

のデータではあるが、rituximabを高濃度に維持してDOXやCPAの化学療法剤と併用することで、薬剤耐性のリンパ腫細胞株に対して相乗の抗腫瘍効果を示すことも報告されている²⁹⁾。これらの報告はrituximabの血中濃度を高めに維持すること、化学療法と同時併用することが治療効果の向上をもたらす可能性があることを示唆している。血中濃度と病勢を検討した論文によれば、「末梢血中に循環する腫瘍細胞の量と血中濃度は相関しない」²⁸⁾、「bulky massのsizeと血中濃度は負の相関関係にある」³⁰⁾、「minimal disease stateとactive diseaseで同様の血中濃度が見られており、pharmacokineticsと病勢は必然的に相関するものではない」³¹⁾と様々な報告があり一定の見解は得られていない。高い血中濃度が得られた場合は効果が高まる可能性がある一方で、腫瘍量が多いために消費されてrituximabの血中濃度が低くなった(腫瘍量が多いために予後不良であった)、つまり、血中濃度の高低は結果にすぎないという可能性もある。しかし、抗原量が多いために血中濃度が上がらないとするならば、それはrituximab sensitiveな腫瘍が多いことを意味し、それに対する現在可能なrituximabの使用法としては毎週の連続投与が最も効果的と考えられる。また、進行期高悪性度NHLは治療初期の10～12週でCRが得られない場合、それ以降にCRが得られても長期のdisease free survivalを得られる可能性が極めて低いともされて³²⁾おり、治療初期に集中的に高濃度のrituximabを投与する治療法は、治療期間中に少しずつrituximabを投与する治療法よりも有効性が高いことが期待される。GELA studyにおいてR-CHOP療法がCHOP療法に優れた理由の一つとして早期の増悪による治療中止が少なかったこともあげられており、治療開始後早期の強力な腫瘍縮小効果を狙った治療法が有望であることを示唆している。

3) 本試験の試験治療レジメン：RW+CHOP療法

これらのことを踏まえJCOG-LSGではR-CHOP療法の治療効果向上を目指して、CHOP療法との併用におけるrituximabの至適投与方法について検討すべく、標準治療である3週毎の併用療法(rituximab, tri-weekly + standard CHOP = R-CHOP)を対照に、試験治療としてrituximabの週1回8週投与での併用療法(rituximab, weekly + standard CHOP = RW+CHOP)を比較するランダム化比較試験を計画した。これは、CHOP療法の初期にrituximabを集中的に併用投与することでrituximabの血中濃度を高めることを目的としている。Rituximabの血中濃度には個人差が大きく、R-CHOP療法に比べてRW+CHOP療法で実際に血中濃度がどの程度異なるかについての正確なデータはなく予測も困難であるが、rituximabのT_{1/2}の平均が約387時間(16日)である²⁶⁾ことを考えるとR-CHOP療法ではrituximabの血中濃度のピークは治療直後となり、2コース開始時には治療開始時と同等のレベルに戻っているのに対して、RW+CHOP療法ではrituximabを繰り返すたびに蓄積がみられ、血中濃度のピークが8週目のrituximabが投与された直後にあることが予想される。そのピークは、R-CHOP療法で得られる血中濃度の約3～4倍と予想される。

この併用法では、化学療法後のnadir時にrituximabが投与されADCC活性が低下する可能性もあるが、rituximabは半減期が長く、週1回の連続投与で蓄積性が見られることも指摘されている²⁶⁾。試験治療は、Fcレセプター陽性細胞が回復した時期に高濃度のrituximabとCHOPを投与することでのADCCの増強および化学療法との相乗効果を狙ったのみでなく、約半年間に渡る化学療法のために免疫能が落ちる前にrituximabの効果を最大限に発揮すべく考案したregimenである。これにより早期の腫瘍増殖を抑えて治療初期でのCR導入率を向上させ、R-CHOP療法の生存率を更に向上させられる可能性があると考えられる。

4) 巨大腫瘍(bulky mass)に対する放射線治療

初診時に巨大な病変が存在していた患者でCRが得られた場合に、同部への放射線治療を追加することは日常臨床でしばしば行われるが、それを行うことのbenefitは明確なevidenceとしては存在しておらず、経験や感覚によって行われている治療というのが現状である。治癒が期待できる状態と言えるCRが得られた患者に対して、化学療法後に放射線照射を加えることは、放射線照射による(特に晩期の)臓器障害や二次がんのリスクを高める可能性があり、一般診療として推奨できる治療とは言えない。また、本試験からは追加放射線治療の延命効果への寄与は検証不可能であるため、もし両群で放射線治療の実施・非実施が偏った場合には、単に試験結果の解釈を複雑にする恐れが生じるのみであり試験デザイン上からもデメリットの方が大きい。よって本試験においては、登録時に巨

大病変を有する患者に対するCR後の放射線照射は許容しないこととした。

2.3.3. 後治療

2.2.4で述べたとおり、aggressive NHLに対する化学療法終了後のrituximabの維持療法の有用性は証明されておらず、かつ保険適応外となることから、維持療法でrituximabを用いることも許容しないこととする。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は特に規定しない。

化学療法完了時に総合効果PR以下だった場合への対応については、過去のNHLを対象としたLSGの臨床試験では、CR,CRuの場合と同様に「増悪・再燃を認めるまで無治療経過観察」とされてきた。現在進行中のJCOG 0203MFでも同様の設定であるが、JCOG 0203MFはwatchful waitingといった治療optionも認められている低悪性度リンパ腫(indolent lymphoma)を対象としており、疾患の性質が異なるaggressive NHLにおいて同様の治療戦略を用いることは必ずしも適切ではないであろう。特に本試験はIPI 低リスク群のDLBCLといった治癒も充分見込める疾患群を対象としており、総合効果PR以下の例を増悪まで無治療経過観察とすることは倫理的にも不適切であると考えられる。

また、登録時に巨大腫瘍を有した患者において、化学療法(R-CHOP療法またはRW+CHOP療法)終了時に腫瘍が残存している場合(総合効果PR以下)には、化学療法だけでは治癒が望めないと考えられることから、大部分の患者においてプロトコル治療終了後に何らかの後治療が行われることになる。その際、残存腫瘍が登録時の巨大腫瘍の残存のみである場合には局所照射がよい適応と考えられることから、照射をプロトコル治療の一部として規定し、一定の方法で放射線治療がなされるようにする方が望ましい。しかし、本試験では両群とも%CRは70~80%と予想しており、また、JCOG9809の結果から総合効果がPR以下でかつ登録時に巨大腫瘍を有する患者は全体の10%未満と考えられ、もし両群で残存腫瘍に対する照射の有無が偏ったとしても試験結果の解釈に大きな影響はないと考えられる。残存腫瘍に対する照射方法は患者ごとのバラツキが非常に大きいことが予想され、一定の照射方法をプロトコル治療の一部として規定する場合、非常に煩雑になることから、本試験では総合効果PR以下の場合の局所照射は「後治療」とし、実施の是非および実施する際の方法も規定しないこととした。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 試験デザインの設定根拠

2.2.4で述べたとおり、高齢者のDLBCLおよび若年者のIPI low risk DLBCLに対する標準療法は充分量のrituximabを併用したCHOP療法すなわちR-CHOP療法と考えられている。本試験で評価したい新治療は、3週1コース×8コース=24週のCHOP療法の最初の8週間に毎週rituximabを投与するRW+CHOP療法であるが、このRW+CHOP療法自体の第I相試験、第II相試験は実施されておらず、臨床試験として安全性・有効性は確認されていない。しかし、「2.3.治療計画の設定根拠」で述べたように、CHOP療法にrituximabを併用した臨床試験ではいずれもCHOP療法と同程度の毒性しか観察されておらずrituximab併用による臨床的に有意な毒性の増強はないと考えられていること、およびrituximab単独投与の試験は本試験と同じ8週間の毎週連続投与にて行われ安全性は確認されていることより、本試験のwR-CHOP療法は多施設での安全性の確認と有効性の検討を行う第II相試験段階のレジメンとみなせると考えられる。安全性についてはR-CHOP療法と同等の毒性が予想される“equitoxic new regimen”と考えられるが、RW+CHOP療法ではCHOP療法のための3週間に1回の外来通院に加えて最初の8週間はrituximab投与のための毎週の外来通院が必要であることから、患者にとってはより不便な治療法であると言える。そのため、RW+CHOP療法はR-CHOP療法に対して、頻回の外来通院の不便さに見合う有効性の上乗せが必要であると考えた。以上から、標準治療とみなせるR-CHOP療法との第III相試験を行う場合、R-CHOP療法に対するRW+CHOP療法の優越性を検証する試験デザインとした。

R-CHOP療法との第III相試験を前提に、RW+CHOP療法の第II相試験デザインを考えた場合、通常どおり

RW+CHOP療法単群の非比較試験デザインも考えられたが、JCOGリンパ腫グループでは、標準治療とみなせるといっても本試験で用いるR-CHOP療法の安全性ならびに有効性のデータはGELAの試験のものしかない。そのためR-CHOP療法についても第II相試験としての結果を得ておくことの意義があること、さらにRW+CHOP療法単群の第II相試験とした場合の閾値・期待値の設定根拠がやや不十分な状況であり、単群の非比較第II相試験とした場合に、RW+CHOP療法の有効性を適切に判断できない可能性があることの二点から、ランダム化した同時対照としてR-CHOP療法を置く方がよいと考えた。ただし、有効性の観点からこの第II相試験での検討すべき事項はあくまでRW+CHOPの奏効割合が第III相試験に進む上で十分であるか否かを判断することであるため、奏効割合に関するR-CHOPとの群間比較は行わない。

よって標準療法群としてR-CHOP療法を、試験治療群としてRW+CHOP療法を設定して比較すると同時に equitoxic new と考えられる試験治療を評価する方法として phase II/III デザインを採用した。

すなわち、試験の前半では第II相試験としてRW+CHOP療法の有効性と安全性の評価を行い、引き続き試験の後半を第III相試験として行うというデザインである。第III相部分では、B群のRW+CHOP療法がA群のR-CHOP療法を無増悪生存期間で上回るかどうかを検証する。第II相試験としての主たる解析を試験全体での第1回目の中間解析と位置づけ、第II相部分の primary endpoint である%CRについて通常第II相試験と同様に閾値と期待値を設定し、真の%CRが閾値以下であるという帰無仮説を棄却できるかどうかを検討することとした。本試験は先に述べたとおりCHOP療法に併用する rituximab の最適化について検討するために計画された試験であり、R-CHOP療法と比較するに足る値 = CHOP療法 + α の値として設定した閾値以下の%CRである可能性は極めて低いと考えている。また、第II相の時点における%CRでどちらが勝っているかは関心事ではないため、第1回目の中間解析時も登録は中断せず、試験は続行していく。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

- 1) RW+CHOP療法の有効性と安全性を確認するために、第II相部分の primary endpoint としては通常通り%CRを選択した。
- 2) 対象疾患の自然史を考慮すると両群ともOSは高いことが予想される。寛解導入療法の有用性を評価するためにも、OSの surrogate marker の一つであるPFSを第III相部分の primary endpoint として選択した。
- 3) RW+CHOP療法は「equitoxic new」な治療法と考えているが明確なデータは存在しない。したがって安全性は重要な secondary endpoint であり、効果と安全性のバランスをみる必要がある。

2.4.3. 臨床的仮説と登録例数設定根拠

1) 第II相部分

本試験の第II相部分(第1回目中間解析まで)の目的は、RW+CHOP療法が第III相部分の治療レジメンとしての十分な有効性と安全性を確認することである。DLBCLを中心とした aggressive NHL での短期的な有効性の指標としては、%CRがよい surrogate marker であると考えられている。これを第II相部分の primary endpoint としたため、臨床的仮説としては「毒性がCHOP療法のみの場合と比べて許容範囲であるという前提で、RW+CHOP療法の%CRがCHOP療法単独の%CRを明らかに上回る すなわちR-CHOP療法と比較するに足る治療法である」とした。米国でのR-CHOP療法の第II相試験では%CRが61%、GELA studyでのR-CHOP療法の%CRが76%であった。一方、aggressive NHLを対象としたJCOG9809でのCHOP療法の%CRは49.1%であったことから、R-CHOP療法と比較するに足る値 = CHOP療法 + α の値を閾値として、%CRを55%、期待%CRを70%とし、「統計学的事項」で後述する考察に基づいて α 0.1、 β 0.1のもとでB群の必要例数を68例と設定した。なお、第II相部分から第III相部分への移行に際しては、以下の2つの条件が考慮され、効果・安全性評価委員会により第三者的検討がなされることとした。

(1) RW+CHOP療法の%CRについて、「閾値%CR以下である」という帰無仮説が棄却される。

(2) RW+CHOP療法の毒性が許容範囲である(重篤な有害事象、その他の有害事象)。

2) 第III相部分

第III相部分は、RW+CHOP療法がR-CHOP療法をPFSにおいて上回ることを検証する優越性試験とした。従って、試験全体の臨床的仮説は、「RW+CHOP療法群のPFSがR-CHOP療法に比して有意に上回った場合、RW+CHOP療法を“主としてCD20抗原陽性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫”に対する標準治療とみなす」となる。RW+CHOP療法の3年無増悪生存率での上乗せ効果を10%、片側 $\alpha = 0.05$ として、全体での必要例数を1群180例、両群計360例とした。

2.4.4. 患者選択規準について

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

- 1) 緑内障の既往者にrituximab投与後失明した例が報告されている³³⁾ので、除外することとした
- 2) Rituximab輸注時の最終負荷速度が200mL/hrとなり、doxorubicinを併用することからも、心エコーによる左心駆出率計測を必須検査項目とした。また同じ理由で心房細動患者も今回の試験では除外した。Rituximabの欧米での市販後の使用において、不整脈や狭心症などを合併またはその既往歴のある患者への投与時にこれらが悪化または再発した症例が報告されているため、これらの合併例は除外対象とした。
- 3) 末梢血液中に腫瘍細胞が多数存在する患者に高度のinfusion-related toxicityが出現することが報告されている³⁴⁾。特に50,000/mm³以上の腫瘍細胞が末梢血中に存在する場合において重症となること、症状発現時にTNF- α やIL-6などのサイトカイン濃度が上昇していたことが報告されている³⁵⁾。したがって、rituximabの添付文書には血液中に25,000/mm³以上の腫瘍細胞が存在する例に対しての使用について「警告」としている。本試験においては、本邦での治験時と同様、10,000/mm³を越える腫瘍細胞が末梢血液中に存在する例は除外することとした。
- 4) rituximabは一般的には中枢神経系への移行は認められていない。よって本試験のregimenでは効果不十分と考えられる中枢神経系浸潤例は除外することとした。
- 5) B型肝炎ウイルスの再活性化はprednisoloneを含むCHOP療法を受けた場合によく経験されるため、本試験においてはHBVキャリアすなわちHBs抗原陽性患者は除外している。その他に、近年、rituximab投与によるとみられるHBs抗原陰性者におけるB型肝炎ウイルスの再活性化例が報告されている。そのことを受けて、本試験におけるB型肝炎ウイルスに対するスタンスを記す。B型肝炎ウイルス再活性化の報告例は、HBs抗原陰性・HBs抗体陽性の患者がHBs抗原陽性・HBs抗体陰性になったというもの³⁶⁾とHBs抗原陰性・HBs抗体陰性でありながらHBc抗体が高力価で陽性というもの³⁷⁾で、いずれも潜在的B型肝炎ウイルスキャリアが再活性化したものと考えられている。それらの報告を受けて、JCOG-LSGでもHBs抗原陰性患者に含まれる潜在的キャリアの扱いについての調査がなされた。JCOG0203参加施設を対象に行われたアンケートによるとHBs抗体陽性でDNA polymeraseが陽性だった患者(あるいはそのために登録を差し控えた患者)が5人、HBs抗体陽性でrituximabを用いた化学療法で肝機能障害を認めた患者が4人(うち2人はHBVとの関与は不明確)であった。いずれも対象の分母は明確でないが、潜在的B型肝炎ウイルスキャリアの頻度は極めて低いことが予想され、試験の対象から除外しても影響がないと考えられた。比較的歴史が浅いrituximabとHBVの再活性化との関連について十分な根拠がないまま、該当する患者を対象から外すことは、その患者から標準治療を遠ざけ、この関連についての解明の道を閉ざすことになると考えられる。従って、十分な監視体制の下に該当患者の登録を行い、治療中や治療後も再活性化に対して厳重なる管理を行い、もし、再活性化が疑われた場合には考えられる最適な対応を提供できる体制で本臨床試験を行い、結果を残すことこそ意義があると考えられた。よって本試験で

は、患者登録時に潜在的キャリアの検出のための検査を十分に行うために、登録前にHBs抗原の他にHBs抗体、HBc抗体、HBe抗体の検査を行い、HBs抗原陽性患者は従来通り除外し、いずれかの抗体陽性の患者については治療中あるいは治療後のfollow up中にも定期的にHBs抗原、HBe抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBe抗体の測定を義務づけ、再活性化への対応がとれるように規定した。このような潜在的キャリアが疑われる場合にはHBV-DNA polymeraseも測定すべきとの意見もあったが、日常の臨床でルチーンに行われていない検査を規定することへの反対もあるため、これについては各施設の判断にゆだねることとした。尚、HBc抗体の測定法には種々のものがある。施設により採用されている検査法が異なる可能性があるため、その概要について説明する。HBc抗体の測定法は凝集法と競合法に大別され、前者は被験血清の凝集阻止率を倍々希釈により測定する方法で、主なものにhemoagglutination inhibition: HI法、passive hemagglutination: PHA法がある。測定感度は競合法に劣るが、倍々希釈により定量的に抗体価を測定することが可能であり、通常は64倍未満が陰性とされている。後者はリコンビナントHBc抗原に対して被験血清と標識HBc抗体とを競合させる方法で、radioimmunoassay: RIA法、enzyme immunoassay: EIA法、chemiluminescent immunoassay: CLIA法などがある。RIA法、EIA法は被験血清原液での抑制率が99%以上ならば200倍希釈で再測定し、希釈血清でも70%以上の抑制率がある場合は高抗体値と判定されている。CLIA法は固相化された抗原と標識抗体によるサンドイッチ法を原理としており、希釈をせずに抗体価を測定することが可能な測定法である。キャリブレーションのカットオフ値との比較(sample/ cut off)で1.00以上が陽性、10.0を超えた場合には高力価、10.0未満の場合は低力価と見なされている。CLIA法のひとつに、electrochemiluminescent immunoassay: ECL-IA法がある。これはCLIA法に磁性物質組み込んだもので、磁石から発生する電圧により生じる発光量を測定するという方法である。結果は、検体の発光量をコントロールの発光量で除すと言う計算により算出されるため、高値のものが陰性となることに注意が必要である。通常、1.0以上が陰性、1.0未満が陽性とされている。200倍希釈の血清で0.02未満の場合はEIA法における200倍希釈での陽性例とほぼ一致するとともにされているが、高力価と低力価の明確なカットオフは設定されていない。このように検査法により示される数値が全く異なるため、自施設で採用されている検査法およびその結果の解釈には十分な注意が必要である。

- 6) メジャーランキライザー (major tranquilizer) ・抗うつ薬・抗躁薬を服用中の患者ではステロイド剤にて症状の悪化が予想されるので除外するが、抗不安薬 (minor tranquilizer) ・睡眠薬内服患者については可とした。

2.4.5. 患者集積見込み

本試験と同様の対象で行われたJCOG9508では、4年間で213例の登録があった。JCOG9809では進行期aggressiveリンパ腫のうちDLBCLが約70%を占め、全体では4年弱で323例の登録があった。これらより、本試験の対象患者については年間60例程度の集積が可能であると見込まれるが、対象年齢が79歳まで引き上げられていること、および、本臨床試験の試験治療が研究者にとって非常に魅力的なレジメンであることから登録ペースがむしろ上乘せされると予想されるため、年間70例強、5年間で360例の集積は可能であると予測される。なお、IPIのlow～low-intermediate riskすなわち低リスク群に絞ることでの症例集積の減少はないものと思われる。

2.4.6. 割付調整因子の設定根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設による割付調整はJCOGにおける標準となっている。

2) 年齢

本試験対象の年齢上限は79歳までと設定しており高齢者も多く登録されることが予想される。また、年齢はIPIのparameterの1つでもあり、毒性、予後を公正に比較するためにも年齢を割り付け因子とした。

3) 巨大腫瘍 (bulky mass)

18～60歳、bulky massを有するI期、II～IV期でIPI low riskのDLBCL患者を対象に行われたMInT trialにおいて、bulky massを有する事が予後不良因子に挙げられている¹⁷⁾。本試験はほぼ同様の対象で行う試験であることから、割付因子の一つに採用した。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

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

2.5.2. 予想される危険と不利益

rituximabと化学療法の併用においては、それぞれの毒性が過去の報告と同等に見られ併用による有意な毒性増強はないとされている。試験治療であるRW+CHOP療法は、過去に報告されているCHOP療法とrituximabの週1回・8週連続投与の両者の毒性が報告通りの頻度で見られる「equitoxic new」な治療法であろうと考えているが毒性に関する明確なデータは存在しない。試験治療群に割り付けられた患者で、未知の毒性増強が見られる可能性も完全には否定しきれない。よって、これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4. 患者選択規準」「6.3 治療変更規準」「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討された。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはJCOGの「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

また試験治療では、最初の8週間は毎週通院が必要になることなどが患者にとっては負担になる可能性もある。

医療費に関してであるが、多くの場合高額医療制度が適用されることとなり、治療費の概算は以下のように見込まれている。

(試算例)

		最初の1ヵ月	2ヵ月目	3ヵ月目	4ヵ月目	5ヵ月目	6ヵ月目	合計
A法	総額	588,000円	294,000円	294,000円	588,000円	294,000円	294,000円	2,352,000円
	三割負担	176,000円	88,000円	88,000円	176,000円	88,000円	88,000円	706,000円
	高額医療制度利用	83,000円	80,000円	80,000円	44,000円	44,000円	44,000円	375,000円
B法	総額	1,116,000円	1,086,000円	30,000円	60,000円	30,000円	30,000円	2,352,000円
	三割負担	335,000円	326,000円	10,000円	20,000円	10,000円	10,000円	706,000円
	高額医療制度利用	89,000円	88,000円	10,000円	20,000円	10,000円	10,000円	227,000円

一ヵ月=4週間として、治療開始から一ヵ月毎の薬剤費(身長161cm 体重51kg 体表面積1.5m²)

リツキサン 562mg →264000円

エンドキサン 1125mg →2000円

アドリアシン 75mg →20000円

オンコピン 2mg →7000円

プレドニン 500mg → 1000円 として計算(100円単位で四捨五入)
検査費用等は除いている。

2.6. 本試験の意義

本試験は、化学療法と併用する際の rituximab の使用法の最適化を検討したものである。DLBCL に対する治療の柱が「CHOP療法」と「rituximab」である現状において、本試験により primary endpoint で試験治療群が標準療法群を上回った場合には、寛解導入療法初期における治療強度の重要性、抗体療法の効果的な使用方法を示すことができるのみでなく、再発例に対する salvage 療法、自家移植併用の超大量化学療法を行う際の rituximab の使用方法へも応用可能となるであろう。仮に試験治療群が標準療法群を上回ることができなかったとしても本試験における rituximab の使用法の比較により、半減期の長いヒト-マウスキメラ抗体の効率的な使い方を示すことができるであろう。

3. 本臨床試験で用いる規準や定義

3.1. 病理診断規準

本臨床試験におけるびまん性大細胞型Bリンパ腫の病理組織診断は下記の新WHO分類³⁸⁾を用いる。本試験で適格となるのは下記の網掛け部分。

World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases
of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues
Proposed WHO Classification of Lymphoid Neoplasms

B-CELL NEOPLASMS

Precursor B-cell neoplasm

Precursor B lymphoblastic leukemia / lymphoma

Mature B-cell neoplasms

Chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma

B-cell prolymphocytic leukemia

Lymphoplasmacytic lymphoma

Splenic marginal zone lymphoma

Hairy cell leukemia

Plasma cell myeloma

Solitary plasmacytoma of bone

Extraosseous plasmacytoma

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

Nodal marginal zone B-cell lymphoma

Follicular lymphoma

Mantle cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma*

Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma

Intravascular large B-cell lymphoma

Primary effusion lymphoma

Burkitt lymphoma / leukemia

T-CELL AND NK-CELL NEOPLASMS

Precursor T-cell neoplasms

Precursor T lymphoblastic leukemia / lymphoma

Blastic NK cell lymphoma

Mature T-cell and NK-cell neoplasms

T-cell prolymphocytic leukemia

T-cell large granular lymphocytic leukemia

Aggressive NK cell leukemia

Adult T-cell leukemia / lymphoma

Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type

Enteropathy-type T-cell lymphoma

Hepatosplenic T-cell lymphoma

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Mycosis fungoides

Sézary syndrome

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma**

Peripheral T-cell lymphoma, unspecified

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Anaplastic large cell lymphoma

HODGKIN LYMPHOMA

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma

Classical Hodgkin lymphoma

Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma

Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma

Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma

Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

* 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 6th Edition³⁹⁾をもとに行う。AJCCはAnn-Arbor分類⁴⁰⁾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 (IIE)。 病変のある領域の数は下付きで、例えばII ₃ 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(IIIE)、または脾臓病変を伴ったり(IIIS)、あるいはその両者(IIIE,S)を伴ってもよい。
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ない程のずぶ濡れになる汗。
- 3) 体重減少：診断前の6ヶ月内に通常体重の10%を超す理由不明の体重減少。

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より大きい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っ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：**

穿刺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IIE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IIE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 (/mm³)

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 (/mm³) x 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 (/mm³)

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 以上の腫瘍性病変 (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。

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 bulky mass を有する II 期, III ~ IV 期のいずれか。(臨床病期は CT にて抽出された病変で判断する。脾臓の病変を除いて、CT 上 I 期であったものが PET または PET/CT の所見のみで II - IV 期へ up-stage されるものは適格としない。)
- (4) 登録前 14 日以内のすべての末梢血液中腫瘍細胞数が $10000/\text{mm}^3$ 以下。
- (5) 登録日の年齢が 20 歳以上、79 歳以下。
- (6) Performance Status (PS): ECOG 規準で 0-2。
- (7) IPI (3.2.2.) で low risk または low-intermediate risk のいずれか。
- (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 を超える)。
- (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) 疾患のいかんにかかわらず、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、内服中の患者は登録前に内服を中止できること
- (11) 以下の 1) ~ 10) をすべて満たす (左心駆出率は登録日前 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) $\text{PaO}_2 \geq 65\text{mmHg}$ (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、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

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 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) 電話登録の場合、2日以内に登録適格性確認票をデータセンターに送付(郵送、FAXなど)する。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX登録の場合は登録確認通知の送付をもって登録とする。
- 5) 登録されると「登録確認通知」がデータセンターからFAXにて施設コーディネーターまたは担当医に送付される

ので保管すること。

- 6) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- 8) 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(m²) = 体重(kg) 0.425 x 身長(cm) 0.725 x 71.84 ÷ 10000)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が若干異なるが、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 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

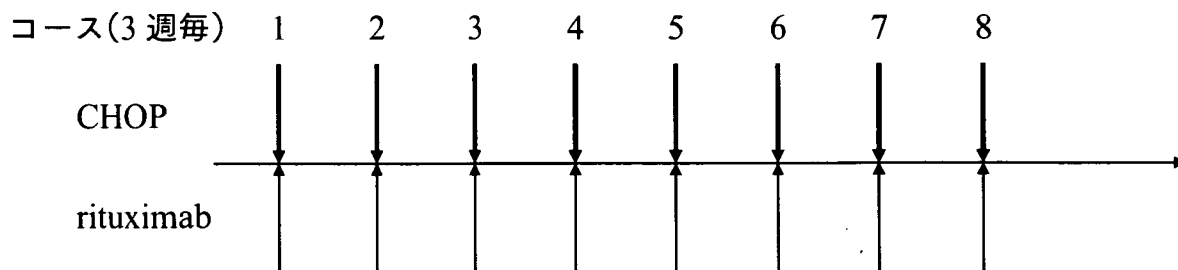
6.1. プロトコール治療

- 1) 下記のAあるいはBのいずれかの投与方法による rituximab 療法と CHOP 療法を8コースまで続ける 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) CHOP療法第8コース day5のPSL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/m² DIV 3週毎

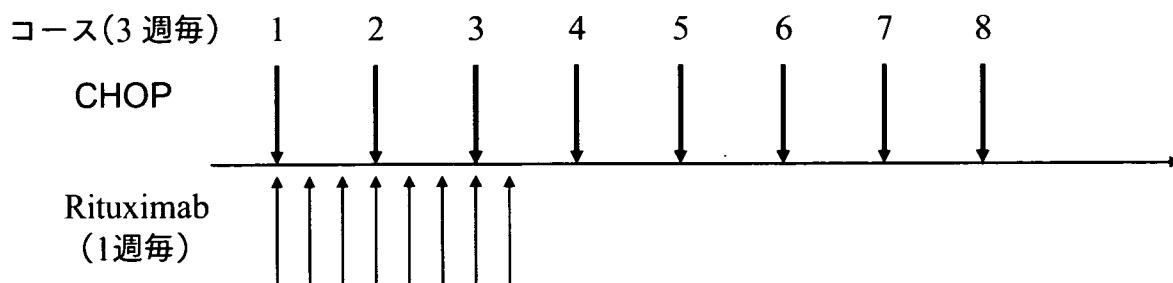
・ CHOPも rituximabもコース毎に投与する。



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

rituximab (weekly) 375mg/m² DIV 週1回・連続8回

- CHOPはコース毎に投与する。
- 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/m²をday 1から開始し、3週毎・計8回投与する。

B法：weekly rituximab

rituximab 375mg/m²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：d-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、顔面の浮腫や掻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。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 ²	(div)	1
Doxorubicin	50mg/m ²	(div)	1
Vincristine	1.4mg/m ² (max 2.0mg/body)	(iv)	1
Prednisolone	100mg/body (65才以上では40mg/m ²)	(po)	1-5

3週毎に計8コース繰り返す。

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/m² x 1.5m² = 1125mg → 1100mg

DOX 50mg/m² x 1.55m² = 77.5mg → 77mg

VCR 1.4mg/m² x 1.35m² = 1.89mg → 1.8mg

2) 治療開始後に体重変動が生じた場合、治療開始時の体重に比して ±5kg 以内の変動の場合は投与量の補正は行わない。±5kg を超えた場合にのみ、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。

3) CPA は生理食塩水 250ml に溶解して 1.5 時間あるいは 500ml に溶解して 2.5 時間で点滴投与、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⁴¹⁾では、PSL を GELA study の regimen と同量の 40mg/m² 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) 第8コースのCHOP療法day5のPSL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、担当医が中止が必要と判断した場合

(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

(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、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 ²
	レベル-1 (80%)	600 mg/m ² (血小板減少・neutropenic feverによる減量)
	レベル-2 (60%)	450 mg/m ² (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 ²
	レベル-1 (80%)	40 mg/m ² (血小板減少・neutropenic feverによる減量)
	レベル-2 (60%)	30 mg/m ² (血小板減少・neutropenic feverによる減量)
	レベル-3 (50%)	25 mg/m ² (肝障害による減量)

	レベル-4 (0%)	投与しない (肝障害・心毒性による非投与)
オンコピン	レベル0 (100%)	1.4 mg/m ² (Max. 2.0 mg)
(VCR)	レベル-1 (50%)	0.7 mg/m ² (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	レベル0 (100%)	100 mg/body (65歳以上では40mg/m ²)
(PSL)	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。

- (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 $\geq 3000/\text{mm}^3$
 - 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にて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

Grade3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にて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は行わずレベル-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

2.0mg/dl < T-bil 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 ≤ 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) 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(他のピ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 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、

- 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。

* 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 以上)	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 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 (Grade 2 以上)	Grade2: 摩擦音、ECG変化、胸痛 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)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 の減量を行わない。

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

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

- 1) Hgb < 8.0g/dlの貧血に対しては輸血を行い、Hgb \geq 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 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・カリニ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・カリニ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) 2.4.4.5) で述べたとおり、rituximabによりB型肝炎ウイルスの再活性化が起こる可能性がある。特にHBc抗体陽性例については、中和抗体であるHBs抗体と異なり感染抗体であるため扱いには注意を要する。この抗体は、主として低力価の場合は感染の既往を、高力価の場合は現在の感染を意味するものと考えられている。我が国の日本赤十字で行われている献血時のスクリーニング検査では、HI法で32倍以上の場合を高力価例としてHBVキャリアの可能性ありと判断されている。現在、この指標に対する明確なevidenceは存在しないが、HBc抗体高力価例を除くことで輸血後のB型肝炎を減らすことが出来たという報告⁴²⁾を考慮し、HBc抗体高力価例の患者についてはラミブジン(ゼフィックス)の投与を推奨する。

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) 75ug/day、lenograstim(ノイトロジン) 100ug/day、nartograstim(ノイアアップ) 50ug/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