

を残しておくことができる)だけでなく、TMZ の効果を増強する可能性があることから、一次治療で ACNU を用い、増悪/再発後の二次治療に TMZ を用いるという一連の治療法は、一次治療に TMZ を用いる治療法よりも、理論的にはより強い延命効果が期待できると考えた。なお、二次治療における TMZ は 12 コースとし、12 コース終了時点で腫瘍の残存を認める場合は TMZ を継続する。このため、腫瘍の残存がある場合に両群で TMZ の投与量は非対称となるが、膠芽腫と同等の予後ならびに残存のある膠芽腫と同等の予後を考慮し TMZ は継続する。

## ② 退形成性神経膠腫に関する JCOG 脳腫瘍グループの調査研究

上記の理論的考察が過去のデータから支持されるかどうかを確認する目的で、2010 年に、JCOG 脳腫瘍グループ参加施設で、2001-2008 年に治療が行われた退形成性神経膠腫患者を対象に、後ろ向き調査(観察研究)を行った。退形成性神経膠腫 535 人のうち、一次治療として RT+TMZ が行われたのは 96 人、RT+ACNU base が行われたのは 439 人で、3 年生存割合はそれぞれ 51%と 66%、生存期間中央値が 46 か月と 86 か月(HR 0.61; 95%CI. 0.44-0.86,  $P<0.001$ )と、治療時期は古いにもかかわらず RT+ACNU base 群が有意に良好であった。背景因子(年齢、PS、組織型、摘出度)を調整した多変量 Cox 回帰では有意ではなくなったものの、RT+ACNU base 群の予後が良い傾向にあった(HR 0.89, 95%CI. 0.63-1.27,  $P>0.05$ )。

また、サブグループ解析で、一次治療の RT+ACNU base 後に二次治療(再発後か無再発中かは問わず)として TMZ を使用した患者群と、一次治療の RT+TMZ 後に何らかの二次治療を行った患者群の比較では、前者の予後が良く(3 年生存割合 79% vs. 55%)、多変量 Cox 回帰でも有意であった(HR 0.57, 95%CI. 0.38-0.88,  $P=0.01$ )。

この観察研究によっても、ACNU を一次治療で用い、再発/増悪時の二次治療に TMZ を用いる一連の治療法は、一次治療に TMZ を用いる治療法よりも、良好な予後が期待されると考えられた。

## ③ 初期治療における ACNU の用量設定根拠

初期治療における ACNU の投与量は、Takakura らの報告がなされた 1980 年代は  $100 \text{ mg/m}^2$ <sup>20</sup> が使用されていたが、血液毒性が強かったことから、その後日常診療では  $80 \text{ mg/m}^2$  が用いられるようになった。JCOG0305 でも  $80 \text{ mg/m}^2$  が用いられたことから、本試験でも JCOG0305 に準じて  $80 \text{ mg/m}^2$  とした。ACNU  $90 \text{ mg/m}^2$  を使用した NOA-01 ( $n=183$ )<sup>22</sup> の MST が 17.3 か月で、 $80 \text{ mg/m}^2$  を使用した JCOG0305 ( $n=111$ ) の MST が 23.4 か月であり、 $80 \text{ mg/m}^2$  でも効果が期待できると考えた。

JCOG0305 の RT+ACNU 群 ( $n=54$ ) では Grade 3-4 の白血球減少が 21 人(40%)であり、1 人(1.8%)で敗血症による治療関連死を認めた。また、1 人(1.8%)に間質性肺炎を認めており、ニューモシスチス肺炎の可能性も高く<sup>53,54</sup>、本試験においても骨髓抑制が認められれば TMZ 療法同様 ST 合剤を予防的に投与することとした。加えて、JCOG0305 よりも毒性が軽減することを目指して、減量規準を白血球  $1,500 /\text{mm}^3$  未満から好中球  $1,000 /\text{mm}^3$  未満へとより“厳しく”した。

## ④ 維持治療における ACNU のコース数設定根拠

維持治療は、AA と GBM を対象とする JCOG0305 では ACNU  $80 \text{ mg/m}^2$  を day 1 に投与し 8 週を 1 コースとして 12 コース(計 96 週)行うこととしたが、維持治療のコース数について検討した比較試験はなく未だ確立されたものはない。前述した AA、AOA 対象の RCT(RTOG9813)では、RT+BCNU(CCNU)群の維持治療は 8 週 1 コースとして計 6 コース(計 48 週)としている<sup>40</sup>。また前述の JCOG 脳腫瘍グループの観察研究では、維持治療の計画数は平均 9.1 コース、実施数は平均 5.2 コース(実施割合 57%)であったため、ACNU の維持治療を 6 コースと設定した。前述の NOA-04 の CCNU を含む PCV 群は 4 コースであり、本試験 B 群の ACNU 全 8 コース(初期治療 2 コース維持治療 6 コース)はニトロソウレア剤の治療強度が高い。また、AO と AOA を含む本試験の対象患者は長期生存が期待されるため、A 群と同様二次がんの発生(1.7%)<sup>34</sup> を考慮すべきと考え、初期治療における維持治療のコース数は治療の効果によらず 6 コース(全 8 コース)で完了とした。なお NOA-04 も、効果があるあるいは画像上変化がない場合に 2 コースの継続投与を行うが、全 6 コース(4+2)で完了としている。

## 2.3.4. 後治療

両群とも、プロトコール治療を完了後、増悪・再発までは無治療経過観察とする。

TMZ 治療後の増悪・再発に対して、延命効果が検証された治療法は確立されておらず、現状行われている治療は再手術による摘出、定位放射線照射、化学療法(2.2.3.4 参照)などである。

2012 年に悪性神経膠腫を効能として薬事承認された「カルムスチン脳内留置用剤(ギリアデル®脳内留置用剤)」(BCNU を封じた徐放性ペレットの摘出腔内留置薬)も、再手術時に使用されることがあり得る。

また、2013年6月に、ペバシツマブ(BEV)が悪性神経膠腫(Grade III + Grade IV)を適応に薬事承認されたため、前述したように(2.2.3.5)参照)OSの延長は示されていないが、他に有効な薬剤もないことから、本試験のTMZ治療後の増悪・再発に対して、BEVが使用されることが多いと思われる。

以上より、本試験において、一次治療中の増悪や一次治療完了後に増悪・再発した場合、A群では二次治療を規定しない。B群では、一次治療後にプロトコル治療として二次治療を行うが、二次治療中の増悪や二次治療後の増悪・再発に対する後治療(三次治療)は規定しない。

## 2.4. 試験デザイン

本試験は、退形成性神経膠腫に対する一次治療として国内標準治療であるTMZ療法(Stuppレジメン)は、後続する二次治療として延命効果が検証された治療法がないため、それと比較して、従来の国内標準治療であったACNU療法を一次治療として行い、増悪・再発時にTMZ療法を行う2段階の治療法が全生存期間において上回るかどうかの優越性を検証する第Ⅲ相試験である。

### 2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験のA群とB群では、プロトコル治療完了の時期が異なる。前者は再発(増悪)まで、後者は再々発(増悪)までであるため、プロトコル治療完了後の増悪までの期間はB群が長いことが期待されるが、それが増悪後の生存期間の短縮につながらず、全生存期間の延長に結びついて初めてB群の治療法がA群の治療法に優っていると言えることから全生存期間をprimary endpointとした。無増悪生存期間は、B群のRT+ACNUが期待どおりRT+TMZに大きくは劣らないことを確認する目的でsecondary endpointsとした。その他、完全奏効割合、奏効割合、維持治療までの完遂割合を有効性のsecondary endpointsとし、いずれもB群がA群に劣らないことを期待する。有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合を安全性のsecondary endpointsとし、いずれもB群がA群を明らかに上回らないことを期待する。なお、B群の二次治療(TMZ療法)についても、将来の試験における二次治療の参考値とするため、完全奏効割合、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合を求める。

### 2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は「試験治療群が全生存期間において標準治療群を上回る」であり、これが統計的に有意に検証された場合、試験治療を新たな標準治療と判断する。

標準治療群の2年生存割合は、JCOG脳腫瘍グループで行った観察研究の結果(2.3.2.2)-③)から62%と仮定した。さらにACNUに伴う血液毒性を考えると、試験治療群はtoxic newレジメンと位置づけられることから、試験治療群は2年生存割合で標準治療群を10%以上、上回る必要があると考えた。2年生存割合をA群62%、B群72%とし、 $\alpha=0.05$ (片側)、検出力70%、登録期間6年、追跡期間2年としてSchoenfeld & Richterの方法<sup>55</sup>を用いて必要解析対象数を求めると、両群計224人(必要イベント数:両群計135)となる。若干の追跡不能例等を見込んで、両群合計230人を予定登録数とした。なお、主たる解析は登録終了2年後に行うが、最終解析は登録終了後5年に行うため追跡期間は5年とする。

### 2.4.3. 患者登録見込み

JCOG脳腫瘍グループの観察研究の結果、グループ参加施設全体での退形成性神経膠腫は3年で363例あり、うち本試験の患者選択規準を満たしたのは234人(69%)であった。年間78人であり、うち50%で同意が得られるとすると年間約40人となり登録期間は5.5年と見込まれる。若干の余裕を見込んで登録期間を6年とした。

### 2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

#### 1)施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整はJCOGにおける標準となっている。

#### 2)年齢(49歳以下 vs. 50歳以上)

「2.1.6. 予後因子/予測因子」で述べたように、年齢は強い予後因子であり、グループの観察研究(2.3.3.2)-③)でも予後因子であった。また、RTOGのrecursive partitioning analysisによる予後解析( $n=1,578$ )<sup>10</sup>でも年齢(50歳)があげられ、現在進行中の欧米の第Ⅲ相試験(CODELとCATNON)でも50歳をカットオフ値とした年齢を層別因子としている。

### 3)手術摘出度(全摘出 vs. 部分摘出または生検)

「2.1.6.予後因子/予測因子」で述べたように、手術摘出度は強い予後因子である。

手術摘出度は、手術後3日以内のMRIにて、画像上T2強調画像高信号かつT1強調画像低信号の領域の残存量により判断し、全摘出(術前画像と比較して残存量が2%以下)、生検(術前画像と比較して残存量が95%以上)、部分摘出(残存量が2%を超え、95%未満)のいずれかに分類する。

### 4)IDH1(野生型 vs. 変異型)

「2.1.6.予後因子/予測因子」で述べたように、IDH1のR132Hの遺伝子変異は強い予後因子である<sup>12</sup>。マウスモノクローナル抗IDH1R132H抗体を用いた免疫組織化学による染色結果は、DNAの直接配列決定の結果と一致していた(すべてのIDH遺伝子変異108例中102例がR132Hであり、102例すべてが免疫染色陽性)<sup>56</sup>。本試験ではR132H抗体を用いた免疫染色・遺伝子検査のいずれかを用いて同定する。IDH1検査は退形成性神経膠腫に対して保険が適用されない。しかし、本試験に参加予定のすべての施設で、日常診療としてIDH1の免疫染色を行っているため、本試験で別途生じる費用負担はない。

### 5)PS(0-1 vs. 2または腫瘍による神経症状のみに起因するPS3)

「2.1.7.予後因子/予測因子」で述べたように、PSは強い予後因子であり、グループの観察研究(2.3.3.2)-③でも予後因子であった。

#### 2.4.5. 病理中央診断について

JCOG0305での病理中央判定では、施設診断で膠芽腫(GBM)と診断されたうち16%が、膠芽腫(GBM)以外と判定された<sup>57</sup>。このため、退形成性神経膠腫でも施設診断と中央診断に違いがあるかを検討することを目的として病理中央診断を実施する。参加施設から、適格性判定に用いられた病理標本と同一のパラフィンブロックから作製された未染色標本10枚とHE(ヘマトキシリン・エオジン)染色標本1枚を収集し、「16.8. 病理判定委員」により病理学的適格性の再判定を行う。

現在、星細胞系の腫瘍細胞と乏突起細胞系の腫瘍細胞の混在割合に関する組織分類のカットオフ値は10%となっており(2009年「脳腫瘍取扱い規約病理編」査読委員会)、乏突起細胞系の腫瘍細胞が10%未満の場合に退形成星細胞腫(AA)、星細胞系の腫瘍細胞が10%未満の場合に退形成性乏突起膠腫(AO)、いずれでもない場合に退形成性乏突起星細胞腫(AOA)と分類する。この規準に従った診断が適切に各施設でなされるようにするため、試験開始前に参加施設の病理診断医間で事前の目合わせの会議を行う。

## 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

### 2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤は、いずれも本試験の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

### 2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験のプロトコール治療は手術後の放射線治療と化学療法から成る。両群で行われる治療は通常の保険診療として行われている治療であり、本試験に参加することで日常診療に比して特別な危険や不利益が生じるわけではない。予想される主な有害反応としては以下のものがある。

放射線治療の急性期の有害反応は照射に伴う脳浮腫であり、嘔気、嘔吐が出現することがある。遅発性障害として脳萎縮に伴う記憶力障害などの知的機能障害や、主に血管内皮細胞の障害に起因すると考えられている脳実質の脳壊死などが挙げられる。特に後者は周囲の脳浮腫を伴い、画像診断上、腫瘍の再発と区別が付きにくいことも多く、再切除を要することもある。TMZやACNUなどの抗がん剤に共通する有害反応は、投与直後から数時間以内出現する嘔気、嘔吐、数週間後に出現する骨髄抑制などが挙げられる。白血球減少、血小板減少などの骨髄抑制は次に投与する抗がん剤の量・時期にも影響を与えるものである。また、時に肺線維症などの呼吸器障害を来すこともある。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4. 患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予想された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予想されない有害事象が生じた場

合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

## 2.6. 本試験の意義

本試験は、現在なお 5 年生存割合が 50%を超えない予後不良な疾患であり、かつ有効な薬剤が極めて少ない難治性疾患でもある退形成性神経膠腫を対象に、膠芽腫での海外臨床試験結果を応用する形で標準治療とはなったものの有効な二次治療を持たない TMZ による一次治療(RT+TMZ 療法)と比較して、まず ACNU による一次治療を行った後に TMZ を二次治療として用いる逐次的 2 剤併用療法(RT+ACNU 再発後 TMZ 療法)が全生存期間において優るかどうかを検証する第Ⅲ相試験である。RT+ACNU 再発後 TMZ 療法の優越性が検証されれば、退形成性神経膠腫に対して延命効果の優る新しい標準治療が創出できる。RT+ACNU 再発後 TMZ 療法の優越性が検証されなければ、十分なエビデンスなく標準治療となった RT+TMZ 療法が最も良い治療であることを確認するエビデンスが得られる。

また、維持治療を含めた一次治療での平均薬剤費は ACNU が約 17 万円(4.2 万円(初期治療)+12.6 万円(維持治療 6 コース))、TMZ が約 405 万円(96.4 万円(初期治療)+308.1 万円(維持治療 12 コース))、再発後の TMZ による二次治療の薬剤費は、1 コースあたり約 26 万円である。本試験の結果、RT+ACNU 再発後 TMZ 療法の優越性が検証されて一次治療のみで治療効果が得られる患者が多ければ、高額な TMZ を使用しなくて済むため、医療経済的な効率は極めて高いと言える。

## 2.7. 附随研究

本試験では、退形成性神経膠腫の予後因子を検討する附随研究を予定している。具体的には、IDH1、1p19q 欠損、MGMT、摘出度である。更に予後に影響する腫瘍細胞の因子として、増殖能を示す MIB1 染色陽性率、p53 経路、Epidermal growth factor receptor(EGFR)経路、Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome10(PTEN)経路の異常が報告されておりこれらを検討する。加えて摘出度の定量的な評価として術前後に腫瘍体積を計算し残存腫瘍体積と摘出割合を検討する<sup>58</sup>。

上記の解析研究は、「遺伝子発現に関する研究」および「がん組織にのみ後天的に出現して次世代には受け継がれないゲノムまたは遺伝子の変異を対象とする研究」であり、JCOG 試料解析研究ポリシーに照らし合わせると、非ゲノム解析研究に相当する。よって、JCOG 非ゲノム解析研究ポリシーを遵守し施行する。詳細は附随研究計画書に記載し、JCOG プロトコル審査委員会および参加施設の倫理審査委員会の審査承認を受ける。

## 2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトへは参加しない。

### 3. 本試験で用いる規準・定義

#### 3.1. 組織分類

脳腫瘍取扱い規約第3版、WHO分類(2007年版)に従う。本試験の対象は網掛け部分

##### 3.1.1. 脳腫瘍取扱い規約組織学的分類(神経上皮性腫瘍)

###### A. 星細胞系腫瘍 Astrocytic tumours

1. 毛様細胞性星細胞腫 Pilocytic astrocytoma
  - a. 毛様類粘液性星細胞腫 Piloxyoid astrocytoma
2. 上衣下巨細胞性星細胞腫 Subependymal giant cell astrocytoma
3. 多形黄色星細胞腫 Pleomorphic xanthoastrocytoma
4. びまん性星細胞腫 Diffuse astrocytoma
  - a. 原線維性星細胞腫 Fibrillary astrocytoma
  - b. 肥胖細胞性星細胞腫 Gemistocytic astrocytoma
  - c. 原形質性星細胞腫 Protoplasmic astrocytoma
5. 退形成性星細胞腫 Anaplastic astrocytoma(AA)
6. 膠芽腫 Glioblastoma
  - a. 巨細胞膠芽腫 Giant cell glioblastoma
  - b. 膠肉腫 Gliosarcoma
7. 大脳膠腫症 Gliomatosis cerebri

###### B. 乏突起膠細胞系腫瘍 Oligodendroglial tumours

1. 乏突起膠腫 Oligodendroglioma(O)
2. 退形成性乏突起膠腫 Anaplastic Oligodendroglioma(AO)
3. 乏突起星細胞腫 Oligoastrocytoma(OA)
4. 退形成性乏突起星細胞腫 Anaplastic oligoastrocytoma(AOA)

###### C. 上衣系腫瘍 Ependymal tumours

###### D. 脈絡叢腫瘍 Choroid plexus tumours

###### E. その他の神経上皮性腫瘍 Other neuroepithelial tumours

###### F. 神経細胞系および混合神経細胞・膠細胞腫瘍 Neuronal and mixed neuronal-glia tumours

1. 小脳の異形成性神経節細胞腫(レルミット・ダクロス病) Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte Duclos)
2. 線維形成性乳児星細胞腫・神経節膠腫 Desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioglioma
3. 胚芽異形成性神経上皮腫瘍 Dysembryoplastic neuroepithelial tumor
4. 神経節細胞腫 Gangliocytoma
5. 神経節膠腫 Ganglioglioma
6. 退形成性神経節膠腫 Anaplastic ganglioglioma
7. 中枢性神経細胞腫 Central neurocytoma
8. 脳室外神経細胞腫 Extraventricular neurocytoma
9. 小脳脂肪神経細胞腫 Cerebellar liponeurocytoma
10. 乳頭状グリア神経細胞腫瘍 Papillary glioneuronal tumor
11. ロゼット形成性グリア神経細胞腫瘍 Rosette-forming glioneuronal tumor
12. 傍神経節腫 Paraganglioglioma

###### G. 松果体部腫瘍 Tumours of the pineal region

###### H. 胎児性腫瘍 Embryonal tumours

#### 3.2. 脳の解剖

##### 3.2.1. 脳の区分

脳は大きく大脳、間脳(視床、視床下部:下垂体含む、視床上部:松果体含む、下視床)、脳幹(中脳、橋、延髄)、小脳、に区分される(図 3.2.1.)。

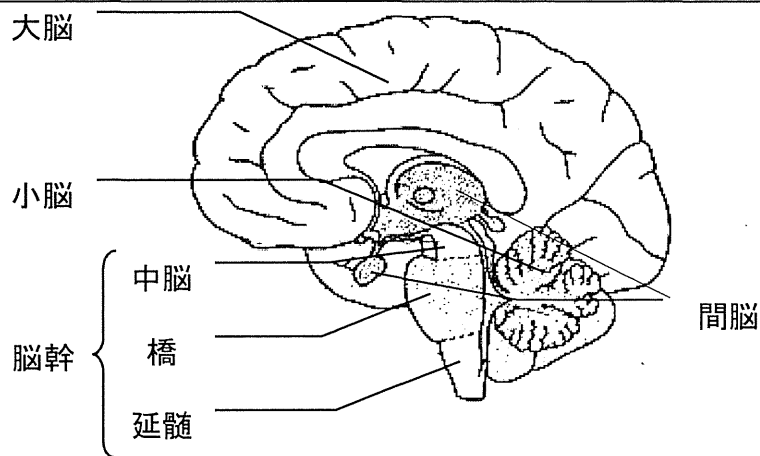


図 3.2.1.脳の区分

### 3.3. 大脳膠腫症: Gliomatosis cerebri

明瞭な腫瘍を形成することなく、腫瘍細胞が脳内にきわめて広範に浸潤した状態。

MRI では脳内の多発病変として描出されることが多いため、本試験では大脳膠腫症を除外する目的で「多発病変がない」を適格規準に含める。

### 3.4. 髄腔内播種

腫瘍細胞が髄液を通して脳表面に多発転移を起こした状態。

ガドリニウム(Gd)造影 MRI にて以下のいずれかを認める。

- 1) 脳表が一様に造影される
- 2) 脳表に造影される小病変が多発する

### 3.5. IDH1 遺伝子の R132H 変異の同定

以下のいずれかの検査により、R132H 変異を同定する。

- ・ PCR 法(腫瘍細胞とリンパ球の DNA 直接シーケンス)
- ・ 免疫組織化学染色(マウスモノクローナル抗 IDH1R132H 抗体を用いる)

DNA 直接シーケンスは、IDH 遺伝子 132 アミノ酸残基のアルギニン(略号 R)をコードする DNA 配列 CGT がヒスチジン(略号 H)をコードする CAT(G→A)に変異しているものを変異型、変異のないものを野生型とする。

免疫組織化学染色では、染色陽性を変異型、陰性を野生型とする

### 3.6. Karnofsky performance status:KPS

KPS	状態
100	正常。自覚症状がない。
90	通常の活動ができる。軽度の自覚症状がある。
80	通常の活動に努力が要る。中等度の自覚症状がある。
70	自分の身の回りのことはできる。通常の活動や活動的な作業はできない。
60	時に介助が必要だが、自分でやりたいことの大部分はできる。
50	かなりの介助と頻回の医療ケアが必要。
40	活動にかなりの障害があり、特別なケアや介助が必要
30	高度に活動が障害され、入院が必要。死が迫った状態ではない。
20	非常に重篤で入院が必要。死が迫った状態ではない。
10	死が迫っており、死に至る経過が急速に進行している。

## 3.7. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status Scale

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座つての作業は行うことができる。 例: 軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

## 4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

病理組織学的診断は、WHO 分類(「3.1.組織分類」参照)に従う。

本試験における手術とは、退形成性神経膠腫に対して一次治療として行われた腫瘍の摘出術および定位脳手術による生検の両方を意味する。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。

### 4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 手術摘出検体または生検検体の永久標本で、組織学的に退形成性神経膠腫(退形成性星細胞腫、退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫)、退形成性神経節膠腫のいずれかと診断されている。
- 2) 摘出術もしくは生検を除き、神経膠腫に対する治療歴がない(初発例である)。
- 3) 臨床的に脳原発巣以外に転移巣を認めない(胸部 X-P 以外の画像検査は必須としない)。
- 4) 術前 MRI にて、腫瘍体積の 50%以上が大脳・間脳(3.2.1.参照)に存在する。
- 5) 術前 MRI にて、視神経、嗅神経、下垂体のいずれにも腫瘍浸潤を認めない。
- 6) 術前 MRI にて、多発病変や播種病変のいずれも認めない。
- 7) 放射線治療担当医のコンサルトにて、60 Gy まで照射される計画標的体積が大脳・間脳(3.2.1.参照)の 1/3 未満であることが確認されている。
- 8) 術前、術後ともに測定可能病変の有無を問わない。
- 9) 術後 3 日以降、20 日以内である。
- 10) 登録時の年齢が 20 歳以上、69 歳以下である。
- 11) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0、1、2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因する PS 3 のいずれかである(PS は必ずカルテに記載すること)。
- 12) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法や放射線療法の既往がない。ただし、内分泌療法(乳癌に対するホルモン療法、前立腺癌に対するホルモン療法)既往は適格とする。
- 13) 下記のすべての条件を満たす(すべての検査項目は術後 3 日以降、登録までの最新の検査値を用いる)。
  - ① 好中球数  $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
  - ② ヘモグロビン  $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (術後 2 日以降、登録に用いる採血日までに輸血がされていない)
  - ③ 血小板数  $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
  - ④ AST(GOT)  $\leq 120 \text{ IU/L}$
  - ⑤ ALT(GPT)  $\leq 120 \text{ IU/L}$
  - ⑥ 血清クレアチニン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- 14) 手術摘出検体または生検検体にて、IDH1 遺伝子の R132H 変異を同定する検査が行われており、野生型か変異型かが判明している(3.5.参照)(免疫染色、PCR 法いずれでも可)。
- 15) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。ただし、説明内容の理解・同意が可能であっても、神経症状により患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行ってもよい。代筆者は以下の者から患者本人が指名する。被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹、成人の孫、祖父母、同居の親族またはそれらの近親者に準ずると考えられる者。

### 4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない)。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 治療が必要な感染性髄膜炎を合併している。
- 4) 登録時に  $38^\circ\text{C}$ 以上の発熱を有する。
- 5) 妊娠中、妊娠の可能性があり、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性である。
- 6) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 7) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併。
- 8) 不安定狭心症(最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。



- 
- 9) 胸部 X 線で診断される肺線維症、間質性肺炎、高度の肺気腫のいずれか、もしくは複数を合併。
  - 10) 薬物アレルギーにより、ガドリニウムが使用できない。
  - 11) HIV 抗体陽性である(HIV 抗体は未検でも可)
  - 12) HBs 抗原陽性、HBc 抗体陽性、HBs 抗体陽性のいずれかに該当する。

## 5. 登録・割付

### 5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせること。

患者登録 JCOG Web Entry System  
URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者登録や JCOG Web Entry System に関する問い合わせ先  
JCOG データセンター  
TEL: 03-3542-3373  
平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)  
E-mail: JCOGdata@ml.jcog.jp

患者選択規準に関する問い合わせ先  
研究事務局: 丸山 隆志  
東京女子医科大学脳神経外科  
TEL: 03-5367-9945  
FAX: 03-5312-1844  
E-mail: tmaruyama@nij.twmu.ac.jp  
研究事務局: 隈部 俊宏  
北里大学脳神経外科  
TEL: 042-778-8111  
FAX: 042-778-9371  
E-mail: kuma@kitasato-u.ac.jp

#### 5.1.1. 登録に際しての注意事項

- ① プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 登録は 5.1. の「患者登録」の URL へアクセスして行う。
- ③ 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送や FAX で送付する必要はない。
- ④ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ⑤ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑥ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共にデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。
- ⑦ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- ⑧ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- ⑨ 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 Web Entry System に表示さ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。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(Dubois 式: 体表面積(m<sup>2</sup>) = 体重(kg)<sup>0.425</sup> × 身長(cm)<sup>0.725</sup> × 71.84 ÷ 10,000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。

### 5.2. ランダム割付と割付調整因子

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年齢(49 歳以下 vs. 50 歳以上)、③手術摘出度(全摘出 vs. 部分摘出または生検)、④IDH1(野生型 vs. 変異型)、⑤PS(0-1 vs. 2 または腫瘍による神経症状のみに起因する PS 3) 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。ランダム割付方法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。その場合は、「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）。有効性を高めるなど、安全性以外の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

登録後 21 日以内にプロトコル治療を開始する。

なんらかの理由で開始が 22 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。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。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

#### 使用薬剤

- TMZ: テモゾロミド(カプセル 20 mg, 100 mg)
  - ACNU: ニムスチン塩酸塩
- なお、後発医薬品(ジェネリック医薬品)の使用は制限しない。

#### A 群(TMZ 群):

一次治療

初期治療: TMZ + 放射線同時併用療法

維持治療: TMZ 療法

二次治療(増悪/再発時治療)

規定なし

#### B 群(ACNU-TMZ 群):

一次治療

初期治療: ACNU + 放射線同時併用療法

維持治療: ACNU 療法

二次治療(増悪/再発時治療)

TMZ 療法

### 6.1.1. A 群: TMZ 群

#### 1) 一次治療

##### ① 初期治療

- 放射線治療開始日から、放射線治療終了日まで、連日 TMZ 75 mg/m<sup>2</sup>の内服を行う(土曜、日曜、祝日も含める)。放射線治療の休止中も TMZ 休止規準(表 6.3.2.1))に該当しない場合は TMZ の内服を行う。ただし、day 50 以降も放射線治療が必要な場合は TMZ 内服を中止し、放射線治療単独とする。
- TMZ は 20. mg 単位で処方する。  
端数が 10.0 mg 未満(<10.0 mg)の場合は切り捨て(例: 125 mg→120 mg)、  
端数が 10.0 mg 以上(≥10.0 mg)場合は切り上げて 20 の倍数の mg にする(例: 130.0 mg→140 mg)。
- 内服方法は 1 日 1 回空腹時とする(朝・昼・夕、時刻は問わない)。
- 初期治療中は体重変動に伴う投与量の変更は行わない。
- 放射線治療は、1 日 1 回 2.0 Gy、週 5 日間、計 30 回 60 Gy を照射する。
- 放射線治療開始日から放射線治療終了日までを初期治療とし、放射線最終照射日を初期治療完了日とする。
- 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。

表 6.1.1.1). 初期治療 (TMZ・放射線同時併用療法)

薬剤	投与量	投与法	投与日 (day*)
			1                      8                      15                      22                      29
TMZ	75 mg/m <sup>2</sup>	経口	←-----→
RT	2.0 Gy/fr		↓↓↓↓↓↓      ↓↓↓↓↓↓      ↓↓↓↓↓↓      ↓↓↓↓↓↓

薬剤	投与量	投与法	投与日 (day*)
			29                      36                      43
TMZ	75 mg/m <sup>2</sup>	経口	-----→ (RT期間中は連日投与)
RT	2.0 Gy/fr		↓↓↓↓↓↓      ↓↓↓↓↓↓      (週5回×6週)

\*day1 は初期治療開始日とする。day○はすべて投与スケジュール変更がない場合の実施日である。

## ② 維持治療

- 最終照射日を0日目として、29-49日目にTMZによる維持治療を開始する。50-63日以内であれば維持治療を開始することを許容するが、50日目以降に開始する場合は、遅延した理由をCRFに詳細に記載すること。
- 最終照射日から63日以内に維持治療を開始できない場合はプロトコル治療を中止する。
- 初期治療中の有害事象などにより、初期治療中止となった場合でも、6.3.2.に規定した維持治療のコース開始規準を満たせば維持治療を開始する。
- TMZはday1からday5に1日1回空腹時に内服する(朝・昼・夕、時刻は問わない)。4週(28日)を1コースとする。
- 維持治療1コース目はTMZ:150 mg/m<sup>2</sup>/dayで内服を開始する。  
2コース目に増量規準「6.3.2.3)維持治療における増量規準」を満たした場合、TMZ:200 mg/m<sup>2</sup>/dayに増量する。初期治療と同様、20 mg単位で処方する。
- 維持治療は12コースで終了する。
- 治療開始後の体重変動については、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見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。また、再計算を行った以降、さらに再計算時の体重に比して±5 kgを超える体重変動が見られた場合、体表面積を再計算して投与量を決定する。

表 6.1.1.2) 維持治療

薬剤	投与量	投与法	投与日 (day*)
			1                      8                      29
TMZ**	150mg/m <sup>2</sup> /day	経口	←-----→ (day1-5:28日毎)

\* day1 は維持治療開始日とする。day○はすべて投与スケジュール変更がない場合の実施日である。

\*\* 2コース目に増量規準を満たせば200 mg/m<sup>2</sup>/dayに増量

## 2) 二次治療

- 一次治療完了後増悪を認めるまで無治療経過観察とする。
- 原病の増悪以外による一次治療中止後で、残存腫瘍を認めない場合は再発を認めるまで無治療経過観察とする。
- 原病の増悪以外による一次治療中止後で、残存腫瘍を認める場合は二次治療を行う。
- 原病の増悪以外による一次治療中止後、または一次治療完了後MRI画像上で増悪/再発が認められた場合、二次治療を行う。二次治療の内容は規定しない。

## 6.1.2. B群:ACNU-TMZ 療法群

## 1) 一次治療

## ① 初期治療

- 放射線治療開始日に ACNU を投与する。
- 投与日を day 1 とし、day 36 の ACNU 投与規準(6.3.4.1)①)を満たした場合 day 36 に 2 回目の ACNU の投与を行う。
- 放射線治療は、1 日 1 回 2.0 Gy、週 5 日間、計 30 回 60 Gy を照射する。
- 放射線治療開始日から放射線治療終了日までを初期治療とし、放射線最終照射日を初期治療完了日とする。
- ACNU は 20 mL の生理食塩水または注射用蒸留水に溶解し、速やかに静脈内投与を行う。
- 体表面積から計算された ACNU の投与量は、小数点以下は切り捨てる(例: 141.8 mg→141 mg)。
- 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。
- 治療開始後の体重変動については、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、2 回目の ACNU 投与の前に±5 kg を超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。

表 6.1.2.1) 初期治療

薬剤	投与量	投与法	投与日 (day*)
			1                      8                      15                      22                      29
ACNU	80 mg/m <sup>2</sup>	経静脈	↓ (day 1)
RT	60Gy/30fr/6W		↓↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓
薬剤	投与量	投与法	投与日 (day*)
			29                      36                      43                      50                      57
ACNU	80 mg/m <sup>2</sup>	経静脈	↓ (day 36)
RT	60Gy/30fr/6W		↓↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓

\*day 1 は ACNU 投与日とする。day○はすべて投与スケジュール変更がない場合の実施日である。

## ② 維持治療

- 最終照射日を 0 日目とし、57-70 日目に ACNU による維持治療を開始する。71 日以降 98 日以内であれば維持治療を開始することを許容するが、71 日目以降に開始する場合は遅延した理由を CRF に詳細に記載すること。
- 最終照射日から 98 日以内に開始できない場合は維持治療を中止する。
- 初期治療中の有害事象などにより、初期治療が中止となった場合でも、6.3.4. に規定した維持治療のコース開始規準を満たせば維持治療を開始する。
- 初期治療中に減量されていても、維持治療は ACNU 80 mg/m<sup>2</sup>/day(レベル 0) から開始する。
- ACNU を day 1 に投与し、8 週 1 コースとして 6 コース行う。

表 6.1.2.2) 維持治療

薬剤	投与量	投与法	投与日 (day*)
			1    56 57
ACNU	80 mg/m <sup>2</sup>	経静脈	↓ (day 1) (56 日毎)

\*day 1 は ACNU 投与日とする。day○はすべて投与スケジュール変更がない場合の実施日である。

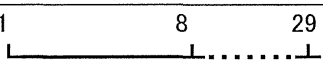
## 2) 二次治療

- 一次治療完了後は増悪を認めるまで無治療経過観察とする。
- 原病の増悪以外による一次治療中止後で、残存腫瘍を認めない場合は再発を認めるまで無治療経過

観察とする。

- 原病の増悪以外による一次治療中止後で、残存腫瘍を認める場合は二次治療として TMZ 単独療法を行う。
- 原病の増悪以外による一次治療中止後、または一次治療完了後 MRI 画像上で増悪/再発が認められた場合、二次治療として TMZ 単独療法を行う。
- TMZ の投与方法は、A 群での維持治療と同じ投与方法とする。
- TMZ を day 1 から day 5 に 1 日 1 回空腹時に内服(朝・昼・夕、時刻は問わない)し、4 週(28 日)を 1 コースとする。
- ただし、増悪/再発後の治療のため、コース開始規準は A 群とは異なることに注意する。
- 二次治療 1 コース目は TMZ:150 mg/m<sup>2</sup>/day で内服を開始する。
- 2 コース目で増量規準「6.3.5.2) TMZ の増量規準」を満たした場合、TMZ:200 mg/m<sup>2</sup>/day に増量する。
- TMZ は 20 mg 単位で処方する。  
端数が 10.0 mg 未満(<10.0 mg)の場合は切り捨て(例:125 mg→120 mg)、  
端数が 10.0 mg 以上(≧10.0 mg)場合は切り上げて 20 の倍数の mg にする(例:130.0 mg→140 mg)。
- 内服方法は 1 日 1 回空腹時とする(朝・昼・夕、時刻は問わない)。
- 12 コース終了後に画像による残存腫瘍の評価を行う。  
残存腫瘍を認めなかった場合\*は 12 コースで二次治療を終了する。再発残存腫瘍を認めた場合は中止規準に該当するまで治療を継続する。  
※残存腫瘍を認めなかった場合とは、脳 MRI で再発残存腫瘍を疑う病変を認めないことを指す。

表 6.1.2.3) 二次治療

薬剤	投与量	投与方法	投与日(day*)
			1                      8                      29 
TMZ	150mg/m <sup>2</sup> /day	経口	←—————→ (day1-5: 28日毎)

\* day 1 は二次治療開始日とする。day 0 はすべて投与スケジュール変更がない場合の実施日である。

\*\* 2 コース目に増量規準を満たせば 200 mg/m<sup>2</sup>/day に増量

### 6.1.3. 放射線治療(A 群、B 群共通)

#### 1) 開始時期と休止期間など

放射線治療は化学療法1コース目の day 1 に開始する。予定休止期間は設けない。祝日などにより照射が不可能となった場合は翌治療日に順延するが、線量は変更しない。

#### 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。また、50 Gy/25 回までは T2 強調像での高信号領域を基準とした広めの照射野とし、その後は腫瘍塊を基準としたブースト照射野で 10 Gy/5 回を追加する。

#### 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 次元放射線治療計画装置を用いて放射線治療計画を行うことを必須とし、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放射線治療計画 CT 撮像が望ましい。術前術後の MRI をもとに CT 治療計画をするため、術前の CT は必須ではない。

##### a) 肉眼的腫瘍体積 (Gross tumor volume: GTV)

術前術後の MRI および必要に応じて CT 等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、最も適切な画像を基準として肉眼的腫瘍体積を決定する。

- 全摘出 (術前画像と比較し残存量が 2% 以下) の場合  
GTV<sub>primary</sub>: 規定できない
- 部分摘出 (全摘出・生検以外)、生検 (術前画像と比較し残存量が 95% 以上) の場合  
GTV<sub>primary</sub>: 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)  
なお、腫瘍は Gd 造影領域と T1 強調像で浮腫よりも強い低信号領域で設定する。

##### b) 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のみでなく、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考慮して臨床標的体積を設定する。

##### ① 放射線治療開始時の CTV = CTV1

全摘出の場合:

CTV1 = MRI の FLAIR 像 (または T2 強調像) 上の高信号領域 + マージン 1.5 cm<sup>\*1</sup> の範囲内の脳組織

部分摘出および生検の場合の場合:

CTV1 = GTV<sub>primary</sub> と MRI の FLAIR 像 (または T2 強調像) 上の高信号領域 + マージン 1.5 cm<sup>\*1</sup> の範囲内の脳組織

ただし、周囲の浮腫がない場合はマージンを 2.5 cm とする。

\*1: 「6.1.3.7) リスク臓器」と接する場合、GTV<sub>primary</sub> より外側までならマージンを 1.5 cm より縮小してもよい。

##### ② ブースト照射時の CTV = CTV2

全摘出の場合:

CTV2 = 術後 MRI の摘出腔 + マージン 1.5 cm<sup>\*1</sup> の範囲内の脳組織

部分摘出および生検の場合:

CTV2 = 術後 MRI の摘出腔を含む GTV<sub>primary</sub> + マージン 1.5 cm<sup>\*1</sup> の範囲内の脳組織

ただし、FLAIR 像 (または T2 強調像) 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 での腫瘍 (造影される腫瘍と造影されない腫瘍を含む) の範囲を元に設定する。

\*1 「6.1.3.7) リスク臓器」と接する場合、GTV<sub>primary</sub> より外側までならマージンを 1.5 cm より縮小してもよい。

##### c) 計画標的体積 (Planning target volume: PTV)

上記 CTV1、CTV2 に 0.5 cm のマージンを加えたものをそれぞれ PTV1、PTV2 とし、照射体積 (照射野) はこの PTV (PTV1 + PTV2) を含むものとする。

典型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 T2 強調像)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(「6.1.3.5)-b)標的内の線量均一性」を参照)。

## 5) 放射線治療計画(treatment planning)

治療計画用 CT 画像と治療計画装置を用いて治療計画を行う。照射野の形成には 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しない。また強度変調放射線治療(IMRT)も許容しない。

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。Volume 処方を用いて線量計算を行うことは許容するが、線量評価は標的基準点と同等となる線量を処方線量とする。

PTV1 に 50 Gy、PTV2 に 10 Gy 照射する。PTV2 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 PTV2 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。

Volume 処方の場合にも、標的基準点処方に準じた放射線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。ただし、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)

治療開始時の標的体積に基づく 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・視神経・視交叉・眼球・水晶体・頸髄に関する 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、照準写真など品質管理・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
- 大脳(小脳・脳幹を含まない):
  - 大脳 1/3: 60 Gy
  - 大脳 2/3: 54 Gy

これらを考慮した照射野および照射法の変更はいずれの時点で行ってもよい。

- 視神経・視交叉: 50 Gy を超えないことが望ましい。



---

やむを得ない場合でも 54 Gy を超えないこととする。

- 水晶体: 遮蔽することが望ましい。

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の照射を許容する。

#### 6.1.4. 放射線治療に関する問い合わせ

放射線治療に関する疑問点がある場合は、「16.7.放射線治療研究事務局」に問い合わせる。

放射線治療研究事務局: 前林 勝也

東京女子医科大学 放射線腫瘍科

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

TEL: 03-3353-8111

FAX: 03-5269-7355

E-mail: kmaebaya@rad.twmu.ac.jp

## 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

#### 1)A 群(TMZ 群)

- ・ 一次治療完了:初期治療を完了し、かつ維持治療を完了した場合。
  - 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。
  - 維持治療完了:TMZ の投与を 12 コース行えた場合、維持治療完了とする。12 コース目は day 1 から day 5 までに 3 日以上 TMZ の服用が行われた場合には、維持治療完了とする。TMZ 最終投与日を維持治療完了日とする。
- ・ 一次治療完了をもって、プロトコール治療完了とする。

#### 2)B 群(ACNU-TMZ 群)

- ・ 一次治療完了:初期治療を完了し、かつ維持治療を完了した場合。
  - 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。
  - 維持治療完了:ACNU の投与を 6 コース行えた場合、維持治療完了とする。ACNU 最終投与日を維持治療完了日とする。
- ・ 二次治療完了:12 コース終了後の画像評価で残存腫瘍を認めない場合、二次治療完了とする。残存腫瘍を認める場合は、二次治療中止規準に該当するまで二次治療を継続するため、二次治療完了の定義は設けない。
- ・ 一次治療完了後、または原病の増悪以外による一次治療中止後で、増悪を認めない場合は増悪を認めるまで無治療経過観察するため、プロトコール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(A 群のみ)

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) 原病の増悪によりプロトコール治療が無効と判断された場合
  - ・ 一次治療開始後、原病の増悪が認められた場合。
- 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」「骨髓細胞減少」「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 Grade3 の肺臓炎
  - ③ 有害事象により、規定の期間(6.3.2.)にプロトコール治療が開始または再開できなかった場合
  - ④ 治療変更規準(6.3.)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
  - ・ 登録後、プロトコール治療開始前の患者拒否の場合
  - ・ プロトコール治療中の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
- 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/完了日は、6.2.1.の完了の場合、最終コースの最終投与日、6.2.2.5)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。

### 6.2.3. 一次治療の中止規準(B 群のみ)

以下のいずれかの場合、一次治療を中止する。

一次治療を中止した場合も、二次治療(TMZ 単独治療)のコース開始規準(6.3.5.1))を満たす場合には二次治療を行い、プロトコール治療中止とはしない。

- 1) 一次治療中の明らかな原病の増悪により一次治療無効と判断された場合
- 2) 有害事象により一次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」「骨髓細胞減少」「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 Grade 3 の肺臓炎
  - ③ 有害事象により、規定の期間(6.3.4.)にプロトコール治療が開始または再開できなかった場合
  - ④ 治療変更規準(6.3.)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、患者が一次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、患者が一次治療の中止を申し出た場合
  - ・ 登録後、一次治療開始前の患者拒否の場合
  - ・ 一次治療開始中の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
- 5) 一次治療中の死亡
  - ・ 他の理由により一次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  
一次治療中止/完了日は、6.2.1.の完了の場合、最終コースの最終投与日、6.2.3.5)の場合死亡日、それ以外の場合は担当医が一次治療中止と判断した日とする。

#### 6.2.4. 二次治療中止の規準(B 群のみ)

以下のいずれかの場合、二次治療を中止する。二次治療中止をもって、プロトコール治療中止とする。

- 1) 原病の増悪により二次治療無効と判断された場合
  - ・ 一次治療開始後、原病の増悪により、二次治療開始規準を満たさなかった場合。
  - ・ 二次治療開始後、原病の増悪が認められた場合。
- 2) 有害事象により二次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」「骨髓細胞減少」「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 Grade 3 の肺臓炎
  - ③ 有害事象により、規定の期間(6.3.5.)にプロトコール治療が開始または再開できなかった場合
  - ④ 治療変更規準(6.3.)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、患者が二次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、患者が二次治療の中止を申し出た場合
  - ・ 二次治療開始前の患者拒否の場合
  - ・ 二次治療中の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
- 5) 二次治療中の死亡
  - ・ 他の理由により二次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  
二次治療中止/完了日は、6.2.1.の完了の場合、最終コースの最終投与日、6.2.4.5)の場合死亡日、それ以外の場合は担当医が二次治療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薬。

スキップ: 治療薬の1剤以上を投与せず次の投与スケジュールに進むこと。

#### 6.3.1. A群(TMZ群)の用量レベル

初期治療 TMZの用量レベル 75 mg/m<sup>2</sup>/day の1レベルのみとする

維持治療 TMZの用量レベル

薬剤	用量レベル	用量
TMZ	レベル1	200 mg/m <sup>2</sup> /day
	レベル0(投与開始レベル)	150 mg/m <sup>2</sup> /day
	レベル-1	100 mg/m <sup>2</sup> /day

#### 6.3.2. A群(TMZ群)の治療開始/変更規準

##### 1) 初期治療中の治療休止再開規準

初期治療中は減量を行わず、以下の休止/再開規準に従う。

表 6.3.2.1) TMZによる初期治療中の休止規準、再開規準

項目	TMZの 休止規準 (いずれかに該当)	TMZの 再開規準 (すべてを満たす)	放射線治療 休止規準 (いずれかに該当)	放射線治療 再開規準 (すべてを満たす)
好中球数	Grade 3-4	Grade 0-2	Grade 4	Grade 0-2
血小板	Grade 2-4	Grade 0-1	Grade 4	Grade 0-2
放射線性皮膚炎	—	—	Grade 3	Grade 0-2
38°C以上の発熱	あり	なし	あり	なし
AST(GOT)	>120 IU/L	≤120 IU/L	—	—
ALT(GPT)	>120 IU/L	≤120 IU/L	—	—
クレアチニン	Grade 2-3	Grade 0-1	—	—
感染(髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、尿路感染)	Grade 3	Grade 0-1	Grade 3	Grade 0-1
食欲不振	Grade 3	Grade 0-2	Grade 3	Grade 0-2
肺臓炎	Grade 2	Grade 0-1	Grade 2	Grade 0-1

- TMZと放射線治療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上、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。
- 放射線治療休止後、放射線治療再開規準をすべて満たした場合は放射線治療を再開する。放射線治療休止規準に該当し放射線治療期間が延長された場合、化学療法の休止規準に該当しない限り、化学療法を最長 day 49まで延長して投与する。ただし、day 50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。
- 放射線治療は最長 day 63までとし、day 63で初期治療中止とする。

##### 2) 維持治療のコース開始規準

最終照射日から維持治療開始までの期間により、開始規準が異なる。

###### コース開始規準(1)

- 維持治療1コース目: 最終照射日を0日目とし、29日目以降、49日目までに治療を開始する場合
- 維持治療2コース目以降: 前コース開始日を day 1とし day 29以降、day 49までにコースを開始する