

Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma  
 Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma  
 Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

\* WHO 分類に取り入れられていないが、LSG では Pyothorax-associated lymphoma および CD5+ diffuse large B-cell lymphoma を含めて取り扱う。

### 3.2. 臨床病期分類

病期分類は AJCC (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER) Cancer Staging Manual 6<sup>th</sup> Edition <sup>46)</sup> をもとに行う。AJCC は Ann-Arbor 分類 <sup>47)</sup> を基礎とした病期決定法を採用している。

#### 3.2.1. 病期

- I 期 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)。
- II 期 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(II E)。  
 病変のある領域の数は下付きで、例えば II<sub>3</sub> のように表してもよい。
- III 期 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(III E)、または脾臓病変を伴ったり(III S)、あるいはその両者(III E, S)を伴ってもよい。
- IV 期 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。

#### 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。

- 1) 発熱: 38°C より高い理由不明の発熱。
- 2) 寝汗: 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。

注: 掻痒症のみでは B 分類とされない、アルコールが飲めなくなったこと、倦怠感、または短期間の感染を疑わせるような発熱も B 分類とされない。

#### \* リンパ節病変:

(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) CT によって証明される。1.5cm 以上のリンパ節は異常と見なされる。

#### \* 脾臓病変:

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つたりのはっきりしない脾腫は 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。CT 上腫大しているだけというのは不適切)、あるいは CT による多発性の巣状欠損像、PET または PET/CT で FDG の取り込みがびまん性あるいは結節性に亢進している、により証明される。

## \* 肝臓病変:

CT において、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CTで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:

他の可能性のある原因、特に感染症がなく、CT による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:

CT、レントゲン、骨シンチなどの適切な画像検査を用いて証明されるものである。PET または PET/CT で FDG の取り込みが亢進しているという所見のみでは不十分である。

## \* 中枢神経系の病変:

(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:

骨髄穿刺による吸引または骨髄生検で評価される。PET または PET/CT で FDG の取り込みが亢進しているという所見のみでは不十分である。

## \* 節外病変

リンパ外病変(臓器および部位)と節外病変は同義である。しばしば、広範なリンパ節病変は、他の臓器に直接浸入することがある節外進展病変を伴う。そのような進展は E 指定で記述するが、病期 IV と記録してはならない。例えば、肺に進展した縦隔リンパ節病変は病期 III と分類する。肺原発のリンパ腫で肺門と縦隔リンパ節病変を伴うものは病期 III と分類する。

取り決めにより、骨髄、肝臓、または脳脊髄液のいかなる病変、あるいは肺の小結節性病変は病期 IV 病変と分類する。

## \* E 指定

E 指定はリンパ病変の部位に隣接するリンパ外部位を侵す病変であり、それへの直接進展は必ずしも証明されなくてもよい、と定義されている。E 指定の例に含めるものは、隣接する肺門リンパ節または縦隔リンパ節からの肺実質への進展; 大きな縦隔腫瘤から全胸壁および心外膜への進展(2区域のリンパ外病変); 隣接した腸骨リンパ節病変が存在している場合の腸骨病変; 傍大動脈リンパ節病変を伴う腰部椎体の病変; 隣接する内乳腺リンパ節から進展した胸膜病変; および隣接する頸部リンパ節病変のある甲状腺病変、である。細胞診が陰性(または不明)の胸水または心嚢液は E 指定ではない。

### 3.2.2. International Prognostic Index における prognostic factor および risk group

#### International Prognostic Index(IPI)

IPI での予後因子	予後不良因子
年齢	61 歳以上
血清 LDH	施設基準値上限を越える
PS	2 から 4
病期	III または IV
節外病変数	2 以上

予後因子の数によって 4 リスクグループに分類する。

IPI; 0 または 1: Low risk、2: Low-Intermediate risk、3: High-Intermediate risk、4 または 5: High risk

### 3.3. 評価項目・臨床検査の定義

#### 3.3.1. 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 ( /mm<sup>3</sup> )

#### 3.3.2. 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。)

#### 3.3.3. 末梢血液中腫瘍細胞数

白血球総数 (/mm<sup>3</sup>) × 末梢血鏡検にてカウントされた腫瘍細胞の割合 (%) = 末梢血液中腫瘍細胞 (/mm<sup>3</sup>)

#### 3.3.4. 巨大病変 (bulky mass)

以下のいずれかを満たす病変を巨大病変 (bulky mass) とする。

- 1) CT スキャンにて最大径 5cm 以上の腫瘤性病変 (ただし、縦方向のみ 5cm 以上の病変 および脾腫は 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。

#### 3.3.5. 末梢血中の CD3、CD4、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、CD4、CD20 陽性細胞割合より、各実数 (/mm<sup>3</sup>) を算出した値とする。

白血球総数 (/mm<sup>3</sup>) × リンパ球分画 (%) = リンパ球数 (/mm<sup>3</sup>)

リンパ球数 (/mm<sup>3</sup>) × CD3 陽性細胞割合 (%) = CD3 陽性細胞数 (/mm<sup>3</sup>)

リンパ球数 (/mm<sup>3</sup>) × CD4 陽性細胞割合 (%) = CD4 陽性細胞数 (/mm<sup>3</sup>)

リンパ球数 (/mm<sup>3</sup>) × CD20 陽性細胞割合 (%) = CD20 陽性細胞数 (/mm<sup>3</sup>)

## 4. 患者選択規準

以下の適格規準のすべてを満たし、かつ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

- (1) 病変の生検標本もしくは外科切除標本にて組織学的に WHO 分類(3.1.)のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)と診断されている。辺縁帯 B 細胞性リンパ腫(Marginal zone B-cell lymphoma)や濾胞性リンパ腫 (Follicular lymphoma)からの組織学的進展(Histologic transformation)と判断された患者は除く。
- (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トリーにて腫瘍細胞の CD20 抗原が陽性。
- (3) 登録日前 28 日以内の画像診断にて臨床病期(3.2.)が評価されている。  
(臨床病期は CT にて抽出された病変で判断する。CT 上の病期診断を PET または PET/CT の所見のみで up-stage しない。)
- (4) I 期 non-bulky の場合、局所放射線照射と化学療法併用療法が適応ではない。
- (5) 登録前 14 日以内のすべての末梢血液中腫瘍細胞数が<sup>§</sup> 10000/mm<sup>3</sup> 以下。
- (6) 登録日の年齢が 20 歳以上、79 歳以下。
- (7) Performance Status(PS): ECOG 規準で 0-2。
- (8) 臨床診断で中枢神経系浸潤がない(髄液検査・脳 MRI は必須ではない)。
- (9) 測定可能病変を有する(CT にて直交する 2 方向で計測可能で、腫瘍の最大径が 1.5cm 以上)。
- (10) 以前に化学療法・放射線治療・抗体療法のいずれも受けていない。
  - 1) 手術施行例では測定可能病変が残存していれば登録可能
  - 2) 疾患のいかににかかわらず、過去にステロイド単剤療法の既往者は登録可能とするが、悪性リンパ腫以外の疾患によりステロイドを内服中の患者は登録前に内服を中止できること。悪性リンパ腫による B 症状などの腫瘍随伴症状の緩和目的の短期ステロイド投与は許容する。
- (11) 以下の 1)~10)をすべて満たす(左心駆出率は登録日前 12 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 $\geq 3000/\text{mm}^3$
  - 2) 好中球数(ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$
  - 3) 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - 4) GOT $\leq$ 施設基準値上限の 5 倍
  - 5) GPT $\leq$ 施設基準値上限の 5 倍
  - 6) 総ビリルビン値 $\leq 2.0\text{mg/dl}$
  - 7) 血清クレアチニン値 $\leq 2.0\text{mg/dl}$
  - 8) 十二誘導心電図にて虚血性変化・心房細動・治療を有する心室性不整脈のいずれも認めない。
  - 9) 心エコーにて左心駆出率 $\geq 50\%$
  - 10) PaO<sub>2</sub> $\geq 65\text{mmHg}$ (room air)
- (12) 試験参加について患者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て治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併。
- (3) コントロール不良の高血圧を合併。
- (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。
- (6) HCV 抗体陽性。
- (7) HIV 抗体陽性。
- (8) 間質性肺炎、肺線維症(いずれも胸部単純 X 線写真で判定できるものは登録不可。胸部 CT ではじめて指摘できる軽度のものは登録可能。)を合併。
- (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を合併。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)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。寛解中であっても、悪性リンパ腫・骨髄異形成症候群・白血病の既往がある。
- (11) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性
- (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。
- (13) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。

## 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、年末年始は受け付けない)

#### 患者選択規準に関する問い合わせ先

##### 研究事務局: 大間知 謙

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

東海大学医学部 血液腫瘍リウマチ内科

TEL:0463-93-1121 内線 2230

FAX:0463-92-4511

E-mail: 8jmmd004@is.icc.u-tokai.ac.jp

##### 安藤 潔

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

東海大学医学部 血液腫瘍リウマチ内科

TEL:0463-93-1121 内線 2230

FAX:0463-92-4511

E-mail: andok@keyaki.cc.u-tokai.ac.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、登録後 2 日以内に登録適格性確認票のデータセンターへの送付(郵送、FAX、または手渡し)を行う。
- 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、登録完了とする。
- 5) 登録完了後に「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) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも

計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(Dubois 式:体表面積(m<sup>2</sup>) = 体重(kg)<sup>0.425</sup> x 身長(cm)<sup>0.725</sup> x 71.84 ÷ 10,000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。

## 5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群は JCOG データセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割付に際しては、(1)施設 (2)年齢(60歳以下／61歳以上) (3)bulky massの有無 で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

## 6. 治療計画と治療変更規準

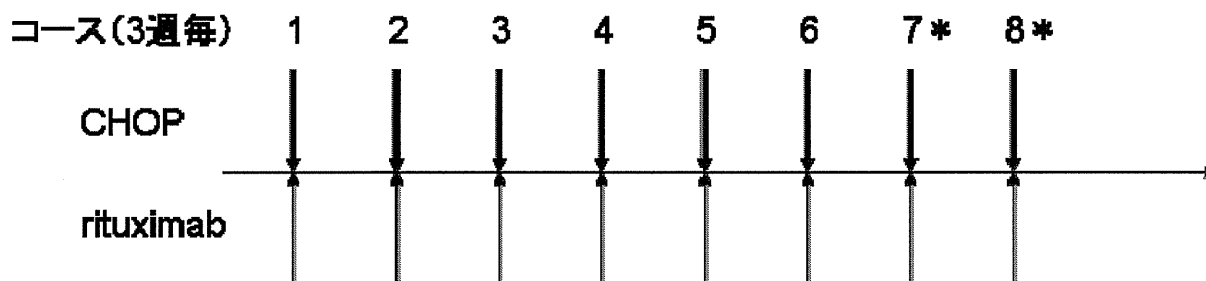
### 6.1. プロトコール治療

- 1) 下記の A あるいは B のいずれかの投与方法による rituximab 療法を 8 回と、CHOP 療法を 8 コースまで続ける。  
但し、I 期 non-bulky は CHOP を 6 コースまでとする。rituximab および CHOP 治療を day 1 から開始とする。  
\* 施設の実施状況を考慮し、CHOP 療法の開始日は day 1~3 の範囲で許容する。
- 2) 登録後 7 日以内にプロトコール治療を開始する。
- 3) CHOP8 コース施行例 (I 期 bulky、または、II 期以上) は第 8 コースの CHOP 療法 PSL の day5 の投与完了をもってプロトコール治療完了と定義する。  
CHOP6 コース施行例 (I 期 non-bulky) は、A 群では 8 回目の rituximab の投与完了を、B 群では第 6 コースの CHOP 療法 PSL の day5 の投与完了をもってプロトコール治療完了と定義する。
- 4) CR 例ではプロトコール治療完了後に再発と判定されるまで放射線治療、rituximab による維持療法、造血幹細胞移植併用大量化学放射線療法、インターフェロン療法、一切の抗がん剤治療を行わない。

A 群 (A 法) : rituximab (tri-weekly) + standard CHOP 療法 = R-CHOP 療法

rituximab (tri-weekly) 375mg/m<sup>2</sup> DIV 3 週毎・計 8 回

・CHOP も rituximab もコース毎に投与する。\* : I 期 non-bulky は CHOP を 6 コースまでとするが、rituximab (weekly) は計 8 回実施する。

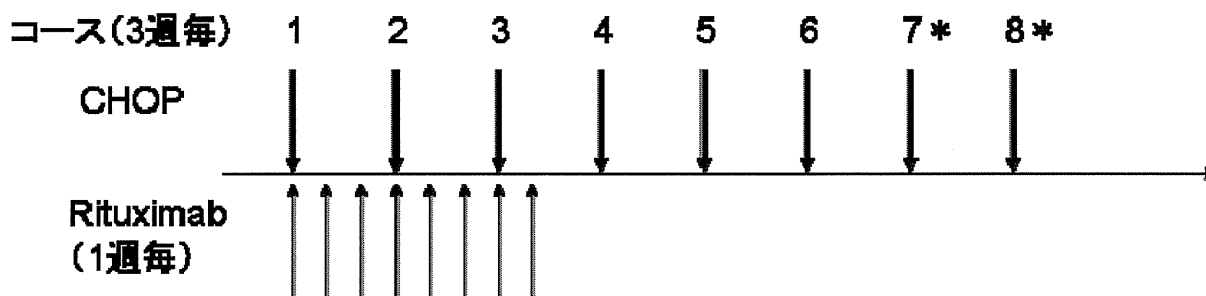


B 群 (B 法) : rituximab (weekly) + standard CHOP 療法 = RW+CHOP 療法

rituximab (weekly) 375mg/m<sup>2</sup> DIV 週 1 回・連続 8 回

・CHOP はコース毎に投与する。\* : I 期 non-bulky は CHOP を 6 コースまでとするが、rituximab (weekly) は計 8 回実施する。

・rituximab は第 1 コースの day1 (治療開始日) を起算日として、day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 の計 8 回投与する。  
(コースに一致させる必要なし。)





## 6.1.1. rituximab 療法

## A 法: tri-weekly rituximab

rituximab 375mg/m<sup>2</sup>を day 1 から開始し、CHOP のコース総数にかかわらず 3 週毎・計 8 回投与する。

## B 法: weekly rituximab

rituximab 375mg/m<sup>2</sup>を day 1 から開始し、1 週間間隔の週 1 回投与を 8 回続けて行う。

(治療開始日より、day 1,8,15,22,29,36,43,50 に投与する。)

- 1) 登録後 7 日以内に第 1 回目の rituximab 投与を開始する。
- 2) rituximab の第 1 回目投与は両群とも必ず入院で行い、十分な観察のもとに行う。
- 3) 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。

4) rituximab は生理食塩水で 10 倍に希釈して最終濃度 1mg/ml とし、点滴静注投与する。

5) 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。

6) 発熱などの薬物有害反応 (infusion-related toxicity) を予防するため、毎回の rituximab 投与時には点滴開始 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) (200mg) 2 錠

(2) 抗ヒスタミン剤: *α*-マレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン) (2mg) 1 錠

またはジフェンヒドラミン(レスタミン) (10mg) 3 錠

7) 初回投与時の点滴静注速度は 25mg/25ml/時とし、投与開始後 1 時間後に薬物有害反応 (infusion-related toxicity) が出現しなければ、100mg/100ml/時に上昇させる。さらに 1 時間後 200mg/200ml/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。

8) 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。

例) (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

9) 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、下記の通り点滴速度を変更するとともに上記の支持療法を行う。

Grade2: 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、Grade1 に回復したら、7) 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。Grade1 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、Grade1 に回復した時点で再開する。

Grade3: 点滴を一時中止して支持療法を施行し、Grade1 に回復したら、再び 25mg/25ml/時から開始し、7) 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 Grade1 以下の場合、100mg/100ml/時、1 時間投与から開始してよい。

10) 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) (100mg) 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。

11) 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。

12) rituximab は、10mg 単位で切り捨てた量を投与する。

### 6.1.2. CHOP 療法(A,B 法共通)

薬剤	用量	用法	投与日 (day)
Cyclophosphamide	750mg/m <sup>2</sup>	(div)	1
Doxorubicin	50mg/m <sup>2</sup>	(div)	1
Vincristine	1.4mg/m <sup>2</sup> (max 2.0mg/body)	(iv)	1
Prednisolone	100mg/body (65 才以上では 40mg/m <sup>2</sup> )	(po)	1-5

3 週毎に計 6 コース(I 期 non-bulky)または 8 コース(I 期 bulky および II 期以上)繰り返す。

注:両群とも day 1 に CHOP 療法を開始する。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3週間後(前コースの day22)を day1 として開始してもよい。(CHOP 療法の開始日の間隔が 3 週未満でも許容される。)

1)体表面積から計算された投与量については、CPA は 50mg 単位で、DOX は 1mg 単位で、VCR は 0.1mg 単位で切り捨てた量を投与する。

例) CPA 750mg/m<sup>2</sup> × 1.5m<sup>2</sup> = 1125mg → 1100mg

DOX 50mg/m<sup>2</sup> × 1.55m<sup>2</sup> = 77.5mg → 77mg

VCR 1.4mg/m<sup>2</sup> × 1.35m<sup>2</sup> = 1.89mg → 1.8mg

2)治療開始後に体重変動が生じた場合でも、投与量の補正は行わない。

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、DOX 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)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。

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方法を行っても構わない。

6)ステロイドによる骨粗鬆症を合併する risk が高い 65 才以上の高齢者<sup>48)</sup>では、PSL を GELA study の regimen と同量の 40mg/m<sup>2</sup> へ減量する。

7)糖尿病の患者に対しては PSL を投与しない。

## 6.2. プロトコール治療中止・完了規準

### 6.2.1. プロトコール治療完了の定義

(1)CHOP8 コース施行例(I 期 bulky および II 期以上)は第 8 コースの CHOP 療法 PSL の day5 の投与完了を、CHOP6 コース施行例(I 期 non-bulky)は、A 群では 8 回目の rituximab の投与完了を、B 群では第 6 コースの CHOP 療法 PSL の day5 の投与完了をもってプロトコール治療完了と定義する。

### 6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療中止とする。

(1)以下によりプロトコール治療無効と判断

1)原病の悪化が認められた(増悪と判断された)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) Grade4 の非血液毒性が認められた場合

ただし、以下の場合は除く。

- a) 原疾患に伴う高カルシウム血症
- b) 輸液・薬剤等に起因する低カリウム血症
- c) 輸液・薬剤等(SIADH も含む)に起因する低ナトリウム血症

2) 有害事象により次コースがコース開始予定日よりも 3 週間遅延した場合

3) 治療変更規準(6.3)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合

4) 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール中止を要すると判断した場合

(3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。

(4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

・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中止と判断する以前の死亡

(6) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など

プロトコール治療中止日は、(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。

### 6.3. 治療変更規準

#### 6.3.1. CHOP 療法の用量レベル

薬剤	用量レベル	用量
エンドキサン (CPA)	レベル 0(100%)	750 mg/m <sup>2</sup>
	レベル-1(80%)	600 mg/m <sup>2</sup> (血小板減少・neutropenic fever による減量)
	レベル-2(60%)	450 mg/m <sup>2</sup> (血小板減少・neutropenic fever による減量)
	レベル-3(0%)	投与しない(出血性膀胱炎による非投与)
アドリアシン (DOX)	レベル 0(100%)	50 mg/m <sup>2</sup>
	レベル-1(80%)	40 mg/m <sup>2</sup> (血小板減少・neutropenic fever による減量)
	レベル-2(60%)	30 mg/m <sup>2</sup> (血小板減少・neutropenic fever による減量)
	レベル-3(50%)	25 mg/m <sup>2</sup> (肝障害による減量)
オンコビン (VCR)	レベル 0(100%)	1.4 mg/m <sup>2</sup> (Max. 2.0 mg)
	レベル-1(50%)	0.7 mg/m <sup>2</sup> (神経毒性・イレウスによる減量)
	レベル-2(0%)	投与しない(神経毒性・イレウスによる非投与)
プレドニン (PSL)	レベル 0(100%)	100 mg/body(65 歳以上では 40mg/m <sup>2</sup> )
	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)

#### 6.3.2. コース開始規準

各コースについては以下の条件をすべて満たした場合、CHOP 療法(A 群の場合は rituximab および CHOP 療法の両者)の投与を開始する。(但し、A 群の I 期 non-bulky の 7、8 コースの rituximab 投与時には適用せず、予定通り投与する。)

- (1) 前コース開始日より3週間経過。
- (2) 両群共通で、CHOP 開始予定日の前々日から当日の範囲の最新の検査で下記をすべて満たした場合に、コースを開始する。いずれか1つ以上満たさない場合は、1日単位でコース開始を延期し、すべて満たしたらコースを開始する。
- 1) 白血球数 $\geq 2000/\text{mm}^3$
  - 2) 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - 3) GOT $\leq$ 施設基準値上限の5倍
  - 4) GPT $\leq$ 施設基準値上限の5倍
  - 5) T-bil $\leq 3.0\text{mg/dl}$
  - 6) 血清 Cre $\leq 2.0\text{mg/dl}$
- (3) Grade2以上の感染(「感染」カテゴリーのいずれかの有害事象:細菌感染症、ウイルス感染症を問わない)がない。  
(Grade2:限局性、局所的処置を要する)

注:B群では、day 8以降の rituximab は原則的に延期しない。臨床的な判断で延期された場合は、投与可能となった段階で、速やかに投与を再開すること。再開後は再開日より7日毎に投与する。

### 6.3.3. CHOP療法の減量規準

以下の1)~8)に該当する毒性が観察された場合、次コースより下記に従って減量を行う。

減量規準に相当する複数の毒性が観察された場合には、減量レベルが低い方に合わせる。

(例:血小板減少(投与レベル-1 または-2)と肝障害(投与レベル-3)が同時に出現した場合、DOX 投与量はレベル-3とする。)

#### 1) 血液毒性による減量

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

- ・次コースのCPAとDOXの投与量レベルを1つ下げる。
- ・レベル-2 にも毒性が再度出現した場合には、コース開始規準を満たせばそれ以上の減量を行わずレベル-2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

Grade 3の「発熱性好中球減少」または「Grade3-4の好中球減少を伴う感染」が認められた場合

- ・次コースのCPAとDOXの投与量レベルを1つ下げる。
- ・レベル-2 にも毒性が再度出現した場合には、コース開始規準を満たせばそれ以上の減量を行わずレベル-2で治療を継続する。
- ・減量して行ったコースで「発熱性好中球減少」や「Grade3-4の好中球減少を伴う感染」が見られなくても再増量しない。

#### 3) 肝障害によるDOXの減量

2.0 mg/dL $<$ T-bil $\leq 3.0$  mg/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 $\leq 2.0\text{mg/dl}$ 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。

3.0 mg/dL $<$ T-bilの場合、以降、DOXを投与しない(レベル-4)。

## 4) 神経毒性による VCR の減量

以下の Grade2 の毒性が出現した場合

- ・VCR 投与量レベルをレベル-1(50%)とする。
- ・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。

---

疼痛-神経痛/末梢神経	Grade2: 中等度の疼痛; 疼痛または鎮痛薬使用による機能障害はあるが日常生活には支障がない
-------------	--

---

\* Grade2 の神経障害-運動性、神経障害-感覚性のみでは、減量しない。

以下の Grade 3 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(他のビンカア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
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
疼痛-神経痛/末梢神経	Grade3: 高度の疼痛; 疼痛または鎮痛薬使用により日常生活に重大な支障あり

---

\* 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、

- 両手を用いてもボタンのかけはずしができない
- 両手を用いても put through package (PTP)・薬袋を開封できない
- はしを使って食事ができない
- 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 Grade-3 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。

## 5) イレウスによる(または神経性便秘)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
- ・減量後にイレウス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。

Grade 3 以上の毒性(Grade 3: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(他のビ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、

- ”X 線上腸管ガスのニボー像を認める”場合、あるいは
  - ”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。

\* 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。

#### 6) 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-4(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 (Grade 2 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 以上)	Grade3: 治療に反応する CHF Grade4: 重症または難治性 CHF または挿管の必要あり	

---

#### 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 H<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、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)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。

#### 6.3.4. rituximab 療法の減量規準

A,B 群とも rituximab の減量は行わない。

#### 6.3.5. 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: 大間知 謙

東海大学医学部 血液腫瘍リウマチ内科

住所: 〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

電話: 0463-93-1121 内線 2230

FAX: 0463-92-4511

e-mail: 8jmmmd004@is.icc.u-tokai.ac.jp

安藤 潔

東海大学医学部 血液腫瘍リウマチ内科

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

TEL:0463-93-1121 (内線 2230)

FAX:0463-92-4511

E-mail: andok@keyaki.cc.u-tokai.ac.jp

## 6.4. 併用療法・支持療法

### 6.4.1. 推奨される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

- 1) Hgb < 8.0g/dl の貧血に対しては輸血を行い、Hgb ≥ 8.0g/dl に保つのが望ましい。
- 2) 血小板数 <  $1 \times 10^4 / \text{mm}^3$  となったら、適宜血小板輸血を行う。
- 3) 上部消化管潰瘍の既往者など必要に応じて、ヒスタミン  $\text{H}_2$  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。
- 4) 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。
- 5) Neutropenic fever の場合には、細菌学的検索用の検体を採取後、可及的速やかに適切かつ十分量の抗生剤を投与する。例)セフェピーム(マキシピーム)2g x 2回/日あるいはメロペネム(メロペン)0.5g x 2~3回/日
- 6) rituximab によるリンパ球減少によりニューモシスチス・ジロヴェチによる間質性肺炎が惹起される可能性があり、ST 合剤の予防的投与が推奨される。
- 7) 抗生剤投与にても解熱をみない発熱時には間質性肺炎を疑い、直ちに胸部 X 線撮影、動脈血ガス分析を行い、必要あれば胸部 CT 検査を行う。ニューモシスチス・ジロヴェチなど起因微生物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) HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法

HBs 抗原陰性であっても、HBc 抗体または HBs 抗体が陽性の場合、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながら HBV-DNA の複製が持続することが明らかになっている。このような既往感染例においても、強力な免疫抑制剤の使用により HBV の再活性化が起こり、重症肝炎が発症することが報告されている。

このため、厚生労働省研究班「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究(主任研究者:坪内 博仁)」および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究(主任研究者:熊田 博光)」による「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」に基づき、化学療法開始前に以下の検査を行い、検査結果に従って以下の支持療法を行うことを推奨する。エンテカビル投与に際しては、肝臓専門医にコンサルトすることを強く推奨する。ただし、HBs 抗体単独陽性の場合で、HBV ワクチン接種歴が明らかな場合は対象外とする。

#### ① 化学療法開始前に行う検査:HBV-DNA 定量

HBV-DNA 定量は、PCR 法またはリアルタイム PCR 法により実施する。より検出感度の高いリアルタイム PCR 法が望ましい。

#### ② 化学療法開始前の時点で、HBV-DNA 定量が検出感度以上の場合

HBs 抗原陽性例と同様にエンテカビルを投与する。

##### a) 検査:HBV-DNA 定量

化学療法開始から化学療法終了後のエンテカビル投与終了後 12 か月までは、4 週毎に HBV-DNA 定量を行う。ただし、エンテカビル投与中で、かつ HBV-DNA 定量で検出感度未満の場合は、外来通院の期間を考慮し、検査間隔を延長しても良い。

HBe 抗原および HBe 抗体の検査も、適宜行うことを推奨する。

b) 使用薬剤: エンテカビル水和物錠 (ブリストル・マイヤーズ:バラクルード錠 0.5 mg)

下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前からエンテカビルの投与を開始し、化学療法終了後、少なくとも 12 か月間継続する。化学療法終了 12 か月後以降、エンテカビルの投与を終了する場合は、HBV-DNA 定量で検出感度未満であることを確認の上で、肝臓専門医と相談し、終了時期を決めること。エンテカビル投与終了後にも再活性化があり得ることを念頭におき、慎重に HBV-DNA 定量により経過観察を行うこと。

・用法: 空腹時(食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前)に経口投与する。

・用量:

クレアチンクリアランス(mL/min)	用量
50 以上	0.5 mgを1日に1回
30 以上 50 未満	0.5 mgを2日に1回
10 以上 30 未満	0.5 mgを3日に1回
10 未満	0.5 mgを7日に1回

・副作用(全グレードの発現割合):ヌクレオシド類縁体未治療患者

下痢(6.0%)、悪心(4.5%)、便秘(3.7%)、上腹部痛(3.0%)、倦怠感(1.5%)、鼻咽頭炎(3.0%)、筋硬直(2.2%)、頭痛(14.2%)、浮動性めまい(3.0%)、発疹(頻度不明)、脱毛(頻度不明)、臨床検査:AST(GOT)上昇(3.7%)、ALT(GPT)上昇(3.7%)、血中ビリルビン増加(6.0%)、血中アミラーゼ増加(10.4%)、リパーゼ増加(10.4%)、血中ブドウ糖増加(6.0%)、血中乳酸増加(23.1%)、BUN 上昇(6.7%)、尿潜血陽性(4.5%)、尿中白血球陽性(3.0%)、白血球数減少(8.2%)、好酸球数増加(0.7%)、【重大な副作用(頻度は不明)】投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

③ 化学療法前の時点で、HBV-DNA 定量で検出感度未満の場合

HBV-DNA 定量によるモニタリングを行う。

a) 検査:HBV-DNA 定量

化学療法中および化学療法後 12 か月間は 4 週毎の HBV-DNA 定量によるモニタリングを推奨する。HBV-DNA 定量で検出感度以上となった時点で、上記②の用法・用量に準じて直ちにエンテカビルの投与を開始する。

しかし、同ガイドラインは、リツキシマブ併用化学療法における後方視的研究によって収集されたデータをもとに作成されており、HBV-DNA モニタリングの期間については、十分な検討がなされていない。とくに、自家もしくは同種造血幹細胞移植においては、免疫の再構築をきたし、HBV-DNA モニタリングの期間をより長期間にわたり行う必要性については検討の余地がある。

9) G-CSF の使用について

予防投与:

- (1) 初回コースからの予防的 G-CSF 投与は原則として行わないが、65 歳以上の高齢者では初回コースからでも予防的使用を考慮する。



(2) 前コースにおいて好中球減少に伴う発熱の出現、あるいは遷延する好中球減少が次コース施行の妨げとなった場合には、次コースから予防的 G-CSF 投与を考慮する。

治療的投与:

- (1) 好中球減少があっても発熱がみられない患者に対しては、G-CSF の投与は行わない。
- (2) 肺炎、蜂巣織炎、膿瘍、静脈洞炎、低血圧、多臓器不全(敗血症症候群)、真菌感染症などが存在する場合、あるいは好中球数  $100/\text{mm}^3$  未満が存在する場合は G-CSF を抗生剤と併用する。

投与期間:

通常は化学療法終了後 24~72 時間後より G-CSF の投与を開始し、白血球数が最低でも  $2\sim 3000/\text{mm}^3$  を越えるまでは継続する。CHOP 療法開始前日・当日は G-CSF を投与しない。

投与量・投与方法:

filgrastim(グラン)  $75\text{ug}/\text{day}$ 、lenograstim(ノイトロジン)  $100\text{ug}/\text{day}$ 、nartograstim(ノイアップ)  $50\text{ug}/\text{day}$  のいずれかを 1 日 1 回皮下注とする。効果が不十分であっても、用量増量は行わない。

G-CSF の投与はできるだけ試験参加施設で行うが、被験者の居住地と試験参加施設が遠距離で、被験者の希望があれば、近医にて G-CSF の皮下注射を行ってもやむを得ない。ただし、委託先の医療機関名、投与期間ならびに製剤名・投与量については必ず当該参加施設においても記録を残すこととする。G-CSF 投与を委託する医療機関には特に制限を設けない。また、委託先期間から各コースの G-CSF 製剤の投与量・投与期間についての実施報告書を必ず受け取るようにする。

#### 6.4.2. 許容される支持療法・併用療法

- (1) 悪性リンパ腫による B 症状などの腫瘍随伴症状の緩和目的の、プロトコル治療開始前のステロイド投与
- (2) rituximab 投与に際して薬物有害反応出現時には、下記の支持療法を施行してもよい。
  - ・アレルギー様反応が強く発現した場合(気管支攣縮など)にはヒドロコルチゾン(ソル・コーテフ、サクシゾン、水溶性ヒドロコトロン、コートリル)などのステロイド剤を投与してもよい。

#### 6.4.3. 許容されない支持療法・併用療法

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- (1) プロトコル治療レジメンに含まれる以外の抗がん剤
- (2) プロトコルに規定されていない放射線療法

プロトコル治療完了または中止後も以下の治療は行わない。

- (1) 5cm 以上の巨大病変(bulky mass)が存在していた部位への放射線照射
- (2) 維持療法としての rituximab 投与

#### 6.5. 後治療

プロトコル治療完了後、CR の場合は再発が認められるまで無治療で経過を観察することとする。

化学療法の治療効果が PR 以下すなわち CR に至らない場合は、その後の治療については特に規定しない。プロトコル治療中の増悪、プロトコル治療中止と判断された場合の後治療についても特に規定しない。

また、プロトコル中止規準に該当して「プロトコル治療中止」と判断した後に、何らかの理由で「後治療」として「同じ治療レジメン」を行うことは許容されない。担当医判断や患者の希望により同じ治療レジメンを継続する場合は「プロトコル治療中止→後治療」ではなく、「中止規準を逸脱し、プロトコル治療を継続した」とみなす。

また、プロトコル治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコル治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしく

は施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメーリングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。

## 7. 予期される有害反応

### 7.1. 薬剤情報

シクロフォスファミド・塩酸ドキソルビシン・ビンクリスチン・プレドニゾロン・リツキシマブの薬剤情報については添付資料の薬剤添付文書を参照のこと。

### 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である。

#### 7.2.1. R-CHOP 療法により予想される有害反応

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 JCOG 0203 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)

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	26	-	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/房室ブロック	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	

上記のほか、進行期のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の約 3 割に消化管病変が合併するとされており、d' Amore らの報告によると、消化管のリンパ腫に治療を行った場合、低頻度ではあるものの消化管穿孔(5%未満)が起こるとされている。

#### 7.2.2. RW+CHOP 療法により予想される有害反応

本治療による有害反応の報告は存在しない。海外で施行された rituximab と CHOP 療法の併用療法における薬物有害反応は、背景に示したように CHOP 療法単独の場合と同程度で、同試験における rituximab に起因する薬物有害反応は rituximab 単独投与と同程度であった。

尚、進行期中・高悪性度リンパ腫に対する standard CHOP と bi-weekly CHOP 療法とのランダム化比較第 III 相試験 JCOG 9809 では、CHOP 療法において以下の有害事象が報告されている。(2003 年度後期定期モニタリングレ