

### 3.2. 病期分類

国際病期分類(International Staging System: ISS)を用いる[7]。

表 3.2. ISS 病期

病期	規準
I	$\beta 2M < 3.5 \text{ mg/L}$ かつ $\text{Alb} \geq 3.5 \text{ g/dL}$
II	$\beta 2M < 3.5 \text{ mg/L}$ かつ $\text{Alb} < 3.5 \text{ g/dL}$ 、 または $3.5 \text{ mg/L} \leq \beta 2M \leq 5.5 \text{ mg/L}$
III	$\beta 2M > 5.5 \text{ mg/L}$

### 3.3. 測定可能 M 蛋白病変の定義

測定可能 M 蛋白病変(measurable paraprotein)は、下記の一つ以上を満たすこと[49]。

- 1) IgG 型の場合の血清 M 蛋白濃度  $\geq 1,000 \text{ mg/dL}$
- 2) IgA 型または IgD 型の場合の血清 M 蛋白濃度  $\geq 500 \text{ mg/dL}$
- 3) 免疫グロブリンの型によらず、尿中 M 蛋白量  $\geq 200 \text{ mg/24 時間}$

M 蛋白は、下記の計算式により算出する。

#### 血清 M 蛋白濃度:

- M 蛋白が  $\gamma$  グロブリン分画に存在する場合:  
血清総蛋白濃度(g/dL)  $\times$   $\gamma$  グロブリン分画の割合(%)  $\div 100\%$
- M 蛋白が  $\beta$  グロブリン分画に存在する場合(主に IgA 型)または M 蛋白分画の同定が困難な場合(主に IgD 型):  
IgA または IgD の絶対値(mg/dL)

#### 尿中 M 蛋白量:

24 時間尿中の総蛋白量(mg/24 時間)  $\times$  尿中  $\gamma$  グロブリン分画の割合(%)  $\div 100\%$

## 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) 以下の IMWG の診断規準の①～③をすべて満たす症候性骨髄腫患者。
  - ① 血清中または尿中に M 蛋白を検出する。
  - ② 骨髄穿刺または骨髄生検でクローナルな形質細胞の増加または形質細胞腫が確認されている(登録前 60 日以内の検査であること。自施設・他施設は問わない)。  
(まず腸骨より骨髄穿刺を行い、骨髄穿刺により骨髄液が採取不可能もしくは不十分な場合に腸骨より骨髄生検を行う。骨髄腫患者は骨が脆弱であるため、原則として胸骨からの骨髄穿刺は行わない。)
  - ③ 以下の a) - g) の臓器障害の 1 つ以上を有する(a)-f)は登録前 28 日以内に 1 回でも満たしていれば可)。
    - a) 高カルシウム血症:血清補正カルシウム値  $> 11 \text{ mg/dL}$   
血清アルブミン値が  $4 \text{ g/dL}$  未満の場合には以下の補正式を用いる。  
補正カルシウム値 (mg/dL) = 実測血清カルシウム値 (mg/dL) -  $0.8[\text{血清アルブミン値 (g/dL)} - 4]$   
血清アルブミン値が  $4 \text{ g/dL}$  以上の場合には補正式を用いない。
    - b) 腎不全:血清クレアチニン  $> 2 \text{ mg/dL}$
    - c) 貧血:ヘモグロビン  $< 10 \text{ g/dL}$
    - d) 溶骨病変を有するまたは圧迫骨折を伴う骨粗鬆症を有する(MRI や CT で検出できる無症状の病変を含む)。
    - e) 過粘稠度症候群(臨床症状に加えて眼底所見で網膜静脈のソーセージ様拡張と蛇行、あるいは網膜症などが確認されたもの)。
    - f) アミロイドーシス(骨髄、皮下脂肪織、腎臓などの生検で確認されたもの)。
    - g) 登録日より遡って 12 か月(48 週)以内に細菌感染症が 3 回以上観察されたもの。
- 2) 以下のいずれかの理由により自家移植の対象とならない患者。
  - ① 65 歳以上 79 歳以下の患者
  - ② 20 歳以上 64 歳以下だが、自家移植を拒否した患者
- 3) 骨髄腫に対する治療を受けていない。ただし、以下の例外を除く。
  - ・ 登録日当日も含めて登録前に、症状緩和目的のステロイド剤を使用している場合(デキサメサゾン換算で最大  $40 \text{ mg/日}$  の最大 4 日間の連日投与までを許容)は適格とする。
  - ・ 登録日当日も含めて登録前にビスホスホネート製剤を使用している場合も適格とする。
  - ・ 骨病変による疼痛や脊髄圧迫などに対する緊急避難的な放射線照射は許容する。照射範囲や照射量は規定しない。ただし、登録に際しては登録前 21 日以内(登録日含む)に放射線照射を行っていないことを条件とする。
- 4) 以下のいずれかの測定可能 M 蛋白病変を有する。
  - ① IgG 型の場合の血清 M 蛋白濃度  $\geq 1,000 \text{ mg/dL}$
  - ② IgA 型または IgD 型の場合の血清免疫グロブリン濃度  $\geq 500 \text{ mg/dL}$
  - ③ 免疫グロブリンの型によらず、尿中 M 蛋白量  $\geq 200 \text{ mg/24 時間}$
- 5) 形質細胞性白血病(末梢血に 20%以上の形質細胞が認められ、かつその絶対数が  $2,000/\text{mm}^3$  を超える)ではない。
- 6) 心アミロイドーシス(心臓超音波検査により診断されたもの。組織診断は必須でない。)または腸管アミロイドーシス(内視鏡所見での診断または組織生検で診断されたもの)を合併していない。
- 7) ECOG-PS が 0～2 の患者。ただし骨病変による PS 3 は適格とする。(PS は必ずカルテに記載すること)
- 8) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が以下の①～⑨のすべてを満たす。ただし、⑩心エコーは登録前 28 日以内の検査とする。
  - ① 好中球数(ANC)  $\geq 1,000 /\text{mm}^3$ (登録用の採血前 7 日以内に G-CSF を投与していない)
  - ② 血小板数  $\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$ (登録用の採血前 7 日以内に輸血を行っていない)
  - ③ ヘモグロビン  $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (登録用の採血前 7 日以内に輸血を行っていない)

- ④ AST  $\leq$  100 IU/L
  - ⑤ ALT  $\leq$  100 IU/L
  - ⑥ 総ビリルビン  $\leq$  1.8 mg/dL
  - ⑦ 血清クレアチニン  $\leq$  2.5 mg/dL
  - ⑧ 安静時十二誘導心電図で虚血性変化および治療を要する不整脈のいずれも認めない
  - ⑨ PaO<sub>2</sub>  $\geq$  70 torr (room air)
  - ⑩ 心エコーで左室駆出率  $\geq$  50%
- 9) Grade 2 以上の神経系障害(末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー)、もしくは Grade 1 以上の神経痛を合併していない
- 10) 試験参加および避妊の実施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) 活動性の重複がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が3年以内の異時性重複がん/多発がん。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)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない)。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性
- 4) 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) 膠原病や自己免疫疾患などの非腫瘍性疾患に対して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(ステロイド剤外用やステロイド剤吸入などの局所投与は可とする)。
- 6) 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合併している。
- 7) コントロール不良の高血圧症を合併している。
- 8) HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性である。
- 9) HIV 抗体陽性である(検査に関する同意が得られない場合には未検でも登録可能)。
- 10) 胸部CT検査(登録前4週間以内の検査)で、明らかな間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫、あるいは症状緩和のため穿刺排液が必要な程の胸水貯留のいずれかを合併している。
- 11) コントロール困難な緑内障を有する。
- 12) ボロン(ホウ素:写真現像や金属加工関係で化学アレルギーが知られている)またはマンニトールによる薬物アレルギーの既往を有する。

## 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。JCOG Web Entry System による登録（登録適格性確認票の送付は不要）も可能である。

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）

URL: <https://securejcog.jp/dc/>（Web 登録は 24 時間登録可能）

患者選択規準に関する問い合わせ先

丸山 大

国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科

TEL: 03-3542-2511(内線 3530)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: [dmaruyam@ncc.go.jp](mailto:dmaruyam@ncc.go.jp)

#### 5.1.1. 登録に際しての注意事項

##### 1) 電話登録・FAX 登録・Web 登録共通事項

- ① プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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> × 身長（cm）<sup>0.725</sup> × 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。

##### 2) 電話登録・FAX 登録の場合

- ① 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する（郵送、FAX、手渡しのいずれか）。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。

##### 3) Web 登録の場合（Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要）

- ① Web 登録は、5.1.の「患者登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。
- ② Web 登録の場合、登録適格性確認票をデータセンターに送付する必要はない。
- ③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ④ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑤ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF とともにデータセンターから郵送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。

---

## 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、②年齢(65歳以上 vs 64歳以下)、③ISS病期(I, II vs III)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

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。その場合は、「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる（「14.1.4.プロトコル逸脱・違反」参照）。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

### 6.1. プロトコル治療

登録後7日以内にプロトコル治療を開始する。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。

- ・ 「6.3.治療変更規準」は第1コース開始時には適用しない。
- ・ 両群とも、第1コースの day 8 の投与までは入院で行い、以降は外来通院治療も可とする。

#### 使用薬剤

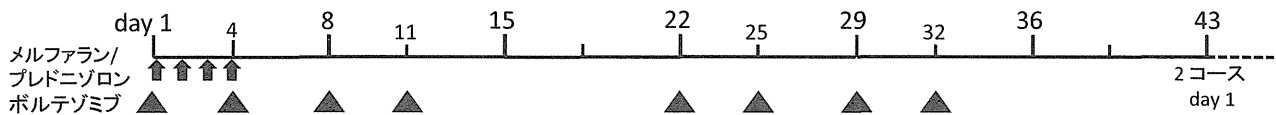
ボルテゾミブ、メルファラン、プレドニゾン

#### 6.1.1. A 群: modified PETHEMA-MPB 療法

登録後7日以内に以下のレジメンを開始し、1コース目のみ6週1コースで行い、2-9コースは5週1コースとして8コース(計9コース)行う。

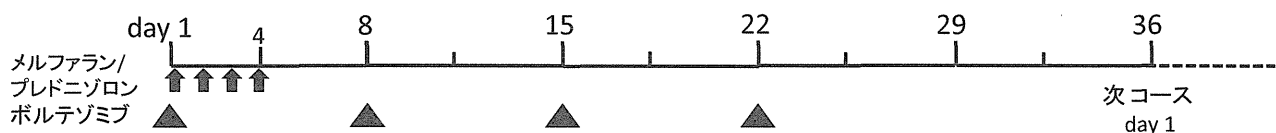
##### 1) 1コース

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ボルテゾミブ	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c. or i.v.	day 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32
メルファラン	9 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	day 1, 2, 3, 4
プレドニゾン	60mg/m <sup>2</sup>	p.o.	day 1, 2, 3, 4



##### 2) 2-9コース

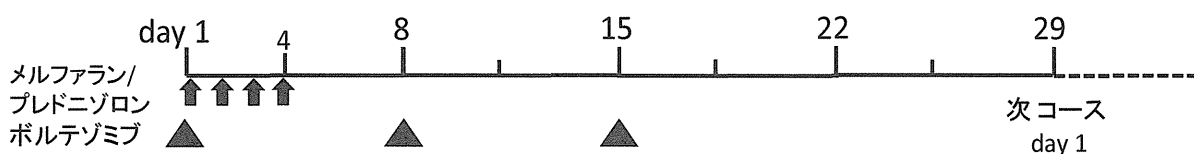
薬剤	投与量	投与方法	投与日
ボルテゾミブ	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c. or i.v.	day 1, 8, 15, 22
メルファラン	9 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	day 1, 2, 3, 4
プレドニゾン	60mg/m <sup>2</sup>	p.o.	day 1, 2, 3, 4



#### 6.1.2. B 群: JCOG-MPB 療法

登録後7日以内に以下のレジメンを開始し、4週を1コースとして計9コース行う。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ボルテゾミブ	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c. or i.v.	day 1, 8, 15
メルファラン	7 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	day 1, 2, 3, 4
プレドニゾン	60mg/m <sup>2</sup>	p.o.	day 1, 2, 3, 4



## 6.1.3. 両群に共通する注意事項

## 1) 投与量

- 体表面積から計算された1回投与量は、ボルテゾミブは0.1 mg 単位で切り捨て、メルファランは2 mg 単位で切り捨て、プレドニゾロンは5 mg 単位で切り捨てた量で投与する。

(例)体表面積 1.7 m<sup>2</sup> の患者の場合

ボルテゾミブ  $1.3 \times 1.7 = 2.21 \Rightarrow 1$  回投与量は 2.2 mg

メルファラン  $9 \times 1.7 = 15.3 \Rightarrow 1$  回投与量は 14 mg

プレドニゾロン  $60 \times 1.7 = 102 \Rightarrow 1$  回投与量は 100 mg

- 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。
- 治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±10 kg 以内の場合は体表面積と投与量の再計算は行わないが、±10 kg を超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を増減する。

## 2) 投与経路

- ボルテゾミブは使用時に調製し、調製後は8時間以内に投与する。
- ボルテゾミブは原則として皮下注射で投与する。施設の体制、皮下注射による局所反応、患者拒否、などの理由で静脈注射を選択することは可とする。また、原則として皮下注射開始後は皮下注射の継続を推奨するが、静脈注射への変更、また静脈注射への変更後に再び皮下注射を行うことも可とする。ただし、コース毎の投与経路と、変更した場合の理由をCRFに記載すること。
- ボルテゾミブを皮下注射する場合：
  - 生理食塩水で2.5 mg/mLの濃度に溶解し、皮下注射する。投与の際は、同一コース内での同じ部位への皮下注射は避け、投与部位をローテーションする(右腹部→左腹部→右上腕→左上腕→右大腿→左大腿など)。別コースで同一部位に再度投与する場合でも、前回投与部位から距離をおいて皮下注射すること。
- ボルテゾミブを静脈注射する場合：
  - 生理食塩水で1 mg/mLの濃度に溶解し、急速静注する。その後、投与ルート内を生理食塩水でフラッシュする。
- プレドニゾロンは内服投与を原則とするが、経静脈的投与も可とする。

## 3) 支持療法(「6.4.併用療法、支持療法」もあわせて参照)

- 腫瘍崩壊症候群に対する支持療法: 腫瘍崩壊症候群に対して、支持療法としての薬剤投与を行うかどうかは、「腎障害や腎浸潤を有するかどうか」、および、「腫瘍の増殖が早い、腫瘍量が多い、尿酸値が高い、LDH 値が高い、のいずれかを満たすかどうか」の2つの因子をもとに決定する。すべての患者について、第1コースのボルテゾミブ初回投与翌日(day 2)には必ず血液生化学検査を行い、上記の因子の有無を含め、腫瘍崩壊症候群の有無を確認する。
  - いずれの因子も有さない場合: 支持療法としての薬剤投与は推奨せず、補液および、電解質や尿酸値のモニタリング等を行う。
  - いずれか一方の因子を有する場合: アロプリノール(ザイロリック®)、あるいは、ラスブリカーゼの投与を推奨する。アロプリノールの投与を行った場合も、経過中に腫瘍崩壊症候群の増悪が疑われた場合には、ラスブリカーゼの追加投与を推奨する。
  - 両方の因子を有する場合: ラスブリカーゼの投与を推奨する。
- 肺障害に関する支持療法: ボルテゾミブによると考えられる肺障害が報告されているため、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱などの症状やSpO<sub>2</sub>低下が認められた場合は、速やかに血液ガス分析、胸部X線検査あるいは胸部CTを行う。第1コースのday 8までは入院の上で連日SpO<sub>2</sub>を確認することとし、外来通院への移行後は受診日にSpO<sub>2</sub>測定を行うこと。ボルテゾミブによる肺障害を疑った場合は速やかに上記検査を行うとともに入院とし、明らかな感染症でない限りはステロイド投与を行う。

## 4) その他

- 祝日などの理由で、2回目以降のボルテゾミブ投与を1日延期することを許容する。ただしその場合、ボ

---

ルテゾミブどうしの投与間隔は最低 72 時間空けること。



## 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

プロトコール治療を9コース完遂した場合をプロトコール治療完了と定義する。

すなわち、第9コース目のボルテゾミブ投与完了(A群では day 22、B群では day 15)をもって、プロトコール治療完了とする。

ただし、両群とも day 8 以降のボルテゾミブ投与をスキップした場合には、9コースのボルテゾミブもしくはメルファランの最終投与をもってプロトコール治療完了とし、プロトコール治療完了日は、9コースのボルテゾミブの最終投与日とメルファランの最終投与日のうち遅い方とする。

### 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、プロトコール治療を中止する。

- 1) 治療開始後に原病の明らかな増悪が認められた場合
- 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(非血液毒性:CTCAE v4.0 における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象)。ただし、以下の有害事象を除く。
    - 低カリウム血症、アルカリホスファターゼ増加、GGT 増加、高カリウム血症、高尿酸血症
  - ② Grade 3 の不整脈(伝導障害、房室ブロック、QTc 延長、上室性頻脈、心室性不整脈)
  - ③ Grade 3 の成人呼吸窮迫症候群、気管支痙攣、喘鳴、咳嗽、呼吸困難、低酸素症、胸水、肺臓炎、肺線維症
  - ④ 末梢神経障害に関する 2 つのコース開始規準※はいずれも満たすが、それ以外のコース開始規準により次コース開始が予定日よりも 21 日を超えて遅延した場合
    - ※末梢神経障害に関する 2 つのコース開始規準
    - (a)「神経痛 Grade 0、かつ、末梢性運動ニューロパチーおよび末梢性感覚ニューロパチーが Grade 2 以下」、(b)「神経痛 Grade 1-2、かつ、末梢性運動ニューロパチーおよび末梢性感覚ニューロパチーが Grade 1 以下」
  - ⑤ 末梢神経障害に関する 2 つのコース開始規準※のいずれかを満たさず、次コース開始が予定日よりも 70 日(10 週)を超えて遅延した場合(末梢神経障害以外の有害事象を合併する場合も、こちらの規定を適用する)。
  - ⑥ 支持療法として局所放射線治療や外科手術を行った場合(6.3.8.参照)、それらの支持療法前の最終薬剤投与日から 42 日以内に化学療法が再開できなかった場合
  - ⑦ 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
  - ⑧ 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治療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
  - ・登録後、プロトコール治療開始前の患者拒否の場合
  - ・プロトコール治療中の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
- 5) プロトコール治療中の死亡(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、死亡の場合は死亡日、それ以外の場合は担当医が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

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止: 治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

休止: 条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬。

スキップ: 治療薬の1剤以上を投与せず次の投与スケジュールに進むこと。

#### 6.3.1. 用量レベル

##### 1) A群(modified PETHEMA-MPB療法)の用量レベル

表 6.3.1.a A群(modified PETHEMA-MPB療法)の用量レベル

薬剤	用量レベル	投与量	投与方法
ボルテゾミブ	レベル0(全量)	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c. or i.v.
	レベル-1(マイナス1)	1.0 mg/m <sup>2</sup>	s.c. or i.v.
	レベル-2(マイナス2)	0.7 mg/m <sup>2</sup>	s.c. or i.v.
メルファラン	レベル0(全量)	9 mg/m <sup>2</sup>	p.o.
	レベル-1(マイナス1)	6.75 mg/m <sup>2</sup>	p.o.
	レベル-2(マイナス2)	4.5 mg/m <sup>2</sup>	p.o.
プレドニゾン	レベル0(全量)	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.
	レベル-1(マイナス1)	45 mg/m <sup>2</sup>	p.o.
	レベル-2(マイナス2)	30 mg/m <sup>2</sup>	p.o.

##### 2) B群(JCOG-MPB療法)の用量レベル

表 6.3.1.b B群(JCOG-MPB療法)の用量レベル

薬剤	用量レベル	投与量	投与方法
ボルテゾミブ	レベル0(全量)	1.3 mg/m <sup>2</sup>	s.c. or i.v.
	レベル-1(マイナス1)	1.0 mg/m <sup>2</sup>	s.c. or i.v.
	レベル-2(マイナス2)	0.7 mg/m <sup>2</sup>	s.c. or i.v.
メルファラン	レベル0(全量)	7 mg/m <sup>2</sup>	p.o.
	レベル-1(マイナス1)	5.25 mg/m <sup>2</sup>	p.o.
	レベル-2(マイナス2)	3.5 mg/m <sup>2</sup>	p.o.
プレドニゾン	レベル0(全量)	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.
	レベル-1(マイナス1)	45 mg/m <sup>2</sup>	p.o.
	レベル-2(マイナス2)	30 mg/m <sup>2</sup>	p.o.

## 6.3.2. 末梢神経障害の評価

治療変更規準において特に重要となる末梢神経障害(末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、神経痛)の Grading については、表 6.3.2.a、表 6.3.2.b、および表 6.3.2.c を参考にする。特に末梢性運動ニューロパチーと末梢性感覚ニューロパチーにおける Grade 2 と Grade 3 の区別については、下記の症状を参考に判定する。

表 6.3.2.a 末梢性運動ニューロパチーの Grading の目安

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢性運動ニューロパチー (CTCAE v4.0)	症状がなく; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の障害がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 補助具を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grading の補足説明	診察/検査のみによって脱力が確認できる	症状を伴う脱力により機能障害はあるが日常生活には支障がない	脱力により日常生活に支障があり歩行時にバランスの確保または補助を要する	活動不能/動作不能、生命を脅かす
Grading の目安となる症状	—	1) 携帯電話を扱えるが苦労を伴う 2) ペットボトルのキャップを上手く開けられない 3) ボタンの掛け外しが可能だが苦労を伴う 4) PTP (press through package)、薬袋の開封が可能だが苦労を伴う 5) 箸を使うのに不自由があるが何とか食事ができる 6) 鉛筆やペンなどで字を書けるが苦労を伴う 7) 手を使わずにスリッパを履きにくい 8) 歩いていてつまずきやすくなった	1) 指先が思ったように動かせず携帯電話を扱えない 2) 両手を用いてもボタンの掛け外しができない 3) 両手を用いても PTP・薬袋を開封できない 4) 箸を使って食事ができない 5) 鉛筆・ペンなどで字が書けない 6) 手を使わずにスリッパが履けない 7) 歩行時に杖や歩行器によるバランスの確保または補助を要する 8) ふらついて真っ直ぐに歩けない	—

表 6.3.2.b 末梢性感覚ニューロパチーの Grading の目安

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢性感覚ニューロパチー (CTCAE v4.0)	症状がない; 深部腱反射の低下または知覚障害	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の障害がある; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grading の補足説明	症状がない、深部腱反射消失または知覚異常(疼きを含む)があるが機能障害はない	知覚変化または知覚異常(疼きを含む)による機能障害はあるが、日常生活には支障がない	日常生活に支障がある知覚変化または知覚異常	活動不能/動作不能、生命を脅かす
Grading の目安となる症状	—	1) 手指や足底に一枚皮を被ったような感じがする 2) 入浴時に風呂のお湯の温かさを感じない 3) 手指や足底部がピリピリ、チクチク、熱いなどの異常な感覚がある	1) 手指や足底部に灼熱感や電気が走るような感じがあり苦痛である	—

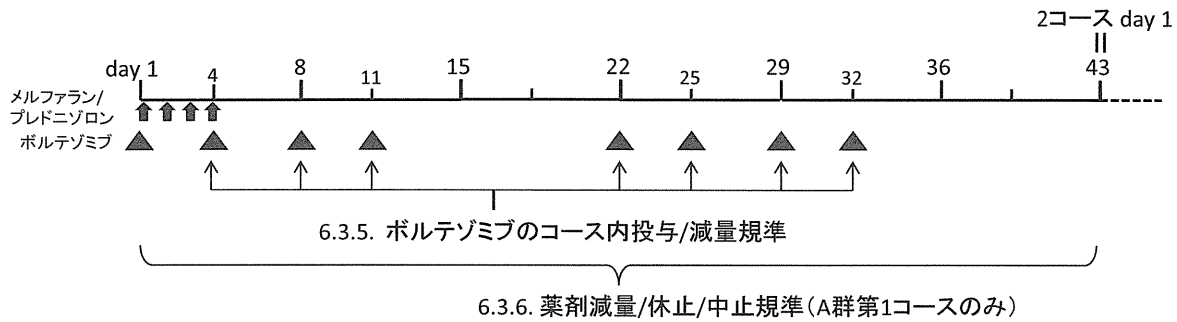
表 6.3.2.c 神経痛の Grading (CTCAE v4.0)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
神経痛	軽度の疼痛	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の障害がある; 身の回りの日常生活動作の制限	—

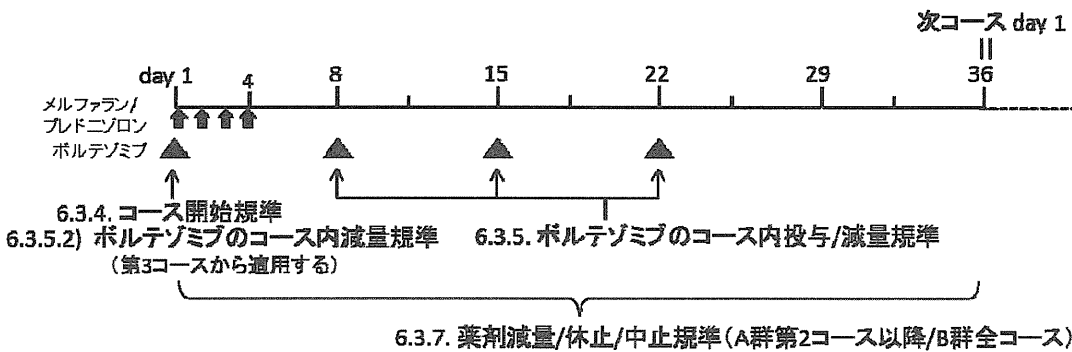
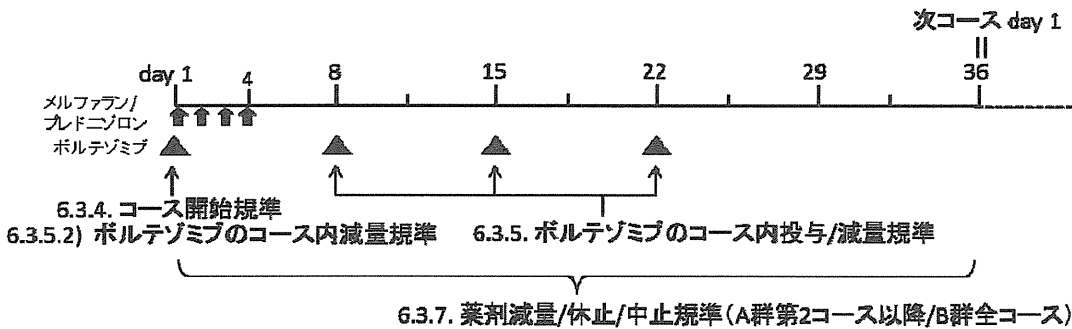
6.3.3. 治療変更規準の概要

A 群、B 群の各コースで従うべき治療変更規準は以下のシエマの通り

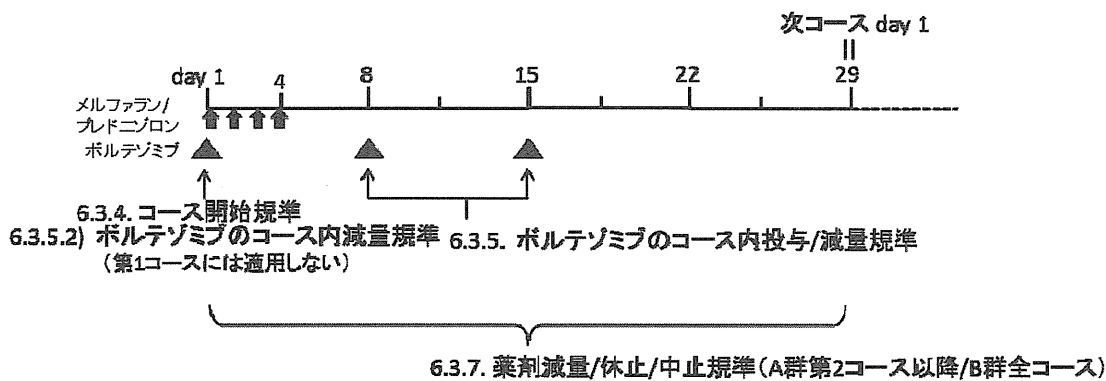
1) A 群の第 1 コース



2) A 群の第 2-9 コース



3) B 群全コース



6.3.4. コース開始規準(第 2 コース以降)

- A 群のコース開始日は 2 コース目では、1 コース開始日を day 1 として day 43、3 コース目以降では前コース開始日を day 1 として day 36 とする。ただし、A 群の第 1 コースの day 1 もしくは day 2 に、表 6.3.6.の①の毒

性が生じて全薬剤休止となった場合は、1コース開始日を day 1 として day 21 以降に下記のコース開始規準を満たすことを確認の上、2コースを開始する。

- B 群のコース開始日は前コース開始日を day 1 として day 29 とする
- A 群、B 群とも第 1 コース開始時には以下のコース開始規準を適用しない
- A 群、B 群とも 2 コース以降は、コース開始予定日の前日または当日の最新の検査で下記すべてを満たすことを確認の上、コースを開始する。いずれか 1 つ以上を満たさない場合は、コース開始を延期し、すべて満たしたことを確認した上でコースを開始する。
  - ① 好中球数  $\geq 1,000/\text{mm}^3$
  - ② 血小板数  $\geq 5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - ③ 感染  $\leq$  Grade 1  
 感染:「感染症および寄生虫症」カテゴリーの以下の有害事象を指す  
 腹部感染、肛門直腸感染、胆道感染、尿路感染、気管支感染、歯肉感染、肺感染、粘膜感染、末梢神経感染(带状疱疹)、上気道感染、敗血症、副鼻腔炎、創傷感染
  - ④ AST(GOT)  $\leq 100$  IU/L
  - ⑤ ALT(GPT)  $\leq 100$  IU/L
  - ⑥ 神経痛 Grade 0、かつ、末梢性運動ニューロパチーおよび末梢性感覚ニューロパチーが Grade 2 以下
  - ⑦ 神経痛 Grade 1-2、かつ、末梢性運動ニューロパチーおよび末梢性感覚ニューロパチーが Grade 1 以下
  - ⑧ 下痢  $\leq$  Grade 1  
 (Grade 1 の下痢:ベースライン(治療開始前)と比べて 4 回未満の排便回数増加がある)

### 6.3.5. ボルテゾミブのコース内投与/減量規準

#### 1) ボルテゾミブのコース内投与規準

- A 群においては第 1 コースの day 4 以降、第 2-9 コースの day 8 以降のボルテゾミブ投与予定日、B 群においては 1-9 コースの day 8 以降のボルテゾミブ投与予定日には、予定日当日または前日の最新の検査で以下の①~④をすべて満たすことを確認の上、ボルテゾミブの投与を行う。
- ①~④のいずれかを満たさない場合は、該当日のボルテゾミブの投与をスキップする。スキップした次の投与予定日に再び以下の①~④のいずれかを満たさない場合には、再びボルテゾミブの投与をスキップする(2 回以上連続してボルテゾミブの投与をスキップしてもよい)。
  - ① 好中球数  $\geq 750/\text{mm}^3$
  - ② 血小板数  $\geq 3.0 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - ③ 下痢  $\leq$  Grade 1
  - ④ 発熱性好中球減少症 Grade 0(発熱性好中球減少症の目安:好中球数  $< 1000/\text{mm}^3$  で腋窩温  $37.5^\circ\text{C}$  以上(口腔内温  $38^\circ\text{C}$  以上)の発熱)

#### 2) ボルテゾミブのコース内減量規準

- 前回のボルテゾミブ投与日から今回のボルテゾミブ投与予定日まで(※)に、以下のコース内減量規準に該当する有害事象が発生した場合には、同一コース内であっても、次のボルテゾミブ投与の際の用量をレベル-1 に減量する。(※A 群の第 3 コース以降、B 群の第 2 コース以降の day 1 のボルテゾミブ投与に関しても適用する。)
- ボルテゾミブのレベル-1 ( $1.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) でも以下の有害事象が認められる場合では、それ以上の減量は行わずレベル-1 で治療を継続する。

表 6.3.5 コース内減量規準

	次のボルテゾミブ用量レベル
神経痛 Grade 0、かつ、末梢性運動ニューロパチー Grade 2	レベル-1
神経痛 Grade 0、かつ、末梢性感覚ニューロパチー Grade 2	レベル-1
神経痛 Grade 1-2、かつ、末梢性運動ニューロパチー Grade 1	レベル-1
神経痛 Grade 1-2、かつ、末梢性感覚ニューロパチー Grade 1	レベル-1

## 6.3.6. 薬剤減量/休止/中止規準(A 群第1コースのみ)

- A 群第1コース期間中から2コース開始日までの間に、以下の薬剤減量/休止/中止規準に該当する場合は、以下の規定に従って2コースから各薬剤の減量、休止あるいは中止を行う。いったん休止した薬剤の該当コース内の残りの投与はスキップする。各薬剤との因果関係が否定的な(unlikely, not related)有害事象が発生しても減量や中止は行わない。
- 薬剤投与を休止した場合の次コース開始日は、該当コース開始日を day 1 として、day 43 以降とし、コース開始規準を満たすことを確認した上で次コースを開始する。
- 次コースから薬剤の減量を行うかどうかについては表 6.3.6 の A 群 2 コース開始レベルに従う。ただし、A 群の第1コースの day 1 もしくは day 2 に、表 6.3.6 の①の毒性が生じて全薬剤休止となった場合は、第1コース開始日を day 1 として day 21 以降に下記のコース開始規準を満たすことを確認の上、第2コースを開始する。
- 複数の薬剤減量/休止/中止規準に該当した場合、最も低いレベルとなる薬剤用量レベルを採用する。また、薬剤減量/休止/中止規準による1コースあたりの各薬剤の減量は1レベルまでとし、同時に2レベル減量しない。減量する薬剤が異なる場合は、それぞれの規準に従う。

例: 第1コース中に血清クレアチニン $\geq 2.5$  mg/dL(表 6.3.6. AE の種類③)と、高血圧 Grade 3(表 6.3.6. AE の種類④)の両方に該当した場合には、第2コース開始時の用量レベルは、メルファランはレベル-1、プレドニゾロンはレベル-1となる。

表 6.3.6. 薬剤減量/休止/中止規準(A 群第1コースのみ)

AE の種類	治療変更を要する有害事象	薬剤投与中に規準に該当した場合の対応	A 群第2コース開始レベル		
			ボルテゾミブ	メルファラン	プレドニゾロン
①	好中球数減少 Grade 4 が 8 日間以上持続 <sup>*1</sup>	全薬剤休止	-	-	-
①	血小板数減少 Grade 4 が 8 日間以上持続、 もしくは血小板輸血を要する	全薬剤休止	-	-	-
①	発熱性好中球減少 Grade 3	全薬剤休止	-	-	-
②	神経痛 Grade 1-2 かつ 末梢性運動ニューロパチー Grade 2	ボルテゾミブのみ休止	-	-	-
②	神経痛 Grade 1-2 かつ 末梢性感覚ニューロパチー Grade 2	ボルテゾミブのみ休止	-	-	-
②	末梢性運動ニューロパチー 末梢性感覚ニューロパチー 神経痛のいずれかが Grade 3	ボルテゾミブのみ休止	-	-	-
②	イレウス Grade 3	ボルテゾミブのみ休止	-	-	-
③	血清クレアチニン $\geq 2.5$ mg/dL	薬剤休止なし	-	1レベル減量	-
④	高血糖 <sup>*2</sup> 、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、精神病、譫妄、高血圧 いずれかが Grade 3	プレドニゾロンのみ休止	-	-	1レベル減量
⑤	不整脈(伝導障害、完全房室ブロック、QTc 延長、上室性頻脈、心室性不整脈) Grade 3	プロトコール治療中止	中止	中止	中止
⑤	成人呼吸窮迫症候群、気管支痙攣、喘鳴、咳嗽、呼吸困難、低酸素症、胸水、肺臓炎、肺線維症 Grade 3	プロトコール治療中止	中止	中止	中止
①	プロトコール治療と因果関係のある上記以外の非血液毒性 <sup>*3</sup> Grade 3	全薬剤休止	-	-	-

「-」:メルファラン・プレドニゾロンは減量しない。ボルテゾミブは「6.3.5.2)ボルテゾミブのコース内減量規準」に該当する場合に限り、規準に従って減量する

- 
- \*1 G-CSF 投与の有無にかかわらず 8 日間以上持続した場合
  - \*2 一過性の高血糖 Grade 3 であり、その後の治療により Grade 2 以下でのコントロールが可能と判断されれば減量を行わない。
  - \*3 低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン血症、アルカリホスファターゼ増加、GGT 増加、高カリウム血症、高尿酸血症を除く

## 6.3.7. 薬剤減量/休止/中止規準(A 群第 2 コース以降、B 群全コース)

- 前コース期間中から投与当日までの間に、以下の薬剤減量/休止/中止規準に該当する場合は、以下の規定に従って次コースから各薬剤の減量、休止、あるいは中止を行う。いったん休止した薬剤の該当コース内の残りの投与はスキップする。各薬剤との因果関係が否定的な(unlikely, not related)有害事象が発生しても減量や中止は行わない。
- 一旦減量した薬剤の再増量(レベルを上げる)は行わない。
- 薬剤投与を休止した場合の次コース開始日は、該当コース開始日を day 1 として、A 群では day 36 以降、B 群では day 29 以降とし、コース開始規準を満たすことを確認した上で次コースを開始する。次コースから薬剤の減量を行うかどうかについては表 6.3.7.a の次コース用量レベルに従う。
- 複数の薬剤減量/休止/中止規準に該当した場合、最も低いレベルとなる薬剤用量レベルを採用する。また、薬剤減量/休止/中止規準による 1 コースあたりの各薬剤の減量は 1 レベルまでとし、同時に 2 レベル減量しない(1コース中に、コース内減量規準と薬剤減量/休止/中止規準の両方に該当する場合には 1 コースあたり 2 レベル減量することもありえる)。
  - 例: 前コース中に神経痛 Grade 3、血清クレアチニン $\geq 2.5$  mg/dL、高血圧 Grade 3 のすべてが観察された場合、ボルテゾミブ、メルファラン、プレドニゾロンのすべてを 1 レベル減量して次コースを開始する。
- ボルテゾミブをレベル-2 からさらに減量する必要が生じた場合(表 6.3.7.a AE の種類①または②)にはプロトコール治療を中止し、メルファランのみ、プレドニゾロンのみ、メルファランとプレドニゾロンのみでの投与は行わない。
- メルファランをレベル-2 からさらに減量する必要が生じた場合には、以下の規定に従う
  - メルファランをレベル-2 まで減量した後に、表 6.3.7.a の①の種類の有害事象(血液毒性、および、その他の非血液毒性)が生じた場合には、図 6.3.7.b に従ってボルテゾミブの減量を行う
  - メルファランをレベル-2 まで減量後に血清クレアチニンが $\geq 2.5$  mg/dL(表 6.3.7.a の③の種類の有害事象)であれば、それ以上は減量せずに同量(レベル-2)で投与する。
- プレドニゾロンをレベル-2 からさらに減量する必要が生じた場合(表 6.3.7.a AE の種類④)には、プレドニゾロンの投与を中止し、ボルテゾミブのみ、あるいは、ボルテゾミブとメルファランのみでの投与を継続する。

表 6.3.7.a 薬剤減量/休止/中止規準(A 群第 2 コース以降、B 群全コース)

AE の種類	治療変更を要する有害事象	薬剤投与中に規準に該当した場合の対応	次コース用量レベル		
			ボルテゾミブ	メルファラン	プレドニゾロン
①	好中球数減少 Grade 4 が 8 日間以上持続 <sup>*1</sup>	全薬剤休止	メルファランがレベル-2 の時のみ 1 レベル減量	1 レベル減量	-
①	血小板数減少 Grade 4 が 8 日間以上持続、もしくは血小板輸血を要する	全薬剤休止	メルファランがレベル-2 の時のみ 1 レベル減量	1 レベル減量	-
①	発熱性好中球減少 Grade 3	全薬剤休止	メルファランがレベル-2 の時のみ 1 レベル減量	1 レベル減量	-
②	神経痛 Grade 1-2 かつ末梢性運動ニューロパチー Grade 2	ボルテゾミブのみ休止	1 レベル減量	-	-
②	神経痛 Grade 1-2 かつ末梢性感覚ニューロパチー Grade 2	ボルテゾミブのみ休止	1 レベル減量	-	-
②	末梢性運動ニューロパチー末梢性感覚ニューロパチー神経痛のいずれかが Grade 3	ボルテゾミブのみ休止	1 レベル減量	-	-
②	イレウス Grade 3	ボルテゾミブのみ休止	1 レベル減量	-	-
③	血清クレアチニン $\geq 2.5$ mg/dL	薬剤休止なし	-	1 レベル減量	-
④	高血糖 <sup>*2</sup> 、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、精神病、譫妄、高血圧	プレドニゾロンのみ休止	-	-	1 レベル減量



AEの種類	治療変更を要する有害事象	薬剤投与中に規 準に該当した場 合の対応	次コース用量レベル		
			ボルテゾミブ	メルファラン	プレドニ ゾロン
	いずれかが Grade 3				
⑤	不整脈(伝導障害、完全房室ブロック、QTc 延長、上室性頻脈、心室性不整脈) Grade 3	プロトコール治療中止	中止	中止	中止
⑤	成人呼吸窮迫症候群、気管支痙攣、喘鳴、咳嗽、呼吸困難、低酸素症、胸水、肺臓炎、肺線維症 Grade 3	プロトコール治療中止	中止	中止	中止
①	プロトコール治療と因果関係のある上記以外の非血液毒性 <sup>*3</sup> Grade 3	全薬剤休止	メルファランがレベル-2の時のみ1レベル減量	1レベル減量	-

\*1 G-CSF 投与の有無にかかわらず 8 日間以上持続した場合

\*2 一過性の高血糖 Grade 3 であり、その後の治療により Grade 2 以下でのコントロールが可能と判断されれば減量を行わない。

\*3 低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン血症、アルカリホスファターゼ増加、GGT 増加、高カリウム血症、高尿酸血症を除く

※ 表中に示した①、②、③の毒性が生じた場合のボルテゾミブ、メルファランの用量レベルは以下に従う  
(ボルテゾミブ、メルファランが同時に1レベルずつ減量されることもありえる)

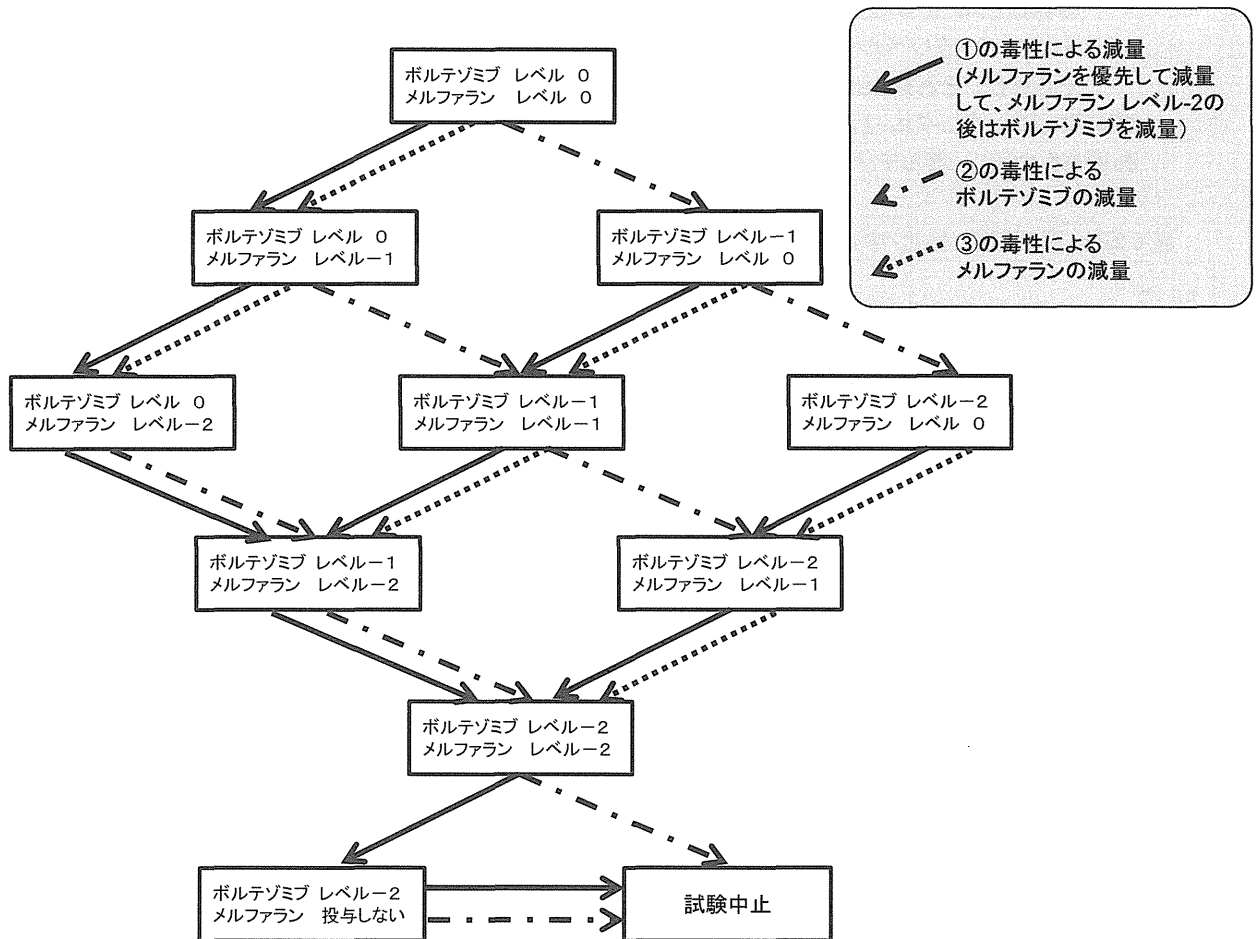


図 6.3.7.b 有害事象の種類によるボルテゾミブ、メルファランの用量レベル

### 6.3.8. 支持療法としての局所放射線治療または外科手術に伴う休止

病的骨折予防、脊椎圧迫骨折による疼痛緩和や脊髄圧迫症状の緩和を目的とした緊急避難的な局所放射線治療が必要な場合は、放射線治療が終了するまでプロトコール治療を休止する（化学療法と放射線治療の同日の併用は許容しない）。

また、支持療法としての緊急的な外科手術を要する場合（原病による骨折や骨折予防目的の固定術など）もプロトコール治療を休止する。

放射線治療または外科手術終了後、「6.3.4.コース開始規準（第2コース以降）」を満たした場合は減量せず次コースを開始する。支持療法として局所放射線治療や外科手術を行った場合、それらの支持療法前の最終抗がん剤投与日から42日以内に化学療法が再開できなかった場合、その時点でプロトコール治療中止とする。

### 6.3.9. 治療変更に関する相談

治療変更規準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： 丸山 大  
国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科  
〒104-0045 東京都中央区築地-5-1-1  
TEL: 03-3542-2511 (内線 3530)  
FAX: 03-3542-3815  
E-mail: dmaruyam@ncc.go.jp

## 6.4. 併用療法・支持療法

### 6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・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) 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、免疫抑制作用を有する化学療法剤の使用により 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。

HBs 抗原陰性であれば、HBV-DNA 定量の結果に関わらず適格であり、かつ結果の判定前であってもプロトコール治療を開始してよい。

##### 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。

プロトコール治療開始後に HBV-DNA 定量が検出感度以上であることが判明した場合、エンテカビルによる予防内服を可及的速やかに開始する。

##### 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(-6)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。

##### 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:

クレアチニンクリアランス (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%)、血中アマラーゼ増加(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

厚生労働省研究班ガイドラインでは、化学療法中および化学療法後 12 か月間は 4(-6)週毎の HBV-DNA 定量によるモニタリングを推奨している。本試験でも、HBV-DNA 定量によるモニタリングを強く推奨する。HBV-DNA 定量で検出感度以上となった場合、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。

## 2) G-CSF

G-CSF は以下に示すように投与する。

### 予防投与:

Grade 4 の好中球減少(好中球数 $<500/\text{mm}^3$ )を認めた場合、同一コース内で予防的な G-CSF 投与を行ってもよい。また、下記の①または②に該当した場合には次コースから予防的な G-CSF 投与を行う。

- ① Grade 3-4 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)の合併があった場合
- ② Grade 3-4 の好中球減少によって次コース開始が遅延した場合

### 治療的投与:

- ① 上記予防投与の記載に該当しない場合、Grade 3 の好中球減少( $500/\text{mm}^3 \leq \text{好中球数} < 1000/\text{mm}^3$ )があっても発熱がみられない場合は、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し、好中球数が  $1,000/\text{mm}^3$  未満の場合は G-CSF を抗生剤と併用する。

- 投与期間

G-CSF の投与を開始後、白血球数が  $2,000/\text{mm}^3$  を超えるまでは継続する。

- 投与量・投与方

Filgrastim(グラン<sup>®</sup>)75 mcg/day、lenograstim(ノイトロジン<sup>®</sup>)100 mcg/day、nartograstim(ノイアップ<sup>®</sup>)50 mcg/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患者の登録施設で行うが、患者の居住地と登録施設が遠距離の場合、別の医療機関に委託して G-CSF の皮下注射を行ってもよい。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患者の登録施設においても記録を残す。G-CSF 投与を委託する医療機関には特に制限を設けないが、委託先の医療機関から各コースの G-CSF 製剤の投与量・投与期間についての実施報告書(診療情報提供書)を必ず受け取る。

## 3) 貧血

Hb $<8.0$  g/dL の貧血に対しては輸血を行い、Hb $\geq 8.0$  g/dL に保つことが望ましい。

## 4) 血小板減少

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。ただし、発熱時や出血傾向を認める場合は血小板数が  $1 \times 10^4/\text{mm}^3$  未満でなくとも適宜輸血および適切な処置を行うこと。

## 5) 消化性潰瘍

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および胃粘膜保護剤を用いて、消化性潰瘍を予防する。

## 6) 便秘・下痢

緩下剤、整腸剤や止痢剤などを適切に投与して便秘や下痢などを積極的に予防する。

## 7) 悪心・嘔吐

悪心・嘔吐に対しては、必要であればセロトニン拮抗薬の予防投与や追加投与を行う。遅発性嘔吐を含めた化学療法当日以外に起こる悪心・嘔吐に対しては抗ドパミン薬(ナウゼリンなど)、フェノチアジン類薬(コントミンなど)の使用を優先する。なお、アプレピタント(イメンド<sup>®</sup>)は CYP3A4 の中等度の阻害剤であり中等度の誘導剤でもある。従ってボルテゾミブとの相互作用が問題となる可能性があり、原則としてアプレピタント(イメンド)の投与は行わない。

## 8) 発熱性好中球減少

- ① 好中球数が  $500/\text{mm}^3$  未満、または  $1000/\text{mm}^3$  未満で 48 時間以内に  $500/\text{mm}^3$  未満に減少すると予測される状態で、かつ、腋高体温  $37.5^\circ\text{C}$  以上(口腔内温  $38^\circ\text{C}$  以上)の場合、速やかにリスク評価を行いリスク