

化学療法に伴う二次がんの頻度を解析するため、5年の無増悪生存率?も副次的項目とした。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

International NHL Prognostic factor projectでは、CHOP like regimenでのHI群およびH群の60歳以下での完全奏効率は、57%と46%であり、完全奏効例の2年無再発生存割合はそれぞれ62%、61%と報告されていることから、全症例のCHOP like regimenでの2年無再発生存割合は、35%と28%と推定される。一方、JCOG9505のbiweekly CHOP8コース群の完全奏効割合は60%であり、biweekly CHOPでの上乗せ効果が認められる。Rituximabについては、高齢者のCHOPおよびR-CHOPの比較試験の報告での2年無イベント生存率は、それぞれ、38%、57%であり、Rituximabの追加により、10%以上の上乗せ効果が期待される。また、前述のGOERAMSのCHOP療法対自家移植比較試験での移植群では、HI群での2年無増悪生存割合が約60%であった。以上より、今回の研究において、H,HI群あわせてのbiweekly-R-CHOPの2年無増悪生存割合は65%以上が期待され、2つのregimenいずれかでは、さらに10%の2年無増悪生存割合の上乗せがあると仮定する。よって、将来の第Ⅲ相比較試験のarmとなる治療法をSimonの選択デザインに基づき選択するためには、必要被験者数は以下の通りとなる。最低限期待される2年無増悪生存割合を65%とし、奏効率の高い治療法ではこれを10%上回ることを予測する。この条件下で良い方の治療群を正しく選択する確率を80%以上とするためには、各群それぞれ30例が必要となる。以上より、病理中央診断などによる不適格例を計10%弱と見込んで目標症例数は70例とする

2.4.4. 患者選択規準について

本試験のプロトコル治療に含まれる薬剤のうち、Rituximabは保険承認が2001年と最も新しく、従来の抗がん剤とは異なる有害事象やその予測因子の情報はなお蓄積過程にある。本試験ではこれまでに報告されている有害事象とその予測因子の情報から、Rituximabと関係し得る患者選択規準に関して特に以下の配慮を行った。

- 1) 緑内障の既往者にRituximab投与後失明した例が報告されている[Foran, 2000 #96]ので、除外することとした
- 2) Rituximab輸注時の最終負荷速度が200 mL/hrとなり、R-high-CHOPでdoxorubicinを併用することからも、心エコーによる左心駆出率計測を必須検査項目とした。また同じ理由で心房細動患者も今回の試験では除外した。Rituximabの欧米での市販後の使用において、不整脈や狭心症などを合併またはその既往歴のある患者への投与時に、これらが悪化または再発した症例が報告されているため、これらの合併例は除外対象とした。
- 3) 末梢血液中に腫瘍細胞が多数存在する症例に高度のinfusion-related toxicityが出現することが報告されている[Byrd, 1999 #98]。特に50,000/mm³以上の腫瘍細胞が末梢血液中に存在する症例において重症となること、症状発現時にTNF- α やIL-6などのサイトカイン濃度が上昇していたことが報告されている[Winkler, 1999 #97]。したがって、Rituximabの添付文書には血液中に25,000/mm³以上の腫瘍細胞が存在する症例に対しての使用について「警告」としている。本試験においては、本邦での治験時と同様、10,000/mm³を超える腫瘍細胞が末梢血液中に存在する症例は除外することとした。
- 4) 中枢神経系浸潤例は、中枢神経系への移行が不良なR-CHOP療法では有効性が低く、除外することとした。
- 5) RituximabとCHOP療法の併用療法施行例でB型肝炎ウイルスの再活性化例が報告されている[Czuczman, 1999 #99][Dervite, 2001 #100]。またB型肝炎の再活性化例はPrednisolone(PSL)を含むCHOP療法を受けた症例でよく経験されるため、これまで国内の悪性リンパ腫を対象とした臨床試験ではしばしば除外されてきた。C型肝炎については、B型肝炎と同様の根拠はないが、臨床試験ではしばしば除外されてきた。本試験に関してはHCV抗体陽性者は除外することとした。HIV陽性例については治療方針が異なるため除外することとした。

2.4.5. 患者登録見込み

同じ対象群でのランダム化Ⅱ相試験を実施した JCOG9505 は、約 3 年で 70 症例の登録が可能であった。ただし、この試験期間内に JCOG-LSG は up-front の auto-PBSCT の第Ⅱ相試験 43 例を同時に実施しており、CD20 陽性 Bリンパ腫の 3 年で 70 症例の登録は可能と思われる。

2.4.6. 割付調整因子設定の根拠

原著での age adjusted IPI 解析において、high-intermediate risk 対 high risk の患者比率が、16 対 7 であり、2 年生存率がそれぞれ、54% 対 34% であった。よって、high-intermediate risk vs high risk 群を割り付け調整因子とする。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本臨床試験で用いる薬剤はいずれも保険適応承認が得られているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はないと考えられる。また、治療を受けるにあたり、考えられる利益は以下のごとくである。

Biweekly-R-CHOP 群: 標準 R-CHOP に比して治療強度が増加し、完全寛解率の改善が見込まれ、治療期間も短縮する。

R-CHOP/CHASER 群: 標準 R-CHOP に耐性である患者でも、克服される可能性があり、また、末梢血幹細胞の採取効率が高いことが期待される。

LEED 療法: 寛解達成後に、一部起きるであろう原疾患再燃の risk が軽減される可能性がある。

2.5.2. 予想される危険と不利益

愛知県がんセンター単独の臨床試験においては安全に実施できると予想されているが、本治療レジメンを多施設共同で評価するのは本試験が初めてであるため、愛知県がんセンターの報告から予期されるレベルを超えて治療関連死亡を含む重篤な有害事象が観察される可能性がある。我々は「14.1.2. 有害事象の許容範囲」に記したように、「治療関連死亡は 5% を超えない」および「重篤な有害事象は 10% を超えない」という閾値を設定した。これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4. 患者選択規準」、「6.5. 治療変更規準」、「6.6 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討された。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

予想される不利益としては、以下のごとくである。

R-CHOP 群: 過去の JCOG9809 研究でも、標準 R-CHOP と比較して合併症の頻度は変わらないと考えられるが、G-CSF の投与回数が増加し、通院回数が増加する可能性がある。

R-CHOP/CHASER 群: 骨髄抑制が R-CHOP に比べ強いため、感染や出血のリスクが上がり、輸血が必要になる頻度も高い。また、入院治療期間が 2 週 R-CHOP 群より長く、治療コストが 2 週 R-CHOP 群よりさらに上昇する。

LEED 療法: 高度の骨髄抑制、粘膜障害や、日和見感染の合併の可能性があり、長期的には二次癌のリスクが上昇する可能性がある。

医療費については、患者が、169cm, 57kg, 1.6m² とした場合の試算例として、R-CHOP 療法の薬価: 337636 円、CHASER 療法の薬価: 471040 円、LEED 療法: 262534 円となり、治療開始後は、すべて高額医療制度が適用されることとなる。

2.6. 本試験の意義

前述のごとく米国 Intergroup study の S9704 においては、R-CHOP 療法の奏効例の範囲において、R-CHOP 8コースと R-CHOP 6コース+大量化学療法との比較がなされており、将来、S9704 で R-CHOP 6コース+大量化学療法が優位になる可能性がある。この場合、R-CHOP 6コースに対し、consolidative な大量化学療法の追加が標準治療となり、JCOG としては本研究による、導入療法の強化を図った大量化学療法にさらなる有効性が期待されることを検証するため、本研究での選択される治療法を試験治療として、3週 R-CHOP6コース+大量化学療法を標準治療とした第Ⅲ相試験に拡大して、試験実施を行う予定である。また、S9704 試験で、大量化学療法群が R-CHOP 群以下の有効性である可能性は低いと考えられるが、この場合には、幹細胞移植併用大量化学療法の治療戦略に対する見直しが必要となる可能性はあるものの、本試験が寛解導入化学療法の比較であることから、有用な情報が得られる可能性が高いと思われる。

2.7. 附随研究

本試験では附随研究は予定されていない。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 病理診断規準

病理診断には WHO 分類の blue book 版¹⁾を用いる。

本試験で対象となるのは網掛けの部分。

【WHO 分類】

B-CELL NEOPLASMS

Precursor B-cell neoplasm

Precursor B lymphoblastic leukemia / lymphoma

Mature B-cell neoplasms

Chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma

B-cell Prolymphocytic leukemia

Lymphoplasmacytic lymphoma

Splenic marginal zone lymphoma

Hairy cell leukemia

Plasma cell myeloma

Solitary plasmacytoma of bone

Extrasosseous plasmacytoma

Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue
(MALT-lymphoma)

Nodal marginal zone B-cell lymphoma

Follicular lymphoma

Mantle cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma

Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma

Intravascular large B-cell lymphoma

Primary effusion lymphoma

Burkitt lymphoma / leukemia

T-CELL AND NK-CELL NEOPLASMS

Precursor T-cell neoplasms

Precursor T lymphoblastic leukemia / lymphoma

Blastic NK cell lymphoma

Mature T-cell and NK-cell neoplasms

T-cell Prolymphocytic leukemia

T-cell large granular lymphocytic leukemia

Aggressive NK cell leukemia

Adult T-cell leukemia / lymphoma

Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type

Enteropathy-type T-cell lymphoma

Hepatosplenic T-cell lymphoma

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Mycosis fungoides

Sezary syndrome

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Peripheral T-cell lymphoma, unspecified

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Anaplastic large cell lymphoma

HODGKIN LYMPHOMA

Nodular lymphocyte Predominant Hodgkin lymphoma

Classical Hodgkin lymphoma

Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma

Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma

Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma

Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

3.2. 病期分類規準

病期分類(staging)には Ann Arbor 分類²⁾の修正案である Cotswolds 修正案(1989)³⁾をさらに改変した AJCC manual 第6版⁴⁾(JCOG-LSG 悪性リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル第1版⁵⁾に掲載を用いる。

病期

病期 I: 単独リンパ節領域の病変(I); またはリンパ節病変を欠く単独リンパ外臓器または部位の限局性病変 (IE)(ホジキンリンパ腫では稀)。

病期 II: 横隔膜の同側にある2つ以上のリンパ節領域の病変(II); または所属リンパ節病変と関連している単独リンパ外臓器または部位の限局性病変で、横隔膜の同側にあるその他のリンパ節領域の病変は有ってもなくてもよい(IIIE)。病変のある領域の数は下付きで、例えば II₂のように表してもよい。

病期 III: 横隔膜の両側にあるリンパ節領域の病変(III)、それは更に隣接するリンパ節病変と関連しているリンパ外進展を伴ったり(IIIE)、または脾臓病変を伴ったり(IIIS)、あるいはその両者(IIIE,S)を伴ってもよい。

病期 IV: 1つ以上のリンパ外臓器の瀰漫性または播種性病変で、関連するリンパ節病変の有無を問わない; または隣接する所属リンパ節病変を欠く孤立したリンパ外臓器病変であるが、離れた部位の病変を合わせもつ場合。後出の「解剖学的病期診断規準」に該当する肝臓または骨髄のいかなる病変、あるいは肺の小結節性病変も IV 期とする。病期 IV の病変の場所は、ホジキンリンパ腫の部分で記述されている表に記載された表記法に従ってその部位を更に特定することによって確認される。

A および B 分類(症状)。各病期は以下のように定義される全身症状の有無に従って、A または B のいずれかに分類される。以下の 1.~3.の1つ以上を有する場合、病期にBを付す。いずれも有さない場合は病期にAを付す。

1. 発熱: 38°C を超える理由不明の発熱。
2. 盗汗: 寝具(マットレス以外の掛け布団、シーツなどを含む、寝間着は含まない)を変えなければならぬ程のずぶ濡れになる汗。
3. 体重減少: 診断前の6ヶ月内に通常体重の10%を超す理由不明の体重減少。

(注釈)

- * リンパ節病変は、(a)臨床的なリンパ節腫大で、他の病理が無理なく除外できるもの(疑わしいリンパ節は、治療方針がその病変の有無により影響される場合は必ず生検されなければならない)および(b)単純放射線写真、CT、またはリンパ管造影で見つかる腫大、によって証明される。1.5cm より大きいリンパ節は異常と見なされる。
- * 脾臓病変は、はっきりと触知される脾腫のみによるもの、または触診では触れたり触れなかったりのはっきりしない脾腫は放射線診断(超音波または CT)で確認されるもの(いずれも嚢胞性や血管性ではない腫大であることの確認を要する。放射線画像的に腫大しているだけというのは不適切)、あるいは多発性の巣状欠損像、により証明される。
- * 肝臓病変は嚢胞性や血管性ではない多発性の巣状欠損像により証明される。臨床的な腫大のみでは、肝機能検査異常の有無を問わず、不十分である。肝生検は、肝機能検査異常がある患者や画像診断がはっきりしない患者での肝臓病変の存在を確認するために施行される。
- * 肺病変は、他の可能性のある原因、特に感染症、がなく、放射線画像診断で実質性病変であるという証拠により証明される。肺生検は、曖昧な症例をはっきりさせるために行ってもよい。
- * 骨病変は適切な画像検査を用いて証明される。
- * 中枢神経系の病変は、(a)脊髄の髄内性陰影あるいは脊髄や髄膜の病変で、それらは臨床病歴または放射線単純撮影像、脳脊髄液検査、脊髄造影、CT、および/または MRI による所見(脊髄の硬膜外陰影は骨転移または播種性病変からの進展病変である軟部組織病変の結果としてあり得るため、慎重な評価を要する。)に基づいて診断され得るもの、および(b)頭蓋内病変(発病時に臨床的に診断されるのは稀)、によって証明される。
- * 骨髄病変は、穿刺吸引と骨髄生検のワンセットで評価するのが望ましいが、本試験においては骨髄穿刺または骨髄生検のいずれか単独で行ってもよいものとする。骨髄、末梢血中の病変については目視の他に flow cytometry の kappa, lambda の軽鎖のクローナリティーによる検査により証明される。

* 生検または手術により消失した病変も、病期診断上、病変存在部位とする。(但し、測定可能病変とはしない。)

3.2.1. 腫瘍関連症状

前項 AJCC の B 症状の定義に従って、発熱、盗汗、体重減少を腫瘍関連症状として取り扱う。

- 1) 発熱: 38°C を超える理由不明の発熱。ただし明らかな感染症状を伴う発熱、発熱性好中球減少 (neutropenic fever) は除外する。
- 2) 盗汗: 寝具 (マットレス以外の掛け布団、シーツなどを含む、寝間着は含まない) を変えなければならない程のずぶ濡れになる汗
- 3) 体重減少: 診断前の 6 ヶ月内に通常体重の 10% を超す理由不明の体重減少

3.2.2. 腫瘍関連検査値異常 (LDH 高値)

施設規準値上限を超える LDH 高値を腫瘍関連検査値異常 (LDH 高値) として扱う。しかし、G-CSF 併用により LDH 上昇を来したと判断された場合、これを腫瘍関連検査値異常として取り扱わない。

3.2.3. Bulky mass

Cotswolds meeting の規準(52)に基づき、以下のいずれかを満たす病変を bulky mass とする。

- 1) CT スキャンにて最大径 10cm 以上の腹部腫瘍性病変 (ただし、脾腫は bulky mass とはしない)。
- 2) 胸部単純 X 線正面写真にて、腫瘍の最大幅が、第 5・6 胸椎レベルにおける胸郭内横径の 3 分の 1 以上の縦隔腫瘍。

3.3. AAIPI における Prognostic factor および risk group

Prognostic factor:

- (1) LDH (施設基準値上限を超える)
- (2) CS (III 期または IV 期)
- (3) PS (2-4)

Risk group: 上記項目 (1)-(3) のうち幾つが該当するかを検討して、以下のグループに分類する。

Low risk: 0, Low-intermediate risk: 1, High-intermediate risk: 2, High risk: 3

3.4. 評価項目・臨床検査の定義

3.4.1. 絶対好中球数 (Absolute Neutrophil Count; ANC)

好中球の桿状核球数と分節核球数の総数 (/mm³)

3.4.2. CD20 抗原陽性細胞

リンパ腫病変の生検組織を用いたフローサイトメトリーもしくは免疫組織化学にてリンパ腫細胞が CD20 抗原陽性であること。(陽性率が何%以上と設定することは困難なため、カットオフ値は特に設けない。むしろ他の表面抗原も併せて検索し、CD20 抗原が陽性であることを総合的に判断することが望ましい。)

3.4.3. 末梢血中の CD3、CD20 陽性細胞数

検査日当日の白血球総数と白血球分画より、リンパ球数を計算し、更に CD3、CD20 陽性細胞割合より、各実数 (/mm³) を算出した値とする。

白血球総数 (/mm³) × リンパ球分画 (%) = リンパ球数 (/mm³)

リンパ球数 (/mm³) × CD3 陽性細胞割合 (%) = CD3 陽性細胞数 (/mm³)

リンパ球数 (/mm³) × CD20 陽性細胞割合 (%) = CD20 陽性細胞数 (/mm³)

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。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) びまん性大細胞性リンパ腫(WHO 分類における Mediastinal large B-cell lymphoma, lymphomatoid granulomatosis の subtype も含む)と病理組織学的に診断されている(intravascular lymphoma は除く)
- 2) 生検標本もしくは外科切除標本の、免疫組織染色またはフローサイトメリーにて、腫瘍細胞の CD20 抗原が陽性である
- 3) 登録日の年齢が 20 歳以上、65 歳以下である
- 4) ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)の performance status(PS) 0~2 である
- 5) 登録日前 28 日以内の最新の画像診断にて Ann Arbor 臨床病期分類(3.2.)の bulky II 期、III 期、IV 期のいずれかである
- 6) Age-adjusted International Index (International Prognostic Index, IPI)による層別化で HI、もしくは H と判定された
- 7) 登録日前 14 日以内の最新の末梢血液中腫瘍細胞数(3.4.4 参照) $\leq 10,000/\text{mm}^3$
- 8) 臨床診断で中枢神経系(脳・脊髄・髄腔)浸潤がない(髄液検査・脳 MRI は必須ではない)
- 9) 測定可能病変(11.1.3 参照)を有する
測定可能病変とは、以下の(1)(2)(3)のすべてを満たす病変とする
(1)腫大リンパ節やリンパ節塊、もしくは画像診断上リンパ腫病変と診断される節外臓器の結節性腫瘍
(2)CT 断面像にて直交する 2 方向で明確に測定可能
(3)CT 断面像にて長径が 1.5 cm を超える
- 10) 以前に化学療法・放射線治療・インターフェロン・抗体療法のいずれも受けていない
注 1)手術施行例では術後に測定可能病変が残存していれば登録可能
注 2)他疾患に対する治療か悪性リンパ腫に対する治療かを問わず、過去のステロイド単剤療法施行既往者は登録可能とするが、内服中の患者は登録前に内服を中止できること
- 11) 以下の(1)~(10)をすべて満たす(左心駆出率は登録日前 4 週以内の最新値、それ以外は登録日前 14 日以内の最新値)
 - (1)白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - (2)好中球数(ANC(3.4.1)) $\geq 1,000/\text{mm}^3$
 - (3)血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - (4)ALT \leq 施設規準値上限の 5 倍
 - (5)AST \leq 施設規準値上限の 5 倍
 - (6)総ビリルビン(T-bil) $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - (7)血清 Creatinine $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - (8)PaO₂ $\geq 85 \text{ mmHg}$ (room air)
 - (9)12 誘導心電図にて虚血性変化・心房細動・治療を要する心室性不整脈のいずれをも認めない
 - (10)心エコーによる左心駆出率 $\geq 50\%$
- 12) 試験への参加について本人から文書による同意が得られている

4.2. 除外規準

- 1) 緑内障の既往がある
- 2) 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有する
- 3) コントロール不良の高血圧を有する
- 4) 治療を必要とする冠動脈疾患、心筋症、心不全、抗不整脈薬で治療中の不整脈を有する
- 5) HBs 抗原陽性である
- 6) HCV 抗体陽性である
- 7) HIV 抗体陽性である(未検例は除外しないが陽性判明例は除外する。できるだけ検査を行う。)
- 8) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれかを有する
- 9) 重症感染症を合併している
- 10) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。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)もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん(含めない)を有する

- 11) 妊娠中か、妊娠の可能性があるか、または、授乳中である女性である
- 12) 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

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、登録適格性確認票に必要な事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局: 山本一仁 鏡味良豊

愛知県がんセンター病院 血液細胞療法部

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1

TEL: 052-762-6111 PHS6154

FAX: 052-764-2967

E-mail: ykagami@aichi-cc.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) 電話登録の場合、2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターに送付(郵送、FAX など)する。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって登録とする。
- 5) 登録されると「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターまたは担当医に送付されるので保管すること。
- 6) 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。
- 7) 誤登録・重複登録の場合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。
- 8) 寛解導入療法(R-high-CHOP と CHASER)での投与量計算に用いる体表面積は DuBois らによる式を用いて求めることを原則とする。体表面積と薬剤投与量の計算は施設の実務であり、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。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} × 0.007184)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みられるが、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。
- 9) LEED 療法での投与量計算においては、L-PAM、VP-16 投与量計算に用いる体表面積での体重、および CPA と Mesna の投与量計算に用いる体重は、下記の「修正理想体重」と「実体重」のうち小さい方を用いて計算する。L-PAM 投与量計算に際して、体表面積が 2m² を超える場合は 2m² として計算する。
 - ・ 男性: 修正理想体重 (Kg) = 0.9 × 身長(cm) - 88
 - ・ 女性: 修正理想体重 (Kg) = 0.9 × 身長(cm) - 92

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。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②IPI (HI vsH), で偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 治療計画と治療変更規準

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

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合「プロトコル逸脱」となるが、「臨床的に妥当な逸脱」と判断される。（「14.1.3.プロトコル逸脱・違反」参照）

6.1. プロトコル治療

- 1) 登録後 7 日以内にプロトコル治療を開始する(day1 は Rituximab 投与から開始)
なんらかの理由で開始が 8 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。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。迷う場合は研究事務局と相談すること。
第 1 コース開始時に適用する開始規準は設けない。
- 2) StepI(A 群 Biweekly-R-CHOP 療法; B 群 Biweekly-R-CHOP/CHASER 療法)の導入化学療法を計 6 コース行い、その 4, 5 コース目に末梢血幹細胞を採取する。
- 3) 寛解導入療法中に増悪が見られた場合、または寛解導入療法後の re-staging にて SD もしくは PD と判定された場合はプロトコル治療中止とする。プロトコル治療中止例の以後の治療は自由とする。
- 4) 導入化学療法にて PR 以上の奏効が得られた症例に対し StepII(LEED 療法)を行う。
- 5) LEED 療法の開始は、寛解導入療法の第 6 コース開始日から起算して、21 日目を降、49 日目以内とする。50 日以降になっても LEED 療法開始規準を満たさない場合には原則としてプロトコル治療中止とする。ただし、「50 日以降に LEED 療法開始規準を満たすと予想される場合には研究事務局と相談の上、研究事務局との合意が得られれば LEED 療法を開始する。
- 6) LEED 療法の day 1 から開始される G-CSF の最終投与日をもってプロトコル治療完了とする。
- 7) プロトコル治療完了後の re-staging により CR と判定された場合、再発が見られるまで無治療で観察する。放射線治療、インターフェロン療法、一切の抗がん剤治療を行わない。
- 8) PR 例では StepIII として、残存腫瘍に involved-field radiotherapy を施行し、以後一切の後治療を行わない。プロトコル中止例またはプロトコル治療完了後の re-staging により CR と判定されなかった場合は、以後の治療は規定しない。

6.2. 寛解導入療法(Step 1)

- 1) 寛解導入療法は A 群では、biweekly-R-CHOP 6 コース、B 群では、biweekly-R-CHOP 3 コースと CHASER 3 コースからなる。
- 2) biweekly-R-CHOP の第 1 回目投与は必ず入院にて十分な観察のもとに行う。
- 3) CHASER 療法は入院治療を原則とする。
- 4) G-CSF は biweekly-R-CHOP では通常量を Day 10 より使用し、CHASER では通常量を Day 7 より投与する。G-CSF は PBSC の動員の際には、両群とも高用量を Day 7 より保険適応により使用し、末梢血幹細胞採取(PBSCH)後中止する。(G-CSF の通常量とは、化学療法後の好中球減少症に対して保険承認されている投与量であり、高用量とは自家末梢血幹細胞動員のため保険承認されている投与量である。)
- 5) PBSCH:A 群では、biweekly-R-CHOP の 4 コース目、B 群では CHASER の 1 コース目に PBSCH を行い、CD34 陽性細胞総数として 2×10^6 個/kg(実体重)以上[目標は 4×10^6 個/kg(実体重)]の末梢血幹細胞を採取する。(細胞数が不足する場合は次コース目にも採取する。)

6.2.1. A:biweekly-R-CHOP 療法(2週毎)

薬剤	用量・用法	投与日
Rituximab	375 mg/m ² DIV	Day 1(最初に投与する)
Cyclophosphamide(CPA)	750 mg/m ² DIV	Day 1,
Doxorubicin(DOR)	50 mg/m ² DIV	Day 1,
Vincristine(VCR)	1.4 mg/m ² IV(max 2 mg/body)	Day 1,
Prednisolon(PSL)	100 mg/body PO	Days 1 to 5
G-CSF	通常量	day 10よりday14まで

*PBSCの動員のための高用量は、Day7よりPBSCHまで

注:RituximabもCHOP療法もともにday 1に開始する。ただし各施設の実施状況を考慮し、day 1にRituximabの投与がある場合に限り、CHOP療法をday 2または3に開始する事を許容する。なお、CHOP療法がday 1~3に開始された場合に限り、次コースはちょうど2週間後(前コースのday15)をday1として開始してもよい。(CHOP療法の開始日の間隔が2週未満でも許容される。)

以上の薬剤を14日毎に投与する。

- 1) 体表面積(原則DuBois式)から計算された投与量については、CPAは 10 mg 単位で、DXRは 1 mg 単位で、VCRは 0.1 mg 単位で切捨てた量を投与する。
 例) CPA $750 \text{ mg/m}^2 \times 1.55 \text{ m}^2 = 1162 \text{ mg}$ → 1160 mg
 DXR $50 \text{ mg/m}^2 \times 1.55 \text{ m}^2 = 77.5 \text{ mg}$ → 77 mg
 VCR $1.4 \text{ mg/m}^2 \times 1.35 \text{ m}^2 = 1.89 \text{ mg}$ → 1.8 mg
- 2) 治療開始後に体重変動が生じた場合、治療開始時の体重に比して $\pm 5\text{kg}$ 以内の変動の場合は投与量の補正は行わない。 $\pm 5\text{kg}$ を超えた場合にのみ、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。
- 3) CPA は生理食塩水250ml に溶解して1.5 時間あるいは500ml に溶解して2.5 時間で点滴投与、DXR は生理食塩水 100ml に溶解して30 分で点滴投与、VCR は生理食塩水 20ml に溶解して静注する。
- 4) 糖尿病の患者に対してはPSL を投与しない。
- 5) PSL の離脱症状が出現する場合は、5 日目以降のPSL の漸減投与も可能とする(漸減法については規定しない)。高齢者で離脱症状の出現が予想される場合には、初回投与時より漸減投与法を行っても構わない。
- 6) PSLの内服が困難な場合には、同量のPSL静脈注射製剤を経静脈的に投与する。
- 7) *Pneumocystis jirovecii*感染症予防のため、治療期間中、ST合剤(バクタ)4錠/分2・週2日、もしくは 1錠/分1、毎日などの予防投与を行う。
- 8) G-CSFの通常量は・・・である。
- 9) G-CSFは、自家末梢血幹細胞採取を目的とする時(高用量)はfilgrastim (グラン) $5 \mu\text{g/kg/day}$ 、lenograstim (ノイトロジン) $5 \mu\text{g/kg/day}$ のいずれかを第7日目より皮下注する。

Rituximab 投与についての注意点

- Rituximabの第一回目投与は、必ず入院で行い、十分な観察のもとに行う。
- Rituximabは投与前まで冷暗所に保存する。保存に際しては凍結しないように注意し、万一過って凍結させた場合には使用しないこと
- Rituximabは10 mg 単位で切捨てた量を投与する。
例) Rituximab $375 \text{ mg/m}^2 \times 1.5 \text{ m}^2 = 562.5 \text{ mg} \rightarrow 560 \text{ mg}$
生理食塩水で10倍に希釈して最終濃度1 mg/mLとし、点滴静注投与する。
希釈に際しては他の薬剤を混入させないこと。また激しく攪拌したり、泡立てたりしないこと
- 発熱などの薬物有害反応 (infusion-related toxicity) を予防するため、Rituximab 投与時には毎回点滴開始30分前に経口で下記あるいはこれに類似した薬効をもつ薬剤の組合せ [(1) と (2)] で前投薬を行う。
例) (1) 非ピリン系解熱鎮痛剤: アセトアミノフェン(カロナール) (200 mg) 2錠
(2) 抗ヒスタミン剤: α -メレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン) (2 mg) 1錠、またはジフェンヒドラミン(レスタミン) (10 mg) 3錠
- 初回投与時の点滴静注速度は25 mg/25 mL/時とし、投与開始後1 時間後に薬剤添付文書に記載のある薬物有害反応 (infusion-related toxicity) が出現しなければ、100 mg/100 mL/時に上昇させる。さらに1時間後200 mg/200 mL/時に上昇させて、投与を完了する。最後にルート内のRituximab をすべて投与するため生理食塩水を通す。
- 初回投与時の点滴静注中に発現する非血液毒性 (infusion-related toxicity) に対しては積極的に下記の薬剤を投与して、重症化を未然に防ぐよう努力する。
(1) 発熱・疼痛などに対する非ピリン系解熱鎮痛剤
(2) 発疹・咽喉頭不快感などアレルギー様反応に対する抗ヒスタミン剤
- 点滴静注中に発現する非血液毒性有害反応の程度に応じて、原則として下記に準じて点滴速度を変更するとともに上記の支持療法を行う。
Grade 2: 発現時の点滴速度を遅くするかまたはそのまま状態を観察し、Grade 1 に回復したら、6) に示した次段階の点滴速度に上昇させる。支持療法は必要に応じて施行する。Grade 1 に回復しなければ、点滴を一時中止して支持療法を施行し、Grade 1 に回復した時点で再開する。
Grade 3: 点滴を一時中止して支持療法を施行し、Grade 1 に回復したら、再び25 mg/25 mL/時から開始し、6) に示した要領で点滴速度を上昇させる。
- 第 2 回目以降の投与においては、前回投与時の非血液毒性が Grade 1 以下の場合、100 mg/100 mL/時、1時間投与から開始してよい。前回投与時の非血液毒性が Grade 2 以上の場合には、再度25 mg/25 mL/時で開始し、6) に記載した初回投与時の投与ルールに従うこととする。
- Tumor lysis syndrome が懸念されるため、十分な補液を行い、アロプリノール(ザイロリック)(100 mg) 3錠/日を少なくとも初回投与から2回目投与までの期間は、予防的に投与する。特にbulky massが存在したり、LDH高値などから腫瘍量が多いと予測される症例では注意を要する
- JCOG0203MF において、Grade 3 以上のrituximab 投与中のinfusion-related toxicity が7 件報告された。明らかな予測因子は見いだせなかったが、病変が広範囲に及んでいる例、胸水などの体腔液が存在していた例が多い傾向があった。症状としては喉頭の不快感、顔面の浮腫や搔痒感などの頭頸部付近の症状から始まり、点滴速度を100ml/hr へ上げて30 分程度経過した頃に多くの発症が認められている。そのような例では、点滴速度を100ml/hr へ上げてしばらくは、特に注意深い観察が必要である。

6.2.2. B:CHASER 療法(3 週毎)**B:CHASER 療法(3 週毎)**

薬剤	用量・用法	投与日
Rituximab	375 mg/m ² DIV	Day 1
Cyclophosphamide	1200 mg/m ² DIV	Day 3
Cytosine arabinoside	2000 mg/m ² DIV	Day 4, 5
Etoposide	100 mg/m ² DIV	Day 3, 4, 5
Dexamethasone	40mg/body DIV	Day 3, 4, 5

*PBSCの動員のための高用量は、Day7よりPBSCHまで

- 1) 経口血糖降下剤服用中の糖尿病の患者に対しては、Dexaによる血糖値の上昇に注意し、インシュリンを適切に投与することで血糖値の適切なコントロールを行うこと。
- 2) dexamethasoneは50 mlの生食に溶解し、15分で点滴投与する。
- 3) CPAの薬剤投与量は実体重による体表面積を用いて計算し、2時間で点滴投与する。
CPAは 10 mg 単位で切捨てた量を投与する。
例) CPA 1200 mg/m² x 1.55 m² = 2325 mg → 2320 mg
- 4) CPAの開始前6時間より終了後24時間まで80 ml/hourでhydrationを開始する。1日の輸液量は最低 2 L/m²/dayとする。
- 5) CPAの投与日は、アルカリ尿(尿pHが7以上)を確保するよう、輸液製剤にメイロンを加え、1日3回は尿pHをチェックすること。
- 6) VP-16の薬剤投与量は実体重による体表面積を用いて計算し、生食500 mlまたは5%Glucose 500 mlに溶解し、2時間かけて点滴静注する。
VP-16は 10 mg 単位で切捨てた量を投与する。
例) VP-16 100 mg/m² x 1.55 m² = 155 mg → 150 mg
- 7) Ara-Cの薬剤投与量は実体重による体表面積を用いて計算し、2時間で点滴静注する。
Ara-Cは計算通りの量を投与する。
例) Ara-C 2000 mg/m² x 1.54 m² = 3080mg → 3080mg
- 8) Ara-C投与に際しては、コース毎にAra-C投与前々日(day2)～当日(day4)の間に血清クレアチニン値を測定し、「6.5.4.CHASER療法の・薬剤中止減量規準」に該当する場合はこれに従ってAra-Cを減量する。
- 9) Ara-Cによる結膜炎を予防するためAra-Cの投与日の朝からAra-C投与終了翌日までステロイド含有点眼液を1日3回両眼に点眼する。
- 10) dexamethasoneの離脱症状が出現する症例では、day 6以降にdexamethasoneの漸減投与も可能とする。(漸減法については規定しない)。
- 11) *Pneumocystis jirovecii*感染症予防のため、治療期間中、ST合剤(バクタ)4錠/分2・週2日、土日のみ内服、もしくは 1錠/分1、毎日などの予防投与を行う。
- 12) G-CSF投与は、自家末梢血幹細胞採取を目的とする時はfilgrastim (グラン) 5 μ g/kg/day、lenograstim (イトロジン) 5 μ g/kg/dayのいずれかを第7日目より皮下注する。

6.2.3. 末梢血幹細胞採取 (PBSCH)

- 1) A群ではbiweekly-R-CHOPの4コース目、B群ではCHASERの1コース目に末梢血幹細胞採取(PBSCH)を行い、CD34陽性細胞総数として 2×10^6 個/kg(実体重)以上の末梢血幹細胞を採取する。細胞数が不足する場合は次コースも採取し、 4×10^6 個/kg以上の採取が望ましい。十分量(4×10^6)の末梢血幹細胞が採取保存できた場合は以後のコースでの採取はしない。最終コースで 4×10^6 個/kgに達しない場合にはそれ以上の末梢血幹細胞の採取をしない。
- 2) PBSCの採取時期は、白血球数10000程度の増加を目安として、末梢血中のCD34陽性細胞数の測定によりCD34陽性細胞数のピークを予想し、ピーク時に採取を行うことが望ましい。CHASER療法ではday 17からday 19頃にCD34陽性細胞数がピークになることが多い。
- 3) 末梢血腫瘍細胞浸潤例では、PBSCHの直前に末梢血検査を必ず行い、鏡検、もしくはflowcytometry (FACS)解析で腫瘍細胞浸潤の有無を確認する。腫瘍細胞浸潤が明らかである時は採取をしない。以後のコースで腫瘍細胞の浸潤が明らかでない時は、PBSCHは行わず、プロトコル治療中止とする。
- 4) 最終コースまでのPBSCHにても、CD34陽性細胞総数が 2×10^6 個/kg(実体重)未満であった場合は、プロトコル治療中止とする。
- 5) 自家末梢血幹細胞の採取、保存法は各施設の方法に従って実施する。
- 6) PBSCはアフエーシスにより、1回あたり10Lほどの血液量を処理することで実施するが、アフエーシスのための機器は指定しない。
- 7) アフエーシス時には、Ca低下によるしびれなどの有害事象が見られることがあるため、あらかじめカルチ

コールなどのCa製剤を準備しておくこと。

・なお、自家末梢血幹細胞採取に際してのアフェレーシスの作業規準、有害事象などについては日本造血幹細胞移植学会の「同種末梢血幹細胞移植のための健康人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン」(2003年4月21日改訂) (http://www.jshct.com/guide_pdf/allo_pbsct_guide_3.pdf)を参照のこと。

6.3. 末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (STEP II: LEED 療法)

6.3.1. LEED 療法の開始規準

寛解導入療法の最終コースの day 1 から起算して3~4週目 (day15~day28) に臓器機能評価とre-stagingを行い、以下の1)~4)をすべて満たすことを確認後、寛解導入療法の最終コースの day 1 から起算して3週目以後、7週目までにLEED療法を開始する。

- 1) 寛解導入療法終了後のre-stagingによりPR, CRいずれかの効果が得られた (SD, PDの場合、プロトコール治療中止)
- 2) PS 0-1
- 3) PBSCHIにより、 2×10^6 /kg (実体重) の自家末梢血幹細胞が採取・保存されていること
- 4) 以下の主要臓器機能が保持されている症例。
 1. 心エコーでEFが50%以上
 2. 動脈血ガス ≥ 65 mmHg (room air)
 3. 好中球数 $\geq 1,000$ /cmm
 4. 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4$ /cmm
 5. AST, ALT \leq 正常値上限の3倍
 6. Total bilirubin ≤ 2.0 mg/dl
 7. 血清Creatinine ≤ 1.5 mg/dL
- 5) 重篤な感染症がないこと。
- 6) 12 誘導心電図にて治療を要する不整脈を認めないこと。
- 7) R-high-CHOP/CHASER 治療時にインシュリン投与が必要となった症例では、PSL や dexamethasone 投与終了後はインシュリンが不要となり、かつ、インシュリンによる血糖コントロールが良好であったことが確認できること。

8週目 (day50) 以降になっても1)~4)を満たさない場合は原則としてプロトコール治療中止とするが、8週目以降に開始規準を満たすと予想される場合、研究事務局と相談の上、LEED療法開始の有無を決定する。

6.3.2. LEED 療法

薬剤	1日用量	用法	投与日	総投与量
Melphalan (L-PAM)	130 mg/m ²	DIV	day -1	130 mg/m ²
Cyclophosphamide (CPA)	60 mg/kg	DIV	day -4, -3	120 mg/kg
Mesna	72 mg/kg	DIV	day -4, -3	144 mg/kg
Etoposide (VP-16)	500 mg/m ²	DIV	day -4, -3, -2	1500 mg/m ²
Dexamethasone (Dexa)	40 mg/body	DIV	day -4, -3, -2, -1	160 mg/day
G-CSF	保険適応量	DIV	day 1から好中球数 $>5,000/\mu$ まで	
末梢血幹細胞移植 (PBSCT)		DIV	day 0	

- 1) 寛解導入療法の最終コースの day 1 から起算して3週目以後、7週目までに LEED 療法の day -4 の投与を開始する。
- 2) 経口血糖降下剤服用中の糖尿病の患者に対しては、Dexaによる血糖値の上昇に注意し、インシュリンを適切に投与することで血糖値の適切なコントロールを行うこと。
- 3) L-PAM と CPA (および必然的に Mesna も) および VP-16 については実体重と修正理想体重 (corrected ideal body weight) の小さい方の体重を用いて化学療法剤の投与量を決定する。もしも、体表面積が 2 m^2 を越える場合は 2 m^2 として計算する。

男性: 修正理想体重 (Kg) = $0.9 \times \text{身長 (cm)} - 88$
 女性: 修正理想体重 (Kg) = $0.9 \times \text{身長 (cm)} - 92$
 (例: 身長 160 cm の男性の修正理想体重 = $0.9 \times 160 - 88 = 56 \text{ kg}$)
- 4) CPA の開始 6 時間前より終了後 24 時間まで最低 125 mL/hour で hydration を開始する。1 日の (抗がん剤輸液を含めての) 全輸液量は最低 $3 \text{ L/m}^2/\text{day}$ とする。
- 5) CPA の薬剤投与量は 10 mg 単位で切捨てた量を投与する。

- 例) CPA 60mg/kg x 56kg = 3,360 mg → 3,360 mg
- 6) CPA は生食 500 mL に溶解し約 2 時間で点滴する。
 - 7) CPA の投与日は、アルカリ尿(尿 pH が 7 以上)を確保するよう、輸液製剤にメイロンを加え、1 日 3 回は尿 pH をチェックすること。
 - 8) Mesna は CPA の 1 日量の 40% 相当量である 24 mg/kg を 1 回量とし、生食 100 mL に溶解後、1 日 3 回(CPA 投与時、4 時間後、8 時間後)、各 30 分かけて、CPA の投与日と同日の 2 日間(day -4 と day -3)、点滴静注する。
 - 9) Mesna の薬剤投与量は 10 mg 単位で切捨てた量を投与する。
例) Mesna 24mg/kg x 56kg = 1,344 mg → 1,340 mg
 - 10) L-PAM 投与中および投与終了後 24 時間まで 3000 mL/m²/day の輸液を行う。
 - 11) L-PAM は添付されている溶解液で溶解後、生食 100 mL に溶解し約 30 分で点滴する。L-PAM は溶解後、放置すると活性が低下するので、速やかに使用する。
 - 12) L-PAM の薬剤投与量は 10 mg 単位で切捨てた量を投与する。
例) L-PAM 130mg/m² x 1.55 = 201.5 mg → 200 mg
 - 13) VP-16 開始 6 時間前より投与終了 24 時間後まで 3000 mL/m²/day の輸液をする。
 - 14) VP-16 は生食 500 mL に 125 mg/m² を溶解し、500 mL 1 本を 2 時間かけて点滴静注し、4 本を計連続 8 時間で点滴する。
 - 15) VP-16 の薬剤投与量は 10 mg 単位で切捨てた量を投与する。
例) VP-16 500mg/m² x 1.55 = 755mg → 750 mg
 - 16) dexamethasone は day-4 から day -1 まで投与。
 - 17) 大量化学療法(LEED 療法)時は治療開始から末梢顆粒球数が 500/mm³ に回復するまでの期間は少なくとも以下の感染予防対策を実施する。NASA 規準で 10,000 以下の個室を使用する。
 - ① 加熱食を投与する。
 - ② 経口抗生剤として ST 合剤を投与する。治療期間中、ST 合剤(バクタ)4錠/分2・週2日、もしくは 1錠/分1、毎日内服。
 - ③ ポピドンヨードによるうがいを実施する。
 - ④ 感染ハイリスク患者(過去の治療時の感染症の既往、治療前の細菌真菌検査が陽性、免疫抑制状態が強いと判定される患者など)は必要に応じてシプロキシサンなどの抗生剤、真菌剤、抗ウイルス剤の経口的または経静脈的予防投与を実施する。
 - 18) LEED 療法中は ECG モニターを行う。

6.3.3. 造血幹細胞の輸注

- 1) L-PAM 投与終了後、24 時間以上経過した後に、採取・保管した幹細胞を輸注する。
- 2) 前処置: 輸注 30 分前に hydrocortisone 200 mg を i.v. する。
- 3) 解凍: バッグを 37° C の恒温槽で解凍し、融け終わったら直ちに経静脈的に輸注する。
- 4) 幹細胞輸注後は、バッグに生食 100 ml を注入して残存細胞もできる限り輸注する。
- 5) 幹細胞輸注翌日(day 1)より G-CSF を白血球数 > 5,000/μl まで投与する。G-CSF 投与量は保険適応量 (filgrastim (グラン) 300 μg, lenograstim (ノイトロジン) 250 μg、のいずれかを 5μg/kg) を 1 日 1 回点滴静注とする。
- 6) 好中球数 > 5,000/μl であることを確認し、G-CSF 投与を終了する。G-CSF の最終投与日をもって「プロトコル治療終了日」とする。
- 7) 造血幹細胞輸注終了時に検尿で尿潜血反応を検査する。尿潜血陽性の場合には尿細管障害の予防のためハプトグロビン製剤を 4000 単位点滴投与する。

6.4. StepIII 放射線治療

StepII 後の効果判定の結果が PR であり、残存部が一リンパ節領域または、一節外腫瘍で、放射線照射により完全寛解が期待できる場合は、残存腫瘍に involved-field radiotherapy を施行する。この際の放射線照射量については、40 グレイを標準とし、放射線照射範囲は、各症例の罹患部位、病変の状態に基づき、施設の放射線治療医の方針に従う。

以下のいずれかを認めた場合は放射線治療を休止し、回復後に再開する。

Grade4 の放射線による粘膜炎、
Grade4 の放射線による嚥下困難
Grade4 の白血球減少、血小板減少
38°C以上の発熱
Performance Status が4

放射線照射の中止
放射線照射による grade3 以上の肺炎

放射線照射終了後の効果判定はプロトコールで規定しない。
放射線照射後の毒性は調査対象とする。

6.5. プロトコール治療中止・完了規準

有害事象の Grade の評価は CTCAEv3.0 による。

6.5.1. プロトコール治療完了の定義

PBSCT 併用大量化学療法(LEED 療法)の day 1 から開始される G-CSF の最終投与日をもってプロトコール治療完了と定義する。

6.5.2. 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とする。

- 1) 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断した場合
 - (1) 治療開始後、原病の増悪(Progression)が認められた場合
「増悪」とは、効果判定による PD とは限らず、臨床的に判断される原病の増悪である
 - (2) 寛解導入療法(全4コース)終了後の re-staging にて SD または PD と判定された場合
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - (1) Grade 4 の非血液毒性が認められた場合
 - (2) Grade 3 以上の不整脈カテゴリーのいずれかの有害事象が出現した場合
 - (3) Grade 3 の「左室収縮機能不全」(症状があり治療に反応するうっ血性心不全; EF<40—20%; SF<24—15%)
 - (4) Grade 2 以上の血尿(膀胱炎—膀胱: Grade2; 肉眼的出血.)が出現した場合
 - (5) 有害事象により次コースの CHASER 療法が、予定投与日を 21 日超過しても開始できない場合
(「6.5.2.CHASER 療法のコース開始・延期・再開規準」参照)
 - (6) 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止の必要があると判断した場合
- 3) 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
 - (1) 有害事象との関連が否定できない場合にはこの分類を用いる。
 - (2) 予定日に来院せず以後患者と連絡がとれないような場合にも、毒性との関連が否定できなければこの分類を用いる。
- 4) 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申出た場合。
・本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- 5) プロトコール治療中の死亡。
・他の理由によりプロトコール治療完了または中止と判断する以前の死亡。
- 6) その他。
 - (1) 登録後、治療開始前の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場合
 - (2) 3コースの CHASER 療法で、CD34 陽性細胞総数が 2×10^6 個/kg 未満であった場合
 - (3) プロトコール治療違反が判明した場合
 - (4) 登録後の病理診断変更などにより治療方針を変更した場合 など。
 - (5) CHASER の最終コースでも末梢血中に腫瘍細胞の存在が明らかで自家末梢血幹細胞のハーベストができない場合。

プロトコール治療中止日は、5) の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.6. 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。

延期: 投与を規定より遅らせること

中止: 治療の一部または全部の、再開しない途中終了

6.6.1. Biweekly-R-CHOP 療法開始規準

各コースの Biweekly-R-CHOP 療法については、以下の条件をすべて満たした場合、投与を開始する。

(1) 前コース CHOP 開始日より、2 週間経過した場合。

(2) CHOP 療法開始予定日前日または当日の検査で下記をすべて満たす。

(3) 好中球数 $\geq 1000/\text{mm}^3$

(4) 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$

(5) AST, ALT \leq 施設基準値上限の 5 倍

(5) T-Bil $< 3.0 \text{mg/dL}$

(6) 血清クレアチニン値 $\leq 1.9 \text{mg/dL}$

6.6.2. R-CHOP 療法延期・再開規準

Biweekly-R-CHOP 療法開始予定の前日または当日で白血球数 $< 2,000/\text{mm}^3$ の場合、G-CSF を中止したままそのコースの CHOP 療法開始を延期し、白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$ となったら同日より CHOP 療法を開始する。ただし、28 日を超えるとプロトコール治療中止とする。

6.6.3. Biweekly-R-CHOP 療法の減量規準

表 6.6.3. Biweekly-R-CHOP 療法の用量レベル

薬剤	用量レベル	用量
シクロホスファミド (CPA)	レベル 0 (100%)	750 mg/m ²
	レベル-1 (80%)	600 mg/m ² (血小板減少・発熱性好中球減少による減量)
	レベル-2 (60%)	450 mg/m ² (血小板減少・発熱性好中球減少による減量)
ドキシソルピシン (DXR)	レベル 0 (100%)	50 mg/m ²
	レベル-1 (80%)	40 mg/m ² (血小板減少・発熱性好中球減少による減量)
	レベル-2 (60%)	30 mg/m ² (血小板減少・発熱性好中球減少による減量)
	レベル-3 (50%)	25 mg/m ² (肝障害による減量)
	レベル-4 (0%)	投与しない (肝障害・心毒性による非投与)
ピンクリスチン (VCR)	レベル 0 (100%)	1.4 mg/m ² (max. 2.0 mg)
	レベル-1 (50%)	0.7 mg/m ² (神経毒性による減量)
	レベル-2 (0%)	投与しない (神経毒性による非投与)
プレドゾロン (PSL)	レベル 0 (100%)	100 mg/body
	レベル-1 (0%)	投与しない (胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状による非投与)

減量規準にあたる複数の毒性が観察された場合には、低い方の減量レベルに合わせる。

(例: 血小板減少 (投与レベル 1 or 2) と肝障害 (投与レベル 3) が同時に出現した場合、DXR 投与はレベル 3)

1) 血液毒性による減量

血小板減少が Grade3 以上 (血小板数 $< 5 \times 10^4/\text{mm}^3$) で認められた場合

・次回投与の CPA, DXR の投与量のレベルを 1 つ下げる (初回減量時レベル-1: 80%)

・レベル-2 (60%) にても毒性が再出現した場合には、それ以上の減量を行わず、CHOP 療法開始規準を満たせばレベル-2 (初回投与量の 60%) で治療を継続する。

・減量して行ったコースでの毒性が軽度であっても、再増量しない。

2) 感染による減量