

の抗菌薬(アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬および/またはバンコマイシン)を追加してもよい。低リスク患者では、経口または静注で抗菌薬を投与し、入院または十分な評価を行った上で適切な場合には外来治療も可とする。

- ⑤ 抗菌薬開始 3-4 日後に再評価を行って抗菌薬の継続または変更について検討し、原則として、好中球数が 500 /mm<sup>3</sup> 以上に回復するまで抗菌薬を継続する。
- ⑥ 高リスク患者で、4-7 日間の広域抗菌薬投与に反応しない場合には、経験的な抗真菌薬投与が推奨される。
- ⑦ 好中球数 100 /mm<sup>3</sup> 以下が 7 日を超えて続くことが予想される高リスク患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨される。
- ⑧ 発熱性好中球減少症の発症リスクが 20%以上の患者、および、発症リスクが 10-20%で、かつ、i) 65 歳以上の高齢者、ii) 病期分類で進行期に該当する患者、iii) 抗菌薬を予防投与されていない患者、iv) 発熱性好中球減少症の既往のある患者のいずれかの患者では、G-CSF の予防投与が推奨される。発症リスクが 10%未満の患者では、重篤な経過が予測される場合にのみ推奨される。
- ⑨ 中心静脈カテーテルが挿入されている患者に発熱性好中球減少症(FN)が発症した場合、カテーテルと末梢血からの血液培養を行い、両者の陽性化に 120 分以上の時間差がある場合はカテーテル関連感染症と考える。適切な抗菌薬治療を 72 時間以上行っても改善しない場合にはカテーテル抜去を行う。黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バチラス、真菌、抗酸菌による感染ではカテーテルを抜去し、培養結果に基づいた適切な抗菌薬治療を行う。
- ⑩ 手指衛生、医療従事者の感染標準予防策、患者病原体隔離予防策等を行って感染予防策を実施する。

※1 Multinational Association for Supportive Care in Cancer(MASCC)スコアリングシステム  
(発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン[編集 日本臨床腫瘍学会]より一部改変し引用※2)

項目	スコア
臨床症状(下記の*印 3 項のうち 1 項を選択)	
*無症状	5
*軽度の症状	5
*中等度の症状	3
血圧低下なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形がんである、あるいは造血管腫瘍で真菌感染症の既往がない	4
脱水症状なし	3
外来管理中に発熱した患者	3
60 歳未満	2

スコアの合計は最大 26 点。21 点以上を低リスク、20 点以下を高リスクとする

※2 本試験では 20 歳以上の患者が対象であるため、発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン[編集 日本臨床腫瘍学会]原著から「16 歳未満には適用しない」を削除した。

#### 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) 脳圧降下や巣症状の改善を目的とした、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。

- ・ 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

## 6.5. 後治療

A 群・B 群ともプロトコール治療を完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。

プロトコー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せず、以下の治療を許容する。

- 機能部位から離れた病変であれば摘出手術を行う。
- A 群(RT 単独)で TMZ を投与する。
- B 群(RT+TMZ)でプロトコール治療が完了して経過観察している場合には、TMZ の再投与を行う。
- BEV 等の抗腫瘍薬の投与も主治医の判断により適切に投与する。
- 再発が初発の照射野外で、照射線量が耐容線量未満であれば追加照射を行う。

再発時に行われる最初の治療について CRF に記載する。

また、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」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、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」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、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコー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ール治療中止規準の見直しについて検討する。

## 7. 予期される有害事象

### 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. 薬剤で予期される薬物有害反応

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。

#### 7.1.2. (登録前の)腫瘍摘出術および生検により予期される有害事象

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、重篤な場合の頻度は不明。

#### 7.1.3. 放射線治療(RT 単独)により予期される有害反応

##### 1) 早期合併症(早期有害反応)

- ・ 外耳炎を含む皮膚炎(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、傾眠、過眠症(頻度不明)
- ・ 耳下腺炎(1%未満)
- ・ 中耳炎(5%)

##### 2) 晚期合併症(遅発性放射線反応)

- ・ 白内障(10%)
- ・ 中耳炎(30%)
- ・ 錐体外路症状(数%)
- ・ 脳壊死(数%)
- ・ 放射線照射野内の二次発癌(頻度不明)

#### 7.1.4. 化学放射線治療(RT+TMZ)により予期される有害反応

##### 1) 早期有害反応

TMZ による有害反応および放射線治療による早期有害反応と同じ種類の有害反応が起こりうる。

##### 2) 晚期有害反応

TMZ による有害反応および放射線治療による晚期有害反応と同じ種類の有害反応が起こりうる

TMZ の添付文書[2012 年 12 月改訂(カプセル第 7 版、点滴静注用第 6 版)]および JCOG0911 の 2011 年度後期定期モニタリングレポート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<sup>注 1</sup>: 汎血球減少、白血球減少(11.8%)、リンパ球減少(27.0%)、好中球減少(9.8%)、血小板減少(2.7%)、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)、肺臓炎(2.6%)
  - 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>)
  - ⑥ 肝機能障害、黄疸:AST(GOT)(2.0%)、ALT(GPT)(9.8%)、ALP(頻度不明)、 $\gamma$ -GTP(頻度不明)の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある。
  - ⑦ 精神神経系症状:運動性機能障害(11.8%)、言語障害(3.9%)、痙攣(2.6%)が現れることがある。
  - ⑧ 電解質異常:低ナトリウム血症(2.0%)、低カリウム血症(2.8%)が現れることがある。
  - ⑨ 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)
  - ⑩ 本剤治療後に、骨髓異形症候群(MDS)や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍の報告がある。
  - ⑪ 今回B型肝炎の既往者は対象から除外したが、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎または肝炎が現れることがある。

注1:海外の臨床試験では、Grade 3 または Grade 4 の臨床検査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

## 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 とするかどうかは決定される)「8.2. 治療期間中の検査と評価」、「8.3.プロトコール治療終了後の検査と評価」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

#### 8.1.1. 登録までに行う検査(登録前であれば時期を問わない)

- 1) HIV 抗体
- 2) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体  
※HBs 抗原陽性の場合は、HBs 抗体、HBc 抗体の測定は不要

#### 8.1.2. 登録前 56 日以内に行う検査

- 1) 12 誘導心電図
- 2) 術前の頭部 MRI  
T1 強調像、T2 強調像または FLAIR 像での axial、造影 T1 強調像 axial、coronal 像:スライス厚 5 mm 以下。ただし、他院で手術した患者で術前の腫瘍体積が評価できる場合は、条件を問わない。

#### 8.1.3. 術後 42 日以内、登録までに行う検査

- 1) 術後頭部 MRI  
(T1 強調像、T2 強調像または FLAIR 像での axial、造影 T1 強調像 axial、coronal 像):スライス厚 5 mm 以下
- 2) 術前と術後の腫瘍体積の測定ならびに摘出度の計算  
腫瘍体積 = [MRI 上の 1 スライスの面積 × スライス間隔] の総計  
手術摘出度 =  $\{(\text{術前の腫瘍体積} - \text{術後の腫瘍体積}) / \text{術前の腫瘍体積}\} \times 100$
- 3) 胸部 X-P (1 方向)
- 4) IDH1 検査(免疫染色、遺伝子検査いずれでも可)

#### 8.1.4. 術後 3 日以降、登録前 14 日以内に行う検査

- 1) 全身状態:KPS、体重、体温
- 2) 神経所見:JCS(Japan Coma Scale)、MMT(Manual Muscle Testing: 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:AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン
- 5) EORTC LGG score

#### 8.1.5. 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(登録前でも許容する)
- 2) 全身状態:PS(KPS、ECOG)、ステロイド使用の有無
- 3) MMSE(Mini Mental State Examination)
- 4) Hopkins Verbal Learning Test-Revised 日本語版(HVLT-R)
- 5) 就業率調査(手術のための入院 1 週間前の状況を調査)

## 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. プロトコール治療中の安全性評価項目

#### 1) A 群の治療中および B 群の初期治療中の評価

下記①～⑥のすべてを 2 週に 1 回以上評価する

- ① 全身状態: 体重、KPS、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: AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン
- ⑤ 自覚症状(CTCAE v4.0-JCOG)
  - ・ 皮膚および皮下組織傷害: 蕁麻疹
  - ・ 傷害、中毒および処置合併症: 放射線性皮膚炎(外耳の炎症を含む)
  - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態: 疲労
  - ・ 胃腸障害: 便秘、悪心
  - ・ 代謝および栄養障害: 食欲不振
  - ・ 感染症および寄生虫症: 肺感染、末梢神経感染※
  - ※ 末梢神経感染: 带状疱疹など
  - ・ 耳および迷路障害: 中耳の炎症
  - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害: 肺臓炎
  - ・ 神経系障害: 脳血管虚血、痙攣発作、うつ病
  - ・ 血管障害: 血栓塞栓症
- ⑥ 脳壊死(中枢神経系壊死)

#### 2) B 群の維持治療中の評価

B 群の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、KPS、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: AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン
- ⑤ 自覚症状(CTCAE v4.0-JCOG)
  - ・ 皮膚および皮下組織傷害: 蕁麻疹
  - ・ 傷害、中毒および処置合併症: 放射線性皮膚炎(外耳の炎症を含む)
  - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態: 疲労
  - ・ 眼障害: 白内障
  - ・ 胃腸障害: 便秘、悪心
  - ・ 代謝および栄養障害: 食欲不振
  - ・ 感染症および寄生虫症: 肺感染、末梢神経感染※
  - ※ 末梢神経感染: 带状疱疹など
  - ・ 耳および迷路障害: 中耳の炎症
  - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害: 肺臓炎
  - ・ 神経系障害: 脳血管虚血、痙攣発作、うつ病
  - ・ 血管障害: 血栓塞栓症
- ⑥ 脳壊死(中枢神経系壊死)
- ⑦ 放射線照射野内の二次がん

### 8.2.2. 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

### 8.2.3. プロトコール治療中の有効性評価項目

プロトコール治療中は治療開始日を起算日として 2 年まで 3 か月毎(前後 1 か月を許容)に以下の評価を行う。また、これらの結果を用いて治療開始後 6、12、18 か月には「11.1.効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。

#### 1) 頭部 MRI

頭部 MRI(T1 強調像、T2 強調像または FLAIR 像での axial 像、造影 T1 強調像 axial、coronal 像:スライス厚 5 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または腎機能低下を起こした場合、単純 MRI も許容する。

#### 2) ステロイドの投与量

プロトコール治療開始前のベースラインと比較したステロイドの投与量について「なし、減量、不変、増量」のいずれかを評価する。ステロイド剤の種類を変更した場合は、ステロイドのカ価を考慮したプレドニゾロンの投与量に換算して増減を評価する。

#### 3) 全身状態

プロトコール治療開始前のベースラインと比較した KPS(3.4. Karnofsky performance status:KPS 参照)について「改善、不変、悪化」のいずれかを評価する。

### 8.3. プロトコール治療終了後の検査と評価

#### 8.3.1. プロトコール治療終了後の安全性評価

##### 1) プロトコール治療開始後 90 日以内の安全性評価

プロトコール治療開始後 90 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。

プロトコール治療開始後 90 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)をすべて報告すること。

- ① 全身状態: 体重、KPS、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: AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン
- ⑤ 自他覚症状(CTCAE v4.0-JCOG)
  - ・ 皮膚および皮下組織傷害: 蕁麻疹
  - ・ 傷害、中毒および処置合併症: 放射線性皮膚炎(外耳の炎症を含む)
  - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態: 疲労
  - ・ 胃腸障害: 便秘、悪心
  - ・ 代謝および栄養障害: 食欲不振
  - ・ 感染症および寄生虫症: 肺感染、末梢神経感染※  
※末梢神経感染: 帯状疱疹など
  - ・ 耳および迷路障害: 中耳の炎症
  - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害: 肺臓炎
  - ・ 神経系障害: 脳血管虚血、痙攣発作、うつ病
  - ・ 血管障害: 血栓塞栓症
- ⑥ 脳壊死(中枢神経系壊死)

##### 2) プロトコール治療開始後 91 日以降の安全性評価

プロトコール治療開始後 91 日以降は下記①～⑥のすべての検査または評価を 3 か月毎、1 年間評価する。

①および②は 2 年目は 3 か月毎、3 年目から 5 年目までは 4 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ある(possible 以上)項目のみ CRF に記載する。

- ① 全身状態: KPS
- ② 神経所見: JCS、MMT
- ③ 末梢血算: 白血球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- ④ 血液生化学: AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、
- ⑤ 自他覚症状(CTCAE v4.0-JCOG)
  - ・ 傷害、中毒および処置合併症: 放射線性皮膚炎(外耳の炎症を含む)
  - ・ 眼障害: 白内障
  - ・ 耳および迷路障害: 中耳の炎症
- ⑥ 脳壊死(中枢神経系壊死)
- ⑦ 放射線照射野内の二次がん



### 8.3.2. プロトコール治療完了/中止後の有効性評価

治療開始日を起算日として2年目までは3か月毎(前後1か月を許容)、3~5年目は4か月毎(前後1か月を許容)、6年目以降は少なくとも1年毎(前後3か月を許容)に増悪が確認されるまで以下の評価を行う。また、これらの結果を用いて治療開始後6、12、18か月には「11.1.効果判定」に従って治療開始腫瘍縮小効果を評価する。

#### 1) 頭部 MRI

頭部 MRI(T1 強調像、T2 強調像または FLAIR 像での axial 像、造影 T1 強調像 axial、coronal 像:スライス厚 5 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。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。

#### 2) ステロイドの投与量

プロトコール治療開始前のベースラインと比較したステロイドの投与量について「なし、減量、不変、増量」のいずれかを評価する。ステロイド剤の種類を変更した場合は、ステロイドの力価を考慮したプレドニゾロンの投与量に換算して増減を評価する。

#### 3) 全身状態

プロトコール治療開始前のベースラインと比較した KPS(3.4)について「改善、不変、悪化」のいずれかを評価する。

#### 4) 認知機能検査

登録5年後、10年後に評価を行う。

- ① MMSE(Mini Mental State Examination)
- ② Hopkins Verbal Learning Test-Revised 日本語版(HVLT-R)

#### 5) 就業率調査

登録5年後、10年後に就業率調査を行う。

## 8.4. スタディカレンダー

## A 群

	登録前	治療開始前	治療中	治療完了/中止後					
			2週に1回以上実施	治療開始後90日以内	治療開始後91日～1年	治療開始後2年目	治療開始後3～5年目	治療開始後6年目以降	
全身状態									
神経所見	○ <sup>3-前14</sup>		○	○	○ <sup>3M</sup>	○ <sup>3M</sup>	○ <sup>4M</sup>		
体重	○ <sup>3-前14</sup>		○	○ <sup>3M</sup>					
体温	○ <sup>3-前14</sup>		○	○					
KPS(登録時のみ ECOG-PSも)	○ <sup>3-前14</sup>		○	○ <sup>3M</sup>	○ <sup>3M</sup>	○ <sup>3M</sup>	○ <sup>4M</sup>	○ <sup>1Y</sup>	
ステロイド使用	○ <sup>3-前14</sup>			○ <sup>3M</sup>	○ <sup>3M</sup>	○ <sup>3M</sup>	○ <sup>4M</sup>	○ <sup>1Y</sup>	
EORTC LGG score	○ <sup>3-前14</sup>								
臨床検査									
血算	○ <sup>3-前14</sup>		○	○	○ <sup>3M</sup>				
血液生化学	○ <sup>3-前14</sup>		○	○	○ <sup>3M</sup>				
IDH1 検査	○ <sup>0-前</sup>								
HBs 抗原、HBs 抗体、 HBc 抗体、HCV 抗体、 HIV 抗体	○ <sup>前</sup>								
12 誘導心電図	○ <sup>56</sup>								
効果判定									
頭部 MRI	○ <sup>56-術前</sup> ○ <sup>0-前</sup>			○ <sup>3M</sup>	○ <sup>3M</sup>	○ <sup>3M</sup>	○ <sup>4M</sup>	○ <sup>1Y</sup>	
胸部 X-P	○ <sup>0-前</sup>								
毒性評価									
自覚症状チェック			○	○	○ <sup>3M</sup>				
他覚症状チェック			○	○	○ <sup>3M</sup>				
認知機能検査 MMSE、HVLТ-R		○					○ <sup>5年後</sup>	○ <sup>10年後</sup>	
就業率調査		○					○ <sup>5年後</sup>	○ <sup>10年後</sup>	
記録用紙提出									
治療前報告			□						
治療経過記録			□						
治療終了報告				□					
腫瘍縮小効果記録				□	□	□			
追跡調査用紙						□ 2回/年		□ 1回/年	
放射線治療支援センターへの資料				□					

○<sup>前</sup>: 登録前までに実施、○<sup>56</sup>: 登録前 56 日以内実施、○<sup>56-術前</sup>: 登録前 56 日以内かつ術前に実施、

○<sup>0-前</sup>: 術後から登録前までに実施、○<sup>3-前14</sup>: 術後 3 日以降登録前 14 日以内実施、○: 実施、

○<sup>3M</sup>: 3 か月毎に実施、○<sup>4M</sup>: 4 か月毎に実施、○<sup>1Y</sup>: 1 年毎に実施、○<sup>5年後</sup>: 登録 5 年後に実施、

○<sup>10年後</sup>: 登録 10 年後に実施、□: 提出

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

**B 群**

	登録前	治療開始前	初期治療	維持治療		治療完了/中止後		
			2週に1回以上実施	維持治療開始前	コース中1回以上実施	治療開始後2年目	治療開始後3~5年目	治療開始後6年目以降
全身状態								
神経所見	○ <sup>3-前14</sup>		○	○	○	○ <sup>3M</sup>	○ <sup>4M</sup>	
体重	○ <sup>3-前14</sup>		○	○	○			
体温	○ <sup>3-前14</sup>		○	○	○			
KPS(登録時のみ ECOG-PSも)	○ <sup>3-前14</sup>		○	○	○	○ <sup>3M</sup>	○ <sup>4M</sup>	○ <sup>1Y</sup>
ステロイド使用	○ <sup>3-前14</sup>				○ <sup>3M</sup>	○ <sup>3M</sup>	○ <sup>4M</sup>	○ <sup>1Y</sup>
EORTC LGG score	○ <sup>3-前14</sup>							
臨床検査								
血算	○ <sup>3-前14</sup>		○	○	○			
血液生化学	○ <sup>3-前14</sup>		○	○	○			
IDH1 検査	○ <sup>0-前</sup>							
HBs 抗原、HBs 抗体、 HBc 抗体、HCV 抗体、 HIV 抗体	○ <sup>前</sup>							
12 誘導心電図	○ <sup>56</sup>							
効果判定								
頭部 MRI	○ <sup>56-術前</sup> ○ <sup>0-前</sup>			○	○ <sup>3M</sup>	○ <sup>3M</sup>	○ <sup>4M</sup>	○ <sup>1Y</sup>
胸部 X-P	○ <sup>0-前</sup>							
毒性評価								
自覚症状チェック			○	○	○	○	○ <sup>4M</sup>	
他覚症状チェック			○	○	○	○	○ <sup>4M</sup>	
認知機能検査 MMSE、HVLТ-R		○					○ <sup>5年後</sup>	○ <sup>10年後</sup>
就業率調査		○					○ <sup>5年後</sup>	○ <sup>10年後</sup>
記録用紙提出								
治療前報告			<input type="checkbox"/>					
治療経過記録(初期治療)			<input type="checkbox"/>					
初期治療終了報告				<input type="checkbox"/>				
治療経過記録(維持治療)					<input type="checkbox"/>			
維持治療終了報告						<input type="checkbox"/>		
腫瘍縮小効果記録				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
追跡調査用紙						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
放射線治療支援センターへの資料				<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

○<sup>前</sup>: 登録前までに実施、○<sup>56</sup>: 登録前 56 日以内に実施、○<sup>56-術前</sup>: 登録前 56 日以内かつ術前に実施、

○<sup>0-前</sup>: 術後から登録前までに実施、○<sup>3-前14</sup>: 術後 3 日以降登録前 14 日以内に実施、○: 実施、

○<sup>3M</sup>: 3 か月毎に実施、○<sup>4M</sup>: 4 か月毎に実施、○<sup>1Y</sup>: 1 年毎に実施、○<sup>5年後</sup>: 登録 5 年後に実施、

○<sup>10年後</sup>: 登録 10 年後に実施、□: 提出

追跡調査用紙は本試験の登録終了後 10 年まで送付されるので、個々の患者の登録後 10 年以降も締め切り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) 治療前報告(青) — 登録後 2 週間以内
- 2) 経過記録:プロトコール治療(A 群)、初期治療(B 群)
  - 治療(黄) — プロトコール治療(A 群)、初期治療(B 群)完了/中止後 2 週間以内
  - 検査(黄) — プロトコール治療(A 群)、初期治療(B 群)完了/中止後 2 週間以内
  - 有害事象(黄) — プロトコール治療(A 群)、初期治療(B 群)完了/中止後 2 週間以内
  - 検査/有害事象(黄) — 放射線治療開始後 90 日経過後 2 週間以内
- 3) 治療終了報告(赤) — プロトコール治療(A 群)、初期治療(B 群)完了/中止後 2 週間以内
- 4) 経過記録:維持治療(B 群)
  - 治療(黄) — 維持治療 2、4、6、8、12 コース完了/中止後 2 週間以内
  - 検査/有害事象(黄) — 維持治療 2、4、6、8、12 コース完了/中止後 2 週間以内
- 5) 腫瘍縮小効果報告(緑) — 効果判定後 2 週間以内
- 6) 維持治療終了報告 — 維持治療完了/中止後
- 7) 追跡調査(白) — 追跡調査用紙に記載された期限内

- ・ 「1)治療前記録～6)維持治療終了報告」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いない場合、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。
- ・ 「7)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

- ・ 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。
- ・ 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。

#### 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。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。 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) 適合性検討用資料

- 送付用紙－「放治 QA チェックリスト」

- 送付資料－いずれも、デジタルデータ(JPEG あるいはDICOM 形式)としてCDで提出する。紙資料あるいはコピーフィルムによる提出は不可とする。

#### ① 病巣部を示す診断画像

術前および術後 MRI の FLAIR 像(T2 強調・T2 強調類似像)および Gd 造影 T1 強調像において病巣を最も的確に表す画像のコピー

#### ② 治療計画 CT(スライス厚 5 mm 以下)

#### ③ 線量分布図

照射範囲をすべて含む CT 画像上の線量分布図でかつ GTVprimary、CTV、PTV、各リスク臓器の輪郭が確認できること。

GTVprimary や CTV および PTV とリスク臓器(網膜、視神経・視交叉、水晶体)の線量が把握できる情報として DVH と以下の数値データを添付すること。

CTV: MeanD(%), D98(%), D2(%)

PTV: MeanD(%), D98(%), D2(%), D50(%)

Ian Paddick's conformity index (IPCI)

$$IPCI = \frac{(95\% \text{線量が投与されるPTVの体積})^2}{(PTVの体積) \times (\text{正常組織も含め}95\% \text{線量が投与される体積})}$$

網膜、視神経・視交叉、水晶体の D2(%)

#### ④ 照射体積を示す資料

GTVprimary および CTV・PTV の明示された BEV (beams eye view) や DRR 画像など GTV/CTV/PTV と照射野の関係を示す資料(ただし、IMRT の場合は必須ではない)

#### ⑤ 照合画像

リニアックグラムまたは EPID 画像(ただし、リニアックグラムまたは EPID 画像を用いない画像誘導放射線治療システムによる位置照合の場合は、位置照合精度を確認できる画像またはシステムによる位置照合結果の数値データによって代用可能とする。)

#### 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 X 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登録前直近の診断画像および放射線治療に関する資料、放射線治療記録のコピー等(放治 QA チェックリスト参照)

#### 2) 提出期限

- 提出期限－放射線治療終了から 14 日以内

#### 3) 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。

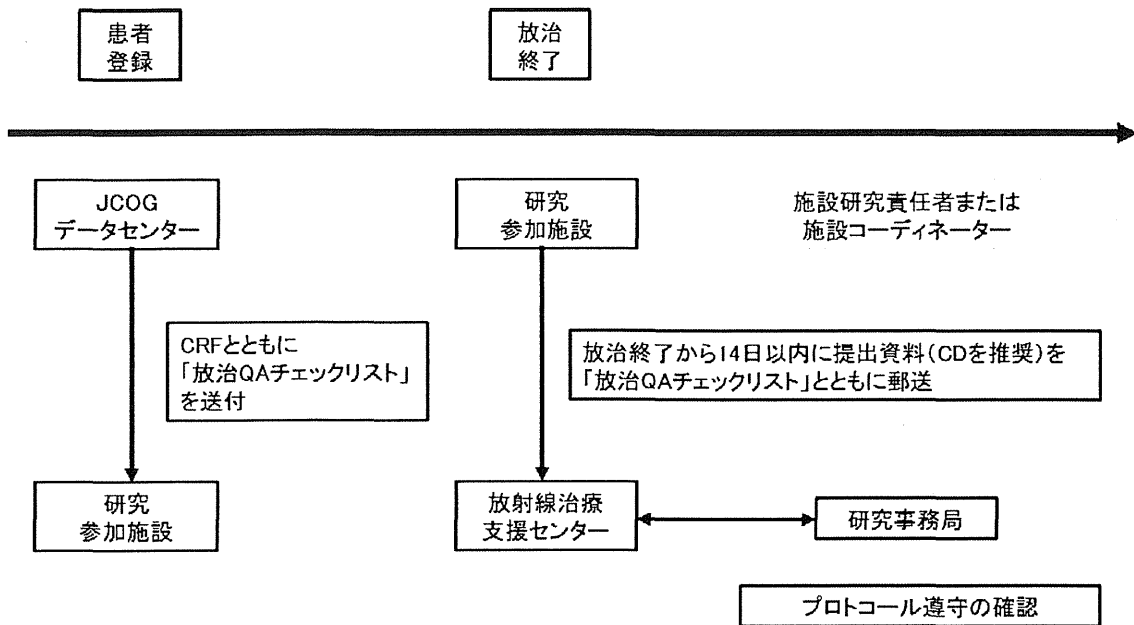


図 9.2.1.放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れ

## 10.有害事象の報告

「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、予期されない重篤な有害事象の医療機関の長から厚生労働大臣等への報告、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

骨髄異形成症候群(MDS: Myelodysplastic syndrome)、二次がん等は有害事象報告の対象とせず、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。

#### 10.1.1. 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(day 30 まで)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

Grade 4 の有害事象のうち、「7.予期される有害反応」に記載されていない有害事象。

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※

Grade 4 の非血液毒性のうち、「7.予期される有害反応」に記載されている有害事象。

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。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0 における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

##### 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。

## 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、研究事務局へ電子メール、FAX、電話のいずれかにて連絡する。

#### 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電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。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。送付に際しては患者氏名やカルテ番号等の個人識別情報が含まれないよう留意する(以下同様)。

### 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電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。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(電子メール・FAX・郵送・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、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、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「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、および、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。

### 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 運営委員会で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ー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、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 (RANO 規準; RECISTv1.1 対応)

### 11.1. 効果判定

脳腫瘍領域では、Response assessment in neuro-oncology (RANO) 規準(57)が国際的に広く用いられている。海外の臨床試験との比較、および今後行われる試験のヒストリカルコントロールとなる参考値を残すため、本試験では「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) 改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—: Revised RECIST guideline (version 1.1)」(64)に準拠した RANO 規準を用いて効果判定を実施する。RANO 規準では、病変の 2 方向測定を行い、総合効果判定には、「ステロイド投与量」、「全身状態の評価」も含める。

#### 11.1.1. ベースライン評価

「8.1.登録前評価項目」に従い、頭部 MRI (FLAIR 像または T2 強調像での axial):スライス厚 5 mm 以下)により、登録前の腫瘍性病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。

腫瘍径の計測は MRI の横断面像にて行い、三次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。ベースライン評価は術後かつ登録前の最新の画像検査を用いて行う。登録後、治療開始前に画像検査を再検した場合は再検した最新の画像検査を用いる。

治療開始時のステロイドのベースライン投与の有無および全身状態 (KPS) も評価する。

#### 11.1.2. 測定可能病変の定義

スライス厚 5 mm 以下の MRI にて最大径 10 mm 以上の病変を測定可能病変 (measurable lesion) とする。

測定可能病変は頭部 MRI の FLAIR 像または T2 強調像で判断し、脳室、くも膜下腔、脳梗塞や脳出血の痕跡、炎症性変化、術後変化を除く。造影される病変がある場合でも、測定可能病変は FLAIR 像または T2 強調像で判断する。

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。

- ・ 髄膜病変
- ・ 嚢胞性病変

#### 11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、最大径 (以下、長径) の最も大きい 1 つの病変を選択して標的病変 (Target lesion) とする。選択した標的病変の部位 (コード)、検査法、検査日、長径と長径に直交する最大の径 (以下、短径)、および長径と短径の積 (以下、径の積) を「治療前報告」に記録する。

#### 11.1.4. 非標的病変のベースライン記録

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) として病変の部位 (コード)、検査方法、検査日を「治療前報告」に記録する。FLAIR 像または T2 強調像内の造影される病変はすべて非標的病変とする。

注釈: 測定可能病変 (measurable lesion) とは、スライス厚 5 mm 以下の MRI にて最大径 10 mm 以上の病変である。従って、最大径が 10 mm 未満の病変は非標的病変となる。

#### 11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定

「8.2.治療期間中の検査と評価」および「8.3 プロトコール治療後の検査と評価」に従い、以下の時期に標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の長径と短径および径の積、非標的病変の消失または増悪の有無を「腫瘍縮小効果報告」に記録する。

- 1) 治療開始から 6 か月、12 か月、18 か月 (前後 1 か月を許容)

注釈 : xx か月後とは、治療開始日から起算して xx か月後の同じ日とする。

## 11.1.6. 標的病変の効果判定規準

## •CR(Complete Response):完全奏効

すべての標的病変が消失した場合。

## •PR(Partial Response):部分奏効

ベースラインの標的病変の径の積に比して、標的病変の径の積が50%以上減少

## •PD(Progressive Disease):進行

経過中の最小の径の積(ベースラインが経過中の最小値である場合、これを最小の径の積とする)に比して、標的病変の径の積が25%以上増加、かつ、径の積が絶対値でも25 mm<sup>2</sup>以上増加

## •SD(Stable Disease):安定

PRに相当する縮小がなくPDに相当する増大がない

## •NE(Not all Evaluated):評価の欠損あり

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

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

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

※ 標的病変の径の積は測定可能な限り(例えば25 mm<sup>2</sup>未満であっても)実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない(too small to measure)」と判断された場合には、MRIのスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は積を0 mm<sup>2</sup>とし、腫瘍病変が残存していると判断される時は積を25 mm<sup>2</sup>とする。

※ 縮小割合がPRの条件を満たし、同時に増大割合がPDの条件を満たす場合にはPDとする。

※ 治療中に1つの病変が分離した場合は、それぞれの径の積を足し合わせる。

※ 治療中に標的病変が非標的病変と癒合して境界が識別できなくなった場合は、癒合した病変の径の積を求める。病変どうしが接していても、病変の境界が識別可能な場合は標的病変の径の積のみ求める。

## 11.1.7. 非標的病変の効果判定規準

## •CR(Complete Response):完全奏効

すべての非標的病変が消失した場合。

## •Non-CR/non-PD:非CR/非PD

1つ以上の非標的病変が残存した場合。

## •PD(Progressive Disease):進行

既存の非標的病変の「明らかな増悪」(再発を含む)。放射線治療後や放射線化学療法後は、腫瘍の血管透過性が一過性に増加することで造影病変が増大するpseudo progressionが生じることがある。Pseudo progressionは自然に造影病変が縮小するため、経過中の造影病変の増大についてtrue progressionとpseudo progressionを区別することが重要である。そのため、本試験では治療開始から6か月以内の造影病変(非標的病変として記録)の増大はpseudo progressionとみなしてPDとせず、治療開始から6か月を越えて生じた造影病変の増大はtrue progressionとみなしてPDとする。

測定可能病変を有する場合:標的病変の効果がSDやPRであっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度 of 非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果がSDやPRの場合に、腫瘍量の減少を遙かに上回る程度 of 非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合にはNon-CR/non-PDとする。

測定不能病変のみを有する場合:目安として、積の25%の増大、腫瘍体積の50%の増大に相当する腫瘍量を明らかに超えると判断されるような非標的病変の増大を「明らかな増悪」とする。

## •NE(Not all Evaluated):評価の欠損あり

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

### 11.1.8. 新病変出現の有無

ベースラインでは存在しなかった非造影病変または標的病変外の造影病変が治療開始後に認められた場合、「新病変」の出現ありとする。放射線治療後や放射線化学療法後に pseudo progression により標的病変内に造影病変が出現することがあるが、治療開始から 6 か月以内に出現した標的病変内の造影病変は「新病変」の出現なしとし、治療開始から 6 か月を越えて出現、あるいは 6 か月以内に出現して 6 か月を過ぎて最大径が 6 か月時点の径より 5 mm 以上増大した標的病変内の造影病変は「新病変」の出現ありとする。

また、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違や画像モダリティの変更による画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、病変の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベースライン（登録前評価）にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする。

新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする。

### 11.1.9. ステロイド投与量

「8.2.治療期間中の検査と評価」および「8.3 プロトコール治療後の検査と評価」に従い、ベースラインと比較したステロイドの投与量について「なし、減量、不変、増量」のいずれかを「腫瘍縮小効果報告」に記録する。

#### 評価時期

治療開始から 6 か月、12 か月、18 か月（前後 1 か月を許容）

注釈: xx か月後とは、治療開始日から起算して xx か月後の同じ日とする。

ステロイド剤の種類を変更した場合は、ステロイドの力価を考慮したプレドニゾロンの投与量に換算して増減を評価する。

プレドニゾロンの投与量 = デキサメタゾン・ベタメタゾン投与量 × 5

なし	生理的補充量を超えてステロイド投与を受けていない。
減量	ベースラインに比して減量。ベースラインに比して減量した場合、生理的補充量以下の場合は「なし」とし、生理的補充量を超えている場合は「減量」とする。
不変	ベースラインに比して変わらない。
増量	ベースラインに比して増量。

### 11.1.10. 全身状態

「8.2.治療期間中の検査と評価」および「8.3 プロトコール治療後の検査と評価」に従い、ベースラインと比較した全身状態を「腫瘍縮小効果報告」に記録する。

#### 評価時期

治療開始から 6 か月、12 か月、18 か月（前後 1 か月を許容）

注釈: xx か月後とは、治療開始日から起算して xx か月後の同じ日とする。

ベースラインと比較した全身状態を評価する。

改善	ベースラインに比して KPS が改善。
不変	ベースラインに比して KPS が変わらない。
悪化	ベースラインに比して KPS が悪化。

### 11.1.11. 総合効果(Overall Response)

総合効果(Overall response)は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無、ステロイド投与、全身状態の組み合わせから、以下の表 11.1.11.a に従って治療開始から 6 か月後、12 か月後、18 か月後に判定する。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果、新病変出現の有無、ステロイド投与、全身状態の組み合わせから判定し、ベースラインで標的病変が存在しない場合の総合効果は非標的病変の効果、新病変出現の有無、ステロイド投与、全身状態の組み合わせにより表 11.1.11.b に従って判定する。