

場合には使用しないこと。

- 3) rituximabの点滴の前に、G-CSFの皮下注射とdexamethasoneの点滴投与をする。
- 4) Rituximab 375 mg/m² はday 1とday 15 に計2回点滴投与する。投与量の変更は一切行わない。
- 5) Rituximabは10 mg 単位で切捨てた量を投与する。
例) Rituximab 375 mg/m² x 1.5 m² = 562.5 mg → 560 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
- 6) 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: *m*-マ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
- 7) 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 である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。
- 8) 初回投与時の点滴静注中に出現する非血液毒性である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
- 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、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の非血液毒性: 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、10)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の非血液毒性: 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、10)に示した要領で点滴速度を上昇させる。
- 10) 第2回目以降(すなわちCHASER療法)の投与においては、前回(すなわちR-high-CHOP療法)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(すなわちR-high-CHOP療法)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、7)に記載した初回投与時の投与ルールに従うこととする。

6.2.2. CHASER 療法 (B) (3 週毎計 3 コース: 第 2(B1)、第 3(B2)、第 4(B3)コース)

薬剤	用量	用法	投与日
Cyclophosphamide (CPA)	1,200 mg/m ²	DIV	day 3
Cytosine arabinoside (Ara-C)	2 g/m ²	DIV	day 4, 5
Etoposide (VP-16)	100 mg/m ²	DIV	day 3, 4, 5
Dexamethasone (Dexa)	40 mg/body※	DIV	day 1および、day 3-5, およびday 15
Rituximab	375 mg/m ²	DIV	day 1, 15#
G-CSF	*	SC	day15 (白血球数に関係なく投与)
	*	SC	**

※Dexamethasone (Dexa)投与量40 mg/bodyは、エステル化物としての量を用いる。

* PBSC動員時は高用量を、動員が必要ないコースでは通常量を投与する

** day7よりPBSCの採取完了まで、または、白血球数>5000/mm³まで

以上の薬剤を21日毎に投与する。

R-high-CHOPの開始日から起算して、22日目にCHASERを開始する。

#CHASER療法の2コース目(B2; R-high-CHOPを入れると3コース目)もしくは3コース目(B3; 最終コース)でapheresisを実施する時、apheresisをday 15より早く実施する場合には、day15のrituximabをapheresisの前日投与に変更する。

- 1) 経口血糖降下剤服用中の糖尿病の患者に対しては、Dexalによる血糖値の上昇に注意し、インス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) Ara-C は生食500 mLに溶解し2-3時間で点滴投与する。
- 3) 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、生理食塩水 500 mlに溶解し、2-3時間かけて点滴静注する。Ara-Cの投与量は10 mg単位で切り捨てとする。
例) Ara-C $2,000 \text{ mg/m}^2 \times 1.736 \text{ m}^2 = 3,472 \text{ mg} \rightarrow 3,470 \text{ mg}$
- 4) 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、「6.5.3.CHASER療法の減量・薬剤中止規準」に該当する場合はこれに従ってAra-Cを減量する。
- 5) Ara-Cによる角・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。
- 6) 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、生理食塩水250 mLに溶解して1.5 時間あるいは500 mLに溶解して2.5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 $1,200 \text{ mg/m}^2 \times 1.55 \text{ m}^2 = 2,325 \text{ mg} \rightarrow 2,320 \text{ mg}$
- 7) CPAの開始6時間前より終了後24時間まで80 mL/hourでhydrationを行う。1日の輸液量は最低 2 L/m²/dayとする。
- 8) 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。
- 9) 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 $100 \text{ mg/m}^2 \times 1.55 \text{ m}^2 = 155 \text{ mg} \rightarrow 150 \text{ mg}$
- 10) dexamethasoneは50 mLの生食に溶解し、15分で点滴投与する。
- 11) dexamethasoneの離脱症状が出現する患者では、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)。
- 12) *Pneumocystis jiroveci*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。但し、PBSCHを行うコースでは、施設の方針に従って一時的に予防投与を休業してよい。
- 13) 高用量のG-CSF投与は、CHASERのB2もしくは、B3で自家末梢血幹細胞採取を目的とする時にfilgrastim(グラン) $400 \mu\text{g/m}^2/\text{day}$ 、lenograstim(ノイトロジン) $5-10 \mu\text{g/kg/day}$ のいずれかを第7日目より皮下注する。
- 14) B1および、自家末梢血幹細胞採取が終了した後のB3で、通常量のG-CSF投与は、第7日目からfilgrastim(グラン) $100 \mu\text{g/m}^2/\text{day}$ 、lenograstim(ノイトロジン) $2 \mu\text{g/kg/day}$ 、nartograstim(ノイアツプ) $1 \mu\text{g/kg/day}$ のいずれかを1日1回皮下注とする。

6.2.3. 末梢血幹細胞採取 (PBSCH)

- 1) CHASERの2コース目(B2)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3コース目(B3)も採取)。 4×10^6 個/kg以上の採取が望ましい。2コース目(B2)のCHASER後のPBSCHで十分量(4×10^6)の末梢血幹細胞が採取保存できた場合は3コース目(B3)の採取はしない。採取は2日以上、3日におよんでもよい。B2での採取により、 2×10^6 個/kg以上、 4×10^6 個/kg未満だった時には、原則としてB3で、再度末梢血幹細胞の採取をこころみて、 4×10^6 個/kgを目指す。B3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、末梢血球数と末梢血中の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) PBSCHの直前に末梢血検査を必ず行い、flowcytometry (FACS)解析でMCLの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。B2とB3いずれにおいても腫瘍細胞の浸潤が明らかでない時には、PBSCHは行わず、プロトコール治療中止とする。
- 4) B2、B3の2回の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、プロトコール治療中止とする。
- 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apheresis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、apheresisのための機器は指定しない。
- 7) apheresis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apheresis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常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 (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(4コース目・CHASER療法B3)のday 1から起算して4~5週目(day22~day35)に臓器機能評価とre-stagingを行い、以下の1)~7)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(4コース目・CHASER療法B3)のday 1から起算して6週目(day36)以後、7週目(day49)までにLEED療法を開始する。

- 1) 寛解導入療法(R-high-CHOP/CHASER)終了後のre-stagingによりPR、CRのいずれかの効果が得られた患者(SD、PDの場合、プロトコール治療中止)
- 2) PSが 0-1
- 3) PBSCHIにより、 2×10^6 個/kg(実体重)以上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患者。
 1. 心エコーでEFが $\geq 50\%$ 以上
 2. 動脈血ガス ≥ 65 mmHg(room air)
 3. 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
 4. 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
 5. AST、ALT \leq 施設基準値上限の3倍
 6. 総ビリルビン(T-bil) ≤ 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治療時でインスリン投与が必要となった患者では、PSLやdexamethasone投与終了後はインスリンが不要となり、かつ、インス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)~7)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

LEED 療法では、幹細胞輸注予定日を基準に day 0 として、後に day 1, day 2 …と、前に day -1, day -2 …と起算する。幹細胞輸注日の変更となった場合も、この day の起算法は変更しない。LEED 療法は day -4 から開始する。

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	SC	day 1から白血球数 $>5,000/\text{mm}^3$ まで	
末梢血幹細胞移植(PBSCT)		DIV	day 0	

※Dexamethasone (Dexa)投与量40 mg/bodyは、エステル化物としての量を用いる。

- 1) 寛解導入療法の最終コース(4コース目・CHASER療法B3)のday 1から起算して6週目(day36)以後、7週目(day49)までに開始する(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、インス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 m²を越える場合は2 m²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 x 160 - 88=56 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 L/m²/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/m²x 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 mL1 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/m²x 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。
- 19) *Pneumocystis jiroveci* 感染症予防のため、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。この予防投与は移植後 6 か月頃まで継続するが、前処置開始から生着までの間は投与を休薬してもよい。

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/mm³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 回点滴静注する。
- 6) 白血球数>5,000/mm³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「プロトコール治療終了日」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. プロトコール治療中止・完了規準

有害事象の Grade の評価は CTCAE v3.0 による。

6.4.1. 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。

6.4.2. 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つ血性心不全; EF<40—20%; SF<24—15%)
 - (4) Grade 2 以上の血尿 (泌尿生殖器出血-膀胱: Grade2: 肉眼的出血) が出現した場合
 - (5) 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、Ara-C の投与量を level -3 すなわち $1\text{g}/\text{m}^2$ に減量しても、Grade 3 の中枢神経系毒性が認められた場合。
 - (6) 血清 creatinine 値 $>2\text{mg}/\text{dL}$ のために、CHASER 治療が延期され、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
 - (7) 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 参照)
 - (8) 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。
 - (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。
- 5) プロトコール治療中の死亡。
- 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 療法後、ハーベストで得られた合計の 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
 - (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。

6.5. 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

6.5.1. R-high-CHOP 療法の変更規準

R-high-CHOP療法は第1コースのみであり、プロトコール記載の投与量・投与法で実施する。本療法は繰り返さないため、**変更規準は設けない。**

6.5.2. 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 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
3. AST \leq 施設規準値上限の5倍
4. ALT \leq 施設規準値上限の5倍
5. T-bil $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
6. 血清 creatinine $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ (CHASER 療法の1コース開始時のみ)

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ール治療中止とする。

6.5.3. CHASER 療法の減量・薬剤中止規準

薬剤	用量レベル	用量
エンドキサン (CPA)	level 0 (100%)	1200 mg/m ²
	level -1 (80%)	960 mg/m ² (感染による減量)
	level -2 (60%)	720 mg/m ² (感染による減量)
	level -3 (0%)	プロトコール治療中止(泌尿生殖器出血-膀胱 Grade2 による非投与)
キロサイド (Ara-C)	level 0 (100%)	2 g/m ²
	level -1 (80%)	1.6 g/m ² (感染による減量)
	level -2 (60%)	1.2 g/m ² (感染による減量)
	level -3 (50%)	1.0 g/m ² (3)腎障害による減量または、4)中枢神経毒性による減量)
	level -4 (0%)	プロトコール治療延期もしくは中止(腎障害によるキロサイド非投与で CHASER 治療は延期。投与予定日から、21 日経過してもクレアチニン値 \leq 2.0 への回復が認められない場合はプロトコール中止) プロトコール中止(中枢神経毒性 Grade2 もしくは Grade3 でレベル -3 に減量しても、Grade3 の中枢神経毒性が認められた場合は投与中止かつプロトコール中止)
エトポシド (VP-16)	level 0 (100%)	100 mg/m ²
	level -1 (80%)	80 mg/m ² (感染による減量)
	level -2 (60%)	60 mg/m ² (感染による減量)
デカドロン (Dexa)	level 0 (100%)	40 mg/body
	level -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・リンパ球減少)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、それ以上の減量を行わず、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(Cr)を各コース治療開始日の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
Cr \leq 1.5	level 0	2 g/m ² (full dose)
1.5<Cr \leq 2.0	level -3(50%)	1 g/m ²
2.0<Cr	level -4(0%)	投与しない(CHASER療法の延期) 投与予定日から21日経過してもクレアチニン値 \leq 2.0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/m² 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)。

(1) 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、消化管潰

瘍-胃、消化管潰瘍-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 は投与してよい)。

- (2) 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(高血糖 Grade 3: 空腹時血糖>250 mg/dL以上)場合で、インスリンを使用しても血糖コントロールが不良の場合。
- (3) R-high-CHOPで、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(高血糖 Grade 3: 空腹時血糖>250 mg/dL以上)場合で、インスリンを使用しても血糖コントロールが不良の場合は、CHASERの第1コースから dexamethasone の投与を中止する。
- (4) 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(泌尿生殖器出血-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。

R-high-CHOPで、Grade 2以上の血尿(泌尿生殖器出血-膀胱: Grade2: 肉眼的出血)が出現した場合も、プロトコール治療を中止する。

8)異なる臓器毒性が同時に認められた場合は、最大の減量もしくは中止規準となる臓器毒性を採用する。

6.5.4. 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。

6.5.5. 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: 小椋美知則

名古屋第二赤十字病院 血液・腫瘍内科

〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町2-9

TEL 052-832-1121 内線56602

FAX 052-832-1130 PHS65138

E-mail; mi-ogura@naa.att.ne.jp

6.6. 併用療法・支持療法

6.6.1. 推奨される/推奨されない併用療法・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 < $1 \times 10^4/\text{mm}^3$ となったら、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、白血球除去製剤を用いる。
- 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。
例) ピペラシナトリウム (ペントシリン) $2 \text{ g} \times 3\text{--}4$ 回/日と硫酸ゲンタマイシン (ゲンタシン) $60 \text{ mg} \times 2$ 回/日もしくは硫酸アミカシン (アミカシン) $100 \text{ mg} \times 3$ 回/日の併用あるいはセフトラジム (モダシム) $2 \text{ g} \times 2$ 回/日
- 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 など起病病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。
- 10) 2.4.4. で述べたとおり、リツキシマブにより B 型肝炎ウイルスの潜在的 HBV キャリア (HBs 抗原陰性かつ HBs 抗体陽性者及び HBc 抗体陽性者) により肝炎発症リスクが高くなる可能性があるため、HBc 抗体高力価例に対しては、エンテカビルの予防投与を推奨する。

6.6.2. 許容される併用療法・支持療法

特記すべきものなし。

6.6.3. 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、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)

6.7. 後治療

- 1) 大量化学療法後の 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。
- 4) また、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」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. 薬剤情報と予期される有害反応

7.1. 薬剤情報

薬剤別の予期される薬物有害反応については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。

7.2.1. R-high-CHOP 療法により予期される薬物有害反応

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 では以下の AE が報告されている。(2005/6/13 提出主たる解析レポートより引用)

本試験ではこれより若干強い有害反応が見られると予想される。

表 7.2.1.a 一般的な有害反応/有害事象(JCOG 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 3 検査が 1 枚以上回収された 320 例

A 群: Standard CHOP 群 B 群: Bi-weekly CHOP 群

	検査項目	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 4 の%	合計	欠損
A	白血球	1	7	8	68	76	47.5	160	
	好中球	2	4	2	18	133	83.6	159	1
	Hgb	39	32	69	20	-	-	160	
	血小板	123	19	11	6	1	0.6	160	
	T-bil	127	-	29	4	0	0	160	
	AST	80	64	11	4	1	0.6	160	
	ALT	64	65	23	7	1	0.6	160	
	CREATININE	147	12	1	0	0	0	160	
	高血糖	42	61	44	3	0	0	150	10
B	白血球	6	10	32	57	55	34.4	160	
	好中球	14	10	18	35	82	51.6	159	1
	Hgb	14	35	78	33	-	-	160	
	血小板	119	20	10	10	1	0.6	160	
	T-bil	127	-	33	0	0	0	160	
	AST	76	71	13	0	0	0	160	
	ALT	63	66	26	5	0	0	160	
	CREATININE	144	15	0	1	0	0	160	
	高血糖	58	54	38	5	0	0	155	5

表 7.2.1.b 担当医判定の Grade/全コースの最悪値

対象:経過記録 2 毒性が 1 枚以上回収された 320 例

	項目	GGrade0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 4 の%	合計	欠損
A	口腔(口内炎)	95	52	12	0	0	0	159	1
	出血性膀胱炎	153	6	0	0	0	0	159	1
	不整脈	151	6	0	2	0	0	159	1
	心機能	152	2	2	0	0	0	156	4
	心虚血	153	2	0	1	0	0	156	4
	心外膜炎	154	1	0	0	0	0	155	5
	感染	65	50	39	6	0	0	160	
	知覚(末梢神経)	47	94	17	2	-	-	160	
	運動	142	14	1	2	0	0	159	1
	便秘(腸管麻痺)	58	81	18	2	0	0	159	1
B	口腔(口内炎)	114	37	7	2	0	0	160	
	出血性膀胱炎	150	8	0	0	0	0	158	2
	不整脈	148	6	5	1	0	0	160	
	心機能	149	5	0	0	0	0	154	6
	心虚血	152	0	0	1	0	0	153	7
	心外膜炎	153	0	0	0	0	0	153	7
	感染	90	34	30	4	2	1.3	160	
	知覚(末梢神経)	36	88	26	9	-	-	159	1
	運動	134	15	7	4	0	0	160	
	便秘(腸管麻痺)	60	86	12	2	0	0	160	

また、び慢性 B 細胞リンパ腫に対するランダム化第 II 相試験 JCOG9505 の B 群 dose escalated CHOP (high-CHOP)療法の治療レジメンである、CPA 1500 mg/m²、ADM 70 mg/m²、VCR 1.4 mg/m²、PSL 100 mg/body、3 週 1 コース × 6 コースが本試験の high-CHOP 部分にもっとも近く、かつ、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 R-high-CHOP 療法で予期される薬物有害反応は、下表の JCOG9505 の B 群の毒性とほぼ同などと思われる。下表のごとく、Grade 4 の leukopenia が 83%、neutropenia が 86%に認められた。

表 7.2.1.c dose escalated CHOP (high-CHOP)療法の有害反応

毒性	n	G-0	G-1	G-2	G-3	G-4	G-4 %
Leukopenia	34	0	1	0	4	29	83
Neutropenia	34	0	2	0	2	30	86
Anemia	34	0	1	15	18	0	0
Thrombocytopenia	34	5	10	3	9	7	20
Bilirubin	34	23	-	10	1	0	0
AST	34	11	21	1	1	0	0
ALT	34	12	15	5	2	0	0
Nausea/ vomiting	35	16	13	5	1	-	-
Hemorrhagic cystitis	35	33	1	0	1	0	0
Arrhythmia	34	31	2	0	0	1	3
Infection	35	15	11	8	1	0	0
Neuropathy sensory	35	14	16	3	2	-	-
Ileus	34	16	14	3	1	0	0

7.2.2. CHASER 療法により予期される薬物有害反応(CTCAE v3.0)

CHASE 療法の前治療(化学療法)歴のある再発難治患者に対する臨床第 II 相試験(32 患者、全 113 コースで、患者の施行コース中央値は 4 コース)では血液毒性と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($<500/\text{mm}^3$)と Grade 4($<25,000/\text{mm}^3$)の血小板減少は中央値で 4 日間の持続であった。Grade 3 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。

表 7.2.2.a CHASER 療法の血液毒性(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

7.2.3. R-high-CHOP/CHASER/LEED で予想される有害事象(GTCAEv3.0)

以下は、探索的なデータではあるが、Pilot study での 10 例の R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法における有害事象のデータである。

以下に示すデータのほか、R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法中は、CMV に起因する感染症 (CMV 感染症) の発症が予想される。

7.2.3a R-high-CHOP/CHASER/LEED で予想される血液毒性・非血液毒性

Pilot study 10 例でのデータ

R-high-CHOP/CHASER の血液毒性・非血液毒性

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematologic				
Neutropenia	0	0	2 (20%)	8 (80%)
Thrombocytopenia	0	0	2 (20%)	8 (80%)
Febrile neutropenia	0	0	7 (70%)	0
Gastrointestinal				
Nausea/vomit	2 (20%)	1(10%)	0	0
Diarrhea	2(20%)	0	0	0
Elevated liver enzymes	7(70%)	0	0	0
Neurological				
Peripheral neuropathy	0	0	0	0
Syncope	0	0	0	0
Pain	0	0	0	0
Edema	0	0	0	0
cystitis	0	1 '(10%)	0	0

7.2.3.b R-high-CHOP/CHASER/LEED で予想される血液毒性・非血液毒性

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

7.2.4. 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 apheresis 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、apheresis 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。

7.2.5. 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、いずれの患者も短期間に回復を認めた。

表 7.2.5.: 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

7.2.6. 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 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 とするかどうかが決定される)

「8.2. 寛解導入療法期間中の検査と評価項目」、「8.3. 大量化学療法(LEED 療法)期間中の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、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有害事象項目と 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 MCL の病理組織診断(ホルマリン固定標本・HE 染色)
- (2) 抗 cyclin D1 抗体による免疫組織化学染色(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 CD5、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。

標的病変の腫瘍径(二方向計測)、最大腫瘍径、最大腫瘍部位。

(2)胸部単純 X 線写真(2 方向)

(3)(眼部)・頸・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)

1 cm 以下のスライスによる CT(頸部に関しては 5 mm 以下が望ましいが、施設の事情により 1 cm 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)骨髄穿刺または骨髄生検

1) 骨髄穿刺にて骨髄内の 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髄穿刺のみで可。

骨髄穿刺が 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髄生検を実施する。

2) 骨髄穿刺による骨髄内の 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, sIg κ, sIg λ)を併用する。

3) 骨髄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(「3.2.AJCC 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)末梢血リンパ球分画フローサイトメトリー検査 (CD5, CD10, CD20, CD23, sIg κ, sIg λ)

CD5+かつ、CD20+の MCL 細胞の有無と、MCL 細胞浸潤を認める場合は%を確認する。

(7)上部消化管内視鏡検査

(8) PET (もしくは PET/CT)

(9)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。

(10)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。

- (11) 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, PaO₂, PaCO₂
- (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、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、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(R-high-CHOP・CHASER 共通)

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) 各コース中に週 3 回と CHASER の各コースの直前に実施

・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 CHASER の各コースの直前に実施

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

3) CHASER の各コース直前に実施

・FBS ・免疫学的検査: IgG・IgA・IgM

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/骨髓: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. CHASER 療法 2、3 コース中に実施する末梢血幹細胞数の評価

CHASER 療法 2 コース目(B2)開始後に末梢血球数と末梢血中の CD34 陽性細胞数を測定し、PBSC の採取を行う。(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。)

2 コース目(B2)の CHASER 後の PBSC で十分量(4×10^6)の末梢血幹細胞が採取保存できた場合は 3 コース目(B3)の採取はしない。

B2 での採取により、 2×10^6 個/kg 以上、 4×10^6 個/kg 未満だった時には、原則として B3 で、再度末梢血幹細胞の採取をこころみて、 4×10^6 個/kg を目指す。B3 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。

8.2.4. 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, PaO₂, PaCO₂
- (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、
尿検査 (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)

- ・尿検査 (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 (/mm³) に達した日 (生着確認日: 3 日連続で好中球数が 500 (/mm³) 以上となった、最初の日)
 - 2) 白血球数 1000 (/mm³) に達した日 (生着確認日: 3 日連続で白血球数が 1000 (/mm³) 以上となった、最初の日)
 - 3) 血小板数 5 万 (/mm³) に達した日 (生着確認日: 3 日連続で血小板数が 5 万 (/mm³) 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, PaO₂, PaCO₂
- (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、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、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: 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、肺臓炎、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)

寛解導入療法全 4 コースの終了後、大量化学療法 (LEED 療法) 開始前に、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) 頸・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