

平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費 【革新的がん医療実用化研究事業】
「小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発」

小児上衣腫に対する術後腫瘍残存程度 と組織型によるリスク分類を用いた 集学的治療第Ⅱ相試験

第 1.2 版

JCCG EPN1501 Ver1.2

実施計画書

試験タイプ：第Ⅱ相試験

JCCG 脳腫瘍委員会代表者：西川 亮、原 純一
脳腫瘍委員会代表者承認日：2016 年 2 月 22 日
JCCG プロトコール検討委員会承認日：2016 年 6 月 23 日
JCCG 運営委員会承認日：2016 年 7 月 20 日

主任研究者：大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科 坂本博昭

研究事務局：筑波大学医学医療系 脳神経外科 山本哲哉

プロトコール作成者：

大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科 仁谷千賀、原 純一、同小児脳神経外科科 坂本博昭
埼玉医科大学国際医療センター脊髄腫瘍科 西川 亮
日本医科大学放射線治療科 前林勝也
成育医療研究センター放射線診断部 宮崎 治
金沢大学先端医療開発センター 吉村健一
筑波大学脳神経外科 山本哲哉
国立がん研究センター研究所脳腫瘍連携研究分野 市村幸一

プロトコール作成：

2016 年 2 月 22 日 第 1.0 版
2016 年 7 月 25 日 第 1.1 版
2016 年 8 月 16 日 第 1.2 版

0. 概要

0.1. 目的

本臨床試験は、3歳以上20歳未満の新規発症の頭蓋内上衣腫を対象とし、腫瘍の発生部位、組織型、腫瘍の摘出割合により層別化、それに応じた治療の実行可能性を確認するとともに有効性を評価する。

試験タイプ： 第Ⅱ相試験

Primary endpoint: 2年無増悪生存割合（全症例）

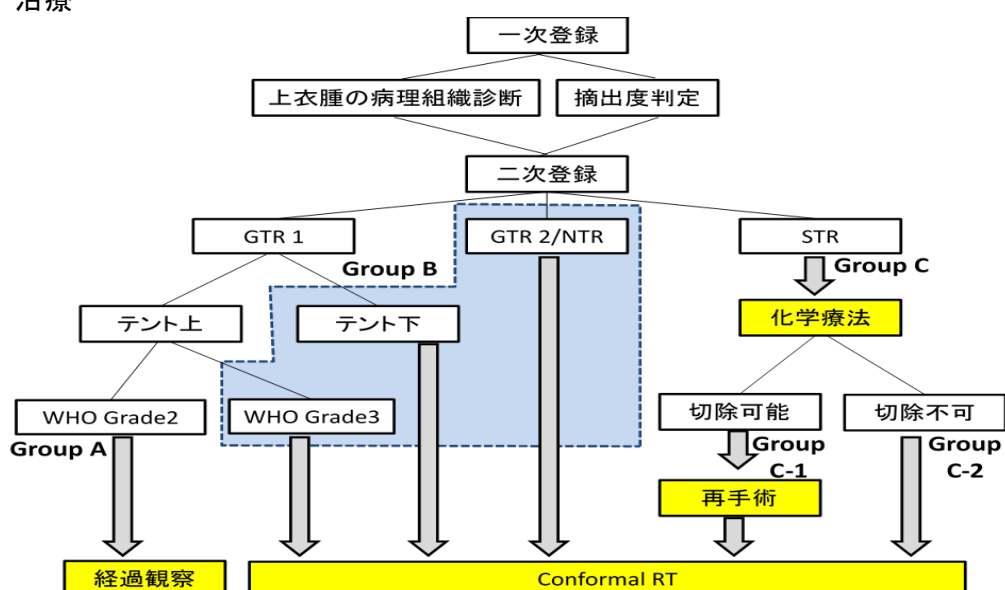
Secondary endpoint:

- 2年無増悪生存割合（グループ別、組織型別）
- 2年全生存割合（全症例、グループ別、組織型別）
- 5年無増悪生存割合（グループ別、組織型別）
- 5年全生存割合（全症例、グループ別、組織型別）
- 7年無増悪生存割合（グループ別、組織型別）
- 7年全生存割合（全症例、グループ別、組織型別）
- 化学療法後の再手術施行割合
- 再手術での完全切除割合
- 化学療法の奏効割合
- 有害事象の発生割合（全症例、グループ別）
- 分子診断と臨床的特徴との関連性
- 臨床的特徴や治療法と、神経心理機能の関連性

0.2. 対象

- 1) 初発時に、原発巣摘出手術ないし生検が施行され、小児固形がん臨床試験共同機構による「小児固形腫瘍観察研究実施計画書」および「小児固形腫瘍共通検体取扱い手順書」に従って、中央病理診断を受け、上衣腫と診断されている。
- 2) 直近の腫瘍摘出手術もしくは生検術から6週以内である。
- 3) 原発巣以外の播種病変を認めない
- 4) 登録日の年齢が3歳以上20歳未満
- 5) 放射線治療・化学療法の既往がない
- 6) ECOG Performance Status (PS)が3以下
- 7) 試験参加について、以下の年齢に応じて、患者本人/代諾者から文書同意が得られている。
 - 16歳以上：代諾者および本人から文書同意が得られている。
 - 15歳以下：代諾者から文書同意が得られている。

0.3. 治療



上記シェーマに従い、治療選択を行う。

化学療法

Group C に対して、下記レジメン E-A とレジメン E-B を 1 コースずつ行う。1 コースは 28 日間隔である。

<レジメン E-A>

薬剤名	投与量 (1 日量)		投与法	投与日
	10kg 以上	10kg 未満		
5-HT3 受容体拮抗薬	※1			Day 1, 2
ビンクリスチン (VCR)	1.5 mg/m ² (最大 2mg)	0.05 mg/kg	静脈内注射	Day 1, 8
シクロホスファミド (CPM)	1.0 g/m ²	33 mg/kg	30 分 点滴静注	Day 1, 2
カルボプラチン (CBDCA)	375 mg/m ²	12.5 mg/kg	1 時間 点滴静注	Day 1
メスナ	200-400 mg/m ²	6.7-13.3 mg/kg	静脈内注射 ※2	Day 1, 2
G-CSF	保険適応量		点滴静注または皮下注射	Day 3 以降

<レジメン E-B>

薬剤名	投与量 (1 日量)		投与法	投与日
	10kg 以上	10kg 未満		
5-HT3 受容体拮抗薬	※1			Day 1, 2, 3
ビンクリスチン (VCR)	1.5 mg/m ² (最大 2mg)	0.05 mg/kg	静脈内注射	Day 1, 8
エトポシド (ETP)	150 mg/m ²	5 mg/kg	2 時間 点滴静注	Day 1, 2, 3
カルボプラチン (CBDCA)	375 mg/m ²	12.5 mg/kg	1 時間 点滴静注	Day 1
G-CSF	保険適応量		点滴静注または皮下注射	Day 4 以降

※1 グラニセトロン (40 μg/kg) など小児適応のある 5-HT3 受容体拮抗薬を抗がん剤投与前に予防的に投与する。抗がん剤投与後に嘔気・嘔吐が生じる前に、追加投与を行うことが望ましい。

※2 CPM 投与量の 20-40% のメスナ、CPM 投与直前、投与 4 時間後、投与 8 時間後に点滴静注する。

外科療法（再手術）

Group C のうち、化学療法終了後に再手術による腫瘍摘出が可能と判断された症例（Group C-1）に対して施行する。

放射線療法

Group B においては初期手術後、Group C-1 においては再手術後、Group C-2 においては化学療法後に放射線治療を行う。原発部位に対して、1回 1.8 Gy、1日1回、週5日（平日毎日施行）、計 33 回、総線量 59.4 Gy とする。総治療期間は 42 日間を目標とし、許容総治療期間 64 日間とする

0.4. 予定登録数と研究期間

本臨床試験全体で 40 例とする。

試験実施予定期間：倫理委員会承認後～9.5 年間

登録期間 30 か月、追跡期間 7 年、総研究期間 9 年 6 か月。

ただし、症例集積が不良である場合は、効果安全性評価委員会の承認を得て、登録期間を延長することがある。また、神経心理学的検査については、追跡期間にもデータを収集する。

0.5. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの： 研究代表者（19.3.）、研究事務局（19.4.）

登録手順、症例報告用紙記入、有害事象報告など：データセンター（19.12.）

目次

0. 概要	2
0.1. 目的	2
0.2. 対象	2
0.3. 治療	3
0.4. 予定登録数と研究期間	4
0.5. 問い合わせ先	4
1. 目的	8
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象とする疾患の概要	8
2.2. 対象に対する標準治療と最近の治療開発の動向	9
2.3. 治療計画設定の根拠	10
2.4. 試験デザイン	10
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	11
2.6. 本試験の意義	12
3. 本試験で用いる規準・定義	12
3.1. 診断基準	12
3.2. 摘出手術後の残存病変の定義	12
3.3. 有害事象の評価規準	13
3.4. プロトコール用語	13
4. 患者選択規準	13
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	13
4.2. 除外規準	13
5. 登録・割付	14
5.1. 登録の手順	14
5.2. 登録に際しての注意事項	17
6. 治療計画と治療変更規準	18
6.1. プロトコール治療	18
6.2. Group 分類	18
6.3. 放射線治療	19
6.4. 化学療法	22
6.5. 再手術	25
6.6. プロトコール治療完了・中止規準	25
6.7. 併用療法・支持療法	25
6.8. 後治療	26
7. 外科治療のガイドライン	26
7.1. 外科的摘出の目的	26
7.2. 外科治療の方法	26
8. 薬剤情報と予期される有害反応	28
8.1. 薬剤情報	28
8.2. 予測される有害事象	31
9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	32
9.1. 登録前評価項目	32
9.2. 治療期間中の検査と評価	34
9.3. 治療終了後の検査と評価	35
9.4. 神経心理学的検査	35
9.5. スタディカレンダー	36
9.6. 分子診断	38

10. データ収集.....	39
10.1. 記録用紙 (Case Report Form : CRF)	39
11. 有害事象の報告.....	40
11.1 有害事象の定義.....	40
11.2 有害事象の観察期間.....	40
11.3. 有害事象発生時の対応.....	40
11.4. 重篤な有害事象.....	40
11.5. 重篤な有害事象発生時の対応.....	41
11.6. 有害事象と治療との因果関係および死亡の場合の有害事象との因果関係.....	41
12. 効果判定とエンドポイントの定義.....	41
12.1. 効果判定.....	41
12.2 解析対象集団の定義.....	42
12.3. エンドポイントの定義.....	42
13. 統計学的事項.....	43
13.1. 解析対象集団.....	43
13.2. Primary endpoint の解析.....	43
13.3. Secondary endpoints の解析.....	43
13.4. 解析.....	44
14. 倫理的事項.....	44
14.1. 患者の保護.....	44
14.2. インフォームドコンセント.....	44
14.3. プライバシーの保護と患者識別.....	46
14.4. 研究実施計画書（プロトコール）の遵守.....	46
14.5. 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認.....	46
14.6. プロトコールの内容変更について.....	46
15. モニタリングと監査.....	47
15.1. 定期モニタリングの項目.....	47
15.2. 定期モニタリングでの分類.....	47
16. 試験の費用負担.....	48
16.1. 資金源および財政上の関係.....	48
16.2. 適応外医薬品の取扱いについて.....	48
16.3. 健康被害に対する補償.....	48
17. 試験の終了.....	48
18. 記録の保存.....	49
19. 研究組織.....	49
19.1. 本試験を実施する研究班.....	49
19.2. 研究グループとグループ代表者・グループ事務局.....	49
19.3. 研究代表者.....	49
19.4 研究事務局.....	49
19.5. 放射線治療研究事務局.....	50
19.6. 外科手術研究事務局.....	50
19.7. 薬物療法研究事務局.....	50
19.8. 病理診断委員会.....	50
19.9. 放射線診断委員会.....	51
19.10. 腫瘍摘出程度判定委員会.....	51
19.11. 効果・安全性評価委員会.....	51
19.12. JCCG データセンター.....	51
19.13. 統計責任者.....	51

19. 14. 中央分子診断.....	51
20. 研究成果の帰属と結果の発表.....	52
21. 参考文献.....	52
付表 1	54
付表 2	55
付表 3	57

1. 目的

本臨床試験は、3歳以上20歳未満の新規発症の頭蓋内上衣腫を対象とし、腫瘍の発生部位、組織型、腫瘍の摘出割合により層別化、それに応じた治療の実行可能性を確認するとともに有効性を評価する。

試験タイプ： 第Ⅱ相試験

Primary endpoint: 2年無増悪生存割合 (2-yr PFS: 2-yr Progression Free Survival rate) (全症例)

Secondary endpoint:

- 2年無増悪生存割合 (2-yr PFS) (グループ別、組織型別)
- 2年全生存割合 (2-yr OS: 2-yr Overall Survival rate) (全症例、グループ別、組織型別)
- 5年無増悪生存割合 (5-yr PFS) (グループ別、組織型別)
- 5年全生存割合 (5-yr OS) (全症例、グループ別、組織型別)
- 7年無増悪生存割合 (7-yr PFS) (グループ別、組織型別)
- 7年全生存割合 (7-yr OS) (全症例、グループ別、組織型別)
- 化学療法後の再手術施行割合
- 再手術での完全切除割合
- 化学療法の奏効割合
- 有害事象の発生割合 (全症例、グループ別)
- 分子診断と臨床的特徴との関連性
- 臨床的特徴や治療法と、神経心理機能の関連性

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象とする疾患の概要

抗腫瘍治療を要する小児脳腫瘍は、国内でおよそ500-750人/年が発症する。上衣腫はそのうちの約10%程度を占め、国内で年間約50-75人が発症すると予測されている。そのうち約30%がテント上に、残りの約70%がテント下に発生する。上衣腫は組織病理学的に、上衣腫（ときに古典的上衣腫）(ependymoma / classic ependymoma WHO grade 2)、退形成性上衣腫 (anaplastic ependymoma WHO grade 3) に主として分類され、他には脳室に発症する上衣下腫 (subependymoma WHO grade 1)、下部脊髄に発症する粘液乳頭状上衣腫 (myxopapillary ependymoma WHO grade 1) という稀で臨床的に良性的な亜分類がある。摘出標本を用いて上衣系腫瘍と病理組織診断が下せても、現状での治療法ではWHO分類によるGrade IIの上衣腫はGrade IIIの退形成性上衣腫よりも生命予後がよいと明確には示されておらず¹、そのため、従来の病理組織診断に加え、摘出した凍結組織標本を用いたゲノム解析によって、より詳細な予後因子を明らかにし、適切な層別化・個別化を進めていく必要があるとされている^{2,3}。

古典的上衣腫および退形成性上衣腫は、発生部位によってテント上腫瘍、テント下腫瘍に分類され、近年の基礎研究では遺伝・分子生物学的特性が大きく異なると考えられており、治療戦略も異なる。テント上腫瘍においては、RELAまたはYAP1遺伝子が関与する融合遺伝子という特徴的な遺伝子異常が高い頻度で認められ⁴、RELA融合遺伝子を有する群の予後がYAP1融合遺伝子を有する群よりも不良とされている^{4,5}。一方でこれら融合遺伝子を持たないテント上腫瘍の分類については諸説ある。テント下腫瘍においては、遺伝子発現、染色体構造異常、遺伝子メチル化などのプロファイルによって、乳幼児に多く最も予後不良のテント下グループA (PFA) または年長児に多く予後良好のグループB (PFB) に分類される⁶。現在日本を含む国際共同研究により上衣腫の分子分類の国際コンセンサス構築が進んでおり、将来的には上衣腫の診断にも分子分類が取り入れられることが予想される。すでにWHOの診断基準において分子分類が重要な役割を果たしつつある状況を鑑み、世界に先駆けて前向きに手術検体を集め、全例において分子診断を行うことは、分子分類の予後予測・治療反応性予測における役割をわが国独自に検証できるという意味において極めて大きな意義があり、今後の小児脳腫瘍の臨床試験の先鞭をなすものである。

小児頭蓋内上衣腫の国内における治療成績は明らかではないが、欧米においても臨床試験の結果は決して満足のいくものではない。多くの臨床試験の結果は5年全生存率が約50-65%、5年無増悪生存率が30-40%程度と報告されている。予後不良因子としては、非全摘出、テント下の腫瘍部位、退形成性（WHO grade 3）亜分類、低年齢などが知られている。

2.2. 対象に対する標準治療と最近の治療開発の動向

外科療法

頭蓋内上衣腫はテント下では第四脳室を中心に発生し、テント上では脳室内から大脳実質あるいは大脳実質内に発生し^{7,8}、周囲の脳組織に浸潤性に発育する。このような部位に発生する腫瘍は上衣腫のみではないため、他の腫瘍との鑑別が必要になる。病理組織診断による腫瘍の確定診断を行うため外科的な標本採取が必要となる。

頭蓋内上衣腫では化学療法や放射線治療の有効性は後頭蓋窩に発生する髄芽腫よりも明確ではなく、腫瘍の摘出度が生命予後を大きく左右し、肉眼的に全摘出できれば生命予後を有意に改善できることが、欧米の臨床試験で繰り返し報告され^{1,9-12}、全摘出の有用性が強調されている。しかし、上衣腫の発生部位や伸展部位また脳組織への浸潤の程度によっては肉眼的な全摘出は困難で、これまでの海外のシステマティックレビューでは肉眼的な全摘可能な例は54.4%に留まり¹²、全摘出できない例の多くは周囲の脳組織（特に脳幹）に浸潤したり、下位脳神経や主要血管を巻き込んだりしている場合で、早期の診断が困難な年少児にこのような例が多い。一方、初回の手術で全摘出できなくても化学療法を施行した後のセカンドルック手術として摘出を行えば、より安全に手術が行える例や全摘出できる例があると報告されている^{10,13,14}。再手術によって全摘出率が48-66%と上昇し、再手術後に残存腫瘍を認めない群では予後が有意に良かったとする報告もある¹¹。米國小児がんグループ(COG)の臨床試験においても、化学療法後にセカンドルック手術を可及的に試みる戦略の有効性が検証されてきた。

上衣腫は播種性の再発よりも局所再発が多いので、摘出できなかった腫瘍がどこに残存するかを術後画像検査のみならず術中所見も記録することによって、再発した例ではどの部位に局所再発しやすいかを明らかにし、局所再発に対する治癒を目指した治療法を検討すべきとされている。

放射線治療

3歳以上の症例においては、外科的に完全切除をなした場合は、腫瘍床に対する54Gy~55.8Gyの局所放射線治療が標準治療として行われてきた。また、COG-ACNS0831試験では、テント上に発生した退形成性以外の上衣腫で、完全切除を受けるかまたは化学療法による治療後に完全寛解を達成した症例において、放射線治療なしで再発が防げるかが試されている。また、播種性病変は認めないが、術後残存病変があり、かつセカンドルック手術による全摘出が困難な場合に、放射線治療を行うことにより、患者の30%~50%で3~5年PFSが得られている¹⁴。

3次元原体放射線治療では照射部位を絞り込めることから、腫瘍周囲の正常部位への線量を抑えながら、腫瘍に高線量の照射が可能となった。欧米では盛んに行われるようになり、米国St. Jude病院より、153例(54Gy22例を含む)における局所59.4Gyの3次元原体照射の報告が2009年に行われた¹⁰。それでは69.1%の7年PFSが得られ、治療後4年間の経過観察ではIQの低下は見られなかった。また、米国CCG-9942試験でも術後腫瘍残存例には化学療法を併用した上で、59.4Gyの3次元原体照射を行い、84例で57%の5年PFSを報告している¹⁵。米国COGではCCG-9942に続くACNS0121（登録終了）、ACNS0831でも放射線治療については、同様の方法を踏襲している。一方、陽子線治療も欧米では広く行われつつある。最大エネルギーを任意の深さで与えることができ、3次元原体照射以上に腫瘍へのより選択的な治療が可能である¹⁶。ただし、体表面への線量も増加し、皮膚の炎症や脱毛は一般的なりニアックによる治療よりも強くみられる。現在では陽子線を強度変調照射として行うことも始まっている。

化学療法

上衣腫の治療における化学療法の役割は不明である。化学療法が患者の生存率に寄与することを示した臨床試験はほとんどない。しかし、一部の症例では化学療法により腫瘍の縮小効果は得られる。米国のCCG-9942試験の結果がGarvinらによって報告¹⁵されたが、35人の化学療法の効果が評価可能な患者群において、14人(40%)がCR、6人(17%)がPRであった。また、残存病変があり術後に化学療法と放射線療法を行った群の無イベント生存率が、全摘出が行われて術後に放射線治療のみを行った群に匹敵していた(5年EFS 58% vs. 55%)。この結果を踏まえて、COGの臨床試験においては、術後に残

存病変を認める症例に対して化学療法を行いCRを目指す一方で、化学療法後も残存腫瘍を認めた場合に行うセカンドルック手術で全摘率が向上するかどうか探索している。上衣腫に対し、単剤で腫瘍縮小効果のある薬剤としてシスプラチンとカルボプラチンが報告されている。また、多剤併用療法としてはビンクリスチン／エトポシド／シクロホスファミド、ビンクリスチン／シクロホスファミド、ビンクリスチン／エトポシド／シクロホスファミド／シスプラチンなどのレジメンで16-86%の奏効率が得られている^{17,18}。前述のCGG-9942では4サイクルのビンクリスチン／エトポシド／シスプラチン／シクロホスファミドが用いられている。この試験では12%に化学療法中の進行が見られたこと、80%で難聴、腎障害、骨髄毒性などを含む重篤な有害事象がみられたことから、引き続きACNS0121と0831ではビンクリスチン／エトポシド／カルボプラチン／シクロホスファミドの2サイクルに軽減している。

結局、現時点では上衣腫における化学療法の役割は腫瘍縮小効果に求められ、それによる全摘割合を高めることでの全生存割合を向上させることにある。一方、adjuvant化学療法としての生存率への寄与の有無については、現行のACNS0831で比較試験が進行中である。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 日本における上衣腫に対する治療の現状

これまで、日本において上衣腫の多施設共同試験は行われたことがなく、国内における上衣腫の治療成績は不明である。

上衣腫に対する外科療法としては、肉眼的な全摘出による予後向上が示されていることから、一回の摘出術で全摘出できなくても、手術所見から全摘出可能と判断できる例では期間をあげずに二次的な手術での全摘出が目指されている。しかし、日本全体としてどの程度の割合の症例が全摘出されているかは不明である。

上衣腫に対しては、放射線治療が行われているが、年齢や照射すべき範囲に応じて各施設の放射線治療医により線量が決定されている。また、使用する線源に関しても各施設で統一されていないのが現状である。

上衣腫に対して有用性が示されている化学療法はない。播種病変を有する症例や外科的切除が困難な症例において、髄芽腫や低悪性度のグリオーマに用いられているようなプラチナ製剤を中心とした化学療法が各施設において試みられている。

上衣腫は小児脳腫瘍の診療施設が集約されていない日本の大半の各診療施設において、診療経験は乏しいと言わざるを得ず、各施設の病理診断の精度は決して高くない。とくにGrade 2とGrade 3の亜分類は小児脳腫瘍診断の経験が豊富な病理医間でも診断の一致率が低い。

2.3.2. 治療計画設定の根拠

海外では、上衣腫に対しては、腫瘍の発生部位、組織型、腫瘍の摘出割合、年齢による層別化を行い、それに合わせた治療を行う臨床試験（米国CGG9942）が行われており、治療成績の向上が認められた。国内においては上衣腫に対する多施設共同研究が行われたことはなく、わが国における小児頭蓋内上衣腫の信頼できる治療成績は不明である。そこで今回は米国COGと同様の治療法を行い、その方法がわが国で実施可能か、また匹敵する成績が得られるかどうかについて検証することにした。そのため、治療法を割り当てるための患者の層別化方法、放射線治療法についてはCGG-9942と同様とした。化学療法については、CGG-9942の4サイクルの多剤併用療法では前項で述べたような問題があること、腫瘍の縮小を得ることが目的であることより、CGG-9942のレジメンを踏襲するもシスプラチンをカルボプラチンに変更するとともに2サイクルに短縮した。

本試験の目的としてこれまで各施設で行われてきた病理診断、放射線治療、摘出程度の評価などを標準化するために、病理診断、放射線治療法の評価、摘出評価などを中央で実施する。

病理分類と分子分類との関連、予後への影響を調査し、今後の治療開発に資することとする。そのため、凍結検体（入手できない場合はホルマリン保存検体）の送付を必須とする。

また、本研究では放射線治療の認知能への影響を探索するために、実施可能な施設では神経心理学的検査を行う。

2.4. 試験デザイン

本臨床試験は、3歳以上20歳未満の新規発症の頭蓋内上衣腫を対象とし、米国CGG-9942で採用された、腫瘍の発生部位、組織型、腫瘍の摘出割合により層別化を行い、それぞれの群に治療法を割り当てる治療の実行可能性を確認するとともに有効性を評価することを目的とする第Ⅱ相試験である。

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験のエンドポイントは以下のとおりである。

Primary endpoint: 2年無増悪生存割合 (2-yrPFS) (全症例)

Secondary endpoint:

2年無増悪生存割合 (2-yr PFS) (グループ別、組織型別)

2年全生存割合 (2-yr OS) (全症例、グループ別、組織型別)

5年無増悪生存割合 (5-yr PFS) (グループ別、組織型別)

5年全生存割合 (5-yr OS) (全症例、グループ別、組織型別)

7年無増悪生存割合 (7-yr PFS) (グループ別、組織型別)

7年全生存割合 (7-yr OS) (全症例、グループ別、組織型別)

化学療法後の再手術施行割合

再手術での完全切除割合

化学療法の奏効割合

有害事象の発生割合 (全症例、グループ別)

分子診断と臨床的特徴との関連性

臨床的特徴や治療法と、神経心理機能の関連性

エンドポイントの設定根拠

primary endpointとしては頭蓋内上衣腫に対し、腫瘍の発生部位、組織型、腫瘍の摘出割合による層別化に応じた治療の有効性を判定する目的で、無増悪生存割合 (PFS) とした。今までの報告にて PFS は 2-3 年でプラトーになることが多いため、2 年の PFS を primary endpoint として設定した。

また、日本における上衣腫の治療成績の把握のために、グループ別や組織別の 2 年 PFS、2 年 OS を secondary endpoint として設定した。また、上衣腫に対して adjuvant 化学療法を行うことにより全摘出を目標とした再手術が可能となるかどうかを判断するため、化学療法の奏効割合、化学療法後の再手術施行割合、再手術での完全切除割合も secondary endpoint として設定し、この層別化治療の安全性の確認のため、有害事象の割合を secondary endpoint として設定した。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

限局性頭蓋内上衣腫に対して外科療法と放射線療法 (腫瘍床への 59.4Gy) を行った治療成績の報告としては、COG の報告 (対象が 3 歳から 21 歳) では 5 年無イベント生存率 (EFS) が $57 \pm 6\%$ ¹⁶、St. Jude の報告 (対象が 0 歳から 10 歳) では 7 年 EFS が 69.1% ¹⁰ である。また、日本の脳腫瘍統計では 20 歳以下の 34 例の報告では 5 年 EFS が 57.3% であった。

本試験においては、過去の報告と比較して、本邦において同様の治療を行うことで同様の治療成績が確保されるかどうかを、2 年 PFS をエンドポイントとして検証する。上記試験から推測される 2 年 EFS は 70% 程度であり、本試験における期待 PFS を 70%、閾値 PFS を 50% とし、 $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.2$ の過誤の確率で棄却する条件下で必要症例数を算出すると、2 項分布に基づく必要症例数は 37 例となる。本試験の主たる解析では、「13.2. Primary endpoint の解析」の通り、Kaplan-Meier 法及び Greenwood の公式を用いて両側 90% 信頼区間 (両側有意水準 $\alpha=0.10$ に対応) を算出し、その下限が本試験で閾値とする 50% を上回るかを評価する。これによる打ち切りの影響も含めて、若干の解析除外例を見込んで予定登録数を 40 例とした。

2.4.3. 患者登録見込み

頭蓋内上衣腫の本邦での小児例は年間 50-75 例が新規発症すると推定されており、1 年間で約 20 例前後の登録が見込まれることより登録期間を 2.5 年とした。また、エンドポイントとして 7 年 PFS や 7 年 OS を設定しており、追跡期間は最終症例登録から 7 年とした。

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

これまでわが国では、各施設で個別の診断、治療法で治療が行われており、必ずしも標準化されていなかった。本試験では、診断、手術の摘出程度の判定が中央で行われ、放射線治療も品質保証が担保された治療が行われる。これにより、より正確かつ適正な診断と治療が行われ、生存率の向上と晚期合併症の低減が期待される。

2.5.2. 予想される危険と不利益

腫瘍が全摘出されたテント上 Grade2 の上衣腫に対しては、放射線治療を行わないことにより、再発率を上げる危険性がある。

放射線治療を受けた群においては、高線量での治療を行うことにより、治癒率の向上が期待される反面、高次機能障害や知能低下が強くなる危険性がある。

2.6. 本試験の意義

化学療法

残存腫瘍に対する化学療法の有効性を探索することを目的とする。

放射線治療

統一された放射線治療プロトコールによって前向きにデータを集め中央解析を行い、高線量の局所放射線療法の実行可能性と有効性を探索することが、本臨床試験の主要な目的となっている。また、上衣腫のうちテント上原発の腫瘍で全摘出が行われた症例においては、術後放射線療法を行わなくても、高い PFS および OS が得られる可能性が、過去の米国の臨床試験で示されており、COG の臨床試験において古典的組織型(classic ependymoma WHO grade 2)のテント上腫瘍において、その検証が行われている。本臨床試験においても同様の患者群において、術後放射線療法を行わずに経過観察しても高い生存率が維持できるかどうか探索していく。

外科療法

日本の小児脳腫瘍診療施設における摘出率の実際を明らかにし、セカンドルック手術の実行可能性と有効性を探索する。

その他

今後の治療成績の向上において、基礎・トランスレーショナル研究の重要性は言うまでもないが、研究を推進するために最も重要なことのひとつが、均一な治療が行われた前向き臨床試験の腫瘍検体を分析することである。本試験では中央診断のために提出する固定標本に加えて凍結検体が得られる場合には、検体を基礎・トランスレーショナル研究に利用する。分子遺伝学的な亜分類による治療の層別化や個別化が行われると予想される次世代の上衣腫臨床試験の基本となるデータを提供する。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 診断基準

「脳腫瘍取扱い規約第3版」に従い、病理組織学的に確定する。

なお、小児固形がん臨床試験共同機構による「小児固形腫瘍観察研究実施計画書」および「小児固形腫瘍共通検体取扱い手順書」に従って、中央病理診断を受けなければならない。

3.2 摘出手術後の残存病変の定義

GTR 1 (gross total resection 1)

術中に手術用顕微鏡下で残存腫瘍は認めず、術後の画像検査でも残存腫瘍の所見を認めない。

GTR 2 (gross total resection 2)

術中に手術用顕微鏡下で腫瘍組織を認めるが、術後の画像検査では残存腫瘍の所見を認めない。

NTR (near total resection)

術後の画像検査で、脳表に 5mm 以下の厚みの残存腫瘍、あるいは 5mm 以下の大きさの残存腫瘍の所見を認める。

STR (subtotal resection)

術後の画像検査で、脳表に 5mm を超す厚みの残存腫瘍、あるいは 5mm を超す大きさの残存腫瘍の所見を認める。生検は STR とする。

- 注 1 層別化を行うための摘出度判定は、原則として術後 72 時間以内の MRI により行う。その間の MRI 撮影が困難な場合は、術後 21 日以内を許容とするが、術後 10 日以降が望ましい。
- 注 2 術後頭部造影 MRI 画像は DICOM 画像として、成育医療研究センター放射線診断部へ送付し、判定委員会が判定する
- 注 3 術後の MRI で、線状の造影効果を持つ病変もしくは信号強度の変化を示す病変は判定には考慮しない。

3.3. 有害事象の評価規準

有害事象の事象名およびグレードは「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 - JCOG)」(以下、CTCAE ver4.0 と略す)を用いる。

3.4. プロトコール用語

プロトコール治療変更規準、プロトコール治療中止・完了規準については以下の用語を用いる。

- 延期：投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること
- 中止：プロトコール治療を途中終了し、再開しない場合
- 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
- ※延期の場合、再開する際には休止した時点で予定されていた治療を再開する。
- ※スキップでは予定されていた治療の一部を行うことなく次(コース)に進む。

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患者とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

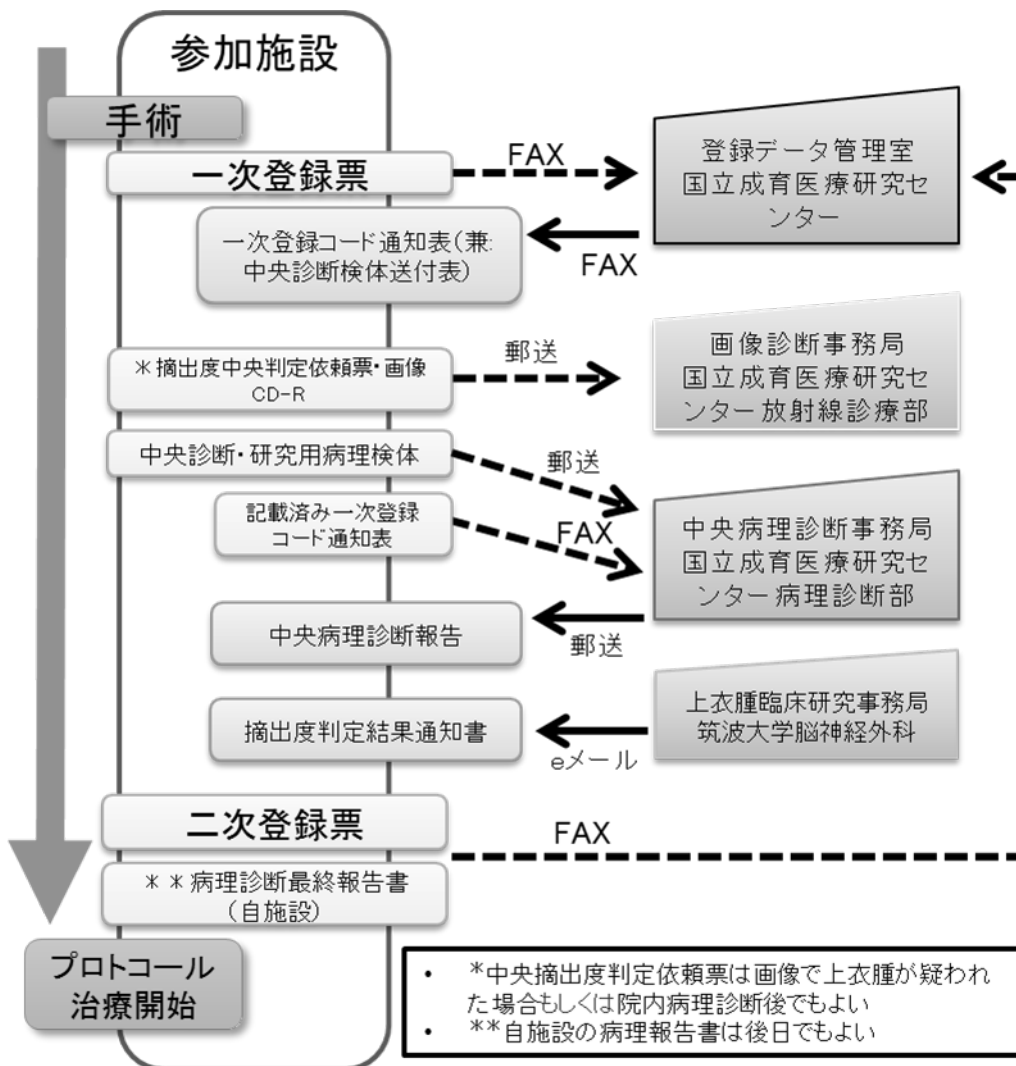
- 1) 初発時に、原発巣摘出手術ないし生検が施行され、日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会・小児固形がん臨床試験共同機構による「小児固形腫瘍観察研究実施計画書」および「小児固形腫瘍共通検体取扱い手順書」に従って、中央病理診断を受け、上衣腫と診断されている。
- 2) 腫瘍摘出手術もしくは生検から 6 週以内である。
- 3) 頭部・脊髄 MRI 上、原発巣以外の明らかな播種病変を認めない。
- 4) 登録日の年齢が 3 歳以上 20 歳未満。
- 5) 放射線治療・化学療法の既往がない。
- 6) ECOG Performance Status (PS) が 3 以下。
- 7) 試験参加について、以下の年齢に応じて、患者本人/代諾者から文書同意が得られている。
 - 16 歳以上：代諾者および本人から文書同意が得られている。
 - 15 歳以下：代諾者から文書同意が得られている。

4.2. 除外規準

以下のいずれかの条件に該当する対象は除外する。

- 1) 活動性の重複がん(同時重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん)がある。
- 2) 治療を有する心疾患を合併している。
- 3) 妊娠中もしくは授乳中の女性
- 4) 担当医が不適切であると判断した場合

5. 登録・割付



5.1. 登録の手順

本試験に症例登録を行うためには、あらかじめ「5.1.1. 参加施設登録」を行ったうえで、適格患者の診断時に「5.1.2. 一次登録」および「5.1.5. 臨床試験症例登録（二次登録）」の2段階の登録を行う。すなわち、症例登録には小児がん共同データベースのための一次登録と臨床試験参加のための症例登録の2段階がある（登録書類の送付先が異なるので注意すること）。

5.1.1. 参加施設登録

- 1) 施設責任医師は、本計画書に基づいた臨床試験を実施することについて施設倫理審査委員会あるいは機関審査委員会（IRB）による承認を得る。承認が得られた後、施設責任医師は、承認文書をデータセンターにFAXで送付する（原本は施設で管理）。
- 2) データセンターは、研究参加施設に「施設登録確認書」をFAX送信する。参加施設は「施設登録確認書」の受領をもって症例登録が可能となる。

5.1.2. 一次登録（小児がん共同データベース共通）

小児がん共同データベース共通一次登録票（以下、一次登録票）は「中央診断依頼票」を、また「小児固形腫瘍共同データベース一次登録コード通知票（以下登録コード通知票）」は「中央診断用検体送付票」を兼ねているが、一次登録コードは中央診断を行わない場合でも、同一の用紙（登録コード通知票）を用いて通知される。

(一次登録および次項の病理中央診断の過程は、現在オンライン化を進めている。)

- 1) 担当医師は、受診した患者が上衣腫と診断あるいは疑われた場合、患者あるいは代諾者に説明文書を用いて説明を行い、一次登録の同意を得たうえで「付表1 一次登録票」を記入し、下記の送付先に FAX 送信する。なお一次登録票は、上衣腫に特有でなく、全ての小児固形腫瘍に共通の用紙（日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会の書式）を用いる。登録用紙は <https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/pathology/about.html> の医療従事者のページからダウンロードも可能である。

一次登録票 FAX 送付先（臨床試験登録と宛先が異なるのでご注意ください）
 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センターデータ管理部 小児がん登録室
 FAX: 03-5494-7490 TEL: 03-5494-7120（内線：4281, 4283）
 Email : nch-cca@ncchd.go.jp

一次登録時に、中央診断およびフォローアップデータを含む臨床情報提供、余剰検体（放射線画像を含む）の保存と研究利用、③バイオバンクへの試料提供について同意を取得する。この3つの事項について同意を得ることを原則とするが、②および③については、不同意であっても以後の臨床試験参加の妨げにはならない。「一次登録票」に記載される情報は、以下のとおりである。この情報は中央診断のためにも利用される（すなわち、「一次登録票」は「中央診断依頼票」を兼ねている）。

①医療機関名、②記入医師名、③施設連絡先、④患者イニシャル（姓・名の順）および姓名の名のカナ文字、⑤初診時年齢・生年月日、⑥性別、⑦患者住所（市区郡まで）、⑧手術（生検）予定日、⑨手術（生検）実施（予定）施設、⑩施設診断、⑪中央診断のための情報（臨床経過、初発日、原発・病変部位、初発/再発、先行する一次がんの有無、送付予定検体について）、⑫本臨床試験の参加予定の有無（参加予定の場合には登録予定日、なお臨床試験不参加の場合には、不参加の理由についても記載する）、⑬中央診断および臨床情報提供、余剰検体の保存と研究利用、バイオバンクへの試料提供についての同意の有無

なお、一次登録・中央診断提出時には、診断も確定せず、臨床試験参加についての確実な意思の確認も現実には困難な場合がある。したがって、臨床試験参加予定については、あくまでもこの時点での方針でよい。

- 2) データセンターは、提出された一次登録票の記載内容をチェックし、必要があれば問い合わせを行った後、一次登録コードを発行し、「登録コード通知票」に記載して担当医師に FAX で通知する。なお「登録コード通知票」は、「中央診断用検体送付票」を兼ねているため、中央診断用検体提出の際に用いる（「5.1.3. 中央病理診断」参照）。
- 3) 施設は、「登録コード通知票」をカルテと共に保管する。
一次登録は、プロトコール症例登録ではないので、一次登録のみでプロトコール治療を開始することはできない。

5.1.3. 中央病理診断

- 1) 中央病理診断を受けるために、5.1.2. で施設に返送された「登録コード通知票（＝中央診断用検体送付票）」の下部に必要事項を記入（一次登録票の記載内容がデータセンターで入力されているので検体送付に関連する追加項目のみを記入）して、中央病理診断事務局（国立成育医療研究センター）に FAX 送信する。
- 2) 担当医師は、中央診断用検体（病理および遺伝子解析）に1)で記入した中央診断用検体送付票（あるいはそのコピー）を同封して、小児固形腫瘍検体提出の手引き（以下、検体提出の手引き）」にしたがって、下記の中央病理診断事務局（国立成育医療研究センター）に送付する。中央診断用検体は、中央病理診断施設に送付され、病理診断を受ける。

分子解析に用いるための凍結検体およびホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）した未染色切片の両方を送付すること。凍結検体が得られない場合は、FFPE 未染色切片のみ送付することも可とするが、FFPE 未染色標本なしで凍結検体のみを送付された場合には受領されな

い。また凍結検体がある場合には送付物に「本人手渡し」と朱記すること。

「中央診断用検体送付票」が提出され、検体を受領した時点で、「一次登録票（兼：中央診断依頼票）」を中央病理診断事務局がデータセンターから入手する（中央診断施設への検体送付の予告となる。中央診断施設への一次登録票の重複 FAX は不要）。

なお「一次登録票」で余剰検体保存と二次利用や BBJ への試料提供の同意が「あり」であった場合のみ、それぞれ余剰検体の保存、BBJ への試料送付が行われる。

中央診断用検体送付票および中央診断用検体郵送先

中央病理診断事務局

国立成育医療研究センター病院 3階 病理診断部

住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-5494-7120 (内線 7499) FAX: 03-5727-2879

Email: office_path@ncchd.go.jp

5.1.4. 摘出度中央判定

- 1) 摘出術後の画像を撮影した時点で、「付表 2. 摘出度中央判定依頼票」を記入し、MRI 画像データ CD-R に同封して画像診断事務局（下記）に郵送する。「摘出度中央判定依頼票」は国立成育医療研究センターのホームページ

<http://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/pathology/about.html>

で「病理診断部 → 病理診断部について → ”医療従事者の方へ”」でダウンロード可能。

- 2) 摘出度中央判定依頼票には、臨床情報のほか、術者による摘出度診断として、「術中に手術用顕微鏡下で残存腫瘍を認める」または「術中に手術用顕微鏡下で残存腫瘍は認めない」のどちらかを必ず記載する。また、「術中に手術用顕微鏡下で残存腫瘍を認める」場合には、残存部位を図示する。
- 3) MRI 画像データが画像診断事務局で適切に処理された後、直ちに摘出度中央判定委員会が開かれ、原則として 1 週間で結果（GTR1, GTR2, NTR, STR）が施設に通知される。
- 4) 摘出度中央判定の結果と中央病理診断 (5.1.3.) が揃った後、二次登録 (5.1.5. 臨床試験症例登録) を行い、プロトコール治療を開始する。
- 5) 術前・術後頭部造影 MRI

① 術前、術後とも MRI 画像は必ず DICOM データで送付すること。JPEG 画像は受け付けない（DICOM 画像のみが中央画像診断システムにアップロード可能）。この際、中央画像診断と腫瘍摘出度中央判定に必要な情報を専用の CRF 「摘出度中央判定依頼票」に記入し提出すること。

② 患者の個人情報（氏名、貴院 ID）を匿名化すること。生年月日と検査日付は消さずに残すこと。また送付 CD-R、上記用紙には一次登録（小児がん共同データベース共通）番号を記載すること。

③ 術前、術後 MRI 撮像プロトコールの推奨

造影前 T1 強調軸位断像

T2 強調像 3 方向

拡散強調軸位断像および ADC map

造影後 T1 強調像 3 方向

各スライス厚は 5mm 以下とする。

※造影後 T1 強調像のうち 1 方向は、原則として VIBE, LAVA, THRIVE 等による 1 mm 前後の薄い連続スライス、等方 voxel (3D volume scan) で全脳の撮像を行う。また可能であれば T2 強調像のうち少なくとも 1 方向は、病変部を含む SPACE, CUBE, VISTA などの 1 mm 前後の薄い連続スライス、等方 voxel での撮像が望ましい。

その他のシーケンス、撮像断面については各施設で適宜追加されたい。

※術後の MRI は残存腫瘍の評価のため、術後変化の修復を受けにくい術後 72 時間以内に原則として MRI を行う。その期間に行えない場合は、術後 21 日以内を許容するが、術後 10 日以降に行うことが望ましい。

※術後変化の評価：術後の MRI で線状の造影効果を持つ病変もしくは信号強度の変化を示す病変は残存腫瘍とは判定しない。

抽出度中央判定登録票および画像データ郵送先
 画像診断事務局：国立成育医療研究センター 放射線診療部 宮崎 治
 住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
 TEL: 03-3416-0181（内線 2730 または 2700）
 FAX: 03-5494-8269
 E-mail：miyazaki-o@ncchd.go.jp

5.1.5 臨床試験症例登録（二次登録）

- 1) 担当医師は、候補となる被験者からインフォームド・コンセントを取得し、適格性を判断するために必要な検査を実施する（4. 患者選択規準参照）
- 2) 「付表 3 臨床試験症例登録票」に必要な事項を書き込み、下記の JCCG データセンターに FAX する。電話での登録は受け付けられない。FAX した時点で登録となる（登録日は登録センターが「臨床試験症例登録票」を受信した日）のため、必ず FAX 送信後にプロトコール治療を開始すること。

※自施設の病理診断結果の最終報告書を、名前など個人が特定できる箇所を消去したうえで、「臨床試験症例登録票」と一緒に下記データセンターに FAX 送信する（後日でもかまいません）。

臨床試験症例登録票 FAX 送信先（一次登録票と宛先が異なるのでご注意ください）
 JCCG データセンター国立成育医療研究センター研究所
 小児がん疫学臨床研究センター登録データ管理室
 住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
 FAX: 03-5727-1267 TEL: 03-5494-7120（内線：4310）
 Email：nchdc@ncchd.go.jp

- 3) データセンターは、症例適格性の確認を行い、「プロトコール登録コード」を発行し、担当医師に「臨床試験症例登録確認書」を FAX にて送付する。
- 4) 担当医師は、臨床試験症例登録確認書をカルテと共に保管する。
- 5) データセンターは、GRF 一式を担当医師に送付する。

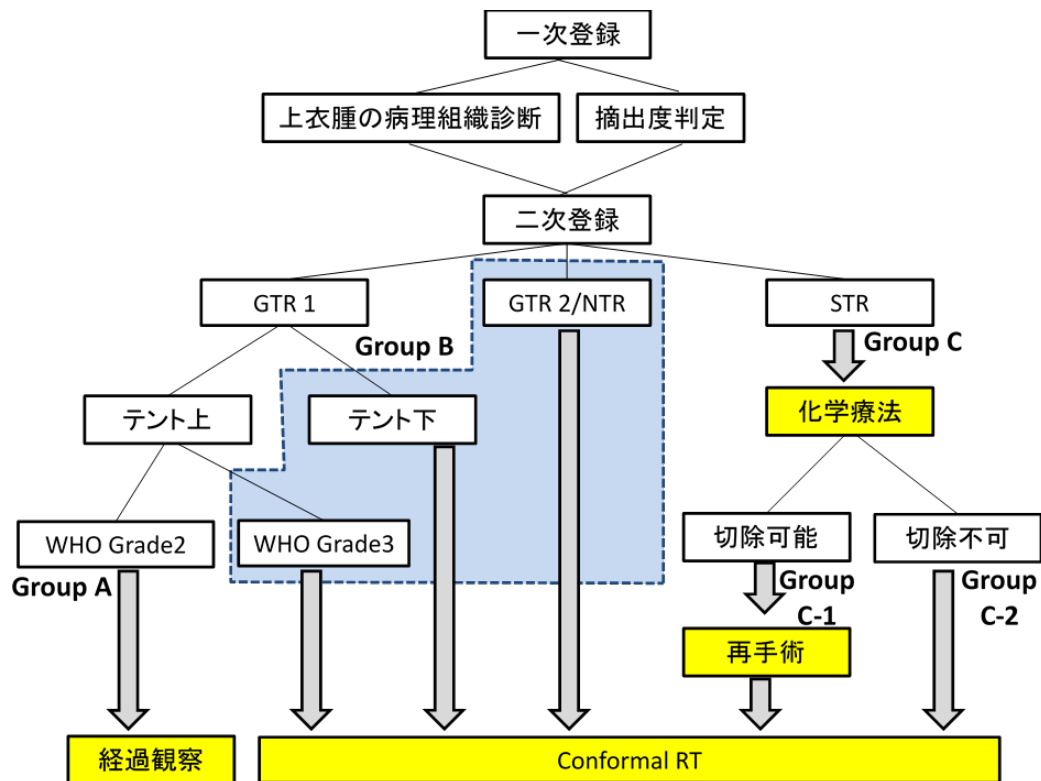
5.2. 登録に際しての注意事項

- 1) 適格性が確認されたのちに、データセンターから FAX 送付される「臨床試験症例登録確認書」の発行をもって症例登録完了とする。症例登録日は、データセンターが「臨床試験症例登録票」を FAX 受信した日とする。
- 2) データセンターに「臨床試験症例登録票」を FAX 送信しただけでは症例登録とはならない。登録票の記載内容が不十分な場合は、すべて満たされるまで登録は受付できない。ただし、個人情報に関する項目に関しては各施設の規定に従って対処してよい。
- 3) 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。
- 4) 登録後不適格と判断された場合は、「プロトコール登録コード」は発行されず、本試験の症例として扱わない（プロトコール治療も中止すること）。この場合には、固形腫瘍観察研究の二次登録を行うこと。
- 5) 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（プロトコール登録コード）を採用する。
- 6) 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。
- 7) 一次登録、臨床試験登録ともに登録の受付時間は平日の 9 時から 17 時とし、「臨床試験症例登録票」をデータセンターに FAX 送付して登録手続きを行う。17 時以降に受信された「臨床試験症例登録票」は原則として翌日以降の処理となる。

8) 一次登録と臨床試験登録では、FAX 番号、電話番号、E-mail アドレスが異なるので注意すること。

6. 治療計画と治療変更規準

6.1. プロトコール治療



1) Group A GTR1 かつ原発巣がテント上かつ組織が WHO grade2
治療内容：経過観察

2) Group B 下記のいずれか

- GTR1 かつ原発巣がテント上かつ組織が WHO grade3
- GTR1 かつ原発巣がテント下（原発巣の局在、組織型は問わない）
- GTR2 または NTR（原発巣の局在、組織型は問わない）

治療内容：登録後 3 週以内（術後 6 週以内に開始することが望ましい）に放射線治療を開始する。以降は経過観察。

3) Group C STR（原発巣の局在、組織型は問わない）

治療内容：登録後 3 週以内に化学療法（計 2 コース）を開始する。化学療法終了後の残存病変の切除可能性により、Group C-1 と Group C-2 に分かれる。

Group C-1 化学療法 2 コース終了後、残存病変の切除が可能と判断された場合

治療内容：2 コース目の化学療法開始 6 週以内に再手術を行い、術後 4 週以内に放射線治療を開始する。以降は経過観察。

Group C-2 化学療法 2 コース終了後、残存病変の切除が不可能と判断された場合

治療内容：2 コース目の化学療法開始 6 週以内（できれば 5 週目）に放射線治療を開始する。以降は経過観察。

6.2. Group 分類

Group 分類のため、腫瘍の摘出程度の判定を腫瘍摘出程度判定委員会において、中央で行う。登録時に送付された術前・術後の画像で判定を行う。なお、術後の撮像は術後 72 時間以内のものが望ましい。

6.3. 放射線治療

今回の臨床研究は、欧米のプロトコールの本邦での実施可能性と問題点を明らかにするのが目的の一つであるため、全身状態、放射線治療開始時の年齢、腫瘍のサイズ/進展範囲などで、各施設の放射線腫瘍医がプロトコール通りの放射線治療ではリスクが高く難しい、などと判断した場合には、放射線治療研究事務局と相談し、本邦の実地診療に則して対応する。ただし、本邦での真の放射線治療の現状を把握するため、プロトコール治療と異なる判断をした部分に関しては、CRF に詳細に記載し、次の第Ⅲ相試験に向けて日本の community standard を決める最も重要な資料とする。

Group B、Group C（Group C-1、Group C-2 とともに）に対して、放射線治療を行う。

6.3.1. 開始時期と休止期間など

放射線治療は、Group B に対しては登録後 3 週以内に（ただし、初回術後 6 週以内に開始するのが望ましい）、Group C-1 に対しては再手術後 4 週以内に、Group C-2 に対しては 2 コース目の化学療法開始 6 週以内（できれば 5 週目）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し、線量は変更しない。

6.3.2. 線量と分割法

1 回 1.8 Gy、1 日 1 回、週 5 日（平日毎日施行）、計 33 回、総線量 59.4 Gy とする。総治療期間は 42 日間を目標とし、許容総治療期間 64 日間とする。

6.3.3. 放射線治療装置

直線加速器を用いる場合は、4 MV 以上の X 線での治療が可能で、かつ Source Surface Distance (SSD) または Source Axis Distance (SAD) 100 cm 以上のものを用いる。特殊な X 線放射線治療装置としての Tomotherapy・Vero-4DRT、特殊放射線治療装置としての陽子線治療の使用を許容する。

6.3.4. 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。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 を撮像する。また、照射野の設定には、手術記録をよく参照し、術者等とカンファレンスで腫瘍の存在した部位ならびに残存部位を確認し、慎重に標的を決定する。

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、放射線治療計画の基準とする画像を選択する。

Gross total resection (術後 MRI にて残存腫瘍なし) の場合 :

GTV primary = GTV は規定できない

Partial resection および生検のみ (術後 MRI にて残存腫瘍あり) の場合 :

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

通常は腫瘍は 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。

臨床標的体積 (Clinical target volume : CTV)

手術による構造上の変化や残存腫瘍の状態を考慮し、術前・術後の MRI および必要に応じて CT 等の最も適切な画像を基準として決定する。大脳鎌やテントなど解剖学的なバリアと考えられている構造を越えないが、症例により浸潤範囲に十分注意を払って設定する必要がある。

CTV1 = (GTV primary + 摘出腔) + マージン 1.0 cm*1 の範囲内の脳組織

*1 : 「6.1.3.7」 リスク臓器」と接する場合、GTV primary より外側までならマージンを 1.0 cm より縮小しても良い。

計画標的体積 (Planning target volume : PTV)

上記 CTV に患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージンを加えたものとし、照射体積 (照射野) はこの PTV を含むものとする。

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

なお、1 回の治療においては各門全てを照射する。2 門以上の照射において 1 回 1 門のみの照射は許容されない。

6.3.5. 線量分布計算

原則として標的基準点を用いて線量分布計算を行うこととする。volume 処方を用いて線量計算を行うことは許容するが、投与線量が標的基準点で処方した場合と同等となるような線量評価法を用いる。volume 処方を用いて照射を行う場合には、事前に放射線治療事務局と相談し、標的基準点を用いた照射と同等の処方線量となる線量評価法について相談しておくこと。

1) 標的基準点

標的基準点は、アイソセンターまたは PTV 中心付近とするが、治療計算に不均一補正を用いる場合には空気や骨のないところに設定するように注意する。

2) 標的内の線量均一性

放射線治療計画 CT を用いた 3 次元治療計画装置による線量計算で治療する。局所照射時の推奨される線量均一性として、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行うこととし、PTV への線量が処方線量の 90%以上 110%以下を目指すように設定する。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。

3) 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の有無は問わない。

6.3.6. 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。

放射線治療研究事務局による品質管理・品質保証の実施のため、照射野照準画像や放射線治療照射録などの必要な資料を放射線治療終了後 4 週以内に、下記 (6.3.10.) の品質管理・品質保証の資料送付先に郵送する。

6.3.7. 送付するデータ :

- ① 照射野確認フィルム (CD-ROM で提出することを推奨)
- ② 治療前造影 MRI 画像 (DICOM 画像を CD-ROM で提出することを推奨)
- ③ GTV+摘出腔 (あるいは GTV、摘出腔)、CTV、PTV を表示した画像で、アイソセンター一面を含めて横断像で 9 slice 程度 (JPEG 画像を CD-ROM で提出することを推奨)
- ④ 標的を示した画像 (③で準備した横断像に近い slice) の線量分布を 9slice 程度 (JPEG 画像を CD-ROM で提出することを推奨)
- ⑤ 基準点の線量、毎日の処方線量、累積線量を含む患者の放射線治療記録 (各施設で使用している照射録用紙) のコピー。処方線量として、基準点の線量以外を用いた場合は、その名称 (D95

など)を付記する。

- ⑥ 放射線治療チェックリスト(別紙)
- ⑦ DICOM-RT 様式による治療計画情報の提出が可能場合、JCCG 放射線療法委員会品質管理受付にご連絡ください(6.3.10.)。

上記の情報をパワーポイントのテンプレートを作成していますので、可能な限りテンプレートを使用してください。

6.3.8. リスク臓器—最大線量(処方線量でなく DVH 評価による)

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: 40 Gy

脳幹(3-7歳):

52 Gy 以上照射される範囲が脳幹体積の 1/3 以下になること

46 Gy 以上照射される範囲が脳幹体積の 2/3 以下になること

40 Gy 以上照射される範囲が脳幹全体にならないこと

脳幹(8-12歳)

56 Gy 以上照射される範囲が脳幹体積の 1/3 以下になること

52 Gy 以上照射される範囲が脳幹体積の 2/3 以下になること

46 Gy 以上照射される範囲が脳幹全体にならないこと

脳幹(13歳-):

59 Gy 以上照射される範囲が脳幹体積の 1/3 以下になること

54 Gy 以上照射される範囲が脳幹体積の 2/3 以下になること

50 Gy 以上照射される範囲が脳幹全体にならないこと

頸髄(3-7歳): 40 Gy

頸髄(8-12歳): 43 Gy

頸髄(13歳-): 45 Gy

大脳(小脳・脳幹を含まない、3-7歳):

46 Gy 以上照射される範囲が大脳体積の 1/3 以下になること

38 Gy 以上照射される範囲が大脳体積の 2/3 以下になること

30 Gy 以上照射される範囲が大脳全体にならないこと

大脳(小脳・脳幹を含まない、8-12歳):

50 Gy 以上照射される範囲が大脳体積の 1/3 以下になること

40 Gy 以上照射される範囲が大脳体積の 2/3 以下になること

33 Gy 以上照射される範囲が大脳全体にならないこと

大脳(小脳・脳幹を含まない、13歳-):

53 Gy 以上照射される範囲が大脳体積の 1/3 以下になること

44 Gy 以上照射される範囲が大脳体積の 2/3 以下になること

36 Gy 以上照射される範囲が大脳全体にならないこと

視神経・視交叉: 48 Gy を超えないことが推奨され、やむを得ない場合でも 50 Gy を越えないようにすること。

水晶体: 遮蔽することが推奨されるが、やむを得ない場合、視力障害のリスクを説明し、同意を得ての照射は許容する。

蝸牛: 最大線量 40 Gy、平均線量 30Gy を越えないように努力する。

これらを考慮した照射野及び照射法の変更はいずれの時点で行ってもよい。

リスク臓器のクリアが難しいと各施設の放射線腫瘍医が判断した場合には、プロトコール通りの放射線治療の照射野を変更することを許容する。処方線量の低減が必要と判断した場合には、放射線治療研究事務局と相談し、本邦の実地診療に則して対応する。

6.3.9. プロトコル逸脱の定義

1) 処方線量

小さな逸脱：処方線量がプロトコルで規定された線量から 6～10 %の違いがある場合

大きな逸脱：処方線量がプロトコルで規定された線量から 10 %超の違いがある場合

2) 線量の均一性

小さな逸脱※：全 PTV が処方線量の 95%線量であらわされる同一線量内に包括されていない場合
PTV の 10%以上が処方線量の 110%以上照射される場合

※ただし、投与線量がリスク臓器（重要臓器）の耐容線量を越えるのを抑えるために、意図的に線量分布を工夫した場合には逸脱とはしない。

3) 体積

小さな逸脱※：臨床試験で想定された場合よりもマージンが少ない、または、照射野が大きい場合

大きな逸脱※：GTV または GTV が治療体積内に含まれていない場合

※ただし、投与線量がリスク臓器（重要臓器）の耐容線量を越えるのを抑えるために、意図的に線量分布を工夫した場合には逸脱とはしない。

4) 重要臓器

投与線量がリスク臓器（重要臓器）の耐容線量を越えてしまう場合には、逸脱の有無とその程度について、個々の症例ごとに検討する。

種々の事情により、プロトコル治療通りの放射線治療が難しいと判断し、放射線治療研究事務局と事前に相談し、処方線量、照射体積、重要臓器への線量投与を行った場合には、症例ごとに逸脱の有無・程度を検討する。

6.3.10. 送付先と送付手続きに関する問い合わせ先

品質管理・品質保証の資料送付先

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療研究センター 放射線診療部 JCCG 放射線療法委員会 品質管理受付

藤 浩

電話：03-3416-0181

FAX：03-3416-2222

E-Mail：fuji-h@ncchd.go.jp

6.3.11. 放射線線治療に関する問い合わせ先

放射線治療研究事務局

前林 勝也

日本医科大学付属病院 放射線治療科

TEL：03-5814-6240

FAX：03-5685-1795

E-Mail：k-maebayashi@nms.ac.jp

6.4. 化学療法

Group C に対して、化学療法を行う。

6.4.1. 化学療法レジメン

レジメン E-A とレジメン E-B を 1 コースずつ行う。1 コースは 28 日間隔である。

<レジメン E-A>

コース開始日から 3 日前の間に化学療法開始規準（6.4.3. 1））を全て満たすことを確認の上、登録から 3 週以内にレジメン E-A を開始する。なお、登録後 3 週以内に開始できなかった場合は、登録後 5 週まで延期できるが、その旨を症例登録書に記載すること。登録後 5 週を過ぎても開始規準をみたさない場合は、プロトコル治療中止とする。

<レジメン E-B>

コース開始日から 3 日前の間に化学療法開始規準（6.4.3. 2））を全て満たすことを確認の上、レジメン E-A 開始日を第 1 日として day 29 にレジメン E-B を開始することを原則とする。開始規準を満た

し、曜日等の関係でスケジュール調整が必要な場合は、3日を限度に早く開始することは可能とする。開始規準を満たさなければ、day50まで最大3週延期し、day29-50の間に開始する。day51を過ぎても開始規準を満たさない場合は、プロトコール治療中止とする。

1) 化学療法レジメン
<レジメンE-A>

薬剤名	投与量 (1日量)		投与法	投与日
	10kg 以上	10kg 未満		
5-HT3 受容体拮抗薬	※1			Day 1, 2
ビンクリスチン (VCR)	1.5 mg/m ² (最大 2mg)	0.05 mg/kg	静脈内注射	Day 1, 8
シクロホスファミド (CPM)	1 g/m ²	33.3 mg/kg	30分 点滴静注	Day 1, 2
カルボプラチン (CBDCA)	375mg/m ²	12.5 mg/kg	1時間 点滴静注	Day 1
メスナ	200-400 mg/m ²	6.7-13.3 mg/kg	30分 点滴静注 ※2	Day 1, 2
G-CSF	保険適応量		点滴静注または皮下注射	Day 3 以降

<レジメンE-B>

薬剤名	投与量 (1日量)		投与法	投与日
	10kg 以上	10kg 未満		
5-HT3 受容体拮抗薬	※1			Day 1, 2, 3
ビンクリスチン (VCR)	1.5 mg/m ² (最大 2mg)	0.05 mg/kg	静脈内注射	Day 1, 8
エトポシド (ETP)	150 mg/m ²	3.3 mg/kg	2時間 点滴静注	Day 1, 2, 3
カルボプラチン (CBDCA)	375 mg/m ²	12.5 mg/kg	1時間 点滴静注	Day 1
G-CSF	保険適応量		点滴静注または皮下注射	Day 4 以降

※1 グラニセトロン (40 µg/kg) など小児適応のある5-HT3 受容体拮抗薬を抗がん剤投与前に予防的に投与する。抗がん剤投与後に嘔気・嘔吐が生じる前に、追加投与を行うことが望ましい。

※2 CPM 投与量の20-40%のMESNAを、CPM投与直前、投与4時間後、投与8時間後に点滴静注する。

2) 各薬剤の投与法

① ビンクリスチン (VCR)

蒸留水または生理食塩水に溶解し静注。最大投与量は2mgとする。

② シクロホスファミド (CPM)

生理食塩水またはソリタ T1 号等に溶解して30分で点滴静注。CPM投与量の20%のMESNAをCPM投与直前、投与4時間後、投与8時間後に点滴静注する。投与日早朝より投与後翌朝まで3000ml/m²の輸液を行う。

③ カルボプラチン (CBDCA)

生理食塩水に混和して、1時間で点滴静注。

④ エトポシド (ETP)

0.4 mg/ml以下となるように、生理食塩水またはソリタ T1 号等に希釈して2時間で点滴静注。高濃度では析出する。

6.4.2 体表面積および薬剤投与量の算出方法

① 体表面積は以下の数式を用いて算出する。ただし、それに用いる身長と体重の数値はそれぞれ小数点以下1桁目と2桁目を四捨五入して求める。算出された体表面積は小数点以下3桁目を四捨五入して用いる。

$$\text{体表面積} = (\text{身長 cm} \times \text{体重 kg} \div 3600) \text{の平方根}$$

- ② 使用する体重の値は各コース開始直前の測定値を用いる。
体表面積から計算された各薬剤の投与量は有効数字を 2 桁とし、次桁を四捨五入する。
- ③ 体重が 10kg 未満の患者では、 $1 \text{ m}^2=30 \text{ kg}$ として体重換算を行い、投与量を決定する。たとえば CPM 1000 mg/m² を体表面積 0.5 m²、体重 9 kg の小児に投与する場合、投与量は以下のようになる。

$$\text{投与量 (mg)} = 1000 \div 30 \times 9$$

6.4.3. 化学療法開始規準

1) 初回コース(レジメン E-A)

- ① 好中球 $\geq 1000 /\mu\text{l}$
- ② 血小板 $\geq 10 \text{ 万 } /\mu\text{l}$
- ③ ALT $\leq 100 \text{ IU/l}$
- ④ T-bil $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
- ⑤ クレアチニン

1 歳以上 5 歳未満	$\leq 0.8 \text{ mg/dl}$
5 歳以上 10 歳未満	$\leq 1.2 \text{ mg/dl}$
10 歳以上 20 歳未満	$\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
- ⑥ 血清電解質 (Na、K、Ca、Mg) が施設基準正常範囲内に補正されている。
- ⑦ 活動性を示す感染症がない

2) 2 コース目(レジメン E-B)

- ① G-CSF の最終投与日から 48 時間以上経過していること
- ② 好中球数が 750 / μl 以上
- ③ 血小板数が 7.5 万/ μl 以上
- ④ 非血液学的毒性が Grade1 以下に回復(但し、脱毛、悪心・嘔吐、食欲不振、疲労は除く)
- ⑤ 血清クレアチニンが症例登録時の値の 1.5 倍以下
- ⑥ 活動性を示す感染症がない

6.4.4. 化学療法変更規準

以下の毒性が見られた場合、投与量の減量または中止、支持療法の強化を行う。

1) 肝毒性

- ① ビンクリスチン投与予定直前の血液検査にて、1.5 mg/dl 以上 1.9 mg/dl 以下の高ビリルビン血症を認めた際は、ビンクリスチン投与量を 33%量に減量する。
- ② ビンクリスチン投与予定直前の血液検査にて、2.0 mg/dl 以上の高ビリルビン血症を認めた際は、ビンクリスチン投与をスキップする。
- ③ 腎毒性

カルボプラチン投与前の CCR が 70 ml/min/1.73m² 未満のときは 70%に減量、50 ml/min/1.73m² 未満の時は、中止する。

肉眼的血尿が出現した際は、その後のシクロホスファミド投与を中止する。

2) 神経毒性

Grade3 以上の麻痺性イレウス*1 または神経毒性*2 を認めた際は、その後の VCR 投与は中止する。

*1 「イレウス」で評価

*2 「末梢性運動ニューロパチー」、「末梢性感覚ニューロパチー」で評価

6.4.5. 化学療法中止規準

- 1) 1 コースの開始日を day1 としたときに、day50 になっても化学療法開始規準を満たさない場合、次の化学療法はスキップとする。
- 2) 1 コース後の画像評価において、PD (12.1.3. 腫瘍縮小効果の判定参照) が認められた場合は、2 コース目の化学療法を行わず、再手術の可否を判定し、再手術 (Group C-1) または放射線治療 (Group C-2) を行う。

6.5. 再手術

再手術を行う場合は、最終化学療法の開始から 7 週以内に実施する。初回手術後の画像検査で明らかな残存腫瘍を認めるため初回手術後に期間をあけずに再手術を行う場合は、同一施設または異なる施設であっても一連の手術とみなす。ここでいう再手術は、初回手術後に化学療法や放射線治療を行った後に摘出可能な残存腫瘍を画像所見で認めた場合の再手術を指す。しかし、脳幹部に浸潤した腫瘍が再発したり、腫瘍が下位脳神経、主要血管を巻き込んで再発した場合、再発腫瘍の摘出によって大きく QOL が低下する可能性が高いと判断されれば積極的な摘出は行えない。また、脳や脊髄に多発性に播種性病変として再発した場合には、再手術の適応は治療効果と合併症を考慮して慎重に行う必要がある。

再手術の可否の判断は各施設で行うが、判断に迷う場合は、外科手術研究事務局に相談すること。

6.6. プロトコール治療完了・中止規準

6.6.1 プロトコール治療完了の定義

本研究の治療プロトコールに基づき、選択された治療（放射線療法±化学療法±再手術）が行われ、放射線治療終了 30 日の時点をもってプロトコール治療完了とする。なお、経過観察のみの群においては、登録から 30 日の時点をもってプロトコール治療完了とする。

6.6.2 プロトコール治療中止規準

以下のいずれかに該当する場合は、プロトコール治療を中止する。

- 1) 化学療法中または終了後の播種（転移性病変の出現）
- 2) 放射線治療中の播種（転移性病変の出現）
- 3) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
- 4) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者または家族がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- 5) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者または家族がプロトコール治療の中止を申し出た場合（例：転院、引越しなどによる試験治療中止など）
- 6) プロトコール治療中の死亡
- 7) そのほか、試験責任／担当医師が試験中止が必要と判断した場合

6.7. 併用療法・支持療法

6.7.1. 推奨される支持療法

1) 制吐剤

シクロホスファミド、カルボプラチン投与、放射線治療においては、中等度から高度の吐き気や嘔吐が出現することが予想されるため、適切な制吐剤投与を推奨する。制吐剤としてできる限りステロイド剤の投与は避ける。

2) G-CSF

抗がん剤投与終了翌日から、好中球が 1500 を超えるまで、G-CSF 投与を行う。

3) 発熱性好中球減少症

38.5 度以上の発熱を認めた場合は、好中球減少や感染症の評価が必要である。中心静脈カテーテル挿入中、または/かつ、好中球が 500 未満の患者においては、血液培養を採取し、抗生剤投与を考慮すべきである。アミノグリコシド系の抗生剤は聴力毒性をきたす危険性があるため、避けるべきである。

4) 予防的抗生剤投与

化学療法を行う患者においては、ニューモシスチス肺炎を予防するために、TMP/SMX（バクタ®）の継続内服（TMP 5mg/kg/day もしくは 150mg/m²/day、SMX25mg/kg/day もしくは 750mg/m²/day、1-2 日/週）が推奨される。バクタ内服が難しい場合、ペンタミジンの吸入（8mg/kg（5 才未満）、300mg（5 歳以上）、1 回/月）としても良い。化学療法終了 1 か月程度までの継続が推奨される

5) 輸血

貧血症状を有する、または/かつ、Hb 6-7 g/dl 以下のときは、赤血球輸血を行う。また、血小板数が 10000/ μ l 以下となる場合は、血小板輸血を行う。

6) 出血性膀胱炎

シクロホスファミドによる出血性膀胱炎予防のために、シクロホスファミド投与開始から投与後 8-10 時間までは、3ml/kg/h の尿量が保たれるように輸液を行う。

7) 栄養

10%以上の体重減少をきたした患者においては、経管栄養や高カロリー輸液の静脈内投与などによる栄養支援を考慮する。

6.7.2. 許容される併用療法・支持療法

以下の薬剤は、プロトコール治療期間中も継続することは許容される。

抗けいれん薬、脳浮腫治療薬（ステロイドを含む）

但し、抗けいれん薬はバルプロ酸など抗がん剤との薬物相互の少ないものを使用することが望ましい。また、ステロイドは血液脳関門を安定化させるので、漫然とした投与は避けること。

6.7.3. 許容されない併用療法・支持療法

以下の治療法および薬剤は、本試験の有効性/安全性評価に影響を与えると考えられるため、または被験者の安全確保のため、併用を禁止する。

併用禁止療法：活性化リンパ球療法および全ての民間療法

併用禁止薬：プロトコールに規定されている以外の抗がん剤

アガリクスなど抗腫瘍効果をうたっている市販薬

6.8. 後治療

本試験終了後の後治療に関しては、プロトコールでの規定は行わないが、プロトコール治療終了した症例において、腫瘍の再発、増大、または転移が確認できるまでは追加治療を目的とした化学療法、手術療法、放射線治療は行わない。後治療を施行した際は、症例報告書に後治療に関して記載を行う。

7. 外科治療のガイドライン

7.1. 外科的摘出の目的

外科的摘出の目的は、1) 組織標本の採取（病理組織診断による確定診断、凍結標本からのゲノム解析による予後因子の検索）、2) 腫瘍細胞数の減量（肉眼的全摘出による生命予後の改善）、3) 腫瘍による神経組織への圧迫および合併する水頭症の改善（神経組織の減圧による機能予後の改善）である。

7.2. 外科治療の方法

7.2.1. 摘出時期と外科治療の種類

大きな腫瘍により頭蓋内圧亢進の程度が強い例では緊急の腫瘍摘出術が必要となる。このような緊急の処置が必要でないと判断できる場合でも、腫瘍が大きければ水頭症の合併などにより急速な頭蓋内圧亢進をきたすことがある。そのため、慎重に病状を観察しつつ、鑑別診断や安全に摘出ができるために必要な検査を速やかに施行し、摘出術を予定する。

生検もしくは部分摘出に留まる例もあるが、予後改善の面からはできるだけ肉眼的な全摘出を目指す。一回の摘出術で全摘出できなくても、手術所見から全摘出可能と判断できる例では期間をあげずに再手術を行って全摘出を目指す。腫瘍に合併する水頭症により意識障害など頭蓋内圧亢進の所見が強ければ、腫瘍摘出の前に緊急で水頭症に対する脳室ドレナージや脳室腹腔シャント（短絡術）、あるいは内視鏡を用いた新たな髄液経路の形成（第三脳室開窓など）を行うことがある。後頭蓋窩に発生した上衣腫に合併した水頭症に対し脳室ドレナージやシャントを腫瘍の摘出前に施行する場合、上行性テントヘルニアを誘発しないように側脳室からの髄液の流出圧を通常よりも高く設定する。また、内視鏡を用いた第三脳室開窓を行う場合でも同様に、開窓するまでに側脳室からの髄液が過剰に流出しないように慎重に行う。

7.2.2. 術前の薬物治療

術前に頭蓋内圧亢進症状や進行性の神経症状を呈すれば、ステロイドや浸透圧利尿剤などを投与し、頭蓋内圧を管理し神経症状の改善を図る。このような積極的な薬物治療を行っても意識障害などの重篤な神経症状が速やかに改善しない場合、緊急の脳室ドレナージや腫瘍摘出などの減圧処置が必要となるため、このような外科治療の準備をしておく。腫瘍の摘出後に頭蓋内圧亢進の症状や所見が消失すれば、このような薬剤は中止する。抗けいれん剤は予防的に投与してもよい。

7.2.3. 術中迅速病理による診断

後頭蓋窩に発生した上衣腫では髄芽腫、脈絡叢乳頭腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍 (AT/RT) などの鑑別が必要であり、テント上の大脳実質内に進展する腫瘍では他の神経膠腫との鑑別が必要となる。

画像診断などの補助検査法によっても術前に診断が確定しない例が多いため、術中の迅速病理診断を参考にすることができる。しかし、後頭蓋窩に発生する腫瘍では、術中の迅速病理診断でも鑑別が困難な場合がある。このような場合、上衣腫の後療法は有効性が低いことを十分に考慮して摘出を進める必要がある。

7.2.4. 手術法

1) 後頭蓋窩に発生した上衣腫

腫瘍が第四脳室付近から左右に大きく進展していなければ正中部を中心とした後頭下開頭を行い、左右どちらかの小脳橋角部まで腫瘍が大きく伸展している場合は正中からその進展した側に大きな範囲の後頭下開頭を行う。その際、腫瘍を摘出する前に腫瘍への栄養血管の処理ができるような進入経路を選択する。腫瘍の脊髓側への進展範囲に応じて第一頸椎椎弓切除を追加する。水頭症を伴う場合、開頭前に脳室ドレナージを設置して髄液の排除を行うことがある。この際、側脳室の髄液の過剰な排除による上行性のテントヘルニアを誘発しないように留意する。

第四脳室への進入法には従来の小脳虫部を正中切開して進入する方法がある。大きく小脳虫部を切開したり小脳や脳幹を強く牽引すれば、術後の小脳性無動症を発生しやすいとされる。小脳扁桃を脳幹から剥離する transcerebellomedullary fissure approach を用いれば、小脳や脳幹を強く牽引せずに第四脳室内およびルシュカ孔から小脳橋角部へ外側に進展した腫瘍も直視下に収めやすい¹⁹。肉眼的な腫瘍の全摘出を目指す。外側への大きな進展例では全摘出が難しく予後は悪い²⁰。術中では、術野でのオリエンテーションを確保し、脳組織や腫瘍塊の強い牽引を避けた直視下での摘出操作を心掛ける。脳幹部に浸潤した腫瘍をどの程度切除すれば重篤な神経症状が出るかは明確ではないが、髄芽腫と上衣腫とで方針の違いがある。両者ともに画像上でこの残存腫瘍を認めれば再発のリスクが高くなるが、髄芽腫では術後の化学療法や放射線治療がある程度有効であるため、脳幹・下位脳神経、主要血管に重大な損傷を加えてまで腫瘍の全摘出に固執すべきではない。一方、上衣腫に対する後療法は髄芽腫ほど有効ではないために全摘出への要求度が高い。術後の画像検査で明らかな残存腫瘍が認められた場合、残存腫瘍が全摘出可能と判断できれば再度摘出手術を行って全摘出を目指す。あるいはセカンドルック手術として後療法を行った後に残存腫瘍の摘出術を検討する。しかし、上衣腫でも予後改善のためとはいえ脳幹部に浸潤したり、下位脳神経や主要血管を巻き込んだ腫瘍をどこまで積極的に切除すれば生命予後が改善するかという明確な基準はない。摘出後は硬膜形成を行って髄液漏を防止するように、合併する水頭症に関しては、腫瘍の摘出によって髄液循環障害が解消できても短期間には水頭症の状態が改善しない場合があるので、術後の創部に髄液貯留が発生しにくいように硬膜は硬膜形成を行って慎重に閉鎖する。

2) テント上に発生した上衣腫

側脳室内に発生した場合は、腫瘍の摘出に必要な皮質切開は運動、言語、視覚など重要な機能を持つ皮質は避け、神経障害が発生しにくい領域を選択する。側脳室の前半部に発生すれば、大脳半球間裂から脳梁を一部切開して脳室内に達する経路も利用できる。腫瘍を摘出する前に腫瘍への栄養血管の処理ができるような進入経路を選択する。脳室内に達すると術野でのオリエンテーションを確保し、脳組織や腫瘍塊の強い牽引を避けた直視下での摘出操作を心掛ける。腫瘍細

胞を脳室内に播種させないように、また脳室深部に出血が流れ込まないように心がけながら、できるだけ周囲の脳組織から剥離し腫瘍の肉眼的な全摘出を目指す。脳弓や側脳室に近い内包部分を損傷しないようにする。他の神経膠腫のように広範囲に浸潤性に発育することは少ない。正常脳組織との境界の判定には術中病理組織診断が参考になることがある。摘出後、皮質切開した部分はゼラチン製のシートにフィブリン糊を塗布するなどして閉鎖し、この経路から脳室内の髄液が硬膜下腔に流出して発生する硬膜下水腫を防ぐ。

脳実質内に発生した腫瘍でも、脳室内に発生した場合と同様の原則による皮質切開で、腫瘍を摘出する前に腫瘍への栄養血管の処理ができるような進入経路を選択する。術中は、術野のオリエンテーションを確保し、脳組織や腫瘍塊の強い牽引を避けた直視下での摘出操作を心掛け、周囲の脳組織との境界面を確認しながら肉眼的な全摘出を目指す。術前診断では星細胞系腫瘍との鑑別が困難な場合が多い。全摘出ができたかどうかは周囲組織の迅速病理検査を行って確認することも考慮する。

7.2.5. 手術合併症の回避

手術合併症としては、①乳幼児では主要な血管損傷による大量出血、②脳・脳神経の損傷、③主要血管の損傷による脳梗塞や出血、④術後出血、⑤術後髄膜炎、⑥創部の治癒の問題、⑦術後の髄液漏、皮下髄液貯留、⑧ craniocerebral disproportion を呈する例での摘出後の難治性硬膜下水腫（水腫）、などがある。これらの合併症に対する治療を優先する必要がある場合は後療法の開始が遅れるため、できるだけこのような合併症が発生しないように慎重に対処するが、十分な予防策はない。

脳・神経損傷として後頭蓋窩では脳幹・下位脳神経障害、小脳障害であり、脳室内や大脳半球の腫瘍であれば高次脳機能に関連する皮質や白質の障害である。このような合併症を避けるために、術前には画像診断による腫瘍と脳組織や主要な血管構造物との解剖学的な関係を明らかにし、術中ではナビゲーションによりオリエンテーションをつけ、神経モニターを用いて神経機能を評価しながら摘出を行うのが望ましい。年少児で腫瘍の摘出により水頭症が改善しても、術後に脳室拡大が残存する例がある。シャントにより上衣腫の腹腔内播種の可能性も考慮すると、脳室が大きいのみではシャントは行わず、明らかな頭蓋内圧亢進症状や進行性の脳室拡大を認めればシャント手術を行う。

8. 薬剤情報と予期される有害反応

8.1. 薬剤情報

ここでは薬物情報の主なものを記述している。詳細は、最新版の薬剤添付文書を参照すること。なお、すべての薬剤に共通の禁忌事項である「本剤に対する過敏症を有する患者」は割愛してある。また、毒性については、「予測される有害事象」を参照すること。

8.1.1. ビンクリスチン

剤形・容量： 注 1 mg

●概要：本剤の作用機序の詳細はまだ明らかにされていないが、紡錘体を形成している微小管のチューブリンに結合することにより、細胞周期を分裂中期で停止させると考えられている。

●適応：白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化期を含む）、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）、小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）、以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法、多発性骨髄腫、悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫

●薬物動態

1. 体内動態

投与量	n	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	$T_{1/2\gamma}$ (hr)	消失速度定数 (hr^{-1})
2mg iv	4	0.077 ± 0.0034	2.27 ± 1.50	85.0 ± 68.9	0.085 ± 0.075

2. 代謝：代謝部位：肝臓 肝チトクローム P-450 3A

3. 排泄：2時間以内に糞中には投与量の約69%、尿中には約12%が排泄

●禁忌：脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病の患者

●併用禁忌・併用注意

併用禁忌：なし

併用注意：

アゾール系抗真菌剤

本剤の筋神経系の副作用が増強することがあるので、副作用が発現した場合には、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

フェニトイン

フェニトインと本剤を含む抗悪性腫瘍剤を同時に投与することで、フェニトインの血中濃度が低下し、痙攣が増悪することがあるとの報告があるので、フェニトインの投与量を調節することが望ましい。

神経毒性を有する薬剤（白金含有の抗悪性腫瘍剤等）

神経系副作用が増強することがある。白金含有の抗悪性腫瘍剤の場合、聴覚障害（難聴）が増強する可能性がある。

8.1.2. カルボプラチン

剤形・容量：注 50・150・450 mg/5・15・45 ml

●概要：DNA鎖内および鎖間架橋の形成によりDNA合成を阻害し、G2+M期における細胞周期回転を阻害し、これに続いてアポトーシスが引き起こされることにより抗腫瘍効果を示すと考えられている。

●適応：頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

●薬物動態：資料なし

●禁忌：重篤な骨髄抑制のある患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

●併用禁忌・併用注意

併用禁忌：なし

併用注意：

放射線照射

骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。胸部への放射線照射を併用した場合には、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと

腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤・アミノグリコシド系抗生物質等

腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。

8.1.3. シクロホスファミド

剤形・容量：注 100・500 mg

●概要：生体内で活性化された後、腫瘍細胞のDNA合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわす

●適応：多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫、乳癌、褐色細胞腫、造血幹細胞移植の前治療、全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、ChurgStrauss症候群、大動脈炎症候群等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

●薬物動態

1. 体内動態

投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (μg/ml)	AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/ml)
20	8	1.31±0.73	4.66±1.20

投与量 (mg/m ²)	n	AUC _{0-∞} (μg・hr/ml)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)
175	12	44.29±15.49	0.16±0.08	4.28±1.37

2. 代謝：主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝・活性化される。また、CYP2C8, 2C9, 3A4, 2A6 も本剤の代謝に関与している。

3. 排泄：主として腎から排泄

●禁忌

ペントスタチンを投与中の患者
重症感染症を合併している患者

●併用禁忌・併用注意

併用禁忌：ペントスタチン コホリン

併用注意：

他の抗悪性腫瘍剤・アロプリノール・放射線照射

骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量・休薬などの適切な処置を行うこと

フェノバルビタール

本剤の作用が増強することがある。

副腎皮質ホルモン・クロラムフェニコール

本剤の作用が減弱することがある。

インスリン

血糖降下作用が増強されることがある。

オキシトシン

オキシトシンの作用が増強されることがある。

バゾプレシン

バゾプレシンの作用が減弱されることがある。

脱分極性筋弛緩剤（スキサメトニウム等）

脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遅延性無呼吸を起こすおそれがある。

8.1.4. エトポシド

剤形・容量： 注 100 mg

●概要：癌細胞に取り込まれた後、DNA の複製に関する酵素の一つである Topo-II を阻害した結果、DNA 鎖切断を行う。

●適応：肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）

●薬物動態：

1. T_{1/2}：初回投与後の半減期 (t_{1/2}) は α 相で 0.13~0.39 時間（平均 0.28 時間、n=4、β 相で 3.33~4.85 時間（平均 4.06、n=4）
2. 代謝：P450CYP3A4 により代謝される。
3. 排泄：尿・胆汁・糞中排泄。5 日間連続点滴静注における尿中未変化体排泄率は 32~61%（平均 51%、n=3）

●禁忌：重篤な骨髄抑制のある患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

●併用禁忌・併用注意

併用禁忌：なし

併用注意：

抗悪性腫瘍剤・放射線照射

骨髄抑制等の副作用を増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を

観察しながら、減量するなど用量に注意すること。

8.2. 予測される有害事象

本試験において予測される有害事象については以下のとおりである。頻度の記載がないものは、頻度不明のものである。

① ビンクリスチン

1) 重大な有害事象

末梢神経障害（神経麻痺、筋麻痺、痙攣等）（25.5%）、汎血球減少（0.7%）、白血球減少（29.8%）、

血小板減少（19.8%）、貧血（5.7%）、錯乱、昏睡、イレウス、消化管出血、消化管穿孔、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、アナフィラキシー、心筋虚血、脳梗塞、難聴、呼吸困難及び気管支痙攣、間質性肺炎（0.5%）、肝機能障害、黄疸（0.5%）

2) その他の有害事象

●頻度 5%以上または頻度不明

垂足、背痛、複視、顆粒球減少、悪心・嘔吐、腹痛、肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇等）、脱毛、一過性皮質盲、低血圧、高血圧、多尿

●頻度 0.1～5%未満

排尿困難、出血傾向、食欲不振、便秘、口内炎、下痢発疹、発汗亢進、皮膚落屑、発熱、体重減少

② カルボプラチン

1) 重大な有害事象

汎血球減少等の骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、急性腎不全、ファンコニー症候群、肝不全、肝機能障害、黄疸、消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、出血性腸炎、偽膜性大腸炎、麻痺性イレウス、脳梗塞、肺梗塞、血栓・塞栓症、心筋梗塞、うっ血性心不全、溶血性尿毒症症候群、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群（DIC）、急性膵炎、難聴、白質脳症、腫瘍崩壊症候群、うっ血乳頭（類薬）、溶血性貧血（類薬）

2) その他の有害事象

悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、腹痛、便秘、口渇、血尿、蛋白尿、乏尿、蕁麻疹、発疹、そう痒感、末梢神経障害（しびれ等）、頭痛、耳鳴、聴力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感覚、味覚異常、神経過敏、不安、不眠、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇、心電図異常（期外収縮）、心悸亢進、血圧上昇、血圧低下、不整脈（頻脈、徐脈、心房細動、心房粗動、房室ブロック）、血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常、抗利尿ホルモン分泌異常症候群、脱毛、色素沈着、爪の変色、皮膚疾患、無力症、尿酸上昇、悪寒、脱水、体重減少、アルブミン低下、呼吸困難、全身倦怠感、発熱、浮腫、疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆、注射部位反応（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）、低蛋白血症

③ シクロホスファミド

1) 重大な有害事象

ショック、アナフィラキシー、骨髄抑制、出血性膀胱炎、排尿障害、イレウス（5%未満）、胃腸出血（5%未満）、間質性肺炎、心筋障害（5%未満）、心不全（5%未満）、心タンポナーデ、心膜炎、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症

2) その他の有害事象

●頻度 5%以上

悪心・嘔吐、脱毛

●頻度 5%未満

肝機能異常、黄疸、蛋白尿、浮腫、口渇、潰瘍性口内炎、腹痛、便秘、下痢、発疹、皮膚炎、色

素沈着、爪の変形・変色、頭痛、眩暈、不眠、運動失調、心電図異常、心悸亢進、低血圧、副腎皮質機能不全、無月経、発熱、注射時熱感、局所痛、CK 上昇

●頻度不明

コリンエステラーゼ低下、食欲不振、味覚異常、胸やけ、おくび、腹部膨満感、倦怠感、肺水腫、鼻道刺激感、血圧上昇、甲状腺機能亢進、無精子症、卵巣機能不全、創傷の治癒遅延、高血糖、低ナトリウム血症

④ エトポシド

1) 重大な有害事象

汎血球減少 (0.2%) 等の骨髄抑制、ショック (0.2%)、間質性肺炎 (0.1%未満)

2) その他の有害事象

●頻度 10%以上または頻度不明

AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛、倦怠感、発熱、注射部位反応 (発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等)

●頻度 1～10%未満

ビリルビン上昇、満-GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白、口内炎、下痢、腹痛、便秘、発疹、頭痛、頻脈

●頻度 1%未満

紅斑、痒疹、色素沈着、しびれ、一過性皮膚盲、心電図異常、不整脈、血圧低下、ナトリウム異常、クロール異常、カリウム異常、カルシウム異常、顔面潮紅、浮腫、血清総蛋白減少、味覚異常

⑤ 放射線治療

1) 重大な有害事象

脱毛 (永久脱毛)、耳下腺炎、中耳炎、白内障、脳壊死、二次発癌

2) その他の有害事象

皮膚・粘膜炎、頭痛、悪心・嘔吐、食欲不振、めまい、倦怠感・疲労感・眠気、脳神経障害・脊髄神経障害、精神発達・知能障害、発育障害、内分泌障害・不妊、網膜・虹彩障害、聴力障害、脳萎縮、脳血管障害

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1. 登録前評価項目

1) 病理組織検査 (病理検体送付)

2) 術前・術後頭部造影 MRI (画像データ、摘出度判定依頼票送付)

① 術前、術後とも MRI 画像は必ず DICOM データで送付すること。JPEG 画像は受け付けない (DICOM 画像のみが中央画像診断システムにアップロード可能) この際、中央画像診断に必要な情報を専用の GRF「摘出度中央判定依頼票」に記入し提出すること。

② 患者の個人情報 (氏名、貴院 ID) を匿名化すること。生年月日と検査日付は消さずに残すこと。また送付 CD-R、上記用紙には一次登録 (小児がん共同データベース共通) 番号を記載すること。

中央画像診断用 CD-R 郵送先

国立成育医療研究センター 放射線診療部 宮崎 治

住所: 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181 (内線 2730 または 2700) FAX: 03-5494-8269

拡散強調軸位断像および ADC map

造影後 T1 強調像 3 方向

各スライス厚は 5mm 以下とする。

※造影後 T1 強調像のうち 1 方向は、原則として VIBE, LAVA, THRIVE 等による 1 mm 前後の薄い連続スライス、等方 voxel (3D volume scan) で全脳の撮像を行う。また可能であれば T2 強調像のうち少なくとも 1 方向は、病変部を含む SPACE, CUBE, VISTA などの 1 mm 前後の薄い連続スライス、等方 voxel で撮像が望ましい。

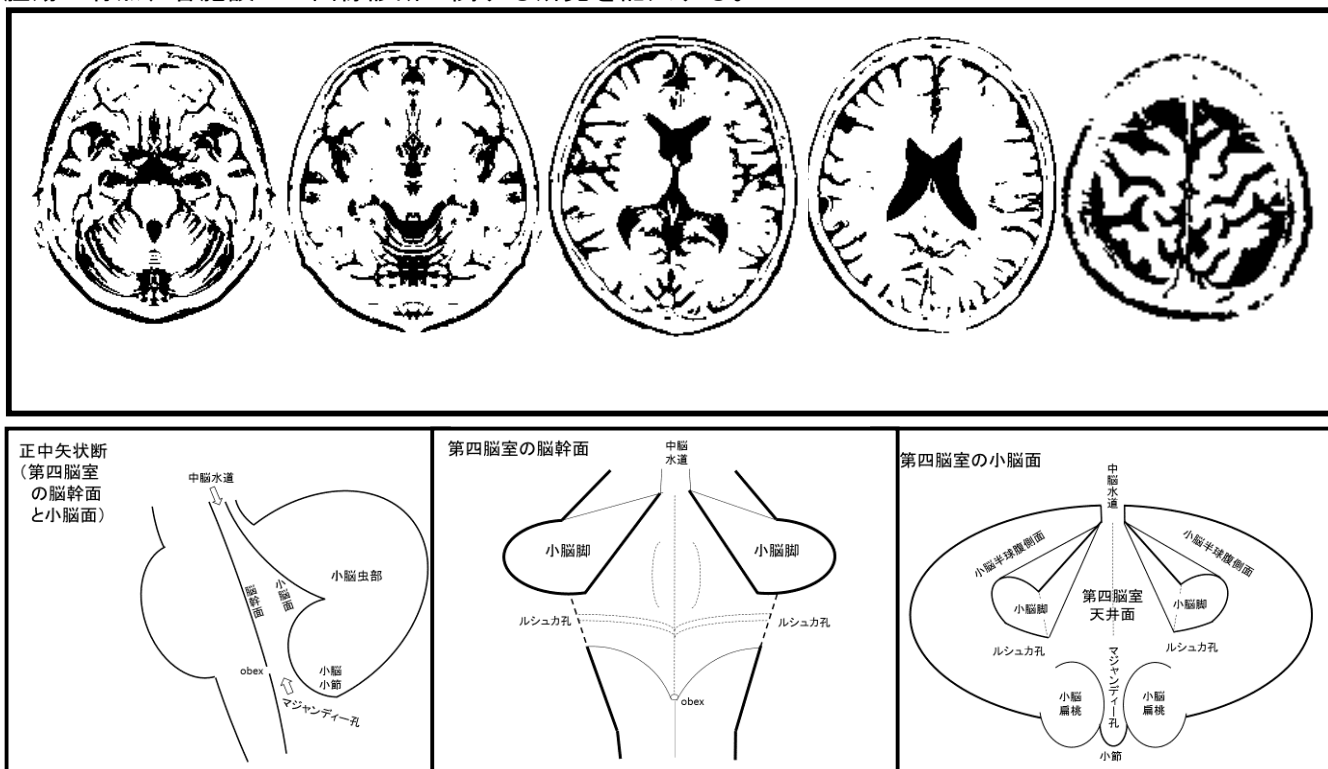
その他のシーケンス、撮像断面については各施設で適宜追加されたい。

※術後の MRI は残存腫瘍の評価のため、術後変化の修復を受けにくい術後 72 時間以内に原則として MRI を行う。その期間に行えない場合は、術後 21 日以内を許容するが、術後 10 日以降に行うことが望ましい。

※術後変化の評価：術後の MRI で線状の造影効果を持つ病変もしくは信号強度の変化を示す病変は残存腫瘍とは判定しない。

④ 摘出度判定依頼票の送付

二次登録の前に摘出度中央判定が行われる。摘出度中央判定用に送付する MRI 画像データ (9.1) に添えて摘出度判定依頼票を送付する。摘出度判定依頼票には、同意状況の確認、術中所見での残存腫瘍の有無、各施設での画像診断に関する所見を記入する。



下の 3 つの図に斜線で示し、残存腫瘍の部位を後頭蓋窩では脳幹、小脳などと記載し、天幕上では脳室壁、白質、大脳皮質などと記載する。後頭蓋窩あるいは天幕上の腫瘍に巻き込まれた構造物として、脳神経、主要血管 (動脈、静脈) などと記載する。

3) 脊髄造影 MRI (術前または術後 72 時間以内、または術後 10 日以降)

以下の項目は登録前 14 日以内

- 4) 患者背景情報：年齢、性別、既往歴・合併症
- 5) PS (ECOG score)、身長、体重、頭囲
- 6) 内分泌検査：TSH, FT4, コルチゾル、ソマトメジン C
- 7) 聴力

9.2. 治療期間中の検査と評価

9.2.1. 化学療法

● 化学療法開始前

1 コース開始 21 日前～開始日（登録前に実施した下記検査が左記期間内の場合はその結果で可）

- 1) 胸部レ線
- 2) 心電図
- 3) 頭部造影 MRI

各コース開始 7 日前～開始日

- 1) PS (ECOG score)、身長、体重、頭囲
- 2) 自覚症状
- 3) 末梢血算：白血球数、好中球数（桿状核球+分葉核球）、リンパ球数、ヘモグロビン値、血小板数
- 4) 血清生化学：ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、マグネシウム、BUN、クレアチニン、AST、ALT、総蛋白、総ビリルビン、CRP
- 5) 尿検査（随時尿）：尿蛋白定性、尿潜血
- 6) クレアチニンクリアランス

● 化学療法中

週に 1 回以上確認

- 1) 体重
- 2) 自覚症状
- 3) 末梢血算：白血球数、好中球数（桿状核球+分葉核球）、リンパ球数ヘモグロビン値、血小板数
- 4) 血清生化学：ナトリウム、カリウム、BUN、クレアチニン、AST、ALT、総ビリルビン、CRP
- 5) 尿検査（随時尿）：尿蛋白定性、尿潜血

● 化学療法 2 コース終了後

2 コース目の化学療法開始 3 週～5 週後

- 1) 頭部造影 MRI
- 2) 脊髄造影 MRI

9.2.2. 再手術

● 再手術前後

手術 14 日前～手術日（術前）および術後 7 日以内

- 1) PS (ECOG score)、身長、体重、頭囲
- 2) 自覚症状

手術 14 日前～手術日（術前）および術後 21 日以内

- 1) 頭部造影 MRI
 - ※ 病変部のスライスはできる限り薄くすること。
 - ※ 術後の画像検査は原則術後 72 時間以内に行う。その間の MRI 撮影が困難な場合は、術後 21 日以内を許容とするが、術後 10 日以降が望ましい。

9.2.3. 放射線治療

● 放射線治療前

- 1) 自覚症状（治療開始 14 日前～治療開始日）
- 2) 頭部造影 MRI（開始 21 日前まで許容）
- 3) 末梢血算：白血球数、好中球数（桿状核球+分葉核球）、リンパ球数ヘモグロビン値、血小板数

● 放射線治療中

週に 1 回以上

- 1) 自覚症状
- 2) 末梢血算：白血球数、好中球数（桿状核球+分葉核球）、リンパ球数、ヘモグロビン値、血小板数

- 放射線治療終了後（終了後 1-2 か月の間）

- 1) 自覚症状
- 2) 末梢血算：白血球数、好中球数（桿状核球+分葉核球）、リンパ球数ヘモグロビン値、血小板数
- 3) 頭部造影 MRI
- 4) 脊髄造影 MRI

9.3. 治療終了後の検査と評価

下記の治療終了後の検査と評価は、治療開始から 2 年後まで行う。

9.3.1 治療終了後の安全性評価

- Group A、Group B

3 か月毎

- 1) 自覚症状
- 2) 全身状態：PS (ECOG score)、身長、体重、頭囲

1 年毎

- 1) 内分泌：FT4、TSH、コルチゾル、ソマトメジン C
- 2) 聴力検査

- Group C

3 か月毎

- 1) 自覚症状
- 2) 全身状態：PS (ECOG score)、身長、体重、頭囲
- 3) 血液生化学：ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、マグネシウム、BUN、クレアチニン、AST、ALT、総蛋白、総ビリルビン、CRP

1 年毎

- 1) 内分泌：FT4、TSH、コルチゾル、ソマトメジン C
- 2) 尿検査（随時尿）：尿蛋白定性、尿潜血
- 3) 聴力検査

9.3.2 治療終了後の有効性評価

- 1) 頭部造影 MRI：治療終了後 2 年後までは 3 か月毎、その後は治療終了 7 年後まで 1 年毎
- 2) 脊髄造影 MRI：治療終了 2 年後まで 6 か月毎、その後は治療終了 7 年後まで 1 年毎
- 3) 病理検査結果（Group C-2 のみ）

9.4. 神経心理学的検査

実施可能な施設では、神経心理学的検査を次の 3 点で実施する。放射線治療前または開始から 1 ヶ月以内、放射線治療開始後 24 ヶ月（前後 2 か月を許容する）、開始後 48 ヶ月（前後 2 か月を許容する）。それぞれの年齢に応じた以下に示す検査を実施する。

9.4.1 全般知能

0～6 歳：新版 K 式発達検査 2001 または 田中ビネー発達検査

6～16 歳：WISC-IV

16 歳以上：WAIS-III

で評価を行う。

9.4.2 学力テスト

小学 1 年生から中学 3 年生については、教研式 NRT 国語・算数を施行する。

9.4.3 高次脳機能

9.4.1 で下位項目に有意差がある場合、9.4.2 が低値となる場合、学業面・日常面での困り感を

訴える場合には、注意力、実行機能、言語機能、視空間認知機能、記憶などの高次脳機能に障害がないか補助検査を行うことが望ましい。

補助検査としては、DN-CAS（5歳0か月～17歳11か月）、K-ABC II（2歳6か月～18歳11か月）、D-CAT 注意機能検査（成人）、BADS 遂行機能検査（成人）、学齢版言語・コミュニケーション発達スケール（小学1～4年生）、標準失語症検査（成人）、フロスティググ視知覚発達検査（4歳0か月～7歳11か月）、レイの複雑図形（成人）、ベントン視覚記憶検査（8歳以上）、WMS-R（16歳以上）などが使用できる。

9.4.4 QOL の評価

Pediatric Cancer Quality of Life Inventory-32 (PCQL-32) を使用して評価を行う。

2～18歳は保護者用を記入。

5～25歳は本人用を記入（5～7歳ではインタビュアーが質問項目を読み上げてそれに解答する形式で使用する）。

9.5. スタディカレンダー

① Group A

	登録前	治療終了後
患者背景情報、病理組織検査	○	
全身状態		
自他覚所見、PS (ECOG score)、身長、体重、頭囲	○	□
臨床検査		
FT4、TSH、コルチゾル、ソマトメジンC	○	■
安全性評価		
聴力検査	○	■
有効性評価		
頭部造影 MRI	◎	□ (→■) *1
脊髄造影 MRI	◎	▽ (→■) *1

◎：21日以内、○：14日以内、△：週1回、★：終了後1-2か月の間、□：3ヵ月毎、▽：6ヵ月毎、■：1年毎
*1：治療終了後2年後までは3ヵ月毎（脊髄は6ヵ月毎）、その後は治療終了7年後まで1年毎に撮影する。

② Group B

	登録前	治療期間中			治療終了後
		放射線治療前	放射線治療中	放射線治療後	
患者背景情報、病理組織検査	○				
全身状態					
自他覚所見	○	○	△	★	□
PS (ECOG score)、身長、体重、頭囲	○				□
臨床検査					
白血球数、好中球数（桿状核球+分葉核球）、リンパ球数、ヘモグロビン値、血小板数		●	△	★	
FT4、TSH、コルチゾル、ソマトメジンC	○				■
安全性評価					
聴力検査	○				■
有効性評価					
頭部造影 MRI	◎	◎		★	□ (→■) *2
脊髄造影 MRI	◎			★	▽ (→■) *2

◎：21日以内、○：14日以内、●：7日以内、△：週1回、★：終了後1-2か月の間、□：3ヵ月毎、▽：6ヵ月毎、■：1年毎
*2：治療終了後2年後までは3ヵ月毎（脊髄は6ヵ月毎）、その後は治療終了7年後まで1年毎に撮影する。

③ Group C（化学療法終了まで）

	登録前	治療期間中		
		化学療法前	化学療法中	化学療法後
患者背景情報、病理組織検査	○			
全身状態				
自他覚所見、PS (ECOG score)、体重	○	●	△	
身長、頭囲	○			
臨床検査				
白血球数、好中球数（桿状核球+分葉核球）、リンパ球数、ヘモグロビン値、血小板数		●	△	
AST、ALT、総蛋白、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、CRP、電解質(Na、K)		●	△	
電解質(Ca、P、Mg)		●		
FT4、TSH、コルチゾル、ソマトメジンC	○			
尿定性：蛋白（定性）、潜血（定性）		●	△	
クレアチニンクリアランス		●		
安全性評価				
胸部レ線、心電図		◎（1コース目のみ）		
有効性評価				
頭部造影MRI	◎*3	◎（1コース目のみ）*1		☆
脊髄造影MRI	◎			☆

◎：21日以内、○：14日以内、●：7日以内、△：週1回、☆：2コース目の化学療法開始3週～5週後

*3：登録前14日以内、1コース目の化学療法開始前21日以内を満たしていれば、同一日の評価で可。

④ Group C-1（化学療法終了以降）

	治療期間中（続き）					治療終了後
	再手術前	再手術後	放射線治療前	放射線治療中	放射線治療後	
病理組織検査						*5
全身状態						
自他覚所見	○	●	○	△	★	□
PS (ECOG score)、身長、体重、頭囲	○	●				□
臨床検査						
白血球数、好中球数（桿状核球+分葉核球）、ヘモグロビン値、血小板数			●	△	★	
AST、ALT、総蛋白、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、CRP、電解質(Na、K)						□
FT4、TSH、コルチゾル、ソマトメジンC						■
尿定性：蛋白（定性）、潜血（定性）						■
安全性評価						
聴力検査						■
有効性評価						
頭部造影MRI	○*4	◎*6	◎*6		★	□（→■）*7
脊髄造影MRI					★	▽（→■）*7

◎：21日以内、○：14日以内、●：7日以内、△：週1回、□：3カ月毎、▽：6カ月毎、■：1年毎、

★：終了後1-2か月の間

*4：2コース目の化学療法開始3～4週後、再手術前14日以内を満たしていれば、同一日の評価で可。

*5：再手術で得られた病理標本の自施設組織診断結果

*6：術後21日以内、放射線開始21日以内を満たしていれば、同一日の評価で可。

*7：治療終了後2年後までは3カ月毎（脊髄は6カ月毎）、その後は治療終了7年後まで1年毎に撮影する。

⑤ Group C-2（化学療法終了以降）

	治療期間中（続き）			治療終了後
	放射線	放射線	放射線	

	治療前	治療中	治療後	
全身状態				
自他覚所見	○	△	★	□
PS (ECOG score)、身長、体重、頭囲				□
臨床検査				
白血球数、好中球数（桿状核球+分葉核球）、ヘモグロビン値、血小板数	●	△	★	
AST、ALT、総蛋白、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、CRP、電解質(Na、K)				□
FT4、TSH、コルチゾル、ソマトメジン C				■
尿定性：蛋白（定性）、潜血（定性）				■
安全性評価				
聴力検査				■
有効性評価				
頭部造影 MRI	◎*8		★	□ (→■) *9
脊髄造影 MRI			★	▽ (→■) *9

◎：21日以内、○：14日以内、●：7日以内、△：週1回、□：3カ月毎、▽：6カ月毎、■：1年毎、

★：終了後1-2か月の間

*8：2コース目の化学療法開始3~4週後、放射線開始21日以内を満たしていれば、同一日の評価で可。

*9：治療終了後2年後までは3カ月毎（脊髄は6カ月毎）、その後は治療終了7年後まで1年毎に撮影する。

9.6. 分子診断

9.6.1. 分子診断の検体

原則として全登録症例について凍結手術検体を保存し、分子診断を行う。凍結検体を-80℃で保存できない施設においては新鮮手術検体を保存液（Allprotect Tissue Reagent, QIAGEN, Cat. 76405）中に冷蔵または冷凍（-20℃）保存した検体を送付する。これらに加えてホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）した未染色切片を10枚遺伝子解析用に送付する。凍結検体が得られない場合は、FFPE未染色切片を10枚遺伝子解析用に送付することも可とする。

担当医師は、中央分子診断用検体を5.1.3.に示されるように「小児固形腫瘍共通検体取扱い手順書（以下、検体取扱い手順書）」にしたがって、原則として一時登録の際に中央病理診断事務局（国立成育医療研究センター）に送付する。ただし、中央診断がなされた後に追加で検体を送付することも可能である。

中央病理診断事務局は、中央病理診断で上衣腫と判定された検体に対し、分子診断用検体を解析施設（国立がん研究センター研究所脳腫瘍連携研究分野）に送付する。

分子診断の結果は解析施設から中央病理診断事務局に報告される。

9.6.2. 分子診断を行うための解析

1) 融合遺伝子の解析

FFPE未染色切片を用いてFISHによりRELA融合遺伝子、YAP1融合遺伝子の有無を検索する。RT-PCRによりRELA融合遺伝子、YAP1融合遺伝子を検索する。

2) メチル化解析

Illumina社製のHumanMethylation450K BeadChipまたはHumanMethylationEPIC BeadChipを用いてゲノムワイドのメチル化解析を行い、その結果に基づきPFA/PFBの分類などを行う。またPyrosequencingを用いて個々の遺伝子のメチル化解析を行う。

3) 染色体コピー数解析

メチル化解析アレイのデータを用いて全ゲノム的に染色体コピー数の解析を行い、1q gain, CDKN2A deletionなどの有無を検索する。

4) 点突然変異

BRAF, H3F3A, IDH1/2などの点突然変異をサンガー法、Pyrosequencingまたは次世代シーケンス（Ion Torrentなど）を用いて調べる。

5) その他

現在日本を含めた国際共同研究で構築が進められている上衣腫分子診断の国際コンセンサスにおい

て今後検討が必要とされると考えられる遺伝子検査が提唱された場合はその探索を行う。

10. データ収集

10.1. 記録用紙(Case Report Form : CRF)

10.1.1. 記録用紙の種類と提出期限

- ① 一次登録票：一次登録時 FAX（成育登録データ管理室 FAX：03-5494-7490）
- ② 中央診断依頼票：検体送付前 FAX（成育登録データ管理室 FAX：03-5494-7490）
- ③ 中央診断用検体送付票：検体送付前 FAX（成育登録データ管理室 FAX：03-5494-7490）
- ④ 中央診断用検体送付票と腫瘍検体：登録前郵送（成育医療センター病理診断科）
- ⑤ 術前・術後頭部 MRI 画像の DICOM 画像（可能な限り CD）と摘出度中央判定依頼票：登録前郵送（成育医療センター放射線診療部）
- ⑥ 症例登録（二次登録）票：二次登録時 FAX（成育登録データセンター FAX：03-5727-1267）
- ⑦ ベースラインデータ：治療開始後 4 週以内（以下成育登録データセンター FAX：03-5727-1267）
- ⑧ 放射線治療報告資料（6.2.7.参照）：放射線治療終了後 4 週以内
- ⑨ 化学療法報告書（コース毎）：各コース終了後 4 週以内
- ⑩ 1 年後報告：登録後 1 年から 2 カ月以内
- ⑪ 2 年後報告：登録後 2 年から 2 カ月以内
- ⑫ 3 年後報告：登録後 3 年から 2 カ月以内
- ⑬ 5 年後報告：登録後 5 年から 2 カ月以内
- ⑭ 7 年後報告：登録後 7 年から 2 カ月以内
- ⑮ 治療中止報告書：治療中止から 4 週以内

10.1.2. 記入方法

- 1) 記入および訂正は試験責任/分担医師が行う。ただし、医学的判断を伴わない箇所については、試験責任/分担医師の監督のもと、その他のものが記入・訂正してよい。
- 2) 記入した試験責任/分担医師は、所定の欄に署名または記名捺印する。

10.1.3. 送付方法

- 術前・術後頭部 MRI 画像の DICOM 画像（10.1.1 ②）、摘出度中央判定依頼票
郵送先
画像診断事務局 国立成育医療研究センター 放射線診療部 宮崎 治
住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL：03-3416-0181（内線 2730 または 2700）、FAX：03-5494-8269
Email：miyazaki-o@ncchd.go.jp
- 腫瘍検体と中央診断用検体送付票
郵送先
中央病理診断事務局 国立成育医療研究センター 病理診断科
住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL：03-5494-7120（内線 7499）、FAX：03-5727-2879
Email：office_path@ncchd.go.jp
- 一次登録票など上記① ② ③
FAX 送付先：国立成育医療研究センター研究所
小児がん疫学臨床研究センター登録データ管理室
FAX：03-5494-7490
- 二次登録票など上記⑥以降の書類

FAX および郵送先（前項と FAX 番号が異なるので注意）

国立成育医療研究センター研究所
 小児がん疫学臨床研究センター登録データ管理室
 住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
 FAX: 03-5727-1267
 TEL: 03-5494-7120（内線：4310）
 Email：nchdc@ncchd.go.jp

10.1.4. 症例報告書の内容の確認と問い合わせ

データマネジメント担当者は、データセンターに送付された記入済みの CRF を受領し、以下の項目を確認する。

- 記入の不備：記入漏れ、誤字・脱字など
- プロトコールとの整合性：適格規準、治療計画、観察・検査・報告スケジュールとの整合性など
- CRF 記入内容間の整合性
- 重篤な有害事象等に関する報告書との整合性

データマネジメント担当者は、紹介すべき点を correction log form (CLF) にまとめ、試験責任/分担医師に送付する。

試験責任/分担医師は、CLF に回答を記入し、署名の上データセンターに送付する。試験責任医師は、送付したデータ紹介票をデータセンターからデータベース固定の連絡があるまで保管する。

11. 有害事象の報告

11.1 有害事象の定義

有害事象（AE：Adverse Event）とは、プロトコール治療を受けた被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしもプロトコール治療との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、プロトコール治療を受けた際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のことを有害事象とし、プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。

11.2 有害事象の観察期間

本試験における有害事象の観察期間はプロトコール治療期間とする。ただし、試験責任/分担医師が有害事象観察期間終了後にプロトコール治療に関連している可能性があるときみなす重篤な有害事象に限り、観察期間を延長する。なお重篤な有害事象の定義は「11.4. 重篤な有害事象」を参照する。

11.3. 有害事象発生時の対応

試験責任/分担医師は、有害事象を観察した際は、速やかに適切な処置を講ずる。なお、有害事象に対する医療行為が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

当該研究機関の試験責任/分担医師は、原則として NCI-CTCAE Ver4.0 によって Grade を評価する。有害事象が複数発現した場合には事象ごとに判断し、症例報告書にきめられた期間内に観察された各有害事象の最大重症度を記載する。

また、重篤な有害事象が発生した場合には、「11.5. 重篤な有害事象の発生時の対応」に従う。

11.4. 重篤な有害事象

「重篤な有害事象」とは、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年 12 月 22 日）の定義に準拠して、次のいずれかに該当する者とする。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

⑤ 子孫に先天異常を来すもの

その他、①～⑤に掲げるもののほか、即座に生命を脅かしたり入院に至ったりしなくとも、被験者を危機にさらしたり、①～⑤のような結果に至らぬように処置や治療を必要とするような重大な事象の場合、医学的・科学的根拠をもって判断して重篤の定義に含める。

なお、次のいずれかに該当する者は本試験では重篤な有害事象とはしない。

- Grade4 の血液毒性
- 明らかな原病の増悪
- 試験に参加する前から予定されていた手術や検査のための入院（試験開始後の悪化によるものではない）、有害事象の治療目的でない入院又は入院期間の延長

また、「生命を脅かすもの」とは、その事象の発生時点において被験者が死の危険にさらされている場合をいい、「仮にもっと重度であれば死を招いたかも知れない」という意味ではない。

報告基準のうち、「緊急報告」あるいは「通常報告」の対象となる有害事象の定義とその報告期限を「」に定める。

11.5. 重篤な有害事象発生時の対応

試験責任/分担医師は、重篤な有害事象が発生した際は、速やかに実施医療機関の長に口頭または文書（「重篤な有害事象報告書」）を用いて報告する。ただし、口頭での報告の場合には速やかに報告書を作成し、実施医療機関の長、研究代表者に報告する。

試験責任/分担医師は、試験の継続等について試験審査委員会の意見に基づき、実施医療機関の長の指示を受ける。また、発現した有害事象については、可能な限り追跡調査を行い、必要な場合には追加報告書を初回報告と同様に実施医療機関の長と研究代表者に報告する。研究代表者は、効果安全性評価委員会に対し、重篤な有害事象の報告を行うとともに、本試験の継続、変更または中止について諮問できる。

11.6. 有害事象と治療との因果関係および死亡の場合の有害事象との因果関係

AE (adverse event)/AR (adverse reaction)/ADR (adverse drug reaction)とプロトコールで規定された治療内容との因果関係の程度は下記の6つのいずれかに分類する。また死亡の場合では、これらのAE/AR/ADRと死亡との因果関係の程度も下記の用語を用いて分類する。但し、死因がCTCAEの有害事象と関係ない場合は、「事故 (Accident)、殺人 (Homicide)、腫瘍増悪 (Progressive Disease)、急死 (Sudden Death)、自殺 (Suicide)、不明 (Unknown)」の用語で死因を記載する。

- 1) definite(certain) : 明確に [プロトコール治療との因果関係は、明らか(plausible)で、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等では説明できないもの]
- 2) probable(likely) : 多分、十中八九は [プロトコール治療との因果関係は妥当であり(reasonable)、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等によるものではなさそう(unlikely)なもの]
- 3) possible : ありそうな [プロトコール治療との因果関係は妥当で(reasonable)あるが、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等でも説明できる]
- 4) unlikely : ありそうにない [プロトコール治療との因果関係は明らかでなく(improbable)、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等で説明されるもの]
- 5) not related (unrelated) : 関係ない (プロトコール治療との因果関係はなく、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等で明らかに説明できるもの)
- 6) unassessable (conditional) : 分類不能 [判断するデータが不十分で、より詳細なデータが必要なもの(conditional)、又は評価困難なもの]

12. 効果判定とエンドポイントの定義

12.1. 効果判定

12.1.1. 標的病変の定義

登録時に認められた測定可能病変全てを標的病変 (Target lesion) とする。標的病変には、残存腫瘍の他に、嚢胞病変も含む。

12.1.2. ベースライン記録

登録時（初回手術後）に撮影した MRI 画像において、L-R（Left-Right）方向、S-I（Superior-Inferior）方向、A-P（Anterior-Posterior）方向の 3 方向で腫瘍径を測定する。造影 T1 または T2 での評価を推奨する。選択した標的病変の部位、検査法、検査日、長径（3 方向中最大のもの）、すべての標的病変の長径の和（以下、長径和）を「治療前報告」に記録する。

12.1.3. 腫瘍縮小効果の判定

ベースラインにて測定した際と同じイメージで腫瘍径の測定を行い、効果判定を行う。化学療法を施行した Group（Group C-1, Group C-2）においては、治療終了時に、ベースラインにて測定した際と同じイメージで腫瘍径の測定を行い、以下に従って最良効果判定を行う。

①効果判定規準

・ CR : Complete Response : 完全奏効

すべての標的病変が腫瘍による 2 次的変化を含めて消失した場合。

・ PR : Partial Response : 部分奏効

標的病変の長径和が、治療開始前の長径和に比し 30%以上小さくなった場合。

・ PD : Progression Disease : 進行

標的病変の長径和が、それまでの最も小さい長径和に比して 20%以上大きくなった場合。または 1 つ以上の新病変が出現した場合。

・ SD : Stable Disease : 安定

PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合

・ NE : Not Evaluable : 評価不能

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
※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。

② 新病変出現の有無

新病変は、同じ部位とは見なせない部位に出現した病変とする。病変が一度は消失したと見なししていたものが、大きくなった、もしくは、画像検査で撮影法の違いなどにより元々存在したと思われる病変が描出されたと見なせる場合は新病変とはしない。なお、ベースライン時に評価していない部位に病変が見つかった場合は、新病変出現と見なす。

③最良効果（Best Response）

最良効果（Best Response）は以下の表に従って、判定する。

1 コース後の評価	2 コース後の評価	最良効果
CR	CR	CR
PR	CR	PR
PR	PR	PR
SD/NE	CR/PR/SD	SD
PD	-	PD
問わず	PD	PD
問わず	NE	NE

12.2 解析対象集団の定義

本試験の解析対象集団は、Group A の全症例とプロトコル治療の少なくとも一部が実施された登録症例の集団とする。ただし、登録後に不適格であると判明した症例は除く。

12.3 エンドポイントの定義

12.3.1. 治療完遂率

登録症例を分母とし、プロトコル治療完了した症例の割合を治療完遂率とする。

12.3.2. 無増悪生存期間 (Progression Free Survival)

登録日から増悪またはあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間。増悪とは、画像上腫瘍が増大することであり、「12.1. 効果判定」の総合効果でPD（進行）と判定された場合と定義する。

なお、打ち切りを考慮して推定した登録後2年の無増悪生存割合（点推定値および区間推定値）を2年無増悪生存割合とし、本試験ではこちらをエンドポイントとする。

12.3.3. 全生存期間 (Overall Survival)

登録日からあらゆる原因による死亡までの期間。

なお、打ち切りを考慮して推定した登録後2年の全生存割合（点推定値および区間推定値）を、2年全生存割合とし、本試験ではこちらをエンドポイントとする。

12.3.4. 化学療法の奏効割合

化学療法を行った症例を分母とし、PR以上の最良効果を認めた症例の割合とする。

12.3.5. 再手術での完全切除割合

再手術を行った症例を分母とし、完全切除（GTR1、GTR2に相当）できた症例の割合とする。

12.3.6. 有害事象の発生割合

CTCAE v4.0を用いて有害事象を評価し、グレード別発現割合を集計する。

12.3.7. 分子診断と臨床的特徴との関連性

分子診断と発生部位、組織型、生存期間などの臨床的特徴との関連を評価する。

12.3.8. 臨床的特徴や治療法と神経心理機能の関連性

臨床的特徴や治療法と認知機能、QOLなどとの関連を評価する。

13. 統計学的事項

13.1. 解析対象集団

本試験の解析対象集団は、無治療経過観察である Group A に登録された症例とプロトコール治療の少なくとも一部が実施された登録症例の集団とする。ただし、登録後に不適格と判明した症例は除く。

13.2. Primary endpoint の解析

前項の解析対象集団において、打ち切りを考慮して推定した登録後2年の無増悪生存割合（点推定値および両側有意水準 $\alpha=0.10$ に対応する両側 90%信頼区間）を2年無増悪生存割合とし、それを primary endpoint とする。ここで求められた両側 90%信頼区間の下限が本試験で閾値とする 50%を上回るかを評価する。無増悪生存率推定値の計算には、Kaplan-Meier 法を用いる。信頼区間の算出には、Greenwood の公式を用いる。

13.3. Secondary endpoints の解析

13.3.1 有効性の評価

前項の解析対象集団においてグループ別または組織型別に、打ち切りを考慮して推定した登録後2年の無増悪生存割合（点推定値および区間推定値）を2年無増悪生存割合とし、それを secondary endpoint とする。無増悪生存率推定値の計算には、Kaplan-Meier 法を用いる。95%信頼区間の算出には、Greenwood の公式を用いる。

前項の解析対象集団において全症例またはグループ別または組織型別に、打ち切りを考慮して推定した登録後2年の全生存割合（点推定値および区間推定値）を2年全生存割合とし、それを secondary endpoint とする。全生存率推定値の計算には、Kaplan-Meier 法を用いる。95%信頼区間

の算出には、Greenwood の公式を用いる。
再手術での完全切除割合を算出する。

13.3.2 安全性の評価

安全性のエンドポイントは、有害事象発生割合であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする（15.1 定期モニタリング）。割合の区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。

13.4. 解析

最終登録例の2年間の追跡期間終了後、データを確定した後に5年および7年PFS、OSを除くすべてのエンドポイントに対する解析を行う。最終解析結果はデータセンターと統計担当が「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者に提出する。研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成する。その後は最終登録例の観察期間が5年および7年に到達した時点で、それぞれのPFS、OSを算出する。神経心理学的評価については、最終登録例の観察期間が4年を経過した時点で、評価が実施された症例について、結果の集計表を作成する。

14. 倫理的事項

14.1. 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って本試験を実施する。

14.2. インフォームドコンセント

14.2.1. 説明文書・同意書の作成と改訂

説明文書・同意書および同意撤回書は試験責任医師が作成する。ただし、主任研究者が見本として作製した「別紙 説明文書・同意書」を修正して用いてもよい。また、作成した説明文書・同意書は試験開始前に所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

1) 病名、病期、推測される予後に関する説明

通常診療内で医師が十分な説明をすることを前提として、簡単に記載。

2) 本試験が臨床試験であること

臨床試験（Clinical trial）と一般診療（Clinical practice）との違い。倫理審査委員会の承認を受けたものであること。

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、割付など）

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。未承認の医薬品を使用することの説明

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、及びそれらが生じた際の対処法について。

7) 費用負担

治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること。

8) 代替治療法

現在の一般的治療法（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) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

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。

- 10) 病歴の直接閲覧について
「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明。
- 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同意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。
- 12) 個人情報保護
個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 13) 結果の公表
試験結果が学会、雑誌などに、公表されること。また適応外薬品の承認などのために使用される場合があること。いずれも患者個人が同定できない形で行われること。
- 14) データの二次利用
該当する医学研究に関する倫理指針に従って、研究実施に関して必要な倫理委員会審査および医療機関の承認をうけた研究に対して、本試験で支援センターが保持する情報を、個人識別情報とリンクしない形で二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があること。
- 15) 研究費と起こりうる利害の衝突
日本医療研究開発機構研究としておこなっていること。
- 16) 健康被害と補償
健康被害が生じた場合の実施医療機関の連絡先、健康被害が発生した場合に必要な治療がなされること。
- 17) 質問の自由
担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、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を説明する。試験関連資料の閲覧が、患者および代諾者に限り、他の患者の個人情報保護や試験遂行に支障のない範囲で可能である

同意書には、以下の事項を含まなければならない。

- 1) 臨床試験名
- 2) 説明文書作成日、版
- 3) 説明日、試験責任/分担医師の記名捺印もしくは署名欄
- 4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄
- 5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述
- 6) 実施医療機関名

同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。

- 1) 臨床試験名
- 2) 試験責任/分担医師の記名捺印もしくは署名欄
- 3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄
- 4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述
- 5) 実施医療機関名

試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、たとえば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患にかかわる新治療法等の開発に関する情報などを指す。なお、改訂の内容を重大と判断する場合には、所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

14.2.2. 同意

試験責任/分担医師は、被験者が試験に参加する前に、説明文書を用いて被験者（既婚の未成年者）、または代諾者（16歳以上である場合には被験者及び代諾者）に十分説明し、試験の参加につ

いて自由意思による同意を代諾者から文書として得る。

代諾者とは、被験者とともに、または被験者に代わって同意をすることが正当なものと認められるものであり、被験者の親権を行うもの、配偶者、後継人その他これらに準じるもので、両者の生活の実質や精神的共同関係からみて、被験者の最善の利益を図りうる者と定義される。

被験者が7歳以上の場合には、試験責任/分担医師は、被験者からアセントを得る必要がある。その際、中学生以上の被験者に対してはアセント文書を用いた説明を行い、中学生未満の被験者に対しては口頭でのアセントを行う。被験者のアセントが得られた際には、可能な限り被験者本人が代諾者と共に同署に署名を行う。

文書による同意を得る際は、説明を行った試験責任/分担医師、並びに被験者（既婚の未成年者）または代諾者（16歳以上である場合には被験者及び代諾者）が説明文書の内容を十分理解したうえで、同意書に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。

試験責任/分担医師は、記名捺印または署名した同意書の写しを説明文書と共に被験者の代諾者に交付し、同意書原本は説明文書と共にカルテに添付して当該医療機関で保管する。

説明文書に重大な改訂があった場合、試験責任/分担医師は試験参加中の被験者の代諾者に対して改訂後の説明文書を用いて再度説明し、試験参加の継続について自由意思による同意を代諾者から文書として得る。

試験参加中の被験者の代諾者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任/分担医師、ならびに代諾者はその旨を記載した文書（同意撤回書）に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。その同意撤回書の写しを被験者に交付し、原本はカルテに添付して当該医療機関で保管する。

14.3. プライバシーの保護と患者識別

試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をほらう。

試験責任/分担医師は、症例登録票および症例報告書等を当該医療機関外に提出する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外のものが被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号）などは記載しない。

データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任/分担医師が管理する被験者識別コードまたはデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。

原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。

主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。

14.4. 研究実施計画書（プロトコール）の遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

14.5. 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が倫理審査委員会（IRB）で承認されなければならない。IRB承認文書原本は研究責任者が保管する。

14.6. プロトコールの内容変更について

14.6.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行（activation）に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。試験開始後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコール内容の変更該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

1) 改正（Amendment）

試験に参加する患者の危険（risk）を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に関連するプロトコールの部分的変更。効果・安全性評価委員会および施設毎に施設 IRB の審査

承認を要する。カバーページに効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint にも関連しないプロトコルの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する。なお、「研究組織」の記載変更は、誤記訂正などの内容の変更を伴わないものを除き、改訂とする。ただし、施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。カバーページに効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らす、特に注意を喚起する、などの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を行う。カバーページへの記載は行わない。

14.6.2. プロトコル改正/改訂時の施設 IRB 承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が IRB で承認されなければならない。内容変更が改正ではなく改訂の場合にも、IRB の審査承認を要する。IRB 承認文書原本は試験責任医師が保管する。

15. モニタリングと監査

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年 12 月 22 日、文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）に従い、以下のモニタリングを行う。試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集しされているかを確認する目的で 6 カ月毎の定期モニタリングを行う。モニタリングはデータセンターに収集される症例報告書（CRF）の記入データに基づいて行われるモニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは行わない。

データセンターが作成するモニタリングのレポートは、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出され、主に安全性と実施上の問題点および試験進捗について、効果・安全性評価委員会の承認を得る。モニタリングの目的は、試験実施上の問題点をフィードバックして試験の科学性・倫理性を高めることを目的としており、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではない。

監査については、研究代表者が CRF データや重篤な有害事象報告等の情報より、監査が必要と判断した場合には、監査担当者を指名し、実施する。監査では、研究倫理審査委員会承認文書及び同意文書の確認、CRF データと原資料の照合（診療録の直接閲覧）等を行う。

15.1. 定期モニタリングの項目

- ① 症例集積達成状況：登録数-累積／期間別、全研究期間／研究期間別
- ② 適格性：不適格例／不適格の可能性のある患者およびその理由：研究期間別
- ③ 症例別進捗状況：プロトコル治療中／治療終了の別、中止／終了理由：研究期間別
- ④ 治療前背景因子
- ⑤ 重篤な有害事象
- ⑥ 有害事象の転帰：症例別
- ⑦ 有害反応／有害事象：群別
- ⑧ 実施計画書遵守状況：逸脱症例（許容範囲を超えるもの）
- ⑨ 有効性に関する事項：生存・再発・二次がん・死亡およびその時期
- ⑩ その他：試験の進捗や安全に関する問題点

15.2. 定期モニタリングでの分類

プロトコルに遵守していないものはモニタリングレポートにまとめ以下に分類する。主任研究者は報告内容およびその詳細を確認し、問題の再発が危惧される場合には、注意を喚起する News letter の発行などの対策を講じる。

1) 違反 violation

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの「逸脱」を違反とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい
- ⑤ 正当な臨床的理由がない

2) 逸脱 deviation

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱

定期モニタリングのレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱
- ② 逸脱（やむを得ない）
- ③ 逸脱（臨床的に妥当）

逸脱は、常に担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一優先であるため、プロトコールの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。「臨床的に妥当な逸脱」が少数例みられる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコールの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコール改訂を検討する必要がある。

3) 許容範囲

研究代表者とデータセンター間で、事前にまたは事後的に施設ごとに設けた許容範囲内の実施計画書からの逸脱のうち、事前に設定された許容範囲内の逸脱は定期モニタリングのレポートに掲載しない。

16. 試験の費用負担

16.1. 資金源および財政上の関係

本試験は、主任研究者が日本医療研究開発機構研究費「革新的がん医療実用化研究事業」として行なう。主任研究者と抗悪性腫瘍剤を製造・販売する諸会社との間には、開示すべき重要な財政上の関係はない。

16.2. 適応外医薬品の取扱いについて

本プロトコールで使用するカルボプラチン、シクロホスファミドは上衣腫に対して保険適応外であるが、本研究の対象疾患を含む適応外の小児腫瘍に対して、日常診療行為として実際に頻用されており、保険審査の過程でも査定対象となっておらず、いわゆる55年通知を準用することとし、保険診療の範囲内として用いる。

16.3. 健康被害に対する補償

本臨床試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように主任研究者、試験責任/分担医師、実施医療機関が対応する。ただし、提供される治療等には健康保険を適応し、その他金銭での補償は行なわない。

17. 試験の終了

追跡期間（「0.5. 予定登録数と研究期間」参照）の終了およびデータベースの固定をもって試験の終了とする。データセンターからデータベースの固定を受けた主任研究者は、試験が終了したことを試験責任医師、統計解析責任者および効果安全性評価委員に報告する。報告を受けた試験責任医師は、医療機関の長および医療機関内の関係部門にその旨を報告する。

18. 記録の保存

研究代表者は本試験終了について報告された日から5年を経過した日又は本試験の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間は収集データおよび登録番号を保管するものとする。原資料、ならびにその他の研究機関で保管される書類（実施計画書、実施計画の変更通知、同意文書、倫理審査委員会の通知文書、研究代表者からの重篤・重要有害事象報告書）については各研究機関が許可する最長期間保管するものとする。本試験に関する記録は、保管期間終了後破棄する場合には、被験者の個人情報等の秘密を侵害しないよう適切に処分するものとする。

19. 研究組織

変更があった場合は、研究代表者/研究事務局は、支援センターに変更内容を文書で速やかに通知する。

19.1. 本試験を実施する研究班

本試験は下記の研究班で施行する。

日本医療研究開発機構研究費【革新的がん医療実用化研究事業】

「小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発」

19.2. 研究グループとグループ代表者・グループ事務局

日本小児がん研究グループ脳腫瘍委員会（JCCG）

委員長： 原 純一

地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科

〒534-0021 大阪府大阪市都島区都島本通 2-13-22

TEL：06-6929-1221

FAX：06-6929-1091

Email: j-hara@med.osakacity-hp.or.jp

副委員長： 西川 亮

埼玉医科大学国際医療センター 脊髄腫瘍科

〒350-1298

埼玉県日高市山根 1397-1

TEL：06-6929-1221

FAX：06-6929-1091

E-mail: rnishika@saitama-med.ac.jp

19.3. 研究代表者

坂本博昭

地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科

〒534-0021 大阪府大阪市都島区都島本通 2-13-22

TEL：06-6929-1221

FAX：06-6929-1091

E-mail: m5830955@msic.med.osaka-cu.ac.jp

本試験の責任者。本試験の内容、進捗、結果報告および運用資金等の責任を負う。試験事務上は、発生する承認事項や連絡事項、調整事項、作成文書の最終責任を担う。また、プロトコル各章で規定する業務を行う。

19.4 研究事務局

山本哲哉

筑波大学附属病院 脳神経外科

〒305-8576 茨城県つくば市天久保 2 丁目 1 番地 1

TEL：029-853-3900

FAX : 029-853-3214
E-mail : yamamoto_neurosurg@md.tsukuba.ac.jp
EPEN@md.tsukuba.ac.jp (事務局共通)

研究代表者を補助する。プロトコルおよび改定案の作成、同意・説明文書の作成および改定案の作成、各種手順書の作成、有害事象報告書の作成、効果・安全性評価委員会への審査依頼書作成、総括報告書の作成、試験中に生じたプロトコル解釈上の疑義への調整、等の業務を行う。また、プロトコル各章で規定する業務を行う。

19.5. 放射線治療研究事務局

前林 勝也
日本医科大学 放射線治療科
〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5
TEL : 03-5814-6240
FAX : 03-5685-1795
E-mail : k-maebayashi@nms.ac.jp

19.6. 外科手術研究事務局

坂本博昭
地方独立行政法人大阪市民病院機構
大阪市立総合医療センター小児脳神経外科
〒534-0021 大阪府大阪市都島区都島本通 2-13-22
TEL : 06-6929-1221
FAX : 06-6929-1091
E-mail : m5830955@msic.med.osaka-cu.ac.jp

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

19.7. 薬物療法研究事務局

寺島 慶太
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 脳神経腫瘍科
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL : 03-3416-0181
FAX : 03-3416-2222
E-mail : terashima-k@ncchd.go.jp

19.8. 病理診断委員会

平戸 純子 (委員長)、信澤 純人
群馬大学医学部附属病院病理部
〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15
TEL : 027-220-8711
FAX : 027-220-8711
E-mail : jhirato@med.gunma-u.ac.jp

19.9. 放射線診断委員会

堤 義之（脳腫瘍委員会画像委員長）、北村正幸（同副委員長）

国立研究開発法人国立成育医療研究センター 放射線診療部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL：03-3416-0181

FAX：03-3416-2222

石井仁也：関東労災病院放射線科、藤川あつ子：聖マリアンナ医科大学放射線科

19.10. 腫瘍摘出程度判定委員会

堤 義之、北村正幸：国立研究開発法人国立成育医療研究センター 放射線診療部、石井仁也：関東労災病院放射線科、藤川あつ子：聖マリアンナ医科大学放射線科、五味 玲（委員長）：自治医科大学脳外科、鈴木智成：埼玉医大国際医療センター脳脊髄腫瘍科、吉村淳一：新潟大学脳外科、香川尚己：大阪大学脳外科

19.11. 効果・安全性評価委員会

新潟がんセンター小児科 小川 淳（委員長）、兵庫県立粒子線医療センター 院長 沖本智昭、草津総合病院 脳腫瘍治療科 中洲 敏

効果安全性評価委員会は、主任研究者からの依頼を受けて以下の報告書を評価し、研究代表者にプロトコルの改訂を提言する

1. 研究代表者からの試験進捗状況報告および試験モニタリング報告（6カ月毎）
2. 研究代表者から送付された重篤な有害事象報告（随時）
3. 論文や学会発表など、当該試験以外からの関連報告（随時）

19.12. JCCG データセンター

瀧本 哲也

国立成育医療研究センター研究所

小児がん疫学臨床研究センター登録データ管理室

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL：03-5494-7120（内線：4310）

FAX：03-5727-1267

E-mail：nchdc@ncchd.go.jp

19.13. 統計責任者

吉村 健一

金沢大学附属病院先端医療開発センター

〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1

TEL：076-265-2090

E-mail：keyoshim@staff.kanazawa-u.ac.jp

生物統計学的な見地から本試験の研究デザイン及び統計解析を担当する。実施計画書の記載、統計解析計画書の作成及び統計解析、総括報告書の統計部分の記載、結果公表の際の統計的記述の記載を行う。

19.14. 中央分子診断

市村幸一

国立がん研究センター研究所

脳腫瘍連携研究分野

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL：03-3542-2511（内線 2826）

FAX: 03-3542-2530
E-mail: kichimur@ncc.go.jp

20. 研究成果の帰属と結果の発表

原則として、主たる公表論文は最終解析終了後に投稿する。その他の発表の場は国際学会、ないしは全国レベルの学会とする。

プロトコルで規定された最終解析以外のデータは、JCCG 脳腫瘍委員会の承認を得た場合を除いて発表を行わない。ただし、個々の施設の症例で得られた研究成果に関しては、個々の施設の責任において発表して差し支えない。但し、本研究の終了を待って結論を導くべき事項、たとえばプロトコル治療の評価について症例報告の転帰から言及することは避けるべきである。

研究事務局以外の発表者が、研究事務局の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受けとることはできない。

21. 参考文献

- 1) Tihan T, Zhou T, Holmes E, Burger PC, Ozuysal S, Rushing EJ. The prognostic value of histological grading of posterior fossa ependymomas in children: a Children's Oncology Group study and a review of prognostic factors. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2008;21:165-77.
- 2) Andreiuolo F, Puget S, Peyre M, et al. Neuronal differentiation distinguishes supratentorial and infratentorial childhood ependymomas. *Neuro-oncology* 2010;12:1126-34.
- 3) Witt H, Mack SC, Ryzhova M, et al. Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma. *Cancer cell* 2011;20:143-57.
- 4) Parker M, Mohankumar KM, Punchihewa C, et al. C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF-kappaB signalling in ependymoma. *Nature* 2014;506:451-5.
- 5) Pajtler KW, Witt H, Sill M, et al. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer cell* 2015;27:728-43.
- 6) Mack SC, Witt H, Piro RM, et al. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature* 2014;506:445-50.
- 7) Ernestus RI, Wilcke O, Schroder R. Supratentorial ependymomas in childhood: clinicopathological findings and prognosis. *Acta neurochirurgica* 1991;111:96-102.
- 8) Yuh EL, Barkovich AJ, Gupta N. Imaging of ependymomas: MRI and CT. *Childs Nerv Syst* 2009;25:1203-13.
- 9) Shu HK, Sall WF, Maity A, et al. Childhood intracranial ependymoma: twenty-year experience from a single institution. *Cancer* 2007;110:432-41.
- 10) Merchant TE, Li C, Xiong X, Kun LE, Boop FA, Sanford RA. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2009;10:258-66.
- 11) Massimino M, Solero CL, Garre ML, et al. Second-look surgery for ependymoma: the Italian experience. *Journal of neurosurgery Pediatrics* 2011;8:246-50.
- 12) Cage TA, Clark AJ, Aranda D, et al. A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymomas. *Journal of neurosurgery Pediatrics* 2013;11:673-81.
- 13) Iwama J, Ogiwara H, Kiyotani C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for brain tumors in infants and young children. *Journal of neurosurgery Pediatrics* 2015;15:488-92.
- 14) Merchant TE, Mulhern RK, Krasin MJ, et al. Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for pediatric patients with localized ependymoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22:3156-62.
- 15) Garvin JH, Jr., Selch MT, Holmes E, et al. Phase II study of pre-irradiation chemotherapy for childhood intracranial ependymoma. *Children's Cancer Group protocol 9942: a report from the Children's Oncology Group. Pediatric blood & cancer* 2012;59:1183-9.
- 16) Macdonald SM, Sethi R, Lavally B, et al. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients. *Neuro-oncology* 2013;15:1552-9.

- 17) White L, Kellie S, Gray E, et al. Postoperative chemotherapy in children less than 4 years of age with malignant brain tumors: promising initial response to a VETOPEC-based regimen. A Study of the Australian and New Zealand Children's Cancer Study Group (ANZCCSG). *Journal of pediatric hematology/oncology* 1998;20:125-30.
- 18) Mason WP, Goldman S, Yates AJ, Boyett J, Li H, Finlay JL. Survival following intensive chemotherapy with bone marrow reconstitution for children with recurrent intracranial ependymoma--a report of the Children's Cancer Group. *J Neurooncol* 1998;37:135-43.
- 19) Matsushima T, Inoue T, Inamura T, Natori Y, Ikezaki K, Fukui M. Transcerebellomedullary fissure approach with special reference to methods of dissecting the fissure. *Journal of neurosurgery* 2001;94:257-64.
- 20) Ikezaki K, Matsushima T, Inoue T, Yokoyama N, Kaneko Y, Fukui M. Correlation of microanatomical localization with postoperative survival in posterior fossa ependymomas. *Neurosurgery* 1993;32:38-44.

付表1 FAX 送信先：国立成育医療研究センター 小児がん登録室

FAX：03-5494-7490 TEL：03-5494-7120（内線：4281、4283）

E-mail：nch-cca@ncchd.go.jp

受付日： 20 年 月 日

受付者： _____

一次登録コード： _____

研究グループ番号： _____

二次登録番号： _____

一次登録票（兼：中央診断依頼票）

（小児固形腫瘍共同データベース）

データセンター記入欄（何も記入しないでください）

施設名・科名		
TEL	FAX	E-mail
担当医師名	記入者名	記入日 20 年 月 日

* 直接問い合わせに対応していただける方の連絡先（TEL, FAX, E-mail）を記入してください。

小児固形腫瘍共同データベース一次登録の同意なし

* 一次登録の同意が得られなかった場合のみチェックし、以下は空欄のままデータベースセンターに送付して下さい。

基本情報

患者イニシャル	(姓) (名)	姓名の名	カナ文字で（例：タロウな
生年月日	年 月 日	住所(市区郡まで)	らタ)
初診時年齢(腫瘍)	歳 ヶ月	性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
手術(生検)年月日、または手術(生検)予定年月日	20 年 月 日 <input type="checkbox"/> 手術(生検)予定なし・不明		
手術(生検)を行った(行う予定の)施設	<input type="checkbox"/> 自施設 <input type="checkbox"/> 他施設(病院)		

同意項目

中央診断+臨床情報の提供(フォローアップを含む)	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
余剰検体(画像含む)の保存と研究利用 ゲノムの網羅的な解析を含む遺伝子解析	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無(検体提出しない場合もチェックしてください) <input type="checkbox"/> 同意あり <input type="checkbox"/> 同意なし
バイオバンクへの試料提供	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無

* 中央診断を行わない場合は、「臨床情報の提供」に同意が取得できれば「有」にチェックして下さい。

* 中央診断+臨床情報の提供(フォローアップを含む)の同意がない場合の中央診断は、コンサルテーション扱いとなります。

症例の概要

施設診断	<input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> 初発 <input type="checkbox"/> 再発
臨床経過	現時点での Stage _____ (Stage 分類が存在する腫瘍のみ) 両側性の場合は明記してください 神経芽腫のみ：NSE _____ VMA _____ HVA _____ MIBG シンチ (<input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性)
腫瘍の初発日	20 年 月 日 (再発の場合には再発日)
原発部位	先行一次がん <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(疾患名)
病変部位 (病変の確認された部位 全てにチェック)	<input type="checkbox"/> 中枢神経系(具体的に) <input type="checkbox"/> 肺 <input type="checkbox"/> 肝 <input type="checkbox"/> 消化管 <input type="checkbox"/> 腎 <input type="checkbox"/> 副腎 <input type="checkbox"/> 骨 <input type="checkbox"/> 筋 <input type="checkbox"/> 皮膚/皮下 <input type="checkbox"/> 骨髄 <input type="checkbox"/> 縦隔 <input type="checkbox"/> 後腹膜 <input type="checkbox"/> 骨盤腔内 <input type="checkbox"/> リンパ節(部位) <input type="checkbox"/> その他(具体的に)
検体送付予定	発送予定日： 20 年 月 日 <input type="checkbox"/> 送付日未定 <input type="checkbox"/> 送付予定なし
臨床試験参加予定 (現時点での予定で 結構です)	<input type="checkbox"/> 有 研究グループ名() <input type="checkbox"/> 無 理由： <input type="checkbox"/> 該当する臨床試験なし <input type="checkbox"/> 施設が臨床試験に参加していない <input type="checkbox"/> 臨床試験参加施設であるが IRB 承認されていない <input type="checkbox"/> その他(具体的に)

* 全ての項目を記入してください。空欄がある場合には問い合わせをさせていただくことがあります。

付表 2

送付先：画像診断事務局（郵送）

国立成育医療研究センター 放射線診療部 宮崎 治 宛

FAX：03-5494-8269

TEL：03-3416-0181（内線：2730、2700）

受付日：20 年 月 日

受付者：_____

データセンター記入欄（何も記入しないでください）

小児上衣腫臨床試験 摘出度中央判定依頼票

（小児上衣腫に対する術後腫瘍残存程度と組織型によるリスク分類を用いた集学的治療第Ⅱ相試験）

一次登録コード：_____

施設名・科名		
TEL	FAX	E-mail
担当医師名	記入者名	記入日 20 年 月 日

* 直接問い合わせに対応していただける方の連絡先（TEL, FAX, E-mail）を記入してください。

登録時の状況

登録に必要な確認事項

該当する欄に記入，または口に✓をいれてください

患者背景情報

- 患者年齢 3歳以上20歳未満である（ _____ 歳）
- 生年月日(西暦) 20 年 月 日
- 性別 男 女
- 腫瘍の初発日 20 年 月 日
- 手術日 20 年 月 日
- 治療歴 放射線治療・化学療法の既往がない
- 同意状況 患者本人／代諾者から文章同意が得られている（16歳以上：代諾者
および本人，15歳以下：代諾者）

手術と腫瘍に関する情報

- 施設病理組織診断 上衣腫 WHO Grade II
- 退形成性上衣腫 WHO Grade III
- 病理レポート未着
- 腫瘍の発生部位 テント上
- テント下

- 摘出度の術中判定 術中に手術用顕微鏡下で残存腫瘍を認めない
 術中に手術用顕微鏡下で残存腫瘍を認める
 (部位 :)

その他の診断

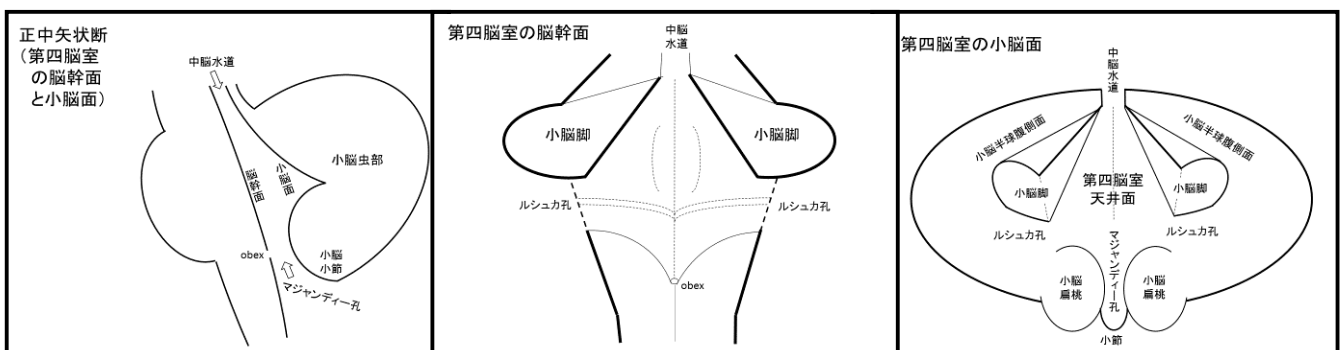
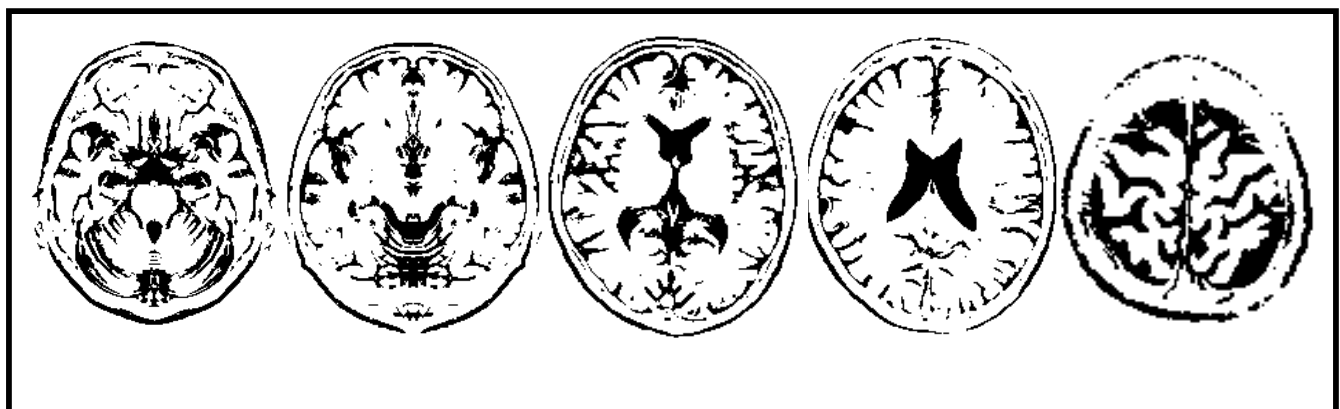
- 頭部・脊髄 MRI 原発巣以外のあきらかな播種性病変を認めない
 全身状態 ECOG Performance Status (PS)が3以下である
 除外基準 該当しない (活動性の重複がん, 治療を有する心疾患, 授乳中もしくは授乳中の女性)

- 登録時 MRI 画像データ 術前・術後 MRI 画像の DICOM データ (CD-ROM) を同時に送付することを確認

発症から術後までの臨床経過 (中央画像診断による摘出度判定用) :

画像診断に関する参考所見

- * 残存が解剖学的にどこにあるのか記載してください。必要に応じて図示してください。
- * 止血剤など、画像だけで判断が付きにくい点についてのコメントをお願いします。
- * 残存腫瘍の部位を後頭蓋窩では脳幹、小脳などと記載し、天幕上では脳室壁、白質、大脳皮質などと記載する。後頭蓋窩あるいは天幕上の腫瘍に巻き込まれた構造物として、脳神経、主要血管 (動脈, 静脈) など記載する。



付表 3

FAX: 03-5727-1267

FAX 返信先： JCCG データセンター国立成育医療研究センター研究所
小児がん疫学臨床研究センター登録データ管理室

FAX: 03-5727-1267 TEL: 03-5494-7120 (内線: 4310)

Email: nchdc@ncchd.go.jp

受付日: 20 年 月 日

受付者: _____

データセンター記入欄 (何も記入しないでください)

小児上衣腫臨床試験 症例登録票 (二次登録票)

(小児上衣腫に対する術後腫瘍残存程度と組織型によるリスク分類を用いた集学的治療第Ⅱ相試験)

一次登録コード : _____

施設名・科名		
TEL	FAX	E-mail
担当医師名	記入者名	記入日 20 年 月 日

* 直接問い合わせに対応していただける方の連絡先 (TEL, FAX, E-mail) を記入してください。

登録時の状況

登録に必要な確認事項

該当する欄に記入, または□にチェックをいれてください

治療開始予定日 20 年 月 日

手術と腫瘍に関する情報

- 施設病理組織診断 上衣腫 WHO Grade II
 退形成性上衣腫 WHO Grade III
- 中央病理組織診断 上衣腫 WHO Grade II
 退形成性上衣腫 WHO Grade III
- 中央摘出度判定 GTR1 GTR2 NTR STR 未

Group 分類 Group A Group B Group C