

## 6. 登録

### 6-1 登録の手順

#### 6-1-1 参加施設登録

- 1) 施設研究責任者は、各施設の規定に従って施設倫理委員会（IRB）へ審査依頼を提出する。
- 2) IRB承認が得られた後、施設研究責任者は「IRB承認報告書」をJRSJ事務局（慶應大学外科：事務局専用FAX 03-3356-8804）へFAX送信する。
- 3) JRSJ事務局から連絡を受けたデータセンターは、参加施設へ「施設登録確認書」をFAX送信し、症例登録セットを郵送する。
- 4) 参加施設は、データセンターからの「施設登録確認書」の受領をもって症例登録が可能となる。

#### 6-1-2 JRSJ登録

症例発生時、付表7「JRSJ登録・検体取り扱いマニュアル」に従ってJRSJ登録（一次登録）を行うと同時に、病理プレパラート等の検体の送付を行い、症例のリスク判定を受ける。

リスク判定委員会より「高リスク」と判定され、施設が「リスク判定通知票」を受領、確認した後に、6-1-3 症例登録の手順に従い本試験に症例を登録する。

#### 6-1-3 症例登録

- 1) 担当医師は、対象症例が患者選択基準（5-1）に該当し除外基準（5-2）に該当しないことを確認し「症例登録票」に必要事項をすべて記入の上、「症例登録票」をデータセンターへFAX送信する。
- 2) データセンターは症例の適格性の確認を行い、症例登録日を決定する。
- 3) データセンターは「症例登録票」に記載された担当医師に「症例登録確認書」をFAX送信する（登録完了）。

#### 6-1-4 治療開始

担当医師は、登録完了後1週間以内にプロトコル治療を開始する。

#### 6-1-5 大量化学療法前登録

各々の症例が治療コースA-3の第21日を過ぎた時点で、データセンターから担当医師に、適切な時期（幹細胞輸注予定日から数えてDay -19～-13）に「大量化学療法開始報告書」およびプロトコル7-3-1-④に規定されている臨床検査を行い、大量化学療法開始基準をすべて満たすことを確認の上、「大量化学療法開始報告書」を提出するよう依頼を行う。担当医師は大量化学療法の開始日の前日17時までに「大量化学療法開始報告書」をデータセンターへFAXにて送付する。データセンターは、大量化学療法開始基準をすべて満たすことを確認の上、当該症例に対するThiotepa、Melphalanの投与用量を計算し、それを記載した「大量化学療法登録確認書」を施設宛にFAXで返信する（FAX番号は6-2-3に記載）。担当医は、この「大量化学療法登録確認書」に設定されたThiotepa、Melphalanの投与用量を確認の上、大量化学療法を開始する。

なお、担当医は幹細胞輸注のday -8～-6に再度クレアチニンクリアランスを再検し、day -5、-4に投与すべきThiotepa、Melphalanの投与用量を再計算しなければならないが、これの手続きに関してはデータセンターへの事前の報告義務はない。

\*月曜日に大量化学療法開始予定の場合は、前の週の金曜日の17時までに当該報告書を送付する必要があるため、金曜日にクレアチニンクリアランスの結果を得られるように検査を予定すること。

### 6-2 登録に際しての注意事項

#### 6-2-1 登録の定義

データセンターによる症例適格性の確認が行われた上で症例登録がなされる。FAXによる登録の場合はデータ

---

センターから FAX される「症例登録確認書」の発行をもって、電話登録の場合は症例登録番号の通知をもって「登録」とする。

データセンターに「登録適格性確認票」を FAX しただけではまだ「登録」とはならない。

#### 6-2-2 治療の開始について

プロトコール治療は必ず登録がなされている（症例登録番号が発行されている）ことを確認した上で開始する。治療開始後の登録は例外なく認められない。

#### 6-2-3 登録受付時間

登録の受付時間は平日の 10 時から 17 時に、下記のデータセンターに FAX を用いて登録手続きを行う。

牧本班小児がんデータセンター

TEL: 03-3542-2511 (内線 6241 : 細胞調整室内)

FAX: 03-3547-5228

17 時以降の受信の FAX は原則として翌日処理となる。ただし病勢の急速な進行等やむを得ない事情により、祝祭日、土日曜日、夜間の登録をおこなう場合はデータセンター長へ直接電話連絡を行い、症例登録番号の確認をする。

データセンター長 牧本 敦

携帯番号 : 090-4363-4211

## 7. 治療計画と治療変更規準

### 7-1 プロトコール治療

#### 7-1-1 治療スケジュールの概要

1) 寛解導入化学療法：原則として4週（28日）間で1コースを終了する（詳細は7-1-2-1）参照）。

①レジメン A：Etoposide (VP-16), Cyclophosphamide (CPA), Pirarubicin (THP-ADR、以下 THP), Cisplatin (CDDP), Vincristine (VCR)を使用し、第0週に（A-1）、第8週に（A-2）をそれぞれ開始する。

②レジメン B：Etoposide (VP-16), Ifosphamide (IFM), Actinomycin-D (ACD), Vincristine (VCR)を使用し、第4週に（B-1）を開始する。

2) 手術療法：実施タイミングにより、以下の二つに分類する（7-1-6）。ただし、本試験への登録前に一期的手術が行われている場合には、これを許容する。

①二期手術：以下の治療スケジュールにおいて、化学療法3コース終了後の第12週に行うが、摘出不能の場合、手術を施行しない、または、生検にとどめる場合がある。

②追加手術：大量化学療法後、必要に応じて行う。

3) 放射線療法：以下のレジメンB-2と同時に開始。必要に応じ、転移巣にも照射する（7-1-5）。

4) 強化化学療法：上記の寛解導入化学療法に準じて行う（詳細は7-1-2-1）参照）。

①レジメン B：Etoposide (VP-16), Ifosphamide (IFM), Actinomycin-D (ACD), Vincristine (VCR)を使用し、第13週（二期手術を行わない場合は第12週）に（B-2）を開始する。

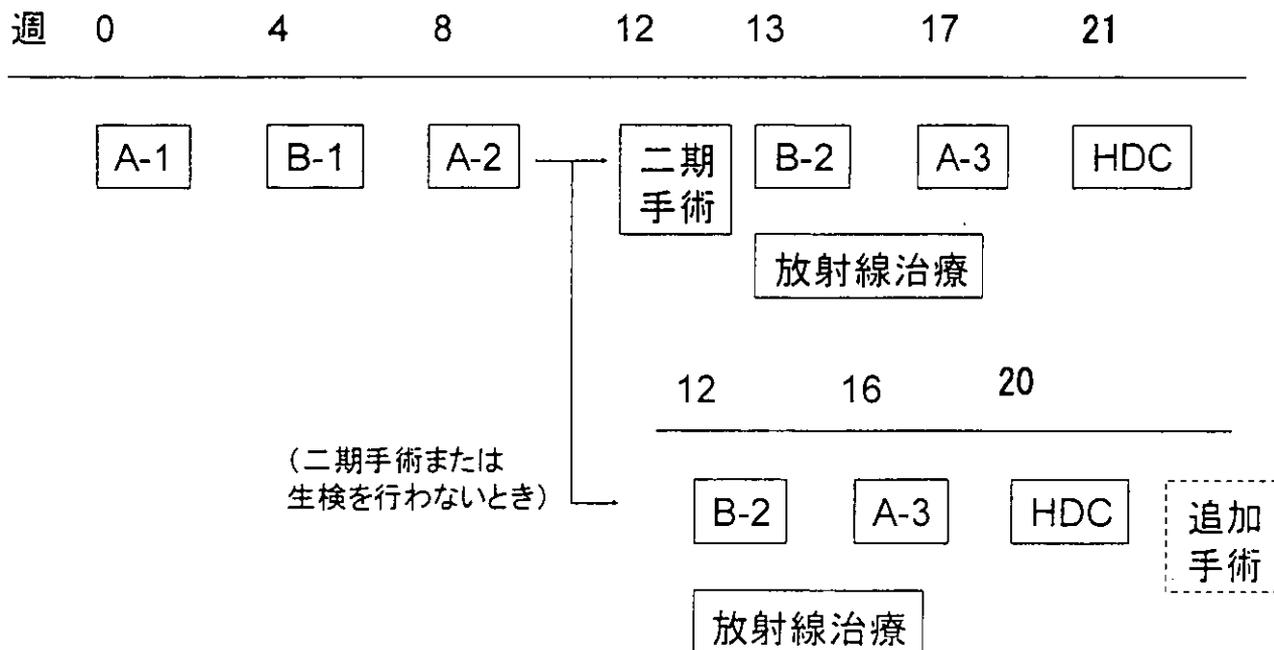
②レジメン A：Etoposide (VP-16), Cyclophosphamide (CPA), Pirarubicin (THP), Cisplatin (CDDP)を使用し、第17週（二期手術を行わない場合は第16週）に（A-3）を開始する。

※A-3ではVCRを投与しないので注意すること。

5) 大量化学療法および造血幹細胞救援（または造血幹細胞移植）療法（7-1-4）：

Thiotepa, Melphalan を用いて大量化学療法を行った後に、あらかじめ採取しておいた自家末梢血幹細胞または自家骨髄を輸注する。大量化学療法は第21週（二期手術を行わない場合は第20週）から開始する。

<図 7-1 治療スケジュール>



HDC: high-dose chemotherapy (自家造血幹細胞移植併用大量化学療法)

## 7-1-2 化学療法

### 1) 治療レジメン

① A-1 コース：症例登録後、1週間以内に開始する(開始日を第0週第1日とする)。

Etoposide (VP-16)	100 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 2 hours on days 1, 2, 3, 4, 5
Cyclophosphamide (CPA)	1200 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 30 min on day 2
Pirarubicin (THP)	60 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 2 hours on day 3
Cisplatin (CDDP)	20 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 24 hours on days 1, 2, 3, 4, 5
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m <sup>2</sup> /day (Max: 2 mg/day) iv push on days 8, 15

② B-1 コース：7-3-1-②に記載された「開始規準」を満たすことを確認の上、原則としてA-1コースの治療第29日(治療第4週)より開始する。7-3-2-①に記載された「化学療法の変更規準」に基づき、8日以上14日以内のコース開始遅延が生じた場合、すべての薬剤を80%量に減量する。また、7-3-2-①-2)「毒性による減量」を参照の上、必要に応じてそれぞれの薬剤を減量する。

Ifosfamide (IFM)	1800 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 4 hours on days 1, 2, 3, 4, 5
Etoposide (VP-16)	100 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 2 hours on days 1, 2, 3, 4, 5
Actinomycin-D (ACD)	0.015 mg/kg/day iv push on days 1, 2, 3, 4, 5
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m <sup>2</sup> /day (Max: 2 mg/day) iv push on days 8, 15

③ A-2 コース：7-3-1-②に記載された「開始規準」を満たすことを確認の上、原則としてB-1コースの治療第29日(治療第8週)より開始する。7-3-2-①に記載された「化学療法の変更規準」に基づき、8日以上14日以内のコース開始遅延が生じた場合、すべての薬剤を80%量に減量する。また、7-3-2-①-2)「毒性による減量」を参照の上、必要に応じてそれぞれの薬剤を減量する。

Etoposide (VP-16)	100 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 2 hours on days 1, 2, 3, 4, 5
Cyclophosphamide (CPA)	1200 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 30 min on day 2
Pirarubicin (THP)	60 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 2 hours on day 3
Cisplatin (CDDP)	20 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 24 hours on days 1, 2, 3, 4, 5
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m <sup>2</sup> /day (Max: 2 mg/day) iv push on days 8, 15

A-2 コース後の血球回復期(第11週)に二期手術のための放射線学的評価を行い、病巣が切除可能であれば、第12週に二期手術を行う(7-1-6)。切除不能であっても、临床上、生検による評価が必要と判断される場合は生検を行う。切除不能であり、かつ、生検も不必要な場合は、第12週から以下のB-2コースを開始する。

④ B-2 コース：A-2コースの治療第29日前後(治療第12週)に二期手術(または生検)を行った場合、原則としてA-2コースの治療第35日前後(治療第13週)より開始する。二期手術(または生検)を行わなかった場合には、7-3-1-②に記載された「開始規準」を満たすことを確認の上、原則としてA-2コースの治療第29日(治療第12週)より開始する。7-3-2-①に記載された「化学療法の変更規準」に基づき、8日以上14日以内のコース開始遅延が生じた場合、すべての薬剤を80%量に減量する。7-3-2-①-2)「毒性による減量」を参照の上、必要に応じてそれぞれの薬剤を減量する。なお、このコースと共に放射線療法を開始するため、ACDは3日間投与とする。

Ifosfamide (IFM)	1800 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 4 hours on days 1, 2, 3, 4, 5
Etoposide (VP-16)	100 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 2 hours on days 1, 2, 3, 4, 5
Actinomycin-D (ACD)	0.015 mg/kg/day iv push on days 1, 2, 3
Vincristine (VCR)	1.5 mg/m <sup>2</sup> /day (Max: 2 mg/day) iv push on days 8, 15

⑤ A-3 コース：7-3-1-②に記載された「開始規準」を満たすことを確認の上、原則としてB-2コースの治療第29日（二期手術または生検ありの場合第17週、二期手術・生検なしの場合第16週）より開始する。7-3-2-①に記載された「化学療法の変更規準」に基づき、8日以上14日以内のコース開始遅延が生じた場合、すべての薬剤を80%量に減量する。また、7-3-2-①-2)「毒性による減量」を参照の上、必要に応じてそれぞれの薬剤を減量する。なお、大量化学療法を控えているため、day8とday15のVCRは投与しない。

Etoposide (VP-16)	100 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 2 hours on days 1, 2, 3, 4, 5
Cyclophosphamide (CPA)	1200 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 30 min on day 2
Pirarubicin (THP)	60 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 2 hours on day 3
Cisplatin (CDDP)	20 mg/m <sup>2</sup> /day iv over 24 hours on days 1, 2, 3, 4, 5

2) 薬物の投与方法の詳細・減量が必要となる有害事象（詳細は7-3-2 治療変更規準を参照のこと）

8日以上14日以内のコース開始遅延が生じた場合、すべての薬剤は80%に減量する。

- ① Vincristine (VCR) 1.5 mg/m<sup>2</sup>/day iv shot  
 投与方法：蒸留水または生食に溶解し、ショット。最大投与量は2 mgとする。  
 減量要：Grade III以上の麻痺性イレウス、神経障害（知覚性）  
 中止：放射線照射中のGrade III以上の放射線による非血液毒性
- ② Etoposide (VP-16) 100 mg/m<sup>2</sup>/day iv  
 投与方法：0.6 mg/ml以下になるように、生食またはソリタ T3に希釈して2時間で点滴静注。高濃度では析出する。  
 減量要：放射線照射中のGrade III以上の放射線による非血液毒性
- ③ Cyclophosphamide (CPA) 1200 mg/m<sup>2</sup>/day iv  
 投与方法：生食またはソリタ T1に溶解して30分で点滴静注。CPA投与量の20~40%のMESNAを、CPA投与直前、投与4時間後、8時間後にショットする。投与日早朝より投与後翌朝まで3000 ml/m<sup>2</sup>で輸液する（ソリタ T1とT3の交互がよい）。  
 減量要：Grade I以上の血尿
- ④ Pirarubicin (THP) 60 mg/m<sup>2</sup>/day iv  
 投与方法：5%糖液に溶解する。2時間点滴静注。  
 減量要：Grade I以上の心血管系、放射線照射中のGrade III以上の放射線による非血液毒性
- ⑤ Cisplatin (CDDP) 20 mg/m<sup>2</sup>/day continuous iv  
 投与方法：十分量の輸液と共に、原液を側管から24時間で持続静注。  
 減量要：Grade II以上の腎障害
- ⑥ Ifosfamide (IFM) 1800 mg/m<sup>2</sup>/day  
 投与方法：ソリタ T3、200-500 mlに溶解して4時間持続静注。IFM投与量の20~40%のMESNAを、IFM投与直前、投与4時間後、8時間後にショットする。投与日早朝より投与後翌朝まで3000 ml/m<sup>2</sup>で輸液する（ソリタ T1とT3の交互がよい）。  
 減量要：Grade I以上の血尿、Grade I以上の心血管系
- ⑦ Actinomycin-D (ACD) 0.015 mg/kg/day iv shot  
 投与方法：蒸留水に溶解してゆっくり静注。

3) 支持療法としてのG-CSF投与（レジメンA、B共通）

治療第5日の抗癌剤の投与終了後24時間後（レジメンAの場合第7日、レジメンBの場合第6日）よりG-CSFの投与を好中球数が1000/mcL以上になるまで連日行う。G-CSF製剤の種類は規定しないが、用量は保険適応に準じるが、実際の投与量は最も近いバイアルサイズに丸めても良い。

#### 4) 治療スケジュールに関する規定

- ① 原則として、レジメンAおよびレジメンBを28日=4週間周期で交互に行う。但し、二期手術を行う場合、手術をはさむレジメンの開始日の間隔は5週間とする。
- ② 次のコースの開始には、「7-3-1-②コース開始規準」を満たすことが必要である。コース開始規準を満たさない場合は、毒性および検査値が回復するまで次のコース開始を順延するが、この場合、8日以上14日以内の延長の際には薬剤減量が必要である（詳細は7-3-2-①化学療法の変更規準を参照のこと）。15日以上延期しても開始規準を満たさない場合は、プロトコール治療中止とする（詳細は7-3-3-①）。
- ③ 曜日等の関係で、次のコース開始を早めるようなスケジュール調整が必要な場合は、7-3-1-②に示すコース開始規準を満たせば、3日を限度に早く開始することは可能とする。

#### 5) 体表面積および薬剤投与量の算出方法

- ① 薬剤投与量を決定するための体表面積は以下の数式を用いて算出する。ただし、それに用いる身長と体重の数値はそれぞれ小数点以下1桁目と2桁目を四捨五入して求める。算出された体表面積は小数点以下3桁目を四捨五入して用いる。

体表面積 = (身長 cm × 体重 kg ÷ 3600) の平方根

- ② 使用する身長と体重の値は各コース開始直前の測定値を用いる。
- ③ 1歳未満または体重が10kg未満の患者では、体表面積  $1 \text{ m}^2 = 30 \text{ kg}$  として体重換算を行い、投与量を決定する。

例えば IFM  $1800 \text{ mg/m}^2$  を体表面積  $0.5 \text{ m}^2$ 、体重  $9 \text{ kg}$  の乳児に投与する場合、投与量は以下ようになる。

$$\text{投与量 (mg)} = 1800 \div 30 \times 9$$

- ④ 体表面積から計算された各薬剤の投与量は、以下の方法で決定する。  
CDDP, CPA, THP, VP-16, IFM, ACD は有効数字を2桁とし、次桁を四捨五入する。  
VCR は投与量が  $1 \text{ mg}$  以上の場合には有効数字2桁とする。 $1 \text{ mg}$  以下の場合には小数点以下2桁まで有効数字とする。それぞれ次桁を四捨五入して決定する。なお、最大投与量は  $2 \text{ mg}$  とする。

#### 7-1-3 末梢血幹細胞または自家骨髄採取

- 1) 末梢血幹細胞または自家骨髄の採取手技とその保存に関しては、参加各施設のプロトコールに従い、これを施行する。なお、自家骨髄移植を選択する施設においても、採取のタイミングの規定は以下と同様であるが、この場合は末梢血幹細胞動員目的の G-CSF 増量は必要ない。
- 2) 上記 A-1 および B-1、2 コース施行後の白血球減少期（第5週）から増量した G-CSF（レノグラスチム： $10 \text{ mcg/kg/day}$  またはフィルグラスチム： $400 \text{ mcg/m}^2/\text{day}$ ；ただし実際の投与量は最も近いバイアルサイズに丸めても良い）の連日皮下注射（乳幼児または出血傾向のため皮下注射が困難な場合、静脈注射も可）により末梢血幹細胞動員を行い、血球回復期の第6-7週に末梢血幹細胞採取を行う。
- 3) 上記の末梢血幹細胞採取にて、 $\text{CD34}^+$ 細胞が  $2 \times 10^6/\text{kg}$  患者体重に満たない場合は、さらに A-2 コースを施行後の第9週から、増量した G-CSF（レノグラスチム： $10 \text{ mcg/kg/day}$  またはフィルグラスチム： $400 \text{ mcg/m}^2/\text{day}$ ）の連日皮下注射（乳幼児または出血傾向のため皮下注射が困難な場合、静脈注射も可）により末梢血幹細胞動員を行い、血球回復期（第10-11週）に末梢血幹細胞採取を行う。
- 4) 初診時に骨髄転移が認められる例では、骨髄スメアの検鏡にて転移病変が消失したことを確認の後、末梢血幹細胞を採取する。この場合は、B-2 終了後、または A-3 終了後に上記1)2)の手技を行うことも可とする。A-3 終了後に骨髄スメアの検鏡にて転移病変が消失しない場合、7-2-2-5) の「担当医が中止が必要と判断した場合」に相当するプロトコール中止として取り扱う。この場合は、必ず「17-4 研究事務局」に連絡し、指示を仰ぐこと。
- 5)  $\text{CD34}^+$ 細胞の合計が  $2 \times 10^6/\text{kg}$  患者体重に満たない場合は、第21週までに自家骨髄を追加採取して併用する、自家骨髄単独に切り替えるなど、試験担当医師の判断と施設の状況によって最も適切と思われる対処を行う。

#### 7-1-4 大量化学療法および自家造血幹細胞移植

- 1) 開始時期：移植前処置としての Thiotepa、Melphalan の投与は、A-3 コース開始日を第 1 日として第 29 日以降第 42 日までの 2 週間の間スケジュール調整して開始する。この開始タイミングを通算週数で数える場合、便宜上「図 7-1 治療スケジュール」の週数に従って、第 21 週（二期手術または生検あり）、または第 20 週（二期手術または生検なし）とする。
- 2) 治療開始規準：開始に先立って「7-3-1-④ 大量化学療法の開始規準」を満たすことが必要である。これら検査スケジュールまで加味して治療スケジュールを調整する。これら検査値は、以下のクレアチニンクリアランスによる用量決定を含め、移植 day -13 までにデータセンターへ報告し、確認を受ける必要がある（「6-1-5 大量化学療法前登録」を参照）。
- 3) クレアチニンクリアランスによる減量規準（移植前処置開始時（day -12）の患者年齢が 2 歳以上、かつクレアチニンクリアランスが 100ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の場合）：「7-3-2-③ 大量化学療法の変更規準」に記載どおり、移植 day -19～-13 および移植 day -8～-6 のクレアチニンクリアランス（体表面積補正）により、それぞれ day -12、-11 および day -5、-4 に投与する Thiotepa、Melphalan とともに以下の式で算出した量に減量する。移植前処置開始時（day -12）の患者年齢が 2 歳未満の場合は、以下の③に示す体重換算で減量した用量を用いるため、クレアチニンクリアランスによって減量する必要はない。

患者年齢 2 歳以上（移植前処置開始時）の場合のクレアチニンクリアランス値による用量補正  
 規定量 × Ccr 測定値 / 100 (mg)

※但し、クレアチニンクリアランスが 100ml/min/1.73m<sup>2</sup> 以上の場合は規定量どおりとする。

#### 4) 大量化学療法のレジメン

- ① 投与スケジュール：Thiotepa (TEPA) および Melphalan (LPAM) を以下のスケジュールで投与し、Day 0 に自家造血幹細胞を移植する。幹細胞輸注手技に関しては、施設のプロトコールに従って施行する。

	Day -12	-11	----	-5	-4	-3	-2	-1	0
Thiotepa (TEPA)	*	*		*	*				造血幹細胞
Melphalan (LPAM)	*	*		*	*				移植

#### ② 前処置開始時 2 歳以上の患者に対する基本用量（クレアチニンクリアランスによる減量必要）

	一回投与量	投与法	総投与量
Thiotepa (TEPA)	200 mg/m <sup>2</sup> /day (最大投与量: 300 mg)	civ over 24 hours	800 mg/m <sup>2</sup>
Melphalan (LPAM)	70 mg/m <sup>2</sup> /day (最大投与量: 100 mg)	iv over 1 hour	280 mg/m <sup>2</sup>

#### ③ 前処置開始時 2 歳未満の患者に対する用量（クレアチニンクリアランスによる減量不要）

	一回投与量	投与法	総投与量
Thiotepa (TEPA)	8.0 mg/kg/day	civ over 24 hours	32 mg/kg
Melphalan (LPAM)	1.5 mg/kg/day	iv over 1 hour	6 mg/kg

#### ④ 薬剤の投与方法：投与日早朝より投与後翌朝まで 3000 ml/m<sup>2</sup> で輸液する（ソリタ T1 と T3 の交互がよい）。

TEPA: ソリタ T3 等に溶解して 24 時間で持続静注。最大投与量は一日あたり 300 mg とする。

LPAM: 添付の溶解剤に溶解後、生食で希釈。1 時間点滴静注。最大投与量は一日あたり 100 mg とする。

## 7-1-5 放射線療法

### 1) 開始時期と休止期間等

#### ①原発巣に対する放射線療法

「7-1-1 治療スケジュールの概要」に示したように、化学療法3コース終了後の第12週に二期手術または生検が行なわれる場合、放射線治療は第13週の初め手術の終了直後からB-2コースと同時に開始する。

このタイミングで二期手術および生検を行わない場合は、放射線治療は第12週の初めB-2コースと同時に開始する。

#### ②転移巣に対する放射線療法

転移巣が原発巣と1つの照射野に含まれる場合は、上記①の時期に原発巣と同時に照射を行う。但し、次の化学療法を計画どおりの時期に開始できると考えられる場合にのみ実施する。転移巣に対する放射線治療が化学療法の施行を遅らせると判断される場合、また、原発巣から離れて同時に照射できない転移巣は大量化学療法終了後に実施する。大量化学療法終了後に追加手術および放射線治療を行う場合は、術前または術後のいずれに放射線治療を行ってもよい。

#### ③休止期間

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modificationは行わない。

### 2) 線量と分割法

①外部照射は全て1日1回1.8Gyで週5回行なう。但し全腹部照射の場合は、1日1回1.5Gyで週5回行なう。

②総線量は表7-1および表7-2に記載されている通りとする。

③1照射野についての許容総治療期間70日間とする。

④それぞれの照射野に対する放射線治療終了後2週間以内に、放射線治療報告書(CRF)とともに患者名・患者ID番号を塗りつぶした照射録のコピーをデータセンターに郵送する。

表7-1 部位別治療方法表①

原発巣に対する放射線治療		
①Group III, IVで、診断時に手術を行い、かつ二期手術を行わなかった場合		
診断時の病巣の切除状態	組織型・リンパ節浸潤の有無・部位	照射線量
完全切除	胎児型	0
	胞巣型・未分化型	36Gy
顕微鏡的残存	リンパ節浸潤なし	36Gy
	リンパ節浸潤あり	41.4Gy
肉眼的残存*	眼窩	41.4Gy
	眼窩以外	45Gy
②Group III, IVで、第12週に二期手術を行った場合		
二期手術の病巣切除状態	組織型・リンパ節浸潤の有無・部位	照射線量
完全切除	すべての組織型	36Gy
顕微鏡的残存	リンパ節浸潤なし	36Gy
	リンパ節浸潤あり	41.4Gy
肉眼的残存*	眼窩	41.4Gy
	眼窩以外	45Gy
③Group III, IVで診断時にも第12週にも手術を行わなかった場合、または生検のみ		
第12週での治療効果	生検による病理学的残存腫瘍	照射線量
臨床上または画像上	腫瘍なし	41.4Gy
完全寛解	腫瘍あり、または生検施行せず	45Gy
上記以外(非寛解)	問わない	45Gy

表 7-2 部位別治療方法表②

領域リンパ節転移に対する放射線治療	
リンパ節転移巣の状態	照射線量
二期手術で完全切除	36Gy
第 12 週評価で（画像または生検により）寛解、手術なし	41.4Gy
第 12 週時点で浸潤または腫大あり、手術なし、または肉眼的残存*	45Gy
遠隔転移巣に対する放射線治療	
遠隔転移巣の状態	照射線量
手術なし、または手術で肉眼的残存*	45Gy
初回手術を行い顕微鏡的残存	36Gy
初回手術を行い完全切除	0
二期手術または追加手術を行い顕微鏡的残存	41.4Gy
二期手術または追加手術を行い完全切除	36Gy

\*肉眼的残存：整形外科用語の「病巣内切除」と同義

### 3) 放射線治療装置

Co60 ガンマ線または 4 MV-20 MV の X 線発生装置を用いる。  
電子線は線量を均一にできる場合用いてもよい。  
組織内/腔内小線源治療および陽子線の使用も可とする。

### 4) 標的体積 (target volume)

#### ①GTV (Gross Tumor Volume) 肉眼的腫瘍体積

GTV は切除術前に、理学的所見や CT・MRI 所見 により肉眼的または触知しうる病変により決定される。通常 T1 強調造影 MRI 画像が最適な画像とされる。  
GTV には切除されていない腫大していた領域リンパ節も含まれる。

#### ②CTV (Clinical Target Volume) 臨床標的体積

CTV は GTV + 1.5 cm (但し患者の体外にまでは延長しない) とする。  
CTV には病理学的に転移の認められたリンパ節だけでなく、すべての摘出された腫大リンパ節があったリンパ節領域が含まれる。  
特別な部位の GTV/CTV の修正方法に関しては、付表 6. JRSJ 放射線治療ガイドライン (抜粋) を参照のこと。

#### ③PTV (Planning Target Volume) 計画標的体積

上記 CTV にそれぞれ生理的移動、患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージン (0.5-1cm 程度) を加えたものとし、照射体積 (照射野) はこれらの PTV を含むものとする。

#### ④PTV の変更

総線量が 36 Gy の場合には PTV は変更しない。  
ただし表 2 を参照し正常組織の耐容線量による変更の必要がある場合は変更する。  
総線量が 45Gy の場合、リンパ節転移陰性例で 36 Gy 照射後に PTV を GTV+5 mm に縮小する。  
肺・消化管・膀胱などが腫瘍縮小により正常な解剖学的位置に戻るような場合では、最初の GTV より小さい PTV になることが許容される。  
第 12 週で GTV がわずかし縮小せず PTV が 10 mm 未満の減量にしかならない場合には、PTV は変更しない。

照射野の形成にはカスタムブロックまたは multileaf collimator を用いる。

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

### ① 標的基準点

標的基準点は体積の中心または中心近辺とする。

集光照射 (multi convergent beams) での基準点は、線束軸のアイソセンターの交差点とする。

### ② 標的内の線量均一性

2D 治療計画では PTV 内の線量差は、基準点の +7% から -5% の範囲とする。

Volume-based 治療計画では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% 以上となるように照射野を設定する。110% を超える体積は 10% 未満となることとする。

本試験では密度補正は必要としない。

### ③ 線量分布図、線量計算

標的基準点を含む横断面・矢状断面、冠状断面の線量分布図を作成し、治療終了時における標的基準点の総線量を記載する。

また、線量計算、モニターユニット算出にあたっては不均一補正、肺補正は行わない。

## 6) 位置決め

CT を用いた volume-based (三次元) 治療計画が本試験では推奨される。

背臥位・仰臥位・側臥位で治療する。適切な鎮静や頭頸部腫瘍に対してはシエルの作成、体幹部・骨盤腫瘍に対しても体位を固定する道具の使用が望ましい。

CT または X 線シミュレータによる位置決めを行い、同時に位置決め写真を撮影ないし作成する。

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、その他は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。

位置決め写真および照準写真は必要に応じて放射線治療研究事務局に提出が要求されることがある。

## 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)

表 7-3 (次ページ) にリスク臓器に対する線量上限および、volume-based (三次元) 治療計画で DVH が必要な正常組織について記載する。

表 7-3 正常組織の耐容線量

照射野	組織	通常照射による上限	DVH
頭部	脳	全脳 3歳未満 23.4Gy	不要
		全脳 3歳以上 30.6Gy	不要
	左右網膜		必要
	左右視神経	46.8Gy	必要
	視神経交叉	46.8Gy	必要
	下垂体		必要
	角膜	41.4Gy	不要
	眼レンズ	14.4Gy	不要
	涙腺	41.4Gy	不要
	蝸牛		必要
頸部	甲状腺		必要
胸部	肺	両肺 14.4Gy	必要
	心臓	全心臓 30.6Gy	必要
腹部	肝臓	全肝 23.4Gy	必要
	腎臓	14.4Gy	必要
	消化管	一部 45Gy	不要
	全腹-骨盤	30Gy (1.5Gy/回)	不要
骨盤	膀胱		必要
	直腸		必要
脊髄	脊髄	45Gy	必要

註：大量化学療法併用時の耐容線量はさらに低いことが予想される。従って両側腎、全肝臓、両側肺、全脳、脊髄、全心臓への照射はさらに5Gy程度低い線量を上限と考えることが望ましい。

## 7-1-6 外科的切除術（二期手術および追加手術）

### 1) 二期手術の実施時期

#### ① Group III 症例

二期手術または生検は 7-1-1 に示した時期に実施する。原発巣の二期手術が困難で PD の状態であれば生検は不要。

#### ② Group IV 症例

病理診断確定後の治療前再切除 (primary reexcision or pretreatment reexcision, PRE) は推奨しない。原発巣の二期手術または生検は転移巣が PD の状態でないことが必要である。この条件が満たされれば原発巣の二期手術または生検を 7-1-1 に示した時期に実施する。

#### ③ 転移巣

転移巣の切除は、原発巣の切除と同時に実施することが可能で、かつ次の化学療法、放射線療法を計画どおりの時期に開始できると考えられる場合にのみ実施する。それ以外の転移巣の取り扱いについては次項を参照すること。

### 2) 追加手術の実施時期

7-1-1 に示した二期手術の時期に、原発巣が切除不能と判断されたために原発巣の摘出手術が行われず、かつ大量化学療法後に切除可能となった場合には、追加手術として原発巣の摘出を行う。

### 3) 転移巣に対する追加手術

転移巣が原発巣と同じ時期に手術適応になることは稀である。稀に、二つの病巣のうちどちらが原発巣か判断できない場合があるが、その場合は両方とも摘出すべきである。転移が横紋筋肉腫かどうか不明である場合は生検を行う。

原発巣に対する二期手術時に、転移巣の摘出手術が行われなかった場合、以下の規定に従う。ただし、他の病巣が PD の状態でないことが条件である。また、骨転移はいずれの場合でも摘出手術は行わない。

#### ①手術可能部位の転移巣（骨転移を除く）が大量化学療法後に画像検査上残存する場合

- ①-1 転移巣への放射線療法が終了している場合、摘出手術を行って治療を終了する。摘出標本に viable な細胞が残存していても、追加治療は行わない。
- ①-2 放射線療法が未施行の場合、摘出手術および放射線療法を行って治療を終了する。

#### ②手術不能部位の転移巣が大量化学療法後に画像検査上残存する場合

- ②-1 転移巣への放射線療法が終了している場合、追加治療は行わない。
- ②-2 放射線療法が未施行の場合は、放射線療法を行って治療終了とする。

#### ③骨転移巣の扱い

画像検査の結果にかかわらず、7-1-5 放射線療法、および、付表 6「JRSG 放射線治療ガイドライン」に沿って放射線療法を行い、治療終了とする。

### 4) 手術手技

付表 5「JRSG 外科治療ガイドライン」に沿って施行する。

## 7-2 プロトコール治療中止・完了規準

### 7-2-1 プロトコール治療完了の定義

本研究の治療プロトコールに基づき、化学療法、自家造血幹細胞採取、原発巣および転移巣に対する外科的切除・放射線療法（大量化学療法後の治療も含む）、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が行われ、自家造血幹細胞移植後 30 日間経過観察を行い得た場合の移植後 Day 30 の時点、もしくは場合により大量化学療法後に施行された追加手術、放射線治療終了日のいずれか最も遅い時点をもってプロトコール治療完了とする。

### 7-2-2 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) 治療第 20 週時点の評価、またはそれ以前に進行病変と判定された場合

- 2) 有害事象により次コースの化学療法開始が15日以上遅延した場合
- 3) 有害事象により化学療法の継続が不可能な場合
- 4) 有害事象により造血幹細胞採取が不可能などの理由により大量化学療法・自家造血幹細胞救援の施行が不可能な場合。
- 5) 有害事象またはそれ以外の理由により、患者（または代諾者）がプロトコール治療の中止を求めた場合、または担当医が中止が必要と判断した場合
- 6) プロトコール治療中の死亡

### 7-3 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止 : 治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

休止 : 条件を満たせば再開する可能性のある一時的中止や休薬。

スキップ: 治療薬を投与せず、次の投与スケジュールに進む事。

\* 休止の場合、再開する際には休止した時点で予定されていた治療を再開する。

\* スキップでは予定されていた治療の一部を行うことなく次(コース)に進む。

#### 7-3-1 コース開始規準:

##### 7-3-1-1) 第1コース化学療法の開始規準

- ① 5-1 適格規準を満たす。
- ② 血清電解質 (Na, K, Ca, Mg) が施設規準正常範囲以内に補正されている。

##### 7-3-1-2) 第2-5コース化学療法の開始規準

2コース目以降の化学療法は、前コースの化学療法の開始日を day1 とすると day 29 から始めることを原則とし、以下の開始規準を満たし、曜日等の関係でスケジュール調整が必要な場合は、3日を限度に早く開始することは可能とする。

コース開始当日またはその前日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、各コースを開始する。

- ① G-CSFの最終投与日から24時間以上経過していること
- ② 好中球数が750/mm<sup>3</sup>以上
- ③ 血小板数が5万/mm<sup>3</sup>以上
- ④ 脱毛および血液毒性以外の毒性がGrade 1以下 (NCI-CTC) に回復
- ⑤ 活動性感染症がない
- ⑥ クレアチンクリアランス (体表面積補正) が70ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上

12歳未満で24時間蓄尿が困難な場合は、下記の簡易式を使用すること。

クレアチンクリアランス = (K × 身長[cm]) / 血清クレアチン[mg/dl]

K(定数):	1歳未満	0.45
	2-12歳	0.55

##### 7-3-1-3) 二期手術と放射線療法の開始規準

化学療法3コース終了後の第12週に残存腫瘍の外科的切除を行うことを原則とし、4コース目の開始(第13週)と同時に局所放射線治療(XRT)を開始する。このタイミングで残存腫瘍切除が困難な場合は、生検のみにとどめ、4コースの開始と同時に局所放射線治療を開始し、必要であれば大量化学療法終了後に残存腫瘍の追加手術を行う(7-1-6-2)参照。

なお、二期手術および放射線療法は、それぞれ2週間以内の延期は許容する。

### 7-3-1-4) 大量化学療法の開始規準

移植前処置としての大量化学療法は、化学療法第 5 コースと二期手術または生検、および放射線療法終了後に行う。大量化学療法は最終の強化化学療法である A-3 コース開始日から数えて 29 日目に開始するのを原則とするが、自家造血幹細胞輸注予定日にあわせて A-3 コース開始日から数えて 29 日～42 日の間（2 週間）でスケジュール調整することは許容する。

予定された自家造血幹細胞輸注日から Day -19～-13 の期間に、以下の条件をすべて満たすことを確認の上、データを「大量化学療法開始報告書」に記入、Day-13 の 17 時までにデータセンターへ送付する（6-1-4 参照）。施設はデータセンターからの「大量化学療法開始確認書」を受領後、クレアチニンクリアランス値に基づいて補正された Thiotepa, Melphalan の用量を確認の上、大量化学療法を開始する（6-1-4 および 7-3-2-3）を参照。

- ① PS (Karnofsky/Lansky performance status) が 70 以上
- ② 好中球数  $\geq 750/\text{mm}^3$  以上かつ血小板  $\geq 50000/\text{mm}^3$
- ③ 酸素非投与での動脈血液酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub> モニターにて) が 94% 以上
- ④ 血清クレアチニン値が年齢別上限値の 2 倍以下

5 歳未満	0.8 mg/dl
5 歳以上 10 歳未満	1.2
10 歳以上 18 歳未満	1.5
- ⑤ 血清総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍以下、あるいは GOT 値が施設基準値上限の 4 倍以下
- ⑥ クレアチニンクリアランス（体表面積補正）が 70 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 以上  
12 歳未満で 24 時間蓄尿が困難な場合は、下記の簡易式を使用すること。  
クレアチニンクリアランス = (K × 身長[cm]) / 血清クレアチニン[mg/dl]

K(定数) :	1 歳未満	0.45
	2-15 歳	0.55
- ⑦ 活動性感染症がない

### 7-3-2 治療変更規準：

#### 7-3-2-1) 化学療法の変更規準

##### ① 開始遅延による変更

化学療法の開始規準を満たさない場合は、2 週間を限度に開始を延期することを許容するが、8 日以上 14 日以内の延長の際には、引き続き治療コース（例：A-1 なら引き続く B-1、B-2 なら引き続く A-3）の以下の薬剤を減量して施行する。

レジメン A: CPA, THP, VP-16, CDDP, VCR をそれぞれ 80% に減量
レジメン B: VP-16, IFM, ACD, VCR をそれぞれ 80% に減量

- ・80% に減量したコースの次のコースが 8 日以上 14 日以内の延長を要する場合は、さらに規定量の半量 (50%) 減量して投与を行う。

##### ② 毒性による変更

前コースで以下の毒性が見られた場合、

- \* 麻痺性イレウス、神経毒性(知覚性)・・・VCR の減量

レベル 1	・・・	0.75 mg/m <sup>2</sup> (50%)	に減量
レベル 2	・・・	0.375 mg/m <sup>2</sup> (25%)	に減量
レベル 3	・・・	中止	

- ・Grade III 以上の症状が生じた場合は、症状が消失するまで、VCR は投与せず(レベル 3)、症状消失後、VCR をレベル 1 に減量して投与する。

- ・レベル1に減量したVCRを投与後、Grade III以上に症状が悪化した場合は、症状が消失するまでVCRは投与せず(レベル3)、症状消失後さらにレベル2に減量して投与する。
- ・減量したレベルのVCRを投与後、2週間が経過しても症状がGrade II以下の場合は、1段階上のレベルに戻して投与する。
- ・レベル2のVCRを投与後、再度Grade III以上の症状が認められた場合は、VCRの投与を中止(レベル3)し、以降VCRは投与しない。

\* 腎障害・・・CDDPの減量

レベル1	…	16mg/m <sup>2</sup> /day (80%) に減量
レベル2	…	中止

- ・CDDP投与中に、Grade III以上の毒性が出現した場合には、翌日からCDDPをレベル1(80%)に減量して投与する。
- ・5日間のCDDP投与後に、Grade III以上の毒性が出現した場合には、次回のレジメンAのCDDPをレベル1(80%)に減量して投与する。
- ・レベル1に減量したCDDPの5日間投与で、当該コースを通じて腎障害が出現しなかった(Grade 0)場合、その次にCDDPを投与する機会があれば、100%量に戻して投与する。
- ・レベル1に減量したCDDPの5日間投与で、Grade II以上の腎障害が出現する場合は、以降のCDDP投与を中止(レベル2)する。Grade Iの腎障害で軽快した場合、次コース(レジメンA)もレベル1(80%)のCDDPを投与する。

\* 血尿・・・CPAおよびIFMの減量

レベル1	…	CPA600mg/m <sup>2</sup> またはIFM900mg/m <sup>2</sup> (50%) に減量
レベル2	…	中止

CPA, IFM 共通の毒性の為、いずれか一方で生じた毒性により、他方の薬剤も減量する。

- ・IFMの投与中に、Grade Iの毒性、すなわち顕微鏡的血尿(>50 RBCs/HPF)が出現した場合、翌日からIFMの投与をレベル1に減量し、次コースのCPAもレベル1に減量して行う。
- ・IFMの5日間投与後、またはCPA投与後に、Grade Iの毒性が出現した場合、次コースのCPAまたはIFMを50%(レベル1)に減量する。
- ・レベル1のIFMまたはCPAの投与後、顕微鏡的血尿(>50 RBCs/HPF)が見られなかった場合は、次コースから100%量に戻す。
- ・レベル1のIFMまたはCPAの投与後、顕微鏡的血尿(>50 RBCs/HPF)が持続する場合は、次コース以降、顕微鏡的血尿が消失するまでCPAおよびIFMは投与しない。
- ・IFM投与中、IFMの5日間投与後、またはCPA投与後に、Grade II以上の毒性、すなわち肉眼的血尿が出現した場合、以降のCPAおよびIFMの投与は中止する。

\* 心血管系・・・THPおよびIFMの減量

レベル1	…	THP 50% 減量
レベル2	…	THP スキップ、IFM 50%減量
レベル3	…	THP 中止、IFM 中止

- ・IFMの投与中にGrade II以上の心血管系の毒性が見られた場合、翌日以後のIFMはレベル2に減量する。
- ・IFMまたはTHPの投与後にGrade II以上の心血管系の毒性が見られた場合、次コース以降のTHP、IFMはレベル2に減量する。

- ・ IFM 投与中に Grade I の心血管系の毒性が見られた場合、そのコースはレベル 2 (IFM 50%) とする。その後、
  - 次コース開始時に Grade 0 になっていれば、以降レベル 1 に従い THP を減量して投与する。次コースの IFM は 100% 量で投与する。
  - 次コース開始時に Grade 0 になっていなければ、以降レベル 2 に減量する。
- ・ IFM または THP の投与後に、Grade I の心血管系の毒性が見られた場合、
  - 次コース開始時に Grade 0 になっていれば、以降レベル 1 に従い THP を減量して投与する。次コースの IFM は 100% で投与する。
  - 次コース開始時に Grade 0 になっていなければ、以降レベル 2 に減量する。
- ・ レベル 1 の化学療法を施行して、Grade I 以上の毒性が出現する場合、以降、レベル 2 に減量する。
- ・ レベル 2 の化学療法を施行して、Grade I 以上の毒性が出現する場合、以降 THP, IFM は中止とする (レベル 3)。レベル 2 で IFM 投与中の場合は翌日より投与中止とする (レベル 3)。

③ 放射線治療の毒性による減量

放射線照射中に Grade III 以上の放射線による非血液毒性が出現した場合、化学療法は以下の通り減量する。

VCR は投与しない。  
 VP-16                    50 mg/m<sup>2</sup>/day  
 THP                        30 mg/m<sup>2</sup>/day

7-3-2-2) 放射線療法の変更規準

放射線治療中の血球減少は多くの場合は化学療法に起因するものであるため、通常は血球減少のみによって放射線治療を中断する必要はない。血球数のみが問題の場合は、放射線治療の継続に関して、小児腫瘍医の判断を尊重するべきである。ただし、好中球数 750/mm<sup>3</sup> 未満または血小板数 75,000/mm<sup>3</sup> 未満の血球減少があり、かつコントロールできない感染症が存在する場合には放射線治療を休止し、血球がこのレベル以上に回復するまで再開しない。その他各施設が定める規準により、放射線照射が困難であると判断された場合は、放射線治療の総治療期間 70 日間を限度に休止してよい。その場合、照射線量は以下の表 7-3a, 7-3b, 7-3c に従って修正する。

表 7-3a 36 Gy 照射予定の患者に対する線量修正

休止期間	一回線量 (Gy)	フラクション数	総線量	総治療期間
2 週間まで	1.8	20	36	4-6 週間
2 週以上 3 週未満	1.8	21	37.8	6-7 週間
3 週以上	1.8	22	39.6	7 週間以上

表 7-3b 41.4 Gy 照射予定の患者に対する線量修正

休止期間	一回線量 (Gy)	フラクション数	総線量	総治療期間
2 週間まで	1.8	23	41.4	4.6-6.6 週間
2 週以上 3 週未満	1.8	24	43.2	6-7 週間
3 週以上	1.8	25	45.0	7 週間以上

表 7-3c 45 Gy 照射予定の患者に対する線量修正

休止期間	一回線量 (Gy)	フラクション数	総線量	総治療期間
2 週間まで	1.8	25	45	5-7 週間
2 週以上 3 週未満	1.8	26	46.8	7-8.4 週間
3 週以上	1.8	27	48.6	8.4 週間以上

### 7-3-2-3) 大量化学療法の変更規準

クレアチニクリアランス（体表面積補正）が 70 以上 100 未満 (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) であった場合 day -19~-13 および day-8~-6 のクレアチニクリアランス（体表面積補正）により、それぞれ day -12 および day -5 より投与開始するチオテパ、メルファランともに規定量 × Cr<sub>cl</sub> 測定値 / 100 で算出した量に減量する。

実施時 2 歳未満の場合は、減量する必要はない。

### 7-3-3 中止規準：

#### 7-3-3-1) 化学療法の中止規準

治療開始規準(7-3-1-②)を満たさない場合は、2 週間を限度として化学療法開始を延期する。

治療開始予定日から 15 日以上延期しても開始規準を満たさない場合は、プロトコール治療中止とする。

#### 7-3-3-2) 放射線療法の中止規準

放射線治療の休止により、1 照射野についての総治療期間が 70 日間を越えると判断される場合、あるいは放射線療法による毒性により、休止の後も続行不可能と判断された場合は、プロトコール治療中止とする。

#### 7-3-3-3) 大量化学療法の中止規準

大量化学療法の移植前処置は、化学療法 5 コースと放射線療法が終了した後、大量化学療法の開始規準を満たさない場合は、A-3 コースの開始日を第 1 日として第 42 日までを限度として前処置開始を延期する。

治療第 24 週になっても開始規準を満たさない場合は、プロトコール治療中止とする。

## 7-4 併用療法・支持療法

### 7-4-1 推奨される併用療法・支持療法

#### 1) G-CSF

抗癌剤の投与終了後 24 時間後以降より G-CSF の投与を好中球数が 1000/mcL 以上になるまで連日行う。G-CSF 製剤の種類は規定しないが、用量は保険適応に準じるが、実際の投与量は最も近いバイアルサイズに丸めても良い。

#### 2) 制吐剤

VCR 単独投与以外の抗がん剤投与時の制吐剤の併用は推奨される。抗がん剤投与前に予防的に投与する。抗がん剤投与中または投与後に嘔気が生じた場合は、追加投与を行う。

#### 3) CDDP 投与に際する注意

CDDP 投与当日は、アミノグリコシド系抗生剤、バンコマイシン、NSAID を投与しない。

また、投与前後 24 時間は 2000ml/m<sup>2</sup> 以上の hydration をかけ、利尿剤を併用する場合はマンニトールを使用する。フロセミドの投与は聴力毒性を増強させるため慎重に行うべきである。

#### 4) MESNA

CPA 投与量の 20~40% の MESNA を、CPA 投与直前、投与 4 時間後、8 時間後にショットする。

IFM 投与量の 20~40% の MESNA を、IFM 投与直前、投与 4 時間後、8 時間後にショットする。

#### 5) 大量化学療法時の注意

① 顆粒球減少に際して、予防的抗生剤投与（シプロフロキサシン内服、第 2 代セフェム静注など）と、予防的抗真菌剤投与（フルコナゾール：10mg/kg/day 1 日 1 回 内服もしくは点滴）を推奨する。

② VOD 予防として、造血幹細胞救援後 30 日間は、ヘパリンを持続点滴（100-150 U/kg/day）する。

- 
- ③ VOD 予防として、移植前処置開始から造血幹細胞救援後 30 日間は、ウルソ：10mg/kg 分 2 で内服する。
  - ④ 陰部消毒は、ジアミトール等を用いて念入りに行い、感染源にならぬよう注意を払うこと。とくに前処置薬の有害事象による皮膚炎を合併した場合は細心の注意をはかること。
  - ⑤ 前処置薬の有害事象のひとつとして、口腔内粘膜の炎症に伴う疼痛がしばしば見られる。この場合は、モルヒネによる疼痛緩和を図ること。

#### 7-4-2 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- ①プロトコール治療レジメンに含まれる以外の抗がん剤。
- ②アガリクスなど抗腫瘍効果をうたっている民間療法。

#### 7-5 後治療

7-2-1 に定めたプロトコール治療完了した症例では、肉腫の再発または転移が確認できるまでは追加治療を目的とした化学療法、手術療法、放射線療法は行わない。プロトコール治療完了後に再発を来した症例に対する治療は、特に規定を定めない。

#### 7-6 治療に関する相談

治療に関する疑問点がある場合には、「17.4 研究事務局」に問い合わせる。

## 8. 予期される有害反応

### 8-1 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。ただし、手術に関連する有害事象の評価については付表 5「JRSJ 外科手術ガイドライン」の中にある「術中・術後有害事象 (NCI-CTCAE ver. 3 より抜粋、森川康英訳)」を用いる。

有害事象の Grading に際しては、それぞれ Grade 0~IV の定義内容に最も近いものに 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「Grade V」としているが、本試験の記録用紙への記入においては「Grade V」とせず、「Grade IV」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」欄に記入し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において、Grade V とするかどうかが決定される。)

「9-2 治療期間中の評価項目」、「9-3 治療終了後の評価項目」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 を記載する。それ以外の毒性については Grade II 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 を記載する。

### 8-2 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については以下のとおり。

薬剤別の予期される薬物有害反応については「3 薬剤情報」参照。

#### 8-2-1 化学療法により予期される薬物有害反応

骨髄抑制、脱毛、感染/発熱性好中球減少、悪心・嘔吐、イレウス(神経性便秘)、下痢、口内炎、血尿(出血性膀胱炎)、肝機能障害、腎機能障害、電解質異常、神経障害、聴器障害、心筋障害、SIADH

#### 8-2-2 外科的切除術により予期される有害反応/手術合併症

出血、臓器損傷、合併切除、低血圧、高血圧、換気障害、無呼吸、悪性高熱症、低体温、無気肺、嘔吐・誤嚥、過剰輸血、過少輸血、創感染、イレウス、術後出血、消化管の瘻孔、消化管吻合不全、消化管穿孔、血腫、疼痛

#### 8-2-3 放射線照射により予期される急性期有害反応

粘膜炎、神経障害、放射線皮膚炎、肝機能障害、腎機能障害、イレウス

#### 8-2-4 大量化学療法により予期される急性期有害反応

発疹・皮膚炎、感染/発熱性好中球減少、便秘、下痢、口内炎・咽頭炎、悪心・嘔吐、肝機能障害、腎機能障害

## 9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

### 9-1 登録前評価項目

#### 9-1-1 登録前14日以内（登録日と同一曜日まで）の検査を許容する項目

- 1) 胸部XP、病変部位のCTもしくはMRI\*
- 2) 12誘導心電図

#### 9-1-2 登録前7日以内（登録日と同一曜日まで）の検査を許容する項目

- 1) 全身状態 : PS (Karnofsky/Lansky score)、体重、身長
- 2) 末梢血算 : 白血球数、好中球数（桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学 : ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、BUN、クレアチニン、GOT、GPT、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CRP
- 4) SpO<sub>2</sub>
- 5) 尿検査（随時尿） : 尿沈渣、尿蛋白定性、尿潜血
- 6) 24時間クレアチンクリアランス（体表面積補正）

24時間蓄尿が困難な場合は、簡易式による推定値でも可。「5-1 適格規準」参照。

(\*骨シンチグラム、骨髄穿針・生検などは規定しないが、臨床上の必要性に基づいて行う事)

### 9-2 治療期間中の検査と評価項目

#### 9-2-1 化学療法中週1回以上、大量化学療法中週2回評価する安全性評価項目

- 1) 末梢血算 : 白血球数、好中球数（桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板
- 2) 血液生化学 : CRP

#### 9-2-2 化学療法および大量化学療法中、週1回以上評価する安全性評価項目

- 1) 血液生化学 : ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム (CDDP 投与の前後のみ)、BUN、クレアチニン、GOT、GPT、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン
- 2) 尿検査（随時尿） : 尿沈渣、尿蛋白定性、尿潜血
- 3) 自覚症状 (NCI-CTC の有害事象項目)  
全身症状 : 疲労、発熱  
感染/発熱性好中球減少  
消化器系 : 食欲不振、悪心/嘔吐、便秘、イレウス、下痢、口内炎/咽頭炎  
神経系 : 神経障害-知覚性

#### 9-2-3 化学療法コースごとに評価する安全性評価項目

各コース開始当日ないし前3日の検査を許容する。ただし胸部Xp および12誘導心電図は7日前まで許容する。

- 1) PS (Karnofsky/Lansky score)、体重
- 2) SpO<sub>2</sub>
- 3) 24時間クレアチンクリアランス（体表面積補正）  
24時間蓄尿が困難な場合は、簡易式による推定値でも可。「5-1 適格規準」参照。
- 4) 胸部XP
- 5) 12誘導心電図
- 6) 自覚症状 (NCI-CTC の有害事象項目)  
聴覚器/聴力 : 内耳-聴力  
心血管系 (不整脈) : 電導異常/房室ブロック、不整脈/リズム障害、上室性不整脈、心室性不整脈

#### 9-2-4 大量化学療法移植前処置の前に評価する安全性評価項目

大量化学療法開始の前3日以内から前日まで（大量化学療法の Day -19～Day -13）の検査を許容する。

- 1) 全身状態 : PS (Karnofsky/Lansky score)、身長、体重
- 2) 末梢血算 : 白血球数、好中球数（桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学 : ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、BUN、クレアチニン、GOT、GPT、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CRP