

2.7.3. 就業率調査

1) 背景と意義

日常診療で、Grade II 星細胞腫患者の治療後に本人や家族から相談を受けることで、最も困っていることは、MMSE 等の認知機能が正常かつ再発がないにもかかわらず、仕事ができない、さらに仕事が見つからないことである。仕事に集中することができないという訴えも多く、これらは認知機能では評価できない実生活上の問題点であり、がん患者、特に悪性脳腫瘍患者においては就業率が低いことが予想される。

就業率とは、15 歳以上の人口に占める「就業者」の割合と定義される。総務省統計局によると、就業状態は、15 歳以上人口について、調査週間中の活動状態に基づき、ILO (International Labour Organization) 基準に従い次のように区分される(62)。

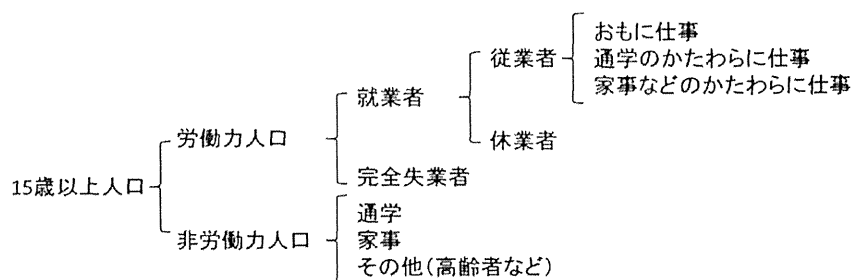


図 2.7.3. 総務省統計局による就業状態の定義

完全失業者： 仕事に就いておらず、仕事があればすぐ就くことができる者で、仕事を探す活動をしている者。

休業者： 仕事を持ちながら、調査週間中に少しも仕事をしなかった者のうち、①雇用者で、給料、賃金の支払を受けている者または受けることになっている者。なお、職場の就業規則などで定められている育児(介護)休業期間中の者も、職場から給料・賃金をもらうことになっている場合は休業者となる。雇用保険法に基づく育児休業基本給付金や介護休業給付金をもらうことになっている場合も休業者に含む。②自営業主で、自分の経営する事業を持ったままで、その仕事を休み始めてから 30 日にならない者。なお、家族従業者で調査週間中に少しも仕事をしなかった者は、休業者とはしないで、完全失業者または非労働力人口のいずれかとする。

本試験では、労働力基礎調査票をもとに調査票を作成し、登録時(手術のための入院 1 週間前の状況を調査)、登録 5 年後、10 年後に、①-⑧(①主に仕事、②通学のかたわらに仕事、③家事などのかたわらに仕事、④仕事を少しもしなかった(仕事を休んでいた)、⑤仕事を少しもしなかった(仕事を探していた)、⑥仕事を少しもしなかった(通学)、⑦仕事を少しもしなかった(家事)、⑧仕事を少しもしなかった(その他(高齢者))のいずれに該当するかを調査する。これらのうち、就業とは①-④に該当するものを指し、RT 単独群と RT+TMZ 群の年代別の就業率を算定し、その時代の年代別就業率と比較する。また、両群をあわせて、照射法別(3D-CRT vs. IMRT)の年代別就業率を比較する。

本試験を通じて、年齢別の就業率が、治療開始後にどのように変化するかを調べることは、今後神経膠腫患者の長期治療や社会的サポートを考える上で重要なデータとなる。本人が回答できない場合は家族に調査する。

なお、「2.7.1.長期生存調査」の追跡期間を登録後 10 年を超えて延長する場合には、あわせて就業率調査を実施することも検討する。

表 2.7.3. 2012 年年齢別就業率

年齢(歳)	20~24	25~34	25~29	30~34	35~44	35~39	40~44	45~54	45~49	50~54	55~64	55~59	60~64	65~69
計(%)	62.6	79.4	80.3	78.6	79.8	78.8	80.8	82.3	83.1	81.3	65.4	75.4	57.7	37.1
男(%)	61.5	89.4	87.0	91.3	92.6	92.7	92.7	92.3	92.9	91.6	78.8	88.4	71.3	46.9
女(%)	63.5	69.1	73.3	65.6	66.7	64.7	68.7	72.2	73.0	71.0	52.4	62.6	44.5	27.8

2.8. 附随研究(試料解析研究を含む)

本試験では、附随研究として効果予測因子および予後因子検討のための遺伝子解析を予定している。手術組織から得られた凍結標本や未染色パラフィン標本を用いて IDH1/2 変異、1p/19q 共欠失、MGMT メチル化、ATRX/BRAF 変異、p53 経路、Epidermal growth factor receptor (EGFR) 経路、RB 経路の遺伝子の変異や発現などを検討する。現在国内外で進められている神経膠腫の全ゲノムの遺伝子解析により今後新たな遺伝子変異が報告された場合、それらの検索も必要に応じて行う。詳細は附随研究実施計画書に記載し、JCOG プロトコール審査委員会および参加施設の倫理審査委員会の審査を受ける。

2.9. 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

脳腫瘍取扱い規約第3版、WHO分類(2007年版)に従う。

3.1. 組織分類:脳腫瘍取扱い規約第3版とWHO分類2007年版

3.1.1. 神経上皮性腫瘍 網掛けが本試験の対象

脳腫瘍取扱い規約第3版	WHO分類2007年版
A.星細胞系腫瘍 Astrocytic tumours	Astrocytic tumours
1. 毛様細胞性星細胞腫	Pilocytic astrocytoma (Grade I)
a. 毛様類粘液性星細胞腫	Piloxyoid astrocytoma (Grade II)
2. 上衣下巨細胞性星細胞腫	Subependymal giant cell astrocytoma (Grade I)
3. 多形黄色星細胞腫	Pleomorphic xanthoastrocytoma (Grade II)
4. びまん性星細胞腫	Diffuse astrocytoma (Grade II)
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) (Grade III)
6. 膠芽腫	Glioblastoma (Grade IV)
a. 巨細胞膠芽腫	Giant cell glioblastoma (Grade IV)
b. 膠肉腫	Gliosarcoma (Grade IV)
7. 大脳膠腫症	Gliomatosis cerebri (Grade III)
B.乏突起膠細胞系腫瘍	Oligodendroglial tumours
1. 乏突起膠腫	Oligodendroglioma (O) (Grade II)
2. 退形成性乏突起膠腫	Anaplastic Oligodendroglioma (AO) (Grade III)
3. 乏突起星細胞腫	Oligoastrocytic tumours
4. 退形成性乏突起星細胞腫	Oligoastrocytoma (OA) (Grade II)
	Anaplastic oligoastrocytoma (AOA) (Grade III)
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.神経細胞および混合神経細胞・膠細胞系腫瘍	Neuronal and mixed neuronal-glia tumors
G.松果体部腫瘍	Tumours of the pineal region
H.胎児性腫瘍	Embryonal tumours

3.1.2. 悪性度分類

WHO grading

- Grade I : 増殖能が乏しく、外科的切除だけで完治する良性腫瘍であり、治癒の可能性はある。
- Grade II : 増殖能力は低いが、浸潤性に増殖するため手術後に再発することが多い腫瘍である。また再発時に悪性度を増していることがある。
- Grade III : 組織学的に腫瘍細胞の異型性が強く、分裂像もしばしば認められる腫瘍で、治療には手術に加えて化学療法や放射線照射を必要とする。
- Grade IV : 異型性や多数の分裂像に加えて壊死も認められる腫瘍で急速に進展する。

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・松果体など)、脳幹(中脳、橋、延髄)、小脳、に区分される(図 3.2.1.)。

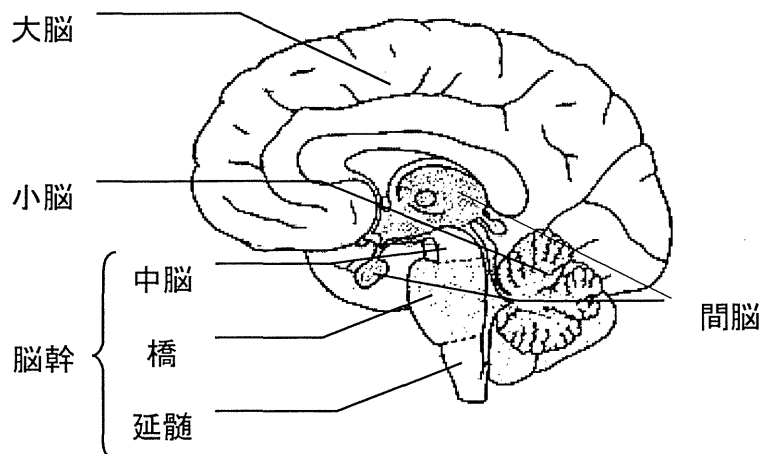


図 3.2.1. 脳の区分

3.3. 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。

3.4. 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。

3.5. 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、軽作業や座っ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。

3.6. EORTC Low Grade Glioma (LGG) score (Pignatti, 2002)

以下の①–⑤の項目に該当すれば 1 点を付与し、0-2: low risk, 3-5: high risk と分類する。

- ① 年齢: 40 歳以上
- ② 腫瘍最大径: 60 mm 以上
- ③ 正中線を越えた対側への進展: あり
- ④ 組織型: 星細胞腫 (本試験の対象)
- ⑤ 神経症状: あり

「神経症状あり」は、MRC neurologic scale 2 点以上とする。

軽い神経所見があっても、機能的に問題ない場合は、神経症状なしとする。

MRC (Medical Research Council) Neurologic scale

Scale	定義
1	No neurologic deficit
2	Some neurologic deficit but function adequate for useful work
3	Neurologic deficit causing moderate functional impairment, eg, able to move limbs only with difficulty, moderate dysphasia, moderate paresis, some visual disturbances (eg, field defect)
4	Neurologic deficit causing major functional impairment, eg, inability to use limbs, gross speech or visual disturbances
5	No useful function—inability to make conscious responses

3.7. 摘出度

手術摘出度は手術後 42 日以内の MRI 所見から判断する。腫瘍の範囲は造影病変の有無によらず MRI 上 FLAIR または T2 強調画像の高信号領域により定義する。腫瘍の大きさを評価する場合には、必要に応じて T1 強調画像も参考とする。手術摘出度は術前と術後の FLAIR/T2 強調 MRI により手術前後の腫瘍体積を施設の電子カルテに備えられた機能を用いて測定し、次のとおりに定義する。

腫瘍体積 = [MRI 上の 1 スライス の面積 × スライス間隔] の総計

手術摘出度 = {(術前の腫瘍体積 - 術後の腫瘍体積) / 術前の腫瘍体積} × 100

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。

本試験において「手術」とは、Grade II 星細胞腫に対して初回治療として行われた①腫瘍の摘出術、および②開頭または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 WHO Grade II 星細胞腫(diffuse astrocytoma、fibrillary astrocytoma、protoplasmic astrocytoma、gemistocytic astrocytoma 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、WHO Grade II 星細胞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 XP 以外の画像検査は必須としない)。
- 4) 術前の 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) 術後 42 日以内の MRI で、残存病変があり、腫瘍体積評価法による摘出度(3.7.参照)が次の(A)または(B)である。
 (A) 摘出度が 90%未満
 (B) 摘出度が 90%以上 100%未満、かつ EORTC LGG score で high risk[※](3.6.参照)
[※] EORTC LGG score high risk とは①40 歳以上、②腫瘍最大径が 60 mm 以上、③対側への進展あり、④星細胞腫、⑤神経症状ありのうちの 3 項目以上を満たすものである。
- 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) 術前、術後ともに測定可能病変の有無は問わない。
- 8) 術後 3 日以降、42 日以内である。
- 9) 登録日の年齢が 20 歳以上、69 歳以下である。
- 10) 術後 3 日以降、登録前 14 日以内で最新の KPS(Karnofsky performance status)(3.4.参照)が 70 以上である(KPS は必ずカルテに記載すること)。
- 11) 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。
- 12) 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 日以降で登録前 14 日以内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 $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - 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 $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- 13) 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) 全体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) 登録時に腋窩温で 38°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
- 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) 脳腫瘍以外の疾患に対してステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。

-
- 8) 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している。
 - 9) 不安定狭心症(登録前 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。
 - 10) 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している。
 - 11) 薬物アレルギーにより、ガドリニウムが使用できない。
 - 12) HIV 抗体陽性である。
 - 13) 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)

患者選択規準に関する問い合わせ先
 研究事務局: 宮北 康二
 国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科
 TEL: 03-3542-2511 (内線 7304)
 FAX: 03-3542-3815
 E-mail: ymiyakit@ncc.go.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- ① プロトコー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(m²) = 体重(kg)^{0.425} × 身長(cm)^{0.725} × 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(39 歳以下 vs. 40 歳以上)、③KPS(70、80 vs. 90、100)、④手術摘出度(90%未満 vs. 90%以上 100%未満)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。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（「14.1.4.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。

「6.3.治療変更規準」はプロトコル治療開始時には適用しない。

使用薬剤

テモゾロミド(カプセル 20 mg、100 mg)

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(RT 単独群):

放射線照射単独

B 群(RT+TMZ 群):

初期治療: TMZ + 放射線同時併用療法

維持治療: TMZ 単独療法

6.1.1. A 群: RT 単独群

- 放射線は、1 日 1 回 1.8 Gy、週 5 日間、計 28 回 50.4 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プロトコル治療とし、放射線最終照射日をプロトコル治療完了日とする。

表 6.1.1. 放射線単独療法

治療	投与量	投与日 (day*)
RT	1.8 Gy/fr	1 8 15 22 29
		↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓

治療	投与量	投与日 (day*)
RT	1.8 Gy/fr	29 36 38
		↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ (週5回、28回、38日)

*day 1 は初期治療開始日とする。day 〇 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。

6.1.2. B 群: RT+TMZ 群

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 38 日間連日 TMZ 75 mg/m² 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 6.3.3.1))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: 125.0 mg → 120 mg)、
端数が 10.0 mg 以上 (≥10.0 mg) の場合は切り上げて 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。

- 放射線は、1日1回1.8 Gy、週5日間、計28回50.4 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 6.1.2.1) 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 ²	経口	←-----→
RT	1.8 Gy/fr		↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓

薬剤	投与量	投与法	投与日(day*)
			29 36 38
TMZ	75 mg/m ²	経口	-----→(RT中は連日・38日まで投与)**
RT	1.8 Gy/fr		↓↓↓↓↓ ↓↓↓ (週5回、計28回、38日)

*day 1 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。

** 放射線治療期間が延長され 39 日以降も放射線治療を継続する場合でも、TMZ は最長 49 日で終了する(6.3.3. 1))。

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、6.3.3.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day 1 から day 5 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/m²/dayで内服を開始する。
2コース目に増量規準「6.3.3.3)維持治療2コース目増量規準」を満たした場合、TMZ:200 mg/m²/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 6.1.2.2) 維持治療

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

* day 1 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/m²/dayに増量する。

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 A 群、B 群ともに登録後 21 日以内に開始し、B 群では TMZ 内服開始と同日に開始する。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 1.8 Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 28 回、総線量 50.4 Gy、総治療期間 38 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。マルチリーフコリメータの装備を必須とする。

4) 標的体積 (target volume)

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用 CT を撮像する。術前・術後の MRI を参照して CT 治療計画をするために、術前および術後の MRI 撮像は必須である。可能であれば治療計画装置上での CT-MRI 画像合成機能を利用して、治療計画用 CT 画像に術後 MRI を合成することを推奨する。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て総合的判断で肉眼的腫瘍体積を決定する。

GTVprimary: 残存する腫瘍。腫瘍は T2 強調/FLAIR 像での高信号域に相当する。

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。

CTV = GTVprimary + 摘出腔にマージン 1.0 cm を付与した範囲内の脳組織*1、*2

*1: 「6.1.3.5) d) リスク臓器」と接する場合、GTVprimary より外側までならマージンを 1.0 cm より縮小してもよい。

*2: 単純なマージン付与で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越える場合、バリア部分まで CTV を縮小することを推奨する。

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

CTV にマージン (PTV マージン) を付与して PTV を作成する。付与するマージンは、各施設におけるセットアップ精度を考慮して 0.3 cm から 0.5 cm の範囲内で決定する。画像誘導放射線治療装置により毎回の正確な骨合わせが可能であっても、頭蓋内での脳の位置移動をカバーする必要があると考えられるため、0.3 cm 未満の PTV マージン設定は許容されない。

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。照射野の形成にはマルチリーフコリメータを用いる。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。1 回の治療においては各門すべてを照射する計画とする。

3D-CRT に加えて「6.1.3. 8) IMRT を行うための施設条件 (requirement for IMRT)」を満たした施設では、IMRT を採用することも許容する。IMRT 採用施設は、すべてのプロトコール治療を IMRT で行うこととする。また、試験開始時に 3D-CRT を採用する施設でも、IMRT を行うことがグループ内で承認され物理検証を終えた場合には、以後の治療はすべて IMRT で行うこととする。なお、CRF には 3D-CRT あるいは IMRT のいずれで治療を予定し、実際にどちらで治療を行ったかを記入すること。

a) 標的基準点

3D-CRT における標的基準点は、アイソセンターまたは PTV の中心付近とするが空気や骨のないところに設定する。IMRT では、線量基準点を必ずしも明示する必要はない。

b) 線量分布計算

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。不均質補正のアルゴリズムは特に規定しない。線量計算グリッドサイズは、5 mm × 5 mm × 5 mm 以下とする。CT スライス幅が 5 mm 未満の場合は、2.5 mm × 2.5 mm × 2.5 mm 以下の計算グリッドサイズの使用を推奨する。また、標的体積および各リスク臓器体積に関して dose-volume histogram (DVH) 評価を行う。

本試験では、最大線量 (near-maximum dose) を体積の 2% をカバーする線量 (D2%)、最小線量 (near-minimum dose) を体積の 98% をカバーする線量 (D98%) と定義する。

c) 標的線量

3D-CRT の場合、原則として、設定した標的基準点の線量が処方線量 (50.4 Gy) となるようにノーマライズを行う。また 3D-CRT の場合、線量制約を遵守するために補償ビームの使用を許容する。補償ビームを用いても表 6.1.3. 5) の線量制約を満たさない場合は、制約をできるだけ満たすようにノーマライズ値を調整する。

IMRT の場合は、表 6.1.3. 5) の線量制約を満たすべく、インバースプランを行う。

表 6.1.3. 5) における線量制約において、Minor variation は許容されるものとし、Major variation は原則として許容されない。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、または、リスク臓器線量が許容線量を超えるために PTV の coverage よりもリスク臓器の線量制約の遵守を優先した場合は、Major variation になっても許容する。

表 6.1.3. 5) 線量制約

	PTV		
	D50	V90%	最大線量 (D2%)
No variation	49.9Gy 以上 50.9Gy 以下 (処方線量の 99%~101%)	99%以上	53.9 Gy 以下 (処方線量の 107%)
Minor variation	49.4Gy 以上 51.4Gy以下* (処方線量の 98%~102%)*	98%以上 99%未満	55.4 Gy 以下 (処方線量の 110%)
Major variation	49.4Gy 未満または 51.4Gy を超える	98%未満	55.4 Gy を超える

* No variation の範囲を除く

D50: 当該体積の 50%が受ける線量 (線量中央値)

V90%: 処方線量の 90%以上が投与される体積の割合

d) リスク臓器線量

以下に示す各リスク臓器に対する線量制約=許容最大線量 (D2%) を示す。

これらのリスク臓器に対する線量制約は、標的体積に対する制約に優先する。

- ・ 網膜: 45 Gy
- ・ 視神経・視交叉: 52 Gy
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: できる限り遮蔽し、左右の各水晶体線量: D mean < 6 Gy とすることが望ましい。
D mean < 10 Gy を許容とするが、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の照射を許容する。

6) 位置照合・補正および照射

背臥位もしくは他の適切な体位で頭部用固定器具を使用して適切な再現性のある固定を行う。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) による位置照合または画像誘導放射線治療における位置照合システムでこれを代用することを可とする。

毎回の治療前における位置照合 (画像誘導放射線治療) は、特に IMRT の場合に推奨されるが必須とはしない。

実際の治療に際して、2 門以上の照射においては毎回全門を照射することを必須とする。

7) 放射線治療品質管理

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 14 日以内に、放射線治療支援センター(RSC)宛に送付する。

8)IMRT を行うための施設条件(requirement for IMRT)

本試験の IMRT 実施施設においては、以下の施設規準を満たしていることを必須条件とする。

- 1) IMRT 治療計画内容の事前確認を受け、放射線治療研究事務局によりプロトコール規定を遵守した治療計画が可能であると判断されていること
- 2) JCOG 放射線治療グループ医学物理ワーキンググループによる IMRT 線量検証を受け、放射線治療委員会によりその精度が許容範囲内(注)であることが確認されていること

注:精度の許容範囲は JASTRO IMRT 物理技術ガイドライン(平成 23 年 4 月 26 日 日本放射線腫瘍学会理事會承認)に準ずる。

なお、認定された IMRT 実施可能施設のリストは、放射線治療研究事務局が保持する。放射線治療研究事務局は、IMRT 実施可能施設が更新される度に JCOG データセンターにそのリストを送付し、更新の旨を脳腫瘍グループメーリングリストで周知することとする。IMRT 実施可能施設のリストは JCOG ホームページに更新毎に掲載する。

6.1.4. 放射線治療に関する問い合わせ

放射線治療研究事務局

溝脇 尚志

京都大学医学部附属病院 放射線治療科
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
TEL:075-751-3419
FAX:075-771-9749
E-mail:mizo@kuhp.kyoto-u.ac.jp

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. 治療完了の定義

1)A 群(RT 単独群)治療完了の定義

50.4 Gy 照射できた場合、プロトコール治療完了とし、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(RT+TMZ 群)治療完了の定義

以下の定義による、初期治療完了かつ維持治療完了が達成された場合、プロトコール治療完了とし、TMZ 最終投与日(維持治療完了日)をプロトコール治療完了日とする。

- ・ 初期治療完了: 50.4 Gy 照射できた場合、初期治療完了とする。放射線照射最終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 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。

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) プロトコール治療無効と判断された場合
 - ・ 治療開始後に原病の増悪が認められた場合
 - ※ 画像による効果判定で PD と判定されても臨床的にプロトコール治療継続が妥当と判断される場合にはプロトコール治療中止とはせず、プロトコール治療を継続する。
- 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 血症は除く。
 - ※ 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 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
 - ④ 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日は、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。

6.3. 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(RT単独群)の治療変更規準

表 6.3.1. A群 放射線治療の休止規準、再開規準

項目	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 4 <500/mm ³	Grade 0-2 ≥1,000/mm ³
血小板数	Grade 4 <2.5 × 10 ⁴ / mm ³	Grade 0-2 ≥5 × 10 ⁴ / mm ³
放射線性皮膚炎 (外耳の炎症を含む)	Grade 3 皰や皸以外の部位の湿性落屑; 軽度の外傷や摩擦により出血する	Grade 0-2 Grade 2: 中等度から高度の紅斑; まだらな湿性落屑. ただしほとんどが皰や皸に局限している; 中等度の浮腫
38°C以上の発熱	あり	なし
感染(肺感染、末梢神経感染※) ※末梢神経感染: 帯状疱疹など	Grade 3 抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する; IVRによる処置または外科的処置を要する	Grade 0-1
食欲不振	Grade 3 顕著な体重減少または栄養失調を伴う; 静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	Grade 0-2 Grade 2: 顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化; 経口栄養剤による補充を要する
肺臓炎	Grade 2 症状がある; 内科的治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	Grade 0-1 Grade 1: 症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない

- 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。
- 放射線治療は最長 day 63 までとし、day 63 で、プロトコール治療を中止とする。

6.3.2. B 群(RT+TMZ 群)化学療法の用量レベル

1) 初期治療

初期治療 TMZ の用量レベルは 75 mg/m²/day の 1 レベルのみとする

2) 維持治療

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 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

6.3.3. B 群(RT+TMZ 群)の治療開始/変更規準

1) 初期治療中の治療休止規準、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 6.3.3.1) B 群 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 <1,000/mm ³	Grade 0-2 ≥1,000/mm ³	Grade 4 <500/mm ³	Grade 0-2 ≥1,000/mm ³
血小板数	Grade 2-4 <7.5 × 10 ⁴ /mm ³	Grade 0-1 ≥7.5 × 10 ⁴ /mm ³	Grade 4 <2.5 × 10 ⁴ /mm ³	Grade 0-2 ≥5 × 10 ⁴ /mm ³
放射線性皮膚炎 (外耳の炎症を含む)	—	—	Grade 3 皰や皸以外の部位 の湿性落屑; 軽度 の外傷や摩擦によ り出血する	Grade 0-2 Grade 2: 中等度から 高度の紅斑; まだら な湿性落屑. ただし ほとんどが皰や皸に 限局している; 中等度 の浮腫
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 男性: >1.605 mg/dL 女性: >1.185 mg/dL	Grade 0-1 男性: ≤1.605 mg/dL 女性: ≤1.185 mg/dL	—	—
感染(肺感染、末 梢神経感染*) ※末梢神経感染: 帯状疱疹など	Grade 3 抗菌薬/抗真菌薬/抗 ウイルス薬の静脈内投 与による治療を要する; IVR による処置または 外科的処置を要する	Grade 0-1	Grade 3 抗菌薬/抗真菌薬/ 抗ウイルス薬の静 脈内投与による治 療を要する; IVR に よる処置または外 科的処置を要する	Grade 0-1
食欲不振	Grade 3 顕著な体重減少または 栄養失調を伴う; 静脈 内輸液/経管栄養/TPN を要する	Grade 0-2 Grade 2: 顕著な体重 減少や栄養失調を伴 わない摂食量の変化; 経口栄養剤による補充 を要する	Grade 3 顕著な体重減少ま たは栄養失調を伴 う; 静脈内輸液/経 管栄養/TPN を要 する	Grade 0-2 Grade 2: 顕著な体重 減少や栄養失調を伴 わない摂食量の変化; 経口栄養剤による補 充を要する
肺臓炎	Grade 2 症状がある; 内科的治 療を要する; 身の回り 以外の日常生活動作 の制限	Grade 0-1 Grade 1: 症状がない; 臨床所見または検査所 見のみ; 治療を要さな い	Grade 2 症状がある; 内科的 治療を要する; 身の 回り以外の日常生 活動作の制限	Grade 0-1 Grade 1: 症状がない; 臨床所見または検査 所見のみ; 治療を要 さない

- 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。
- TMZ 休止後 14 日以内に再開できない場合、初期治療における 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、TMZ の休止規準に該当しない限り、TMZ は最長 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 TMZ を中止し、放射線治療単独とする。
- TMZ の投与期間は 38 日間とし、初期治療中に TMZ を休止後に再開した場合、TMZ の投与期間は 38 日間に達していなくても放射線治療終了日で内服を終了する。
- 放射線総治療は最長 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 までに治療を開始する場合

コース開始前日または当日に以下の①～⑨すべてを満たすことを確認の上、コースを開始する。いずれか 1 つでも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①～⑨をすべて満たせばコースを開始する。49 日以内に①～⑨の規準を満たさず 50 日以降に開始する場合は次項「コース開始規準(2)」に従う。

- ① 好中球数: Grade 0-1 ($\geq 1,500 /\text{mm}^3$)
- ② 血小板数: Grade 0-1 ($\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$)
- ③ AST(GOT): $\leq 120 \text{ IU/L}$
- ④ ALT(GPT): $\leq 120 \text{ IU/L}$
- ⑤ クレアチニン: Grade 0-1 (男性: $\leq 1.605 \text{ mg/dL}$ 、女性: $\leq 1.185 \text{ mg/dL}$)
- ⑥ 38°C以上の発熱を認めない
- ⑦ 感染(肺感染、末梢神経感染^{*}): Grade 0-1
※末梢神経感染: 帯状疱疹など
- ⑧ 食欲不振: Grade 0-2
- ⑨ 肺臓炎: Grade 0-1

コース開始規準(2)

- 維持治療 1 コース目: 最終照射日を 0 日目とし、50 日目以降、63 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 50 以降、day 63 までにコースを開始する場合

コース開始前日または当日に以下の①～⑨すべてを満たすことを確認の上、コースを開始する。いずれか 1 つでも満たさなければコース開始をさらに延期し、前コース開始日より 63 日以内に①～⑨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ル治療中止とする。

- ① 好中球数: Grade 0-2 ($\geq 1,000 /\text{mm}^3$)
- ② 血小板数: Grade 1 ($\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$)
- ③ AST(GOT): $\leq 120 \text{ IU/L}$
- ④ ALT(GPT): $\leq 120 \text{ IU/L}$
- ⑤ クレアチニン: Grade 0-1 (男性: $\leq 1.605 \text{ mg/dL}$ 、女性: $\leq 1.185 \text{ mg/dL}$)
- ⑥ 38°C以上の発熱を認めない
- ⑦ 感染(肺感染、末梢神経感染^{*}): Grade 0-1

※末梢神経感染: 帯状疱疹など

- ⑧ 食欲不振: Grade 0-2
- ⑨ 肺臓炎: Grade 0-1

3) 維持治療における増量規準(2コース目のみ)

TMZ の増量は、2コース目に以下の①～③をすべて満たした場合のみ TMZ を1レベル増量する。

①、③のいずれかまたは両方を満たしていない場合でも、②を満たしている場合は1コース目と同じ用量で開始する。3コース目以降は増量を行わない。

- ① 1コース開始日を day 1 とし、day 29 以降 day 43 までに2コース目を開始する
- ② コース開始前日、または当日に以下のすべてを満たす
 - 好中球数: Grade 0-1 ($\geq 1,500 / \text{mm}^3$)
 - 血小板数: Grade 0-1 ($\geq 7.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$)
 - AST(GOT): $\leq 120 \text{ IU/L}$
 - ALT(GPT): $\leq 120 \text{ IU/L}$
 - クレアチニン: Grade 0-1 (男性: $\leq 1.605 \text{ mg/dL}$ 、女性: $\leq 1.185 \text{ mg/dL}$)
 - 38°C以上の発熱を認めない
 - 感染(肺感染、末梢神経感染※): Grade 0-1
※末梢神経感染: 帯状疱疹など
 - 食欲不振: Grade 0-2
 - 肺臓炎 Grade 0-1
- ③ 維持治療1コース中にスキップ/減量規準に該当しない

4) 維持治療中のスキップ/減量規準

- TMZ 投与中(day 1-5)に以下のスキップ/減量規準(表 6.3.3.4)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。
- 前コース中(TMZ 非投与中も含む)にスキップ/減量規準に該当した場合、以下のように次コースは減量して行く。減量後の再増量は行わない。
- スキップとなった場合も次コースは開始規準を満たした場合に行うが、次コースの予定を早めて開始はしない(day 28 まで休薬する)。
- 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中止とする。

表 6.3.3.4) TMZ による維持治療のスキップ/減量規準

項目	スキップ/減量規準 (いずれかに該当)	次コースの用量レベル
好中球数	Grade 3 ($500 \leq < 1,000 / \text{mm}^3$)	減量なし
	Grade 4 ($< 500 / \text{mm}^3$)	1レベル減量
血小板数	Grade 2 ($5 \times 10^4 \leq < 7.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$)	減量なし
	Grade 3-4 ($< 5 \times 10^4 / \text{mm}^3$)	1レベル減量
AST(GOT)	$> 120 \text{ IU/L}$	1レベル減量
ALT(GPT)	$> 120 \text{ IU/L}$	1レベル減量
クレアチニン	Grade 2-3 (男性: 1.065 mg/dL 、 $\leq 6.42 \text{ mg/dL}$ 女性: 1.185 mg/dL 、 $\leq 4.74 \text{ mg/dL}$)	1レベル減量
38°C以上の発熱	あり	減量なし
感染(肺感染、末梢神経感染※) ※末梢神経感染: 帯状疱疹など	Grade 3 抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する; IVR による処置または外科的処置を要する	減量なし
食欲不振	Grade 3 顕著な体重減少または栄養失調を伴う; 静脈内輸液/経管栄養/TPN を要する	1レベル減量
肺臓炎	Grade 2	1レベル減量

6.3.4. 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: 宮北 康二

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 7304)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: ymiyakit@ncc.go.jp

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連絡先: 溝脇 尚志

京都大学医学部附属病院 放射線治療科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

TEL: 075-751-3419

FAX: 075-771-9749

E-mail: mizo@kuhp.kyoto-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) 抗てんかん薬

70-90%の Grade II 神経膠腫が痙攣発作・てんかんを合併する(15-18)。痙攣発作・てんかんと Grade II 神経膠腫についての Smith らのレビューによると、70-90%のてんかんを合併する Grade II 神経膠腫のうち約 50% は薬物療法で発作をコントロールでき、これらの患者のうち手術や化学療法剤・放射線治療により、術後に発作がコントロールできる患者は 60-65%と報告されている(17)。てんかんを合併する患者においては、適切な抗てんかん薬を投与する。

2) ST 合剤とペンタミジン

ST 合剤およびペンタミジンは、以下に示す薬剤を承認用法・用量に従って投与することを推奨する。
 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、または維持治療中に、リンパ球数 800/mm³ 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。
 ST 合剤: バクタ錠、バクタ顆粒、バクトラミン錠、バクトラミン顆粒
 ペンタミジン: ベナンボックス吸入、静注

3) TMZ 投与前の制吐剤

制吐薬適正使用ガイドライン(63)を参考に TMZ 投与前に制吐薬を投与する。グラニセトロン・トロピセトロン・ラモセトロンなどの 5HT₃ 受容体拮抗薬を投与する。特に、食欲不振・嘔気強い場合にはアプレピタント(NK1 受容体拮抗薬)を併用する。

4) 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°C 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°C 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、同一の化学療法実施後に好中球数 1,000 / mm³ 未満が観察された時点
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> ・フィルグラスチム: 50 μg/m² を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m² を 1 日 1 回静脈投与 ・ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与 ・レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与
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、使用薬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、使用薬剤の中止、減量を検討する。

*本試験では G-CSF のバイオ後続品(バイオシミラー)の使用を許容する。

4) 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