

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ール治療を中止する。

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、プロトコール治療を中止する。
- 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、プロトコール治療中止とする。

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、「16.5.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	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球 1000 / mm³ 未満で発熱(原則として 38 度以上)が見られた時点 ・好中球 500 / mm³ が観察された時点 ・前コースで好中球 1000 / mm³ 未満で発熱(原則として 38 度以上)が見られた場合や、好中球 500 / mm³ が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1000 / mm³ 未満が観察された時点
使用量 使用法	<p>以下のいずれかを選択する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与 ・フィルグラスチム: 50 μg/m² を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m² を 1 日 1 回静脈投与 ・ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球が最低値を示す時期を経過後 5000 / mm³ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球が 2000 / mm³ 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°C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「IDSA ガイドライン」(IDSA 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

- ・プロトコール治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。
- ・プロトコー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。ただし、初期治療中にプロトコー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(三共)、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(31.52%)、血小板減少(30.00%)等の造血器障害、嘔吐(13.40%)、食欲不振(12.49%)、悪心(8.93%)、嘔気(7.92%)等の消化器症状であった。

その他の有害反応:

過敏症: 発疹(1%未満)
 肝臓: AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇(1~10%未満)
 腎臓: 蛋白尿、BUN 上昇(1%未満)
 消化器: 嘔吐、食欲不振(10%以上)、悪心、嘔気(1~10%未満)、下痢、口内炎(1%未満)
 皮膚: 脱毛(1~10%未満)
 その他: 発熱、全身倦怠感、頭痛(1~10%未満)、めまい、低蛋白血症、痙攣(1%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:

モノアミノ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(^{14}C -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(39.2%)、白血球減少 218 件(33.6%)、嘔気 200 件(30.9%)

その他の有害反応:

血液:(10%以上又は頻度不明)白血球減少(33.6%)、血小板減少(1~10%未満)貧血(1%未満)出血

肝臓:(1%未満)肝障害

腎臓(1%未満)BUN上昇

消化器:(10%以上又は頻度不明)食欲不振(39.2%)、悪心、嘔吐(1~10%未満)下痢、口内炎(1%未満)便秘、腹痛、口渇

皮膚(10%以上又は頻度不明)脱毛(1~10%未満)発疹(1%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※(1~10%未満)感覚異常、倦怠感(1%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※(1~10%未満)発熱、(1%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%(18/40)
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*1 < 50,000/mm ³ :	10%(4/40)
嘔気:	13%(5/40)
肝機能異常:	7.5%(3/40)

*1:血小板輸血についても予期される有害事象とする。

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(12)	3(5.2)	5(8.6)	3(5.2)
血小板減少 ^{*1}	9(15.5)	12(20.6)	10(17.2)	7(12)
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

*1:血小板輸血についても予期される有害事象とする。

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grade3および4がそれぞれ38%、5.9%、血小板減少grade3・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「7.2.1.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「7.2.2.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。

A群・B群いずれの群においても、白血球・好中球減少に伴う以下の有害事象発生が予期される。

- ・発熱性好中球減少
- ・Grade3-4の好中球減少を伴う感染

また、A群・B群いずれの群においても便秘Grade2,3については、抗がん剤治療中には頻回に認められる有害事象であるため、10.1.2.③の通常報告の対象とはしない。

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Grade0~4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とするかどうかが決まら

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、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 (1 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

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

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、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:肺臓炎/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、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、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
 - 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: 維持療法第 1 コース開始予定日、抗がん剤投与前まで
- 2) 維持療法
 - 最終コース以外: 次コース開始予定日、抗がん剤投与前まで
 - 最終コース: 最終 ACNU 投与前より、A 群: 42~55 日目、B 群: 35~48 日目

腫瘍縮小効果の評価

「11.1.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、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: 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

8.4. スタディカレンダー

コース 週	治療 前	初期治療 (1コース)								維持療法(12コース)		追跡中
		1	2	3	4	5	6	7	8	コース開 始前	コース中	
全身状態										○		
理学所見	○*1	●	●	●	●	●	●	●	●	○		
神経所見	○*1									○		
体重、PS、体温	○*1	●	●	●	●	●	●	●	●	○		
臨床検査										○		
白血球、Hb、血小板	○*1	●	●	●	●	●	●	●	●	○		○*3
分画(好中球)	○*1	●	●	●	●	●	●	●	●	○		○*3
生化学	○*1	●	●	●	●	●	●	●	●			○*3
尿検査(尿糖、尿蛋白)	○*1											
放射線検査(効果判定)												
頭部MRI	○*2									○*4		○*3
毒性評価										○		
自覚症状チェック		●	●	●	●	●	●	●	●	○		○*3
他覚症状チェック		●	●	●	●	●	●	●	●	○		○*3
胸部X-P	○*1	△	△	△	△	△	△	△	△		△	
12誘導心電図		△	△	△	△	△	△	△	△		△	
治療												
放射線療法		○	○	○	○	○	○					
化学療法												
A群: ACNU単独群												
ACNU		○				○					○	
B群: ACNU・PCZ併用群												
ACNU			○				○					
PCZ		○	○			○	○				○	
記録用紙提出												
登録適格性確認票	○											
治療開始報告			○									
治療経過記録: 初期治療								○				
治療経過記録: 維持療法												○
治療終了報告												○
効果判定記録												
追跡調査用紙												2回/年
放射線治療支援センター への資料											○	

○:実施、●:1週間に1回以上実施、△:必要に応じて実施

○*1:登録前14日以内に行う、○*2:術後3日以内に行う、○*3:3ヶ月毎に行う

○*4:MRI検査は初期治療後、および維持療法のコース毎に行う。効果判定は初期治療終了後および維持療法1、2、3、4、5、6、9、12コースで行う。(詳細は「8.2.6.有効性評価項目」参照)

9. データ収集

9.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。

- 1) 登録適格性確認票(白) — 電話登録の場合、登録翌日までにデータセンターに FAX
- 2) 治療前記録(青) — 登録後 2 週間以内
- 3) 治療経過記録:治療-初期治療(黄) — 初期治療中止/終了後速やかに
- 4) 治療経過記録:検査-初期治療(黄) — 初期治療中止/終了後速やかに
- 5) 治療経過記録:有害事象-初期治療(黄) — 初期治療中止/終了後速やかに
- 6) 腫瘍縮小効果報告-初期治療(緑) — 初期治療後の効果判定後速やかに
- 7) 治療経過記録:治療-維持療法(黄) — 維持療法 4、8、12 コース終了後に
- 8) 治療経過記録:検査-維持療法(黄) — 維持療法 4、8、12 コース終了後に
- 9) 治療経過記録:有害事象-維持療法(黄) — 維持療法 4、8、12 コース終了後に
- 10) 腫瘍縮小効果報告-維持療法(緑) — 維持療法 4、8、12 コース終了後に
- 11) 治療終了報告(赤) — 治療中止/終了後速やかに
- 12) 追跡調査(白) — 追跡調査依頼書に記載された期限内に

- ・「1)登録適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>)からもダウンロードして用いることができる。
- ・「2)治療前記録～11)治療終了報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後 5 日経過しても郵送されてこない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話等で連絡すること。
- ・「12)追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

9.2. 記録用紙の送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送にてデータセンターに送付する。登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信とする。

9.3. 記録用紙の修正

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で記録用紙の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

9.4. 放射線治療品質管理・保証に関するもの

- 1) 送付用紙-「放治 QA チェックリスト」
- 2) 送付資料-
 - 1) 病巣部を示す診断画像のコピー
術前および術後 MRI の T2-WI (and/or FLAIR image) および造影 MRI においてもっとも病巣を的確に表す画像
 - 2) 治療計画 CT のコピー
 - 3) 線量分布図
GTVprimary や CTV1・CTV2 および PTV1・PTV2 とリスク臓器の線量が把握できる情報として DVH の添付が望ましい。
 - 4) 照射体積を示す資料
GTVprimary および CTV1・CTV2 の明示された BEV や DRR 画像など GTV/CTV/PTV と照射野の関係を示す資料
 - 5) 照合画像

リニアックグラムのコピー

6) 照射録のコピー

照射日程、照射方向、X線エネルギー、モニターユニット、各照射野の標的基準点に対する処方線量、照射野サイズ(横×縦)、等価正方形の一辺の長さ、照射野係数、治療深度、TMR/TAR、ウェッジ係数、その他の係数が記載された原資料のコピー

3) 提出期限－放射線療法終了日から7日以内

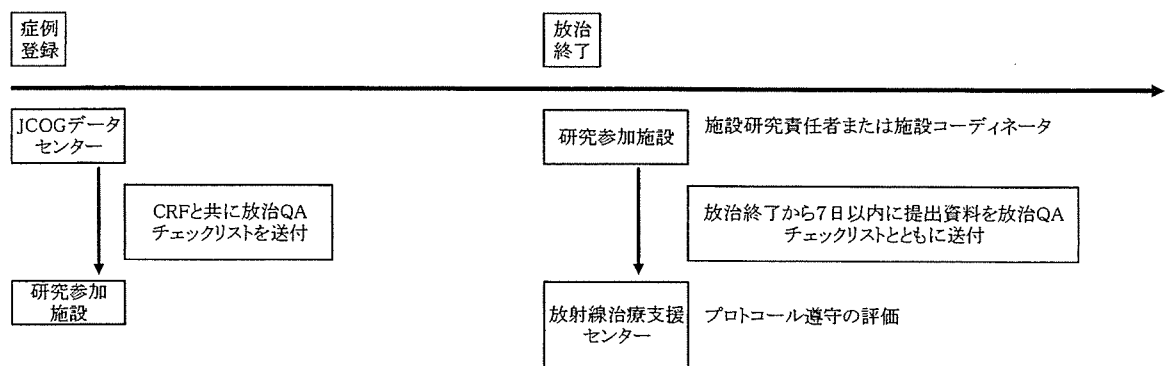
4) 資料の送付先

〒104-0043 東京都中央区湊2丁目4番1号 TOMACビル
放射線治療支援センター宛

※提出資料は、症例登録後データセンターより CRF とともに送付される「放治 QA チェックリスト」とともに、上記、放射線治療支援センター宛に送付する。

※データセンター宛に送付されても受け取れないので注意する。

放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れは下図のとおりである。



10. 有害事象の報告

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。報告書式は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、薬事法に基づく 副作用等の厚生労働大臣への報告(宛先:厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX:03-3508-4364. 書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第 255 号^{*35} <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)にもとづく重篤な有害事象等の各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡についてはそれぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

10.1. 報告義務のある有害事象

10.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

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

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる。「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)

②予期されない Grade4 の非血液毒性(NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7.2.予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていない Grade4 の非血液毒性。プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のものは、因果関係の有無を問わず急送報告の対象とし、最終プロトコール治療日から 31 日以降のものは、プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

10.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

②と③の有害事象のうち、プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のものは、因果関係の有無を問わず通常報告の対象とし、最終プロトコール治療日から 31 日以降のものは、プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを通常報告の対象とする。

①最終プロトコール治療日から 31 日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

②予期される Grade4 の非血液毒性(NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7.2.予期される有害反応」に重篤な有害反応として記載されている Grade4 の非血液毒性 予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意 「神経障害-運動性」については Grade4

③予期されない Grade2、Grade3 の有害事象

「7.2.予期される有害反応」と薬剤添付文書のいずれにも記載されていない Grade2~3 相当の有害事象

④永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等

⑤その他重大な医学的事象

10.1.1.の①②、10.1.2.の①~④のいずれにも該当しないが、研究グループや全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は施設コーディネーターまたは担当医は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1次報告:

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付と電話連絡を行う。

2次報告:

さらに施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告(A4 自由書式)を別紙として作成し、両者を有害事象発生を知ってから 7 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

3次報告:

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の未記入部分を全て記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局/研究代表者へ郵送または FAX 送付する。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止(JCOG データセンターと全参加施設へ連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知り得てから 15 日以内に効果・安全性評価委員会(委員会事務局宛)に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」および「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)等を含めること。また、10.1.1 ①の 30 日以内の死亡、10.1.2. ①の 31 日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、10.1.2 ②予期される重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の「II.有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

10.3.3. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際しては、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

10.3.4. 施設の研究者への通知

研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書にて通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究代表者の判断を文書にて通知する。

10.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者および JCOG 代表者に文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

腫瘍縮小効果判定は、登録時に測定可能病変を有する症例でのみ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST criteria)³²⁾に従った以下の手順により行う。

11.1.1. 測定可能病変の定義

8 mm 以下のスライスの MRI にて最大径 16 mm 以上*の病変を測定可能病変 (measurable lesion) とする。

*ただし、5 mm 以下のスライスの MRI の場合は最大径 10 mm 以上

上記以外のすべての病変を測定不能病変 (non-measurable lesion) とする。ただし以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

- ・骨病変
- ・髄膜病変
- ・嚢胞性病変

11.1.2. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、最大径 (以下、長径) の最も大きい 1 つの病変を選択して標的病変 (Target lesion) とする。選択した標的病変の部位 (コード)、検査法、検査日、長径、すべての標的病変の長径を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

11.1.3. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変 (non-target lesion) として部位 (コード)、検査方法、検査日のみを「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

11.1.4. 腫瘍縮小効果の判定

「8.2.治療中の評価項目」に従い、以下の時期に標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ撮影条件の頭部 MRI にて行い、標的病変の長径、非標的病変の消失または増悪の有無を「治療経過記録用紙-腫瘍評価」に記録する。

- 1) 初期治療終了後:維持療法第 1 コース開始予定日、抗がん剤投与前まで
- 2) 維持療法中 2 コース開始予定日、抗がん剤投与前まで
- 3) 維持療法中 3 コース開始予定日、抗がん剤投与前まで
- 4) 維持療法中 4 コース開始予定日、抗がん剤投与前まで
- 5) 維持療法中 5 コース開始予定日、抗がん剤投与前まで
- 6) 維持療法中 6 コース開始予定日、抗がん剤投与前まで
- 7) 維持療法中 7 コース開始予定日、抗がん剤投与前まで
- 8) 維持療法中 10 コース開始予定日、抗がん剤投与前まで
- 9) 維持療法中 12 コース開始予定日、抗がん剤投与前まで

11.1.5. 標的病変の効果判定規準

・CR: Complete Response: 完全奏効

標的病変が腫瘍による二次的变化を含めて消失した場合。

・PR: Partial Response: 部分奏効

標的病変の長径が、治療開始前の長径に比し 30% 以上小さくなった場合。

・PD: Progression: 進行

標的病変の長径が、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 (再発を含む)。ただし、長径の絶対値が 10mm 以下であれば長径が 20% 以上増大した場合も PD としない。

・SD: Stable Disease: 安定

PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合。

・NE: Not Evaluable: 評価不能

なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR,PR,PD,SD いずれとも判定できない場合

$$\text{長径の縮小割合} = \frac{\text{治療前の長径} - \text{評価時の長径}}{\text{治療前の長径}} \times 100\%$$

$$\text{長径の増大割合} = \frac{\text{評価時の長径} - \text{最小の長径}}{\text{最小の長径}} \times 100\%$$

11.1.6. 非標的病変の効果判定規準

・CR: Complete Response: 完全奏効

すべての非標的病変が消失した場合。

・IR/SD: Incomplete Response/Stable Disease: 不完全奏効/安定

1つ以上の非標的病変が消失しない場合

・PD: Progression: 進行

非標的病変の明らかな増大(再発を含む)。

・NE: Not Evaluable: 評価不能

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、または CR, IR/SD, PD いずれとも判定できない場合。

11.1.7. 新病変出現の有無

標的病変、非標的病変以外の新病変が認められた場合、「新病変出現あり」とする。

11.1.8. 総合効果(Overall Response)

総合効果(Overall response)は標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから、以下の表に従って効果判定毎に判定する。

ただし、標的病変、非標的病変のいずれかでも NE の場合は総合効果は NE とする。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定する。

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

なお、総合効果の CR, PR の判定には従来の WHO 規準による「4 週間の持続期間(duration)」は不要であり、総合効果 CR, PR の判定日をそれぞれ「CR 判定日」「PR 判定日」と表現する。

11.1.9. 最良総合効果(Best Overall Response)

CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とし、全コースを通じて良好な総合効果をもって最良総合効果とする。

初回治療後の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とし、初回治療後の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は評価不能 NE とする。