

6.1.4. 放射線治療

1) 開始時期と休止期間など

放射線治療は化学療法と同日(day1)より開始する。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 Gy、1日1回、週5日、計30回、総線量60 Gy、総治療期間42日間、許容総治療期間63日間とする。

3) 放射線治療装置

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

4) 標的体積(target volume)

3次元治療計画装置を用いて治療計画を行う。強度変調放射線治療は本試験では用いない。また、腫瘍周囲の詳細な解剖学的部位同定のために、5 mm以下のスライス厚での治療計画CT撮像が望ましい。術前MRIのデータをもとにCT治療を計画するために、術前のCTは必須ではない。

肉眼的腫瘍体積(Gross tumor volume:GTV)

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

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

$GTV_{primary} = GTV$ は規定できない

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

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

臨床標的体積(Clinical target volume:CTV)

手術による構造上の変化や残存腫瘍の状態を考慮し、適切に術後MRIまたはCTを参照する。大脳鎌やテントなど解剖学的なバリアと考えられている構造を超えないが、症例により浸潤範囲に十分注意を払って設定する必要がある。

①放射線治療開始時の $CTV = CTV_1$

Gross total resection:

$CTV_1 =$ 術前MRIのFLAIR像(またはT2WI)上の高信号領域+マージン1.5 cm^{*1}の範囲内の脳組織

Partial resection の場合:

$CTV_1 = GTV_{primary} +$ 術前MRIのFLAIR像(またはT2WI)上の高信号領域+マージン1.5 cm^{*1}の範囲内の脳組織

Biopsy only の場合:

$CTV_1 = GTV_{primary} +$ 術前MRIのFLAIR Image(またはT2WI)上の高信号領域+マージン1.5 cm^{*1}の範囲内の脳組織

ただし、周囲の浮腫がない症例ではマージン2.5 cmとする。

*1: 7) リスク臓器と接する場合は、マージンを1.5 cm以下に圧縮しても良い。

②ブースト照射時の $CTV = CTV_2$

$CTV_2 =$ 術前MRIで腫瘍と考えられる範囲(造影される腫瘍と造影されない腫瘍を含む範囲、Gross total resection の時はtumor resection cavityと同義と解釈してよい)+マージン1.5 cm^{*1}の範囲内の脳組織および術前MRIのFLAIR像(またはT2WI)での高信号領域。

ただし、FLAIR像(またはT2WI)での高信号領域を含む摘出がなされている場合は、術前MRIで造影されていた腫瘍の範囲を元に設定する。

*1: 7)リスク臓器と接する場合は、マージンを 1.5 cm 以下に圧縮しても良い。

計画標的体積(Planning target volume:PTV)

上記 CTV_1 、 CTV_2 に 0.5 cm のマージンを加えたものをそれぞれ PTV_1 、 PTV_2 とし、照射体積(照射野)はこの $PTV(PTV_1 + PTV_2)$ を含むものとする。

典型的な症例において照射野辺縁の線量低下を考慮に入れると、放射線治療開始時の照射野において術前 MRI の FLAIR 像(または T2W1)上の高信号領域の辺縁から照射野辺縁までは 2 cm 以上となる。(5)-b) 標的内の線量均一性を参照)

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

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

原則として標的基準点を用いて線量分布計算を行うこととする。D95 などの volume 処方を用いて線量計算を行うことは許容するが、線量評価は ICRU 標的基準点の原則を満たした点を設定し、その点の線量を処方線量とする。

PTV_1 に 50 Gy、 PTV_2 に 10 Gy 照射する。 PTV_2 への照射を先行することは許容される。

a) 標的基準点

標的基準点は、アイソセンターまたは PTV_2 の中心付近とするが空気や骨のないところに設定する。

b) 標的内の線量均一性

標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)では PTV への線量が処方線量の 90%以上 110%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。

D95 などの volume 処方の場合にも、アイソセンター処方に準じた治療計画ならびに線量分布の作成をすることとし、 PTV への線量が処方線量の 90%以上 110%以下となるように設定する

脳表面や副鼻腔などビルドアップ領域が問題になる場合やリスク臓器の最大線量を超える場合はこの限りではない。

c) 線量分布図、線量計算(モニターユニット計算)

治療開始時の腫瘍体積に基づく 3 次元線量分布計算を行い、合わせて標的体積およびリスク臓器の dose-volume histogram (DVH) 評価を行う。リスク臓器の DVH 評価では、脳・脳幹に関する DVH 評価を行う。線量計算にあたっては Superposition 相当のアルゴリズムを使用する。また、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う。

6)位置決め

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

放射線治療研究事務局および特定非営利活動法人「放射線治療支援センター(RSC)」による検討(「14.3 放射線治療の品質管理・品質保証活動」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治療終了後 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)

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。

網膜: 45 Gy

脳幹: 脳幹 1/3 60 Gy

脳幹 2/3 53 Gy

脳幹 3/3 50 Gy

頸髄:50 Gy

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

これらを考慮した照射野及び照射法の変更はいずれの時点で行ってもよい。

視交叉:50 Gyを超えないことが望ましいが、やむを得ない場合においても56 Gyを超えないこととする

水晶体は遮蔽することが望ましいがやむを得ない場合は、視力障害のリスクを説明の上で患者の同意を得て照射することを許容する。

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

初期治療完了、かつ、維持治療完了をもって、プロトコール治療完了とする。

1) 初期治療完了

放射線照射が 60 Gy 照射できた場合、初期治療完了とする。放射線最終照射日を初期治療完了日とする。

2) 維持治療完了

初期治療開始日から 2 年間維持治療し、かつ、2 年後の評価で残存腫瘍を認めなかった場合、維持治療完了とする。化学療法最終投与日を維持治療完了日とする。

初期治療開始日から 2 年間維持治療し、2 年後の評価で残存腫瘍を認めた場合、プロトコール治療中止の規準に該当するまで、維持治療を継続する。よって維持治療完了の定義は設けない。

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) 治療開始後に原病の増悪が認められた場合

原病の増悪とは、効果判定による PD と明らかな原病の臨床的増悪の両方を含む。

2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合

① Grade 4 の非血液毒性が認められた場合

ただし、低 Na 血症、低 K 血症は含めない。

(非血液毒性: CTCAE v3.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)

② 初期治療の総治療期間が 64 日以上となること明らか場合

(初期治療開始日を day1 とし、day64 以降となること明らか場合)

③ 維持治療において、前コース開始日より 63 日以内にコース開始ができない場合

(維持治療 1 コース目は初期治療完了日を day1、維持治療 2 コース以降は前コース開始日を day1 とし、day64 を含む。)

④ 治療変更規準(6.3.)で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、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合

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

・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て治療を変更した場合など

プロトコール治療中止日は、プロトコール治療中の死亡の場合は死亡日、それ以外の中止の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止: 治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

延期: 投与を規定より遅らせる。

休止: 条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休業。

スキップ: 治療薬の1剤以上を投与せずに次の投与スケジュールに進むこと。

6.3.1. 化学療法の用量レベル

1) 初期治療

① TMZ の用量レベル

A 群、B 群ともに以下の1レベルのみとする。

75 mg/m²/day

② IFN-β の用量レベル

以下の1レベルのみとする。

300 万単位/day

2) 維持治療

① TMZ の用量レベル

A 群、B 群共通

レベル1	200 mg/m ² /day
レベル0 (投与開始レベル)	150 mg/m ² /day
レベル-1	100 mg/m ² /day

② IFN-β の用量レベル

以下の1レベルのみとする。

300 万単位/day

6.3.2. 維持治療コース開始規準

A 群、B 群共通

- 1) 維持治療 1 コース目: 初期治療完了日より 28 日以降、49 日以内(初期治療完了日を day1 とし day29 以降、day50 を含む)に治療を開始する場合
維持治療 2 コース目以降: 前コース開始日より 28 日以降、49 日以内(前コース開始日を day1 とし day29 以降、day50 を含む)に治療を開始する場合
コース開始前日または当日に下記の①～⑧すべてを満たすことを確認の上、治療を開始する。
満たさなければコース開始を延期し、前コース開始日より 49 日以内に①～⑧をすべて満たせばコースを開始する。50 日以降は次項 2) に従う。

- ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- ③ AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ④ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ⑤ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑥ 血清 Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑦ 感染を疑わせる 38°C 以上の発熱を認めない
- ⑧ 以下の全ての非血液毒性が Grade 2 以下
 - a) Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染
 - b) Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染
 - c) 食欲不振

- 2) 維持治療 1 コース目: 初期治療完了日より 50 日以降、63 日以内の場合に治療を開始する場合(初期治療完了日を day1 とし day51 以降、day64 を含む)
維持治療 2 コース目以降: 前コース開始日より 50 日以降、63 日以内(前コース開始日を day1 とし day51 以降、day64 を含む)に治療を開始する場合
コース開始前日または当日に下記の①～⑧すべてを満たすことを確認の上、治療を開始する。
満たさなければコース開始を延期し、前コース開始日より 63 日以内に①～⑧をすべて満たせばコースを開始する。63 日以内に満たさなければプロトコール治療中止とする。

- ① 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$
- ③ AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ④ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ⑤ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑥ 血清 Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑦ 感染を疑わせる 38°C 以上の発熱を認めない
- ⑧ 以下の全ての非血液毒性が Grade 2 以下
 - a) Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染
 - b) Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染
 - c) 食欲不振

6.3.3. コース内休止/再開規準

A 群、B 群共通

1) 初期治療

以下の休止/再開規準に従う。

項目	化学療法 休止規準	化学療法 再開規準	放射線治療 休止規準	放射線治療 再開規準
	(いずれかに該当)	(すべて満たす)	(いずれかに該当)	(すべて満たす)
好中球数	<1,000/mm ³	≥1,000/mm ³	<500/mm ³	≥1,000/mm ³
血小板数	<75,000/mm ³	≥75,000/mm ³	<25,000 / mm ³	≥75,000/mm ³
感染を疑わせる 38℃以上の発熱	あり	なし	あり	なし
AST(GOT)	>100 IU/L	≤100 IU/L	-	-
ALT(GPT)	>100 IU/L	≤100 IU/L	-	-
総ビリルビン	>1.5 mg/dL	≤1.5 mg/dL	-	-
血清 Cr	>1.5 mg/dL	≤1.5 mg/dL	-	-
Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染、 Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染、 食欲不振	Grade 3 以上	Grade 2 以下	Grade 3 以上	Grade 2 以下
肺臓炎	Grade 2 以上	Grade 1 以下	Grade 2 以上	Grade 1 以下

いずれかの休止規準に該当し、治療を休止した際は、1 週間に 2 回以上の頻度で検査を繰り返す。再開規準のすべてを満たすことを確認のうえ、治療を再開すること。

化学療法休止後 14 日以内に化学療法を再開できない場合、化学療法を中止する。化学療法が休止または中止となった場合も放射線治療は放射線治療休止規準に該当しなければ、放射線治療単独で治療を継続する。

放射線治療期間が延期した場合、化学療法の休止規準に該当しない限り、化学療法の投与期間を最長 49 日まで延長してもよい(初期治療開始日を day1 とし day49 を含む)。ただし、50 日以降も放射線治療が必要な場合は化学療法を中止し、放射線治療単独とする。

放射線総治療期間が 64 日以上となることが明らかとなった場合、プロトコール治療を中止とする。

2) 維持治療

化学療法中に以下の項目のいずれかに該当した場合は、そのコースでの TMZ 投与をスキップする。コース内の再開は行わない。また、スキップとなった場合も次コースのコース開始日は延期しない。

項目	TMZ スキップ規準 (いずれかに該当)
好中球数	<1,000/mm ³
血小板数	<75,000/mm ³
AST(GOT)	>100 IU/L
ALT(GPT)	>100 IU/L
総ビリルビン	>1.5 mg/dL
血清 Cr	>1.5 mg/dL
感染を疑わせる 38℃以上の発熱	あり
Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染、 Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染、 食欲不振	Grade 3 以上

6.3.4. 維持治療における減量・増量・中止規準

A 群、B 群共通

1) 減量規準

以下の①、②いずれかに該当した場合は次コースから TMZ を 1 レベル減量する。減量後の薬剤の再増量は行わない。レベル-1 でさらに減量が必要となった場合はプロトコール治療を中止する。

- ① 前コース開始日*1 から 50 日以降、63 日以内(前コース開始日を day1 とし day51 以降、day64 を含む)に次コースを開始する場合

*1 維持治療 1 コースの場合は初期治療完了日を day1 とする。

- ② 前コース中に以下のいずれかを認めた場合

- ・ 好中球数 < 500/mm³
- ・ 血小板数 < 50,000/mm³
- ・ AST(GOT) > 100 IU/L
- ・ ALT(GPT) > 100 IU/L
- ・ 総ビリルビン > 1.5 mg/dL
- ・ 血清 Cr > 1.5 mg/dL
- ・ 感染を疑わせる 38°C以上の発熱
- ・ 以下のいずれかの非血液毒性が Grade 3 以上
 - (ア) Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染
 - (イ) Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染
 - (ウ) 食欲不振

2) 2コース目増量規準

2コース目に下記の①~③すべてを満たした場合のみ TMZ を 1 レベル増量する。3コース以降は増量を行わない。6.3.2.コース開始規準を満たし、増量規準を満たさなかった場合は速やかに 1 コースと同レベルで 2 コースを開始すること。

- ① 1コース開始日から 28 日以降、42 日以内に 2 コース目を開始する場合(1コース開始日を day1 とし day29 以降、day43 を含む)。

- ② コース開始前日、または当日に下記のすべてを満たす場合

- ・ 好中球数 \geq 1,500/mm³
- ・ 血小板数 \geq 100,000/mm³
- ・ AST(GOT) \leq 100 IU/L
- ・ ALT(GPT) \leq 100 IU/L
- ・ 総ビリルビン \leq 1.5 mg/dL
- ・ 血清 Cr \leq 1.5 mg/dL
- ・ 感染を疑わせる 38°C以上の発熱を認めない
- ・ 以下の全ての非血液毒性が Grade 2 以下
 - (ア) Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染
 - (イ) Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染
 - (ウ) 食欲不振

- ③ 維持治療 1 コース中に下記のいずれも認めなかった場合

- ・ 好中球数 < 500/mm³
- ・ 血小板数 < 50,000/mm³
- ・ AST(GOT) > 100 IU/L
- ・ ALT(GPT) > 100 IU/L
- ・ 総ビリルビン > 1.5 mg/dL
- ・ 血清 Cr > 1.5 mg/dL
- ・ 感染を疑わせる 38°C以上の発熱
- ・ 以下のいずれかの非血液毒性が Grade 3 以上
 - (ア) Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染
 - (イ) Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染
 - (ウ) 食欲不振

6.3.5. 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、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先: 夏目敦至

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL:052-744-2355
FAX:052-744-2361
E-mail: anatsume@med.nagoya-u.ac.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ール逸脱とはしない。

1) G-CSF

G-CSF は下表に示す承認用法・用量に従って投与する。予防的投与は行わない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> 好中球数 1,000/mm³未満でかつ発熱(原則として 38℃以上)が見られた時点 好中球数 500/mm³未満が観察された時点 前コースで好中球数 1,000/mm³未満でかつ発熱(原則として 38℃以上)が見られた場合や、好中球数 500/mm³未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球数 1,000/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"> レノグラステム: 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 フィルグラステム: 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 ナルトグラステム: 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"> 好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³以上に達した場合は投与を中止する。 好中球数が 2,000/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

- 好中球減少時(好中球数 \leq 1,000/mm³)に 38℃以上の発熱がある場合(発熱性好中球減少)には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
- 比較的高度の好中球減少時(好中球数 \leq 500/mm³、もしくは好中球数 \leq 1,000/mm³で更に好中球数 \leq 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。
- 好中球数(特に好中球数 \leq 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。
- 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。
- 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でき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。
- 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。

3) ST 合剤、ペンタミジン

ST 合剤は下表に示す薬剤を承認用法・用量に従って投与する。初期治療中は予防投与を行うことを推奨する。

開始時期	初期治療開始時から維持治療第1コース開始日まで 維持治療中、リンパ球数 800/mm ³ 未満が観察されたとき
使用薬剤	以下のいずれかを選択する。 バクタ錠、バクタ顆粒、バクトラミン錠、バクトラミン顆粒 ベナンバックス吸入、静注

4) TMZ 投与前の制吐剤

ナゼア、セロトーンなどを投与する。

5) IFN-β 投与前の消炎鎮痛剤

ロキソニン、ボルタレンなどを投与する。

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、イソパイドなど)およびステロイド剤の使用。

6.4.3. 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。

- 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、放射線治療、免疫療法
- 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。
- ・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。
- ・プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメーリングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。

7. 予期される有害反応

7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応

個々の薬剤で予期される薬物有害反応は、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

7.2. 併用化学療法や集学的治療により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。

7.2.1. 本試験の治療レジメンにおいて予期される有害反応

先に実施した INTEGRAL 第 I 相試験¹⁾では、これら両薬剤を併用した場合に発生した有害反応のうち NCI-CTC Adverse Events v3.0 の Grade 3・4 に相当するイベントとして白血球減少が初期治療中あるいは維持治療中にそれぞれ認められているが、Grade 3 は維持治療中に 1/15 例(6.7%)、Grade 4 は初期治療中に 2/15 例(13.4%)の頻度で認められた。Grade 2 以下の白血球減少は初期治療、維持治療期間中に約 67%の患者に認められているが、これらは一過性のもので休薬により早期に自然回復していた。以上のような白血球減少以外に認められた Grade 2 以下の有害事象として AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニンの軽度な上昇、軽度な発熱及び軽度な食欲不振、悪心、食欲不振、嘔吐などの消化器系の有害事象などが認められているが、これらのほとんどが自然回復を示し、解熱剤や制吐剤の事前投与による回避も可能であった。以下に、主な有害事象をまとめる。

表 7.2.1. INTEGRAL 第 I 相試験における主な有害事象

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	%Grade 3・4	合計
白血球数	15	6	10	1	1	6.0	33
ヘモグロビン	24	8	1	0	0	0.0	33
血小板数	28	5	0	0	0	0.0	33
好中球数	25	1	5	0	2	6.0	33
総ビリルビン	33	0	0	0	0	0.0	33
AST(GOT)	22	11	0	0	0	0.0	33
ALT(GPT)	14	11	8	0	0	0.0	33
クレアチニン	26	7	0	0	0	0.0	33
高 Na 血症	32	1	0	0	0	0.0	33
低 Na 血症	27	6	0	0	0	0.0	33
高 K 血症	31	2	0	0	0	0.0	33
低 K 血症	31	2	0	0	0	0.0	33
発熱	29	4	0	0	0	0.0	33
多形紅斑	29	3	1	0	0	0.0	33
放射線皮膚炎	29	3	1	0	0	0.0	33
食欲不振	19	12	2	0	2	6.0	33
悪心	26	6	1	0	0	0.0	33
口内炎	33	0	0	0	0	0.0	33
嘔吐	29	3	1	0	0	0.0	33
血小板減少を伴う出血	33	0	0	0	0	0.0	33
発熱性好中球減少	32	1	0	0	0	0.0	33
痙攣発作	27	1	5	0	0	0.0	33
肺臓炎	32	0	0	0	1	3.0	33
脳壊死	33	0	0	0	0	0.0	33

7.2.2. (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。

7.2.3. 放射線治療により予期される有害反応

- 1) 早期合併症(早期有害反応)
 - ・皮膚炎(ほとんど): 照射領域に発赤が起こる。
 - ・脱毛(ほとんど): 放射線治療開始から照射領域のみに 2~4 週間後に起こる。
 - ・頭痛(15%)
 - ・悪心(15%)
 - ・嘔吐(15%)
 - ・食欲不振(15%)
 - ・めまい(頻度不明)
 - ・倦怠感(頻度不明): 放射線治療開始から 2~6 週間後に起こることがある。
 - ・眠気(頻度不明)
 - ・耳下腺炎(1%未満)
 - ・中耳炎(5%)
- 2) 晚期合併症(遅発性放射線反応)
 - ・白内障(10%)
 - ・中耳炎(30%)
 - ・脳壊死(数%)
 - ・放射線照射野内の二次発癌(頻度不明)

7.3. プロトコール治療により予期される重篤な有害反応

1) TMZ

TMZ の添付文書[2009 年 1 月改訂(第二版)]に記載されている重大な副作用は以下のものがある。

- ① 骨髄機能抑制(頻度不明^{注1}): 汎血球減少、好中球減少、血小板減少、白血球減少等が現れることがある。
- ② ニューモシスチス肺炎、感染症(10%未満): ニューモシスチス肺炎等の日和見感染や敗血症等重篤な感染症が現れることがある。
- ③ 間質性肺炎(頻度不明): 間質性肺炎が現れることがある。
- ④ 脳出血(10%未満): 本剤の投与により血小板減少を認めた症例で脳出血が現れたとの報告がある。
- ⑤ アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注2}): アナフィラキシー様症状が現れることがある。
- ⑥ 本剤治療後に、骨髄異形症候群(MDS)や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍の報告がある。

注 1: 海外の臨床試験では、Grade 3 または Grade 4 の臨床試験値異常として好中球減少、血小板減少、リンパ球減少、白血球減少が 10%以上認められている。

注 2: 海外での頻度: 0.01%未満

2) IFN-β

- ① 間質性肺炎(0.1%未満)
- ② 重篤なうつ状態(0.1%未満)、自殺企図(0.1%未満)
- ③ 糖尿病[インスリン依存型(IDDM)およびインスリン非依存型(NIDDM)](0.1-5%未満)

- ④ 自己免疫現象によると思われる症状・徴候[甲状腺機能異常(0.1-5%未満)、溶血性貧血(0.1%未満)、インスリン依存型糖尿病(IDDM)の増悪または発症(頻度不明)等]
- ⑤ ショック(0.1%未満)
- ⑥ 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(0.1%未満)
- ⑦ 重篤な肝障害(0.1-5%未満)
- ⑧ 急性腎不全(0.1%未満)
- ⑨ 溶血性尿毒症症候群(頻度不明)
- ⑩ 敗血症(0.1%未満)
- ⑪ 脳出血(頻度不明)、消化管出血(頻度不明)
- ⑫ 脳梗塞(頻度不明)
- ⑬ 心不全(頻度不明)、狭心症(頻度不明)、心筋梗塞(0.1%未満)
- ⑭ 網膜症(0.1%未満)
- ⑮ 痙攣(頻度不明)
- ⑯ 痴呆様症状(特に高齢者 頻度不明)
- ⑰ 麻痺(0.1%未満)

3) 放射線治療

- ① 放射線照射野内の二次発癌(頻度不明)
- ② 脳壊死(数%)

7.4. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE v3.0)の日本語訳)」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。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」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「Grade 5」とせず、「Grade 4」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 Grade 5 とするかどうかが決まる)

「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項目」で規定された有害事象項目については、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。それ以外の有害事象については Grade 3 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有害事象項目と 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。

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

以下、PS(EOG)、JCS(Japan Coma Scale)、MMT(徒手筋力テスト)については CRF に記入するだけでなくカルテにも記録すること。

8.1.1. 術後 3 日以内に行う検査

- 1) 頭部 MRI(T1WI、T2WI または FLAIR 法での axial 像、造影 T1WI axial、coronal 像:スライス厚 8 mm 以下)

8.1.2. 術後 3 日以降、登録前までに行う検査

- 1) 全身状態:PS(EOG)、体重
- 2) 神経所見:JCS(Japan Coma Scale)、MMT(徒手筋力テスト)
- 3) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球 + 分節核球)、リンパ球数、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、AST(GOT)、ALT(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

8.2. 治療期間中の検査と評価

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

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. プロトコール治療中の安全性評価項目

初期治療中は下記 1)~6)のすべてを週 1 回以上評価する。維持治療中は各コース 1 回以上評価する。

- 1) 全身状態:体重、PS(EOG)、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)、リンパ球数、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、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- 5) 自覚症状(CTCAE v3.0 日本語訳、short name で記載)
 - ① 皮膚科/皮膚:皮疹、放射線性皮膚炎-化学放射線
 - ② 全身症状:発熱(Grade 3 以上の好中球減少なし)
 - ③ 消化管:食欲不振、悪心、粘膜炎(機能/症状)-口腔、嘔吐
 - ④ 出血:中枢神経出血
 - ⑤ 感染:Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 - Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-{創傷、肺(肺炎)、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能}、
 - Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染-{創傷、肺(肺炎)、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能}
 - ⑥ 肺:肺臓炎
 - ⑦ 神経:くも膜炎/髄膜炎/神経根炎、中枢神経虚血、神経障害:運動性、神経障害:感覚性、痙攣、言語障害、
 - ⑧ 疼痛:疼痛-頭部/頭痛
- 6) 脳壊死

8.2.3. 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

8.2.4. プロトコール治療中の有効性評価項目

頭部 MRI

プロトコール治療中は以下の時期に、頭部 MRI(T1WI、T2WI または FLAIR 法での axial 像、造影 T1WI axial、coronal 像:スライス厚 8 mm 以下)を行う。治療前評価と同じ方法・同じ条件で行うこととするが、試験経過中に造影剤アレルギーになった場合、単純 MRI も許容する。

- 1) 初期治療完了後:維持治療第 1 コース投与開始まで
- 2) 維持治療:第 2 コース化学療法終了後、第 3 コース投与開始まで。以後 2 コース毎。初期治療開始日から 2 年後に該当する日が含まれるコース。

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場合、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) 初期治療完了後:維持治療第 1 コース投与開始まで
- 2) 維持治療中:第 2、4、6 コースの化学療法終了後、次コース開始前まで

残存腫瘍の有無の評価

初期治療開始日から 2 年後に該当する日が含まれるコースまで維持治療を継続出来た場合、測定可能病変の有無を問わず、維持治療を継続するかどうかを判断するため、そのコース中に残存腫瘍の有無を確認する。残存腫瘍無しとは、脳 MRI で膠芽腫を疑う病変を認めないことを指す。

8.3. プロトコール治療完了/中止後の検査と評価項目

8.3.1. プロトコール治療完了/中止後の安全性評価

1) プロトコール治療中止/完了後 30 日以内の安全性評価

プロトコール治療中止/完了後 30 日以内に①～⑥のすべての検査または評価を少なくとも 1 回行う。

プロトコール治療中止/完了後 30 日以内は有害事象(プロトコール治療との因果関係を問わない)を全て報告すること。

- 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)、リンパ球数、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、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- ⑤ 自覚症状(CTCAE v3.0 日本語訳、short name で記載)
 - ・皮膚科/皮膚:皮疹、放射線性皮膚炎-化学放射線
 - ・全身症状:発熱(Grade 3 以上の好中球減少なし)
 - ・消化管:食欲不振、悪心、粘膜炎(機能/症状)-口腔、嘔吐
 - ・出血:中枢神経出血
 - ・感染:Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 - Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-[創傷、肺(肺炎)、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]、
 - Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染-[創傷、肺(肺炎)、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
 - ・肺:肺臓炎
 - ・神経:くも膜炎/髄膜炎/神経根炎、中枢神経虚血、神経障害:運動性、神経障害:感覚性、痙攣、言語障害、
 - ・疼痛:疼痛-頭部/頭痛

⑥ 脳壊死

2) プロトコール治療中止/完了後 31 日以降の安全性評価

プロトコール完了/中止後 31 日以降は下記①～⑥のすべての検査または評価を 3 か月毎に評価する。ただし、⑤については、プロトコール治療と因果関係が有る (possible 以上) 項目のみ CRF に記載する。

- 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)、リンパ球数、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、AST (GOT)、ALT (GPT)、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- ⑤ 自覚症状 (CTCAE v3.0 の有害事象項目)
皮膚科/皮膚: 皮疹、放射線性皮膚炎-化学放射線
- ⑥ 脳壊死

8.3.2. プロトコール治療完了/中止後の有効性評価

増悪が確認されるまで、以下の検査を 3 か月毎に行う。

- 1) 頭部 MRI (T1WI、T2WI または FLAIR 法での axial 像、造影 T1WI axial、coronal 像: スライス厚 8 mm 以下) を行う。治療前評価と同じ方法・同じ条件で行うこと。ただし、試験経過中に造影剤アレルギーになった場合、単純 MRI も許容する。

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)						維持治療(2年間)		追跡中
		1	2	3	4	5	6	コース 開始前	コース中	
全身状態										
理学所見	○*1	●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
神経所見	○*1							○	△	○*3
体重、PS、体温	○*1	●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
神経所見										
JCS、MMT	○*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
胸部 X-P	○*1									
毒性評価										
自覚症状チェック		●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
他覚症状チェック		●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
治療										
放射線治療		○	○	○	○	○	○			
化学療法										
A 群:TMZ 単独群		○	○	○	○	○	○		○	
B 群:TMZ・IFN-β 併用群		○	○	○	○	○	○		○	
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: 維持治療										○
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

○*1:術後3日以降、登録前までに行う、○*2:術後3日以内に行う、○*3:3か月毎に行う

○*4: MRI 検査は初期治療後、および維持治療の2コース毎に行う。効果判定は初期治療終了後および維持治療2か月毎で行う。(詳細は「8.2.4. 有効性評価項目」参照)

△:必要に応じて実施

※追跡調査用紙は本試験の登録終了後2年まで送付されるので、個々の患者の登録後2年以降も締切日に従って提出する。

9. データ収集

9.1. 記録用紙(Case Report Form: CRF)

9.1.1. CRF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、登録後2日以内にデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しのいずれか) |
| 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-維持治療(黄) | — 維持治療2、4、6コース終了後に |
| 8) 治療経過記録: 検査-維持治療(黄) | — 維持治療2、4、6コース終了後に |
| 9) 治療経過記録: 有害事象-維持治療(黄) | — 維持治療2、4、6コース終了後に |
| 10) 腫瘍縮小効果報告-維持治療(緑) | — 維持治療2、4、6コース |
| 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、試験開始前にあらかじ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入手することができる。
- ・「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 CRF が郵送される。登録後1週間経過しても郵送されてこない場合、あるいは CRF を紛失・破損した場合は、電話などで連絡し、再発行を依頼すること。
- ・「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。

9.1.2. CRFの送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。登録時、電話登録した場合に提出する登録適格性確認票は、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信も可とする。また、FAX 登録した場合にデータセンターから施設へ送付する登録確認通知は、FAX 送信とする。
- ・患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

9.1.3. CRFの修正

試験開始後に、CRF 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 CRF 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 CRF の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。 CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。