

7.2 寛解導入化学療法

7.2.1 05A3 療法

以下のレジメンを 05A3 療法と名づける。詳細な投与量と投与方法は「7.2.3 薬剤の投与量、投与方法」を参照すること。

「7.2.2 寛解導入療法の開始時期および延長規定」に従い、4 週 (28 日) ごとに定期的に 5 回 (第 0 週、第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 16 週にそれぞれ開始する) 繰り返す。

《05A3 療法》

| | | | |
|-----------------|----------------------------|----------|-------------------|
| シクロホスファミド (CPA) | 1,200 mg/m ² /日 | 第 1, 2 日 | 点滴静注 |
| ビンクリスチン (VCR) | 1.5 mg/m ² /日 | 第 1 日 | 静注 (緩徐に静注) |
| ピラルビシン (THP) | 40 mg/m ² /日 | 第 3 日 | 静注 (点滴静注 or 緩徐静注) |
| シスプラチン (CDDP) | 20 mg/m ² /日 | 第 1-5 日 | 24 時間持続点滴静注 |

| | 1 回量 | 総量 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 (日) |
|------|-------------------------|-------------------------|---|---|---|---|-------|
| CPA | 1,200 mg/m ² | 2,400 mg/m ² | * | * | | | |
| VCR | 1.5 mg/m ² | 1.5 mg/m ² | * | | | | |
| THP | 40 mg/m ² | 40 mg/m ² | | | * | | |
| CDDP | 20 mg/m ² | 100 mg/m ² | * | * | * | * | * |

7.2.2 寛解導入化学療法の開始時期及び延長規定

- (1) 第 1 コース目の 05A3 療法は、症例登録後 7 日以内 (登録日と同じ曜日まで許容) に開始する。7 日以内に開始できなか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。
- (2) 開始日を第 0 週第 1 日と定義する。
- (3) 第 2 コース目以降の 05A3 療法は、「7.8.1 寛解導入化学療法コース開始規準」に記載された規準を満たすことを確認して、直前のコースの治療第 29 日目から開始する。但し、同開始規準を満たせば 3 日を限度にそれよりも早く開始することは構わない。治療開始規準を満たさない場合は、「7.9.1 寛解導入化学療法の変更規準 (1) 開始遅延による変更」の規定に従い延期、かつ薬剤を減量して化学療法を開始する。
- (4) 毒性発現時には「7.9.1 寛解導入化学療法の変更規準 (2) 毒性による変更」の規定に従ってそれぞれの薬剤を減量する。この項に記載のない毒性が発生し、治療遂行が困難と判断される場合は、「17.4 研究事務局」に連絡して協議すること。

7.2.3 薬剤の投与量・投与方法

支持療法に関しては「7.11 併用療法・支持療法」の項を参考として、各施設のガイドラインに従って施行する。輸液に関しては、以下の方法を推奨する。治療開始前に尿比重が 1.010 未満になっているように、前日あるいは、やむを得ない場合は当日、少なくともシクロホスファミドまたはシスプラチンの投与開始 2 時間前から、3 号輸液等で輸液を行う。その後は、化学療法剤を使用している期間、すなわち第 1 日目からシスプラチンの投与が終了する第 6 日目までの間、3 号輸液等適当な輸液を用い、2,400~3,000 ml/m²/日 (100~125 ml/m²/1 時間) の輸液を行う。

(1) ビンクリスチン (vincristine; VCR)

ビンクリスチン 1.5mg/m²/日(最大投与量は2.0mg/回) 第1日目に静注する。
患者体重が10kg未満の場合は、0.05mg/kg/日を使用する。

《推奨される投与方法》

注射用水または生理食塩液(添付文書では1バイアル(1mg)は通常注射用水または生理食塩液10ml)に溶解し、中心静脈カテーテルから緩徐に静注する。

(2) シクロホスファミド (cyclophosphamide; CPA)

シクロホスファミド 1,200 mg/m²/日 1時間点滴静注 第1日と第2日の2日間、
合計2,400mg/m²/2日投与する。患者体重が10kg未満の場合は、40mg/kg/日を使用する。
最大投与量の規定は無い。

シクロホスファミドを投与する第1日と第2日の2日間はメスナを併用する。

《推奨される投与方法》

① シクロホスファミドを、生理食塩液または1号輸液150ml/m²に希釈して1時間で点滴静注する。溶解方法は、シクロホスファミド100mg(1瓶)に生理食塩液5mlを加えて溶解する。500mg(1瓶)は生理食塩液25mlを加えて溶解する。溶液が低張となるため、注射用水での溶解は推奨しない。

② メスナ1回量(シクロホスファミド投与量の20%相当量)を、シクロホスファミド投与時、4時間後と8時間後の3回、生理食塩液または5%ブドウ糖注射液20mlに希釈して15~30分で点滴静注する。初回のメスナ投与はシクロホスファミドと混注してもよい。シスプラチンとの混注はシスプラチンの活性低下を来すので配合しないこと。

(3) ピラルビシン (pirarubicin; THP)

ピラルビシン 40mg/m²/日 第3日目に静注または点滴静注する。

患者体重が10kg未満の場合は、1.33mg/kg/日を使用する。最大投与量の規定は無い。

《推奨される投与方法》

ピラルビシンは、5%ブドウ糖注射液または注射用水10mlを加えて溶解し、中心静脈カテーテルから緩徐に静注する。本剤は生理食塩液に溶けにくく、時にゲル化するので、生理食塩液を溶解液として用いることは適当でない。

(4) シスプラチン (cisplatin; CDDP)

シスプラチン(CDDP) 20 mg/m²/日 24時間持続点滴静注 第1,2,3,4,5日の5日間投与。

合計100mg/m²/5日。患者体重が10kg未満の場合は、0.66mg/kg/日を使用する。

最大投与量の規定は無い。

《推奨される投与方法》

シスプラチンを原液で、または生理食塩液500mlに混和して24時間持続点滴静注する。本剤投与中および投与後3時間以上は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール等の利尿剤を投与すること。本剤を点滴静注する際には、クローリオン濃度が低い輸液を用いる場合には活性が低下するので、必ず生理食塩液に混和すること。本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し活性が低下するので、使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。本剤は錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。本剤は光により分解するので、直射日光を避けること。点滴時間が長時間に及ぶので遮光して投与すること。

ダブルルーメンの中心静脈カテーテルが挿入不能などの場合には、シスプラチンの投与時間を 22～23 時間持続点滴静注にするなど各施設のガイドラインに従って安全に投与すること。

7.3 末梢血幹細胞または自家骨髄の採取

7.3.1 採取時期と末梢血幹細胞動員

上記 05A3 療法 3 コース目の化学療法終了後または好中球減少期から、造血幹細胞の末梢血中の動員の用法用量で規定された方法で G-CSF（レノグラステム：10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ またはフィルグラステム：400 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ ）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、血球回復期に末梢血幹細胞採取を行う。

7.3.2 末梢血幹細胞採取手技と保存

末梢血幹細胞および骨髄細胞の採取手技とその保存に関しては、参加各施設の方法に従う。

7.3.3 骨髄転移例の採取条件

初診時に骨髄転移が認められる例では、2 コース目終了以降の骨髄塗抹標本の検鏡で転移病変が消失したことを確認の後に末梢血幹細胞を採取する。5 コース目終了後に骨髄塗抹標本の検鏡で転移病変が消失しない場合には、「7.7.2 プロトコール治療中止の規準 (2) ⑤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」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治療中止例として取り扱う。この場合は、必ず「17.4. 研究事務局」に連絡し協議すること

7.3.4 末梢血幹細胞採取が不十分な場合の対応

末梢血幹細胞採取にて、CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 患者体重に満たない場合は、さらに 05A3 療法 1 コースを施行後に同様に末梢血幹細胞の動員を行い採取する。

CD34 陽性細胞数の合計が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 患者体重に満たない場合は、第 20 週までに自家骨髄を追加採取して併用するか、あるいは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方法で対処を行う。

7.4 大量化学療法および自家造血幹細胞救援療法

7.4.1 MEC 療法と造血幹細胞輸注

以下のレジメンを MEC 療法と名づける。詳細な投与量と投与方法は「7.4.3 薬剤の投与量・投与方法」を参照すること。このレジメンで骨髄破壊的大量化学療法を行った後の day 0 に、既に採取・凍結保存しておいた自家造血幹細胞を用いて救援療法を施行する。幹細胞輸注手技及びその後の支持療法に関しては、施設の取り決めに従って施行する。

《MEC 療法》

| | | | |
|-----------------|---------------------------------------|-------------------|-------------|
| メルファラン (L-PAM) | 100 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ | 第-5, -4 日 | 静注 or 点滴静注 |
| エトポシド (VP-16) | 200 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ | 第-7, -6, -5, -4 日 | 点滴静注 |
| カルボプラチン (CBDCA) | 400 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}^*$ | 第-7, -6, -5, -4 日 | 24 時間持続点滴静注 |

[*クレアチニンクリアランスが $100\text{ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 未満の患者では、カルボプラチンは「7.9.2 大量化学療法の変更規準」に従い、24 時間クレアチニンクリアランス値に応じた用量設定を行う]

| | 1 回量 | 総量 | -7 | -6 | -5 | -4 | -3 | -2 | -1 | 0 | (日) |
|-------|-----------------------|------------------------|----|----|----|----|----|----|----|---|-----|
| L-PAM | 100 mg/m ² | 200 mg/m ² | | | * | * | | | | | SCT |
| VP-16 | 200 mg/m ² | 800 mg/m ² | * | * | * | * | | | | | |
| CBDCA | 400 mg/m ² | 1600 mg/m ² | * | * | * | * | | | | | |

7.4.2 大量化学療法開始時期

- (1) 開始時期：MEC 療法による骨髄破壊的大量化学療法開始時期は、05A3 療法第 5 コース目開始日を第 1 日とした場合の第 29 日以降第 56 日までの 4 週間の間に開始する。
- (2) 治療開始規準：開始に先立って「7.8.2 大量化学療法開始規準」を満たすことが必要である。これらの開始規準を確認するための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。
- (3) 大量化学療法前の検査値にてクレアチニンクリアランスが 100ml/分/1.73m² 未満の患者では、カルボプラチンは「7.9.2 大量化学療法の変更規準」に従い、24 時間クレアチニンクリアランス値に応じた用量設定を行う。

7.4.3 大量化学療法：薬剤の投与量・投与方法

支持療法に関しては「7.11 併用療法・支持療法」の項を参考として、各施設のガイドラインに従って施行する。輸液に関しては、以下の方法を推奨する。治療開始前に尿比重が 1.010 未満になっているように、前日あるいは少なくとも化学療法剤開始 2 時間前から、3 号輸液等で輸液を行う。その後は、化学療法剤を使用している期間、すなわち -7 日目から -3 日目までの間、3 号輸液等適当な輸液を用い、メルファラン投与の際は 2,400~3,000ml/m²/日 (100~125ml/m²/1 時間) の輸液を行う。メルファラン投与がない日は維持量の輸液量でもよい。

(1) メルファラン (melphalan; L-PAM)

メルファラン 100mg/m²/日 第-5, -4 日目に静注または点滴静注する。
患者体重が 10kg 未満の場合は、3.3mg/kg/日を使用する。

《推奨される投与方法》

添付の溶解剤に溶解後、1 分間に 10mg 以下の速度で緩徐に静注、または生食等で希釈して点滴静注する。溶解後 1 時間以内に投与を終了すること。

(2) エトポシド (etoposide; VP-16)

エトポシド 200 mg/m²/日 第-7, -6, -5, -4 日に点滴静注する。
患者体重が 10kg 未満の場合は、6.7mg/kg/日を使用する。

《推奨される投与方法》

原液にて側管から、もしくは生食等で 0.4mg/ml 以下の濃度に希釈して投与する。急速静脈内投与により一過性血圧低下、不整脈等が報告されているので、2 時間程度かけてゆっくり点滴すること。原液で用いる場合には、ポリウレタン系のカテーテルで亀裂を生じる、セルロース系のフィルターを溶解する、アクリル又は ABS 樹脂性のプラスチック器具にひび割れを生じる、などの報告があるため、巻末の添付文書を熟読の上、投与方法を決定すること。

(3) カルボプラチン(carboplatin; CBDCA)

カルボプラチン 400mg/m²/日 第-7, -6, -5, -4 日に 24 時間持続点滴静注する。
患者体重が 10kg 未満の場合は、13.3mg/kg/日を使用する。クレアチニンクリアランスが 100ml/分/1.73m² 未満の患者では、カルボプラチンは「7.9.2 大量化学療法の変更規準」に従い、24 時間クレアチニンクリアランス値に応じた用量設定を行う。

《推奨される投与方法》

添付文書上、「生理食塩液等の無機塩類 (NaCl, KCl, CaCl₂ 等) を含有する輸液に混和するときは、8 時間以内に投与を終了すること」との記載があるため、原液で、もしくは 5%ブドウ糖液に希釈して 24 時間で持続静注する。本剤投与中および投与後 3 時間以上は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール等の利尿剤を投与すること。本剤を点滴静注する際、イオウを含むアミノ酸 (メチオニン及びシスチン) 輸液中で分解が起こるため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し活性が低下するので、使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。本剤は錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。ダブルルーメンの中心静脈カテーテルが挿入不能などの場合には、カルボプラチンの投与時間を 22~23 時間持続点滴静注にするなど各施設のガイドラインに従って安全に投与すること。

7.5 外科療法ガイドライン

7.5.1 生検

治療に先立って組織学的診断と同時に、腫瘍の生物学的特性の評価や遺伝子検索のための検体も確保できるよう、可能な限り十分量の組織の採取を行う。すなわち少なくとも 1cm 角相当の腫瘍を採取することが望ましく、針生検による腫瘍採取は本ガイドラインでは推奨しない。生検部位としては原発巣が望ましいが、明らかに転移を有する大きなリンパ節からでも良い。腫瘍塊をみて肉眼的に性状が異なる (白色部と赤色部) と判断される場合には、両者から生検を行う。中心壊死している場合があるので、被膜直下の部を出来るだけ鋭的に (腫瘍挫滅を避けるため) 採取する。生検に先立ち、被膜に針糸を掛け、被膜を切開して腫瘍組織を採取し、出血はサージセルなどの止血綿を詰めて被膜を縫合し、圧迫すると多くの出血はコントロール可能である。

7.5.2 原発巣の摘出

原発部位に関わらず、原則として周囲臓器をできるだけ温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除を目指す。腫瘍切除範囲に関して判断に迷う場合は外科治療委員会にコンサルトする必要がある。

(1) 副腎、後腹膜原発

- ① 肝、腎に関しては、手術時に active な浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。
- ② 機能のある腎は温存する。腎血管を巻き込んでいて剥離が困難な場合、腫瘍被膜内切除にて腎血管を温存し、腎合併切除を極力避ける。腎動脈の攣縮にはキシロカインに浸したガーゼで包み、攣縮を軽減しつつ手術を続行し、腎温存に努める。
- ③ 広範な腎実質浸潤がある場合には、腎合併切除をする。腎合併切除を行っても、腫瘍全摘出困難な場合は、腎を温存して、できるだけ腫瘍切除を行う。
- ④ 腹腔動脈や上腸間膜動脈などの腹部大動脈からの主要な血管を巻き込んでいて剥離が困

難な場合は、腫瘍被膜内切除にて血管を温存してできるだけ腫瘍を切除するものとする。

- ⑤ 脾臓への直接浸潤、あるいは、脾動静脈を巻き込んでいる場合、5才以上の症例では、脾合併切除による腫瘍摘出を行ってもよいが、5才未満の症例では、脾温存によるできるかぎりの腫瘍切除とする。

(2) 縦隔

- ① ダンベル型の場合、神経根は椎間孔入口部のレベルまで切除し、合併症を避ける。また、椎弓切除は原則的には行わない。(後腹膜原発の場合も同様とする)ただし、脊髄圧迫症状出現後、短期間(通常72時間以内)で手術が可能な場合は脊椎管内腫瘍摘出を行ってもよい。
- ② 横隔膜は、できるだけ温存するが、activeな浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。

(3) 頸部

- ① 頸動脈、鎖骨下動脈などの主要血管、神経の損傷は避けてできるだけ腫瘍の切除を行う。
- ② 気管形成を必要とするような腫瘍切除は行わない。甲状腺にactiveな浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。

(4) 仙骨前

- ① 内外腸骨動脈などの主要血管の損傷をさけてできるだけ腫瘍の切除を行う。神経根の温存にできるだけ留意する。

7.5.3 リンパ節の郭清

- (1) 原則として系統的リンパ節郭清は行わないものとする。
- (2) 転移リンパ節と思われる2.0cm以上のリンパ節は切除する。それ以下の大きさであっても、肉眼、触診上でactiveな腫瘍があると考えられるリンパ節は切除する。
- (3) 2.0cm以上のリンパ節の腫大したリンパ節が手術時にない場合、治療前に転移の見られた部位のリンパ節サンプリングを行う。

7.6 放射線療法ガイドライン

7.6.1 適応

- (1) このガイドラインは組織型が明らかな神経芽腫で、遠隔臓器転移を有する(INSS stage4)の1歳以上の患者に適応される。
- (2) 放射線診断医および放射線腫瘍医が適切なstagingの決定に参画し、その後の放射線による局所制御治療のために画像診断が適切であるかどうかを確認する必要がある。原発巣および所属リンパ節転移を検索するためには単純・造影CTを行うべきである。進展範囲と血管系、脊柱管、神経孔との関係の評価のためにMRIを行う。造影は必ずしも必要ではないが、脂肪抑制後の造影T1強調像で神経孔への腫瘍の入り込みがよくわかる場合がある。遠隔転移の検査には、MIBGシンチグラフィ早期像(4~6時間)、晚期像(24時間)を撮像する。陽性病変には単純X線撮影、骨シンチグラフィにて骨髄転移と骨皮質転移を区別することが推奨される。
- (3) 根治を目指す放射線治療であれば、照射野に含まれる正常組織(骨格系、軟部組織)の晩発合併症である骨発育障害、軟部組織線維化などによる変形が発生することを患者および家族に説明しておく必要がある。

7.6.2 装置

- (1) 方法：4 MV-20 MV の高エネルギーX線。
術中照射には電子線を用いる。
陽子線を本研究に使用しても差し支えない。
- (2) 線量校正：このプロトコルで使用される全ての治療機器は、直接または間接的に日本医学放射線学会医療用線量標準センターでの線量校正を受けなければならない。

7.6.3 標的体積の定義

- (1) 各施設は標準法または volume-based (3-D conformal) 法を用いて治療を行うこととする。すべての治療計画は標準法または volume-based (3-D conformal) 法にかかわらず、以下の標的に関する定義に準ずるものとする。治療は以下に記載されている GTV と CTV によって決定される PTV によって規定される。
- (2) 肉眼的腫瘍体積 (GTV) は肉眼または触診により診断される腫瘍体積。
- (3) 臨床標的体積 (CTV) は GTV に潜在的腫瘍の可能性があるために照射されるべき部位を加えた体積。
- (4) 計画標的体積 (PTV) は CTV に設定誤差や治療時の呼吸や体動、または固定による誤差を補償するためのマージンを加えたもので、PTV が治療計画のために用いられる体積となる。

7.6.4 標的体積に関するプロトコル

- (1) GTV (Gross Tumor Volume) 肉眼的腫瘍体積
GTV は寛解導入化学療法後 (大量化学療法前) の理学的所見や CT・MRI 所見により定められる。なお、術中照射の場合には手術中に確認される肉眼的または触知しうる病変を併せて考慮する。この領域には初発時に認められた所属転移リンパ節も含まれる。
- (2) CTV (Clinical Target Volume) 臨床標的体積
潜在的腫瘍が存在する可能性が他にない場合には、CTV は GTV + 1.5 cm (但し患者の体外にまでは延長しない) と定められる。CTV には初診時に認められた所属転移リンパ節領域が含まれる。
- (3) PTV (Planning Target Volume) 計画標的体積
PTV は CTV に患者の体位固定などに伴う各施設の毎日の設定誤差と、生理学的な動きの誤差を加えたものと定める。
- (4) リンパ節転移が明らかでない腫瘍の場合 (NO)、所属リンパ節領域には予防的照射は行わない。
- (5) 体積の減量:いかなる症例においても原則として GTV を治療体積からはずしてはならない。しかし、表 7-1 を参照し、正常組織耐容線量遵守を行う場合は PTV 内の対象組織に対して遮蔽を用いる。その際、局所再発のリスクが高まることを主治医および家族に説明しておかねばならない。
右副腎原発腫瘍において肝臓全体が照射野に含まれる際には注意が必要である。強化された化学療法を行う本プロトコルにおいて肝臓全体を 19.8 Gy 照射することは肝障害を来す危険性が高く、これを行うべきではない。また、病側腎臓全体に 19.8 Gy 照射せざるを得ないときは、主治医および家族と良く話し合い、照射された腎臓は機能不全に陥ることの了解を取っておく必要がある。
- (6) 局在：治療計画用 MRI や CT は標準的 2D 治療計画では強く推奨され、volume-based 治療計

画には必須である。照射野は2D 治療計画にはシミュレーターによって volume-based 治療計画には virtual シミュレーターによって決定すべきである。

- (7) 術中照射野に関しては術後照射法と同様な GTV、CTV、PTV とする。しかし、術中照射野に限りがあることから、転移リンパ節領域が照射野外となった場合には術後照射としてその部位を照射する。その際、術中照射野と術後照射野との重複は各臓器の耐容線量を超えない限りこれを許容する。
- (8) 椎体が照射野に含まれる場合は、必ず椎体全幅を照射野に入れるべきである。

7.6.5 放射線治療のタイミング

- (1) 放射線治療の開始時期は、外科療法後の患者の全身状態および手術創の治癒が放射線治療の施行に十分であると、外科担当医によって判断された時点で、できるだけ速やかに開始する。種々の理由により、外科療法が施行できなかった場合には、大量化学療法および造血幹細胞救済療法終了後の血球回復後に、小児腫瘍医と放射線治療担当医との協議の上で時期を決定する。術中照射の場合は、外科療法中に施行する。
- (2) 脊髄神経などの圧迫症状を取るための緊急照射は許容される。これは、golden time (72 時間以上完全脊髄障害があれば回復の望みがない) を超えずに緊急照射を開始することにより不可逆的変化を来たさずにすむという報告によるものである。その際には、症状の緩和があっても予定された照射線量を全量投与することになる。
- (3) 骨転移に対する症状緩和目的の照射は姑息的治療として許容されるが、この際の照射線量は適宜決定してよい。

7.6.6 ターゲット線量

- (1) 規準点 (prescription point) : PTV の規準点は体積の中心または中心近辺である。集光照射 (multi convergent beams) での規準点は通常、線束軸のアイソセンターの交差点である。
- (2) 線量定義 (Dose Definition) : 吸収線量は水-Gy (Gy-to-water) とする。
組織不均質性 : 密度補正は必要ない ; ただし肺減衰による補正はすべきである。
- (3) 原発部位ならびにリンパ節に対する規準線量と分割法

肉眼的残存腫瘍が認められない場合には総線量は術後外照射では 19.8 Gy、照射はすべて 1 日 1 回 1.80 Gy で週 5 回行なう。

領域リンパ節転移 (N1) がある患者はすべて、化学療法の反応や遅延一期的手術あるいは二期的手術の結果に関係なく初診時に認められていた範囲に対して放射線治療を受けなければならない。

肉眼的残存腫瘍が認められる場合ではブーストとして体外照射で 10.8 Gy 追加照射を行う。

- (4) 転移巣に対する規準線量と分割法

骨転移巣は放射線治療を必要とする。化学療法開始以前の I-123 MIBG シンチグラフィ、単純写真、骨シンチグラフィ (骨シンチは MIBG で陰性の場合に初診時に必須で行う検査である。MIBG で陽性であれば骨シンチは省略できる) で陽性を呈している部位で、寛解導入化学療法後 (超大量化学療法前) の再評価 MIBG シンチグラフィにて陽性所見が認められている骨転移部位に行う。寛解導入化学療法後の再評価 MIBG シンチグラフィで陽性所見の残存する骨髄転移は骨転移と同様に局所照射の対象とする。5 箇所以上の多発骨転移に照射する場合において、骨髄機能に影響を与えると心配された場合には放射線治療委員会に相談すること。

骨転移部位に対する総線量は、1回1.80 Gy、合計19.8 Gyとする。

(5) 線量の均質性

2D 治療計画ではPTV内の線量差は、規準点の+7%から-5%の範囲とする。Volume-based 治療計画ではすべてのPTVはDVHにより評価され、95%の等線量面で囲まれ、規準点の110%を越える線量を照射される体積は等線量面内体積の10%未満とする。

(6) 術中照射

術中照射では総線量10Gyとし、電子線エネルギーは放射線腫瘍医が手術所見を勘案し、腫瘍背側が95%領域に入るように決定する。顕微鏡的残存腫瘍では電子線エネルギー5~6 MeVを用いる。肉眼的残存腫瘍の場合は、残存部位に対してのみブーストとして5Gy追加とし、総線量15Gyを肉眼的残存部へ照射する。その際の電子線エネルギーは9~11MeVの幅で残存腫瘍の予想厚に応じた適切なものを用い、また脊髄神経への影響を勘案する必要がある。

なお、照射野には腸管、尿管などが含まれないようにし、必要なら鉛板で遮蔽する。

転移リンパ節領域が照射野外となった場合は、7.6.4(7)を参照のこと。

7.6.7 中断、変更および中止

- (1) 放射線治療の中断、変更および中止が必要とされる場合（血球減少や感染、毒性などによって）は照射録に何故中断・変更が生じたのかを記載すること。
- (2) 血球減少による放射線治療の修正：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。普通は血球減少により放射線治療を中断および変更する必要はない。血球数に問題がある場合には、放射線治療が完遂するまで、小児腫瘍医の判断を尊重すべきである。
- (3) 総治療期間70日間以上にわたる延長、放射線治療による毒性の出現時には放射線治療を中止すべきである。

7.6.8 治療技術

- (1) CTを用いたvolume-based（三次元）治療計画がこの研究では推奨される。正常組織を遮蔽する技術は意図されたPTVの実現には必要不可欠である。
- (2) 患者の体位：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ェル作成し、体幹部・骨盤腫瘍に対しても体位を固定する道具を使用することが望ましい。
- (3) 照射野の作成：照射野は最低5HVL厚のブロックを用いて作成すること。またはマルチリーフコリメーターを使用すること。

7.6.9 正常組織の遮蔽

可能であれば常に正常組織を遮蔽することが重要である。既知の腫瘍床に対する治療が不足する可能性よりも、こうした正常組織の遮蔽に重きを置くべきである。

諸臓器の上限線量は表7-1に示すごとくである。この上限値は、化学療法と併用した場合に毒性が増強することを考慮していない。今回のように、より強い化学療法が採用される場合には、小児腫瘍医と耐容線量を検討するべきである。しかし、眼レンズ（水晶体）の耐容線量を越えて治療を行わねばならない時は、白内障が発症しても手術的処置が可能であることより、その旨を小児腫瘍医とともに患者本人あるいは家族にインフォームド・コンセントを取ってある場合には、この限りではない。

骨格系においてガイドラインに示された放射線線量は成長障害を来す線量であり、軟部組織においても線維化を来し患者の変形をもたらす線量であることを患者および家族に説明してお

く必要がある。

表 7-1 正常組織の耐容線量

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）：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。

| 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 | | 不要 |
| | 左右視神経 | 46.8Gy | 不要 |
| | 視神経交叉 | 46.8Gy | 不要 |
| | 下垂体 | | 不要 |
| | 角膜 | 41.4Gy | 不要 |
| | 眼レンズ | 14.4Gy | 不要 |
| | 涙腺 | 41.4Gy | 不要 |
| | 蝸牛 | | 不要 |
| 頸部 | 甲状腺 | | 不要 |
| 胸部 | 肺 | 両肺 14.4Gy | 必要 |
| | 心臓 | 全心臓 30.6Gy | 不要 |
| 腹部 | 肝臓 | 全肝 23.4Gy | 必要 |
| | 腎臓 | 両腎 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 | | 不要 |
| | 直腸 | | 不要 |
| 脊髄 | 脊髄 | 45Gy | 不要 |

注：この耐容線量は、化学療法と併用した場合に毒性が増強することを考慮しておらず、大量化学療法併用時は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 5 Gy 程度低い線量を上限とすることが望ましい。

7.6.10 線量計算と記載

- (1) volume-based 治療計画法を用いる場合、三次元治療計画規準が必要である。
- (2) 規準点：規準点に対して処方線量を投与するために必要なモニターユニットや照射時間は、二次元治療および三次元治療では「外部放射線治療における線量の評価と統一」（日本放射線腫瘍学会研究調査委員会編 1995 年 9 月）に準拠して計算される必要がある。
- (3) 線量の均一性：標的体積に対する最大・最小線量は計算され、二次元治療、原体治療では各施設で使用している照射録用紙を用いて報告する。これらは isodose diagrams から抽出

されるか、計算されるか、DVHから導かれる。

- (4) 決定臓器 (Critical Organ) : 表 1 に示された決定臓器への毎日の照射線量は、照射野に含まれるときは常に計算されるべきである。必要に応じて照射線量が委員会から要求されることがある。
- (5) 等線量分布 : 一門照射 (電子線や光子) や線量比を変えない対向二門照射では等線量分布図は必要としない。その他の場合では計画標的体積の中心横断面の線量分布図を提示すること。規準点ならびに計画標的体積と決定臓器を表示すること。当線量値は明確に表示すること。遮蔽ブロックの効果も記載すること。不均質補正はしないこと。

Volume-based 治療計画の場合、PTV のアイソセンターの横断面、矢状断面、冠状断面の等線量分布が表示されていなければならない。矢状断面・冠状断面を表示出来ない場合は、横断面 5 枚でもかまわない (中心軸と 2 枚の上方面、2 枚の下方面)。これらの等線量分布には以下のものが含まれなければならない。

- ① 等線量分布図では、十分な数の当線量輪郭線が放射線治療ガイドラインにのっとり表示されていなければならない。
- ② これらの等線量は治療計画 CT 像または治療計画 MRI 像に重ねて表示すること。ただし、標的体積と重要正常臓器に関して線量分布を確認する上で十分な輪郭線が描ければ、グレースケール画像なしでプロットしてもかまわない。つまり、dose volume histogram のための情報を含むこと。

7.6.11 精度保証に関する記載

- (1) 放射線治療開始後 3 日以内に、以下のデータを準備し、委員会からの問い合わせに答えられるようにしなければならない。なお、不明な点に関しては問い合わせ先へ連絡して頂きたい。
- (2) 標的体積を決定するために使用したすべての診断材料と手術記録。初期 (治療前) 画像も必要である。
- (3) シミュレーションフィルムまたはそれぞれの照射野のデジタル再構成画像 (DRR)
- (4) それぞれの照射野の確認写真 (リニアックグラフィ) (体軸断でない照射野では不可能なことがある)
- (5) それぞれの標的体積における等線量分布図
- (6) 処方線量 (prescribed dose) を投与するためのモニター設定の計算を行った各施設で使用している照射録用紙
- (7) 線量分布が設定内であることを証明する等線量分布図。標的体積と規準点が明確に示されていること。
- (8) Volume-based 治療計画では以下のデータも加えて準備すること : 処方線量の 10% を越える線量を受けた正常組織の全治療に対する Dose Volume Histogram (DVH)。どの DVH のデータが考慮されるかについては表 7-1 に列挙されている。

7.6.12 放射線治療終了後 2 週間以内に提出すべきデータ

〔「10.1 記録用紙の種類と提出期限」を参照のこと〕

- (1) 大きな照射の修正を行った場合を含む治療を行った位置決め写真や照射野写真 (リニアックグラフィあるいはポータルイメージ) のコピー [個人情報をもマスクする事]。
- (2) 放射線治療報告用紙

- (3) 必要な部位及び規準点における投与線量、毎日の線量、累積線量を含む患者の放射線治療記録(各施設で使用している照射録用紙)のコピー〔個人情報をもスクする事〕。

7.7 プロトコール治療中止・完了規準

7.7.1 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、5コースの寛解導入化学療法とそれに引き続く自家造血幹細胞採取、自家造血幹細胞救援療法併用骨髄破壊的大量化学療法、原発巣（及び必要な場合には転移巣）に対する外科療法、原発巣（及び必要な場合には転移巣）に対する放射線療法が終了した場合をプロトコール治療完了とする。ただし、外科療法が不能な場合は、外科療法を行わずに放射線療法を施行してもプロトコール治療完了とする。

7.7.2 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。治療中止の判断に迷う場合は研究事務局に相談のこと。

- (1) 治療開始後に進行病変(PD)と判定された場合
- (2) 有害事象などによりプロトコール治療が継続できない場合
 - ① Grade4 の非血液毒性によりプロトコール治療が継続できない場合
(非血液毒性：CTCAEver3.0「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29日以上遅延した場合
 - ③ 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
 - ④ 治療変更規準(7.9)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - ⑤ 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) 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
(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) 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
(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、(1)～(4)と(6)の場合プロトコール治療中止と判断した日、(5)の場合死亡日とする。

7.8 治療開始規準

7.8.1 寛解導入化学療法コース開始規準

1コース目の寛解導入療法は、症例登録が完了して7日以内に、以下の項目を全て満たしたことを確認して開始する。

(1) 適格規準

(2) 治療開始前 7 日以内に検査した 24 時間蓄尿したクレアチンクリアランス（体表面積補正）が 70 ml/分/1.73 m²以上であること。年齢、曜日等の関係で、24 時間蓄尿が困難な場合は、12 時間蓄尿で得られたクレアチンクリアランスか、Schwartz の式(下記)で得られた GFR で代用することを許容する。

Schwartz の式 : estimated GFR(ml/分/1.73 m²) = k × L / Pcr

K=0.55 (女児), 0.70 (男児), L=身長 (cm), Pcr=血清 Cr 値**

**酵素法や HPLC で測定された Pcr の値は、Schwartz の式で用いられている Jaffe 法より 0.2 低いため、この計算式に当てはめる場合には、酵素法あるいは HPLC 法で得られた値に 0.2 を加えて計算する。

(Schwartz GJ, et al : Pediatr Clin North Am. 34:571-590. 1987)

2 コース目以降は、その前のコースの第 29 日から開始することを基本とする。コース開始当日、またはその 1~3 日前の間に以下の(1)~(7)をすべて満たすことを確認の上、治療を開始する。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。

- (1) PS (Karnofsky/Lansky performance status) が 70 以上
- (2) 好中球数が 500/mm³ 以上 (G-CSF を使用中でも好中球数が 500/mm³ 以上となればよい。一旦好中球数が 500/mm³ 以上となれば、G-CSF 使用終了後に好中球数が 500/mm³ 未満となっても開始規準を満たしていると判定してよい)
- (3) 血小板輸血が不要であり、連続する 2 ポイントで測定をした血小板数が 20,000/mm³ 以上で、かつ、増加傾向が認められる
- (4) 脱毛および血液毒性以外の毒性が Grade 1 以下 (CTCAE ver3.0) に回復している
- (5) 血清クレアチニンが下記の開始規準値以下であること。

| | | |
|---------------|-----|-------|
| 5 歳未満 | 0.8 | mg/dl |
| 5 歳以上 10 歳未満 | 1.2 | mg/dl |
| 10 歳以上 18 歳未満 | 1.5 | mg/dl |
- (6) クレアチンクリアランス（体表面積補正）が 70 ml/分/1.73m² 以上
- (7) 活動性感染症がない

7.8.2 大量化学療法 of 開始規準

大量化学療法は、寛解導入化学療法第 5 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 4 週間の範囲内で（第 5 コース開始日から数えて 29 日~56 日の間）スケジュール調整することは許容する。大量化学療法開始当日、またはその 1~3 日前の間に以下の(1)~(8)のすべてを満たすことを確認して、治療を開始する。

- (1) PS (Karnofsky/Lansky performance status) が 70 以上
- (2) 好中球数が 500/mm³ 以上 (G-CSF を使用中でも好中球数が 500/mm³ 以上となればよい。一旦好中球数が 500/mm³ 以上となれば、G-CSF 使用終了後に好中球数が 500/mm³ 未満となっても開始規準を満たしていると判定してよい)
- (3) 血小板輸血が不要であり、連続する 2 ポイントで測定をした血小板数が 20,000/mm³ 以上で、かつ、増加傾向が認められる

- (4) 酸素非投与での動脈血液酸素飽和度 (SpO₂ モニターにて) が 94%以上
- (5) 脱毛および血液毒性以外の毒性が Grade 1 以下 (CTCAE ver3.0) に回復している
- (6) 血清クレアチニンが下記の開始規準値以下であること。

| | | |
|---------------|-----|-------|
| 5 歳未満 | 0.8 | mg/dl |
| 5 歳以上 10 歳未満 | 1.2 | mg/dl |
| 10 歳以上 18 歳未満 | 1.5 | mg/dl |

- (7) 24 時間蓄尿したクレアチンクリアランス (体表面積補正) が 70 ml/分/1.73m² 以上
 大量化学療法に使用する CBDCA の投与量を設定するためにはクレアチンクリアランスが必要である。24 時間蓄尿を必ず行い (必要であれば尿道カテーテルを挿入すること) クレアチンクリアランスを求めること。
- (8) 活動性感染症がない

7.8.3 外科療法と放射線療法の開始規準

大量化学療法終了後の骨髄回復 (好中球数 500/mm³ 以上) 後に、小児腫瘍医と小児外科医の協議の上で、手術の可能性と日程を決定する。外科手術は、造血幹細胞輸注後、できるだけ速やかに行うこととするが、造血幹細胞輸注を行った日を 0 日として第 90 日までの間に行うこととする。手術による病巣の完全切除が不可能と判断された場合でも、腫瘍減量のための手術を行い、病理学的残存病変を確認する。大量化学療法後の画像評価にて完全寛解と判定されれば手術は行わない。

放射線治療の開始時期は、外科療法後、または生検後の患者の全身状態および手術創の治癒が放射線治療の施行に十分であると、外科担当医によって判断された時点で、できるだけ速やかに開始する (造血幹細胞輸注を行った日を 0 日として第 100 日までの間に開始する)。なお、術中照射の場合は、外科療法中に施行する。

7.9 治療変更規準

7.9.1 寛解導入化学療法の変更規準

(1) 開始遅延による変更

次のコースの開始には、「7.8.1 寛解導入化学療法コース開始規準」を満たすことが必要である。化学療法開始規準を満たさない場合は、規準を満たすまで 28 日を限度に次のコース開始の延期を認める。

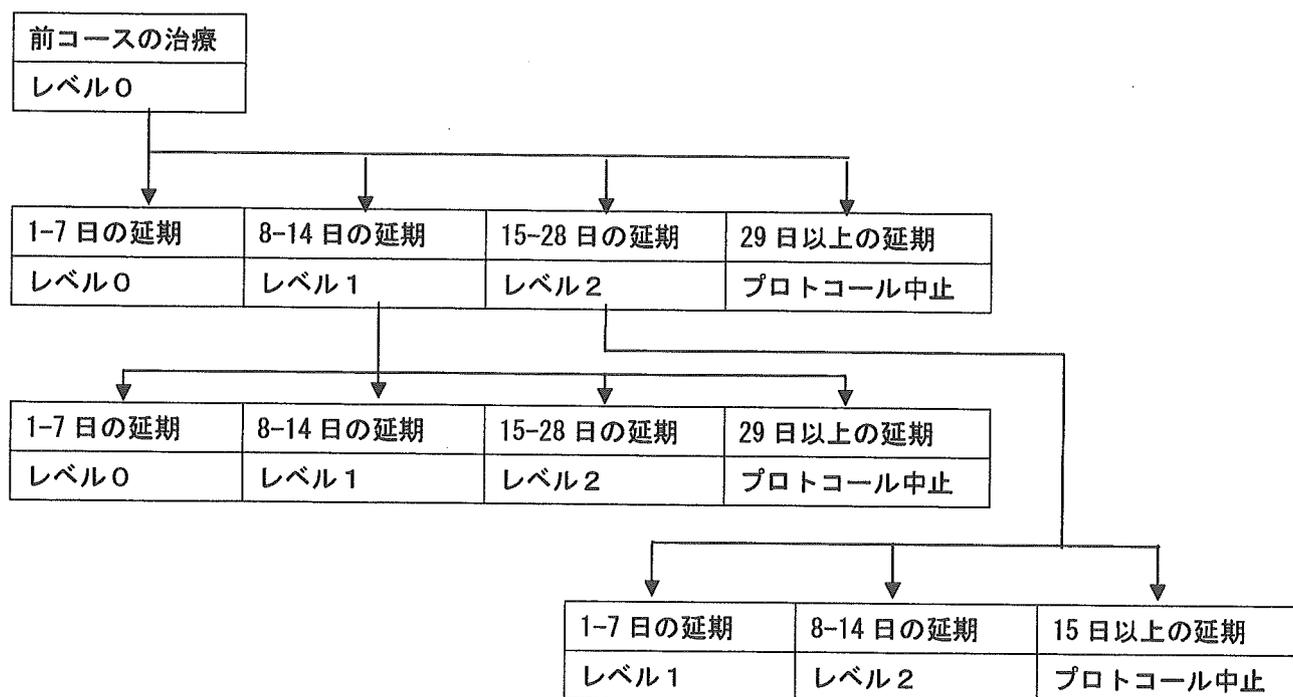
表 7-2 コース開始遅延による減量レベル

| 減量レベル | レベル 0 | レベル 1 | レベル 2 |
|-------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| CPA | 1,200 mg/m ² x2 | 1,200 mg/m ² x2 | 600 mg/m ² x2 |
| THP | 40 mg/m ² | 20 mg/m ² | なし |

- ① 治療開始遅延が 7 日以内の場合には薬剤の減量を行わない (表 7-2 のレベル 0)。
- ② 治療開始遅延が 8 日以上 14 日以内の場合にはピラルビシン (THP) の投与量を 50% に減量する (表 7-2 のレベル 1)。
- ③ 治療開始遅延が 15 日以上 28 日以内の場合にはピラルビシン (THP) の投与を休止し、かつ、シクロホスファミド (CPA) の投与量を 50% に減量する (表 7-2 のレベル 2)。

- ④ 29 日以上経過しても「7.8.1 寛解導入化学療法開始規準」を満たさない場合は、プロトコール治療を中止とする。
- ⑤ レベル 1 に減量後の規準：
- 1) レベル 1 に減量したコースの次のコースが 7 日以内に遅延なく開始できる場合は、レベル 0 に戻して施行する。
 - 2) レベル 1 に減量したコースの次のコースが 8 日以上 14 日以内の延期に留まる場合は、レベル 1 で次のコースを行う。
 - 3) レベル 1 に減量したコースの次のコースが 15 日以上 28 日以内の延期を要する場合は、レベル 2 に減量する。
 - 4) レベル 1 に減量したコースの次のコースが 29 日以上延期を要する場合は、プロトコール治療中止とする。
- ⑥ レベル 2 に減量後の規準：
- 1) レベル 2 に減量したコースの次のコースが 7 日以内に遅延なく開始できる場合は、レベル 1 に戻して施行する。
 - 2) レベル 2 に減量したコースの次のコースが 8 日以上 14 日以内の延期に留まる場合は、レベル 2 で次のコースを行う。
 - 3) レベル 2 に減量したコースの次のコースが 15 日以上延期を要する場合は、プロトコール治療中止とする。

図 7-2 開始遅延に伴う変更の decision tree



(2) 毒性による変更

以下の①～⑤の毒性が生じた場合には、以下の規定に従う。上記「(1)開始遅延による変更」と重なって規定される場合には、各々の薬剤において少ない方の用量を選択する。また、この項に規定されない毒性が発生し、判断に迷う場合は研究事務局に相談のこと。

① 血尿による変更

CPA の減量

レベル 0 … CPA1, 200mg/m²/回 (100%)

レベル 1 … CPA600mg/m²/回 (50%) に減量

レベル 2 … 休止

- 1) CPA の投与中に、Grade2 の毒性、すなわち排尿痛を伴う頻尿または肉眼的血尿が出現した場合、翌日の CPA 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。
- 2) CPA 投与後に、Grade2 の毒性が出現した場合、次コースの CPA をレベル 1 に減量する。
- 3) レベル 1 の CPA の投与後、肉眼的血尿が見られなかった場合は、次コースから 100%量に戻す。
- 4) レベル 1 の CPA の投与後、肉眼的血尿が持続する場合は、次コース以降、肉眼的血尿が消失するまで CPA は投与しない。
- 5) CPA 投与後に、Grade 3 以上の毒性、すなわち輸血/鎮痛薬の静脈内投与/膀胱灌流を要する場合やコントロール不能の出血や緊急処置を要する場合は、以降の CPA の投与は中止する。

② 麻痺性イレウス、神経毒性(知覚性)

VCR の減量

レベル 0 … 1.5 mg/m² (100%)

レベル 1 … 0.75 mg/m² (50%) に減量

レベル 2 … 休止

- 1) Grade 3 以上の有害事象が生じた場合は、症状が消失するまで、VCR は投与せず(レベル 2)、症状消失後、VCR をレベル 1 に減量して投与する。
- 2) レベル 1 に減量した VCR を投与後、Grade 3 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 2)、以降 VCR は投与しない。
- 3) 減量したレベルの VCR を投与後、2 週間が経過して症状が Grade 2 以下の場合は、レベル 0 に戻して投与する。

③ 腎障害

CDDP の減量

レベル 0 … 20 mg/m²/日 (100%)

レベル 1 … 16 mg/m²/日 (80%) に減量

レベル 2 … 休止

- 1) CCr が 70 ml/分/1.73 m²以上であれば CDDP の投与量の減量は行わない。
- 2) CDDP 投与中にクレアチニン値がコース開始前の 50%以上の上昇を認めた場合は、そのコースの残りの CDDP の投与を休止する。この場合次のコースの CDDP はレベル 1 (80%) に減量して投与する。
- 3) CCr が 70 ml/分/1.73 m²未満であれば次コースの開始を 1 週間を限度に延期し、再度 CCr を測定する。再検の結果 70 ml/分/1.73 m²以上の場合は、CDDP を減量せず投与する。再検の

結果、70 ml/分/1.73 m²未満 40 ml/分/1.73 m²以上の場合は CDDP の投与量をレベル 1 に減量する。40 ml/分/1.73 m²未満の場合は以降の CDDP の投与はレベル 2 の休止とする。

④ 心血管系

THP の減量

- レベル 0 … THP 40mg/m²/日 (100%)
- レベル 1 … THP 20mg/m²/日 (50%) に 減量
- レベル 2 … THP 休止
- レベル 3 … THP 中止

- 1) 心臓超音波検査で ejection fraction (EF) が 50%以下かあるいは shortening fraction (SF) が 28%以下の場合で、無症候性であれば、1 週間寛解導入療法の開始を延期し、再度心機能の検査を行う。もし EF 及び SF の改善が見られれば、THP の投与量の減量は行わない。
- 2) 1 週間の延期後、改善が見られない場合は THP の投与を休止する。その後、心機能の改善がみられ EF が 50%以上あるいは SF が 28%以上の場合は、次のコースの THP をレベル 1 に減量して投与する。レベル 1 に減量後、心機能が再び悪化した場合は、以後の THP をレベル 3 の中止とする。
- 3) もし症候性のうっ血性心不全 (Grade 3 以上) を来した場合は、以降の THP の投与は中止し、さらに CPA の投与はレベル 1 の 600mg/m² (50%) に減量する。

⑤ 肝機能

VCR, THP の中止

- レベル 0 … VCR 1.5mg/m²/日 (100%) THP 40mg/m²/日 (100%)
- レベル 1 … VCR 0.75mg/m²/日 (50%) THP 20mg/m²/日 (50%) に 減量
- レベル 2 … VCR THP 休止

総ビリルビンが 1.5mg/dl 以上 3mg/dl 未満の場合は THP と VCR の両者の投与量をレベル 1 に減量する。総ビリルビン が 3mg/dl 以上の場合は、VCR と THP の投与をレベル 2 の休止とする。なお、臨床的に体質性黄疸が疑われる場合の対処は、研究事務局と相談のこと。

7.9.2 大量化学療法の変更規準

大量化学療法開始当日、またはその 1~3 日前の間に 24 時間蓄尿 (必要であれば尿道カテーテルを挿入) して測定したクレアチニンクリアランス (体表面積補正) が 70 ml/分/1.73m² 以上 100 ml/分/1.73m² 未満であった場合に、以下の計算式によって、target AUC を 4.1 としたカルボプラチンの投与量 (絶対投与量) を算出し、これを投与量とする。(算出された投与量は体表面積あたりの投与量ではなく、実際に投与する絶対投与量です。間違えないように注意してください。)

$$\text{カルボプラチン投与量(mg)} = 4.1 \times \{ \text{CCr [ml/分]} + (\text{体表面積} \times 15) \}$$

[ただし、この式における CCr は、体表面積補正を行っていない値を用いる]

ただし、体重 10kg 未満の患者では、上記計算式で算出された投与量と 13.3mg/kg/日で算出された投与量のいずれか少ない用量の方を選択する。

メルファランおよびエトポシドについては、クレアチニンクリアランスの値での投与量の変更は行わない。

クレアチニンクリアランス（体表面積補正）が 70 ml/分/1.73m² 未満であった場合には、大量化学療法の開始基準を満たしていないので、大量化学療法を開始できない。

7.9.3 放射線療法の変更基準

「7.6.7 中断、変更および中止」を参照のこと。毒性等により、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良い。その場合も、照射線量の修正は行わない。

7.10 治療中止基準

7.10.1 寛解導入化学療法の中止基準

治療開始基準を満たさない場合は、4 週間を限度に化学療法開始を延期する。治療開始予定日から 29 日以上延期しても開始基準を満たさない場合は、プロトコール治療中止とする。

7.10.2 大量化学療法の中止基準

大量化学療法は、大量化学療法開始基準を満たさない場合は、化学療法 5 コースが終了した後、5 コース目の開始日を第 1 日として、第 56 日を限度として治療開始を延期する。第 57 日を過ぎてても開始基準を満たさない場合、プロトコール治療を中止する。

7.10.3 放射線療法の中止基準

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 日間を超えると判断される場合、あるいは、放射線治療の毒性により、休止の後も続行不可能と判断される場合は、プロトコール治療中止とする。

7.11 併用療法・支持療法

7.11.1 推奨される併用療法・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ール逸脱とはしない。

(1) 制吐剤

抗がん剤投与時の制吐剤は各施設のガイドラインに従って使用する。

(2) サイトカイン製剤

G-CSF などのサイトカイン製剤は各施設のガイドラインに従って使用する。例えば G-CSF は以下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。G-CSF 製剤の種類は規定しない。

レノグラスチムであれば、通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、2 μg/kg を 1 日 1 回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は静脈内投与（点滴静注を含む）5 μg/kg を 1 日 1 回投与する。

ナルトグラスチムであれば、通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

フィルグラスチムであれば通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止する。なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

(3) 輸血製剤

赤血球輸血あるいは血小板輸血は各施設のガイドラインに従う。

(4) 免疫グロブリン

IgGをモニターし500mg/dlより低くなれば補充を考慮する。投与法は各施設のガイドラインに従う。

(5) ST合剤

カリニ肺炎予防の目的でST合剤を各施設のガイドラインに従い投与する。

(6) 感染予防対策・発熱時の対応

感染症予防対策は各施設のガイドラインに従い行う。発熱時の対応は各施設のガイドラインに従い治療する。

(7) 中心静脈カテーテル

ダブルルーメンの中心静脈カテーテルを挿入する。カテーテルの挿入は各施設のガイドラインに従って行う。皮下トンネル形成型のカテーテルを推奨する。

(8) 大量化学療法時の注意

- ① 各施設のガイドラインに従い、個室収容や無菌室管理等の隔離を行う。
- ② 全ての血液製剤は、使用前に15Gy以上の放射線照射を行う。
- ③ 肝中心静脈閉塞症(VOD)予防は各施設のガイドラインに従い行う。
- ④ 肛門および外陰部は、各施設のガイドラインに従い清潔を保つ。
- ⑤ 口腔粘膜等の炎症に伴う疼痛が見られる場合には、各施設のガイドラインに従い、モルヒネなどによる疼痛緩和を図る。
- ⑥ HSV, VZV, CMV等の再活性化予防には各施設のガイドラインに従い予防的な薬剤の使用を行う。

7.11.2 許容される併用療法・支持療法

骨転移に対する症状緩和目的の局所放射線治療を許容する。許容される照射範囲や総線量等の規定は放射線ガイドラインに従う。

7.11.3 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。本項の規定に反した場合にはプロトコール逸脱または違反となる。

- (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。

7.12 後治療

後治療は許容されない。

プロトコール治療完了後に転移または再発を認めた場合の後治療は規定しない。

また、プロトコール中止規準に該当して「プロトコール治療中止」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「プロトコール治療中止→後治療」ではなく、「中止規準を逸脱し、プロトコール治療を継続した」とみなす。