

62例と定位放射線照射＋全脳照射43例の retrospective な比較を行った結果、治療後1年の段階では、非再発生存割合が定位単独群の28%に対して、定位＋全脳群の69%と、有意に定位単独群で再発が多かったが、salvage radiation therapy を行うことによって、MSTは定位単独群11.3ヶ月、定位＋全脳群11.1ヶ月と差がなかったと報告している。この結果を受けて、Sneedらは、salvage radiation therapy を行えば全脳照射を行わず定位放射線照射のみで治療が可能と結論している。

また、本試験では手術が行われている為にそのまま当てはめることは難しいが、前述(2.3.2. 2))のJROSG²⁹⁾およびSneed³⁰⁾らの結果からは、多発病変に対する定位放射線照射に全脳照射を併用することの明らかな生存の上乗せ効果は認められていないため、本試験では定位放射線照射に全脳照射の併用は試験治療として採用しなかった。

以上より、3cm以上の病変が手術で摘出され3cm未満の病変が残存している対象に対しても、残存病変に定位放射線照射のみを行い、再発時には単発例と同様にsalvage radiation therapy を行うことによって、標準治療である全脳照射と同様の有効性が得られる可能性がある。以上より、単発の場合と同様に、標準治療と同等の有効性と、より低侵襲であることが期待できると考えられるために、手術＋(残存・再発病変に対して)salvage radiation therapy を試験治療として採用した。

ただし、高橋らは³²⁾4個以上、5-30mmの脳転移巣をもつ25例を対象として、定位放射線照射と周囲正常組織の被曝量の検討を行い、脳転移巣の数が8個を超える場合、周囲脳組織の50%以上に放射線障害のリスクが増加する10Gyに近い8.7Gyの被曝が起こることを報告しており、定位放射線照射による脳転移の治療個数は8個以下が適当としている。

ただし、単発・多発いずれの場合でも、全脳照射を行わないことによって以下のリスクが考えられる。

- i) 脳内の再発が増加する可能性がある。
- ii) 繰り返しsalvage radiation therapy が行われた場合には経済的負担が増える可能性がある。

標準治療群[腫瘍摘出術＋全脳照射]および試験治療群[手術±(残存病変がある場合)定位放射線照射±Salvage Radiation therapy]で、本試験の対象群の各病変に対して行われる治療を、単発、多発の場合別に以下の表に示す。

治療群	3cm以上の病変	3cm未満の病変	その他の脳組織
単発 標準	摘出術＋全脳照射	(病変無し)	全脳照射
単発 試験	摘出術＋ (残存病変がある場合)定位放射線照射		治療なし (再発時に定位放射線照射)
多発 標準	摘出術＋全脳	全脳照射	全脳照射
多発 試験	摘出術＋ (残存病変がある場合)定位放射線照射	定位放射線照射	治療なし (再発時に定位放射線照射)

* 試験治療群で定位放射線照射を行う病変は、正常脳組織への照射線量を考慮し、残存病変・再発病変を含め9個以下とする³²⁾。

2.3.4. 後治療

本試験の対象に対しては、脳転移巣に対する治療後には化学療法、ホルモン療法などの全身治療が行われる場合がある。しかし、以下の理由により、後治療(試験治療群においては定位照射の間の併用療法もしくは後治療)にて行われる全身療法については規定しないこととする。

- 1) 原発巣によって行われる治療が異なるために全身療法をプロトコールで規定することが難しい。
- 2) 脳転移を有する場合はStageIVの中でも予後が悪い集団であり、標準的な全身療法を単一レジメンとして統一することが難しい。
- 3) Patchell¹⁵⁾らの報告では、転移性脳腫瘍の治療成績に、後治療(手術、放射線、化学療法)の種類は関係なかったとされている。また、Mintz¹⁷⁾らの検討においても、化学療法、ホルモン療法の有無が取り上げられている

が、転移性脳腫瘍の治療成績に後療法が影響を与えたとの記載は無い。また非小細胞肺癌に関しては、本邦における 100 例に対する全脳照射単独と全脳照射＋化学療法群との比較試験において、生存期間に差がないことが報告されている³³⁾。

ただし、割付群によって後治療の有無が偏ったばあいにはバイアスが生じる可能性があるため、本試験に登録する段階で、i) 全身療法を行うかどうか、ii) 行う場合にはそのレジメンについて各施設で宣言を行い、プロトコール治療完了後には可能な限り宣言に従って治療を行うことによってバイアスが生じないようにすることとする。全身療法の有無とレジメンについてはモニタリングの項目とし、参加施設へのフィードバックを行うこととする。

標準治療群の放射線照射中は、全脳照射と全身治療を併用した場合の安全性が不明であるために、全身療法の併用は行わない事とする。試験治療群の定位放射線についても、照射日の全身治療の併用は行わない。ただし、照射日以外については全身療法の併用を行って良いこととする。

また、試験治療群において、増悪・再発にて最大径が 3cm 以上の病変が出現した場合、定位放射線を追加することが出来ないためプロトコール治療を中止とする。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験では、Primary endpoint を全生存期間、Secondary endpoints を有害事象、PS (ECOG) 非悪化割合、MMSE (Mini Mental Status Examination) 非悪化割合とする。

Primary endpoint は、全生存期間とする。転移性脳腫瘍は生存期間中央値が 7-11 ヶ月程度であり 1 年の追跡期間をおくことによって十分に評価可能であると考えられる。

また、転移性脳腫瘍に対する治療の大きな目的の一つは、転移性脳腫瘍によって発生しているもしくは今後発生するであろう神経症状の改善・維持である。そのため、有効性に関する secondary endpoints として、神経症状の指標である「PS (ECOG) 非悪化割合」および「MMSE 非悪化割合」を用いる。

MMSE は、医師が患者に合計 11 項目の質問および簡単な作業を行わせそれを 30 点満点で評価する方法である。MMSE は認知能力のテストとして広く用いられ、脳に対する放射線照射による認知障害の影響を調べる目的で用いられている方法であるために採用した。³⁴⁾³⁵⁾ また、安全性に関する secondary endpoints として有害事象を用いる。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

試験治療群(定位放射線照射群)は、標準治療群(全脳照射群)に比べて、全脳照射を行わない事から毒性が少ないことや治療期間が短いといった臨床的有用性を期待できる。全脳照射を行わないメリットについて、治療期間が短いことは治療期間が全脳照射群では全脳照射に約 3 週間が必要なのに対して、定位放射線照射群では定位放射線照射を行ったとしても 1 日で終了するため、エンドポイントとして証明せずとも明らかであると考えられる。また、全脳照射に伴うリスクとしては、痴呆や認知障害、脳壊死など、様々な有害事象があるため、それらを総合的に評価する必要があり、統計学的検定に適した単一の指標に統合したり、予め decision rule を定めることが困難かつ不適切と考えられるために、検定に基づく判断規準は定めない。

従って、本試験の主たる臨床的仮説は、「試験治療(定位放射線照射群)が標準治療(全脳照射群)に対して全生存期間で劣らないことが証明された場合に、試験治療群をより有用な治療法と判断する」とする。

後述する考察(「11.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)に基づいて必要登録数を計算し、また IRB 承認に時間がかかることも考慮して、登録 3 年、追跡 1 年、片側 α 5%、検出力 80% とすると 1 群 135 例、計 270 例が必要となる。

2.4.3. 患者集積見込み

脳腫瘍研究グループ 20 施設では、本試験の対象となる転移性脳腫瘍は年間およそ 200 例であり、そのうち 50% で同意を得ることが出来ることとすると、年間 100 例の登録が可能と考えられる。IRB 承認に時間がかかることを考慮して、3 年間で 270 例の登録は可能と判断される。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

- 2) **転移個数(単発 vs. 多発)**
 転移個数が単発もしくは多発では予後が大きく異なるために割り付け調整因子とした。
- 3) **PS(0-1 vs. 2-3)**
 「2.1.2.対象集団選択の根拠」の部分で述べたように、PS は転移性脳腫瘍以外の原発巣の状態を表すために、PS によって予後が大きく異なることが予測されるために割り付け調整因子に加えた。
- 4) **原発巣の組織型(非小細胞性肺癌 vs. 大腸癌 vs. 乳癌)**
 原発巣の組織型によって予後が異なり、またそれぞれの癌腫によって全脳照射の効果が異なる可能性が高い為に、割り付け調整因子とした。
 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center で、脳転移に対して手術を行った患者では、乳がん(70例)、非小細胞肺癌(231例)、大腸がん(73例)の MST はそれぞれ 13.9ヶ月、11.0ヶ月、8.3ヶ月と報告されている。³⁶⁾
- 5) **肺・肝転移の有無(肺転移、肝転移のいずれかまたは両方 vs. なし)**
 肺・肝臓のいずれかもしくは両方に転移が存在すると、全身状態が悪化しやすく、予後が大きく異なることが予想されるため、肺・肝転移の有無を割り付け調整因子とした。
 脳以外の転移部位としては、肺転移・肝転移がもっとも多く、いずれも生命維持に不可欠な臓器であることから全身状態の悪化に繋がりがやすい。その為、肺・肝転移があった場合には予後が悪いことが予想されるために、肺・肝転移の有無を割り付け調整因子とした。1-3 個の脳転移に対して全脳照射 vs. 全脳+定位放射線照射の比較試験である RTOG9508 の全脳照射群のサブグループ解析の結果では、脳転移のみの場合の MST が 8.6ヶ月に対して、脳+脳転移以外の転移が 1つの場合の MST が 6.7ヶ月、脳以外の転移が 2つであった場合の MST は 5.0ヶ月と脳転移以外の転移巣がある場合に予後が悪い傾向にあった。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験の、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験登録患者にて試験治療群に割り付けられた場合には 2.3.3.で述べたような再発や経済的なリスクが予想される。また、治療に伴うリスクを最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.6. 本試験の意義

本試験の結果、全脳照射が不必要と判断されれば、全脳照射を行うことによって発生する痴呆が軽減し治療期間が短縮することから、転移性脳腫瘍の患者の QOL が大きく改善する事になる。

また、定位放射線照射群の非劣性が証明されなかったとしても、現在十分なエビデンスのないままに定位放射線照射が普及しつつある現状に対して、エビデンスに基づいた標準治療は全脳照射を行うことであることを示すことが出来る。

2.7. 附随研究

本試験においては、附随研究は計画されていない。

2.8. 特記事項

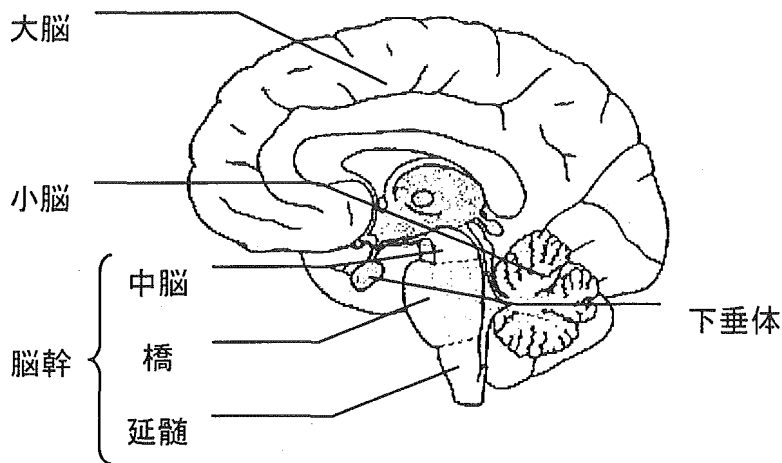
本試験では、患者登録を行った施設で全脳照射もしくは定位放射線照射が施行できない場合は、放射線治療を同じブロック内の他施設で行うことを許容する。詳細については、14.1.を参照。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 脳の解剖

1) 脳の区分

脳は大きく、大脳、小脳、脳幹(中脳、橋、延髄)に区分される。
また、大脳の下面に下垂体が存在する。



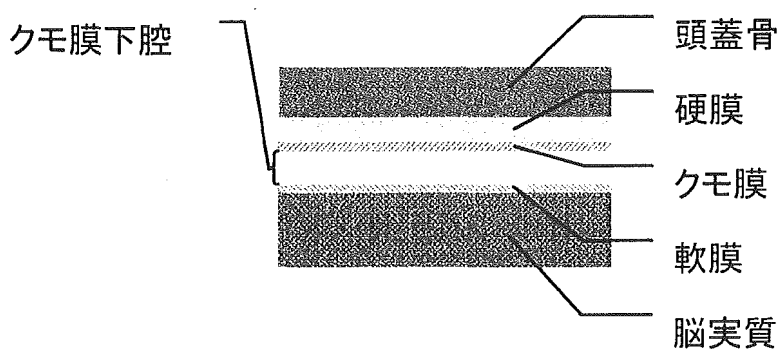
2) テント上(腔)とテント下(腔)

頭蓋内腔は小脳テントによってテント上(腔)とテント下(腔)に分けられる。
テント上(腔)には大脳が、テント下(腔)には脳幹(中脳、橋、延髄)、小脳が含まれる。
テント上(腔)は大脳鎌によって不完全な形で左右に分けられる。

3) クモ膜下腔

脳実質は外側より、頭蓋骨、硬膜、くも膜、軟膜によって囲まれている。

- **硬膜**: 硬膜は頭蓋骨の内面を内張りするように存在し、一部が頭蓋内腔に大きく張り出して大脳鎌、小脳テントを形成する。
- **くも膜**: くも膜は硬膜の内面に密接して存在する。くも膜と軟膜の間は髄液で満たされており、くも膜下腔を形成する。
- **軟膜**: 軟膜は脳実質にじかに接して存在する。



3.2. 組織型

1. 大腸がん組織学的分類(TNM 分類第 6 版(UICC,2002 年版))

- 1) 良性上皮性腫瘍
- 2) 悪性上皮性腫瘍

・腺癌 Adenocarcinoma

高分化腺癌 Well differentiated adenocarcinoma (wel)

中分化腺癌 Moderately differentiated adenocarcinoma (mod)

低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por)

- ・ 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)
 - ・ 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
 - ・ 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma (scc)
 - ・ 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma (asc)
 - ・ その他の癌 (Miscellaneous carcinomas)
- 3) カルチノイド腫瘍
 - 4) 非上皮性腫瘍
 - 5) リンパ系腫瘍
 - 6) 分類不能の腫瘍
 - 7) 転移性腫瘍
 - 8) 腫瘍性病変

2. 乳がん組織学的分類(乳がん取扱い規約第15版)

- 1) 非浸潤がん
 - ・ 1a. 非浸潤性乳管がん
 - ・ 1b. 非浸潤性小葉がん
- 2) 浸潤がん
 - ・ 2a. 浸潤性乳管がん
 - 2a 1 乳頭腺管がん
 - 2a 2 充実腺管がん
 - 2a 3 硬がん
 - ・ 2b. 特殊型
 - 2b 1 粘液がん
 - 2b 2 髄様がん
 - 2b 3 浸潤性小葉がん
 - 2b 4 腺様嚢胞がん
 - 2b 5 扁平上皮がん
 - 2b 6 紡錘細胞がん
 - 2b 7 アポクリンがん
 - 2b 8 骨・軟骨化成を伴うがん
 - 2b 9 管状がん
 - 2b 10 分泌がん(若年性がん)
 - 2b 11 その他
- 3) Paget 病

3. 非小細胞肺癌 新 WHO 分類(1999年)

- 1) 前浸潤性病変
- 2) 扁平上皮癌
- 3) 小細胞癌
- 4) 腺癌
- 5) 大細胞癌
- 6) 腺扁平上皮癌
- 7) 多形、肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌
- 8) カルチノイド腫瘍
- 9) 腺液線型癌
- 10) 分類不能癌

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべてみたし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

腫瘍摘出術前の条件

- 1) 術前の Gd(ガドリニウム)造影 MRI*¹にて、脳転移巣が 4 個以下である。
 - 2) 術前の Gd 造影 MRI*¹にて、最大径の脳転移巣が 3cm 以上*²であり、かつその他の脳転移巣がすべて 3cm 未満である。(病変が 1 つの場合でも最大径が 3cm 以上あればよい)
 - 3) 術前の Gd 造影 MRI*¹にて、すべての脳転移巣が大脳もしくは小脳に存在する。
 - 4) 術前の PS(ECOG)が 0、1、2、もしくは脳転移による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。
- *1:脳転移巣の判定は、1.5T の MRI でスライス厚が 8mm 以下の条件を用い、造影剤(ガドリニウム)の投与量は通常量(0.2ml/kg)を用いた画像で判定するものとする。
- *2:最大径は、再構成を行わない断面で計測する。断面の方向(矢状断、前額断、水平断などは)問わない。

腫瘍摘出術後の条件

- 5) 最大径の脳転移巣に対して、腫瘍摘出術が行われている。
注:全摘できたかどうかは問わない。最大径の病変以外に対しての摘出術は行なわれていない。
- 6) 術後の Gd 造影 MRI にて、残存病変がない、もしくは残存病変を含む脳転移巣がすべて 3cm 未満である。
- 7) 術後の Gd 造影 MRI にて、残存病変を含む脳転移巣が 4 個以下である。
- 8) 原発巣および脳転移巣の組織型が、非小細胞肺癌(扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)、乳癌(浸潤性乳管癌、特殊型のいずれか)、大腸癌(腺癌、粘液癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)と矛盾しない所見が得られている。
注:ただし、臨床的に明らかに原発巣が特定可能な場合は、脳転移巣の組織型が原発巣と矛盾しなければ原発巣については組織学的に確認されていなくとも良い。
- 9) 脳転移以外の病変(原発・転移)の急激な増悪傾向を認めない。
- 10) 登録時の年齢が、20 歳以上 79 歳以下
- 11) 腫瘍摘出術後 3 日以降、21 日以内である。(手術日が登録日の 3 週間前の同じ曜日の場合は許容する)
- 12) 頭蓋内への放射線治療、登録前の腫瘍摘出術を除く開頭を伴う手術の既往がない。
- 13) 下記のすべての条件を満たす。(すべての検査項目は術後 3 日以降、登録日当日までの最新の検査値を用いる)

i) 白血球数	$\geq 2,000/\text{mm}^3$
ii) ヘモグロビン	$\geq 8.0\text{g/dl}$
iii) 血小板数	$\geq 100,000/\text{mm}^3$
iv) GOT	$\leq 200\text{IU/l}$
v) GPT	$\leq 200\text{IU/l}$
vi) クレアチニン	$\leq 3.0\text{mg/dl}$
vii) PaO ₂ (room air)	$\geq 60\text{ torr}$
- 14) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。
ただし、説明内容の理解・同意が可能であっても、神経症状によって患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行っても良い。

代筆者は以下の者から患者本人が指名する。

被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

4.2. 除外規準

- 1) 原発巣以外の活動性の重複がん(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。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まない)。
- 2) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性
- 3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 4) Gd 造影剤に対するアレルギーの既往を有する。

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

佐藤慎哉 櫻田香

山形大学医学部 脳神経外科

〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2

Tel: 023-628-5349

Fax: 023-628-5351

E-mail: sinsato@med.id.yamagata-u.ac.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 など)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) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者の登録末梢(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。

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、②PS(0,1 vs. 2,3)、③原発巣の組織型(非小細胞性肺癌 vs 大腸癌 vs 乳癌)、④転移個数(単発 vs 多発)、⑤肺・肝転移の有無(肺 and/or 肝転移あり 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. プロトコール治療

登録後、A・B 群共に術後 21 日以内にプロトコール治療を開始する。

摘出術が行われた翌日を術後 1 日と数える。

なんらかの理由で開始が術後 21 日以内以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。術後 28 日以内にプロトコール治療が開始できなかった場合プロトコール治療中止とする。

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ー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。

プロトコール治療は以下の通り。

A 群(全脳照射群): 全脳照射

**B 群(定位放射線照射群): 残存病変^{*1}あり: 残存病変に対して定位放射線照射
残存病変^{*1}なし: 再発まで放射線治療は行わない^{*2}
再発に対して定位放射線照射を行う。**

*1: 本試験における残存病変とは、術後 MRI にて以下のいずれかである。

- i) 3cm 以上の病変で腫瘍摘出術が行われたが全摘できなかった病変
- ii) 3cm 未満の病変で摘出術が行われなかった病変

*2: 全身療法(化学療法、ホルモン療法)は行っても良い。

以下では、リニアックを用いた(サイバーナイフを除く)定位放射線照射をリニアックと記載した。

6.1.1. A 群: 全脳照射群

残存病変の有無にかかわらず、全脳照射を行う。

*: 全脳照射を行えない施設は、事前に規定されたブロック内の他施設で全脳照射を行う(16.8 参照)。ただし、全脳照射終了後は当該患者の登録を行った施設にてフォローアップを行う。

1. 休止期間等

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 2.5Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 15 回、総線量 37.5Gy、総治療期間 21 日間、許容総治療期間 32 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)

MRI および CT 画像を参考とした X 線シミュレーターによる治療計画あるいは CTシミュレーターを用いて治療計画を行う。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。

1) 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

- a) Gross total resection: (術後 MRI にて腫瘍の残存無し)
GTV は規定できない。
- b) Partial resection および Biopsy only: (術後 MRI にて腫瘍の残存あり)
GTV=残存する腫瘍(造影される腫瘍と造影されない腫瘍を含む)。

- 2) **臨床標的体積(clinical target volume: CTV)**
脳実質(大脳・脳幹・小脳を含む)全体と側頭窩、前頭窩を含む領域とする。
- 3) **計画標的体積(planning target volume: PTV)**
CTV に対するセットアップの誤差を考慮し、 $PTV=CTV+1.0\text{cm}$ を用いる。
5. **線量分布計算**
 - 1) **標的基準点**
標的基準点は均等荷重対向 2 門照射を用い、中心軸上の体厚中心点とする。
 - 2) **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。
 - 3) **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)線量分布図を作成する。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。治療装置による照準写真は全脳照射開始日に必ず撮影する。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(14.3 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、放射線治療支援センター(RSC)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)**
水晶体が照射体積に含まれないよう注意する。必要に応じて鉛ブロックあるいは multileaf collimator で遮蔽する。

6.1.2. B 群：定位放射線照射群

以下の規準に従って定位放射線治療を行う。

- 1) **残存病変がある場合**
残存病変に対して、定位放射線照射[γナイフ、リニアック、サイバーナイフのいずれか]を行う。
再発を認めた場合は以下の 3)に従って定位放射線照射を行う。
- 2) **残存病変*1が無い場合**
再発を認めるまで無治療で経過観察を行う。
再発を認めた場合は、以下の 3)に従って定位放射線照射を行う。
- 3) **再発時**
プロトコル治療中に、再発を認めた場合は以下の規準に従う。
 - a) 「定位放射線照射を行った病変数」と「再発した病変数」の合計が 8 個以下
 - i) **最大径が 3cm 以下**
→salvage radiation therapy(救済的放射線治療)としてプロトコル治療の定位放射線照射[γナイフ、リニアック、サイバーナイフのいずれか]を行う。
 - ・ 救済的放射線治療としての定位放射線照射は、再発と診断され、かつ治療が必要と判断された画像検査日から 21 日以内に行う。
 - ・ 再発病変の最大径が 5mm 以下の場合、再発病変の動向を確認する為に経過観察を行っても良い。ただし、経過観察中は 1ヶ月に 1 回以上の MRI を行うなど注意深く経過観察を行い、治療が必要と判断された場合は上記の規準に従って速やかに定位放射線照射を行うこと。
 - ・ 一度定位放射線を行った病変が増悪、もしくは定位放射線を行った病変が一度消失した

が再度同じ部位に再発した場合は、下記の 4) 増悪時に従う。

- ii) 最大径が 3cm を超える、もしくは脳幹への進展・再発が認められた場合

→プロトコール治療中止

後治療自由:

- b) 「定位放射線照射を行った病変数」と「再発した病変数」の合計が 9 個以上

→プロトコール治療中止

後治療自由

- 4) 増悪時: 定位放射線を行った病変が増悪*、もしくは定位放射線を行った病変が一度消失したが再度同じ部位に再発した場合

*: 定位照射が行なわれた病変の長径が、それまでのもっとも小さい長径に比して 20%以上大きくなった場合を増悪と定義する。ただし、長径の絶対値が 10mm 以下であれば長径が 20%以上増大した場合でも増悪としない。

→プロトコール治療中止

後治療自由

1. 線量と分割法

- 1) 定位放射線照射は 1 日で行い、分割照射は行わない。
- 2) 定位放射線照射は、1 回照射で行う。
- 3) 照射線量は、以下の規準に従って指示する。
 - a) PTV の D95*1 が 2cm 以下の病変では、24Gy。
 - b) PTV の D95*1 が 2.1-3cm の病変では、18Gy。
- 4) D95 が求められない治療計画装置の場合には、視覚的な PTV の「辺縁線量」*2 を利用する。
例えばガンマナイフの場合、GammaPlan を用いている施設では D95 で線量を指示し、KULA を用いている施設では視覚的な「辺縁線量」で指示することとする。明らかな残存病変が無い場合には腫瘍摘出腔に対する照射は行わない。

*1: D95:

病変(PTV)の 95%が含まれる線量。D100(病変が 100%含まれる線量で指示すると、線量計算に用いる単位体積の影響で、過大に照射範囲が広がることがあるため、D95 を用いるが、実際には D100 も併記し、不整形の病変の場合に、D100 線量が著しく低下することのないように制限を設ける)。ただし、94.5% ~ 95.4%の間で D95 が求まらない場合には、24Gy, 18Gy それぞれに最も近い値とする。

*2: 「辺縁線量」

治療計画装置上での視覚的判断が加わるが、定位手術的照射で長年使われてきた概念であり、他の方法で線量を指示できない場合には利用することを妨げない。D100 に相当すると考えられる。

2. 放射線治療装置

以下のすべてを満たす装置を用いる。

- 1) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:
4MV 以上の X 線発生装置で、かつ SSD または SAD 100cm 以上のものを用いる。
ただし、サイバーナイフでは SSD または SAD は規定しない。
- 2) ガンマナイフの場合:
Co-60 を用いた脳定位放射線治療専用装置であるガンマナイフ®を用いる。

3. 標的体積(target volume)

術後(残存病変がある場合)、もしくは再発・増大時の造影 MRI または CT 利用による 3 次元治療計画を

必須とする。また、腫瘍周囲の詳細な解剖学的部位同定のために、3 mm 以下のスライス厚で画像を用いる。

治療計画時には、術前MRIを参照することを必須とする。

1) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:

MRI および CT 画像を参考とした X 線シミュレーターによる治療計画あるいはCTシミュレーターを用いて治療計画を行う。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。

a) 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

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

GTVは規定できない

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

MRIで造影剤により増強効果が明らかな腫瘍成分をGTVとする。

b) 臨床的標的体積(Clinical target volume, CTV)

MRIで造影剤により増強効果が明らかな腫瘍成分をGTV=CTVとする。

c) 計画標的体積(Planning target volume, PTV)

侵襲的固定具の場合はCTVに1mmのマージン、非侵襲的固定具の場合はCTVに2mmのマージンを付ける。ただし、サイバーナイフの場合にはCTVに1mmのマージンをつける。

照射野の形成には定位照射用cone、カスタムブロック、またはmultileaf collimatorを用いる。

2) ガンマナイフの場合:

a) 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

MRIで造影剤により増強効果が明らかな腫瘍成分をGTVとする。

b) 臨床的標的体積(Clinical target volume, CTV)

MRIで造影剤により増強効果が明らかな腫瘍成分をGTV=CTVとする。

c) 計画標的体積(Planning target volume, PTV)

CTVに1mmのマージンを付ける。

GammaPlanの使用に当たっては、PTVを設定することを必須とする。

4. 計画リスク臓器体積 planning organ at risk volume (PRV)の線量制限

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。

- 1) 視交叉: 最大線量: 10 Gy
- 2) 網膜: 最大線量: 10 Gy
- 3) 脳幹: 最大線量: 15 Gy
- 4) 頸髄: 最大線量: 15 Gy

定位放射線照射では、水晶体を照射体積に含まれないようにすることが可能なため、水晶体は遮蔽する必要はない。

なお、本試験ではリスク臓器の線量制限を遵守するために指示線量がプロトコール規定の線量以下となることを許容する。

5. 線量分布計算

1) 標的基準点

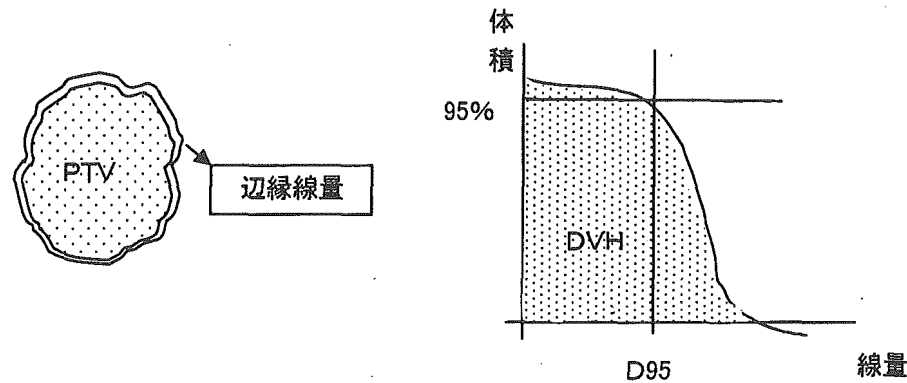
標的体積内に特に基準点を設けず、DVH上D95に線量指示する。D95を計算できる3次元治療計画装置を用いることができない場合には、「辺縁線量」を用いる。

a) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:

PTVのD95あるいは「辺縁線量」

b) ガンマナイフの場合:

「辺縁線量」として、GammaPlanではPTVのD95を用いる。すなわち、まずDVHにてPTVの95%体積に相当するisodose lineを求め、それに対して線量を指示すること(例: Prescription Dose: 24.00 Gy to Prescription Isodose: 44%)。なお、Grid SizeはPTVが含まれるなかで最小とすること。KULAでは治療計画者の視覚的な判断に頼らざるを得ないが、PTVのD100を意識して判断すること。



2) 線量分布図、線量計算

a) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:

- i) 全標的に関して、治療計画CTに基づく3次元線量分布計算を出力する。
- ii) モニターユニット値の算出にあたっては不均質補正を行わない。
- iii) MRIを3次元治療計画に直接利用する場合には、画像取得範囲での歪みが撮影範囲内で1mm以内であることを確認し、脳組織の比重を1.0として計算する。
- iv) Dose volume Histogramを用い、リスク臓器の線量が、線量制限を越えていないことをチェックする。

b) ガンマナイフの場合:

- i) 全施設 Gamma Plan を用い、治療計画 MRI または CT に基づく3次元線量分布計算を出力する。
- ii) MRIを3次元治療計画に直接利用する場合には、画像取得範囲での歪みが撮影範囲内で1mm以内であることを確認する。
- iii) リスク臓器の線量が、線量制限を越えていないことをチェックする。

6. 治療計画および位置決め

a) 直線加速器(リニアック or サイバーナイフ)の場合:

2名以上の医師あるいは技師により、各治療部位の座標確認を行う。治療ビームによる直交する2方向からの照準写真は治療開始時に必ず撮影する。

ただし、サイバーナイフでは照合写真は撮影できないため、2名以上の医師あるいは技師により、各治療部位の座標確認を必ず行う。

b) ガンマナイフの場合:

2名以上の医師あるいは技師により、各治療部位の座標確認を行う。

JCOG 放射線治療委員会による検討(14.3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、プロトコール治療として最初の定位放射線照射を行う時点で照射終了後7日以内に、放射線治療支援センター(RSC)に送付する。最初の定位放射線照射以降に、定位放射線照射を追加する場合は資料の送付は行わない。

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

- A群 : 37.5Gyの全脳照射が終了
 B群 : 完了は定義しない。

B群では、プロトコール治療中止(6.2.2参照)となるまでプロトコール治療を継続するため、プロトコール治療中止にならずプロトコール治療完了することは無いためにプロトコール治療完了は定義しない。

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 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断

A 群: 全身状態などの悪化により治療継続不可能と判断される場合。

B 群: 以下のいずれかに該当する場合

- 1) 「再発した」病変の最大径が 3cm 以上
- 2) 「定位放射線照射を行われた病変数」と「再発した病変数」の合計が 9 個以上
- 3) 全身状態などの悪化により治療継続不可能と判断される
- 4) 脳幹への進展・再発が認められる
- 5) 定位放射線照射を行った病変が増悪*、もしくは定位放射線照射を行った病変が一度消失したが再度同じ部位に再発した場合

*: 定位放射線照射が行なわれた病変の長径が、それまでのもっとも小さい長径に比して 20%以上大きくなった場合を増悪と定義する。ただし、長径の絶対値が 10mm 以下であれば長径が 20%以上増大した場合でも増悪としない。

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) Grade4 の非血液毒性が認められた場合

(非血液毒性: CTCAE「血液/骨髄」区分以外の有害事象)

- 2) 転移性脳腫瘍内の出血が認められ、担当医が中止が必要と判断した場合
- 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
・本人や家人の転居など、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

・原病または脳転移以外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治療方針を変更した場合など

プロトコール治療中止/完了日は、6.2.2.①A 群の場合、最終放射線照射日、6.2.2.⑤の場合死亡日、それ以外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。

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業

6.3.1. A 群: 全脳照射群の治療変更規準

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。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出来ない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

- ① 皮膚科/皮膚: 放射線皮膚炎-放射線が Grade3
- ② 神経: 傾眠が Grade3

プロトコール治療再開規準

- ① 皮膚科/皮膚: 放射線皮膚炎-放射線 \leq Grade2
- ② 神経: 傾眠 \leq Grade2

6.3.2. B 群: 定位放射線照射群の治療変更規準

治療変更規準は設けない。

6.3.3. 治療変更に関する相談

治療中止規準(6.2)・治療変更規準(6.3)に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先:

佐藤慎哉 櫻田香

山形大学医学部 脳神経外科

〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2

Tel: 023-628-5349

Fax: 023-628-5351

E-mail: sinsato@med.id.yamagata-u.ac.jp

6.3.4. 放射線治療内容に関する相談

放射線治療計画(6.1.)に関する疑問点がある場合は、「16.7.放射線治療研究事務局」に問い合わせる

放射線治療研究事務局連絡先:

- 1) γ ナイフ以外の治療計画については以下に問い合わせる。

白土博樹

北海道大学 放射線科

〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

Tel: 011-706-5977

Fax: 011-706-7876

E-mail: hshirato@radi.med.hokudai.ac.jp

- 2) γ ナイフの治療計画については以下に問い合わせる。

多湖正夫

東京大学医学部

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel: 03-5800-8667

Fax: 03-5800-8935

E-mail: tago-rad@h.u-tokyo.ac.jp

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 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。
- ③ B群: 定位放射線治療群の全身療法(ホルモン療法、化学療法)(照射日を除く)
登録時に施設の宣言(1)全身療法を行うかどうか、2)全身療法の方法(化学療法/ホルモン療法)}に基づいて後治療を行う。
登録前の宣言と異なった場合は、症例毎にその方針変更が妥当であったかどうかを検討する。

6.4.2. 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。

- ①A群: 全脳照射群の照射期間中の全身療法(化学療法、ホルモン療法を含む)
- ②B群: 定位放射線治療群の照射日の全身療法(化学療法、ホルモン療法を含む)
- ③プロトコル治療レジメンに含まれる以外の放射線照射
- ④開頭を伴う手術

6.5. 後治療

6.5.1. プロトコル治療完了後、脳転移の再発・増悪が認められるまでの後治療

- 1) 全身療法(ホルモン療法、化学療法)(A・B群共通、B群ではプロトコル治療中止まではプロトコル治療中であることに注意)
登録時に施設の宣言(1)全身療法を行うかどうか、2)全身療法の方法(化学療法/ホルモン療法)}に基づいて後治療を行う。
登録前の宣言と異なった場合は、症例毎にその方針変更が妥当であったかどうかを検討する。
- 2) 放射線療法(A群: 全脳照射群のみ)
プロトコル治療完了後、放射線治療(全脳照射、局所照射、定位放射線照射のいずれも)は行わない。

6.5.2. 脳転移の再発・増悪時の後治療

- 1) 全身療法(ホルモン療法、化学療法)
再発・増悪後の全身療法については規定せず、自由とする。
- 2) 放射線療法
A群では全脳照射は行わない。その他については自由とする。

7. 予期される有害反応

7.1. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

7.1.1. (登録前の)腫瘍摘出術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。

- 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。

7.1.2. 放射線照射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、放射線またはそれにより増強された脳浮腫により頭痛・悪心・嘔吐、巣症状の増悪が出現する可能性がある。
- 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。

7.1.3. 標準治療群(A群)において予期される有害反応

頭痛・嘔吐
知的障害〔認知障害*、記憶障害*〕(11-65%)
放射線壊死〔中枢神経壊死*〕
神経内分泌異常

*: 予期される有害事象に相当する CTCAEver3.0 日本語訳 JCOG/JASCO 版の有害事象項目 (short name)

7.1.4. 試験治療群(B群)において予期される有害反応

頭痛・嘔吐(15%)
放射線壊死(5-10%)

7.1.5. 転移性脳腫瘍の増悪によって予期される有害事象

転移性脳腫瘍の増悪によって予期される有害事象について CTCAEver3.0 の Short Name にて記載している。これらの有害事象は、該当する増悪形式が認められた場合のみ「予期される」事に注意する。

頭蓋内圧亢進によって予期される有害事象

消化管: 悪心、嘔吐
神経: 傾眠
疼痛: 疼痛・頭部/頭痛

局所症状(巣症状)によって予期される有害事象

神経: 運動失調、中枢神経虚血、認知障害、水頭症、喉頭神経、記憶障害、神経障害: 脳神経〔第 I 脳神経、第 II 脳神経、第 III 脳神経、第 IV 脳神経、第 V 脳神経、第 VI 脳神経、第 VII 脳神経、第 VIII 脳神経〕

神経、第IX脳神経、第X脳神経、第XI脳神経、第XII脳神経)、神経障害:感覚性、錐体路障害、痙攣、傾眠、言語障害、失神
 内分泌:ACTH、ADH、プロラクチン

7.1.6. 原発巣の増悪および頭蓋内以外の他臓器転移によって予期される有害事象

原病の増悪形式毎に予期される有害事象についてCTCAEver3.0のShort Nameにて記載している。これらの有害事象は、該当する増悪形式が認められた場合のみ「予期される」ことに注意する。

大腸癌の増悪によって予期される有害事象

消化管:食欲不振、便秘、腹部膨満、胸やけ、悪心、消化管閉塞-[胃、十二指腸、回腸、空腸、結腸]、消化管狭窄-[胃、十二指腸、回腸、空腸、結腸]、嘔吐、低カリウム血症
 血液/骨髄:ヘモグロビン

非小細胞肺癌および肺転移の増悪によって予期される有害事象

肺/上気道:無気肺、呼吸困難、低酸素血症、気道閉塞-気管支、肺癰-気管
 神経:喉頭神経

乳癌の増悪によって予期される有害事象

疼痛:疼痛-[胸壁、胸部/胸郭-細分類不能、乳房]
 リンパ管:浮腫:体幹/生殖器、浮腫:四肢

肝転移の増悪によって予期される有害事象

代謝/臨床検査値:AST、ALT、ビリルビン、アルカリフォスファターゼ

膵浸潤の増悪によって予期される有害事象

肝胆膵:膵炎
 代謝/臨床検査値:アミラーゼ

その他の転移巣の増悪によって予期される有害事象

疼痛:疼痛-[転移部位]

全身状態の悪化に伴って予期される有害事象

全身状態:疲労、体重減少
 リンパ管:浮腫:頭頸部、浮腫:四肢、浮腫:体幹/生殖器、浮腫:内臓
 代謝/臨床検査値:低アルブミン血症、高カルシウム血症

7.1.7. 併用薬によって予期される有害反応

ここでは頻繁に用いられる併用薬について、おもな有害反応を抜粋して記述している。詳細については、各併用薬剤の薬剤添付文書を参照すること。これらの有害反応は、該当する併用薬を併用している場合のみ「予期される」ことに注意する。

抗痙攣薬

薬剤:バルプロ酸ナトリウム(デパケン[®]、ハイセレン[®]、バルプラム[®]、パレリン[®]、エスダプル[®]、エピレナート[®]、サノテン[®]、セボトボル[®]、セレニカ[®])

有害反応:(重篤な有害反応):激症肝炎などの重篤な肝障害、高アンモニア血症を伴う意識障害、溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少、急性膵炎、間質性肺炎、ファンコニー症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性皮膚壊死症(Lyell 症候群)、脳萎縮、痴呆様症状、パーキンソン様症状、横紋筋融解症
 (その他の有害反応):貧血、白血球減少、好酸球増多、低フィブリノーゲン血症、血小板凝集

能低下、傾眠、失調、めまい、頭痛、不眠、不穏、感覚変化、振戦、視覚異常、抑うつ、悪心・嘔吐、食欲不振、食欲亢進を伴う異常な体重増加、胃部不快感、腹痛、下痢、口内炎、便秘、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、脱毛、発疹、けん怠感、高アンモニア血症、血尿、夜尿、鼻血、口渇、浮腫、月経異常(月経不順、無月経)、歯肉肥厚

薬剤: フェニトインナトリウム(アレピアテン®)

有害反応: (重篤な有害反応) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、SLE 様症状、遅発性の重篤な過敏症状、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、心停止、心室細動、呼吸停止、強直発作、リンパ腫、リンパ節腫脹
(その他の有害反応) 猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹、巨赤芽球性貧血、AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ -GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸、腎臓、蛋白尿等の腎障害、不随意運動〔ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等〕、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、けん怠感、歯肉増殖、クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全、甲状腺機能検査値(血清 T_3 、 T_4 値等)の異常、高血糖、口渇、血管痛、血清葉酸値の低下

抗ドパミン薬

薬剤: 塩酸メクロプラミド(プリンペラン®)

有害反応: (重篤な有害反応): 悪性症候群、意識障害、痙攣、遅発性ジスキネジア
(その他の有害反応): 錐体外路症状(手指振戦、筋硬直、頸・顔部の痙攣、眼球回転発作、焦燥感)、内分泌(無月経、乳汁分泌、女性型乳房)、消化器(胃の緊張増加、腹痛、下痢、便秘)、循環器(血圧降下、頻脈、不整脈)、精神神経系(眠気、頭痛、頭重、興奮、不安)、過敏症(発疹、浮腫)、その他(めまい、倦怠感)

セロトニン(5-HT₂)拮抗剤

薬剤: 塩酸アザセロン(セロトーン®)、塩酸グラニセロン(カイトリル®)、塩酸トロピセロン(ナボパン®)、塩酸ラモセロン(ナゼア®)、オンダンセロン(ゾフラン®、ザイディス®)

有害反応: 頭痛、頭痛感、発熱、悪寒、肝機能異常(AST、ALT、LDH、総ビリルビン上昇)、動悸、発疹、下痢、便秘

副腎皮質ホルモン

薬剤: デキサメサゾン(デカドロン®)

有害反応: (重篤な有害反応): 感染症の悪化・誘発、副腎皮質機能不全、血糖値上昇、消化性潰瘍、消化管出血、胃腸穿孔、肺炎、食道炎、けいれん、頭蓋内圧亢進、硬膜外脂肪腫、精神変調、うつ状態、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死(大腿骨・上腕骨など)、ミオパチー、腱断裂、緑内障、眼圧更新、後囊白内障、血栓、うつ血性心不全、喘息発作増悪
(その他): 満月様顔貌、野牛肩、血圧上昇、Na-水分貯留(浮腫)、体重増加、低 K 性アルカローシス、クッシング様症状、月経異常、精子運動・数の増減、痤瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮膚菲薄化・脆弱化、皮下溢血、線条、紫斑、顔面紅斑、脂肪織炎、過敏症状(発疹)、そう痒感、多幸感、不眠、頭痛、めまい、発汗異常、多尿、白血球増、脂肪肝、AST・ALT・ALP 上昇、高脂血症、高コレステロール血漿、ステロイド腎症、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、下痢、食欲亢進、食欲不振、中枢性漿液性網脈絡膜症による網膜障害、眼球突出、筋肉痛、関節痛、発熱、疲労感

疼痛緩和剤

薬剤: モルヒネ(MS コンチン®、カティアン®、アンペック®、プレペノン®)

有害反応: 嘔吐、便秘、眠気、不安、うつ状態、錯乱・幻覚、排尿障害、呼吸抑制

薬剤: クエン酸フェンタニール(デュロテップ®)

有害反応: (重篤な有害反応): 依存性、呼吸抑制

(その他の有害反応) 血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧低下、眠気、不穏、不眠、傾眠、健忘、めまい、いらいら感、幻覚、多幸症、頭痛、錯乱、貼付部位のそう痒感、発疹、そう痒、貼付部位の紅斑、紅斑、便秘、嘔気、嘔吐、下痢、口渇、肝機能異常、尿閉、発熱、倦怠感、発汗

7.2. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には CTCAE ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 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.治療期間中の評価項目」、「8.3.2.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 とその grade の初発現日を記載する。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 の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。