

ビン値が 1.5 mg/dl 以上、3 mg/dl 未満の時、ビンクリスチンは 50%用量 (0.75 mg/m² で計算した結果を実投与量とする) に減量して投与する。

2) イリノテカン (各コース day1, 2, 3, 4, 5 に判断)

- ① 臨床的に病的と判断される水様下痢が出現した場合には、下痢の排便後 24 時間以内に予定されているイリノテカンを休止する。最終の水様下痢から 24 時間が経過し、当該投与日のイリノテカン投与の許容時間内であれば、イリノテカン投与を可能とする。
- ② 第 1 コースで Grade3 以上の下痢が出現した場合には、第 2 コースのイリノテカン を 75% 用量 (37.5 mg/m²/回) に減量して投与する。
- ③ 第 1 コースで Grade4 の好中球数減少、または Grade4 の血小板数減少を来した場合には、第 2 コースのイリノテカン を 75% 用量 (37.5 mg/m²/回) に減量して投与する。

3) テムシロリムス (各コース day1 および day8 に判断)

以下の①～⑤に該当する場合 (CTCAE の Grade3 相当) 投与休止として支持療法 (「6.6.1. 推奨される／推奨されない支持療法」参照) を開始し、次の投与機会 で Grade2 に改善 (①～⑤) していれば再開する。または⑥に該当する場合はテムシロリムスの投与を休止して支持療法を行うが、担当医判断でテムシロリムスとの因果関係を否定できない限り、テムシロリムスは再開しない。

- ① 空腹時血糖 \geq 250 mg/dl
- ② 空腹時血清トリグリセリド \geq 500 mg/dl
- ③ 空腹時血清コレステロール \geq 400 mg/dl
- ④ Grade3 以上の口腔粘膜炎または皮疹
- ⑤ Grade3 以上の注入に伴う反応
- ⑥ テムシロリムスとの因果関係が否定できない肺臓炎

6.5.3. 治療変更に関する相談

研究事務局：小倉 薫
広島大学病院小児外科 講師
電話 082-255-5059 (事務局直通)
FAX 082-255-5059
E-mail jplt@hiroshima-u.ac.jp

6.6. 併用療法・支持療法

6.6.1. 推奨される／推奨されない併用療法・支持療法

1) 推奨される併用療法・支持療法

① G-CSF 製剤

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】

- ・ 好中球 $1,000 / \text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）が見られた時点
- ・ 好中球 $500 / \text{mm}^3$ が観察された時点
- ・ 前コースで好中球 $1,000 / \text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）が見られた場合
- ・ 前コースで好中球 $500 / \text{mm}^3$ が観察された場合

【中止時期】

- ・ 好中球の最低値を経過後、 $5,000 / \text{mm}^3$ 以上に達した場合は投与を中止する。
- ・ 次コース開始日の前日には投与を中止する。

② 下痢に対する対症療法

塩酸ロペラミド、リン酸コデイン、吸着剤、収斂剤等を使用してもよいが、予防投与は行わない。3日間以上下痢が続く場合は治療法を再考する。また、下痢がとまった場合はこれを投与しないものとする。

③ 高血糖に対する併用療法

空腹時血糖が 250 mg/dl 以上（Grade3）となった時にはテムシロリムスを中止する。

さらに、臨床症状、血糖値、尿所見に応じ、適切にインスリン投与を行う。

患者が無症状となり、空腹時血糖が 250 mg/dl 未満（Grade2 以内）で安定した際には、高血糖に対する治療を継続しながら、次の投与タイミングからテムシロリムスを再開してもよい。

④ 高コレステロール血症に対する併用療法

血清コレステロール値が 300 mg/dl 以上（Grade2）になった際には、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用を考慮する。

血清コレステロール値が 400 mg/dl 以上（Grade3）になった際には、テムシロリムスを中止し、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の治療を開始／継続する。HMG-CoA 還元酵素阻害剤の治療効果発揮には 2～4 週を要するが、本併用療法によって血清コレステロール値が 400 mg/dl 未満（Grade2 以内）で安定した際には、本併用療法を継続しつつ、次の投与タイミングからテムシロリムスを再開してもよい。

⑤ 高トリグリセリド血症に対する併用療法

血清トリグリセリド値が 300 mg/dl 以上（Grade2）になった際には、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用を考慮する。

血清トリグリセリド値が 500 mg/dl 以上（Grade3）になった際には、テムシロリムスを中止し、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の治療を開始／継続する。HMG-CoA 還元酵素阻害剤の治療効果発揮には 2～4 週を要するが、本併用療法によって血清トリグリセリド値が 500 mg/dl 未満（Grade2 以内）で安定した際には、本併用療法を継続しつつ、次の投与タイミングからテムシロリムスを再開してもよい。

⑥ テムシロリムスの注入に伴う反応に対する支持療法

テムシロリムスの注入に伴う反応が生じた際には、直ちに注入を中断し、担当医判断で適切な処置を行う。以下は一例であり、他のより適切な処置があれば追加・変更して行う。

- ・ 前処置で用いた抗ヒスタミン剤の追加投与

- ・デキタメサゾン 0.2 mg/kg（最大 10 mg）の静脈内投与
 - ・気道症状、低血圧などが存在する場合には、エビネフリン、気管支拡張剤等を投与
- 注入に伴う反応によりテムシロリムス投与を中断した場合、気道症状、低血圧、全身状態の悪化を伴わない（Grade2 以内と判断される）ときには、抗ヒスタミン剤、デキタメサゾン、H2 ブロッカー（ファモチジン 0.5mg/kg〔最大 20 mg〕 静注を推奨）を投与し、改善した後に残薬を 1 時間以上かけて再投与する。
- この再投与が完了可能であった場合、次のタイミングのテムシロリムス投与は同じ支持療法を前投薬してから行う。なお、いずれの場合も、再度の反応が生じた場合には、以後のテムシロリムス投与を中止する。

2) 推奨されない併用療法・支持療法

- ① CYP3A4 阻害作用を有する薬剤または食品：アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール等）、マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）、リトナビル、塩酸ジルチアゼム、ニフェジピン、グレープフルーツジュース等
- ② CYP3A4 誘導作用を有する薬剤または食品：フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等

6.6.2. 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) 骨転移に対するビスホスホネート製剤
- 2) がん疼痛やその他合併症の症状緩和のための消炎鎮痛剤、オピオイド製剤

6.6.3. 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悪性腫瘍薬
- 2)

硫酸アタザナビル（UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ阻害作用によりイリノテカンの代謝が遅延し、副作用を増強する恐れがある）。

- 3) 抗腫瘍治療としての放射線治療および外科治療。ただし、症状緩和目的のやむを得ない放射線治療は許容する。

6.7. 後治療

プロトコール治療中止後、および完了後の後治療は規定しない。当該プロトコール治療で一定の有効性を認めた後の継続治療で VI 療法を行う事は許容される。

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。

以下に有害事象を示す

ビンクリスチン

(可能性が高い有害事象)

- 脱毛
- 可逆性の神経障害（歩き方や手足の指の感覚に影響がみられます）
- 便秘

(可能性は低い有害事象)

- 顎の痛み
 - 頭痛
 - 筋力低下
 - 腹痛および腹部の膨満
 - 無感覚およびピリピリ感
 - 下垂手または下垂足
 - 眼瞼下垂
 - 複視、夜盲
 - 声かれ
 - 発汗困難
 - スラッピングを伴う異常歩行
 - 排尿困難または尿意頻回
 - 起立時のめまいおよび低血圧
 - ホルモン機能の異常（血液中の塩濃度を減少させることがあります）
 - 血液中の白血球数、赤血球数、血小板数の軽度の減少
 - 赤血球が減少すると、疲労や脱力感を感じることもある
 - 白血球が減少すると、感染症にかかりやすくなる
 - 血小板が減少すると、あざができやすくなり出血しやすくなる
- (発生は稀だが、深刻な有害事象)
- 胃腸運動の完全な停止（腸閉塞に至ることあり）
 - 薬剤の投与時に静脈から漏れた場合、周囲の組織の損傷
 - 発作
 - 声帯麻痺
 - 呼吸困難
 - 歩行不能
 - 聴力の低下

- 目の神経（視神経）の損傷（視力が低下し、失明するおそれがあります）
- 他の薬剤との併用時：肝臓障害

イリノテカン

（可能性が高い有害事象）

- イリノテカンの注入中または注入直後に起こり腹部のけいれんを伴う下痢、鼻水、流涙、流涎、発汗、紅潮（温感と赤い頬）、明暗順応の低下
- 悪心
- 嘔吐
- 食欲低下
- 血液中の白血球数の減少
 - 白血球が減少すると、感染症にかかりやすくなる
- 発熱
- 脱力感と疲労
- 脱毛
- 肝臓に存在するある種の酵素またはビリルビンの血液中濃度の増加（肝炎または肝障害が示唆されま
- す）
- 好酸球と呼ばれる種類の白血球数の増加（アレルギー反応を伴うことがあります）
- 口腔内、咽頭および/または食道の炎症および/または痛み
- 感染症

（可能性は低い有害事象）

- 除脈
- 低血圧
- 咳を伴う息切れ
- 発疹
- 頭痛
- 胸焼け
- 錯乱や不眠

（発生は稀だが、深刻な有害事象）

- 息切れ、低血圧、頻脈を伴う重傷なアレルギー反応
- 重症の水分喪失(脱水)：低血圧やナトリウム、カリウムなどの塩の喪失にて重症の腎障害
- 胸痛、息切れを伴う肺炎
- 感染、下血、腹痛と伴う大腸の炎症
- 血栓症
- 治療が必要な腸閉塞

テムシロリムス

（可能性が高い有害事象）

- 血中の赤血球数と血小板減少_
 - 赤血球数低値は倦怠感と虚弱感を感じる
 - 血小板の低値は傷つきやすく、出血しやすくなる
- 肛門、口、直腸、小腸、声門、咽頭、気管の炎症と／または痛み
これらは嚥下困難や疼痛（痛みのある口腔痛）の原因となる
- 下痢
- 嘔気
- 異常な倦怠感、虚弱感、眠気または眠気から解放されない不快感
- 血中コレステロール高値：長引けば後で心臓に悪影響を及ぼす
- 食意不振、食欲低下
- 丘疹を伴う皮膚発疹（平坦な変色領域）と紫斑（突出した隆起）
（可能性は低い有害事象）
 - 白血球減少に伴う感染：入院や抗菌薬投与が時に必要
 - 体内のテストステロンという性ホルモンの減少
 - 鼓腸
 - 腹痛、背部痛、胸痛（心臓と関係しない）、頭痛、関節痛、筋肉痛
 - 便秘
 - 嘔吐
 - 悪寒戦慄
 - 手足の水分増加、頭部、頸部の水分増加
 - 薬剤関連の発熱（高熱）
 - 発熱、倦怠感、疼き、痛みを伴う感冒様症状
 - アレルギー反応
 - 細菌、ウイルス、真菌による感染症、微生物の治療困難。これらは、呼吸器や副鼻腔、肺、尿路、膀胱、皮膚や膿瘍感染の原因となる
 - 術後の創部スティッチの早期哆開
 - 肝炎や肝機能障害を示す血液所見
 - アルカリフォスファターゼの上昇
 - 血液凝固にかかわる蛋白（フィブリノーゲン）の減少
 - 腎障害を疑わせる血液蛋白（クレアチニン）の上昇
 - 重症の感染をおこすリンパ球、好中球、白血球の減少
 - 体重減少
 - アシドーシス（血液が酸性にかたむく状態）
 - 血糖の調節異常
 - 治療を要する高血糖
 - 血中のトリグリセライド、脂肪の上昇：長期になると血管の狭小化や閉塞、心疾患の原因となる。
 - 電解質異常（リン、カルシウム、カリウム）：時に経口や経静脈的に補正がときに必要

- 眠気
- 味覚異常
- 鬱
- 睡眠障害、不眠
- 性欲低下、勃起障害(インポテンツ)
- 鼻水、くしゃみ、流涙
- 咳、息切れ
- 鼻出血
- 肺の水分増加による息切れ
- 間質性肺炎：血中の酸素低下をお越し、まれに致命的。
- 鼻水や鼻閉を伴う副鼻腔の痛み、閉塞感
- 乾燥肌
- 爪の変形、喪失
- 痒み
- アクネ（ニキビ）
- じんましん
- 高血圧、低血圧

(発生は稀だが、深刻な有害事象)

- 消化管瘻孔：消化管と別の消化管や臓器の間の異常な孔
- 消化管穿孔：胃や消化管の亀裂や孔で重傷な合併症や外科的修復が必要となるもの
- 重症腎障害(不可逆的になることあり)
- その領域の疼痛や主張を伴う血栓症。血栓が起きた領域により障害が生じ、致命的になることある。動脈を閉塞すると脳血栓症となることあり。

7.2. 併用化学療法により予期される有害反応

化学療法薬を併用した場合、副作用が増強される可能性があるが、現時点でこうした報告はない。

先に行われたVI併用療法の有害事象は、32例の集計では、併用療法によって特に増強された副作用はなく、下痢、悪心・嘔吐、腹痛などの消化器症状、食欲不振、低ナトリウム血症などの代謝・栄養症状、感染症状、発熱性好中球減少などが主なものであった。

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「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0) 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。例として「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。

①プロトコール治療の最終治療日から 30 日以内の有害事象は、因果関係によらずすべて収集する。(有害事象報告に際しては、有害事象の grading とは別に「因果関係」が検討される)

②プロトコール治療の最終治療日から 31 日以降の有害事象は、プロトコール治療との因果関係があり (definite, probable, possible のいずれか) と判断されるもののみ (=有害反応・薬物有害反応) を収集する。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

・以下は治療評価およびモニタリングに必要な項目であり、データ収集を目的とするものである。プロトコール治療を進める上で実地臨床上必要な検査や評価とは必ずしも一致しないことに注意する

・安全性評価項目で規定する頻度は「〇〇に 1 回以上」と表現し、「〇〇に 1 回」が治療評価上標準的な頻度になるようにしている。密な頻度での検査施行は安全性を過小評価することにしかならない。そのため実地臨床上の必要性に応じて、担当医判断により、適切に頻度は密にする。低頻度とすることは許容されない

8.1.登録前評価項目

下記の項目は治療開始前までに確認する。登録に必須なものは下線の項目である。

・登録前背景因子・腫瘍評価

1) 全身状態：PS (ECOG)、体重、身長

2) 病理診断：組織型

3) 初診時病期 (神経芽腫は INSS 分類、横紋筋肉腫は IRSG 病期分類と組織型、ユーイング肉腫ファミリーは限局型/進行型の別、網膜芽腫は不要、腎芽腫は NWTS 病期分類と組織型、肝芽腫は術後病期分類術前病期分類 (PRETEXT)、その他の固形腫瘍は担当医判断にてステージを記載)

4) 合併症：排尿障害、不整脈、心機能障害、腎機能障害、尿細管障害、呼吸器障害、四肢麻痺、高次脳機能異常、その他

5) 治療歴 (手術 (主たる臓器)、放射線治療 (主たる臓器)、放射線化学療法 (主たる臓器)、化学療法 (最終月))

6) 化学療法歴 (トポテカン、イリノテカン、イホスファミド、シクロホスファミド (総投与量)、アントラサイクリン、エトポシドの使用の有無、通常化学療法既治療合計コース数、大量療法施行の有無、最終投与日)

・登録前 2 週間 (14 日) 以内に施行する検査

7) 末梢血算：WBC、好中球数 (ANC：桿状核球+分節核球)、Hb、Plt

- 8) 血液生化学：Alb、T-Bil、ALT (GPT)、AST (GOT)、 γ GTP (GGT)、Alp、Cre、LDH、Ca、P、Na、Cl、K、総コレステロール、トリグリセリド、血糖
- 9) 尿定性 (随時尿)：尿糖、尿潜血、尿タンパク
- 10) 胸部 X-P または胸部 CT
- 11) 腫瘍マーカー：HVA、VMA (いずれも神経芽腫)、NSE (神経芽腫、網膜芽細胞腫)、AFP (肝芽腫)

・ 登録前 4 週間 (28 日) 以内に施行する検査

- 12) 骨転移以外のすべての病変に対して CT (造影剤の使用が不適な場合は、単純 CT) または MRI*。ただし、以下の病変は除く。

*MRI スライス方向、強調画像、T2 強調画像、T1 造影像のいずれを用いて計測するかは規定しない。

- ・ 体表にあり実測可能な病変
- ・ 腫瘍非形成病変

- 13) 骨転移に対して： 単純 X-P または MRI

- 14) 骨髄穿刺または骨髄生検 (神経芽腫、横紋筋肉腫、網膜芽腫は必須。それ以外の疾患は骨髄転移を疑う場合) (11.1.2.,11.1.4.参照)

- 15) 安静時 12 誘導心電図

8.2.治療中の検査と評価

8.2.1. 安全性評価項目

下記の項目の評価は必須とする。また下記の項目以外で、登録時に存在したもしくは治療開始後生じた自覚症状の異常や血液・随時尿検査での異常は、3 日に 1 回以上評価する。CRF への記載は評価日ごと評価項目毎に有害事象の程度 (Grade) を CRF に記載する (発生してない場合も Grade0 として記載)。これにより有害事象の持続期間についての情報を得ることも目的とする。さらに 1 コース終了後に DLT 発現の有無を判定する (治療中止もしくはコース終了後 24 時間以内「DLT 報告用紙」を FAX 送信)。DLT の定義は 6.5.参照。

毎日 1 回以上評価する項目：

- ・ 全身状態： PS (ECOG)
- ・ 自覚症状 (CTCAEver3.の有害事象項目 (short name))

全身症状：疲労、発熱

皮膚科/皮膚：皮疹

消化管：食欲不振、下痢、脱水、粘膜炎/口内炎 (機能/症状)、悪心、嘔吐、嚥下障害

感染/発熱性好中球減少：G3-4 の好中球減少を伴う感染 (感染巣不明)、G3-4 の好中球減少を伴う感染 (臨床的に確認)、G0-2 の好中球減少を伴う感染

day1~day6 のみ毎日 1 回以上評価し、day6 以降は 3 日に 1 回以上評価する項目：

- ・ 自覚症状 (CTCAEver3.の有害事象項目 (short name))

不整脈：心悸亢進(心電図およびエコーは不要)

心臓全般：高血圧、低血圧

神経：脳高次機能の異常 (3.2.参照)、痙攣、不随意運動、易刺激性

腎・泌尿生殖器：膀胱炎 (尿潜血もしくは検鏡による血尿評価は必須)

3日に1回以上評価する項目：

- ・ 末梢血算：WBC、好中球数 (ANC)、Hb、Plt
- ・ 血液生化学：Alb、T-Bil、ALT (GPT)、Cre、Na、K、Ca
- ・ 自覚症状 (CTCAE ver4.0 の有害事象項目 (short name))

内分泌：ADH (理学所見、尿所見、血液所見よりの総合的臨床診断可)

疼痛：疼痛

治療開始後14日以降、1コース目終了までに少なくとも1回以上評価する項目：

- ・ 全身状態：体重減少
- ・ 血液生化学：AST (GOT)、GGT、Alp、P、Cl、HCO₃
- ・ 尿定性 (随時尿)：尿糖
- ・ 尿生化学 (随時尿)：尿蛋白、Cre、K、P、Cl
- ・ 24時間 Ccr
- ・ 自覚症状 (CTCAE ver 4.0 の有害事象項目 (short name))

不整脈：伝導異常、QTc延長、上室性不整脈、心室性不整脈 (心電図要)

皮膚科/皮膚：脱毛

肺/上気道：低酸素血症 (パルスオキシメーターのみの評価可)、肺臓炎 (胸部 X-P 要)

8.2.2. 有効性評価項目

・2コース目のday14以降に1回8.1の12)を施行する。「11.1.3.標的病変の選択とベースライン」に従い標的病変と決めた病変に対する画像検査については、撮影方法 (CTの場合のヘリカルか否か、スライス幅。MRIの場合の矢状断・冠状断等の撮像方向、T1、T2などの撮像方法)も、登録前のもと同じとし登録前と同じ施設で施行する。腫瘍縮小効果は「11.1.効果判定」に従って評価する。

・骨髄転移がある場合は、画像上CRと判断できる場合に必ず骨髄穿刺または骨髄生検を2コース目のday14以降のコース期間中に施行する。

・骨髄穿刺または生検を施行していない症例について、治療開始後骨髄転移などの増悪が疑われ骨髄穿刺または生検を行い骨髄転移が確認された場合、どんな場合も治療開始前には骨髄転移はないとみなし増悪とする。

・病変検索にGaシンチ、PETなど全身シンチを用いることは許容されるが、新病変確定もしくは既病変の増大はX-PまたはCTまたはMRIによる確認を必要とする

・2コース目終了以降の有効性評価については評価時期および施行回数について規定しない。ただし、プロトコル治療終了後14日以内に15)を施行した場合はすべて腫瘍縮小効果の評価対象となる

・

8.3. 治療終了後の検査と評価

8.3.1. 治療終了後の安全性評価

下記の評価を試験期間終了まで行う。

以下の項目をプロトコール治療終了後 3 ヶ月間は 4 週に 1 回以上評価する。

- ・ 末梢血算：WBC、好中球数（ANC）、Plt
- ・ 自他覚症状（CTCAEver4.の有害事象項目（short name））

神経：脳高次機能の異常（3.3.参照）

以下の項目をプロトコール治療終了後 6 ヶ月に 1 回以上評価する。

- ・ 末梢血算：WBC、好中球数（ANC）、Plt
- ・ 血液生化学：Cre、K、P
- ・ 尿定性（随時尿）：尿糖
- ・ 尿生化学（随時尿）：尿蛋白、Cre、P、K

8.3.2. 治療終了後の有効性評価

有効性評価の評価法、評価時期は規定しない。

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－登録後 2 日以内に研究事務局（またはデータセンター）へ送付する（手渡し）。
- 2) 治療前報告－登録後 2 週間以内
 - 2)-1 背景因子
 - 2)-2 腫瘍評価
- 3) 経過記録－コース毎
 - 3)-1 治療
 - 3)-2 検査
 - 3)-3 有害事象
- 4) 治療終了報告－プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内
- 5) 腫瘍縮小効果報告－効果判定後 2 週間以内
- 6) 追跡調査－追跡調査用紙に記載された期限内

- ・ 「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配布される。
- ・ 「2)治療前報告～5)腫瘍縮小効果報告」は、登録後、研究事務局より患者基本情報（登録番号、施設名など）がプレプリントされた CRF が届けられる。CRF を紛失・破損した場合は、研究事務局に電話

などで連絡し、再発行を依頼すること。

- ・ 「6)追跡調査」は、研究事務局より届けられる。

9.1.2. CRF の保管方法

すべての CRF は手渡しにてできるだけ早く研究事務局に提出する。

10. 有害事象の報告

・ 有害事象の報告は薬事法、臨床試験に関わる倫理指針、先進医療・高度医療評価制度、厚生労働科学研究費など、試験が従うべき制度に従って記載する必要がある。

“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。

薬事法に基づく副作用など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（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>）に基づく重篤な有害事象など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. 報告義務がある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤」とする。ただし、病勢の進行または新病変の出現による場合は重篤な有害事象として取り扱わない。明確に判断できない場合はこの限りではない。

- 1) プロトコル治療中の死亡で、プロトコル治療との因果関係の有無は問わないあらゆる死亡。
- 2) プロトコル治療終了後の死亡で、プロトコル治療との因果関係が否定できない死亡。明らかな原病死は該当しない。
- 3) 生命を脅かすもの。CTCAE ver. 4.0 (Common Terminology Criteria of Adverse Event)における Grade 4 の非血液毒性 (CTCAE ver. 4.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象) あるいはこれに該当するものとする。
- 4) 治療のための入院または入院期間の延長が必要とされる場合
ただし、以下の目的で入院した場合は重篤な有害事象とは取り扱わないこととする。
－遠隔地から受診する患者の負担を軽減する目的の入院
－事前に計画された入院
- 5) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの。
- 6) 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がんなど、後世代における先天性の疾患または異常。
- 7) その他重大な医学的事象。

上記の 1) ～6) のいずれにも該当しないが、医学的に重要と担当医師が判断するもの。

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 医療機関の長（および倫理審査委員会）への報告

1) 初回報告

報告義務がある有害事象（「10.1.1. 報告義務がある有害事象」を参照）が発生した場合、担当医はすみやかに施設研究責任者に報告する。施設研究責任者は、発生した報告義務がある有害事象について、発生を知ってから 24 時間以内に医療機関の長（および倫理審査委員会）へ、報告義務がある有害事象発生とその内容を文書（例：「報告義務がある有害事象に関する報告書」もしくは自由書式）で報告する。

2) 追加報告

施設研究責任者は、報告義務がある有害事象を追跡し、追加情報について「報告義務がある有害事象に関する報告書」（追加報告、自由書式も可とする）を記載し、15 日以内に医療機関の長（および倫理審査委員会）へ提出する。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設内の緊急通知の必要性の有無の判断

研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(研究事務局へ連絡や施設内の担当医への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、報告義務がある有害事象について効果・安全性評価委員会の審査が必要と判断した場合、15 日以内に効果・安全性評価委員会に報告し、研究代表者の見解および有害事象への対応に関する妥当性について意見を求める。

10.4. 効果・安全性評価委員会の責務

効果・安全性評価委員会は、有害事象の報告内容を検討し、試験継続の可否や、プロトコール改訂の要否などを含む対応について、研究代表者および研究事務局に文書で勧告する。

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「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—：Revised RECIST guideline(version 1.1)」に従った手順により行う。

11.1.1. ベースライン評価

「8.1.登録前評価項目」に従い、理学所見、胸部造影 CT（スライス厚 5 mm 以下）、上腹部造影 CT（スライス厚 5 mm 以下）、および病変の存在が疑われた場合の骨盤 CT（スライス厚 5 mm 以下）により、登録前の腫瘍性病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。登録後、治療開始前に画像検査を再検した場合は再検した最新の画像検査を用いる。

CT のスライス厚が 5 mm を超える場合は、測定可能病変のサイズの最小値はスライス厚の 2 倍とする。

ある特定の状況においては MRI を用いることも許容される。その場合は、CT と同様に経過中の評価で用いる撮影モダリティはベースラインと同一にし、同じパルスシーケンスで測定する必要がある。

11.1.2. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変（measurable lesion）とする。

1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変（非リンパ節病変）

- ① スライス厚 5 mm 以下の CT または MRI にて最大径 10 mm 以上
- ② スライス厚 5 mm を超える CT や MRI にて最大径がスライス厚の 2 倍以上
- ③ ①または②を満たす軟部組織成分を有する、溶骨性骨転移病変
- ④ 他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、①または②を満たす嚢胞性転移病変

2) スライス厚 5 mm 以下の CT にて短径 15 mm 以上のリンパ節病変

（短径が 10 mm 以上 15 mm 未満のリンパ節病変は非標的病変とし、短径が 10 mm 未満のリンパ節は病変としない）

3) 胸部単純 X 線写真にて最大径 20 mm 以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている

（縦隔や胸壁に接していない）

4) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 10 mm 以上の臨床的病変（表在性の皮膚病変など）

上記以外のすべての病変を測定不能病変（non-measurable lesion）とする。

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（測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変を除く）
- ・ 嚢胞性病変（上記 1) -④を除く）
- ・ 放射線治療等の局所治療の既往のある病変
- ・ 軟膜髄膜病変
- ・ 腹水、胸水、心嚢水
- ・ 皮膚や肺のリンパ管症
- ・ 触知可能だが画像検査法では測定可能でない腹部腫瘤や腹部臓器の腫大

11.1.3. 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、径（非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径）の大きい順に 5 つまで、1 臓器あたり最大 2 個までを選択して標的病変（target lesion）とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ（reproducible repeated measurement）を考慮して選択する（径が大きくても測りにくい病変は避ける）。

選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位（コード）、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径、およびすべての標的病変の径の和（以下、径和）を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

標的病変の選択条件に優先順位を設ける場合には、試験ごとに設定し、下記の例を参考に追記する。

11.1.4. 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) として病変の部位 (コード)、検査方法、検査日を「治療前報告-腫瘍評価」に記録する。同一臓器内の複数の非標的病変は、1 病変として記録してよい (例: 複数の腫大骨盤リンパ節、多発性肝転移)。

11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定

治療開始から 6 週後に「8.2.治療期間中の検査と評価」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の消失または増悪の有無を「治療経過記録-腫瘍評価」に記録する。

11.1.6. 標的病変の効果判定規準

・ CR (Complete Response) : 完全奏効

すべての非リンパ節標的病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が 10 mm 未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が 0 mm にならない場合でも標的病変の効果が CR となることもある。

・ PR (Partial Response) : 部分奏効

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30%以上減少

・ PD (Progressive Disease) : 進行

経過中の最小の径和 (ベースラインが経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする) に比して、標的病変の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加

・ SD (Stable Disease) : 安定

経過中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない

・ 評価の欠損あり : Not all Evaluated

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

$$\text{径和の縮小割合} = \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100\%$$

$$\text{径和の増大割合} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100\%$$

※ 標的病変の径は測定可能な限り (例えば 5 mm 未満であっても) 実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない (too small to measure)」と判断された場合には、CT のスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は径を 0 mm とし、腫瘍病変が残存していると判断される時は径を 5 mm とする。

※ 縮小割合が PR の条件を満たし、同時に増大割合が PD の条件を満たす場合には PD とする。

※ 治療中に 1 つの病変が分離した場合は、それぞれの径を径和に加算する。

※ 治療中に複数の病変が癒合して境界が識別できなくなった場合は、癒合した病変の径を径和に加算する。病変どうしが接していても、病変の境界が識別可能な場合は各病変の径を径和に加算する。

11.1.7. 非標的病変の効果判定規準

・ CR (Complete Response) : 完全奏効

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となり、腫瘍マーカーがすべて施設基準値上限以下となった場合。

・ Non-CR/non-PD : 非 CR/非 PD

1 つ以上の非標的病変の残存 (リンパ節非標的病変の短径 10 mm 以上の残存も含む)、かつ/または腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を越える場合

・ PD (Progressive Disease) : 進行

既存の非標的病変の「明らかな増悪」(再発を含む)。

測定可能病変を有する場合：標的病変の効果が SD や PR であっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果が SD や PR の場合に、腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合には Non-CR/non-PD とする。

測定不能病変のみを有する場合：目安として、径の 20% の増大、腫瘍体積の 73% の増大に相当する腫瘍量を明らかに超えると判断されるような非標的病変の増大を「明らかな増悪」とする。

・ 評価の欠損あり : Not all Evaluated

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

11.1.8. 新病変出現の有無

ベースラインでは存在しなかった病変が治療開始後に認められた場合、「新病変」の出現ありとする。

ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違や画像モダリティの変更による画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。

例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベースライン (登録前評価) にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする。

ある病変が消失し、後に再び出現した場合には、測定を継続する。ただし、病変が再出現した時点での効果は、他の病変の状態により異なる。CR 後に病変が再出現した場合は、再出現の時点で PD と判定される。一方、PR または SD の場合には、一度消失した病変が再出現した場合、その病変の径が効果を算出するために残りの病変の径和に加えられることになる。すなわち、多くの病変が残存する状態では、1 つの病変が見かけ上「消失」した後に再出現したとしても、そのみで PD とは判定せず、全病変の径和が PD の規準を満たした場合に PD と判定する。これは、大半の病変は真に「消失」するわけではなく、使用した画像モダリティの分解能の限界によって描出されないだけであるという認識があるためである。

新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする。

11.1.9. 総合効果 (Overall Response)

総合効果 (Overall response) は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表 11.1.9.a に従って 6 週後に判定する。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し、ベースラインで標的病変が存在しない場合の総合効果は非標的病変の効果と新病変出現の有無により表 11.1.9.b に従って判定する。

表 11.1.9.a 各時点での総合効果：標的病変（非標的病変の有無にかかわらず）を有する場合

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/non-PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE
PD	問わない	あり or なし	PD
問わない	PD	あり or なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

表 11.1.9.b 各時点での総合効果：非標的病変のみを有する場合

非標的病変	新病変	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD
評価の欠損あり	なし	NE
明らかな増悪	あり or なし	PD
問わない	あり	PD

11.1.10. 最良総合効果 (Best Overall Response)

当該臨床試験では、プロトコール治療完了時（治療開始時から 6 週後）の効果判定しか規定していないため、効果の確定 (confirmation) はできない。そのため、最良総合効果は以下の取り決めに従って判定する。

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

ただし、最良総合効果を SD とするには、4 週間以上の間隔を開けた二つの判定で共に総合効果が SD 以上である必要がある。治療開始時から 8 週後の判定で PD の場合、途中経過が臨床的に良好であっても、

最良総合効果は PD となる。

最初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 とする。また、最初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 NE とする。

11.2. 解析対象集団の定義

最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

11.2.1. 全登録例

「5.1.登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

11.2.2. 全適格例

全登録例から、参加研究者の検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

11.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかは研究責任者および研究事務局の了解の上で決定してよい。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. DLT 発現割合

プロトコル治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母とし、DLT について、1 コース目および 2 コース目の各々の発生頻度を求める。不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が決定する。

11.3.2. 奏効割合（Response proportion）

全適格例のうち、「11.1.9.最良総合効果」が CR、PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

11.3.3. 有害事象発現割合

プロトコル治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母とし、有害事象（毒性）について、それぞれ CTCAE ver 4.0 日本語訳 JCOG 版による 1 コース目および 2 コース目の最悪の Grade の頻度をそれぞれ求める。不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が決定する。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる目的は、VIT 療法の実行可能性を判断することである。これらの決定は「6.3. プロトコル治療の実行可能性判断」で示した方法に基づいて行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

予定登録数：6例

登録期間：1年、追跡期間：登録終了後2ヶ月

13. 倫理的事項

13.1. 患者の保護

例：本試験に関係するすべての研究者は「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>）およびヘルシンキ宣言（2009年韓国ソウル）に従って本試験を実施する。

本プロトコールでの「医療機関」は、上記指針における「臨床研究機関」に対応する。

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 患者（代諾者）への説明

登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書（付表の説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書）を患者（代諾者）に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

なお、本プロトコールにおける「医療機関の承認」とは、医療機関の長が諮問する倫理審査委員会（IRB：Institutional Review Board）で審査された結果を基に、当該医療機関の長が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合を指す。

患者（代諾者）への説明事項

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本研究が臨床試験であること
- 3) 本試験のデザインおよび根拠（rationale：意義、登録数、必要性、目的など）
- 4) プロトコール治療の内容

薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など

- 5) プロトコール治療により期待される効果

延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など

- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について

合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、およびそれらが生じた際の対処法に関する説明

- 7) 費用負担と補償

治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明

- 8) 代替治療法

現在の一般的治療（緩和医療も含む）や標準治療法の内容、効果、毒性など

代替治療を選択した場合の利益と不利益

9) 予想される利益と可能性のある不利益について

試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明

10) 病歴の直接閲覧について

「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」
などに関する説明

11) 同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと

※同意撤回とは、研究参加への同意の撤回（下記②、③）を意味し、プロトコール治療継続の拒否（下記①）とは区別すること。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかにデータセンターに連絡すること。

① 患者拒否：以降のプロトコール治療継続の拒否（フォローアップは続ける）

② 同意撤回：研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること

③（すべてのデータの研究利用を含む）同意撤回：研究参加への同意を撤回し、参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること

12) 人権保護

氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること

13) 臨床研究に関わる利益相反

各々の研究者が本研究に関する利益相反の有無の申告書を提出していること

14) 研究に関わる費用

本研究行われる研究費の内容

15) 研究成果の公表

本臨床試験で得られた結果は学術論文、学会にて公表すること。その際にも公表内容には個人情報に関することは含まないこと

16) データの二次利用

委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があること

17) 知的財産権の帰属

本研究から生じる知的財産権は研究者に帰属すること

18) 研究組織

本臨床試験は、厚生労働省やがんの子供を守る会などの財政的援助のもとに実施していること

19) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、医療機関の研究責任者、試験の研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明

20) 保険適用外で使用する医薬品の内容と負担に関する説明