跡調査用紙は本試験の登録終了後10年目まで送付されるので、個々の患者の登録後も締め切り日に従って提出すること。

8.7.2. B群(HD-MTX療法+TMZ併用放射線療法+維持TMZ療法)

	一次登録前		HD-MTX療法			二次登録前	TMZ併用放射線療法	維持TMZ療法	プロトコール治療完了/中止後
	術前後は問わない	術後	1コース	2コース	3コース				
<問診・診察>									
病歴(既往歴など)	○								
自他覚症状(有害事象評価)		○※1	●	●	●		○※3	●	○※4
PS、KPS、体重、体温		○※1	●	●	●	○	○※3	●	○※4
JCS		○※1	●	●	●	○	○※3	●	○※4
MMT		○※1	●	●	●	○	○※3	●	○※4
失語の有無		○※1	●	●	●	○	○※3	●	○※4
MMSE		○※1					■	■	■
<検体・生理検査>									
末梢血算		○※1	●	●	●	○	○	●	
血液生化学		○※1	●	●	●	○	○	●	
Ccr		○※1	●	●	●				
MTX血中濃度			▲	▲	▲				
心エコー	○								
PaO2			△	△	△		△	△	
胸部X-P		○※1	△	△	△		△	△	
12誘導心電図			△	△	△		△	△	
<進行度、効果の評価>									
頭部造影MRI		○※2	◇	◇	◎		◎	◇	◇
頸部～鼠径部CT	○								
髄液検査	○※5				◎		◎		
スリットランプ、眼底検査	○※5				◎		◎		
副腎皮質ステロイド使用の有無	○				◎		◎		
記録用紙提出									
治療開始報告		○							
治療経過記録:HD-MTX			○						
治療経過記録:放射線							○		
治療経過記録:TMZ								○	
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:術後3日以降に実施
- ※2:術後10日以内に実施
- ※3:少なくとも週一回の頻度で実施
- ※4:6か月毎に実施
- ※5:一次登録前に行えなかった場合は、二次登録までに行う。
- △:必要に応じて実施
- :各コース前に実施
- ▲:MTX投与開始後48時間後と72時間後に測定
- :MMSE放射線治療:最終照射日より30日以内に1回実施
- プロトコール治療完了/中止後:一次登録～2年は6か月毎、3年目～5年目は12か月毎に実施
- ◎:効果判定(髄液検査、スリットランプ・眼底検査は、治療前評価で異常が認められた症例に対して実施)
- ◇:ガドリニウムに対するアレルギーにより造影MRIが行えない場合に限り、①スライス厚3mm以下の造影CT、②頭部単純MRIの順に許容する。
- *追跡調査用紙は本試験の登録終了後10年目まで送付されるので、個々の患者の登録後も締め切り日に従って提出すること。

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) 治療前報告 1-3(青) — 一次登録後 2 週間以内
- 2) 治療前報告 4(青) — 二次登録前まで
- 3) 経過記録 1-7(黄) — 大量 MTX 療法完了/中止後の観察期間終了後 2 週間以内
- 4) 有効性の評価(緑) — 有効性の評価後 2 週間以内
- 5) 腫瘍縮小評価報告 1-2(緑) — 効果判定後 2 週間以内
- 6) 治療前報告 5(青) — 二次登録後 2 週間以内
- 7) 経過記録 8-14(黄) — 放射線/化学療法完了/中止後の観察期間終了後 2 週間以内
- 8) 腫瘍縮小評価報告 3-4(緑) — 効果判定後 2 週間以内
- 9) 初期治療終了報告(赤) — A 郡 放射線治療完了/中止後 2 週間以内、
— B 郡 TMZ 併用放射線療法完了/中止後 2 週間以内
- 10) 維持経過記録 15-27(黄) — B 郡 維持 TMZ 療法完了/中止後 2 週間以内
- 11) 維持 TMZ 療法終了報告(赤) — B 郡 維持 TMZ 療法完了/中止後 2 週間以内
- 12) MMSE 評価用紙(白) — 一次登録後 2 週間以内
- 13) 追跡調査(白) — 追跡調査用紙に記載された期限内

- ・「1) 治療前報告～12) MMSE 評価用紙」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 週間経過しても届かない場合、あるいは CRF を紛失・破損した場合は、データセンターに電話などで連絡し、再発行を依頼すること。
- ・「13) 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の保管

- ・紙の CRF を使用する場合は、記載済の CRF はすべてコピー、または電子媒体にして施設で保管する。この CRF のコピーは、別の CRF を記載する際に参照する、あるいはデータセンターからの問い合わせに対応する際に参照する目的のため、最終解析レポート発行まで保管する。
- ・EDC(Electronic Data Capture)を使用する場合は、施設でも CRF の内容を EDC 画面上で確認できるため、CRF を紙に出力して施設で保管する必要はない。

9.1.3. CRFの送付方法

- ・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。FAX 送信は行わない。
- ・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。

9.1.4. 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 1」
- 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上、対応を検討する。

- ① 病巣部を示す診断画像
一次登録時および二次登録時頭部造影 MRI(ガドリニウムに対するアレルギーで造影 MRI を行えない場合は造影 CT でもよい)において最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
GTV や CTV1・CTV2 および PTV1・PTV2 およびリスク臓器(脳、水晶体)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:
GTV や CTV1・CTV2 および PTV1・PTV2 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 9.2.1. のとおりである。

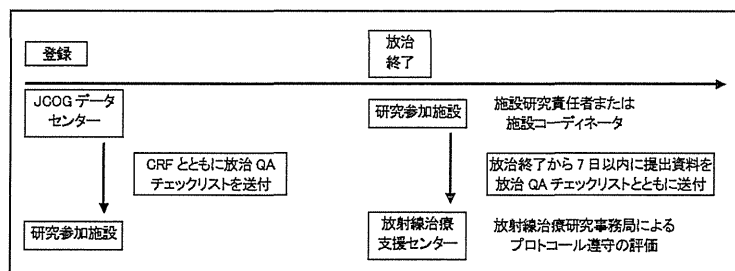


図 9.2.1. 放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れ

10. 有害事象の報告(先進医療[先進医療B]制度対応)

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」(医政発 第 0731 第 2 号、薬食発 第 0731 第 2 号、保発 第 0731 第 7 号 平成 24 年 7 月 31 日)(以下、先進医療通知)に基づく本章の規定に従い、“報告義務のある有害事象”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。

研究事務局/研究代表者は、施設研究責任者から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は、調整医療機関を通じて地方厚生(支)局長および厚生労働省医政局長へ報告する。報告内容は地方厚生(支)局長を通じて厚生労働大臣に報告される。

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(「JCOG 有害事象報告書」および「JCOG 有害事象詳細報告書」)を用いること。

なお、薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項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>)、および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. 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する。

以下 1)、2)が先進医療通知「第 3-8 先進医療の実績報告等-(3)安全性報告」の「死に至る又はそのおそれのある症例」に該当し、3)、4)が“実施計画書等から予測できない”「副作用等の治療のために別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例」、「日常生活に支障をきたす程度の機能不全を示す又はそのおそれのある症例」、「患者を危機にさらすおそれがあるもの」に該当する。

1)死亡

2)Grade 4 の有害事象

3) 予期されない Grade 3/2/1 の有害事象、かつ、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長*を必要とするもの

※「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院/入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。

- ・事前に計画されていた入院/入院期間の延長
- ・有害事象の検査を行うための入院/入院期間の延長
- ・有害事象が治癒または軽快しているものの経過観察のために行われた入院/入院期間の延長
- ・遠隔地から受診する患者の負担を軽減する目的の入院/入院期間の延長
- ・その他、医学的には必要のない入院/入院期間の延長

4) その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象

ただし、発生した有害事象が以下のいずれかに該当する場合は緊急報告の報告対象外とする。

- ① 最終プロトコール治療日から 31 日以降に発生した有害事象(死亡を含む)のうち、治療との因果関係が否定できるもの※(「31 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 31 日を指す)
 - ※当該研究との関連は否定できると考えられるため
- ② 骨髄異形成症候群(Myelodysplastic syndrome)、二次がん等※
 - ※追跡調査で情報を収集し、モニタリングレポートで発生頻度を報告する。
- ③ 下表に挙げる有害事象で Grade 4/3/2/1 に該当するもの
 - ※がん領域ではその発生が十分に予期され、発生した場合も安全に対処可能であるため

SOC(CTCAE ver4.0)	AE term
血液およびリンパ球障害	貧血、骨髄細胞減少、発熱性好中球減少
胃腸障害	便秘、下痢、嘔吐
全身障害および局所症状	発熱
臨床検査	ALT増加、AST増加、ALP増加、CD4リンパ球減少、コレステロール増加、GGT増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少
代謝および栄養障害	食欲不振、高尿酸血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 緊急報告

緊急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)「10.1.1. 1)、2)」に該当する有害事象が発生した場合

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」に所定事項を記入し、研究事務局へ報告する(電子メール可)。

1次報告は JCOG 内のみの規定であり、地方厚生(支)局長、厚生労働省医政局長への報告は不要。

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 5 日以内に両者を研究事務局へ報告する(電子メール可)。

この2次報告が、先進医療通知における「死に至る又はそのおそれのある症例」(報告期限 7 日)の安全性報告に相当する。

2)「10.1.1. 3)、4)」に該当する有害事象が発生した場合

施設研究責任者は「重篤な有害事象(SAE)報告書」に有害事象の詳しい情報を記入し、必要な場合は検査データ、画像データ、剖検結果報告書等のコピーを添付し、有害事象発生を知ってから 10 日以内に研究事務局へ報告する(電子メール可)。

この報告が、先進医療通知における「次に掲げる症例」(報告期限 15 日)の安全性報告に相当する。

10.2.2. 医療機関の長に対する報告

緊急報告の対象となる有害事象である場合は、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。

10.3. 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. 地方厚生(支)局長および厚生労働省医政局長への報告

研究事務局は、施設から緊急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、研究代表者およびグループ代表者に相談した上で、調整医療機関を通じて速やかに地方厚生

(支)局長および厚生労働省医政局長へ郵送または FAX 送付する。

10.3.3. 効果・安全性評価委員会への報告

研究事務局は、施設から緊急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、研究代表者および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「重篤な有害事象(SAE)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)死亡、および、2)Grade 4 の有害事象については、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。

10.3.4. 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。

10.3.5. 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のグループ検討結果報告欄等に明記する。

10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応

本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局/研究代表者の指示に従って対応する。また、当該有害事象が緊急報告の対象となる有害事象である場合は、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。

10.5. 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要否を含む今後の対応について研究代表者、研究事務局、グループ代表者、グループ事務局、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長および 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

腫瘍縮小効果判定は、登録時の測定可能病変の有無によらず、International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCNSLOG)に準じた効果判定を以下の手順により行う[66]。

11.1.1. 効果判定の方法

- 1) 効果判定の基準(比較対照)とする治療前評価(11.1.4.に後述)は、原則として登録前の評価・検査項目を用いるが、登録後治療開始前に行った検査結果が登録前と異なる場合には治療前の検査結果を治療前評価として使用する。
- 2) 「8.2.4. HD-MTX 療法中の有効性評価項目 ②(3 コース後の有効性評価)」および「8.4.3. 放射線治療(A 群)、TMZ 併用放射線療法(B 群)後の有効性評価項目」に従って評価を行い、それぞれ別個に総合効果(Overall Response)(11.1.5. に後述)を判定する。前者の結果より HD-MTX 療法終了時の奏効割合を算出し、後者の結果より放射線治療終了時の奏効割合を算出するため、全体を通じての最良総合効果の判定は行わない。
- 3) 効果判定で CR、CRu、PR の可能性がある場合には、脳脊髄液病変、眼病変、副腎皮質ステロイドの使用に関する評価を行い、効果を確定させる(脳脊髄液病変、眼病変は登録前評価でリンパ腫細胞[病変]を認めた場合のみ評価する)。
- 4) 総合効果は、標的病変、非標的病変、新病変出現の有無、脳脊髄液病変、眼病変、副腎皮質ステロイドの使用により評価し、CR、CRu、PR、SD、PD、NE のいずれかに判定する。効果の判定日は CRF 記載を行った日ではなく、効果判定に用いた検査のうち最も遅くに行われた検査の検査日とする。
- 5) 標的病変(11.1.4. 1)に後述)についてはそれぞれの MRI 画像上の最大径(長径)と最大径に直角に交わる径を測定し、その二方向積および二方向積和(11.1.4. 1)に後述)をカルテと CRF に記録する。
- 6) 有害事象による治療変更を除く、プロトコル治療中の治療継続可否の判断は、自他覚症状、検査値異常、理学的所見、画像診断などから 6.2.3. 1) の原病の増悪に該当しているかどうかを基に総合的に行う(効果判定における PD は必ずしもプロトコル治療中止を意味しない)。
- 7) コース毎に定められた実施項目と臨床的な必要性から実施された項目や検査の「各項目の効果」から、「表 11.1.5. 効果判定表」に従って、総合効果を判定する。その際、評価に含まれない項目や、該当する「各項目の効果」が存在しない場合は、それらを考慮せず総合効果を判定する。

11.1.2. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変(measurable lesion)とする。

- ① 5 mm を超え 8 mm 以下のスライス厚の MRI にて、最大径(長径)および最大径に直角に交わる径(短径)がともに 16 mm 以上
 - ② 5 mm 以下のスライス厚の MRI にて、最大径(長径)および最大径に直角に交わる径(短径)がともに 10 mm 以上
 - ③ 造影 CT の場合、3 mm 以下のスライス厚の CT にて、最大径(長径)および最大径に直角に交わる径(短径)がともに 10 mm 以上
- ・ 病変の測定は、ガドリニウム造影後コントラスト増強 MRI の横断像又は冠状断像のいずれかにて行い、コントラスト増強病変の外径を測定すること。
 - ・ 造影 CT の場合、ヨード造影後コントラスト増強 CT の横断像で、確認されたコントラスト増強病変の外径を測定すること。
 - ・ 測定可能病変は、選択した標的病変の部位(コード)、検査法、検査日、長径、短径、二方向積およびすべての標的病変の二方向積和を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。
 - ・ 上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。ただし以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。
 - ・ 骨病変
 - ・ 髄膜病変
 - ・ 嚢胞性病変
 - ・ 生検または手術により消失した病変も病期診断の上では病変存在部位とするが、測定可能病変とはし

ない(CRF 治療前報告 3 の備考欄に生検により消失した病変を記載する)。

11.1.3. 治療前評価(ベースライン評価)

1) MRI (ガドリニウムに対するアレルギーのために造影 MRI が出来ない場合は造影CTも許容する)

- ① MRI は脳全体の以下のシーケンスを、各時点、最低磁場強度 1.5T 以上のスキャナーを用いて撮影する。MRI 撮影時のスライス厚は 8 mm 以下とする。
 - ・ T1 強調横断像
 - ・ T2 強調横断像(fast SE 法)または FLAIR 横断像
 - ・ 造影 T1 強調横断像
 - ・ 造影 T1 強調冠状断像
- ② 造影 CT の場合は、スライス厚 3 mm 以下の横断像を用いる。
- ③ 原疾患による症状の緩和を目的として副腎皮質ステロイドを使用している場合は、副腎皮質ステロイドの干渉を最小限にするため、MRI または CT 検査前の 5 日間は副腎皮質ステロイド使用量を最小限に留め、かつ用量を変更しないこととする。

2) 標的病変(Target lesions)の選択と二方向積和(SPD)の計算

- ① 測定可能病変のうち、以下②～⑥の選択規準に従って最大 5 個までの病変を選択して標的病変とする。測定可能病変が 5 個を超える場合は 5 個を選択する。5 個以下の場合は、すべての測定可能病変を選択する。
- ② 測定可能病変のうち、MRI または CT 断面上、二方向積の大きい順に、最大 5 個まで選択し、CRF に記入する。ただし、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ(reproducible repeated measurement)を考慮して選択する(径が大きくても測りにくい病変は避ける)。
- ③ 選択した標的病変すべてについて、それぞれ最大径(長径)および最大径に直角に交わる径(短径)(mm)を測定し、両者の積(二方向積 mm²)を求める。すべての標的病変の二方向積の和(mm²)を「二方向積和(SPD)」(11.1.5. 1)に後述)とする。
- ④ 骨病変、髄膜病変、嚢胞性病変は標的病変とはせず、非標的病変として評価する。
- ⑤ 眼病変は標的病変とはせず、「11.1.3. 5) 眼病変の評価」として評価する。
- ⑥ 標的病変が存在しない場合は標的病変なしとして、標的病変を除いて評価する。

3) 非標的病変(Non-target lesions)の評価

- ① 標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わず、すべて非標的病変(non-target lesion)として、部位(コード)、検査方法、検査日のみを「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。
- ② 骨病変、髄膜病変、嚢胞性病変は非標的病変として評価する。
- ③ 眼病変は非標的病変とはせず、「11.1.3. 5) 眼病変の評価」として評価する。
- ④ 非標的病変が存在しない場合は非標的病変なしとして、非標的病変を除いて評価する。

4) 脳脊髄液病変の評価

- ① 脳脊髄液への浸潤病巣の有無を、脳脊髄液の細胞診にて評価する。
- ② ただし、頭蓋内圧亢進状態が疑われ、一次登録前に脳脊髄液採取ができなかった場合は、二次登録までに脳脊髄液採取を行う。この場合二次登録までに行った最初の検査を治療前評価として用いる。
- ③ 脳脊髄液採取は疑陽性を避けるため、術前あるいは術後 7 日(手術日を day0 として day7)以降に施行する。
- ④ 必須評価項目: 蛋白量(正常域、異常)、細胞診。細胞診には最低 3 mL(理想的には 10 mL)を提出する。
- ⑤ 脳脊髄液病変のベースライン評価は以下のいずれかに分類する。

・陰性(negative): Class I/II

脳脊髄液細胞診で異型細胞が認められない、または異型細胞はあるが悪性細胞を認めない。

・疑陽性(suspicious): Class III

脳脊髄液細胞診で異型細胞をみるが悪性の確定はできない。

・陽性(positive): Class IV/V

脳脊髄液細胞診で悪性細胞陽性。

5) 眼病変の評価

- ① リンパ腫性眼病変(硝子体、網膜、視神経)の有無を評価するため散瞳下の眼底検査およびスリットランプ検査を行う。
- ② ただし、腫瘍による神経症状で一次登録前に行えなかった場合は、二次登録までに行う。この場合二次登録までに行った検査を治療前評価として用いる。
- ③ 網膜浸潤の検出には蛍光眼底造影検査が有用なことがあり、眼底検査でサルコイドーシスなどの他疾患との鑑別が困難な場合は、必要に応じて行う。ただし、眼底検査と結果が異なる場合は、眼底検査結果を優先する。
- ④ リンパ腫性眼病変のある症例ではカラー眼底写真を経時的に撮影し、治療への反応評価に使用する。
- ⑤ 眼病変のベースライン評価は以下のいずれかに分類する。

-正常

硝子体内に細胞微塵がない、または網膜あるいは視神経の腫瘍細胞浸潤がない。ただし、以前の網膜もしくは視神経浸潤に伴う網膜色素上皮細胞の慢性的変化(細胞萎縮)はあってもよい。

-微小網膜色素上皮(retinal pigment epithelium: RPE)異常

硝子体内非腫瘍性微塵や腫瘍浸潤とは合致しにくい網膜・視神経所見のみが認められるが、眼リンパ腫に伴うものとは考えにくい。

-硝子体または網膜・視神経における腫瘍細胞浸潤

硝子体内あるいは網膜・視神経(カラー眼底写真検査が必要)に腫瘍細胞の浸潤を認める。

6) 副腎皮質ステロイド使用の有無の評価

以下の①～③に該当する場合をステロイドの使用「なし」とし、それ以外の場合を「あり」とする。

- ① 原病(PCNSL)に対する副腎皮質ステロイドの投与歴が無い。
- ② 原病(PCNSL)に対する副腎皮質ステロイドの投与歴があるが、一次登録日の14日以上前に投与を終了している。
- ③ 膠原病など PCNSL 以外の疾患で副腎皮質ステロイドを継続的に投与されていたが、一次登録日の14日前以降に投与量の変更を行っていない(ただし記載は行う)。

11.1.4. 評価項目毎の効果判定

評価項目毎の効果は以下の規定に基づいて判定する。

- 1) HD-MTX 療法: HD-MTX 療法3コース day 8 から day 21 の間
- 2) 放射線治療(A群)、TMZ 併用放射線療法(B群): 最終照射日から28日以内

1) 標的病変の判定

二方向積和(Sum of the Products of the Greatest Diameters; SPD)は各標的病変の二方向積を全標的病変について合計したものである。

SPDの縮小割合および増大割合は以下の式により算出する。

$$\text{SPDの縮小割合} = \frac{\text{治療前のSPD} - \text{評価時のSPD}}{\text{治療前のSPD}} \times 100\%$$

(縮小している場合)

$$\text{SPDの増大割合} = \frac{\text{評価時のSPD} - \text{最小のSPD}}{\text{最小のSPD}} \times 100\%$$

(増大している場合)

標的病変の判定結果を以下のいずれかに分類する。

-CR: Complete Response: 完全奏効

すべての標的病変が腫瘍による二次的变化を含めて消失。

-CRu: CR/unconfirmed: 非確定完全奏効

MRI上わずかな造影病変が残存しているが、経時的に不変または徐々に縮小している。または、生検や小出血痕など、残存腫瘍か治療後の痕跡か判定が困難な病巣がある。

-PR: Partial Response: 部分奏効

標的病変の SPD が、ベースラインと比較して 50%以上縮小。

・SD: Stable Disease: 安定

PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない。

・PD: Progression: 進行

標的病変の SPD が、ベースラインまたは治療開始以降に記録された最小の SPD と比較して 25%以上増大(病変消失後の再発を含む)。

・NE: Not Evaluable: 評価不能

なんらかの理由で検査が行えない、または CR、CRu、PR、SD、PD、SD いずれとも判定できない。

2) 非標的病変の判定

非標的病変の判定結果を以下のいずれかに分類する。

・CR: Complete Response: 完全奏効

すべての非標的病変が消失。

・IR/SD: Incomplete Response/Stable Disease: 不完全奏効/安定

1 つ以上の非標的病変が消失しない。

・PD: Progression: 進行

既存の非標的病変の明らかな増大(病変消失後の再発を含む)。

・NE: Not Evaluable: 評価不能

なんらかの理由で検査が行えなかった、または CR、IR/SD、PD いずれとも判定できない。

3) 新病変出現の判定

・新病変なし

新たな病変の出現がない。

・新病変あり

治療前評価では認められなかった部位に新たに病変が出現。

新病変かどうかの判定が難しい場合は CT、MRI、超音波検査、内視鏡、生検、PET/PET-CT などの他の方法により確認すること。

4) 脳脊髄液病変の判定

治療開始後の脳脊髄液細胞診による脳脊髄液への浸潤の有無の評価は、以下のいずれかを満たす場合のみ脳脊髄液細胞診は必須とする。それ以外の場合は必須とはせず、直前の脳脊髄液細胞診の判定をそのまま適用する。

- ① 直前の評価が「疑陽性」であり、かつ総合効果が CR、CRu、PR となる可能性が生じた場合
- ② 一次登録時に脳脊髄液細胞診が未検で、HD-MTX 療法中の 3 回目の有効性評価

判定の区分は治療前評価と同じ、「陰性」、「疑陽性」、「陽性」を用いる。

・陰性(negative): Class I/II

脳脊髄液細胞診で異型細胞が認められない、または異型細胞はあるが悪性細胞を認めない。

・疑陽性(suspicious): Class III

脳脊髄液細胞診で異型細胞をみるが悪性の確定はできない。

・陽性(positive): Class IV/V

脳脊髄液細胞診で悪性細胞陽性。

- ・ 臨床経過と合わない髄膜刺激症状が認められた場合や頸部背部痛・膀胱直腸障害の出現など、脳脊髄液への浸潤が疑われる時にも必ず評価する。
- ・ 脳脊髄液細胞診で「陰性」または「疑陽性」と判定されていたものが、以後の判定で「陽性」となった場合、一次登録時に脳脊髄液細胞診が未検で、以後の判定で「陽性」となった場合は「陽性化」とする。

5) 眼病変の判定

眼病変の判定結果を以下のいずれかに分類する。治療前評価で「正常」であった患者では、経過中眼症状が出現した場合を除いて、眼科検査の再検は必須とせず、直前の眼科検査の判定をそのまま適用する。

・正常

硝子体内に細胞微塵がない、また網膜あるいは視神経の腫瘍細胞浸潤がない。ただし、以前の網膜もしくは視神経浸潤に伴う網膜色素上皮細胞の慢性的変化(細胞萎縮)はあってもよい。

・微少網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium: RPE) 異常

硝子体内非腫瘍性微塵や腫瘍浸潤とは合致しにくい網膜・視神経所見のみが認められるが、眼リンパ腫に伴うものとは考えにくい。

・硝子体または網膜・視神経における腫瘍細胞浸潤の減少、浸潤の遷延

硝子体内あるいは網膜・視神経(カラー眼底写真検査が必要)の腫瘍細胞の減少が認められるが、腫瘍細胞が完全に消失していない、または腫瘍細胞の残存が疑われる。

もしくは、硝子体内あるいは網膜・視神経(カラー眼底写真検査が必要)の腫瘍細胞が治療前と変わらず認められる。

・進行

既存の眼病変の明らかな増大・進行(再出現を含む)。RPE 異常の出現のみでは進行とはしない。

6) 副腎皮質ステロイド使用の有無

・使用なし

評価時点より 14 日前までに服用を終了している場合。

・使用あり

評価時点で副腎皮質ステロイドを服用している場合。投与量の多寡によらない。

11.1.5. 総合効果 (Overall Response) の判定規準

総合効果(Overall Response)は、下記の 1)~6)の組合せから、表 11.1.5 に従って判定する。

- 1) 標的病変の判定
- 2) 非標的病変の判定
- 3) 新病変の判定
- 4) 脳脊髄液病変の判定
- 5) 眼病変の判定
- 6) 副腎皮質ステロイド使用の有無

表 11.1.5.-1. ベースラインで標的病変を有する場合の効果判定規準(overall response)

総合効果	評価項目					
	標的病変	非標的病変	新病変	脳脊髄液病変	眼病変	副腎皮質ステロイド使用
CR	CR	CR	なし	陰性	正常	なし
CRu	CR	CR	なし	陰性	正常	あり
	CRu	CR	なし	陰性	正常	問わない
	CR or CRu	CR	なし	陰性	微小 RPE 異常	問わない
	CR or CRu	CR	なし	疑陽性	正常または微小 RPE 異常	
PR	CR or CRu	IR/SD	なし	陽性化以外	進行以外	問わない
	PR	PD 以外				
	CR or CRu	CR	なし	陽性化以外	硝子体または網膜腫瘍細胞浸潤の減少	
SD	SD	PD 以外	なし	陽性化以外	進行以外	問わない
PD	PD	問わない	問わない	問わない	問わない	問わない
	問わない	PD				
		問わない	問わない	陽性化		
				問わない	進行	

上記の項目のいずれかでも評価不能であれば総合効果は「評価不能 not evaluable (NE)」とする。

なお、総合効果の CR、PR の判定には従来の WHO 規準による「4 週間の持続期間(duration)」は不要であり、総合効果 CR、CRu、PR の判定日をそれぞれ「CR 判定日」「PR 判定日」と表現する。

表 11.1.5.-2. ベースラインで標的病変を有しない場合の効果判定規準(overall response)

総合効果	評価項目				
	非標的病変	新病変	脳脊髄液病変	眼病変	副腎皮質ステロイド使用
non-PD	PD 以外	なし	陽性化以外	進行以外	問わない
PD	PD	問わない	問わない	問わない	問わない
	問わない	あり			
		問わない	問わない	陽性化	
				問わない	