

5. 登録 割付

5.1. 登録の手順

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

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL :03-3542-3373

FAX :03-3542-3374

平日 9～17 時 祝祭日、土曜・日曜は受け付けない

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局 渋井 壮一郎

国立がんセンター中央病院 脳神経外科医長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

Tel: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: sshibui@ncc.go.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 電話登録の場合、2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターに送付（郵送、FAX 等）する。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって登録とする。
- 5) 登録されると「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターまたは担当医に送付されるので保管すること。
- 6) 一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号、割付群）を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- 8) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割りつけられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②組織診断（Grade 3 vs 4）、③年齢（60 歳未満 vs. 60 歳以上）④術後 MRI での残存腫瘍（あり vs なし）で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 治療計画と治療変更規準

6.1. プロトコル治療

登録後、かつ術後 21 日以内にプロトコル治療を開始する。

摘出術もしくは生検が行われた翌日を術後 1 日と数える。ただし、生検と摘出術の両方が行われた場合には摘出術が行われた日を手術日とする。

術後 21 日以内に開始できなかった場合（開始日が術後 21 日を超えた場合）はプロトコル治療中止とする。

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

6.3.2.A 群「初期治療中の治療変更規準」および 6.3.4.B 群「初期治療中の治療変更規準」の投与可能規準は初期治療の 1 回目の投与には適用しない。

プロトコル治療は以下の通り。

A 群：ACNU 単独・放射線同時併用療法の初期治療 + ACNU 単独療法の維持療法
(ACNU 単独群)

B 群：ACNU + PCZ 併用・放射線同時併用療法の初期治療 + ACNU + PCZ 併用療法の維持療法
(ACNU + PCZ 併用群)

6.1.1. 使用薬剤

ACNU 塩酸ニムスチン 三共 (ニドラン注) 25mg, 50mg

PCZ 塩酸プロカルバジン 中外製薬 (ナツラン カプセル) 50mg

6.1.2. A 群：ACNU 単独群

ACNU 単独・放射線同時併用療法による 8 週間の初期治療を行う。

初期治療終了後、最終 ACNU 投与日より 56 日目に ACNU 単独療法の維持療法を開始する。なお、投与日の翌日を 1 日目と数える。

維持療法は ACNU 単独療法を 8 週 1 コースとして 12 コース行う。

初期治療 (ACNU 単独・放射線同時併用療法)

薬剤	投与量	投与方法	投与日				
			1	8	15	22	29
ACNU	80 mg/m ²	iv	↓ (day 1)				
RT	60Gy/30fr/6W		↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	
薬剤	投与量	投与方法	投与日				
			29	36	43	50	57
ACNU	80 mg/m ²	iv		↓ (day 36)			
RT	60Gy/30fr/6W		↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓			

維持療法 (ACNU 単独療法)

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ACNU	80 mg/m ²	iv	day 1

・初期治療にて ACNU 投与を、放射線照射の前後のいずれに行うかは規定しない。

- ・ ACNUは生理的食塩水または注射用蒸留水 20ml に溶解し、速やかに静脈内投与する。
- ・ 体表面積から計算された投与量は、ACNUは 1mg/body 単位で切り捨てて決定する。
- ・ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- ・ 治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5kg 以内の場合は投与量の補正は行わない。±5kg を超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。

6.1.3. B群 :ACNU・PCZ併用群

ACNU・PCZ併用・放射線同時併用療法による8週の初期治療を行う。

初期治療終了後、最終 ACNU 投与日より56日目にACNU・PCZ併用療法の維持療法を開始する。初期治療にて2回目のACNUの投与が行われなかった場合は、最終 PCZ 投与日より56日目に維持療法を開始する。なお、投与日の翌日を1日目と数える。

維持療法はACNU・PCZ併用療法を8週1コースとして12コース行う。

初期治療 (ACNU・PCZ併用・放射線同時併用療法)

薬剤	投与量	投与法	投与日
			1 8 15 22 29
PCZ	80 mg/m ²	po	————— (day 1-10)
ACNU	80 mg/m ²	iv	↓ (day 8)
RT	60Gy/30fr/6W		↓↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓↓
薬剤	投与量	投与法	投与日
			29 36 43 50 57
PCZ	80 mg/m ²	po	————— (day 36-45)
ACNU	80 mg/m ²	iv	↓ (day 43)
RT	60Gy/30fr/6W		↓↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓↓

維持療法 (ACNU・PCZ併用療法)

薬剤	投与量	投与法	投与日
PCZ	80mg/m ²	po	day 1-10
ACNU	80mg/m ²	iv	day 8

- ・ PCZは1カプセル 50mg であるため、下記の換算表を用いて投与量の計算値より実際の投与量を50mg 単位で決定する。

計算値	実投与量	日内分割*		
		朝食後	昼食後	夕食後
75mg 未満	50mg/day (50mg × 1 cap)	1 cap		
75mg 以上 125mg 未満	100mg/day (50mg × 2 cap)	1 cap		1 cap
125mg 以上 175mg 未満	150mg/day (50mg × 3 cap)	1 cap	1 cap	1 cap
175mg 以上	200mg/day (50mg × 4 cap)	2 cap		2 cap

*PCZの日内分割に関しては、眠前に1回の内服としても良い。

- ・ 初期治療にてACNUおよびPCZの投与を、放射線照射の前後のいずれに行うかについては規定しない。
- ・ ACNUは生理的食塩水または注射用蒸留水 20ml に溶解し速やかに静脈内投与を行う。

- ・体表面積から計算された投与量は、ACNUは1mg/body単位で切り捨てて決定する。
- ・体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- ・治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5kg以内の場合は投与量の補正は行わない。±5kgを超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。
- ・PCZ投与日前2日間から最終投与日の2日後まではアルコール摂取、バナナ・チーズ・味噌の大量摂取を避けるように指導する。

6.1.4. 放射線療法

1) 開始時期と休止期間等

放射線療法は化学療法と同日 (day1) より開始する。術後 14 日以内に開始することが望ましい。術後 21 日を超える放射線療法の開始は許容されない。 予定休止期間は設けない。祝祭日等により照射が不可能となった場合は翌治療日に順延し、線量の変更は行わない。

2) 線量と分割法

1回 2Gy、1日 1回、週 5 日、計 30 回、総線量 60Gy、総治療期間 42 日間、許容総治療期間 63 日間とする。

3) 放射線治療装置

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

4) 標的体積 (target volume)

CT 治療計画を必須とする。CT 画像を参考とした X 線シミュレータによる治療計画は許容されない。また、腫瘍周囲の詳細な解剖学的部位同定のために、5mm 以下のスライス厚での治療計画 CT 撮像がのぞましい。術前 MRI のデータをもとに CT 治療計画を計画するために、術前の CT は必須ではない。

肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume: GTV)

術前 MRI および必要に応じて CT に基づいて決定するが、手術による構造上の変化や残存腫瘍の状態を考慮し、適切に術後の MRI または CT を参照する。

Gross total resection: 術後 MRI にて腫瘍の残存無し)

$GTV_{primary} = GTV$ は規定できない

Partial resection および Biopsy only: 術後 MRI にて腫瘍の残存あり)

$GTV_{primary}$ = 残存する腫瘍、陰影される腫瘍と造影されない腫瘍を含む)

臨床標的体積 (clinical target volume: CTV)

手術による構造上の変化や残存腫瘍の状態を考慮し、適切に術後 MRI または CT を参照する。

① 放射線療法開始時の $CTV = CTV_1$

Gross total resection:

$CTV_1 =$ tumor resection cavity (腫瘍摘出後の摘出腔) + 術前 MRI の T2-WI または FLAIR image) 上の高信号領域 + マージン 1.5cm の範囲内の脳組織

Partial resection の場合:

$CTV_1 = GTV_{primary} +$ tumor resection cavity + 術前 MRI の T2-WI または FLAIR image) 上の高信号領域 + マージン 1.5cm の範囲内の脳組織

Biopsy only の場合:

$CTV_1 = GTV_{primary} +$ 術前 MRI の T2-WI または FLAIR image) 上の高信号領域 + マージン 1.5cm の範囲内の脳組織

周囲の浮腫は、CT の場合は腫瘍周囲の低吸収域、MRI の場合は T2WI での高信号域とする。ただし、周囲の浮腫がない症例ではマージン 2.5cm とする。

② ブースト照射時の $CTV = CTV_2$

Gross total resection:

$CTV_2 =$ tumor resection cavity + マージン 1.5cm の範囲内の脳組織

Partial resection の場合:

$CTV_2 = GTV_{primary} +$ tumor resection cavity + マージン 1.5cm の範囲内の脳組織

Biopsy only の場合:

$CTV_2 = GTV_{primary} +$ マージン 1.5cm の範囲内の脳組織

計画標的体積 (planning target volume: PTV)

上記 CTV に 0.5cm のマージンを加えたものとし (PTV₁, および PTV₂)、照射体積 (照射野) はこの PTV を含むものとする。

典型的な症例において照射野辺縁の線量低下を考慮に入れると、放射線療法開始時の照射野において術後 MRI の T2-WI (または FLAIR image) 上の高信号領域の辺縁から照射野辺縁までは 2cm 以上となる。

5)-b) 標的内の線量均一性を参照。

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

治療は PTV₁ に 50Gy 照射する。その後はブースト照射として PTV₂ に対して 10Gy を追加する。

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

5) 線量分布計算

a) 標的基準点

標的基準点は均等荷重対向 2 門照射においては中心軸上の体厚中心点、不均等荷重対向 2 門照射では標的体積の中心、対向 2 門以外の 2 門以上の照射法においては中心軸上の各ビームの交点とする。

b) 標的内の線量均一性

標的基準点を含む横断面 (アイソセンター面) では PTV への線量が処方線量の 95% 以上 107% 以下となるように照射野を設定する。PTV への線量のばらつきが標的基準点線量の $\pm 5\%$ を超える場合には、補償フィルターの使用が望ましいが本試験では必須としない。

多門照射 non-coplanar beam ・ウェッジフィルターの使用が推奨される。

固定 1 門照射は許容されない。

c) 線量分布図、線量計算

標的基準点を含む横断面 (アイソセンター面) の線量分布図を作成する。治療計画 CT に基づく 3 次元線量分布計算を出力する。また、モニターユニット値の算出にあたっては不均一補正を行わない。

6) 位置決め

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

なお EPID (electronic portal imaging device) による位置照合でこれを代用することを可とする。

JCOG 放射線治療委員会による検討 (4.3 章参照) のため放射線治療照射録や線量分布図、リニアックグラムなど品質管理・品質保証活動に必要な資料は放射線療法終了後 7 日以内に、放射線治療品質保証センター (RTQAC) 大阪支部宛に送付する。

7) リスク臓器 - 最大線量 (処方線量でなく線量分布計算による線量)

以下に示す部位に対して、「:」より右に示す線量を超える照射を行わない。

視交叉 :50Gy

網膜 :45Gy

脳幹 :50Gy

頸髄 :50Gy

脳 (大脳・小脳・脳幹を含む) 1/3 :60Gy (60Gy は PTV₂ に相当する)^{*1}

*1 :可能な限り DVH (Digital Volume Histogram) を用いて算定するが、不可能な場合はリニアックグラムを用いても良い。

水晶体は遮蔽する。

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

- ① 初期治療とそれに引き続く12 コースの維持化学療法が完了。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- ① 治療開始後に原病の増悪が認められた場合
原病の増悪とは、効果判定によるPDと明らかな原病の臨床的増悪の両方を含む。
- ② 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - 1) Grade 4 の非血液毒性が認められた場合
非血液毒性「NCI-CTC 血液/骨髄」区分以外の有害事象)
 - 2) 有害事象により次コース開始が4週間遅延した場合
 - 3) 治療変更規準(6.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - 4) 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合
- ③ 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
- ④ 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・本人や家人の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- ⑤ プロトコール治療中の死亡
 - ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- ⑥ その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコール治療中止/終了日は、プロトコール治療完了の場合は最終コースの終了日(day56)、プロトコール治療中の死亡の場合は死亡日、それ以外の中止の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止 治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

延期 投与を規定より遅らせる。

休止 条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬

スキップ 治療薬の1剤以上を投与せず次の投与予定に進む。

6.3.1. 化学療法の用量レベル

化学療法の用量レベルを以下に示す。PCZ の実際の投与量は、下記より求めた計算量から 6.1.3. で示した換算表を用いて決定する。

薬剤	用量レベル	用量
ACNU	レベル0 (全量)	80 mg/m ²
	レベル-1	60 mg/m ²
	レベル-2	40 mg/m ²
PCZ	レベル0 (全量)	80 mg/m ²
	レベル-1	60 mg/m ²
	レベル-2	40 mg/m ²

6.3.2. A群 初期治療中の治療変更規準

ACNUの減量規準

初期治療中に下表の「ACNUの減量規準」のいずれかに該当した場合は、2回目のACNUの投与を1レベル低い用量で投与する。維持療法開始時にはレベル0まで再増量して維持療法を開始する。

ACNUの投与可能規準

2回目のACNUの投与日 (day 36) もしくはその3日前までの最新の検査値・診察所見にて、下表の「ACNUの投与可能規準」のすべてを満たす事を確認し2回目のACNUの投与を行う。ACNUの投与可能規準を満たさない場合はACNUの2回目の投与を延期する。延期後、28日以内にACNUの投与可能規準をすべて満たした場合には2回目のACNUの投与を行う。28日以内にACNUの2回目の投与が行えなかった場合はプロトコール治療を中止する。

プロトコール治療休止規準、プロトコール治療再開規準

初期治療中に下表の「プロトコール治療休止規準」のいずれかに該当する場合は、プロトコール治療を休止する。休止後14日以内に下表の「プロトコール治療再開規準」をすべて満たした場合はプロトコール治療を再開する。休止後14日以内にプロトコール治療を再開できない場合はプロトコール治療を中止する。

	ACNUの減量規準	ACNUの投与可能規準 (すべて満たす)	プロトコール治療 休止規準	プロトコール治療 再開規準 (すべて満たす)
白血球数	<1,500 / mm ³	≥2,500 / mm ³	< 1,000 / mm ³ (≥Grade4)	≥2,000 / mm ³ (≤Grade2)
血小板数	<50,000 / mm ³ (≥Grade3)	≥75,000 / mm ³ (≤Grade1)	血小板数 < 25,000 / mm ³	≥50,000 / mm ³ (≤Grade2)
放射線性皮膚炎			≥Grade 3	≤Grade 2
発熱 (腋窩)		<38.0°C		
好中球減少を伴わない感染		Grade0		

6.3.3. A群 維持療法中の治療変更規準

初期治療中に減量されていても、維持療法開始時にはレベル0に再増量して維持療法を開始する。

ACNUの投与日(day 1)もしくはその7日前までの最新の検査値・診察所見にて、下記の「コース開始規準」をすべて満たすことを確認しACNUの投与を行う。「コース開始規準」を満たさない場合は、コース開始を延期する。28日以内に「コース開始規準」をすべて満たすことを確認し、ACNUの投与を行う。28日以内にACNUの投与を行えなかった場合はプロトコル治療を中止する。

維持療法中に「ACNUの減量規準」のいずれかに該当する場合は、次回のACNUの投与を1レベル低い用量で投与する。維持療法中に減量された場合は再増量を行わない。

レベル-2にても再び「ACNUの減量規準」に該当する毒性が認められた場合は、プロトコル治療中止とする。

コース開始規準

- ① 白血球数 $\geq 2,000 / \text{mm}^3$ (Grade1)
- ② 血小板数 $\geq 50,000 / \text{mm}^3$ (Grade3)
- ③ 発熱(腋窩) $< 38.0^\circ\text{C}$
- ④ 好中球減少を伴わない感染 Grade0

ACNUの減量規準

- ① 白血球数 $< 1,500 / \text{mm}^3$
- ② 血小板数 $< 50,000 / \text{mm}^3$ (\geq Grade3)

6.3.4. B群 初期治療中の治療変更規準

以下、1回目の投与とは day 1-10 の ACNU +PCZ の投与、2回目の投与とは day36-45 の ACNU +PCZ の投与を指す。

ACNU +PCZの減量/スキップ規準

初期治療中に下表の「ACNU +PCZ の減量/スキップ規準」のいずれかに該当する場合以下に従う。

- 投与中の場合、その回の残りの投与をすべてスキップする。1回目の投与でスキップした場合は2回目の投与をACNU +PCZ共に1レベル低い用量で投与する。
- 1回目の投与終了後～2回目の投与開始前の場合、2回目の投与をACNU +PCZ共に1レベル低い用量で投与する。

減量後、初期治療中の再増量は行わないが、維持療法開始時にはACNU +PCZ共にレベル0まで再増量して維持療法を開始する。

ACNU +PCZの投与可能規準

2回目の投与開始日 (day 36、PCZの投与が中止された場合は day43 の ACNU 投与日) もしくはその3日前までの最新の検査値 (診察所見にて、下表の「ACNU +PCZ の投与可能規準」のすべてを満たす事を確認し2回目の投与を開始する。「ACNU +PCZ の投与可能規準」を満たさない場合は2回目の投与を延期する。投与中に「ACNU +PCZ の投与可能規準」を満たさなくなったとしてもACNU +PCZ投与は変更しない。

延期後28日以内に「ACNU +PCZの投与可能規準」をすべて満たした場合には2回目の投与を開始する。28日以内に2回目の投与が開始出来なかった場合はプロトコール治療を中止する。

プロトコール治療休止規準、プロトコール治療再開規準

初期治療中に下記の「プロトコール治療休止規準」のいずれかに該当する場合は、プロトコール治療を休止する。投与中の場合は、その回の残りの投与をすべてスキップする。

休止後14日以内に「プロトコール治療再開規準」をすべて満たした場合はプロトコール治療を再開する。休止後14日以内にプロトコール治療を再開できない場合はプロトコール治療を中止する。

	ACNU +PCZの 減量/スキップ規 準	ACNU +PCZの 投与可能規準 (すべて満たす)	プロトコール治療 休止規準	プロトコール治療 再開規準 (すべて満たす)
白血球数	<1,500 / mm ³	≥2,500 / mm ³	<1,000 / mm ³ (≥Grade4)	≥2,000 / mm ³ (≤Grade2)
血小板数	<50,000 / mm ³ (≥Grade3)	≥75,000 / mm ³ (≤Grade1)	血小板数 < 25,000 / mm ³	≥50,000 / mm ³ (≤Grade2)
放射線性皮膚炎			≥Grade 3	≤Grade 2
発熱 (腋窩)		<38.0°C		
好中球減少を伴わ ない感染		Grade0		

PCZ中止規準

PCZ投与中に「PCZとの因果関係が否定できないGrade3以上の多形紅斑」がみられた場合、維持療法も含めてそれ以降のすべてのPCZの投与を中止する。

1回目の投与中にPCZの投与が中止された場合、2回目の投与は day43 の ACNUのみとし、維持療法のすべてのコースでACNU投与日をday1に変更する。

6.3.5. B群 維持療法中の治療変更規準

初期治療中に減量されていても、維持療法開始時にはACNU・PCZ共にレベル0に再増量して維持療法を開始する。

コース開始/再開規準

PCZの投与日 (day 1) もしくはその7日前までの最新の検査値・診察所見にて、下記の「コース開始規準」をすべて満たすことを確認しPCZの投与を開始する。「コース開始規準」を満たさない場合は、コース開始を延期する。28日以内に「コース開始規準」をすべて満たすことを確認し、PCZの投与を開始する。28日以内にコース開始できなかった場合はプロトコル治療を中止する。

ACNU・PCZの減量/休止規準

下記の「ACNU・PCZの減量/休止規準」のいずれかに該当する場合、以下に従う。

- 投与中の場合はACNU・PCZの投与を休止する。休止後28日以内に「コース開始/再開規準」のすべてを満たすことを確認しACNU・PCZの投与を共に1レベル低い用量で再開する。休止後4週以内に投与を再開できない場合は、プロトコル治療を中止する。
- 投与中ではない場合は、次回以降のACNU・PCZの投与を共に1レベル低い用量で投与する。減量後の再増量は行わない。

レベル-2にても再びACNU・PCZの減量/休止規準に該当する毒性が認められた場合は、プロトコル治療中止とする。

コース開始/再開規準

- ① 白血球数 $\geq 2,000 / \text{mm}^3$ (Grade1)
- ② 血小板数 $\geq 50,000 / \text{mm}^3$ (Grade3)
- ③ 発熱 (腋窩) $< 38.0^\circ\text{C}$
- ④ 好中球減少を伴わない感染 Grade0

ACNU・PCZの減量/休止規準

- ① 白血球数 $< 1,500 / \text{mm}^3$
- ② 血小板数 $< 50,000 / \text{mm}^3$ (\geq Grade3)

PCZ中止規準

PCZ投与中に「PCZとの因果関係が否定できないGrade3以上の多形紅斑」がみられた場合、維持療法も含めてそれ以降のすべてのPCZの投与を中止する。維持療法中にPCZの投与が中止された場合、それ以降のすべてのコースでACNU投与日をday1に変更する。

6.3.6. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「6.5.研究代表者/研究事務局」に問い合わせる。

研究代表者/研究事務局連絡先 渋井 壮一郎

国立がんセンター中央病院 脳神経外科医長

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

Tel: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: sshibui@ncc.go.jp

6.4. 併用療法 支持療法

6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法 支持療法

以下の併用 支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。

①G-CSF

G-CSF は下表に示す保険適応に従って投与する。予防的投与は行わない。

開始時期	好中球 1000 / mm ³ 未滿で発熱 (原則として 38 度以上)が見られた時点 好中球 500 / mm ³ が観察された時点 前コースで好中球 1000 / mm ³ 未滿で発熱 (原則として 38 度以上)が見られた場合や、 好中球 500 / mm ³ が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1000 / mm ³ 未滿 が観察された時点
使用量 使用法	50 μg/m ² 、一日一回皮下注、または 100 μg/m ² 、 一日一回静脈内投与
中止時期	好中球が最低値を示す時期を経過後 5000 / mm ³ 以上に達した場合は投与を中止する。 好中球が 2000 / mm ³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反 応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

②好中球減少時の発熱に対する対処

- 1) 好中球減少時 (好中球数 ≤ 1,000/mm³)に 38℃以上の発熱がある場合 (発熱性好中球減少)には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
- 2) 比較的高度の好中球減少時 (好中球数 ≤ 500/mm³、もしくは好中球数 ≤ 1,000/mm³で更に好中球数 ≤ 500/mm³になると予想される場合)に伴う発熱性好中球減少の場合には、広域スペクトラムの抗生物質 (第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど)の静脈内投与を原則とする。
- 3) 好中球数 (特に好中球数 ≤ 100/mm³かどうか)・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択 (薬剤、多剤併用か単剤か)を行う。多剤併用は原則としてβラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。
- 4) Vancomycin の使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内での MRSA の発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
- 5) 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果 (症状の推移・感染巣の検索などの結果より3~5日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後3日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定出来た場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
- 6) G-CSF などのサイトカイン製剤は保険適応内で使用可能であるが、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。とくに G-CSF は、早期 高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに留意する。

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

6.4.2. 許容される併用療法 支持療法

以下の併用 支持療法は必要に応じて行ってもよい。

- ① 予防的な抗痙攣薬の投与
- ② 脳圧降下を目的とした、頭蓋内圧降下剤 (グリセオール、マンニトール、イソバイドなど) およびステロイドの使用。

6.4.3. 許容されない併用療法 支持療法

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- ① プロトコル治療レジメンに含まれる以外の抗がん剤、放射線照射
- ② 開頭を伴う手術

6.5. 後治療

- ・ プロトコル治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。
- ・ プロトコル治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発後の治療は規定しない。
- ・ ただし、割り付けられた以外の群の治療レジメンに含まれる薬剤を用いた治療 (cross over) は行わない。
- ・ また、プロトコル中止規準に該当して「プロトコル治療中止」と判断した後に、何らかの理由で「後治療」として「同じ治療レジメン」を行うことは許容されない。担当医判断や患者の希望により同じ治療レジメンを継続する場合は「プロトコル治療中止→後治療」ではなく、中止規準を逸脱し、「プロトコル治療を継続した」とみなす。ただし、初期治療中にプロトコル治療中止となった場合の後治療として、放射線照射を単独で行った場合は「同じ治療レジメン」とは見なさない。

7. 薬剤情報と予期される有害反応

ここでは薬剤情報の主なものを記述している。巻末の薬剤添付文書も必ず参照のこと。

なお、すべての薬剤に共通の禁忌事項である「本剤に対する過敏症を有する患者」は割愛してある。

7.1. 薬剤情報

7.1.1. 塩酸ニムスチン (ACNU)

商品名：ニドラン (E共)、剤形・用量 注 25mg/注 50mg

特徴 作用機序：

水溶性のニトロソ尿素誘導体であり、細胞内の DNA アルキル化による DNA の低分子化、DNA 合成阻害が主な作用機序と考えられている。

適応

脳腫瘍、消化器癌（胃癌、肝臓癌、結腸・直腸癌）、肺癌、悪性リンパ腫、慢性白血病

主な薬物動態

- ・ 主要代謝部位は肝。胆汁排泄。一部尿中排泄。
- ・ 血小板に吸着するため血小板数が AUC に影響。

主な薬物有害反応

286 施設、総症例 1,970 例中副作用が報告されたのは 1,208 例 (61.32%)であった。その主なものは、白血球減少 (61.52%)、血小板減少 (60.00%)等の造血器障害、嘔吐 (3.40%)、食欲不振 (2.49%)、悪心 (1.93%)、嘔気 (1.92%)等の消化器症状であった。

その他の有害反応：

過敏症：発疹 (%未満)
 肝臓：AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇 (～10%未満)
 腎臓：蛋白尿、BUN 上昇 (%未満)
 消化器：嘔吐、食欲不振 (0%以上)、悪心、嘔気 (～10%未満)、下痢、口内炎 (%未満)
 皮膚：脱毛 (～10%未満)
 その他：発熱、全身倦怠感、頭痛 (～10%未満)、めまい、低蛋白血症、痙攣 (%未満)

重篤な薬物有害反応 (重大な副作用)

骨髄抑制、汎血球減少：骨髄抑制 (1.12%)、汎血球減少 (0.56%)
 間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎 (頻度不明)、肺線維症 (頻度不明)

禁忌

骨髄機能抑制のある患者 [副作用として白血球減少等の骨髄機能抑制の報告があり、これらの増悪を防止するため。]

主な相互作用

併用禁忌：なし

併用注意：他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射

骨髄機能抑制等の作用が増強することがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

抗悪性腫瘍剤及び放射線照射の一般的な副作用として骨髄抑制がみられる。

7.1.2. Procarbazine hydrochloride (PCZ) 塩酸プロカルバジン

商品名 :ナツラン (中外製薬)、剤形・用量 : 1 カプセル 50 mg

特徴 作用機序:

モノアミンオキシダーゼ阻害薬開発の目的で合成されたヒドラジン系化合物の一つであるが、作用機序は十分明らかではない。

細胞学的又は染色体に対する作用

腹水癌移植ラットにおいて、染色体異常及び巨細胞出現等の細胞学的効果が認められた。また、エールリッヒ腹水癌移植マウスにおいて、有糸分裂指数の低下、中間期延長、染色体切断率の上昇等、染色体に対する作用が認められた。

核酸及び蛋白合成に及ぼす作用

組織培養された癌細胞において、各種標識アミノ酸 (¹⁴C-glycine) の核酸及び蛋白への取り込み率を抑制した。担癌マウスにおいては、核酸及び蛋白合成の抑制がみられ、transfer-RNA のメチル化に及ぼす影響が示唆された。

適応

悪性リンパ腫 (ホジキン病、細網肉腫、リンパ肉腫)

主な薬物動態

尿中排泄率は 67.4~70.5% (平均 68%)、糞中排泄率は 3.9~9.3% (平均 7%)

主な薬物有害反応

主な副作用は食欲不振 254 件 (9.2%)、白血球減少 218 件 (3.6%)、嘔気 200 件 (0.9%)

その他の有害反応:

血液 : (10%以上又は頻度不明)白血球減少 (3.6%)、血小板減少 (~10%未満)貧血 (%未満)出血
 肝臓 : (%未満)肝障害
 腎臓 : (%未満)BUN 上昇
 消化器 : (10%以上又は頻度不明)食欲不振 (9.2%)、悪心、嘔吐 (~10%未満)下痢、口内炎 (%未満)便秘、腹痛、口渇
 皮膚 (10%以上又は頻度不明)脱毛 (~10%未満)発疹 (%未満)紅斑、色素沈着、そう痒、皮膚肥厚、
 精神神経系 : (10%以上又は頻度不明)神経過敏※ (~10%未満)感覚異常、倦怠感 (%未満)腱反射の低下、嗜眠、振戦、頭痛、眩暈、多幸症
 その他 : (10%以上又は頻度不明)筋肉痛※ (~10%未満)発熱、(%未満)心悸亢進、筋力低下

重篤な薬物有害反応 (重大な副作用)

痙攣発作 (頻度不明)、間質性肺炎 (0.1~5%未満)

その他の注意事項

他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病 (前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群、肺癌等の二次性悪性腫瘍 が発生したとの報告がある。

禁忌

・ アルコール (飲酒) を摂取中の患者

主な相互作用

併用禁忌 : アルコール (飲酒)

アルコールに対する耐性を低下させるおそれがあるので、治療中は禁酒させること。

機序・危険因子 : ジスルフィラム様作用によると考えられている。

併用注意：

フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、三環系抗うつ剤、交感神経興奮剤
本剤を大量投与した場合、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。
機序・危険因子 本剤は弱いMAO阻害作用を有するためと考えられている。

7.2. 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。

薬剤別の予期される薬物有害反応については「7.1.薬剤情報」参照。

7.2.1. 登録前の)腫瘍摘出術および生検にて予期される術後合併症

開頭手術による腫瘍摘出術に伴う合併症を以下に示す。

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

- 1) 術中の合併症
 - 出血 (約1%)
 - 脳梗塞 (1%以下)
- 2) 術後の合併症
 - 頭痛 (頻度不明)
 - 術後出血および頭蓋内血腫 (約2-4%)
 - 脳梗塞とそれに伴う神経症状、意識障害 (1%以下)
 - 創部感染、髄膜炎、髄液漏 (各数%以下)

上記の有害事象に関してはすべて「重篤な有害事象」となりうる。ただし、頻度は不明。

7.2.2. 放射線療法により予期される有害反応

- 1) 早期合併症 (早期有害反応)

放射線療法開始当初においては、放射線による影響よりも化学療法に伴う悪心・嘔吐が顕著に出現する可能性が高い。
- 2) 晩期合併症 (遅発性放射線反応)

放射線療法の遅発性反応として、軽度の記憶力障害、見当識障害等の症状が出現する可能性がある。さらに数%の患者において、放射線壊死をきたし、腫瘍の再発との鑑別が困難なこともある。また、さらに頻度は少ないが、放射線照射野内に二次発癌を来す場合がある。

上記の有害事象に関して、放射線壊死は「重篤な有害事象」となりうる。

7.2.3. A群:ACNU単独群において予期される有害反応

高倉らの試験¹³⁾においては、本試験のACNU単独群と同様の放射線化学療法レジメンが用いられた40名にて以下の毒性が認められている。

白血球数 < 4,000/mm ³ :	45% (8/40)
白血球数 < 2,000/mm ³ :	18% (7/40)
血小板数 < 100,000/mm ³ :	33% (13/40)
血小板数 < 50,000/mm ³ :	10% (4/40)
嘔気 :	13% (5/40)
肝機能異常 :	7.5% (3/40)

7.2.4. B群 ACNU+PCZ併用群において予期される有害反応

本試験のACNU+procarbazineの放射線化学療法で予期される有害事象は以下のとおりである。Brandesらは²³⁾ACNUの代わりにBCNUを用い、procarbazineの他にさらにvincristineを加えた放射線化学療法レジメンにて下表の有害事象を報告している。

N = 58	患者数 (%)			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
白血球減少	7 (2)	3 (5.2)	5 (8.6)	3 (5.2)
血小板減少	9 (5.5)	12 (20.6)	10 (7.2)	7 (2)
貧血	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (5.2)	0
嘔気・嘔吐	3 (5.2)	2 (3.4)	1 (1.7)	0
肝毒性	2 (3.4)	4 (6.9)	3 (5.2)	0
肺毒性	1 (1.7)	2 (3.4)	5 (8.6)	0
皮膚アレルギー反応	0	0	1 (1.7)	0

しかし Brandes らのレジメンでは、使用する procarbazine は本レジメン (合計 800mg/m²) より少ない 500mg/m² だが、BCNU は合計 240mg/m² (本レジメンの ACNU は 80mg/m²) で、さらに vincristine が加わっている。そのため、本レジメンの有害事象は上記よりも軽い事が予想される。

河内ら²⁴⁾は膠芽腫 78 例に対して、ACNU+procarbazine+vincristine 療法を行い、白血球減少 grade 3 および 4 がそれぞれ 38%、5.9%、血小板減少 grade 3・4 が 8.8%、2.9% と報告している。河内らのレジメンにおいても vincristine が加わっており、本レジメンの有害事象はこれらより少ないことが予想される。

しかしながら procarbazine が先行して用いられることによる影響は未知の部分があり、初期の 50 例について phase II 試験の形をとることになった。

Procarbazine を使用する事によって、Procarbazine を使用しない場合に比べて、二次癌として肺がん罹患する可能性が 4.2 倍に増加する可能性がある。³⁴⁾ また、Procarbazine の投与中に約 1~10% の割合で皮疹が出現する可能性がある。

皮疹に関しては「重篤な有害事象」となりうる。

A 群・B 群いずれの群においても、化学療法が加わることによって「2.1.腫瘍摘出術および生検にて予期される術後合併症」および「2.2.放射線療法により予期される有害反応」の頻度が上昇する可能性がある。

7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には NCI-CTC ver.2.0 日本語訳 JCOG 版-第 2 版を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

治療関連死の場合、original NCI-CTC では原因となった有害事象を「Grade5」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「Grade5」とせず、「Grade4」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 Grade5 とするかどうか決定される)

「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」で規定された毒性項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の発現日を記載する。それ以外の毒性については Grade3 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毒性項目と Grade およびその Grade の発現日を記載する。

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

術後かつ登録前14日以内に行う検査

- 1) 全身状態 (PS ECOG)、体重
- 2) 神経所見 (JCS (Japan Coma Scale)、MMT 徒手筋力テスト)、失語の有無
- 3) 末梢血算 (白血球数、好中球数 (ANC :桿状核球 + 分節核球)、ヘモグロビン、血小板)
- 4) 血液生化学 (総蛋白、総ビリルビン、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、LDH、カルシウム (Alb 補正)^{*1}、ナトリウム、カリウム、CRP)
- 5) 尿検査 (随時尿) :尿糖定性、尿蛋白定性
- 6) 胸部 X-P (方向) :肺野条件

術後3日以内に行う検査

- 7) 頭部 MRI (T1, T2 FLAIR 法での axial 像、Gadolinium-DTPA 造影 T1 axial, coronal 像) :スライス幅 8mm 以下

*1 :Ca 値は以下の式を用いて Alb 補正を行う

$$\text{補正 Ca 値 (ng/dl)} = \text{実測 Ca 値 (ng/dl)} + [4 - \text{Alb 濃度 (g/dl)}]$$

8.2. 治療期間中の検査と評価

8.2.1. 登録後、治療開始までに行う検査

- 1) 放射線治療計画に用いる頭部 CT

8.2.2. 初期治療中に週1回以上評価する安全性評価項目

- 1) 全身状態 :体重、PS (ECOG)、体温
- 2) 神経所見 :JCS、MMT
- 3) 末梢血算 :白血球数、好中球数 (ANC :桿状核球 + 分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液生化学 :総蛋白、総ビリルビン、GOT、GPT、クレアチニン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP
- 5) 自他覚症状 (NCI-CTC の有害事象項目)
 - 皮膚科/皮膚 :多形紅斑、放射線性皮膚炎
 - 全身症状 :発熱
 - 胃腸 :食欲不振、悪心、口内炎/咽頭炎、嘔吐
 - 出血 :Grade3/4 の血小板減少を伴う出血、中枢神経系の出血
 - 感染/発熱性好中球減少 :発熱性好中球減少、Grade3/4 の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染
 - 肺 :肺炎/肺浸潤
 - 神経 :痙攣発作、言語障害、くも膜炎/髄膜炎/神経根炎、中枢神経系脳血管虚血、神経障害-脳神経、神経障害-運動性、神経障害-知覚性
 - 疼痛 :頭痛

8.2.3. 維持療法中に各コース毎に評価する安全性評価項目

コース開始前に評価する項目

- 1) 全身状態 :体重、PS (ECOG)、体温
- 2) 神経所見 :JCS、MMT
- 3) 末梢血算 :白血球数、好中球数 (ANC :桿状核球 + 分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液生化学 :総蛋白、総ビリルビン、GOT、GPT、クレアチニン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP
- 5) 自他覚症状 (NCI-CTC の有害事象項目)
 - 感染/発熱性好中球減少 :好中球減少を伴わない感染

コース中に評価する項目

- 1) 全身状態 :体温
 - 2) 神経所見 :JCS、MMT
 - 3) 末梢血算 :白血球数、好中球数 ANC (桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
 - 4) 血液生化学 :総蛋白、総ビリルビン、GOT、GPT、クレアチニン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP
 - 5) 自覚症状 (NCI-CTC の有害事象項目)
 - 皮膚科/皮膚 :多形紅斑、放射線性皮膚炎
 - 全身症状 :発熱
 - 胃腸 :食欲不振、悪心、口内炎/咽頭炎、嘔吐
 - 出血 :Grade3/4 の血小板減少を伴う出血
 - 感染/発熱性好中球減少 :発熱性好中球減少、Grade3/4 の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染
 - 肺 :肺臓炎/肺浸潤
 - 神経 :痙攣発作、言語障害
 - 6) 放射線壊死の有無
- 8.2.4. 必要に応じて実施する安全性評価項目
- 1) 呼吸困難が見られた場合
 - ・動脈血液ガス :PaO₂
 - ・胸部 X-P
 - 2) 不整脈が見られた場合
 - ・安静時 12 誘導心電図

8.2.5. 有効性評価項目

頭部 MRI

以下の時期に、術後 3 日以内に行った頭部 MRI と同じ条件の頭部 MRI (T1, T2 FLAIR 法での axial 像、Gadolinium-DTPA 造影 T1 axial, coronal 像) :スライス幅 8mm 以下) を行う。

- 1) 初期治療終了後、最終 ACNU 投与日より 42~55 日目 投与日の翌日を 1 日目と数える)
B 群 (ACNU+PCZ 併用群) にて 2 回目の ACNU+PCZ の投与が休止/スキップされた場合は、最終 PCZ 投与日より 42 日後から 55 日後
- 2) 維持療法各コースの最終 ACNU 投与日より、A 群 :42~55 日目、B 群 :35~48 日目

腫瘍縮小効果の評価

【1.1.効果判定】の測定可能病変を有する症例では、頭部 MRI 検査の結果を用いて以下の時期に腫瘍縮小効果の判定を行う。

- 1) 上記 1) の初期治療後
- 2) 上記 2) の維持療法の 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 コース後

8.3. 治療終了後の検査と評価項目

8.3.1. 治療終了後、3 ヶ月に 1 回行う安全性評価

- 1) 全身状態 :体重、PS (ECOG)
- 2) 神経所見 :JCS、MMT
- 3) 末梢血算 :白血球数、好中球数 ANC (桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液生化学 :総蛋白、総ビリルビン、GOT、GPT、クレアチニン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP
- 5) 自覚症状 (NCI-CTC の有害事象項目)
 - 皮膚科/皮膚 :放射線性皮膚炎
- 6) 放射線壊死

8.3.2. 治療終了後、3 ヶ月に 1 回行う有効性評価

- 1) 頭部 MRI (T1, T2 FLAIR 法での axial 像、Gadolinium-DTPA 造影 T1 axial, coronal 像) :スライス幅 8mm 以下