

3 日以上続く 38°C 以上の発熱性好中球減少が認められた場合

- ・次回投与の CPA, DOX の投与量レベルを 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、それ以上の減量は行わず、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。

「3 日以上続く 38°C 以上の neutropenic fever」の定義は、

「38°C 以上の発熱の 1 日目に ANC  $\leq$  1000/mm<sup>3</sup> であり、かつ 3 日目にも 38°C 以上の発熱がある (3 日目の ANC は問わない) 場合とする。

### 3) 肝障害による DOX の減量

T-bil > 2.0mg/dl の場合、DOX レベル 3 で投与する。

- ・肝障害が回復した場合、回復後の値が T-bil  $\leq$  2.0mg/dl であれば DOX の投与量をレベル 0 に戻す。
- ・ただし、他の毒性で減量していればそのレベル (レベル 1 または -2) までに戻す。

### 4) 心毒性による DOX の投与中止

以下のいずれかの毒性が出現した場合、DOX の投与をレベル 0 (投与中止) とし、以後すべてのコースで DOX は投与しない。

心臓-虚血 / 梗塞    Grade2: 症状はないが虚血を示唆する ST および T 波の変化あり  
(Grade2 以上)    Grade3: 梗塞の所見がない狭心症、  
Grade4: 急性心筋梗塞

心膜液 / 心膜炎    Grade2: 摩擦音、ECG 変化、胸痛  
(Grade2 以上)    Grade3: 生理機能への影響あり  
Grade4: タンポナーデ

「心血管系(不整脈)」のいかなる不整脈  
(Grade3 以上)    Grade3: 症状があり、治療を要する  
Grade4: 生命を脅かす

(例: 鬱血性心不全、血圧低下、失神、ショックを伴う不整脈)

左室機能低下    Grade3: 治療に反応する CHF  
(Grade3 以上)    Grade4: 重症または難治性 CHF または挿管の必要あり

### 5) 神経毒性による VCR の減量

以下の Grade2 の毒性のいずれかが出現した場合

- ・VCR 投与量レベルを 1 つ下げる
- ・減量後に神経毒性の改善がみられても、再増量はしない。
- ・レベル 1 の投与量にても Grade2 の神経毒性が認められる場合には、レベル 1 のままで継続投与する。

神経障害-運動性    Grade2: 軽度の他覚的脱力、機能障害はあるが日常生活には支障なし

神経障害-知覚性    Grade2: 他覚的な知覚消失または知覚異常(疼痛を含む)、機能障害はあるが日常生活には支障なし

以下の Grade 3 以上の毒性のいずれかが出現した場合

- ・以後 VCR はレベル 2 (投与中止) とする (他のビンカルカロイドへの変更は行わない。)

神経障害-運動性 \*    Grade3: 日常生活に支障をきたす他覚的脱力  
Grade4: 麻痺

神経障害-知覚性 \*    Grade3: 日常生活に支障をきたす知覚消失または知覚異常  
Grade4: 機能を障害する恒久的な知覚消失

\* 神経障害の運動性または知覚性に関する Grade3 は具体的には、

- a) 両手を用いてもボタンのかけはずしができない
- b) 両手を用いても put through package (PTP)・薬袋を開封できない
- c) はしを使って食事ができない

d) 鉛筆・ペンなどで字が書けない

などを生じた場合を「日常生活に支障をきたした」と判断し、a)～d)のうちGrade3 に該当したと判断した根拠となる事象を具体的に必ずカルテに明記した後、投与中止とする。

#### 6) イレウス(または神経性便秘)によるVCRの減量

Grade2の毒性(間歇的で処置を要さない)が出現した場合

- ・VCR投与量を1つ下げる
- ・減量後に神経毒性の改善がみられても、再増量はしない。
- ・レベル1の投与量にてもGrade2の神経毒性が認められる場合には、レベル1のまま継続投与する。

Grade3以上の毒性(Grade3:非外科的処置を要する \* Grade4:手術を要する)が出現した場合

- ・以後VCRはレベル2(投与中止)とする(他のピンカアルカロイドへの変更は行わない。)

\*イレウスに関して“非外科的処置を要する”とは、

- a) “X線小腸管ガスのニボー像を認める”場合、あるいは
  - b) “症状が存在し、一時的に食事止めを要する”場合
- をさすこととする。

注意) JCOG0203MFでは、「便秘」の項を用いてVCRを減量している例が数例あった。VCRの減量は「イレウス(または神経性便秘)」の項を用いて行うことに注意する。

#### 7) 胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状によるPSLの投与中止

・ヒスタミンH2受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害剤の予防投与の内服にもかかわらず、X線透視または内視鏡により胃・十二指腸潰瘍が確認された場合、(Grade2:非外科的治療を要する、以上のGrade)

- ・インスリン治療が必要とされるような糖尿病が出現した(Grade3:血糖>250mg/dl以上)場合
- ・CHOP療法開始後、メジャー・トランキライザー、抗うつ薬・抗躁薬の投薬が必要になった場合には、以後PSLは投与しない(レベル1)。

#### 8) 出血性膀胱炎によるCPAの中止

Grade2以上の血尿(泌尿生殖器出血-膀胱:Grade2:肉眼的出血、内科的治療または尿路の洗浄を要する)が出現した場合、CPAの投与を中止(レベル3)とし、以後すべてのコースでCPAは投与しない。

#### 6.6.4. CHASER療法のコース開始・延期・再開規準

各コースのCHASER療法は、以下の(1)と(2)をすべて満たすことを確認の上、開始する。いずれか1つ以上を満たさない場合、1日単位でコース開始を延期する。

- (1) 前コース開始日より21日以上経過している(前コースのday22以降開始可能)
- (2) CHASER療法開始予定日の2日前～当日の検査で下記の1～6をすべて満たす。
  - 1 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
  - 2 血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - 3 ALT $\leq$ 施設規準値上限の5倍
  - 4 AST $\leq$ 施設規準値上限の5倍
  - 5 T-bil $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - 6 血清 creatinine $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

延期後、上記(2)の1～6をすべて満たせば、コースを開始する。ただし、21日以上延期しても(前コースday1より数えてday42を超えても)すべてを満たさない場合はプロトコル治療中止とする。



## 6.6.5. CHASER療法の減量・薬剤中止規準

薬剤	用量レベル	用量
シクロホスファミド (CPA)	レベル 0 (100%)	1200 mg/m <sup>2</sup>
	レベル -1 (80%)	960 mg/m <sup>2</sup> (感染による減量)
	レベル -2 (60%)	720 mg/m <sup>2</sup> (感染による減量)
	レベル -3 (0%)	プロトコール治療中止 (出血性膀胱炎 Grade2 による非投与)
シタラビン (Ara-C)	レベル 0 (100%)	2 g/m <sup>2</sup>
	レベル -1 (80%)	1.6 g/m <sup>2</sup> (感染による減量)
	レベル -2 (60%)	1.2 g/m <sup>2</sup> (感染による減量)
	レベル -3 (50%)	1.0 g/m <sup>2</sup> (クレアチニン上昇もしくは中枢神経毒性 Grade2 による減量)
	レベル -4 (0%)	プロトコール治療中止 (クレアチニン上昇による非投与)
エトポシド (VP-16)	レベル 0 (100%)	100 mg/m <sup>2</sup>
	レベル -1 (80%)	80 mg/m <sup>2</sup> (感染による減量)
	レベル -2 (60%)	60 mg/m <sup>2</sup> (感染による減量)
デキサメサゾン (Dexa)	レベル 0 (100%)	40 mg/body
	レベル -1 (0%)	Dexa のみ投与しない (胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状による非投与)

## 1) 血液毒性による減量

本試験では血液毒性(白血球・好中球・血小板・ヘモグロビン減少)による減量規準は設けない。

## 2) 感染による減量

7日以上持続する「Grade3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明または臨床的に確認)」が認められた場合

- ・次コースからCPA, Ara-C, VP-16の投与量レベルを1つずつ下げる(初回減量時レベル -1:80%)。
- ・レベル-2(60%)にても7日以上持続する「Grade3-4の好中球減少を伴う感染」が認められた場合は、それ以上の減量は行わず、CHASER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「Grade3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明または臨床的に確認)」が見られなくても再増量しない。

## 3) 腎障害による減量

Ara-C (キロサイド)は血清クレアチニン値を治療日の2日前、前日もしくは当日に測定し、クレアチニン値により下記の規準で投与量を減量する。

血清クレアチニン値(mg/dL)	用量レベル	キロサイド投与量
≤1.5 mg/dL	level 0	2 g/m <sup>2</sup> (full dose)
1.6-1.9 mg/dL	level -3(50%)	1g/m <sup>2</sup>
>2 mg/dL	level -4(0%)	投与しない(治療延期)
		投与予定日から3週間待っても level 0 もしくは level -3 への回復が認められない場合はプロトコール治療を中止する。

## 4) 中枢神経毒性による減量

Grade 2 もしくは Grade 3 の中枢神経系毒性(言語障害、運動失調、傾眠、白質脳症)が認められた場合は、以後の Ara-C の投与量を level -3 すなわち 1g/m<sup>2</sup> に減量する。Level -3 にても Grade 3 の中枢神経系毒性が認められた場合はプロトコール治療中止とする。

5) 胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状による dexamethasone の投与中止

以下のいずれかの場合、以降の dexamethasone を投与しない(レベル-1)。

- ・ ヒスタミン<sub>2</sub>受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害剤の予防投与の内服にもかかわらず、消化管潰瘍(胃・十二指腸)(Grade2以上)が見られた場合(上記予防投与なしで消化管潰瘍が見られた場合は消化管潰瘍に対する治療を行いながら dexamethasone と PSL は投与してよい)。
- ・ インスリン治療が必要とされるような糖尿病が出現した(Grade 3: 空腹時血糖>250 mg/dL 以上)場合で、インシュリンを使用しても血糖コントロールが不良の場合。
- ・ メジャートランキライザー、抗うつ薬・抗躁薬の投薬が必要になった場合

6) Rituximab 減量・中止規準

Rituximab の減量・中止規準は設定しない。

7) 出血性膀胱炎による CPA 投与中止およびプロトコール治療中止

Grade 2 以上の血尿(膀胱炎-膀胱: Grade2: 肉眼的出血)が出現した場合は、プロトコール治療を中止する。

## 6.6.6. LEED 療法の変更規準

LEED 療法は規定どおり投与する。変更規準は設けない。

## 6.6.7. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先: 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 愛知県名古屋市千種区鹿子殿1-1

TEL 052-762-6111

FAX 052-764-2967

E-mail: ykagami@aichi-cc.jp

## 6.7. 併用療法・支持療法

## 6.7.1. 推奨される併用療法・支持療法

- 1) ヘモグロビン (Hgb) < 8.0 g/dL の貧血に対しては、輸血を行い、Hgb  $\geq$  8.0 g/dL に保つのが望ましい。
- 2) 血小板数  $< 2 \times 10^4 / \text{mm}^3$  となった場合、もしくは  $< 1 \times 10^4 / \text{mm}^3$  に減少することが予想される場合は適宜血小板輸血を行う。
- 3) 輸血製剤は放射線照射を行うと共に、白血球除去フィルターを用いる。
- 4) 上部消化管潰瘍の既往者などでは必要に応じて、ヒスタミン  $H_2$  受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害剤の予防投与を併用する。
- 5) 悪心・嘔吐に対しては、保険適応内で制吐剤を適切かつ有効に用いる。予防的投与も可能。
- 6) 高度の白血球減少が起こりうるので、発熱時 (neutropenic fever) には細菌学的検索用の検体を採取した後、可及的速やかに適切かつ十分量の抗生剤を投与する。
- 7) 間質性肺炎を疑った場合、直ちに胸部 X 線撮影、動脈血ガス分析、胸部 CT 検査などを行う。*Pneumocystis jirovecii* など起病因原体に対する治療を開始、あるいは薬剤性肺臓炎と診断した場合には、ステロイド剤投与を開始するなどの適切な処置を講じる。
- 8) 治療期間中は amphotericin-B syrup、イソジンガーグルなどの予防投与を必要に応じて併用する。
- 9) 大量化学療法時は細菌/真菌培養検査を週1回実施し、感染症の早期発見治療に努める。

## 6.7.2. 許容される併用療法・支持療法

特記すべきものなし。

## 6.7.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- 1) プロトコールで規定した以外の化学療法剤 (抗がん剤)
- 2) 放射線治療
- 3) インターフェロン療法
- 4) 免疫抑制剤
- 5) 生ワクチン、登録・割付弱毒生ワクチン (MCL 以外の疾患に対するものも含めて行わない)

## 6.8. 後治療

- 1) プロトコール治療完了後の 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。再発後の治療は規定しない。
- 2) プロトコール治療中止例では、その時点で可能な限り re-staging を行い、CR と判定された場合は1)と同様に無治療で経過観察をし、RD/ PD と判定されるまで後治療を行わない。
- 3) プロトコール治療中止例またはプロトコール治療完了後の 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。



## 7. 薬剤情報と予期される有害反応

## 7.1. 薬剤情報

巻末の薬剤添付文書参照。

## 7.2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

薬剤別の予期される薬物有害反応については「7.1.薬剤情報」参照。

## 7.2.1. Biweekly-R-CHOP 療法により予期される薬物有害反応

進行期低悪性度B 細胞リンパ腫に対する抗CD20 抗体療法+化学療法のランダム化比較第II/III 相試験JCOG0203 では、R-CHOP 療法において以下の有害事象が報告されている。(2006 年度前期定期モニタリングレポートより引用) 一般的な有害反応/有害事象(NCI-CTv2.0 の判定規準)で検査値よりgrading/各コース治療開始前値を除いた全コースの最悪値。

対象:経過記録 検査が1 枚以上回収された99 例

項目	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	%Grade4	合計	欠損
白血球	0	0	12	50	37	37.9	99	
好中球	0	0	2	12	85	85.9	99	
ヘモグロビン	43	27	27	2	0	0	99	
血小板	87	8	3	1	0	0	99	
低アルブミン	44	49	5	0	—	—	98	1
総ビリルビン	68	24	7	0	0	0	99	
GOT	56	40	1	2	0	0	99	
GPT	44	41	11	3	0	0	99	
クレアチニン	94	5	0	0	0	0	99	
高血糖	23	43	23	7	0	0	96	3
高カルシウム	85	11	0	0	0	0	96	3
低カルシウム	66	28	2	0	0	0	96	3
高ナトリウム	84	15	0	0	0	0	99	
低ナトリウム	69	28	—	4	0	0	99	
高カリウム	75	22	2	0	0	0	99	
低カリウム	62	35	—	2	0	0	99	

担当医判定のGrade/全コースの最悪値

対象:経過記録 毒性が1 枚以上回収された100 例

項目	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	%Grade4	合計	欠損
伝達異常/鼻室ブロック	100	0	0	0	0	0	100	
上室性不整脈	98	1	0	1	0	0	100	
心室性不整脈	99	1	0	0	0	0	100	
心臓-虚血/梗塞	100	0	0	0	0	0	100	
左室機能	96	3	0	0	0	0	99	1
浮腫	93	1	6	0	0	0	100	
低血圧	93	5	2	0	0	0	100	
心筋炎	100	—	—	0	0	0	100	
心膜液/心膜炎	100	0	0	0	0	0	100	

発熱	74	20	6	0	0	0	100	
体重減少	81	14	5	0	—	—	100	
脱毛	8	28	61	—	—	—	97	3
食欲不振	50	38	9	3	0	0	100	
便秘	33	13	49	5	0	0	100	
脱水	98	1	1	0	0	0	100	
下痢	80	17	3	0	0	0	100	
イレウス	94	—	4	2	0	0	100	
悪心	49	35	13	3	—	—	100	
口内炎/咽頭炎	67	23	9	1	0	0	100	
嘔吐	76	15	8	1	0	0	100	
血尿	93	5	1	1	0	0	100	
発熱性好中球減少	88	—	—	12	0	0	100	
Grade3-4の好中球減少を伴う感染	87	—	—	13	0	0	100	
好中球減少を伴わない感染	75	7	14	4	0	0	100	
神経障害-運動性	91	3	5	1	0	0	100	
神経障害-知覚性	35	49	14	2	0	0	100	
神経性の疼痛	93	5	2	0	0	0	100	
呼吸困難	93	—	4	3	0	0	100	
肺臓炎/肺浸潤	97	1	0	2	0	0	100	
肺線維症	100	0	0	0	0	0	100	

## 7.2.2. CHASER療法により予期される薬物有害反応(CTCAEv3.0)

CHASE療法の前治療(化学療法)歴のある再発難治症例に対する臨床第Ⅱ相試験(32症例、全113コースで、症例の施行コース中央値は4コース)では血液毒性和非血液毒性は以下の表のごとくであり、Rituximab追加による毒性の増強はほとんどないことが予想されることから、本試験のCHASER療法で予期される薬物有害反応は、下表とほぼ同等と考えられる。Grade4の好中球減少( $<500/\mu\text{L}$ )とGrade4( $<25,000/\mu\text{L}$ )の血小板減少は中央値で4日間の持続であった。Grade3の非血液毒性は肝酵素上昇(一過性)が6%、失神が3%で認められたが速やかに回復し、Grade4の非血液毒性は認められなかった。

CHASER療法の血液毒性/非血液毒性(n=32)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematologic				
Neutropenia	0	0	0	32 (100%)
Thrombocytopenia	0	0	4 (13%)	28 (88%)
Febrile neutropenia	0	0	25 (78%)	0
Gastrointestinal				
Nausea/vomit	9 (28%)	4 (13%)	0	0
Diarrhea	6 (19%)	1 (3%)	0	0
Elevated liver enzymes	14 (44%)	4 (13%)	2 (6%)	0
Neurological				
Peripheral neuropathy	2 (6%)	0	0	0
Syncope	0	0	1 (3%)	0
Pain	1 (3%)	4 (13%)	0	0
Edema	4 (13%)	0	0	0

表 7.2.2b. LEED 療法での血液毒性・非血液毒性

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematologic				
Neutropenia	0	0	0	10 (100%)
Thrombocytopenia	0	0	0	10 (100%)
Febrile neutropenia	0	0	7 (70%)	0
VZV infection	0	0	1 (10%)	0
Gastrointestinal				
Nausea/vomit	0	3(30%)	0	0
Appetite loss	1 (10%)	6 (60%)		
Diarrhea	4(40%)	0	0	0
Elevated liver enzymes	7(70%)	0	0	0
Amylase	1 (10%)	0	0	0
Neurological				
Peripheral neuropathy	0	0	0	0
Syncope	0	0	0	0
Mallory-Weiss syndrome	0	0	1 (10%)	0
Sick sinus syndrome	0	0	1 (10%)	0
Edema	0	0	0	0
Mucositis	1 (10%)	5 (50%)	0	0
acathisia	0	0	1 (10%)	0

## 7.2.3. 幹細胞採取により予期される有害反応

幹細胞採取は中心静脈穿刺もしくは鼠径部の大静脈穿刺もしくは肘静脈穿刺によりアフレーシス用の機器と接続するカテーテルを挿入して脱血・返血を行うので、この時点で予期される有害反応は局所麻酔による麻酔剤アレルギー、ショックが(頻度は極めて低いもの)予測される。また、アフレーシス中は抗凝固薬のACD液を点滴投与するため、Ca枯渇によるテタニー(末梢四肢や顔面のしびれなど)や悪心、血圧低下を認める場合があるが、Ca製剤(カルチコール)の静注により対応可能である。

## 7.2.4. LEED 療法により予期される薬物有害反応

LEED 療法の第Ⅱ相試験における30例での有害事象は、下表に示すように、NCI-CTCでGrade 4の非血液毒性は0例、Grade 3の非血液毒性として粘膜炎2例、循環系1例、肝障害6例、出血2例、肺毒性1例、下痢7例を認めたが、いずれの症例も短期間に回復を認めた。

表 7.2.4.: 再発難治性悪性リンパ腫に対するLEED 療法の第Ⅱ相試験での非血液毒性

Individual organ toxicity (NCI-CTC)

Organ system	Grade	Numbers of patients with toxicity			
		1	2	3	4
Overall	n=30	2	14	14	0
Mucositis		13	1	2	0
Cardiovascular		0	1	1	0
Hemorrhage		0	0	2	0
Hepatic		11	12	6	0
Metabolic		0	0	0	0
Neurology		0	0	0	0
Pulmonary		0	0	1	0
Renal		3	0	0	0
Gastrointestinal		10	13	7	0



### 7.2.5. 幹細胞移植後に予期される有害反応

自家末梢血幹細胞の輸注日には幹細胞保存液に含まれる DMSO により、まれに発熱、頭痛、悪心・嘔吐がみられる。また、幹細胞輸注の際に凍結バッグに混入している赤血球の量の程度により溶血が生じ尿管障害を来す可能性がある。こうした事象の予防は「6.3.3. 造血幹細胞の輸注」に規定しており、規定の予防を行うことでこうした有害事象はほとんど予防できる。これ以外の有害事象は、移植直前に実施している LEED 療法によるものであり 7.2.5 に示す。

### 7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には NCI-CTCAE ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

治療関連死の場合、original NCI-CTC では原因となった有害事象を「Grade5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade5」とせず、「Grade4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において Grade5 とするかどうか決定される)

「8.2.治療期間中の評価項目」、「8.3.2.治療終了後の評価項目」で規定された毒性項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発現日を記載する。それ以外の毒性については Grade3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に毒性項目と Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

## 8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

### 8.1. 登録前評価項目

#### 8.1.1. 登録前に必要な検査項目

##### 1) 病変リンパ節もしくは腫瘍からの生検標本による病理組織学的検査

ホルマリン固定・ヘマトキシリン・エオジン染色(HE染色)標本を用いる。十分量の生検材料が得られた際には、生理食塩水浮遊細胞とし、(3)をフローサイトメトリーにて行う。

- (1) WHO分類によるDLBCL診断(ホルマリン固定標本・HE染色)
- (2) 免疫組織化学染色(ホルマリン固定標本)
- (3) フローサイトメトリーもしくは免疫組織化学による検査でCD20抗原発現の有無

※ 病理中央診断提出用に、必ずリンパ腫病変の存在する標本(施設がリンパ腫と診断した標本)の未染プレパラート10枚が必要である。複数の生検材料が存在し、それぞれリンパ腫という診断が得られた場合には、その複数の標本を中央診断に提出する。標本の提出手順については「付表6」参照。

※ 他院で生検された後に治療目的で紹介受診した患者においては、同意が得られれば再生検を行う。前医より未染病理標本10枚を得ることが可能であれば、それで代用してもよい。再生検を考慮する時は、その病勢の度合い(再生検に伴う治療開始の遅れ)や評価可能病変と新たな生検可能部位の両者の存在などを総合的に判断し決定する。

##### 2) Staging(病期判定)

###### (1)病歴および理学所見

B症状の有無、既往症、PS、血圧、身長、体重、病変存在部位(リンパ節・節外病変の部位および個数)。登録時には病変存在部位と病期が必ず一致するよう、確認すること。登録後治療開始前に新たな病変が判明した場合には、治療開始直前の病期を最終的な治療前病期とし、病期の変更があったことを治療前報告用紙に記載してJCOGデータセンターに提出すること。

標的病変の腫瘤径(二方向計測)、最大腫瘤径、最大腫瘤部位。

###### (2)胸部単純X線写真(2方向)

###### (3)(眼部)・頭・胸・腹・骨盤部(鼠径部を含むこと)CT(眼付属器の腫瘍性病変がある時には眼部を含むCTを撮影する)

1cm以下のスライスによるCT(頭部に関しては5mm以下が望ましいが、施設の事情により1cm以下のスライスでもやむを得ない)。

治療前と効果判定時とは同じ撮影条件で評価する。

原則として造影CTとする。造影剤に対する過敏反応の出現歴を有する患者、腎機能障害を有する患者、あるいは造影でなくても病変部の評価可能と判断される患者では単純CTでも可。

###### (4)骨髓穿刺または骨髓生検

- 1) 骨髓穿刺にて骨髓内のB細胞性リンパ腫細胞浸潤の有無の判断が可能な場合は骨髓穿刺のみで可。骨髓穿刺がdry tapなどで診断価値がないか、穿刺が実施できない場合は骨髓生検を実施する。
- 2) 骨髓穿刺による骨髓内のB細胞性リンパ腫細胞浸潤の有無を判定する際にはフローサイトメトリー検査(CD5, CD10, CD20, CD23, sIgκ, sIgλ)を併用する。
- 3) 骨髓生検は臨床的または画像的に侵襲のないと判断される骨で実施する(「3.2AJCC臨床病期分類」参照)。

###### (5)末梢血血算・血液像

Hgb値、白血球数・好中球数[ANC(3.4.1参照)]、リンパ球数、血小板数

###### (6)上部消化管内視鏡検査

###### (7)PET(もしくはPET/CT)

病期の決定に際しては、他の検査で病変を確認できない場合には、PETまたはPET/CTでの集積のみでup-stageしない。up-stageには、視触診、CT、MRI、超音波、内視鏡、生検等の他の方法での確認が必須である。

###### (8)骨痛を有する、あるいはALPが施設基準値上限を超える場合には、骨シンチ、当該骨のX線写真、MRIのいずれか1つ以上を施行する。

- (9)頭痛・嘔吐・麻痺・知覚障害などの巣症状、精神症状など、また項部硬直などの神経所見の異常を認める場合には、中枢神経系浸潤を疑って、髄液検査と脳 MRI(MRI をすぐに施行不可能な施設では脳 CT でも可)の両者を施行する。
- (10) 便潜血検査:便潜血陽性の場合は全大腸内視鏡を実施する。

### 3) 臓器機能の評価

- (1) 血液生化学検査: TP, Alb, T-bil, AST, ALT, LDH, Alp, Na, K, Cl, Ca, BUN, Creatinine, BS(空腹時血糖)
- (2) 血清・免疫学的検査: CRP, IgG・IgA・IgM
- (3) PT(%), APTT(秒), FGN(mg)
- (4) 検尿: 糖・蛋白(定性のみで可)、潜血
- (5) 十二誘導心電図
- (6) EF(心エコーあるいは心シンチにて計測)
- (7) 動脈血ガス分析: pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>
- (8) 末梢血中 CD3, CD4, CD20 陽性細胞数(3.4.5.参照)

### 4) International Prognostic Index における prognostic factor および risk group

- (1) 年齢、(2) LDH、(3) PS、(4) 臨床病期(clinical stage, CS)、(5) 節外病変の数を正確に登録前に把握し、risk group を算定する。(3.3.参照)

### 5) ウイルス感染症

- (1) HBs 抗原、HBe 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体  
HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体のいずれかが陽性の例については、治療開始後の安全性評価時に HBs 抗原、HBe 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体のすべてを測定する。
- (2) HCV 抗体
- (3) HIV 抗体(患者から同意を得た後、測定。同意が得られない場合は、未検も可)
- (4) HTLV-I 抗体

血液・生化学検査、動脈血ガス分析、心電図は登録日を含まないで登録日前 14 日以内、PET(PET/CT)、ガリウムシンチ、EF は 12 週以内、その他の検査は 28 日以内で可。

## 8.2. 寛解導入療法期間中の検査と評価項目

### 8.2.1. 各コース直前(2 日前から当日まで)および各コース中に毎週評価する安全性評価項目

#### 1)各コース中、次コース直前に週 3 回実施

・末梢血算(Hgb 値、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数)

#### 2)各コース中に週 1 回と各コースの直前に実施

・血液生化学検査(Alb, T-Bil, AST, ALT,  $\gamma$  GTP, T-Cho, Creatinine, Na, K, Ca)、血清(CRP)、検尿

### 8.2.2. 各コース直前(2 日前から当日まで)およびコース中に最低 1 回評価する安全性評価項目

- (1) PS
- (2) 身体の理学的所見
- (3) 体温(腋窩温)

以下は CTCAE v3.0 による Grade を評価・記録する。(化学療法-有害事象評価)

- (1) アレルギー/免疫: アレルギー反応
- (2) 血液/骨髄: ヘモグロビン、白血球、リンパ球減少、好中球、血小板
- (3) 不整脈: 伝導異常-I度房室ブロック・II度房室ブロック Mobitz I型・II度房室ブロック Mobitz II型・III度房



- 室ブロック、心機亢進、QTc 延長、上室性不整脈-心房細動・心房粗動・心房性頻拍/発作性心房性頻拍・結節性/接合部性・洞性不整脈・洞性徐脈・洞性頻脈・上室性期外収縮、血管迷走神経症状、心室性不整脈-二段脈・心室性期外収縮・トルサデポアン型・心室頻拍
- (4) 心臓全般:心臓虚血/心筋梗塞、高血圧、低血圧、左室拡張機能不全、左室収縮機能不全、心筋炎、心嚢液(非悪性)、心膜炎、心臓全般-その他-浮腫
- (5) 全身症状:発熱(G3以上の好中球減少なし)、体重減少、体重増加
- (6) 皮膚科/皮膚:脱毛、色素沈着、爪の変化、皮疹
- (7) 内分泌:副腎機能不全、クッシング徴候
- (8) 消化管:食欲不振、粘膜炎(診察所見)-口腔 粘膜炎(診察所見)-咽頭、悪心、嘔吐、便秘、下痢、胃炎、脱水、麻痺性イレウス、味覚変化、消化管潰瘍-胃・十二指腸
- (9) 出血:泌尿生殖器出血-膀胱、消化管出血-十二指腸、胃、結腸、点状出血
- (10) 感染:G3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)、G3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-結腸・血液・末梢神経・肺(肺炎)・尿路-細分類不能、G0-2の好中球減少を伴う感染-結腸・血液・末梢神経・肺(肺炎)・尿路-細分類不能、G2以上のリンパ球減少を伴う日和見感染、感染-その他(具体的に)
- (11) 代謝/臨床検査値:ビリルビン、低アルブミン血症、AST、ALT、低ナトリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、クレアチニン、コレステロール、GGT、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症
- (12) 筋骨格/軟部組織:骨折、骨壊死
- (13) 神経:神経障害:運動性、神経障害:感覚性、錯乱、脳症、言語障害、運動失調、傾眠、白質脳症、気分変動-興奮・鬱、痙攣
- (14) 眼球/視覚:白内障
- (15) 疼痛:疼痛-神経痛/末梢神経・骨・四肢・関節・筋肉
- (16) 肺/上気道:呼吸困難、肺臓炎、肺線維症、吃逆、低酸素血症、胸水(非悪性)
- (17) 症候群:腫瘍崩壊症候群
- (18) 血管:末梢動脈虚血、静脈炎、血栓症/血栓/塞栓
- 動脈血液ガス分析、胸部単純X線写真、心電図、心エコー、上部消化管内視鏡検査などの検査は、肺・心血管系・胃腸の有害事象が見られた場合に適時施行する。

### 8.2.3. 寛解導入療法完了後に評価する安全性評価項目

CHASER 第3コース(B3)の day 1 から起算して day22 以後、day28 までに実施する。

- (1) 胸部単純X線写真
- (2) EF(心エコーあるいは心シンチにて計測)
- (3) 登録前検査で HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体のいずれかが陽性の例では、HBs 抗原、HBe 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体のすべて
- (4) 尿検査(糖・潜血・タンパク(定性)・沈渣)
- (5) 末梢血算・血液像、Hgb 値、白血球数・好中球数 [ANC (3.4.1 参照)]、リンパ球、血小板数
- (6) 血液生化学検査: TP, Alb, T-bil, AST, ALT, LDH, Alp, Na, K, Cl, Ca, BUN,クレアチニン,BS
- (7) 動脈血ガス分析: pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>
- (8) 免疫学的検査: Ig G, IgA, IgM
- (9) 血清学的検査: CRP
- (10) 末梢血中 CD3, CD4, CD20 陽性細胞数

### 8.3. 大量化学療法(LEED 療法)期間中の検査と評価項目

#### 8.3.1. LEED 療法直前(day-7~day-5)

- 1) 尿検査(糖・潜血・タンパク(定性)・沈渣)
- 2) 末梢血算・血液像、Hgb 値、白血球数・好中球数 [ANC (3.4.1 参照)]、リンパ球、血小板
- 3) 血液生化学検査: TP, Alb, T-bil, AST, ALT, LDH, ALP, Na, K, Cl, Ca, BUN, クレアチニン, FBS

- 4) 血清学的検査:CRP
- 5) 免疫学的検査:IgG, IgA, IgM
- 6) PT(%), APTT(秒), FGN(mg)
- 7) 十二誘導心電図

### 8.3.2. LEED 療法開始(day -4)より、移植後 day 21 まで評価する安全性評価項目

#### 1)LEED 療法開始後に週 3 回実施

・末梢血算(Hgb 値、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数・網状赤血球)

#### 2)LEED 療法開始後に週 1 回実施

①血液生化学検査(Alb, T-Bil, AST, ALT, クレアチニン, Na, K, Ca)、CRP、

検尿(糖・潜血・タンパク(定性)・沈渣)

②有害事象評価および体重

#### 3)移植日に実施(自家末梢血幹細胞移植直後)

・検尿(尿潜血)

・輸注細胞数 ( CD34 陽性細胞数/kg)

#### 4)生着確認(自家末梢血幹細胞移植直後)

1)好中球数  $500/\text{mm}^3$  に達した日(生着確認日:3 日連続で好中球数が  $500/\text{mm}^3$  以上となった、最初の日)

2)白血球数  $1000/\text{mm}^3$  に達した日(生着確認日:3 日連続で白血球数が  $1000/\text{mm}^3$  以上となった、最初の日)

3)血小板数  $5 \text{ 万}/\text{mm}^3$  に達した日(生着確認日:3 日連続で血小板数が  $5 \text{ 万}/\text{mm}^3$  以上となった、最初の日)

4)網状赤血球 10(%)に達した日(生着確認日:3 日連続で網状赤血球 10(%)以上となった、最初の日)

注)「3 日連続」とは、週 3 回の末梢血算・血液像検査で 2 回の検査で連続して一定値以上を確認した場合をいう。

### 8.3.3. 移植後 day 22 から移植後 day 49 までの間に評価する安全性評価項目

(1) 胸部単純 X 線写真

(2) EF(心エコーあるいは心シンチにて計測)

(3) 登録前検査で HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体のいずれかが陽性の例では、HBs 抗原、HBe 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体のすべて

(4) 尿検査(糖・潜血・タンパク(定性)・沈渣)

(5) 末梢血血算・血液像、Hgb 値、白血球数・好中球数 [ANC (3.4.1 参照)]、リンパ球、血小板数

(6) 血液生化学検査:TP, Alb, T-bil, AST, ALT, LDH, Alp, Na, K, Cl, Ca, BUN, クレアチニン, BS

(7) 動脈血ガス分析: pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>

(8) 免疫学的検査:Ig G, IgA, IgM

(9) 血清学的検査:CRP

(10) 末梢血中 CD3, CD4, CD20 陽性細胞数

### 8.3.4. LEED 療法開始(day -4)より退院日もしくは day49 まで、最低週 1 回評価する安全性評価項目

(1) PS

(2) 身体の理学的所見

(3) 体温(腋窩温)

以下は CTCAE v3.0 による Grade を評価・記録する。(大量化療+自家幹細胞移植-有害事象評価)

(1) アレルギー/免疫:アレルギー反応

(2) 血液/骨髄:ヘモグロビン、白血球、リンパ球減少、好中球、血小板

(3) 不整脈:伝導異常-I度房室ブロック-II度房室ブロックMobitz I型-II度房室ブロックMobitz II型-III度房室ブロック、心機亢進、QTc 延長、上室性不整脈-心房細動・心房粗動・心房性頻拍/発作性心房性頻拍・結節性/接合部性・洞性不整脈・洞性徐脈・洞性頻脈・上室性期外収縮、心室性不整脈-二段脈・心室性期外収縮・トルサ



## デボアン型・心室頻拍

- (4) 心臓全般:心臓虚血/心筋梗塞、高血圧、低血圧、左室拡張機能不全、左室収縮機能不全、心筋炎、心嚢液(非悪性)、心膜炎、心臓全般-その他-浮腫
  - (5) 全身症状:発熱(G3以上の好中球減少なし)、体重減少、体重増加
  - (6) 皮膚科/皮膚:脱毛、色素沈着、爪の変化、皮疹、ざ瘡
  - (7) 内分泌:副腎機能不全、クッシング徴候
  - (8) 消化管:食欲不振、粘膜炎(診察所見)-口腔 粘膜炎(診察所見)-咽頭、悪心、嘔吐、便秘、下痢、胃炎、脱水、痙攣性イレウス、味覚変化、消化管潰瘍-胃、十二指腸
  - (9) 出血:泌尿生殖器出血-膀胱、消化管出血-十二指腸・胃・結腸、点状出血
  - (10) 感染:G3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)、G3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-結腸・血液・末梢神経・肺(肺炎)・尿路-細分類不能、G0-2の好中球減少を伴う感染-結腸・血液・末梢神経・肺(肺炎)・尿路-細分類不能、G2以上のリンパ球減少を伴う日和見感染、感染-その他(具体的に)
  - (11) 代謝/臨床検査値:ビリルビン、低アルブミン血症、AST、ALT、低ナトリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、クレアチニン、コレステロール、GGT、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症
  - (12) 筋骨格/軟部組織:骨折、骨壊死
  - (13) 神経:不随意運動、神経障害-運動性、神経障害:感覚性、錯乱、脳症、言語障害、運動失調、傾眠、白質脳症、気分変動-興奮・鬱、痙攣
  - (14) 眼球/視覚:白内障
  - (15) 疼痛:疼痛-神経痛/末梢神経・骨・四肢・関節・筋肉
  - (16) 肺/上気道:呼吸困難、肺肺炎、肺線維症、吃逆、低酸素血症、胸水(非悪性)
  - (17) 腎/泌尿生殖器:腎不全
  - (18) 症候群:腫瘍崩壊症候群
  - (19) 血管:末梢動脈虚血、静脈炎、血栓症/血栓/塞栓
- 動脈血液ガス分析、胸部単純X線写真、心電図、心エコー、上部消化管内視鏡検査などの検査は、肺・心血管系・胃腸の有害事象が見られた場合に適時施行する。

## 8.4. 治療期間中および治療完了後の有効性評価(re-staging)

## 8.4.1. 寛解導入療法後の有効性評価(導入療法後 re-staging)

寛解導入療法の終了後、大量化学療法(LEED療法)開始前に、R-CHOPの最終コース開始日より3-4週目(day15~day28)、CHASERの最終コース開始日より4-5週目(day22~day35)に以下の評価を行い、「11.1.効果判定」に従って有効性評価を行う。これを「再評価(re-staging)」と呼ぶ。

- 1) 胸部単純X線写真(2方向)
- 2) 頭・胸・腹・骨盤部(鼠径部を含むこと) CT(初発時に眼付属器の腫瘍性病変を認める時には眼部を含むCTを撮影する)
- 3) PET(PET/CT)
- 4) 腫瘍関連症状および腫瘍関連検査値異常の評価
- 5) 登録時の上部・下部消化管内視鏡検査にて腫瘍病変が存在した患者では上部・下部消化管内視鏡検査(肉眼的な残存病変の有無を問わず必ず残存病変もしくは腫瘍病変が存在していた部位から生検を行う)
- 6) 登録時の骨髓浸潤陽性例では骨髓穿刺または骨髓生検。穿刺液検体はフローサイトメトリーを併用
- 7) その他、治療前評価時に行った検査で、その後の評価の必要なもの(骨シンチ、MRIなども)

それ以外の時期の有効性評価は特に規定しない。症状や理学的所見から増悪や再発が疑われた時は適宜画像検査を行い、増悪・再発を確定する。

## 8.4.2. 大量化学療法、および移植終了後の有効性評価(治療完了後 re-staging1)

移植日(day0)から起算して day28~day56 に以下の評価を行い、「11.1.効果判定」に従って有効性評価を行う。これを「再評価(re-staging)」と呼ぶ。



- 1) 胸部単純X線写真(2方向)
- 2) 頭・胸・腹・骨盤部(鼠径部を含むこと) CT(初発時に眼付属器の腫瘍性病変を認める時には眼部を含むCTを撮影する)
- 3) PET (PET/CT)
- 4) 腫瘍関連症状および腫瘍関連検査値異常の評価
- 5) 登録時の上部・下部消化管内視鏡検査にて腫瘍病変が存在した患者では上部・下部消化管内視鏡検査(肉眼的な残存病変の有無を問わず必ず残存病変もしくは腫瘍病変が存在していた部位から生検を行う)
- 6) 登録時の骨髄浸潤陽性例では骨髄穿刺または骨髄生検。穿刺液検体はフローサイトメトリーを併用
- 7) その他、治療前評価時に行った検査で、その後の評価の必要なもの(骨シンチ、MRIなど)

それ以外の時期の有効性評価は特に規定しない。症状や理学的所見から増悪や再発が疑われた時は適宜画像検査を行い、増悪・再発を確定する。

#### 8.4.3. 放射線照射後の有効性評価 (治療完了後 re-staging2)

放射線照射終了後2ヶ月の時点でPET検査により、残存腫瘍部の寛解を判定する。

#### 8.4.4. 治療完了後の有効性評価 (追跡中 re-staging)

プロトコル治療完了後、CRが持続している場合は、下記の頻度でre-stagingを行う。下記以外の時期では再発/増悪の有無を臨床的に判断する。

- 1) 治療完了後最初の2年間:6か月毎
  - 2) 3年以降5年まで:年1回
- (いずれも前後1か月は許容する。)

ただし、いかなる時点においても、新たな病変の出現やリンパ節増大を認めた際には、できる限り再生検を行い、組織型の再確認およびCD20抗原の消失の有無について検討する。

#### 8.5. 治療完了後の安全性評価項目

プロトコル治療完了後の経過観察(外来受診)は少なくとも下記の頻度で行う。

- 1) 治療完了後1年間:月1回
- 2) 治療完了後2年目:2か月に1回
- 3) 治療完了後3年目:3か月に1回
- 4) 治療完了後4年目以降:6か月に1回

経過観察に際しては下記の有害事象の有無および程度を評価しカルテに記録する(CRFへの記載はない)。

##### 晩期障害

- 1) 不整脈:伝導異常-I度房室ブロック-II度房室ブロックMobitz I型-II度房室ブロックMobitz II型-III度房室ブロック、上室性不整脈-心房細動・心房粗動・心房性頻拍/発作性心房性頻拍・結節性/接合部性・洞性不整脈・洞性徐脈・洞性頻脈・上室性期外収縮、心室性不整脈-二段脈・心室性期外収縮-トルサデポアン型・心室頻拍
  - 2) 心臓全般:心臓虚血/心筋梗塞、低血圧、左室拡張機能不全、左室収縮機能不全、心筋炎、心嚢液(非悪性)、心膜炎、心臓全般-その他-浮腫、
  - 3) 代謝/臨床検査値:低アルブミン血症、AST、ALT、ビリルビン
  - 4) 神経:神経障害:運動性、神経障害:感覚性
  - 5) 疼痛:疼痛-神経痛/末梢神
  - 6) 肺/上気道:呼吸困難、低酸素血症、
- 血清学的検査:登録前検査でHBs抗体陽性例では、肝機能障害出現時にはHBs抗原、HBe抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBe抗体

## 8.6. スタディカレンダー

## 8.6.1. 寛解導入療法

評価項目を固定した段階でつくり直します。齋藤

コース 週	治療前	1				2				3							
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
全身状態																	
理学所見																	
体重、PS																	
臨床検査																	
白血球、Hb、血小板																	
分画(好中球)																	
GOT, GPT, T-Bil																	
Cr, BUN, Na, K, Ca																	
FDP, PT																	
PaO2																	
CEA, CA19-9																	
CCr(24時間)																	
尿検査(尿糖、尿蛋白)																	
放射線検査(効果判定)																	
胸部 X-P																	
胸部 CT/MR																	
頭部 CT/MR																	
毒性評価																	
自覚症状チェック																	
他覚症状チェック																	
緩和スコア																	
治療																	
5FU																	
CDDP																	
記録用紙提出																	
登録適格性確認票																	
治療開始報告用紙																	
治療経過記録用紙																	
治療終了報告用紙																	
効果判定記録用紙																	
追跡調査用紙																	

## 8.6.2. Biweekly-R-CHOP 療法

Week	前	1	2
< 治療 >	○		
Biweekly-R-CHOP		○	
< Physical >			
理学所見	○	○	○
体重	○	○	○
Toxicity	○	○	○
< Laboratory >			
CD5, CD20 による FACS での腫瘍細胞検出	○		
末梢血算#	○	○	○
凝固	○		
血清・生化	○	○	○
肝炎ウイルス・HIV@	○		
検尿	○	○	○
ECG	○		
心エコーまたは心シンチ(EF)	○		
胸部 X-P	○		
PaO <sub>2</sub>	○		
骨髄穿刺・生検#	○		
頭・胸・腹・骨盤 CT*	○		
ガリウムシンチ	○		
病変部画像診断	○		

- ・末梢血算は週3回、生化は週1回は施行する。
- ・@ 肝炎ウイルス・HIV は初回治療前のみ測定。HIV の検査前に患者の同意を得ること



## 8.6.3. CHASER 療法

Week	前	1	2	3
< 治療 >				
CHASER		○		
< Physical >				
理学所見	○		○	
体重	○	○	○	○
Toxicity	○	○	○	○
< Laboratory >				
CD5, CD20 による FACS での腫瘍細胞検出			○	○
末梢血 CD34		○	○	必要なら○
末梢血算	○	○	○	○
血清・生化	○	○	○	○
検尿	○	○	○	○
ECG	○			
心エコーまたは心シンチ(EF)	○			
胸部 X-P	○#			
骨髄穿刺・生検				*○
#頭・胸・腹・骨盤 CT				*○
#ガリウムシンチ(PET)				*○
#病変部画像診断				*○

- ・末梢血算は週3回、生化学検査は少なくとも週1回行う。
- ・血清クレアチニンは治療2日前、もしくは前日もしくは当日の値を必ず測定し Ara-C の減量の必要性を確認すること。
- ・\* 効果判定のための、CT、PET など画像診断は CHASER 療法の第3コース終了後(寛解導入療法の4コース後)2-3週後に実施する。項目は 9.2.5 も参照。
- ・動脈血液ガス分析、胸部単純 X 線写真、心電図、心エコー、上部消化管内視鏡検査等の検査は、肺・心血管系・胃腸の有害事象が見られた場合に適時施行する。

## 8.6.4. 大量化学療法(LEED療法)

Week	前	1	2	3	4
< 治療 >					
LEED療法		○			
< Physical >					
理学所見	○	○	○	○	○
体重	○	○	○	○	○
Toxicity	○	○	○	○	○
< Laboratory >					
尿・便・咽頭細菌検査	○	○	○		
末梢血算	○	○	○	○	○
凝固	○				
血清・生化	○	○	○	○	○
検尿	○	○	○	○	○
ECG	○				○
心エコーまたは 心シンチ(EF)	○				○
胸部 X-P	○				○
骨髄穿刺・生検	○				
#胸・腹・骨盤 CT	○				#○
#ガリウムシンチ もしくは PET	○				#○
#病変部画像診断	○				#○

- ・末梢血算は週3回、生化学検査については、少なくとも週1回は行う。
- ・#移植後最初の効果判定のための、CTなど画像診断は移植後(移植日をDay 0として起算し)8週後に実施する。その後、少なくとも6か月毎には画像診断を実施する。治療開始後2年目の画像診断は必須。

## 9. データ収集

### 9.1. 記録用紙(Case Report Form:CRF)

#### 9.1.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。

- |                |                               |
|----------------|-------------------------------|
| 1) 登録適格性確認票(白) | — 電話登録の場合、登録翌日までにデータセンターに FAX |
| 2) 治療前記録(青)    | — 登録後 2 週間以内                  |
| 3) 経過記録(黄)     |                               |
| 3-1) 寛解導入療法    | — 寛解導入療法中止/終了後速やかに            |
| 3-2) 大量化学療法    | — プロトコール治療中止/終了後速やかに          |
| 4) 治療終了報告(赤)   | — プロトコール治療中止/終了後速やかに          |
| 5) 腫瘍縮小効果報告(緑) | — re-staging 後速やかに            |
| 6) 追跡調査(白)     | — 追跡調査依頼書に記載された期限内に           |

- ・「1)登録適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>)からもダウンロードして用いることができる。
- ・「2)治療前記録～5) 腫瘍縮小効果報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた CRF が郵送される。登録後 5 日経過しても郵送されてこない場合、あるいは CRF を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話などで連絡すること。
- ・「6)追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

#### 9.1.2. CRF の送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送にてデータセンターに送付する。登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信とする。
- ・患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

#### 9.1.3. CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。CRF の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。