

5.2 ランダム化割付と割付調整因子

二次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付けられる。

ランダム割付に際しては、①施設、②一次登録時の年齢(60歳以下 vs. 61歳以上)、③二次登録時のPS(0-1 vs. 2-3)、④HD-MTX療法後の脳実質内の腫瘍の有無(腫瘍なし vs. 腫瘍あり)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

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる（「14.1.3.プロトコル逸脱・違反」参照）。有効性を高める意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

6.1. プロトコル治療

A 群、B 群共通

- ・6.1.4. 大量 MTX 療法 (HD-MTX 療法) (一次登録から二次登録前まで)

A 群 (標準治療)

- ・6.1.5. 放射線治療 (二次登録からプロトコル治療完了まで)

B 群 (試験治療)

- ・6.1.5. 放射線治療 (二次登録から維持 TMZ 療法開始前まで)
- ・6.1.6. TMZ 併用放射線療法における TMZ について (二次登録から維持 TMZ 療法開始前まで)
- ・6.1.7. 維持 TMZ 療法 (維持 TMZ 療法開始からプロトコル治療完了まで)

原則として両群とも HD-MTX 療法中、放射線治療 (+ TMZ 併用療法) 中は入院治療とする。B 群の放射線治療後の維持 TMZ 療法は外来治療とする。

使用薬剤

- ・ MTX: メトトレキサート注射液
- ・ TMZ: テモゾロミドカプセル
- ・ ロイコボリン: ホリナートカルシウム錠 (別名: ロイコボリンカルシウム錠)

薬剤の入手について

TMZ (テモダール®カプセル) は PCNSL に対して、薬事法上、適応症として承認されておらず保険が適用されないため、本試験では先進医療 (先進医療 B) 制度の下、MSD 株式会社より無償提供を受けて使用する。

薬剤の入手方法・手順は別途「本試験薬の管理に関する手順書」に定める。

6.1.1. 一次登録から二次登録までの手順

- 1) 一次登録後 7 日以内に「6.1.4. 大量 MTX 療法」を開始する。
 - 摘出術もしくは生検が行われた翌日を術後 1 日と数える。ただし、生検と摘出術の両方が行われた場合には摘出術が行われた日を手術日とする。
 - なんらかの理由でプロトコル治療開始が一次登録後 8 日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。また、治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。
 - 一次登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して一次登録適格規準を満たさなくなった場合、プロトコル治療を中止するかどうかは担当医が判断する。
 - HD-MTX 療法 1 コース開始時には、6.3.2. に定めるコース開始規準を適用しない。
- 2) HD-MTX 療法の最終投与日から 10 日以降 21 日以内に「4.2.1. 二次登録適格規準」をすべて満たすことを確認の上、二次登録を行う。21 日以内に「4.2.1. 二次登録適格規準」のすべてを満たさなかった場合、プロトコル治療中止とする。

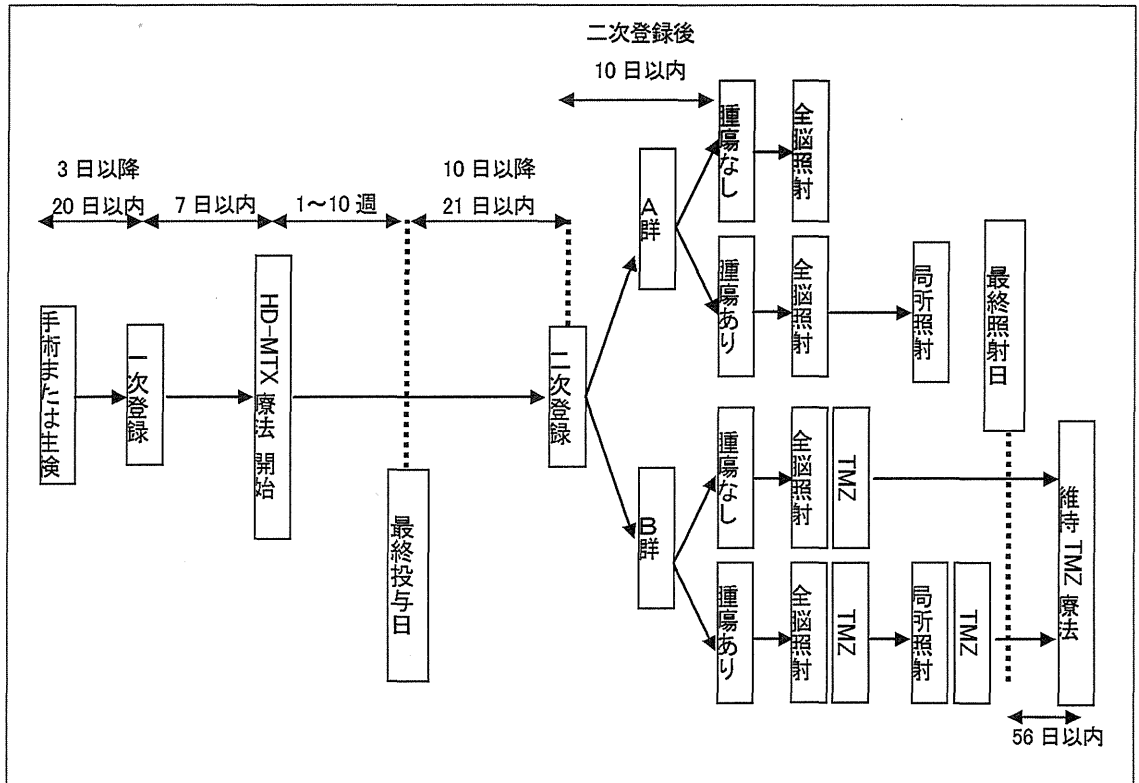


図 6.1.1. プロトコール治療の流れ

6.1.2. 二次登録適格規準(4.2.1.を再掲)

- 1) 一次登録後、「6.1.4. 大量 MTX 療法」に規定された HD-MTX 療法が少なくとも 1 コース行われている。
- 2) HD-MTX 療法の最終投与日の最終投与日を day 0 として day 10 から day 21 である。
- 3) PS (ECOG) が 0-2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである(二次登録時の PS もカルテに記載すること)。
- 4) HD-MTX 療法後における頭部造影 MRI*で、脳実質内の腫瘍の有無が判明している。
 *ガドリニウムに対するアレルギーにより造影 MRI が行えない場合に限り、①スライス厚 3 mm 以下の造影 CT、②頭部単純 MRI の順で判断することを許容する。
- 5) 二次登録までに行われたいずれの脳脊髄液細胞診でも陽性と診断されていない。
 ※ 一次登録時の脳脊髄液細胞診で疑陽性である場合には二次登録までに必ず再検を行い、再検で陰性が疑陽性である場合のみ適格とする。
 ※ 一次登録時の脳脊髄液細胞診で陰性であった場合には再検の必要はない(任意に再検を行い陽性であった場合のみ不適格とする)。
 ※ 頭蓋内圧亢進が疑われ、一次登録時に脳脊髄液の細胞診が未検である場合には、二次登録までに必ず脳脊髄液細胞診を行い、陰性もしくは疑陽性の場合のみ適格とする。
- 6) 中枢神経系(大脳、小脳、脳幹) および 眼内以外に病変を認めない。
- 7) 散瞳下の眼底検査およびスリットランプ(細隙灯顕微鏡) 検査で、眼病変の有無が判明している。
- 8) Grade 3 以上の感染、食欲不振、Grade 2 以上の肺臓炎を認めない (CTCAE v4.0)。
- 9) 感染を疑わせる 38°C 以上の発熱を有さない。
- 10) HD-MTX 療法の最終投与日以降かつ二次登録前 3 日以内の最新の検査値が下記のすべてを満たす。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑤ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑦ 血清 Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

6.1.3. 使用薬剤

MTX:メトトレキサート注射液(メトトレキサート[®]点滴静注液 200 mg、1 g、ファイザー株式会社)

TMZ:テモゾロミドカプセル(テモダール[®]カプセル 20 mg、100 mg、MSD 株式会社)

1) 体表面積の計算

体表面積は一次登録前に体重・身長を測定し換算表から求める。プロトコル治療開始後は、大量 MTX 療法の各コース前、TMZ 併用放射線療法前、および維持 TMZ 療法の各コース開始前日または投与直前に体重を測定し、一次登録時の体重に比して±5 kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5 kg を超える体重変動がみられた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。

2) MTX の投与量 (A 群、B 群共通)

MTX は 3.5 g/m² で投与する。体表面積から計算された投与量は、100 mg/body 単位で投与し、100 mg/body 未満の端数は切り捨てる。

3) TMZ の投与量 (B 群のみ)

TMZ は 75 mg/m² で投与する。投与量の 10 位以下は 20 mg 単位で最も近い値とする。すなわち、換算投与量の 10 位以下が 0 mg、20 mg、40 mg、60 mg、80 mg のうち最も近い値を選択する。投与量が二値の中央値となった場合は、より多い投与量とする。

(例: 210 mg の場合は 220 mg、190 mg の場合は 200 mg とする。)

- 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。

6.1.4. 大量 MTX 療法 (HD-MTX 療法) (A、B 群共通)

一次登録後 7 日以内に HD-MTX 療法を開始する。

以下のレジメンを 2 週 1 コースとして 3 コース行う。

メトトレキサート (MTX) 3.5 g/m²

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日 (day)			
			1	15	29	43
MTX	3.5 g/m ²	iv	↓	↓	↓	

- 次コース開始日は、前コースの投与日を day 1 として、day 15 とする。
- HD-MTX 療法中は、ベースライン評価での測定可能病変の有無にかかわらず、コース毎に有効性評価を行う(8.2.4.参照)。
- 以下の場合は、2 コース目、もしくは、3 コース目の HD-MTX 療法を中止する。
 - 1 コース目、2 コース目の有効性評価で、増悪と判定された場合
増悪とは、「11.1.5.総合効果」に従い PD と判断された場合、もしくは、画像検査では確認できない原病の増悪(臨床的増悪)と判断された場合をさす。ただし、この増悪には眼病変の「進行」(11.1.4.-5))は含めない。
 - コース開始規準(6.3.2.)を満たさず、2 コース目、3 コース目が開始できなかった場合
- MTX の投与方法は、以下の i) を推奨、ii) ~vii) をプロトコル規定とする。
 - 実施前日よりロイコボリン投与終了まで毎時体表面積 1 m² あたり 50~150 mL 程度の輸液を行うことを推奨する。
 - MTX は 500 mL の生理食塩水や維持液などに混和し、約 4 時間で点滴静注する。
 - 尿のアルカリ化のために 7%炭酸水素ナトリウム(7%メイロン[®])を輸液 500 mL あたり 20~40 mL 添加する。尿量を適宜測定し、時間 100 mL 未満の場合はアセタゾラミド(ダイアモックス[®]) 250 mg をロイコボリン投与終了まで静脈内投与する。尿の pH を適宜測定し、pH が 7 以下の場合は 7%炭酸水素ナトリウム(7%メイロン[®])を 40 mL 静脈内投与する。
 - ロイコボリン救援療法として、MTX 投与開始後 24 時間後から 48 時間後まで 4 時間毎に 15 mg/body を静注投与する。下記の排泄遅延がみられない場合は、MTX 投与開始 48 時間後から 72 時間後まで、ロイコボリン 15 mg/body を 6 時間おきに静脈内投与する。

- v) MTX 投与開始後 48 時間後と 72 時間後に MTX の血中濃度を測定する。MTX 投与開始 48 時間後の MTX 血中濃度が 1 μ M 以上、あるいは 72 時間後の濃度が 0.1 μ M 以上の場合を「MTX 排泄遅延」と定義する。
- vi) MTX 排泄遅延が確認された場合はその後も 24 時間毎に血中濃度を測定し、MTX 血中濃度が 0.1 μ M 未満になったことを確認するまで、上記 i) の輸液と上記 iii) の尿のアルカリ化、およびロイコボリンを 50 mg/body に増量し、6 時間毎にロイコボリンを投与する。休日などのために血中濃度が測定できない場合は、最新の血中濃度に従う。
- vii) MTX 投与前日からロイコボリン投与終了までは、6.4.4. に示した非ステロイド性炎症剤、スルホンアミド系薬剤、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、フェニトイン、バルビツール酸誘導体、スルファメトキサゾール、トリメププリムの投与を禁忌とする。

6.1.5. 放射線治療(A、B 群共通)

HD-MTX療法後の効果判定(11.1.)にて、脳実質内に腫瘍「なし」(標的病変の判定がCRまたはCRu、非標的病変の判定がCR)で二次登録された場合、全脳照射のみを行う。

HD-MTX療法後の効果判定(11.1.)にて、脳実質内に腫瘍「あり」(標的病変の判定がCRとCRu以外、非標的病変の判定がCR以外)で二次登録された場合、全脳照射終了後に、局所照射を追加する。1コース目、2コース目の有効性評価で増悪(脳実質の腫瘍が増大)と判定され、二次登録された場合も、腫瘍「あり」として、全脳照射終了後に局所照射を追加する。

1) 開始時期と休止期間など

放射線治療は二次登録後 10 日以内に開始する。予定休止期間は設けない。祝日や機器のメンテナンス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。放射線治療を休止した場合、1 週間(月曜～日曜)の照射日が 5 日未満の場合には土日、祝日の照射を許容する。ただし、1 週間の最大照射日数は 5 日までとする。1 日 2 回照射は許容しない。

2) 線量と分割法

1 回 2 Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 15～20 回、総線量 30～40 Gy、総線量 30 Gy の場合の総治療期間 21 日間(許容総治療期間 35 日間)、総線量 40 Gy の場合の総治療期間 28 日間(許容総治療期間 42 日間)とする。HD-MTX療法後の評価にて脳実質内における腫瘍の有無によって局所照射追加の有無が規定される(全脳照射:計 15 回、30 Gy、局所照射:計 5 回、10 Gy)。

3) 放射線治療装置

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

4) 標的体積(target volume)

治療計画 CT 画像に基づく 3 次元治療計画を必須とする。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は許容されない。解剖学的部位のより正確な同定のため、5 mm 以下のスライス厚での CT 撮像が望ましい。治療計画は HD-MTX療法後の評価で用いた頭部造影 MRI と治療計画 CT に基づいて決定するが、手術や腫瘍縮小による構造変化・残存腫瘍の状態を把握するため、適宜 HD-MTX療法終了以前の MRI を参考にすること。

① 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

- a) HD-MTX療法後の評価で脳実質内に腫瘍なしと判定された場合
GTV は規定できない
- b) HD-MTX療法後の評価で脳実質内に腫瘍ありと判定された場合
GTV = HD-MTX療法後に残存する腫瘍(HD-MTX療法後における脳実質内の腫瘍の評価で用いた MRIにてガドリニウムで造影される範囲の腫瘍)

② 臨床標的体積(clinical target volume: CTV)

- a) 放射線治療開始時の CTV = CTV1
CTV1 = 脳実質(大脳・小脳・脳幹部)全体を含む、頸椎 C1 下縁レベル以上のすべての頭蓋内容積 + 両側視神経。ただし、眼病変のベースライン評価で病変(微少網膜色素上皮[retinal pigment epithelium: RPE]異常を含む)を認めた場合には眼球(硝子体)全体を CTV1 に含める

b) 局所照射時のCTV = CTV2

- HD-MTX療法後の評価で脳実質内に腫瘍なしと判定された場合
局所照射は行わないため、CTV2は定義しない
- HD-MTX療法後の評価で脳実質内に腫瘍ありと判定された場合

CTV2 = GTV+マージン2 cmの範囲内の脳組織。眼病変のベースライン評価で病変を認め、さらにHD-MTX療法後も残存している場合には、患側眼球(硝子体)をCTVに含める。両側眼球に病変がある場合は両側眼球をCTVに含める。

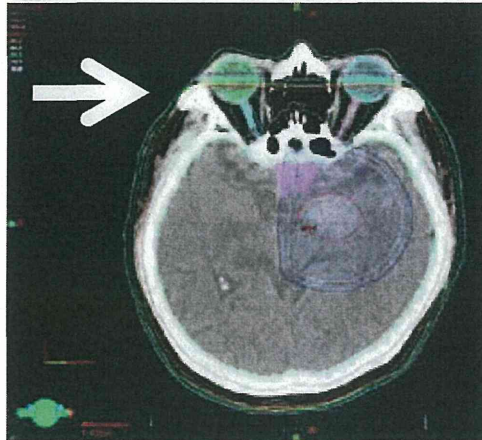
③ 計画標的体積(planning target volume: PTV)

CTV1に対して0.5~1.5 cmのマージンを加えたものをPTV1、CTV2に対して0.5 cmのマージンを加えたものをPTV2とし、照射体積(照射野)はこのPTV1とPTV2の両方を含むものとする。

照射野の形成にはMultileaf collimatorを用いる。Leaf marginは原則として5 mmとする。角膜や水晶体などリスク臓器の線量制約を遵守するため、必要に応じてMultileaf collimatorでLeaf margin、CTV-PTVマージンの一部を遮蔽することを許容する。CTV1-PTV1マージンは全方向で均一とする必要はなく、眼窩周囲や頭蓋底側で小さく、それ以外の領域で大きくすることを許容する。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はその近傍に位置するようにする。視神経をCTVに含めるため、眼病変がない場合には眼球後方1/2~1/3程度は照射野に含まれることになる。照射野下縁は頸椎C2下縁レベルとする。

【留意事項】

全脳照射PTV1に対する照射野の前縁(→)眼球後方1/2~1/3程度は照射野に含まれることに注意。



④ 照射回数、総線量

1回の治療においては各門すべてを照射する。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

- a) HD-MTX療法後の評価にて脳実質内の腫瘍が「なし」の場合
全脳照射のみ
局所照射は行わないため、CTV2は定義しない

- b) HD-MTX療法後の評価にて脳実質内の腫瘍が「あり」の場合
全脳照射30 Gy/15 fr+局所照射10 Gy/5fr (総線量40 Gy/20fr)

PTV1に対して対向もしくは非対向2門照射で30 Gy/15 fr照射後、局所照射としてPTV2に対して10 Gy/5 frを追加照射する。

残存腫瘍が複数あり、それぞれのGTVが近接した場合、全体を一つのPTV2として、局所照射を行う。残存腫瘍が離れて2か所ある場合、PTV2を2カ所に設定し、それぞれに対して別アイソセンターによる照射を行うことを推奨する。この場合は照射野の重なりによる過線量を避けるよう細心の注意を払う。3か所以上に離れて残存腫瘍が存在した場合もそれぞれの病変+マージンを付加した範囲に対する局所照射を行うことを推奨するが、技術的に困難な場合にはPTV2 = PTV1として、照射野を変更せずに全脳照射のまま総線量40 Gyまで照射続行することを許容する。

5) 線量分布計算

① 標的基準点

均等荷重対向2門照射において、標的基準点は中心軸上の体厚中心点とする。不均等荷重対向2門照射では標的体積の中心、対向2門照射以外の2門以上の多門照射では中心軸上の各ビームの交点を標的基準点とする。PTV2 = PTV1の場合を除き、全脳照射と局所照射では異なる標的基準点を設定することとなる。局所照射においてHalf-field techniqueによるつなぎ照射を行う場合には、それぞれの照射野について適切な標的基準点を設定する。

② 標的内の線量均一性

a) 全脳照射

標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)ではCTV1への線量が処方線量の95%以上110%未満となるように照射野を設定する。この範囲での線量分布作成が困難と考えられる場合は、放射線治療事務局に問い合わせる。

b) 局所照射

標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)ではPTV2への線量が処方線量の95%以上110%未満となるように照射野を設定する。この範囲での線量分布作成が困難と考えられる場合は、放射線治療事務局に問い合わせる。

PTV1に対しては左右対向2門照射を、PTV2に対しては多門照射もしくは原体照射を推奨する。PTV2に対しては必要に応じてnon-coplanar beamやウエッジフィルターを使用する。固定1門照射は許容されない。

③ 線量分布図、線量計算(モニターユニット計算)

治療計画CTIに基づく3次元線量分布計算を行い、標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)の線量分布図を作成し、出力する。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い、標的基準点に対して指示線量の処方を行う。不均質補正の計算に用いる線量計算アルゴリズムは特に規定しない。

6) 位置決め

仰臥位で頭部用固定具を使用し、再現性のある適切な固定を行う。放射線治療中の照射中心位置の固定精度が5 mm以内に収まるようにする。標的体積の設定に基づいて、CT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適宜撮影する。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許容する。

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(「9.2.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

- 水晶体: 10 Gy
- 角膜: 36 Gy
- (ただし、眼内病変を認めた場合には、プロトコール規定に従い、患者本人への十分な説明と同意の上、耐容線量を超えた照射を行うことを許容する)
- 涙腺: 40 Gy
- 網膜: 45 Gy
- 視交叉: 50 Gy
- 脳実質: 50 Gy

6.1.6. TMZ 併用放射線療法における TMZ について (B群のみ)

放射線治療の開始日(day 1)より最終照射日まで、連日 TMZ 75 mg/m²の内服を行う(土曜、日曜、祝日も含める)。内服方法は1日1回、照射1時間前空腹時とする。

1) 全脳照射 30 Gy+TMZ 併用療法

(放射線治療の開始日に開始)

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日 (day ^{**})
			1 8 15 22 └──────────────────┘
TMZ	75 mg/m ²	p.o.	←──────────────────→ (RT中連日投与)
RT	2.0 Gy/fr		↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓

** : day 1 は全脳照射開始日とする。day X はすべて照射スケジュール変更がない場合の実施日である。

2) 局所照射 10 Gy+TMZ 併用療法

(脳実質内の腫瘍あり例: 全脳照射に引き続いて行う)

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日 (day ^{**})
			22 29 └──────────┘
TMZ	75 mg/m ²	p.o.	←──────────→ (RT中連日投与)
RT	2.0 Gy/fr		↓ ↓ ↓ ↓ ↓

** : day 1 は全脳照射開始日とする。day X はすべて照射スケジュール変更がない場合の実施日である。

6.1.7. 維持 TMZ 療法(B 群のみ)

「6.1.5. 放射線治療」の最終照射日から 28 日目以降 36 日目までに、TMZ による維持療法を開始する。37 日目以降に維持 TMZ 療法を開始することは許容するが、37 日目以降に開始する場合は CRF に遅れた理由を詳細に記載すること。ただし、56 日以内に治療を開始できない場合は維持 TMZ 療法を中止する。

維持 TMZ 療法は、TMZ を day 1 から day 5 に 1 日 1 回空腹時に内服し、28 日を 1 コースとする。

維持 TMZ 療法第 1 コースは TMZ: 150 mg/m²/day を投与し、第 2 コース開始前日または開始当日に採血を行って、第 2 コース目に増量規準を満たせば第 2 コースから 200 mg/m²/day に増量する。

以降各コース開始の 1 週間前から開始当日の間に採血を行い、コース開始規準を満たせば投与を開始する。規準を満たさなかった場合には、規準を満たすまで各コースの開始を延期する。

HD-MTX 療法開始日より 2 年で維持 TMZ 療法は終了とする。この際、HD-MTX 療法開始日を day 1 とし、2 年後に該当する同じ暦日が維持 TMZ 療法の day 1-5 に含まれる場合も day 5 まで投与を行う。

ただし、HD-MTX 療法開始日から 2 年間維持 TMZ 療法を行えた時点の有効性評価(8.5.2.)で、残存腫瘍が認められる場合は、6.2.2.プロトコール治療中止規準に該当するまで治療を継続する。

薬剤	投与量	投与方法	投与日 (day)
			1 8 29 └──────────┘
TMZ	100-200 mg/m ² /day	p.o.	←──────────→ (day 1-5: 28日毎)

6.2 プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. モダリティ毎の治療完了の定義

1) HD-MTX 療法完了

HD-MTX 療法 3 コース目 day 1 の MTX が投与できた場合、HD-MTX 療法完了とする。MTX 最終投与日を HD-MTX 療法完了日とする。

2) 放射線治療完了/TMZ 併用放射線療法

両群とも、脳実質内の腫瘍が「なし」として二次登録された場合は 30 Gy、脳実質内の腫瘍が「あり」として二次登録された場合は 40 Gy 放射線照射が行えた場合、放射線治療完了とする。放射線最終照射日を放射線治療完了日とする。

3) 維持 TMZ 療法完了

HD-MTX 療法開始日から 2 年間維持 TMZ 療法を継続し、かつ、2 年後の有効性評価(8.5.2.)で残存腫瘍を認めなかった場合、維持 TMZ 療法完了とする。TMZ 最終投与日を維持 TMZ 療法完了日とする。

HD-MTX 療法開始日から 2 年間維持 TMZ 療法を継続し、2 年後の有効性評価(8.5.2.)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 TMZ 療法を継続する。よって維持 TMZ 療法完了の定義は設けない。

6.2.2. プロトコール治療完了の定義

1) A 群: HD-MTX 療法 + 放射線治療

放射線治療を完了した場合、プロトコール治療完了とする。放射線最終照射日をプロトコール治療完了日とする。

2) B 群: HD-MTX 療法 + TMZ 併用放射線療法 + 維持 TMZ 療法

放射線治療完了、維持 TMZ 療法のすべてを完了した場合、プロトコール治療完了とする。TMZ 最終投与日をプロトコール治療完了日とする。

6.2.3. 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
 - ・一次登録以降、二次登録まで
 - ① 原病の増悪により、二次登録適格規準を満たさない場合
 - ・二次登録以降
 - ① 再発/増悪を認めた場合
- 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 v4.0-JCOG における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象)
 - ② 放射線治療(A、B 群とも)の総治療期間が、総線量 30 Gy の場合は 36 日以上、総線量 40 Gy の場合は 43 日以上となることが明らかになった場合
 - ③ 維持 TMZ 療法(B 群のみ)において、前コース開始日より(1 コース目の場合最終照射日より)56 日以内にコース開始ができない場合
 - 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、6.2.3.5)の場合死亡日、それ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

なお、本試験では中央病理診断を行うため、プロトコール治療中に中央病理診断により不適格と判明することがあり得るが、その場合は、研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーター・施設病理医が対応について相談する。プロトコール治療中止が妥当と判断された場合はプロトコール治療中止とし、中止理由は「その他」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薬。

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) 大量MTX療法 (HD-MTX療法) (A、B群共通)

MTXの用量レベル

投与開始レベルはレベル0とする。

レベル0 (投与開始レベル)	3.5 g/m ² /日
レベル-1	1.5 g/m ² /日

2) TMZ併用放射線療法におけるTMZについて (B群のみ)

以下の1レベルのみとする。

TMZ: 75 mg/m²/日

3) 維持TMZ療法 (B群のみ)

TMZの用量レベル(B群のみ): レベル0を投与開始レベルとする。

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

6.3.2. コース開始規準

1) 大量MTX療法 (HD-MTX療法) (A、B群共通)

- HD-MTX療法2コース、3コース目は、コース開始前、3日以内の最新の検査値や所見が、下記の①～⑩をすべて満たしていることを確認し、開始する。
- ひとつでも満たさない場合、コース開始を延期する(同一日の再検査で規準を満たしても同一日には開始しない)。714日以内に開始できなかった場合は、HD-MTX療法を中止する。
- HD-MTXを開始する場合は施設により開始曜日が限定されていることもある。よって、各施設の実情に応じた単位で延期を行うことを許容するが、同一施設内では統一した単位で延期を行うこと。
- 前コースでG-CSFが使用されている場合、G-CSF最終投与後48時間以上経過していること。輸血の有無は問わない。
 - ① 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
 - ② 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - 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 クレアチニンクリアランス $\geq 50 \text{ mL/min}$ (Cockcroft-Gault式による推測値。ただし推測値で50 mL/min未満の場合、24時間クレアチニンクリアランス(実測値・体表面積補正なし)で50 mL/min以上)
 - ⑧ 感染によると判断される38°C以上の発熱を認めない
 - ⑨ MTX血中濃度が0.1 μM 未満になったことが確認されている。
 - ⑩ 以下のすべての非血液毒性がGrade 2以下
 - a) 感染(髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染)
 - b) 食欲不振

2) 維持TMZ療法(B群のみ)

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、コースを開始する。

満たさない場合はコース開始を延期し、前コース開始日より56日以内に①～⑧をすべて満たした場合はコースを開始する。①～⑧をすべて満たさず56日を超えた場合は、プロトコール治療中止とする。

- ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
- 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 感染によると判断される 38°C 以上の発熱を認めない
- ⑧ 以下のすべての非血液毒性が Grade 2 以下
 - a) 感染（髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染）
 - b) 食欲不振

6.3.3. コース内休止/再開規準

1) 放射線治療中(A群)、TMZ 併用放射線療法中(B群)

A 群の放射線治療中、B 群の放射線治療併用化学療法中は、以下の休止/再開規準に従う。

項目	TMZ	TMZ	放射線治療	放射線治療
	休止規準 (いずれかに該当)	再開規準 (すべて満たす)	休止規準 (いずれかに該当)	再開規準 (すべて満たす)
好中球数	$< 1,000/\text{mm}^3$	$\geq 1,000/\text{mm}^3$	$< 500/\text{mm}^3$	$\geq 1,000/\text{mm}^3$
血小板数	$< 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$	$\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$	$< 2.5 \times 10^4/\text{mm}^3$	$\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
感染を疑わせる 38°C 以上の発熱	あり	なし	あり	なし
AST(GOT)	$> 100 \text{ IU/L}$	$\leq 100 \text{ IU/L}$	-	-
ALT(GPT)	$> 100 \text{ IU/L}$	$\leq 100 \text{ IU/L}$	-	-
総ビリルビン	$> 1.5 \text{ mg/dL}$	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$	-	-
血清 Cr	$> 1.5 \text{ mg/dL}$	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$	-	-
感染（髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染）	Grade 3	Grade 2 以下	Grade 3	Grade 2 以下
食欲不振	Grade 3	Grade 2 以下	Grade 3	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、プロトコル治療を休止した場合は、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上、プロトコル治療を再開する。
- ・ 放射線治療の総治療期間が、総線量 30 Gy の場合は 36 日以上、総線量 40 Gy の場合は 43 日以上となることが明らかとなった場合、プロトコル治療を中止する。
- ・ TMZ 休止後 14 日以内に TMZ 投与を再開できない場合、TMZ を中止する。TMZ 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。
- ・ 放射線治療を延期した場合、TMZ 休止規準に該当しない限り、TMZ の投与期間を最長 42 日まで延長してもよい(TMZ 治療開始日を day 1 とし day 42 を含む)。
- ・ B 群で TMZ 併用放射線療法中に TMZ 投与が中止になった後、維持 TMZ 療法のコース開始規準を満たせば維持 TMZ 療法は規定どおり行う。

2)維持 TMZ 療法 (B群のみ)

維持 TMZ 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	<7.5 × 10 ⁴ /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
感染によると判断される 38℃以上の発熱	あり
感染 (髄膜炎、創傷感染、肺感染、 上気道感染、膀胱感染、腎感染、 尿路感染)	Grade 3
食欲不振	Grade 3

6.3.4. 減量・増量・中止規準**1)HD-MTX 療法 (A、B群共通)**

前コース中に、以下のいずれかの有害事象を認めた場合、次コースより 1 レベル減量を行う。減量後の再増量は行わない。

項目	減量規準 (前コース中に、いずれかに該当)
好中球数	<1,000 /mm ³
血小板数	<7.5 × 10 ⁴ /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
感染によると判断される 38℃以上の発熱	あり
感染 (髄膜炎、創傷感染、肺感染、 上気道感染、膀胱感染、腎感染、 尿路感染)	Grade 3
食欲不振	Grade 3
クレアチンクリアランス	<50 mL/min

2)維持 TMZ 療法 (B群のみ)**① 減量規準**

以下の a)の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。

a) 前コース中に以下のいずれかを認めた場合

- 好中球数 < 1,000/mm³
- 血小板数 < 5 × 10⁴/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
- 感染によると判断される 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) 感染(髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染)
 - (イ) 食欲不振

② 2コース目増量規準

2コース目開始時に下記の a)～c)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 1 コースと同レベルで速やかに 2コースを開始すること。

- a) 1コース開始日を 1 日として 29 日以降、43 日以内に 2コース目を開始する場合。
- b) 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 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - 血清 Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - 感染によると判断される 38°C以上の発熱を認めない
 - 以下のすべての非血液毒性が Grade 2 以下
 - (ア) 感染(髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染)
 - (イ) 食欲不振
- c) 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 $< 1,000/\text{mm}^3$
 - 血小板数 $< 5 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - AST(GOT) $> 100 \text{ IU/L}$
 - ALT(GPT) $> 100 \text{ IU/L}$
 - 総ビリルビン $> 1.5 \text{ mg/dL}$
 - 血清 Cr $> 1.5 \text{ mg/dL}$
 - 感染によると判断される 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) 感染(髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染)
 - (イ) 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: 三島 一彦

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科
〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1
TEL: 042-984-4111
FAX: 042-984-4741
E-mail: kmishima@saitama-med.ac.jp

成田 善孝
国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511(内線 2281)
FAX: 03-3542-3815
E-mail: yonarita@ncc.go.jp

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 規定とする併用療法・支持療法

1) HBs 抗原陰性で HBe 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法

i) 化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合

HBs 抗原陰性であっても、HBe 抗体または HBs 抗体が陽性の場合、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながら HBV-DNA の複製が持続することが明らかになっている。このような既往感染例においても、強力な免疫抑制剤の使用により HBV の再活性化がおり、重症肝炎が発症することが報告されている。

HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合は、HBs 抗原陽性例と同様に HBV 再活性化リスクが高いと判断し、エンテカビルの予防投与を行う。化学療法開始前に行う検査、支持療法の用法・用量、モニタリングについては、以下を参考に「B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版(日本肝臓学会)」に従い、以下の検査と支持療法を行う。

ただし、HBs 抗体単独陽性の場合で、HBV ワクチン接種歴が明らかな場合は対象外とする。

①化学療法開始前に行う検査:HBV-DNA 定量

化学療法開始前に最低 1 回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。

HBV-DNA 定量は、PCR 法またはリアルタイム PCR 法により実施する。

②支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量

- ・ 使用薬剤: エンテカビル水和物錠 (プリストル・マイヤーズ:パラクルード錠 0.5 mg)

下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前(できるだけ早い時点)からエンテカビルの投与を開始し、化学療法終了後も 12 か月間以上継続する。化学療法終了 12 か月後以降、エンテカビル投与中止の条件※1、2 を満たす場合は、エンテカビルの投与を中止してもよい。ただし、エンテカビル投与を中止する場合には必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止する。なお、エンテカビル投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、「③モニタリング」に定めた間隔で HBV-DNA 定量を継続する。また、エンテカビル投与中止後に HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合、直ちにエンテカビルの投与を再開する。

※1 エンテカビル中止の必要条件: 以下をすべて満たす

1. エンテカビル投与開始後 2 年以上経過している
2. HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 未満
3. HBe 抗原が陰性

※2 患者背景の必要条件: 以下のすべてを満たす

1. 核酸アナログ中止後には肝炎再燃が高頻度にみられ、時に重症化する危険性があることを担当医、患者共に十分に理解している。
2. 中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。
3. 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくいと判断される。

(B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版(日本肝臓学会)より改変して転載)

- ・ 用法: 空腹時(食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前)に服用する。

- ・ 用量:

クレアチニンクリアランス (mL/min)	用量
50 以上	0.5 mg を 1 日に 1 回
30 以上 50 未満	0.5 mg を 2 日に 1 回
10 以上 30 未満	0.5 mg を 3 日に 1 回
10 未満	0.5 mg を 7 日に 1 回

- ・ 副作用(全グレードの発現割合):ヌクレオシド類縁体未治療患者

下痢(6.0%)、悪心(4.5%)、便秘(3.7%)、上腹部痛(3.0%)、倦怠感(1.5%)、鼻咽頭炎(3.0%)、筋硬直(2.2%)、頭痛(14.2%)、浮動性めまい(3.0%)、発疹(頻度不明)、脱毛(頻度不明)、臨床検査:AST(GOT)上昇(3.7%)、ALT(GPT)上昇(3.7%)、血中ビリルビン増加(6.0%)、血中アミラーゼ増加(10.4%)、リパーゼ増加(10.4%)、血中ブドウ糖増加(6.0%)、血中乳酸増加(23.1%)、BUN 上昇(6.7%)、尿潜血陽性(4.5%)、尿中白血球陽性(3.0%)、白血

球数減少(8.2%)、好酸球数増加(0.7%)、【**重大な副作用(頻度は不明)**】投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

③モニタリング:HBV-DNA 定量(核酸アナログ投与中および投与終了後)

エンテカビル投与中:

4週毎にHBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行う。ただし、エンテカビル投与中で、かつHBV-DNA 定量で2.1 log copies/mL未満の場合は、4-12週毎の検査とすることを許容する。

エンテカビル投与中止後:

エンテカビル投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、肝臓専門医にコンサルトの上、エンテカビル投与中止後1年間は4週毎にHBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)による経過観察を行う。エンテカビル投与中止後にHBV-DNA 定量で2.1 log copies/mL以上となった場合、直ちにエンテカビルの投与を再開する。

ii)化学療法開始前のHBV-DNA が2.1 log copies/mL未満の場合

HBV-DNA 定量かつ肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行い、2.1 log copies/mL以上になった時点で核酸アナログの投与を開始する。

日本肝臓学会による「B型肝炎治療ガイドライン 第1.2版」では、再活性化のリスクに応じて、化学療法中および化学療法後のHBV-DNA 定量によるモニタリングを推奨している。

①モニタリング:HBV-DNA 定量 (リスクに応じてモニタリング間隔を検討する)

化学療法開始から化学療法終了後少なくとも12か月後までは、4-12週毎にHBV-DNA 定量を行う。

HBV-DNA 定量で2.1 log copies/mL以上となった場合には、「B型肝炎治療ガイドライン 第1.2版」に従い、直ちにエンテカビルの投与を開始する。核酸アナログ(エンテカビル)開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

②再活性化した際の支持療法

「6.4.1.2)のi)化学療法開始前のHBV-DNA が2.1 log copies/mL以上の場合」の支持療法に準じてエンテカビルの投与を行う。いったんエンテカビルの投与を開始した後に、エンテカビルの投与を中止する場合には、必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止すること。

6.4.2. 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 未満で発熱(原則として 38 度以上)がみられた時点 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 未満で発熱(原則として 38 度以上)がみられた場合や、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

- ① 好中球数が 500 /mm³ 未満、または 1,000 /mm³ 未満で 48 時間以内に 500 /mm³ 未満に減少すると予測される状態で、かつ、腋窩温 37.5°C 以上(口腔内温 38°C 以上)の場合、速やかにリスク評価を行いリスクに応じて抗菌薬治療を開始する。
- ② リスク評価は Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアリングシステム^{※1}を参考にし行う。
- ③ 初期評価のために、白血球分画と血小板数を含む全血球計算、腎機能(BUN、クレアチニン)、電解質、肝機能(トランスアミナーゼ、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ)検査、抗菌薬開始前に 2 セット以上の静脈血培養検査、中心静脈カテーテルが留置されている場合はカテーテル内腔から 1 セットと末梢静脈から 1 セットの培養検査、感染が疑われる部位の培養検査、呼吸器症状・徴候がある場合は胸部 X 線写真検査を行う。
- ④ 高リスク患者では、抗緑膿菌活性を有する β ラクタム薬を単剤で経静脈的に投与する。ただし、状態が不安定または合併症を有する患者や薬剤耐性菌が強く疑われる場合には、初期レジメンの単剤に他の抗菌薬(アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬および/またはバンコマイシン)を追加してもよい。低リスク患者では、経口または静注で抗菌薬を投与し、入院または十分な評価を行った上で適切な場合には外来治療も可とする。
- ⑤ 抗菌薬開始 3-4 日後に再評価を行って抗菌薬の継続または変更について検討し、原則として、好中球数が 500 /mm³ 以上に回復するまで抗菌薬を継続する。
- ⑥ 高リスク患者で、4-7 日間の広域抗菌薬投与に反応しない場合には、経験的な抗真菌薬投与が推奨される。
- ⑦ 好中球数 100 /mm³ 以下が 7 日を越えて続くことが予想される高リスク患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨される。
- ⑧ 発熱性好中球減少症の発症リスクが 20% 以上の患者、および、発症リスクが 10-20% で、かつ、i) 65 歳以上の高齢者、ii) 病期分類で進行期に該当する患者、iii) 抗菌薬を予防投与されていない患者、iv) 発熱性好中球減少症の既往のある患者のいずれかの患者では、G-CSF の予防投与が推奨される。発症リスクが 10% 未満の患者では、重篤な経過が予測される場合にのみ推奨される。
- ⑨ 中心静脈カテーテルが挿入されている患者に発熱性好中球減少症(FN)が発症した場合、カテーテルと末梢血からの血液培養を行い、両者の陽性化に 120 分以上の時間差がある場合はカテーテル関連感染症と考える。適切な抗菌薬治療を 72 時間以上行っても改善しない場合にはカテーテル抜去を行う。黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バチラス、真菌、抗酸菌による感染ではカテーテルを抜去し、培養結果に基づ

いた適切な抗菌薬治療を行う。

- ⑩ 手指衛生、医療従事者の感染標準予防策、患者病原体隔離予防策等を行って感染予防策を実施する。

※1 Multinational Association for Supportive Care in Cancer(MASCC)スコアリングシステム
(発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン[編集 日本臨床腫瘍学会]より一部改変し引用※2)

項目	スコア
臨床症状(下記の*印 3 項のうち 1 項を選択)	
*無症状	5
*軽度の症状	5
*中等度の症状	3
血圧低下なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形がんである、あるいは造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない	4
脱水症状なし	3
外来管理中に発熱した患者	3
60 歳未満	2

スコアの合計は最大 26 点。21 点以上を低リスク、20 点以下を高リスクとする

※2 本試験では 20 歳以上の患者が対象であるため、発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン [編集:日本臨床腫瘍学会]原著から「16 歳未満には適用しない」を削除した

3)ST 合剤、ペントキシジン

B 群(試験治療群)では下表に従って ST 合剤の予防投与を行うことを推奨する。

開始時期	TMZ 併用放射線療法開始時から維持 TMZ 療法終了時まで
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 ペナンボックス吸入、静注

4)TMZ 投与前の制吐剤

5HT3 阻害剤(ナゼア[®]、セロトーン[®]、ゾフラン[®]など)を投与する。

5)HD-MTX 中の消化管潰瘍予防・粘膜保護

点滴中に H₂ブロッカー(ガスター[®]など)を混注する。治療前日よりアルロイド G またはマルファ顆粒を投与する。

6.4.3. 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。

6.4.4. 許容されない併用療法・支持療法

HD-MTX 療法中は、NSAIDs、フェニトイン、プロトンポンプインヒビター、フロセミド(ラシックス)、エタクリン酸、チアジド系利尿薬、スルホンアミド系薬剤、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、バルビツール系薬剤、トリメタプリム、ミノマイシン、ペントシリンを使用しない。

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

A 群、B 群とも、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、A 群、B 群とも、後治療として TMZ の投与は許容しない。

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

イ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ミ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. 予期される有害事象

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. 薬剤で予期される薬物有害反応

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。

7.1.2. (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で生じる合併症の種類は腫瘍摘出術と同様であるが、頻度は腫瘍摘出術よりさらに低いと推測される。

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)

以上の有害事象はすべて「重篤な有害事象」となり得る。ただし、頻度は不明。

7.1.3. 放射線治療により予期される有害反応

標準治療群(A 群)、試験治療群(B 群)両群において、HD-MTX 療法後に実施される放射線治療で予期される有害反応は、以下のとおりである。

1) 早期合併症(早期有害反応)

- ・ 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)
- ・ 皮膚炎(頻度不明):照射領域に発赤が起こることがある
- ・ 結膜炎(頻度不明)
- ・ 角膜炎(頻度不明)
- ・ 脱毛(頻度不明):放射線治療開始から照射領域のみに 2~4 週間後に起こることがある。
- ・ 耳下腺炎(1%未満)
- ・ 中耳炎(5%)

2) 晩期合併症(遅発性放射線反応)

- ・ 白内障(10%)
- ・ 中耳炎(30%)
- ・ 白質脳症(15-30%)
- ・ 脳壊死(数%)
- ・ 放射線照射野内の二次発癌(頻度不明)

7.1.4. 本試験の治療レジメンにおいて予期される薬物有害反応

1) 標準治療群(A 群)において予期される有害反応

PCNSL を対象としたランダム化第 II 相試験(海外)において HD-MTX 治療群(MTX 3.5 g/m²を day 1 に投与、3 週/1 コース×4 コース)で認められた Grade 3-4 の有害事象は以下のとおりであった。また、治療関連死が 1 名(3%)であった[29]。