研究の標題

テモゾロミド高感受性高齢者膠芽腫に対するテモゾロミド単独療法の第Ⅱ相試験

当該研究を特定する番号

JRCTs031200438

研究責任医師：［所属］横浜市立大学附属病院　脳神経外科　　［名前］ 立石　健祐

版数：第 1.3 版
作成年月日：2024 年 3 月 12 日

改訂履歴

作成日	版数
2020 年 12 月 28 日	第 1.0.2 版
2022 年 3 月 11 日	第 1.1.1 版
2023 年 1 月 19 日	第 1.2 版
2024 年 3 月 12 日	第 1.3 版

目次

0．概要 6
0.1．シェーマ 6
0.2．研究の目的と主要評価項目 6
0.3．研究対象者 6
0.4．治療 6
0.5．目標登録数 6
0.6．研究期間 6
0.7．研究責任医師（研究代表医師者）と問い合わせ先 6
1．本研究の目的 7
2．背景と試験計画の科学的根拠 7
2.1．対象疾患について 7
2.2．標準治療について 8
2.3．試験治療について 9
2.4．試験デザインと主要評価項目について 11
2.5．本研究の意義 12
3．試験薬／機器情報 12
3.1．被験薬（被験機器） 12
3.2．対照薬（対照機器） 13
3.3．試験薬/機器の管理 13
3.4．試験薬/機器の品質の確保 13
4．本研究で用いる規準・定義 13
5．研究対象者の選定方針 14
5.1．仮登録選択・除外基準 14
5.2．本登録選択・除外基準 15
6．研究計画 15
6.1．研究デザイン 15
6.2．目標症例数 15
6.3．研究期間 15
6.4．施設登録および症例登録・割付方法 16
6.5．治療計画 17
7．観察・検査・調査・評価項目 20
7.1．スケジュール表 20
7.2．実施スケジュール時期と評価項目 20
7.3．評価の方法 22
8．評価項目 27
8.1．主要評価項目 27
8.2．副次評価項目 27

8.3. 安全性評価項目 27
9. 統計解析 28
9.1. 解析対象集団 28
9.2. 目標症例数の設定根拠 28
9.3. 統計解析方法 29
9.4. 中間解析 29
9.5. 欠落、不採用及び異常データの取扱いの手順 29
9.6. 統計解析計画の変更手順 29
10. 疾病等の取り扱いについて 29
10.1. 疾病等の定義 29
10.2. 疾病等の評価 29
10.3. 予測できる疾病等 30
10.4. 疾病等が発現した場合の措置 32
10.5. 疾病等を除く有害事象について 33
11. データマネージメント 33
12. 効果安全性評価委員会 34
13. 研究計画書の遵守、変更及び不適合の管理（研究計画書からの逸脱等）について . 34
13.1. 研究計画書の遵守 34
13.2. 研究計画書の変更 34
13.3. 不適合の管理（研究計画書からの逸脱等） 34
14. 倫理的事項 35
14.1 遵守すべき諸規則 35
14.2. 個人情報等の取扱い 35
14.3. 研究参加に伴い研究対象者に予期される利益及び不利益等 35
14.4. 研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む.）の取扱い 35
14.5. 原資料等の閲覧 36
15. インフォームド・コンセントを受ける手続 36
15.1. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応 37
15.2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合 37
15.3. インフォームド・アセントを得る場合 37
15.4. 特定臨床研究対象者等に対する同意取得が不要な場合 37
16. 試料・情報の保管及び廃棄の方法 37
16.1. 試料・情報の二次利用について 38
16.2. 試料・情報のバイオバンクとしての利用 38
17. 研究の資金源等、研究に係る利益相反管理 38
17.1. 資金源及び財政上の関係 38
17.2. 利益相反管理 38
18. 研究対象者の費用負担・謝礼について 38
19. 健康被害に対する補償 38

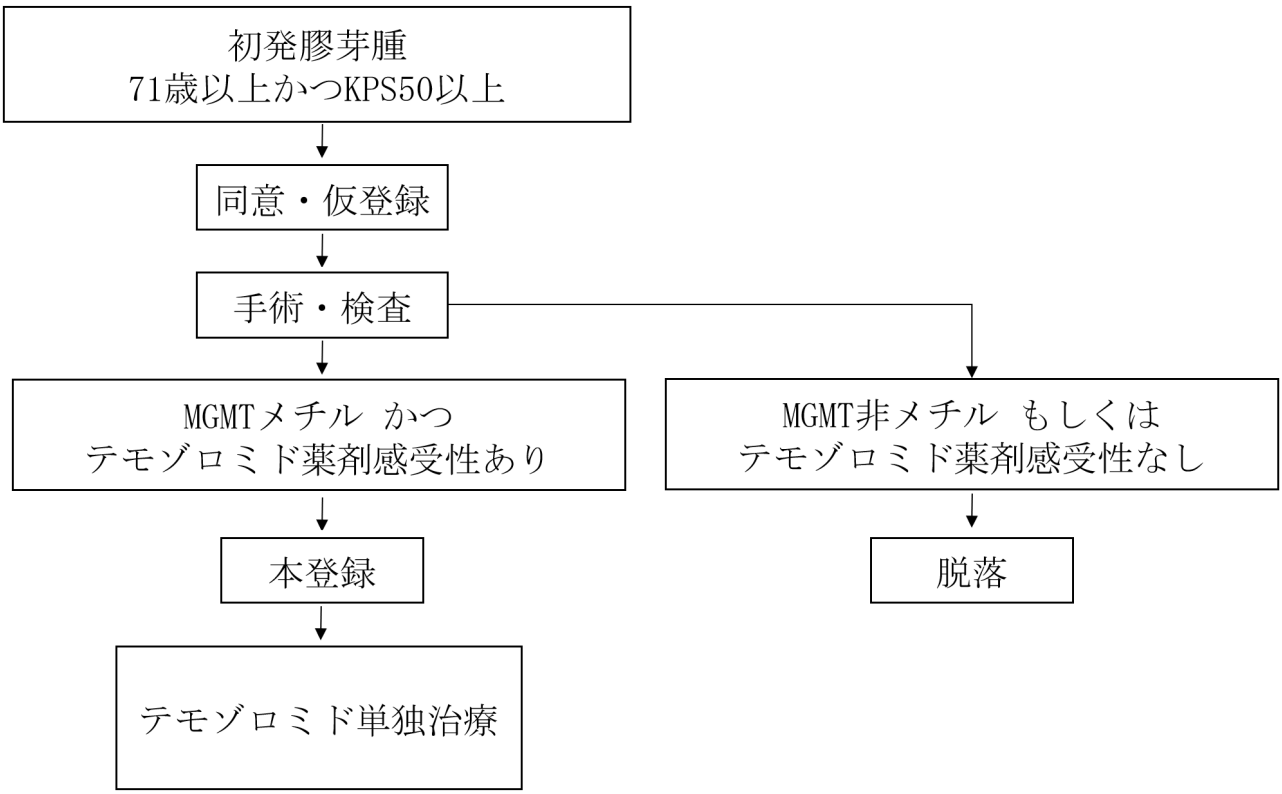
20．定期報告 39
20.1．認定臨床研究審査委員会への定期報告 39
20.2．厚生労働大臣への定期報告 39
21．研究の情報公開及び結果公表 39
21.1．研究の登録 39
21.2．研究結果の公表 39
21.3．学会等の公表 39
22．品質管理及び品質保証 40
22.1．モニタリング 40
22.2．監査 40
23．研究成果の帰属（知的財産権） 40
24．研究の実施体制 40
24.1．研究責任医師（又は研究代表医師） 40
24.2．研究事務局 40
24.3．参加施設および施設研究責任医師 40
24.4．データマネージメント責任者 41
24.5．統計解析責任者 41
24.6．モニタリングに関する責任者 41
24.7．監査に関する責任者 41
24.8．研究・開発計画支援担当者 41
24.9．調整管理実務担当者 41
24.10．研究責任医師又は研究代表医師以外に研究を総括する者 41
24.11．その他臨床研究に関連する臨床検査施設並びに医学的及び技術的部門・機関 41
24.12．開発業務受託機関 41
25．文献 41
26．付録 43

略語表

略語	正式名称	説明
ALT	Alkaline aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CR	Complete response	完全寛解
CRF	clinical report form	症例報告書
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
γ－GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミル・トランスペプチダーゼ
IDH	Isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸デヒドロゲナーゼ
JCS	Japan coma scale	ジャパン・コーマ・スケール
KPS	Karnofsky Performance Status	カルノフスキー パフォーマンスステータス
MGMT	Methylguanine-methyltransferase	メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼ
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
MMT	Manual Muscle Test	徒手筋力テスト
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	進行
PFS	Progression-free Survival	無増悪生存期間
PR	Partial response	部分寛解
QOL	Quality of life	生活の質
SD	Stable disease	安定
TMZ	Temozolomide	テモゾロミド
TP	Total protein	総蛋白量

0．概要

0.1．シェーマ



0.2．研究の目的と主要評価項目

・目的: 71 歳以上かつ KPS50 以上の初発膠芽腫を対象とし、MGMT メチル化かつ Temozolomide (TMZ) 薬剤試験に対する高感受性腫瘍に対する TMZ 単独治療の全生存期間を探索する。

0.3．研究対象者

71 歳以上かつ KPS50 以上の初発膠芽腫

0.4．治療

TMZ 単独治療 5day on/23 day off を 1 コースとし、最大 12 コースまで施行する。

0.5．目標登録数

5 例

0.6．研究期間

予定登録期間：jRCT 公表日（厚生労働大臣届日）から 2026 年 3 月 31 日まで

研究期間：jRCT 公表日（厚生労働大臣届日）から 2028 年 3 月 31 日まで

0.7．研究責任医師（研究代表医師者）と問い合わせ先

所属：横浜市立大学附属病院　脳神経外科

氏名：立石　健祐

問い合わせ先：TEL:045-787-2663　FAX:045-483-6121

1．本研究の目的

71 歳以上かつ KPS50 以上の初発膠芽腫を対象とし、MGMT メチル化かつ Temozolomide (TMZ) 薬剤試験に対する高感受性腫瘍に対する TMZ 単独治療の全生存期間を探索する。

2．背景と試験計画の科学的根拠

2.1．対象疾患について

脳腫瘍は、頭蓋内の組織から発生する原発性脳腫瘍と、他臓器から転移する転移性脳腫瘍に分けられる。本邦における原発性脳腫瘍の発生は年間少なくても 2 万人とされ、うち膠芽腫 Glioblastoma については約 11%を占める。つまり年間 2000 人以上罹患すると考えられる。高齢になるほど罹患率が高く、高齢化が進んでいる現在では、さらに発生頻度が増加していることが予想される。欧米では全脳腫瘍の 15%程を占め、東アジアでは比較して若干低い発生率となっている。様々な環境因子、遺伝因子が候補として挙げられているが、大部分の膠芽腫の発生要因は不明である。多くの遺伝子異常が関与し、かつ heterogeneity が強い腫瘍であり、標的治療の開発が困難な腫瘍である。

脳腫瘍の診断は WHO 分類に従って行われる。2007 年 WHO 分類では組織学的所見に基づいていた診断基準であり、膠芽腫 Glioblastoma は、異形の強い astrocyte を中心に多様な異形細胞が増殖し、壊死や微小血管増殖を伴う腫瘍である。脳腫瘍は予後に従い WHO grade Ⅰ-Ⅳに分類されるが、膠芽腫は最も予後の悪い WHO gradeⅣに該当する。2016 年度の改訂により診断基準が大きく改訂され、組織学的診断に遺伝子診断を加えた統合診断が必須となり、膠芽腫においては IDH の status により Glioblastoma, IDH-wildtype と Glioblastoma, IDH-mutant と Glioblastoma, NOS に分類された(1)。NOS とは Not otherwise specified の略で遺伝子診断が未施行の場合などに用いられる。IDH 変異は腫瘍発生の最も初期に生じる遺伝子変異であり、IDH-wildtype と mutant では腫瘍発生の病態が異なると考えられている。Glioblastoma, IDH-wildtype は de novo 発生と考えられており、膠芽腫の約 90%を占め、予後は約 1 年程度とされる。一方、Glioblastoma, IDH-mutant は、low grade からの段階的な発生と考えられ、55 歳以下の例に多く、予後は約 3 年とされる。今後は Glioblastoma, IDH-mutant ではなく、Astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 4 との診断名に変更になる可能性が高い(2)。さらに WHO grade Ⅱ/Ⅲの Astrocytoma においても、IDH-wildtype で、TERT promotor 変異；EGFR 増幅；7gain/10loss のうちどれかがあれば Glioblastoma 相当の経過を辿ることが分かり、molecular feature of Glioblastoma, WHO gradeⅣと、今後改訂される可能性がある(3)。高齢者においては基本的には HE 染色で膠芽腫と診断されれば Glioblastoma, IDH-wildtype である。よって遺伝子診断は必要なく IDH-wildtype の診断は免疫染色による確認で十分とされている。

膠芽腫は脳腫瘍の中で比較的が高頻度の疾患であり、今後高齢化が更に進むことからも患者数は増加すると予想される。過去の臨床試験は高齢者や PS 不良例を対象としたものは少ないが、実臨床ではむしろこれらの症例が多くを占める。2000-2004 年の脳腫瘍集計調査では、60 歳以上が 56.1%、70 歳以上が 25.1%を占めている(4)。また

症状が出現してから発見されることが多く、52.9%が治療開始時にはKPS 70以下である(4)。膠芽腫の年齢別の頻度と予後は以下の通りである(4)。

Table 24: One-, Two-, Three-, Four-, Five-, and Ten-Year Relative Survival Rates[a,b] For Selected Malignant Brain and Central Nervous System Tumors by Age Groups, SEER 17 Registries, 1995-2008[c]

Histology	Age Group	# Cases	1-Yr	2-Yr	3-Yr	4-Yr	5-Yr	10-Yr
Glioblastoma	0-14	173	46.9%	25.8%	21.3%	20.5%	20.5%	14.0%
	0-19	259	54.6%	29.9%	21.2%	19.4%	19.4%	14.0%
	20-44	2,227	66.9%	35.1%	23.9%	19.1%	16.6%	9.8%
	45-54	3,959	52.8%	19.8%	10.7%	7.7%	6.1%	3.0%
	55-64	5,536	40.8%	13.6%	6.9%	4.2%	3.8%	0.7%
	65-74	5,344	23.4%	6.3%	3.0%	2.1%	1.4%	0.6%
	75+	4,585	9.8%	2.6%	1.3%	0.8%	0.8%	d

他の高齢者のPS不良例の報告としては、25Gy vs. 40Gyの放射線治療の成績を比較したランダム化試験における、65歳以上、KPS 50以上の症例のサブ解析が報告されている(5)。本試験において8割はKPS 50-70以下の症例であった。本試験におけるmOSは25Gy群：6.8ヵ月(95% CI, 4.5-9.1)、40Gy群：6.2ヵ月(95% CI, 4.7-7.7)であった。また後ろ向きではあるが、平均70歳（60-86歳)、平均KPS80（30-100、うち8割がKPS50-80）の症例に40Gy+TMZを用いた試験では、mOSは6.9ヵ月（4.5-8.6）であった(6)。これらの試験においてMGMT層別での成績の報告はなかった。

2.2. 標準治療について

膠芽腫の治療では、手術摘出のみでは高率に再発をきたすため後療法が必要となる。1978年Andersonらは膠芽腫108例に対し、手術後の放射線治療のランダム化比較試験を報告し、結果手術単独群では1年生存率 0%であったのに対し、照射併用群では19%であった(7)。化学療法についてはニトロソウレア系の薬剤の報告がされてきたが、1999年に血液脳関門を通過し抗腫瘍効果を持つアルキル化薬であるTMZが承認され、2005年に70歳以下初発膠芽腫を対象とした拡大局所照射60Gy/30fr+TMZと60Gy/30frの大規模ランダム化比較試験の結果が報告され、生存期間中央値（mOS）が14.6か月（95%CI 13.2-16.8）vs.12.1か月（11.1-13.0）であり、有意に生存期間を延長した。この報告より70歳以下の初発膠芽腫の治療では拡大局所照射60Gy/30fr+TMZが標準治療となった(8)。しかし本試験において、65歳以上においてはTMZの上乗せ効果を認めていないことに留意する必要がある。

一方、高齢者初発膠芽腫においては、2012年のPhaseIII試験(Nordic study)の結果、術後の後療法として60Gy/30fr、34Gy/10fr、TMZ単独治療（200mg/m^2, 5 days on/23 says off, 6cycle）のmOSがそれぞれ、6.0ヵ月（95% CI 5.1–6.8)、7.5ヵ月（6.5–8.6)、8.3ヵ月（7.1–9.5）であり、60Gy/30fr.の後療法では有意に生存期間が短かった(9)。また同年、65歳以上、KPS60以上の初発膠芽腫患者のphaseIII試験（NOA-08）の結果が報告され、TMZ単独治療（100mg/m^2, 7 days on/7 days off）と60Gy/30frがランダム化され、結果mOSは8.6か月(95% CI 7.3–10.2)、9.6か月(8.2–10.8)と同等の効果を示した(10)。これらの試験結果より高齢者においては、治療強度を減量した後療法が注目されるようになった。さらにMGMTメチル化状態がTMZの効果を予測するマーカーとして報告され(11)、前述のNordic studyにおいてもMGMTメチル化の症例は、非メチル化の症例に比べTMZが生存を有意に延長させた（9.7ヵ月[95% CI 8.0–11.4] vs 6.8ヵ月 [5.9–7.7])。またNOA-08においても同様にMGMTメチル化群

では TMZ 単独治療の有効性が高く、放射線単独治療に対する優位性が示された。2017 年には 65 歳以上、PS 0-2 の高齢者膠芽腫に対する 40Gy/15fr vs. 40Gy/15fr＋TMZ のランダム化比較試験（CE.6）の結果が報告され、mOS、mPFS がそれぞれ 7.6 か月(95% CI, 7.0-8.4) vs 9.3 か月(95% CI, 8.3-10.3)、3,9 か月（95% CI, 3.5-4.3） vs 5.3 か月(95% CI, 4.6-6.2)であり、高齢者膠芽腫においても 40Gy 単独に対して 40Gy/15fr ＋TMZ が有意に予後を延長する結果となった(12)。これに対して MGMT status で層別解析すると、MGMT メチル化例では RT 単独よりも RT+TMZ が有意に予後を伸ばす一方(mOS 7.7 か月 vs 13.5 か月)、MGMT 非メチル化例では全生存期間に統計学的には有意差はなかった(7.9 か月 vs 10 か月、全生存期間の延長の傾向は認めた)。なお、この試験は約 75%の症例が PS 0～1（KPS 80 以上)、70%が 65 歳～75 歳であり、比較的元気な前期高齢者が対象と言える。以上より、高齢者膠芽腫の治療は、MGMT メチル化例では、寡分割照射（34Gy/10fr, 40Gy/15fr など）+TMZ、もしくは TMZ 単独治療、MGMT 非メチル化例では寡分割照射+TMZ、もしくは照射単独治療が選択肢となっている。日本脳腫瘍学会のガイドラインでは、高齢者初発膠芽腫に対しては寡分割照射±TMZ、MGMT メチル化では TMZ 単独治療も考慮されるとなっている(13)。ヨーロッパのガイドラインでは、75 歳以上においては、MGMT メチル化例では RT40Gy+TMZ もしくは TMZ 単独、MGMT 非メチル化では RT 単独が推奨されている(14)。

実臨床においては、比較的 PS の良い 71 歳以上の高齢者膠芽腫例に対しては、前述の高齢者膠芽腫のランダム化比較試験である CE.6 に従い 40Gy/15fr.+TMZ を使用することが多い。MGMT メチル化例では TMZ 単独治療も考慮されるが、寡分割照射+TMZ 併用療法と TMZ 単独治療のランダム化第Ⅲ相試験による比較はなされておらず、どのような症例に TMZ 単独治療を行うか基準がないのが現状である。よって、このような症例においても 40Gy/15fr.+TMZ を用いることが標準的である。

2.3. 試験治療について

試験治療は、TMZ 単独治療である。TMZ 投与のスケジュールは、5/28（28 日サイクルではじめの 5 日間に TMZ を内服する)で、投与量は初回 TMZ 150mg/m^2、次サイクルから増量基準に従い 200mg/m^2 まで増量する。

試験治療と同様に TMZ5/28 で施行している試験として、Nordic study が挙げられる。同試験では 60 歳以上、KPS60 以上の症例に対し、60Gy/30fr、34Gy/10fr、TMZ 単独治療（5/28、6 サイクル）が比較され、mOS がそれぞれ、6.0 ヵ月、7.5 ヵ月、8.3 ヵ月であった(9)。MGMT メチル化状態の症例では、mOS が TMZ 群では 9.7 ヵ月(8.0-11.4)、放射線群が 8.2 ヵ月（6.6-9.9）と前者の予後が良い傾向にあった（p=0.07)。また、71 歳以上では、mOS が TMZ 群 9.0 ヵ月（7.8-10.2)、34Gy 群 7.0 ヵ月（5.2-8.8 ヵ月）と前者が有意に良い結果であった。よって、MGMT メチル化例、高齢者例では TMZ 単独治療が、放射線単独治療より予後を改善する可能性があり、日本の脳腫瘍ガイドラインにおいてもメチル化症例に対する TMZ 単独治療が記載されている（グレード C1）(13)。

本試験の対照治療である 40Gy/15fr.+TMZ では、CE.6 の試験結果からは、mOS は 9.3 か月(95% CI, 8.3-10.3)で、特に MGMT メチル化例では mOS 13.5 か月であった。同試

験の適格基準は 65 歳以上、PS 0-2 の症例であるが、そのうち約 75%の症例が PS 0～1（KPS 80 以上)、70%が 65 歳～75 歳であり、比較的元気な前期高齢者が対象と言える。しかし実臨床においては、70 歳以上が４分の１以上、KPS70 以下が半分以上を占める。より高齢者の症例、PS が低い症例において、TMZ 単独治療が併用療法と同等の治療成績を持つならば、TMZ 単独治療は経口内服薬であることから外来治療が可能であり、5 日間と短期のプロトコルであるため（併用療法は 3 週間)、術後早期退院、自宅で過ごす時間が増やせるなど高齢患者には benefit が大きい。しかし、前述の通り、どのような症例に TMZ 単独治療を行うか基準がないのが現状である。

TMZ 単独治療の有効性が高い predictive marker として、まず MGMT メチル化が確立されている(11)。日本において 70 歳以上、KPS 60 以上の膠芽腫患者に対し、MGMT メチル化を指標とし、メチル化群：TMZ 単独治療、非メチル化群：照射単独治療とした PhaseⅡ試験が施行された(データ未発表)。次に TMZ の有効性を予測する因子として、患者腫瘍細胞を用いた薬剤感受性試験が挙げられる。患者細胞株由来の neurosphere はその腫瘍の遺伝子型、遺伝子発現を反映することが証明され(15)、膠芽腫においても neurosphere が腫瘍の遺伝子発現を反映し、薬剤感受性スクリーニングに使用できると報告された(16)。患者腫瘍細胞を用いた ATP assay の結果を臨床応用した報告として、悪性黒色腫や再発卵巣がんにおいて、患者細胞を用いた ATP assay の結果による治療選択の介入試験が行われ、生存期間や治療反応性の改善が認められた(17)。膠芽腫においては、腫瘍細胞の ATP assay にて TMZ の IC50 が 180μM 以下の例では、治療成績がよいことが報告された(18)。横浜市立大学脳神経外科教室では、患者腫瘍細胞を用いたトランスレーショナル研究を行っており、代表的な悪性脳腫瘍のひとつである中枢神経原発リンパ腫においては、患者の化学療法の治療反応性と、腫瘍細胞の ATP assay による薬剤感受性が相関することを報告している(19)。また膠芽腫においては、腫瘍細胞の TMZ の ATP assay 感受性例では非感受性例に比べ、患者の TMZ 治療反応性が有意によいことを見出している（項目 4 で後述)。

本研究では、TMZ 単独治療を行う利益のある群を探索することを目的とし、MGMT メチル化状態と薬剤感受性試験 (ATP assay)の結果を組み合わせ、TMZ の治療反応性が高いと予測される群に対し TMZ 単独治療を行う介入試験を計画した。MGMT メチル化、ATP assay responder の定義については項目 4 参照。

リスクとして、TMZ の有害事象が挙げられる。放射線併用 TMZ の場合の TMZ の投与量は 75mg/m2、連日（放射線治療終了まで）である一方、TMZ 単独治療は 150mg/m2、5 日間である。しかし、TMZ 自体、副作用の少ない抗腫瘍薬であり、Grade3-4 の有害事象は以下に示すように対象治療と大きな差はないと考えられる。

	Malmstrom 2012	Perry 2017
	TMZ 200mg/m2, Day1-5	RT 40Gy/15fr.+ TMZ 75mg/m2
Age	≧60	≧65
Hematologic		
Neutropenia	9%	8.3%
Thrombocytopenia	13%	11.1%
Anemia	N.A.	1.1%
Non-hematologic		
Infection	7%	N.A.
Seizure	1%	N.A.
Fatigue	1%	N.A.
Nausea	2%	N.A.
Vomiting	1%	N.A.

高齢者膠芽腫に対する寡分割放射線治療による有害事象としては、以下のように報告されている。放射線治療を避けることによりこれらの有害事象については避けることができる(12)。

	Hypofractionated radiotherapy (n=95)					
	Grade					Total (%)
	2	3	4	5	NR	
Neutropenia	0	0	0	0	0	0
Pancytopenia	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	0	0	0	0	0	0
Infection/fever	5	1	0	0	1	7 (7%)
Thromboembolic event	0	4	1	0	1	6 (6%)
Intracranial haemorrhage	0	0	0	0	0	0
Bleeding†	1	0	0	0	1	2 (2%)
Seizures	1	2	3	0	1	7 (7%)
Fatigue/asthenia	4	1	1	0	0	6 (6%)
Nausea	0	0	0	0	0	0
Vomiting	1	0	0	0	0	1 (1%)

試験治療は、TMZ を 1 日 1 回空腹時に 5 日間連続で 1 回 150mg/m2 を経口投与する。TMZ 内服の 30 分前に制吐剤として 5-HT3 受容体拮抗薬（カイトリル、ナゼアなど）の前投与を行う。投与終了日から 23 日間の休薬期間を設け、その翌日より基準を満たせば TMZ 200mg/m2、5-HT3 受容体拮抗薬の 5 日間投与を開始する。以降、同様に休薬期間を設け、中止基準まで治療を継続する。研究は入院、外来を問わず、研究期間中の食事制限はしない。

2.4. 試験デザインと主要評価項目について

本試験は単施設、前向き、単アーム、第Ⅱ相試験である。

主要評価項目は全生存期間する。全生存期間は、登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間と定義する。最終解析日に生存している患者、または追跡不能となった患者は、最終生存確認日で打ち切りとする。高齢者膠芽腫の臨床試験の多くが全生存期間を主要評価項目としており、過去の試験との比較・考察が可能である。

副次評価項目は、無増悪生存期間、KPS、奏効割合、有害事象の種類・程度・発生割合、認知機能、QOL とする。

2.5. 本研究の意義

TMZ 単独治療は、MGMT メチル化例に対して適応となる可能性がある一方、その明確な基準がない。日本においては71歳以上の高齢者膠芽腫患者においては、40Gy/15fr+TMZ が広く用いられているが、実臨床においてはより高齢者、PS 不良例が比較的多く、同治療より TMZ 単独治療を検討すべき例も存在する。TMZ 単独治療の効果が高く、放射線併用療法と同等の成績を出せる群が検出できれば、TMZ 単独治療は治療期間が 5 日間であり、治療期間/生存期間が短縮できるメリットがある。本研究では、TMZ の治療効果予測因子として確立されている MGMT メチル化状態に加え、ATP assay による TMZ 感受性の結果を組み合わせ、TMZ 単独治療の効果を探索する。放射線治療＋TMZ では 1 か月ほどの入院治療が必要であり、一方試験治療は外来でも治療可能である。TMZ 単独治療群の成績が許容されるものであれば、対象症例に対して TMZ 単独治療を考慮すべき根拠となる。

3．試験薬／機器情報

3.1. 被験薬

商品名：テモゾロミド

一般名：テモゾロミド

保管方法：2 から 30℃で保管すること。高湿度を避けること。

製造販売会社名：日本化薬

効能・効果：

1. 悪性神経膠腫。
2. 再発又は難治性のユーイング肉腫。

用法・用量（使用方法）：

1. 初発の悪性神経膠腫の場合：放射線照射との併用にて、テモゾロミドとして 1 回 75mg/㎡（体表面積）を 1 日 1 回連日 42 日間、経口投与し、4 週間休薬する.

その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 1 回 150mg/㎡を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する

この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 200mg/㎡に増量することができる

2. 再発の悪性神経膠腫の場合：テモゾロミドとして 1 回 150mg/㎡（体表面積）を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する

この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200mg/㎡に増量することができる

3. 再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、テモゾロミドとして 1 回 100mg/㎡を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する

これを 1 クールとし、投与を反復する

なお、患者の状態により適宜減量する

剤型（外観）：淡紅白色のフィルムコーティング錠

3.2. 対照薬

該当なし

3.3. 試験薬/機器の管理

本研究に用いる医薬品等は、製造販売しているため、該当しない。

3.4. 試験薬/機器の品質の確保

研究責任医師（研究代表医師）は、以下に掲げる事項を実施する。

1　医薬品等の承認事項に基づく適切な管理を行う。

2　対象者ごとに、医薬品等の使用に関して、その数量及び年月日の記録し、保存する。

3　臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の情報を得たときには、研究責任医師はその検証を行い、臨床研究の停止等の講ずる措置について、認定臨床研究審査委員会に報告する。また、その記録を作成する。また、研究責任医師は、臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の理由により、医薬品等の回収が必要と判断したときは、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、以下の業務を行う。

（ア）研究分担医師等に対し、医薬品等の使用中止と回収の指示を速やかに行う。

（イ） 回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保存する。

4. 本研究で用いる規準・定義

・病理組織学的分類は WHO 分類 2016 年度版に従う。薬物治療による臨床的治療効果判定については後述する（項目 7.3)。

・MGMT メチル化は TMZ 効果の効果予測因子として確立されているが、検査が保険収載されておらず、各施設が研究ベースでそれぞれの方法で測定しているのが現状である。測定方法は、methylation specific PCR（MSP)、HRM、Pyrosequencing など複数あるが、これまでメチル化の測定方法は標準化されていない。前述の高齢者膠芽腫の２つの試験 Nordic study、NOA-08(9, 10)では quantitively MSP が用いられているが、これは MDxHealth 社(Liege,Belgium)に委託した検査で、国内では行われていない。横浜市立大学脳神経外科教室では、MGMT 判定に MSP を用いている。MSP は実験が簡便で、PCR の機器を所有する施設であれば行うことが可能であり汎用されている手法である。安定した PCR 条件が測定に必要であるが、一方で条件が安定していれば最も予測因子として感度が高いと報告されている(20)。

本試験の MGMT 判定において最も留意すべき点は、非メチル化例をメチル化と判断し、TMZ 単独治療に組み込まないように、メチル化判定の偽陽性を低く抑えることである。MGMT メチル化とは、MGMT 遺伝子のプロモーター領域 CpG アイランドの DNA メチル化の割合であるが、実際メチル化もしくは非メチル化と判定する閾値の標準化は確立されていない。その中で通常 MSP においてはメチル化の band が見えればメチル化と判

断することが多い(21)。本試験では、メチル化の偽陽性を低く抑えるために、band の半定量を行い（Image Lab (Bio-Rad)）、メチル/非メチル＞1 をメチル化と定義する。これにより、グレーゾーンの例は非メチルへ振り分け、メチル化割合の比較的高い例のみをメチル化と判断できるようした。なお本定義にて当院の連続 32 例の Glioblastoma の測定において、12 例（34%）をメチル化と判定した。PCR 条件は安定しており、判定は既報ではメチル化割合である 45%(10)と比較し低かった。

・横浜市立大学脳神経外科教室では、患者腫瘍を採取処理後、各種薬剤を添加し Celltiter Glo を用いた ATP assay にて評価を行っている。評価可能な連続 25 例の自験例においては、TMZ 500μM、72 時間後の assay にて 75%以下へ ATP 活性が下がっている症例を 7 例（25%）認め、これらの症例においては有意に治療反応性がよかった。具体的には、7 例中部分奏効以上が得られた症例が 5 例（71%）に対し、残り 18 例中では部分奏効以上が 1 例（6%）であった（$p<0.05$）。よって、TMZ 500μM、72 時間後の assay にて 75%以下へ ATP 活性が下がっている症例は、臨床的な TMZ 感受性が高いと仮説した。ATP assay を用いた脳腫瘍の研究では、我々が中枢神経原発リンパ腫で腫瘍細胞の ATP 薬剤感受性と患者の薬剤感受性が相関することを報告している(19)。膠芽腫の研究では 52 例の膠芽腫の後ろ向き研究にて、腫瘍細胞の ATP assay にて TMZ の IC50 が 50μM 以下の例では治療成績がよかったことが報告された(18)。後ろ向き研究であり、膠芽腫における ATP assay を用いた前向き研究は存在しない。我々の結果とは乖離があるが、腫瘍細胞の薬剤感受性は培養条件に影響される。大事なことは MGMT に上乗せして治療効果予測ができることであることから、自験例より本研究では ATP assay にてコントロールと比較し 75%以下に低下した場合を TMZ ATP assay responder と定義した。

5．研究対象者の選定方針

5.1．仮登録

選択基準

① 初発膠芽腫が疑われる
② 登録時に 71 歳以上かつ KPS50 以上
③ 文書で同意が得られた患者（代諾者も可）

除外基準

① 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）を有する患者。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めない。
② TMZ に対する既知の過敏症を有する患者
③ 摘出術時のカルムスチン（ギリアデル®）の使用がある
④ 頭蓋内病変に対して化学療法、放射線療法、いずれの既往がある
⑤ 担当医が本研究への参加を不適当と判断した患者

仮登録検査で本登録基準を満たす患者のみに、本試験の説明・同意について説明する。

5.2. 本登録

選択基準

① 外科的切除または生検後の組織診断（迅速病理診断でも可）及び遺伝子解析結果を加えた統合診断で膠芽腫と診断された患者
② 手術/生検術が登録の 4 週（28 日）以内に行われていること
③ MGMT メチル化
④ TMZ 薬剤感受性あり
⑤ 登録時に 71 歳以上かつ KPS50 以上
⑥ 登録前 14 日以内の検査値において、下記の条件で、血液、腎臓、肝臓の機能が十分であることが示されていること。
- 好中球数 ≧ 1,500/mm3
- 血小板数 ≧ 100,000/mm3
- 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

⑦ 測定可能病変の有無は問わない
⑧ 文書で同意が得られた患者（代諾者も可）

除外基準

① 登録時点で活動性感染症、あるいは他の医学的に重篤な状態にある患者で、プロトコル治療を受けるのに支障がある患者
② 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）を有する患者。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めない。
③ TMZ に対する既知の過敏症を有する患者
④ 活動性肝疾患（HBs 抗原陽性、アルコール性肝炎、自己免疫性肝炎、肝硬変等）、および HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性を示す患者
⑤ 摘出術時のカルムスチン（ギリアデル®）の使用がある
⑥ 頭蓋内病変に対して化学療法、放射線療法、いずれの既往がある
⑦ その他、担当医が本研究への参加を不適当と判断した患者

6. 研究計画

6.1. 研究デザイン

本試験は単施設、前向き、単アーム、第Ⅱ相試験である。

6.2. 目標症例数

研究全体の目標症例数：5 例

症例数の設定根拠は「9.2.目標症例数の設定根拠」を参照。

6.3. 研究期間

登録期間：jRCT 公表日（厚生労働大臣届日）から 2026 年 3 月 31 日まで

研究期間：jRCT 公表日（厚生労働大臣届日）から 2028 年 3 月 31 日まで
参加予定期間：約 24 ヶ月（治療を受ける期間 12 ヶ月，治療後観察期間 12 ヶ月。）

6.4. 施設登録および症例登録・割付方法

施設登録及び症例登録は、登録センター（担当部署：横浜市立大学附属病院　脳神経外科）の中央登録制とする。

6.4.1. 登録センター（仮登録、本登録）

担当者：立石健祐
施設名：横浜市立大学附属病院　脳神経外科
TEL：045-787-2663
FAX：045-483-6121
Mail：ktate12@yokohama-cu.ac.jp
受付時間：平日 9 時から 17 時（土日、祝祭日、年末年始は受付けない）

6.4.2. 施設登録

本研究は単施設研究であるため、該当しない。

6.4.3. 症例登録（および割付）

・仮登録

（1）研究責任医師又は研究分担医師は、選択基準を満たす研究対象者から文書による同意を取得する。

（2）研究責任医師又は研究分担医師は、症例登録票に必要事項を記載し登録センターに送付もしくは持参する。この際、各実施医療機関において研究対象者識別コードを付与するが、この研究対象者識別コードは単体で特定の個人を識別することができる情報を含まない任意のコードを用いる。

（3）登録センターは、症例登録票の記載内容から適格性を判定する。

（4）研究責任医師又は研究分担医師は登録確認票を保存する。

・本登録

（1）研究責任医師又は研究分担医師は、候補となる研究対象者から文書による同意を取得後、適格性を判断するために必要な検査等（スクリーニング）を実施する。研究対象者が選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当していないことを確認する。

（2）研究責任医師又は研究分担医師は、症例登録票に必要事項を記載し登録センターに送付もしくは持参する。この際、実施医療機関において研究対象者識別コードを付与するが、この研究対象者識別コードは単体で特定の個人を識別することができる情報を含まない任意のコードを用いる。

（3）登録センターは、症例登録票の記載内容から適格性を判定する。

（4）研究責任医師又は研究分担医師は登録確認票を保存する。

6.4.4. 割付方法と割付調整因子

本研究では割付を実施しないため、該当しない。

6.4.5. 盲検化の方法

本研究では盲検化しないため、該当しない。

6.4.6. 開鍵（キーオープン）の必要性の判断及び手順

本研究では盲検化しないため、該当しない。

6.5. 治療計画

6.5.1. プロトコル治療

6.5.1.1. TMZ 投与群

登録後 7 日以内かつ手術日から 5 週間以内に試験薬投与を開始する。TMZ（1 日 150mg/m^2 を 1 回経口服用）を 5 日間内服する。第 2 サイクルの投与量は、下記の要件①②を両方とも満たした場合 200mg/m2 に増量する。200mg/m2 以上へ増量は行わない。第 3 サイクル以降の投与量は、減量が必要とされない限り、第 2 サイクルと同じ用量とする。

TMZ 投与初日を Day1 とし、

① Day23-29 における血液検査の結果、好中球数が≧1,500/mm3、かつ血小板数が≧100,000/mm3

② 第１サイクル期間中の脱毛を除く非血液毒性における最悪のグレードが 2 以下

6.5.1.2. 対照薬投与群

該当なし

6.5.2. 併用薬・併用療法

6.5.2.1. 併用薬・併用療法

制吐薬として 5-HT3 受容体拮抗薬（ナゼア、カイトリルなど）の投与を行う。

6.5.2.2. 併用禁止治療

(1) プロトコル治療以外の抗悪性腫瘍治療

化学療法、ホルモン療法、免疫療法、抗体療法、放射線療法、温熱療法、手術療法

(2) その他の抗腫瘍効果を目的とした治験薬・試験薬

6.5.2.3. 併用可能治療

(1) 発熱性好中球減少やその他の感染症に対する G-CSF や抗生剤

(2) 症状緩和目的のステロイドは試験担当医師の判断で投与してもよい

(3) ニューモシスチス肺炎予防剤(ベナンバックス吸入、バクトラミン内服)

TMZ 投与、あるいはステロイド投与はリンパ球数減少の原因となる。これらのいずれかの薬剤、あるいは両剤を使用した患者では日和見感染、多くはニューモシスチス肺炎を起こす可能性が増大する。本研究は高齢患者が対象で、そのため感染リスクも高い。したがって、担当医師の判断で本研究の TMZ 療法期間中にニューモシスチス肺炎に対する予防的投与を行なってもよい。ニューモシスチス肺炎に対する予防的投与としては下記のいずれかを使用すること。

・ペンタミジン(ベナンバックス 300mg)

吸入：TMZ 併用投与の開始前、および開始後に各 1 回投与

・トリメトプリム‐スルファメトキサゾール(バクトラミン)：1 回 2 錠を週 3 回内服。あるいは、１回１錠を連日内服

予防投与が行われた場合は、リンパ球数減少が完全に回復(グレード≤1)するまで継続投与すること。

(4) その他、合併症および有害事象に対する対症療法

6.5.3. 減量・休薬基準

コース中に減量・休薬基準（表 1）に 1 つ以上該当した場合、投与量を 50mg/m^2 下げる。100mg/m^2 未満の投与量になる場合は投与を中止する。なお、減量後の増量は行わない。血液検査は Day23-29 の結果における基準とする。以下の基準に該当しない場合も、有害事象の発現により投与継続が困難であると担当医師等が判断した場合は、研究対象者の安全性確保のために減量・休薬して良い。

投与基準を満たせば減量した用量で治療を再開する。休薬基準を満たすが減量基準を満たさないときは、投与基準を満たすようになれば減量しない用量で治療を再開する。

表 1　休薬基準、再開基準

項目	減量基準	休薬基準	投与基準
好中球数	< 1,000/mm^3	＜ 1,500/mm^3	≥ 1,500/mm^3
血小板数	< 50,000/mm^3	＜100,000/mm^3	≥ 100,000/mm^3
脱毛、悪心、嘔吐を除く非血液学的な副作用	Grade3 以上		Grade2 以下

6.5.4. 増量・再開基準

1 サイクル目は、開始前日または当日に下記の①～⑨すべてを満たすことを確認の上、TMZ 内服治療を開始する。満たさなければ開始を延期する。手術日から 5 週間以内にプロトコル治療を開始できない場合は中止とする。

① 好中球数 ≧ 1,500/mm3
② 血小板数 ≧ 100,000/mm3
③ AST（GOT） ≦ 100 IU/L
④ ALT（GPT） ≦ 100 IU/L
⑤ 総ビリルビン ≦ 1.5 mg/dL
⑥ 血清 Cr ≦ 1.5 mg/dL
⑦ 感染を疑わせる 38℃以上の発熱を認めない
⑧ 処置を要する消化管出血を認めない
⑨ Grade3 以上の食欲低下（経口摂取が不十分で静脈内輸液や経管栄養を要する）を認めない。

2 サイクル目は、①Day23-29 における血液検査の結果、好中球数が≧1,500/mm3、かつ血小板数が≧100,000/mm3、②　第 1 サイクル期間中の脱毛を除く非血液毒性にお

ける最悪のグレードが 2 以下を満たせば 200㎎/㎡ に増量する。投与基準は 6.5.3 表 1 の通りである。

３サイクル目以降は増量を行わない。また有害事象のために投与量の減量を行なった場合は、以降に投与量の増量を行なってはならない。

6.5.5. 個々の研究対象者における研究の中止

6.5.5.1. 中止基準

以下の基準のいずれかに該当する場合は、研究対象者の研究を中止する。

（1）患者または代諾者から同意撤回の申し出があった場合

（2）登録後に選択基準に合致しない又は除外基準に抵触し対象として不適切であることが判明した場合

（3）疾患の症状、所見の悪化により研究の継続が困難な場合

（4）有害事象の発現により研究の継続が困難な場合

（5）研究計画書からの重大な逸脱が発生した場合

（6）手術日から５週間以内にプロトコル治療が開始できない場合

（7）死亡

（8）その他、研究の継続が好ましくないと研究責任医師又は研究分担医師が判断した場合

6.5.5.2. 中止手順

（1）研究責任者又は研究分担者は，研究期間中に研究対象者への試験薬の投与を中止する場合，当該研究対象者に速やかにその旨を説明し，必要な観察，検査及び評価を行う．

（2）研究責任者又は研究分担者は，症状の悪化及び有害事象の発現等，研究対象者の安全性の問題により当該研究対象者への試験薬の投与を中止した場合には研究対象者に対し適切な処置を施す．また，症状（臨床検査値も含む）が試験薬投与前もしくはベースラインの状態に回復するまで，又は症状が安定するまでの期間，経過観察を継続し，その転帰を記録する．

（3）投与を中止した日付と理由を症例報告書に記載する．

6.5.5.3. プロトコル治療終了（中止）後の後治療

増悪後の治療は研究者の裁量によることとし制限は設けない。

6.6. 試験全体の中止

下記に該当した場合は研究全体を中止する。研究責任医師は、研究を中止した場合には、研究対象者に中止したことを速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。研究代表医師は各実施医療機関の研究責任医師及び臨床研究審査委員会、実施医療機関の管理者に報告する。

(1) 予測できない重篤な疾病等が発生し、被験者全体への不利益が懸念される場合

(2) 中間解析の結果等で有効性や優位性などが無いと判断された場合
(3) 法及び関連法令または研究計画書に対する重大な違反／不遵守が判明した場合
(4) 倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう、または損なう恐れのある事実を得た場合
(5) 被験者に対する重大なリスクが特定された場合
(6) 研究機関の長や認定臨床研究審査委員会に中止要請や勧告を受けた場合
(7) 厚生労働大臣に中止要請や勧告を受けた場合

7. 観察・検査・調査・評価項目

7.1. スケジュール表

	登録前評価項目		TMZ 1サイクル目					休薬期間	TMZ 2サイクル目					Day6-28は休薬期間とし、次サイクル開始	プロトコル中止・終了後
	手術後3日以内	手術後7日目以降治療開始前7日以内	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6-28	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5		
許容範囲（日）			-3						±5						30日以内
患者背景の確認		●													
神経症状		●	●						●						●
血液検査		●	●						●						●
自他覚症状		●	●						●						●
QOL		●							●						
MMSE		●							●						
頭部MRI	●								●						
胸部レントゲン		●													

3,4,6,7,9,10,12サイクルは1サイクル目と同様の調査
5,8,11サイクルは2サイクル目と同様の調査を行う。
いずれも許容範囲は±5日まで可とする。

7.2. 実施スケジュール時期と評価項目

7.2.1. 登録前評価項目

(1)研究対象者背景
・性別、年齢、身長、体重、
・既往歴
(2)自他覚所見
・脳腫瘍の主要症状（頭痛、悪心、食欲不振、痙攣、感染症）を中心に身体所見をとる。
・KPS
・ステロイドの使用の有無、ステロイドの種類と投与量
(3)神経症状
・意識レベル JCS
・運動機能 MMT
・失語
(4)血液検査

・血算（WBC、Hb、Plt、好中球数、リンパ球数)、AST(GOT)、ALT(GPT)、TP、BUN、Cre、Na、K、随時血糖、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体

(5)画像評価

・頭部造影 MRI 検査（造影 MRI 検査が施行できない場合は単純 MRI 検査を許容する）

・胸部レントゲン

(6)QOL

・EORTC QLQ-C30 (version 3)

・症状により施行できない際は施行不可と記録する。

(7)MMSE

・症状により施行できない際は施行不可と記録する。

（8）MGMT メチル化

自科研究室にて腫瘍検体より DNA を抽出し、bisulfite を行い、2step で MSP を行う(11)。定性にてメチル化陽性のものを MGMT メチル化とする。

（9）TMZ 感受性試験

自科研究室にて検体採取後 12 時間以内に患者腫瘍を処理し TMZ を 500μM で添加し、72 時間後の Celltiter Glo を用いた ATP assay にてコントロールと比較し 75%以下に低下した場合を TMZ 感受性と定義する。

＊MGMT メチル化、TMZ 感受性の検査については別途検査の手順書を定める。

7.2.2. TMZ 1サイクル時

(1)自他覚所見

・脳腫瘍の主要症状（頭痛、悪心、食欲不振、痙攣、感染症）を中心に身体所見をとる。

・KPS

・ステロイドの使用の有無、ステロイドの種類と投与量

(2)神経症状

・意識レベル JCS

・運動機能 MMT

・失語

(3)血液検査

・血算（WBC、Hb、Plt、好中球数、リンパ球数)、AST(GOT)、ALT(GPT)、TP、BUN、Cre、Na、K、随時血糖

7.2.3. TMZ 2サイクル時

(1)自他覚所見

・脳腫瘍の主要症状（頭痛、悪心、食欲不振、痙攣、感染症）を中心に身体所見をとる。

・KPS

・ステロイドの使用の有無、ステロイドの種類と投与量

(2)神経症状

・意識レベル JCS
・運動機能 MMT
・失語
(3)血液検査
・血算（好中球数、リンパ球数を含む)、AST(GOT)、ALT(GPT)、TP、BUN、Cre、Na、K、随時血糖
(4)QOL
・EORTC QLQ-C30 (version 3)
・症状により施行できない際は施行不可と記録する。
(5)MMSE
・症状により施行できない際は施行不可と記録する。
(6)画像評価
・頭部造影 MRI 検査（造影 MRI 検査が施行できない場合は単純 MRI 検査を許容）
・画像を比較できるよう、登録前評価と同様の撮影条件で検査を行う。

7.2.4. 以降の評価

3,4,6,7,9,10,12 サイクルは 1 サイクル目と同様の調査、5,8,11 サイクルは 2 サイクル目と同様の調査を行う。12 サイクル終了後は、3 か月毎に 2 サイクル目と同様の調査を行う。
またプロトコル中止・終了後 30 日以内に以下の項目の安全性評価を行う。
(1)自他覚所見
・脳腫瘍の主要症状（頭痛、悪心、食欲不振、痙攣、感染症）を中心に身体所見をとる。
・KPS
・ステロイドの使用の有無、ステロイドの種類と投与量
(2)神経症状
・意識レベル JCS
・運動機能 MMT
・失語
(3)血液検査
・血算（好中球数、リンパ球数を含む)、AST(GOT)、ALT(GPT)、TP、BUN、Cre、Na、K、随時血糖

7.3. 評価の方法

7.3.1. 測定可能病変の定義

スライス厚が 5mm 以下の造影 MRI または造影 CT で直交する二方向径のうち少なくても 1 方が 10 mm 以上の病変を測定可能病変と定義する。
スライス厚が 5 mm を超える場合、測定可能病変のサイズの最小値は、直交する二方向径がスライス厚の 2 倍以上の病変とする。
上記以外のすべての病変を測定不能病変（non-measurable lesion）とする。

7.3.2. 標的病変のベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち最大 2 病変までを標的病変（Target lesion）として記録する。標的病変の部位、検査法、検査日、2 方向の最大径*、面積和を CRF の「治療前報告」に記録する。

＊ 軸位または矢状面で計測し、病変が最大径となる面で計測する。最大径となるスライスでそれと直交する最大径を測定する。

治療開始前のステロイドのベースライン投与の有無並びに全身状態（KPS）を確認する。

7.3.3. 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）として記録する。

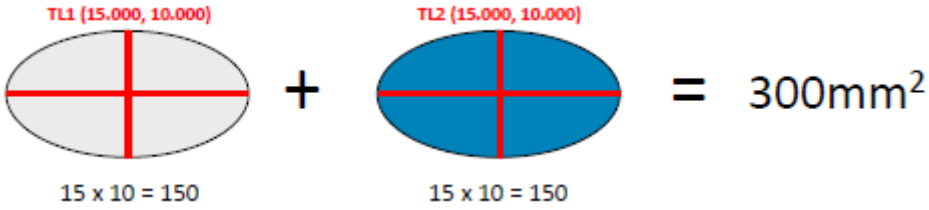
7.3.4. 効果の判定

スケジュールに従い、標的病変、非標的病変の効果判定、新病変の有無を登録時と同じ撮影条件の検査にて行う。ステロイドの投与量、全身状態についても評価する。効果の判定方法は RANO criteria に準じて下記のように評価を行う。

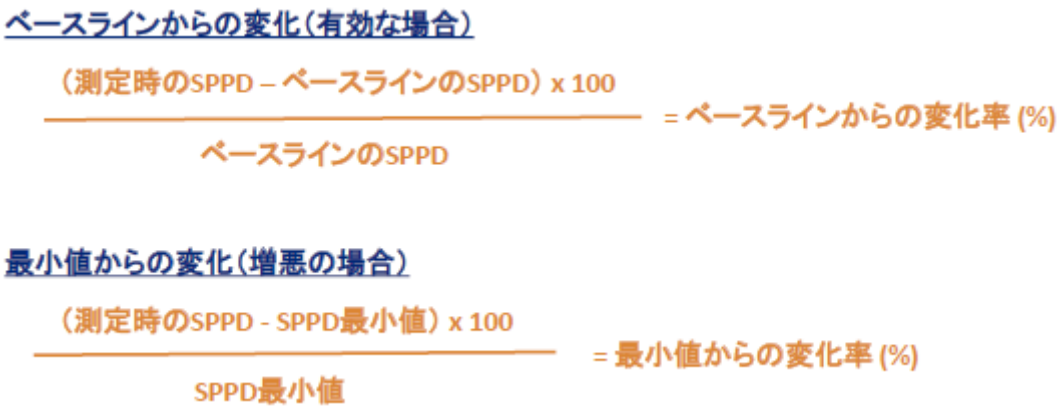
①標的病変の効果判定基準

すべての標的病変について，各評価時点で SPPD を計測する。

SPPD の例：



・Complete Response (CR)：完全奏効
SPPD がベースラインから 100%減少
・Partial Response (PR)：部分奏効
SPPD がベースラインから 50%以上の減少
・Stable Disease (SD)：安定
SPPD がベースラインから 50%未満の減少，かつ最小値から 25%未満の減少
・Progressive Disease (PD)：病勢進行
SPPD が最小値から 25%以上の増加



②非標的病変の効果判定基準
・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
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）。

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の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の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。

③新病変出現の有無
ベースラインでは存在しなかった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。
ただし、「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、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。
ある病変が消失し、後に再び出現した場合には、測定を継続する。ただし、病変が再出現した時点での効果は、他の病変の状態により異なる。総合効果が CR 後に病変が再出現した場合は、再出現の時点で PD と判定される。一方、総合効果が PR または SD の場合には、一度消失した病変が再出現した場合、その病変の径が効果を算出するために残りの病変の和に加えられることになる。すなわち、多くの病変が残存する状態では、１つの病変が見かけ上「消失」した後に再出現したとしても、それのみで PD とは判定せず、全病変の和が PD の基準を満たした場合に PD と判定する。これは、大半の病変は真に「消失」するわけではなく、使用した画像モダリティの分解能の限界によって描出されないだけであるという認識があるためである。

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。

④ステロイド投与量
ベースラインと比較したステロイド投与量を評価する。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（プレドニゾロンの投与量＝リンデロン・デカドロン投与量×5)。
(1)．なし：投与していない、もしくはベースラインに比して減量した場合で生理的補充量以下の場合。
(2)．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で生理的補充量を超えている場合。
(3)．不変：ベースラインに比して変わらない。
(4)．増量：ベースラインに比して増量。

⑤全身状態
ベースラインと比較した全身状態を評価する。
(1)．改善：ベースラインに比して PS が改善。
(2)．不変：ベースラインに比して PS が変わらない。
(3)．悪化：ベースラインに比して PS が悪化。

⑥総合評価

標的病変	非標的病変	非造影病変 (T2/FLAIR)	新病変	ステロイド	全身状態	総合結果
CR	CR	安定 or 減少	なし	なし	不変 or 改善	CR
CR	non-CR/non-PD	安定 or 減少	なし	不変 or 減量	不変 or 改善	PR
PR	non-CR/non-PD	安定 or 減少	なし	不変 or 減量	不変 or 改善	PR
SD	non-CR/non-PD	安定 or 減少	なし	不変 or 減量	不変 or 改善	SD
PD	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	PD	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	著しく増加	問わない	問わない	問わない	PD
問わない	問わない	問わない	あり	問わない	問わない	PD
問わない	問わない	問わない	問わない	不変 or 悪化	悪化	PD

標的病変	非標的病変	新病変	ステロイド	全身状態	総合評価
CR	CR Non-CR/non-PD	なし	なし	不変or改善	**CR**
CR	CR Non-CR/non-PD	なし	不変or減量	不変or改善	**PR**
PR	CR Non-CR/non-PD	なし	なし 不変or減量	不変or改善	**PR**
PD	問わない	問わない	問わない	不変or改善	**PD**
問わない	PD	問わない	問わない	問わない	**PD**
問わない	問わない	あり	問わない	問わない	**PD**
問わない	問わない	問わない	増量	悪化	**PD**

※ 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、それぞれの径を径和に加算する。

※ 治療中に複数の病変が癒合して境界が識別できなくなった場合は、癒合した病変の径を径和に加算する。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各病変の径を径和に加算する。

7.4. 増悪日の定義

増悪日は最初に画像検査での増悪を認めた日である。画像検査を施行不可能である場合のみ、増悪日は、主治医の判断による全身状態の悪化により PD と判断した日時とする。

可能な限り、画像検査により腫瘍の進行を確認することが推奨される。画像検査の結果は、全身状態の悪化より優先される。はじめに症状の増悪を訴えた患者が、そ

の後に施行された画像検査で増悪を確認された場合、増悪日の記載は、画像検査で増悪が確認された日とする。

8．評価項目

8.1．主要評価項目

●主要評価項目は全生存期間とする。全生存期間は、登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間と定義する。最終解析日に生存している患者、または追跡不能となった患者は、最終生存確認日で打ち切りとする。

【設定根拠】高齢者膠芽腫の臨床試験の多くが全生存期間を主要評価項目としており、過去の試験との比較検討が可能である。

8.2．副次評価項目

●無増悪生存期間 Progression Free Survival

登録日を起算日として、増悪と判断された日または死亡日のうち早い方までの期間と定義する。増悪のない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日で打ち切りとする。

●奏効割合 Overall Response Rate

測定可能病変を有する有効性評価集団のうち、治療においてCR、PRのいずれかである被験者の割合を奏効割合とする。

●有害事象（有害反応）の評価

全治療例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ「有害事象共通用語規準v5.0 日本語訳JCOG版（NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0（CTCAE v5.0）の日本語訳)」による全コース中の最悪のGrade の頻度を求める。

① 頭痛
② 悪心
③ 食欲不振
④ 痙攣
⑤ 感染症
⑥ 放射線皮膚炎
⑦ 中枢神経系壊死

上記以外の有害事象（毒性）については、血液毒性（血液/骨髄区分）以外のGrade 3 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

●QOL、認知機能の評価可能対象

QOLアンケートの調査票、MMSEを回答した例が評価対象となる。

8.3．安全性評価項目

安全性評価項目として、臨床研究への参加によって研究対象者に生じたあらゆる医療上有害な事象（以下、有害事象*という。）を収集する。研究責任医師又研究分担医師は、有害事象の程度、因果関係、重篤度を10.2．疾病等の評価を準用して評価を

行い、原資料（診療録、症例報告書等）に疾病等名、発現日、処置・治療の内容、転帰（回復した場合は回復時期、症状が固定した場合はその時期）を記載する。

＊有害事象：　因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じたすべての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいう。研究期間中に既存の疾患（原病は含まない）が増悪した場合も含む。

9．統計解析

9.1. 解析対象集団

解析対象集団は、以下のように定義する。主たる解析対象集団は FAS とする。

9.1.1. 最大解析対象集団（full analysis set：FAS）

本研究に登録され、１回以上試験薬を投与され、有効性のデータがあるすべての研究対象者を FAS とする。ただし、ベースラインのデータが取得できない研究対象者および、重大な研究計画書違反（同意未取得、研究期間外の登録等）の研究対象者については除外する。

9.1.2. 研究計画書に適合した対象集団（per protocol set：PPS）

FAS のうち、投与量、投与スケジュールなどにおいて研究計画書の規定から重大な逸脱がない集団を PPS とする.

9.1.3. 安全性解析対象集団（safety analysis set：SAS）

本研究に登録され、少なくとも１度は試験薬を投与された集団を SAS とする。

9.2. 目標症例数の設定根拠

研究全体の本登録目標症例数：5 例

【設定根拠】

Gehan の方法に基づいた例数を設計した。

高齢者初発膠芽腫、メチル化群に対して、本試験のみなし標準治療である 40Gy+TMZ を用いた既報として、前述の CE.6 がある（2.1 参照）。この試験では、mOS 13.5 か月であるが、対象症例が 65 歳以上、PS0-2 であり、かつその中でも約 75%の症例が PS 0～1（KPS 80 以上）である。本試験は 71 歳以上、KPS 50 以上（PS0-3）を対象としていること、実臨床においては治療開始時すでに半数以上が KPS70 以下であること(4)より、みなし標準治療における対照群の mOS を 12 か月と設定して妥当と考えた。

本試験治療により 12 ヵ月生存率が 50%より高いという可能性が示唆されれば、次の大規模臨床試験を検討する根拠が与えられると考える。主たる解析において、帰無仮説を 12 カ月生存率が 50%以上であること、対立仮説を 12 カ月生存率が 50%未満であることとすると、片側有意水準を 5%としたとき、帰無仮説を棄却できる最小の被験者数は 5 例と計算される。1 例も 12 カ月以上生存しなければ帰無仮説が棄却される。すなわち 5 例中 1 例も 12 カ月以上生存しなければ、試験治療を無効と判断する。仮登録した約 3 割が該当症例となると予想されることから、仮登録数は 17 例程度と考えられる。

9.3. 統計解析方法

9.3.1. 主要評価項目の解析

9.3.1.1. 主要な解析

5 例中 1 例以上が 12 ヵ月以上生存した場合に試験治療を無効とは判断しない。
また生存期間に関し Kaplan-Meier 法を用いて、全生存期間中央値、1 年生存率を算出する。

9.3.1.2. 副次的な解析

本研究では主要評価項目に対する副次的な解析として，以下の因子でサブグループ解析を行う.

・手術摘出率（摘出／生検）

9.3.2. 副次評価項目の解析

副次評価項目は、無増悪生存期間、KPS、奏効割合、有害事象の種類・程度・発生割合、認知機能、QOL である。特に QOL については、治療期間が短期で終了する点が本試験治療の重要な長所である。QOL 表の各項目のポイントの変化を記述集計表にまとめ、既報のポイントの平均（CE.6 EORTC QLQ30）と比較する。

9.3.3. 安全性解析

CTCAE v5.0 に従い有害事象の種類、重症度の集計を行う。

9.4. 中間解析

本研究では中間解析は実施しない。

9.5. 欠落、不採用及び異常データの取扱いの手順

欠測値の解析上の取り扱いについて，補完を行う場合には試験統計家に相談し，統計解析計画書に記載する。
未記入値や誤記が疑われる異常データ等の詳細な取扱いは別途「症例取扱い規準」に規定する。

9.6. 統計解析計画の変更手順

本研究において、当初の統計解析計画からの変更のある場合は、当該研究計画書又は解析計画書を改訂し、本研究の総括報告書において説明する。

10. 疾病等の取り扱いについて

10.1. 疾病等の定義

疾病等とは、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症であり、意図しない徴候、臨床検査値の臨床的に有意な変動、症状、合併症の悪化を含む。
本研究では治療開始日から後観察期間終了までの間に特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる事象を疾病等として取り扱い、重篤な疾病等及び全 grade の疾病等についてのデータを収集する。

10.2. 疾病等の評価

疾病等の程度は Common Terminology Criteria for Adverse Event v5.0 に準じ、以下のように評価する。なお、実際治療したかどうかではなく必要性で判定する。

Grade1：軽度（疾病等に対して、治療介入の必要がない）

Grade2：中等度（疾病等に対して、外来薬物治療などの治療介入が必要）
Grade3：重度（疾病等に対して、入院での治療が必要）
Grade4：生命を脅かす、または活動不能となる
Grade5：死亡

プロトコル治療との因果関係は以下の 5 つに分類する

① あり：明確に疾病等が、プロトコル治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性がほとんどないと判断される。
② おそらくある：疾病等が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた/重症化した可能性はありそうになく、プロトコル治療によると考える方が合理的（plausible） と判断される。
③ ありうる： 疾病等が、プロトコル治療により生じた/重症化したのか、原病の増悪や他の要因（併 存症、他の薬剤・治療、偶発症）によるのかいずれとも決めがたい。
④ ありそうにない：疾病等が、プロトコル治療により生じた/重症化した可能性はありそうになく、原病の増 悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）によると考える方が合理的（plausible）と 判断される。
⑤ なし：疾病等が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた/重 症化したことが明らかで、プロトコル治療による可能性がほとんどないと判断される。

上記分類のうち、①～③のいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、④及び⑤のいずれかと判断された場合は 「因果関係なし」とする。

以下のいずれかに該当するものを「重篤な疾病等」とする

（1）プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡。

プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象とする。(「30 日」とは、最終プロトコル治療日を 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）重篤もしくは未知の有害事象。

プロトコル治療との関連ありと判断される Grade 4 の有害事象を急送報告の対象とする。重篤であっても今回の治療法との関連なしと考えられた死亡以外の有害事象は、それが予期されるか否かを問わず、急送報告の対象とはならない。

10.3．予測できる疾病等

TMZ 単独療法施行時に予期される有害反応は以下のとおり

	10%以上	10%未満	頻度不明	左記以外に海外臨床試験で認められた副作用
全身症状	倦怠感		発熱	
			悪寒	
精神神経系	頭痛	めまい		不眠
		意識障害		錯乱
		感情不安定		健忘
		焦燥		失神
		傾眠		うつ病
血液	貧血(ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球減少)	単球減少		
	白血球減少	白血球増多		
	好中球減少	好中球増多		
	リンパ球減少	好酸球増多		
	血小板減少	単球増多		
肝臓	AST(GOT)上昇	γGTP上昇		
	ALT(GPT)上昇	LDH上昇		
	ALP上昇	ビリルビン上昇		
腎臓		BUN上昇		頻尿
		クレアチニン上昇		
		尿潜血		
		蛋白尿		
		尿検査異常		
循環器		胸部不快感		
		動悸		
		心嚢液貯留		
消化器	悪心	腹痛	消化不良	
	嘔吐	胃不快感		
	食欲不振	口内・口唇炎		
	便秘	胃腸炎		
	下痢	歯肉炎		
皮膚		点状出血	脱毛	紫斑
		帯状疱疹	多形紅斑	
		白癬		
		そう痒		
		蜂巣炎		
		発疹		
神経・筋		しびれ	無力症	協調運動失調
		痙攣		感覚異常
		振戦		麻痺
		片麻痺		
呼吸器		上気道炎		呼吸困難
		胸水		気管支炎
		しゃっくり		肺炎
眼		霧視		
		眼瞼炎		
その他	疲労	浮腫	味覚異常	感染症
		熱感	体重減少	カンジダ症
		CRP上昇	疼痛	鼻出血
		血糖値上昇		
		ヘモグロビンA1c上昇		
		血清総蛋白減少		
		アルブミン減少		
		血中ナトリウム減少		
		水頭症		

（以下に添付文書の「重大な副作用」および「その他の副作用」を抜粋して記載する）

重大な副作用：

1．骨髄機能抑制(頻度不明)

汎血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2．*ニューモシスチス肺炎、感染症(頻度不明)

ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症等の日和見感染や敗血症等、重篤な感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。特に長期間の使用はステロイド剤との併用の有無

にかかわらず感染症の発現リスクを高めることがあるので十分注意すること。なお、敗血症の合併症として、播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性腎障害、呼吸不全等が報告されている。

3．間質性肺炎(頻度不明)

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。

4．脳出血(頻度不明)

テモゾロミド製剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

5．アナフィラキシー(頻度不明)

アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

6．肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7．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)

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10.4．疾病等が発現した場合の措置

10.4.1．研究対象者への措置

研究責任医師又は研究分担医師は、疾病等が発生した場合、研究対象者の安全確保のため必要に応じ研究対象者に対し、治療及び試験薬投与の中止等、適切な措置を講じる。治療等が必要となった場合は、その旨を研究対象者に伝える。

研究責任医師又研究分担医師は、試験薬終了時の最終観察時点で有害事象が継続している場合は、それ以降もベースライン値の状態（Grade）に回復するまで、又は臨床的に安定するまで追跡調査を実施する。

10.4.2．評価及び記録

研究責任医師又研究分担医師は、発現した疾病等について、原資料（診療録等）に疾病等名、発現日、重症度、重篤・非重篤の別、処置・治療の内容、転帰（回復した場合は回復時期、症状が固定した場合はその時期）を記載する。

10.4.3．重篤な疾病等の報告

重篤な疾病等の発生を知った場合、研究責任医師は、速やかに実施医療機関の管理者に報告した上で、実施計画に記載された臨床研究審査委員会に報告する。同時に、厚生労働大臣（医薬品医療機器総合機構：PMDA）へ報告し、試験薬の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者に情報提供を行う。研究責任医師は、別途定め

る「疾病等が発生した場合の対応に関する手順書」に従い、重篤な疾病等の報告を行い、報告期限を遵守する。

10.4.4. 疾病等の報告

重篤な疾病等以外の疾病等の発生を知った場合、研究責任医師は、１年ごとの定期報告を行うときに実施医療機関の管理者に報告した上で、実施計画に記載された臨床研究審査委員会に報告する。研究責任医師は、別途定める「疾病等が発生した場合の対応に関する手順書」に従い、疾病等の報告を行い、報告期限を遵守する。

10.4.5. 不具合報告

該当なし

10.5. 疾病等を除く有害事象について

10.5.1. 有害事象の定義

有害事象とは、因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じたすべての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいう。研究期間中に既存の疾患（原病は含まない）が増悪した場合も含む。ただし、疾病等に該当する場合は、10.1.から10.3.を従うものとする。

10.5.2. 有害事象の評価

有害事象の評価については、10.2.を準用する。

10.5.3. 研究対象者への措置

研究対象者への措置については、10.4.1 を準用する。

10.5.4. 評価及び記録

評価及び記録については、10.4.2 を準用する。

11. データマネージメント

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。

表 4. 症例登録票および症例報告書等の提出時期と提出方法

種類	提出時期	提出手段
症例登録票	症例登録時	手渡し
治療前報告書	登録日から 14 日以内	
TMZ 各サイクル後（1-12 サイクルまで）	評価後速やかに	
中止時		
追跡調査票	追跡調査依頼書に記載された期限内に	

データマネージメント責任者は、データベースを作成するにあたり、提出された症例報告書に漏れがなく正確であることを確認する。必要に応じ、クエリを作成し、修正等を

依頼する。また、モニタリング責任者にてモニタリング手順書に沿って行われるよう調整する。モニタリング、クエリ対応を終え、データが完全かつ正確であることが保証されたらデータ固定を行う。その後、統計解析責任者によりデータ解析が可能となる。

12．効果安全性評価委員会

本研究では効果安全評価委員会は設置しない。

13．研究計画書の遵守、変更及び不適合の管理（研究計画書からの逸脱等）について

13.1．研究計画書の遵守

研究責任医師又は研究分担医師は、研究代表医師の事前の合意及び実施計画に記載のある認定臨床研究審査委員会の審査に基づく文書による事前の承認を得ることなく、研究計画書に適合しないこと（すなわち研究計画書からの逸脱又は変更）を行ってはならない。

13.2．研究計画書の変更

13.2.1．研究計画書の変更手順

研究責任者は必要に応じて、研究計画書（プロトコル）を変更する。変更内容の重大性にかかわらず、変更したプロトコル及びその改訂履歴（改訂内容とその理由）を文書で作成し、所属する施設の長に報告する。変更内容が症例登録票又は症例報告書の様式に影響する場合、データセンターに依頼する。妥当性の判断は研究責任者に一任する。

(1)　　重大な変更（改正）の場合

研究倫理委員会へ審議を依頼し承認を得る。重大性の判断基準として、研究の科学性に関係することと被験者のリスクを増大させることを考慮する必要がある。例としては、選択基準、治療計画、評価項目、予期される有害事象等に関係する変更が挙げられる。

(2)　　重大でない変更（改訂）の場合

計画にかかわった主たる研究者の承認と倫理委員会への報告を必要とする。審査承認については、各施設の取り決めに従う。本研究に参加する被験者の危険を増大させる可能性がなく、かつ本研究の主要評価項目にも関連しないプロトコルの変更を指す。

13.3．不適合の管理（研究計画書からの逸脱等）

研究責任医師又は研究分担医師は、不適合であることを知った時は、速やかに実施医療機関の管理者に報告する。2）研究責任医師は、研究対象者の人権、安全性及び研究の進捗並び結果の信頼性に影響を及ぼす重大なもの（例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいう。）が判明した場合においては、重大な不適合として、速やかに実施計画に記載のある認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。3）重大な不適合には、臨床研究の対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない。

14．倫理的事項

14.1 遵守すべき諸規則

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則に則り、臨床研究法、同法施行規則及びその他関連通知に従って実施する．研究責任医師及び研究分担医師は、本研究計画書を遵守してプロトコル治療を実施する。

14.2．個人情報等の取扱い

本研究では患者を登録する際に、研究対象者識別コードを付与する。研究対象者識別コードは、イニシャルやカルテ ID 等のような特定の個人を識別できる情報とは無関係の数字記号等で構成され、症例登録票や症例報告書等の本研究に関する書類を作成する際には研究対象者識別コードを使用することで匿名化を行う。研究責任医師は、匿名化された情報から、必要に応じて研究対象者を識別することができるように研究対象者の氏名やカルテ ID 等の情報が記載された対応表を作成し、外部に漏洩することがないよう厳重に保管管理を行う。（管理責任者：研究責任医師）

14.3．研究参加に伴い研究対象者に予期される利益及び不利益等

14.3.1．予期される利益

対照群に対する TMZ 単独治療が、広く用いられている局所照射 40Gy/15 回＋TMZ と同等の成績であれば、予後の比較的短い高齢者膠芽腫患者においは、生存期間に対する治療期間を短くできるメリットが生じる。

14.3.2．予期される不利益

本研究で用いる試験薬はいずれも本研究の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、日常診療に比して、研究対象者が本研究に参加することで経済上の負担はない。本研究に参加する事で研究対象者に起こり得る疾病等は、「10.3．予測できる疾病等」に記載した。研究責任医師又は研究分担医師は、疾病等が発生した場合、「10.4．疾病等が発現した場合の措置」に従い適切に対処する。

本試験で用いる MGMT 判定、薬剤感受性試験は当教室内での検査であり、一般に validate されていないものである。本検査による治療選択による生じる不利益は、テモゾロミドの感受性が低い患者に、テモゾロミド単独治療を行われる可能性である。ガイドライン上、MGMT メチル化例に対するテモゾロミド単独治療は推奨されているため、MGMT を正しく判定することが第一に重要となる。薬剤感受性試験結果は、MGMT メチル化にテモゾロミド単独治療を行うという前提の上で、さらに感受性が高い患者を選択するための追加検査である。つまり、MGMT 判定が正しく行われるか、ということが本試験の不利益を左右する最も大きな因子となる。本試験では、検査結果における偽陽性を低く抑えるために、メチル化判定のグレーゾーンはメチル化と判定しないことでに、感度を下げ特異度を上げた判定基準とした（詳細は項目 4)。

14.4．研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む.）の取扱い

本研究で研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性はないが、実施する検査等により、研究対象者の健康に重大な影響を与える情報（偶発的所見を含む）を入手した場合は、研究責任医師または分担医師

が研究対象者に説明し、治療や処置を行う等の適切な措置を講じる。また、研究対象者個別における研究参加に伴う結果は診療の中で研究対象者本人に説明する。

14.5．原資料等の閲覧

本研究では、研究責任医師及び実施医療機関が、当該臨床研究に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

15．インフォームド・コンセントを受ける手続（仮登録・本登録）

研究責任医師および分担医師は、患者が研究に参加する前に、実施計画に記載のある認定臨床研究審査委員会で承認された同意・説明文書を用いて以下の事項を十分に説明する。患者が内容を十分理解したことを確認した後、参加の同意を文書により取得する。研究への参加の継続について臨床研究の対象者又は代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られたときは、速やかに説明文書を改訂する。

インフォームド・コンセントを受ける際に研究対象者等に対し説明すべき事項は、原則として以下のとおりとする．ただし、認定臨床研究審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した事項については、この限りでない．

１）　実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨

２）　実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）

３）　特定臨床研究の対象者として選定された理由

４）　特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益

５）　特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨

６）　同意の撤回に関する事項

７）　特定臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨

８）　特定臨床研究に関する情報公開の方法

９）　特定臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「特定臨床研究の対象者等」という。）の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法

10）　特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項

11）　試料等の保管及び廃棄の方法。検体保管を拒否する方法。

12）　特定臨床研究に対する第 21 条第 1 項各号に規定する関与に関する状況

13）　苦情及び問合せへの対応に関する体制

14）　特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項

15）　他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較

16） 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
17） 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項
その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
18）その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

15.1．研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等やその関係者からの相談には、研究責任医師または研究分担医師が対応する。対応の方法が不明の場合には、相談内容に合わせて研究事務局と協議の上、対応する。

15.2．代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合

本人に正常な理解能力がないと判断された場合は、正当な代諾者の同意を得る。同意の取得年月日および取得方法、研究対象者との関係は、カルテおよび調査票に記入する。代諾者の選定は以下の者とする：研究対象者の配偶者、兄弟姉妹、子・孫、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く）。

15.3．インフォームド・アセントを得る場合

該当なし

15.4．特定臨床研究対象者等に対する同意取得が不要な場合

本研究では該当しない.

16．試料・情報の保管及び廃棄の方法

検体の管理・保管は横浜市立大学脳神経外科教室で行われ、検体は研究終了 20 年後に破棄する。個人を特定できる情報は提出せず識別コードを用いて取り扱う。同意撤回等の理由により、検体等の廃棄が必要になった場合、手術検体等については個人識別情報や登録番号を削除した上で、その検体の種類に応じた適切な方法で廃棄する。

本研究に関する文書および記録（倫理委員会の記録、同意文書、症例報告書など）は、脳神経外科の医局内で、対応表及びその他の個人情報等を電子データで保管する場合は、院内 LAN やインターネットに接続されていない独立したコンピューター端末でパスワードをかけ保管し、紙で保管する場合は、ファイルに綴じて施錠できる書棚で厳重に管理し、本研究にかかわる研究者以外がアクセスできないよう保管を行う。また、少なくとも本研究の終了日から 5 年後又は本研究の結果の最終の公表について報告した日から 3 年後のいずれかの遅い日までの期間、研究計画書７．項の個人情報の保護に留意し厳重に管理する。

主たる研究機関である横浜市立大学附属病院　脳神経外科では、共同研究機関から集積したデータにパスワードをかけ管理を行う。少なくとも本研究の終了日から 5 年後又は本研究の結果の最終の公表について報告した日から 3 年後のいずれかの遅い日までの期間、厳重に保管する。

また、保存期間が終了後廃棄する際は、電子媒体で保存している情報については保存しているコンピューター端末等から復元不可能な形で消去し、紙媒体で保管している情報はシュレッダーにて廃棄する。

16.1．試料・情報の二次利用について

本研究に関わる研究者が本研究で得られた情報および研究データを異なる研究目的で使用する可能性または他の研究機関に提供する可能性があるが、その場合は、新たに研究計画書を作成し、当該研究に意見を聴くべき倫理審査委員会で承認を得た後に実施する。インフォームド・コンセントは、研究の内容にあわせて適切な方法で行う。

16.2．試料・情報のバイオバンクとしての利用

将来、現在では未知の遺伝子解析が有用となった場合は、取得された試料・情報について、将来の研究への利用もしくは他の研究機関に提供する可能性がある。

17．研究の資金源等、研究に係る利益相反管理

17.1．資金源及び財政上の関係

本研究は、横浜市立大学医学部脳神経外科学教室の基礎研究費を財源として実施する。医学的な視点から行われ、特定の企業・団体の利益や便宜をはかるものではない。また、特定の企業・団体から資金援助は受けていない。

17.2．利益相反管理

17.2.1．研究責任医師の利益相反管理

本研究の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反はない。本研究は、横浜市立大学脳神経外科が計画し実施する臨床研究であり、製薬会社をはじめ、他の団体からの資金的援助に基づいて行われるものではない。

17.2.2.研究分担医師等の利益相反管理

本研究において、利益相反申告者となる研究分担医師及び統計解析責任者は、実施医療機関の管理者に事実関係の確認を行い、利益相反確認報告書を入手する。研究責任医師は、当該利益相反確認報告書を受け取りその内容を踏まえ、利益相反管理計画を作成し、実施計画に記載のある認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、適切な管理を行う。

18． 研究対象者の費用負担・謝礼について

本研究の実施にかかる費用のうち、個々の患者に要する医療費（診察費、入院費用、薬剤費、検査代など）については、本研究で行う治療がすべて保険診療範囲であることから自己負担分を研究対象者が支払う。本研究へ参加することで研究対象者に別途金銭的負担が増えることはない。本研究では、研究対象者に対して金銭的およびそれ以外による参加謝礼並びに負担軽減費等の支払い等はしない。

19．健康被害に対する補償

本研究の参加に起因して研究対象者に健康被害が生じた場合、研究責任医師及び研究分担医師は、適切な治療及びその他必要な措置を行う。この場合の治療等は保険診療として行い、自己負担分の医療費を研究対象者が支払う。また、医療費・医療手当などの支給はない。

20．定期報告

20.1．認定臨床研究審査委員会への定期報告

研究責任医師は、特定臨床研究の実施状況について、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して１年ごとに（当該期間満了後２月以内)、実施医療機関の管理者に報告した上で、当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会に定期報告を行う。実施状況の報告事項は以下のものとする。

(1) 参加した臨床研究対象者の数
(2) 疾病等の発生状況及びその後の経過
(3)　不適合の発生状況及びその後の対応
(4) 安全性及び科学的妥当性についての評価
(5)　利益相反管理基準に定める医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

20.2．厚生労働大臣への定期報告

研究責任医師は、特定臨床研究の実施状況について、実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して１ヶ月以内に、以下の事項について厚生労働大臣に報告する。

(1) 実施計画に記載されている委員会の名称
(2) 委員会による当該特定臨床研究の継続の適否
(3) 特定臨床研究に参加した特定臨床研究対象者の数

21．研究の情報公開及び結果公表

21.1．研究の登録

本研究の実施に先立ち、厚生労働省が整備するデータベース（jRCT = Japan Registry of Clinical Trials）に記録（登録）する．研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。研究を終了したときは、研究の結果を登録する。

21.2．研究結果の公表

研究責任医師は、主要評価項目報告書又は総括報告書及びその概要を作成する。その作成期限は、主たる評価項目又は全て評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから１年以内とする。

研究責任医師は、主要評価項目報告書又は総括報告書及びその概要を作成したとき、実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会が意見を聴き、遅滞なく、実施医療機関の管理者に提出するとともに、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を jRCT に記録（登録）する。遅滞なくとは、当該委員会が意見を述べた日から起算して１月以内とする。

21.3．学会等の公表

本研究から得られた成果について、速やかに学会発表あるいは論文投稿による公表を行う。公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で公表する。

22．品質管理及び品質保証

22.1．モニタリング

研究責任医師は、モニタリングを実施する場合、次に掲げる事項について実施する。

(1)　研究対象者の人権の保護、安全の確保が図られていること。

(2)　臨床研究が最新の実施計画、研究計画書及び省令を遵守して実施されていること。

(3)　臨床研究の実施について研究対象者から文書により同意を得ていること。

(4)　記録等が正確であることについて原資料等に照らして検証すること。

研究責任医師は、別途定める「モニタリング手順書」に従い、モニタリングを計画、業務の適切に実施・管理を行う。

本研究では、データセンターに収集される症例報告書の記入データに基づいて行われる on site モニタリングとする．データマネージメント担当者が on site モニタリングを行う。モニタリングは別途定める手順書に従い実施する。

22.2．監査

本研究では、監査を実施しない。

23．研究成果の帰属（知的財産権）

本研究の結果として、特許検討の知的財産権が生じた場合、その権利は公立大学法人横浜市立大学に帰属する。

24．研究の実施体制

24.1．研究責任医師

立石　健祐

所属・職名：脳神経外科

医療機関の所在地：神奈川県横浜市金沢区福浦３－９

電話番号：045-787-2663

24.2．研究事務局

立石　健祐

所属・職名：脳神経外科

医療機関の所在地：神奈川県横浜市金沢区福浦３－９

電話番号：045-787-2663

24.3．参加施設および施設研究責任医師

医療機関	所属	職名	研究責任医師
横浜市立大学附属病院 〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9　　045-787-2800（代表）	脳神経外科	准教授	立石　健祐

24.4．データマネージメント責任者

大島　聡人

所属・職名：脳神経外科

医療機関の所在地：神奈川県横浜市金沢区福浦３－９

電話番号：045-787-2663

24.5．統計解析責任者

三宅　勇平

所属・職名：脳神経外科

医療機関の所在地：神奈川県横浜市金沢区福浦３－９

電話番号：045-787-2663

24.6．モニタリングに関する責任者

矢澤　理

所属・職名：脳神経外科

医療機関の所在地：神奈川県横浜市金沢区福浦３－９

電話番号：045-787-2663

24.7．監査に関する責任者

該当なし

24.8．研究・開発計画支援担当者

該当なし

24.9．調整管理実務担当者

該当なし

24.10．研究責任医師又は研究代表医師以外に研究を総括する者

該当なし

24.11．その他臨床研究に関連する臨床検査施設並びに医学的及び技術的部門・機関

該当なし

24.12．開発業務受託機関

該当なし

25．文献

1. Louis DN*, et al.* (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131(6):803-820.
2. Louis DN*, et al.* (2020) cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol* 30(4):844-856.
3. Brat DJ*, et al.* (2018) cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol* 136(5):805-810.
4. Narita Y, Shibui S, & Committee of Brain Tumor Registry of Japan Supported by the Japan Neurosurgical S (2015) Trends and outcomes in the treatment of gliomas based on data during 2001-2004 from the Brain Tumor Registry of Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55(4):286-295.

5. Guedes de Castro D, *et al.* (2017) Survival Outcomes With Short-Course Radiation Therapy in Elderly Patients With Glioblastoma: Data From a Randomized Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98(4):931-938.
6. Cao JQ, *et al.* (2012) Hypofractionated radiotherapy with or without concurrent temozolomide in elderly patients with glioblastoma multiforme: a review of ten-year single institutional experience. *J Neurooncol* 107(2):395-405.
7. Andersen AP (1978) Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 17(6):475-484.
8. Stupp R, *et al.* (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352(10):987-996.
9. Malmström A, *et al.* (2012) Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 13(9):916-926.
10. Wick W, *et al.* (2012) Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 13(7):707-715.
11. Hegi ME, *et al.* (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352(10):997-1003.
12. Perry JR, *et al.* (2017) Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 376(11):1027-1037.
13. 日本脳腫瘍学会 (2019) *脳腫瘍診療ガイドライン* (金原出版株式会社).
14. Weller M, Le Rhun E, Preusser M, Tonn JC, & Roth P (2019) How we treat glioblastoma. *ESMO Open* 4(Suppl 2):e000520.
15. Lee J, *et al.* (2006) Tumor stem cells derived from glioblastomas cultured in bFGF and EGF more closely mirror the phenotype and genotype of primary tumors than do serum-cultured cell lines. *Cancer Cell* 9(5):391-403.
16. Ye LF, *et al.* (2020) Patient-derived glioblastoma cultures as a tool for small-molecule drug discovery. *Oncotarget* 11(4):443-451.
17. Ugurel S, *et al.* (2006) In vitro drug sensitivity predicts response and survival after individualized sensitivity-directed chemotherapy in metastatic melanoma: a multicenter phase II trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *Clin Cancer Res* 12(18):5454-5463.
18. D'Alessandris QG, *et al.* (2017) The clinical value of patient-derived glioblastoma tumorspheres in predicting treatment response. *Neuro Oncol* 19(8):1097-1108.
19. Tateishi K, *et al.* (2020) A Hyperactive RelA/p65-Hexokinase 2 Signaling Axis Drives Primary Central Nervous System Lymphoma. *Cancer Res* 80(23):5330-5343.
20. Hegi ME, *et al.* (2019) MGMT Promoter Methylation Cutoff with Safety Margin for Selecting Glioblastoma Patients into Trials Omitting Temozolomide: A Pooled Analysis of Four Clinical Trials. *Clin Cancer Res* 25(6):1809-1816.
21. Reifenberger G, *et al.* (2012) Predictive impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma of the elderly. *Int J Cancer* 131(6):1342-1350.

26. 付録

該当なし