

- 45)小椋美知則, 鏡味良豊, 竹内隆浩, 他. 再発難治性悪性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植を併用した新規超大量化学療法(CEM療法)の臨床第I/II相試験. 第56回癌学会総会抄録集, 1997
- 46)田地浩史, 小椋美知則, 鏡味良豊, 他. 悪性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法(LEED)の臨床第I/II相試験. 第64回日本血液学会総会・第44回日本臨床血液学会総会同時開催抄録集, 2002
- 47) Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995 Dec 7;333(23):1540-5.
- 48) Jantunen E, Kuittinen T, Nousiainen T. BEAC or BEAM for high-dose therapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma? A single centre analysis on toxicity and efficacy. *Leuk Lymphoma*. 2003 44:1151-8
- 49) Ogura M, Kagami Y, Suzuki R, et al., Phase I/II trial of cure-oriented high-dose chemotherapy with transplantation of CD34+ peripheral blood stem cells purified by the immunomagnetic bead method for refractory hematological malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 40:50-55, 1997
- 50) Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ, et al.: Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol* 17:791-795, 1999
- 51) Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al.: Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 94: 2217-2224, 1999
- 52) Ruhstaller TW, Amsler U and Cerny T: Rituximab: active treatment of central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma? *Ann Oncol* 11: 374-375, 2000
- 53) Dervite I, Hober D, and Morel P: Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *New Engl J Med* 344:68-69, 2001
- 54) World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (edited by Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al), IARC Press, Lyon, France, 2001
- 55) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31, 1860-1861, 1971
- 56) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Reports of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7: 1630-1636, 1989
- 57) AJCC Manual for Staging of Cancer, 6th ed., Springer, 2002
- 58) JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル 第1版、リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会、長寿科学振興財団、2003

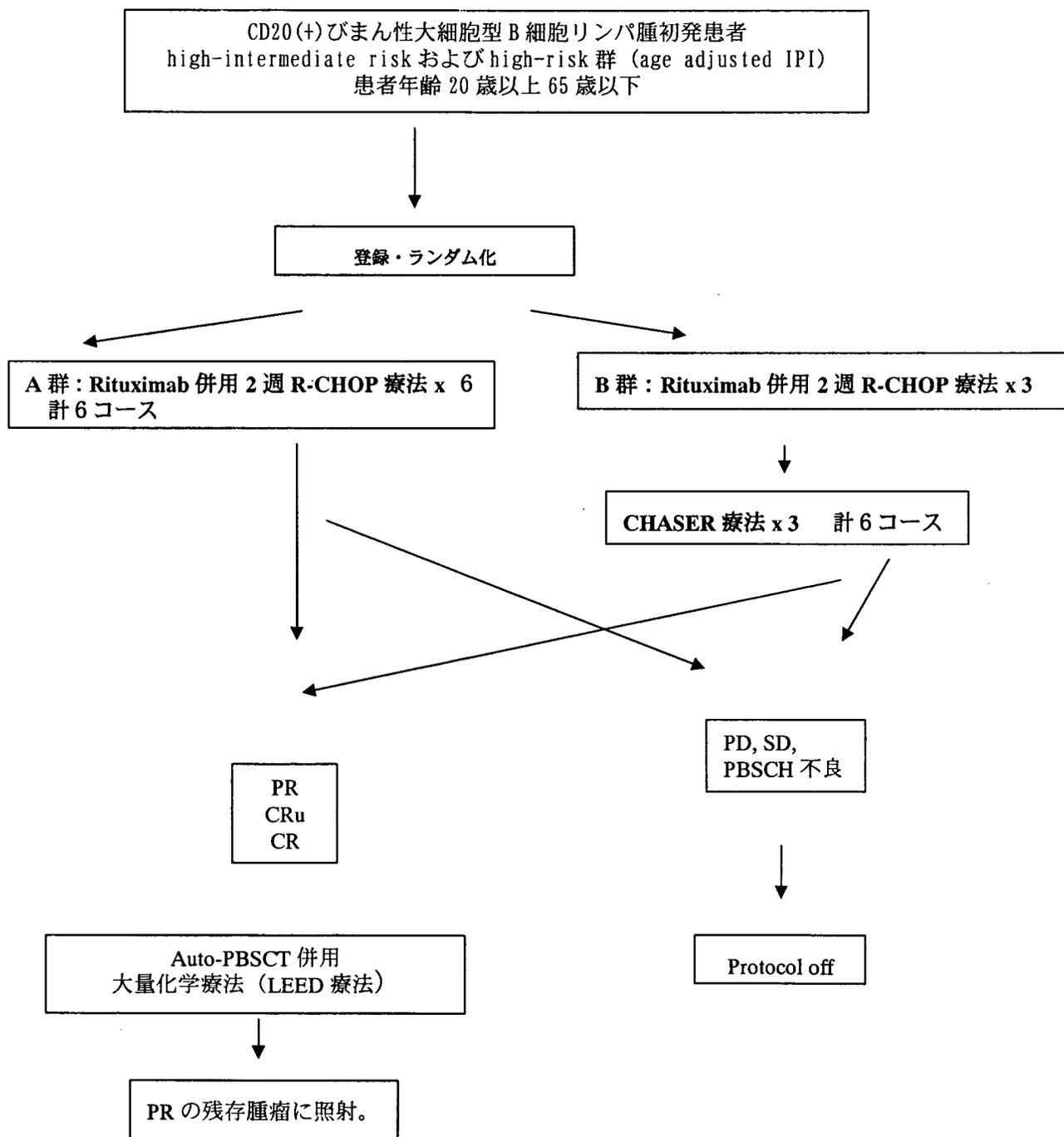
(資料 2)

初発、予後不良 (high-intermediate risk および high-risk 群) の進行期 CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する rituximab 併用寛解導入療法に引き続く自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法 (LEED 療法) のランダム化比較臨床第 II 相試験-寛解導入療法としての rituximab 併用 biweekly CHOP 療法対 biweekly CHOP/CHASER 療法のランダム化比較臨床第 II 相試験 - (Bi-R-CHOP vs Bi-R-CHOP/CHASER)-LEED-P2

実施計画書 (案) 抜粋

0 概要

0. 1. シェーマ



## 0.2. 目的

未治療進行期かつ国際予後指標で高リスク群の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に対する、rituximab 併用寛解導入化学療法+自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (LEED 療法) の標準的治療への確立のため、導入化学療法である R-biweekly CHOP 療法 (A 群) または R-biweekly CHOP/CHASER 療法 (B 群) の有効性を、ランダム化第 II 相試験により検討する。

Primary endpoint は登録時からの 2 年無増悪生存割合 (2Y-PFS) とし、secondary endpoints は、(1) step I 終了後の完全奏効割合 (CR+Cru)、(2) step II 終了後の (CR+Cru)、(3) 登録時からの 2 年生存割合 (2Y-OS)、(4) 5 年無増悪生存割合 (5Y-PFS)、(5) 5 年全生存割合 (5Y-OS)、(6) 治療の安全性とする。

## 0.3. 対象

(1) WHO 分類により、CD20 陽性の Diffuse large B-cell lymphoma, (Mediastinal large B-cell lymphoma, lymphomatoid granulomatosis の subtype も含む) と診断された患者。

(2) 末梢血腫瘍細胞  $\leq 10,000/\text{mm}^3$

(3) Ann Arbor 臨床病期 II bulky, III, IV 期

(4) 発症時年齢が 20 歳以上、65 歳以下

(5) performance status (PS) 0-2。

(6) 測定可能病変を有する。

(7) 以前に化学療法・放射線療法・インターフェロン・抗体療法を受けていない。

(8) 十分な骨髄・肝・腎・肺・心機能を有する。

(9) 本人から文書による同意が得られている。

## 0.4. 治療

step I の導入化学療法として、ランダム化後、R-biweekly CHOP 療法を 6 コースもしくは R-biweekly CHOP/CHASER を各 3 コースの計 6 コースを実施し、PR, CR 症例に対し Step II として自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 (LEED 療法) を実施する。大量療法終了後、PR 症例の残存腫瘍には Step III として involved-field radiotherapy を施行する。

### Step I

R-biweekly-CHOP 療法 (R-CHOP/CHASER 群では第 1, 2, 3 コースの計 3 コース、R-CHOP 群では全 6 コース)

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> DIV	Day 1
Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup> DIV	Day 3,
Adriamycin	50 mg/m <sup>2</sup> DIV	Day 3,
Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> IV (max 2 mg/body)	Day 3,
Prednisolon	100 mg/body PO	Days 3 to 7
(Dexa	40 mg/body DIV	Day 1)

CHASER 療法 (R-CHOP/CHASER 群の第 4, 5, 6 コースの計 3 コース)

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> DIV	Day 1
Cyclophosphamide	1200 mg/m <sup>2</sup> DIV	Day 3

Cytosine arabinoside	2000 mg/m <sup>2</sup> DIV	Day 4, 5
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> DIV	Day 3, 4, 5
Dexamethasone	40mg/body DIV	Day (1), 3, 4, 5,

#### Step II (LEED with PBSCT)

Cyclophosphamide	60 mg/kg DIV	Day -4, -3
Etoposide	500 mg/m <sup>2</sup> DIV	Day -4, -3, -2
Melphalan	130 mg/m <sup>2</sup> DIV	Day -1
Dexametasone	40 mg/body DIV	Day -4, -3, -2, -1
Auto-PBSCT		Day 0

#### Step III (XRT for residual disease in PR case)

Involved-field radiotherapy (IFRT) 40 to 50 Gy

PRの残存腫瘍の病変部に対し involved-field radiotherapy を施行する。

明らかな再発、再燃を認めるまで他の治療を実施しない。

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：各群 35 例、計 70 例

予定登録期間：3 年。追跡期間：登録終了後 5 年。総研究期間 8 年。

## 1. 目的

未治療進行期かつ国際予後指標で高リスク群の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に対する、rituximab 併用寛解導入化学療法+自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (LEED 療法) の標準的治療への確立のため、導入化学療法である R-biweekly CHOP 療法 (A 群) または R-biweekly CHOP/CHASER 療法 (B 群) の有効性を、ランダム化第 II 相試験により検討する。

Primary endpoint は登録時からの 2 年無増悪生存割合 (2Y-PFS) とし、secondary endpoints は、(1) step I 終了後の完全奏効割合 (CR+Cru)、(2) step II 終了後の (CR+Cru)、(3) 登録時からの 2 年生存割合 (2Y-OS)、(4) 5 年無増悪生存割合 (5Y-PFS)、(5) 5 年全生存割合 (5Y-OS)、(6) 治療の安全性とする。

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1.1 対象疾患

現在、悪性リンパ腫の病理分類は、2001 年に発表された WHO 分類に基づいている。この中で、本研究で対象とする疾患である DLBCL は、悪性リンパ腫の約 30-40% を占める最も発生頻度の高いリンパ系腫瘍である。40% がリンパ節外発症であり、他の B 細胞型リンパ腫からの組織学的伸展も含まれる。形態学的にも、centroblastic type 以外に、いくつかの亜型に分類されるが、免疫表現型では、IgH, CD19, 20, 22, 79a 陽性 BCL6 陽性で BCL2 陽性率は 30-50% である。比較的頻度は低いが、別カテゴリーとして、縦隔大細胞型 B リンパ腫 (Med-DLBCL) があり、胸腺 B 細胞由来と考えられ、前縦隔腫瘍で発症し、進行期には、節外臓器を広範に侵す。今回の対象疾患はこの両者であるが、他に、きわめてまれと考えられる、lymphomatoid granulomatosis も含めている。

2000 年のわが国における悪性リンパ腫の粗罹患率は人口 10 万当たり男 10.4、女 7.8 であることから、DLBCL は年間 4,000 人程度発生すると予測され、このうち、今回の研究対象集団は、DLBCL のうち、進行期かつ、従来の標準治療での予後不良群である。

### 2.1.2 対象集団の根拠

悪性リンパ腫の 90% 以上を占める非ホジキンリンパ腫 (NHL) は、1982 年に発表された Working formulation により、臨床的予後の見地から、low, intermediate, および high grade NHL の 3 段階にまとめられていた。この intermediate, high grade 群のうち、臨床的予後が月単位のを aggressive NHL と呼び、その主体は DLBCL である。この aggressive NHL において、標準治療である CHOP など doxorubicin を含む化学療法を行った 3273 例の欧米での解析により、予後予測因子として International prognostic index (IPI) が確立され、その後の臨床研究の世界標準となっている。DLBCL においても、予後予測因子として評価が確立しているのはこの IPI であり、通常、年齢、LDH、performance status (PS)、臨床病期および節外病変数の計 5 つを指標とするが、60 歳以下の比較的若年者が対象の試験では、年齢、節外病変数の 2 つの指標を除いた Age-adjusted IPI (AA-IPI) も使用されている。DLBCL 患者の持つ因子数により、治療不応や再発のリスクを、①Low, ②Low-intermediate, ③High intermediate, および④High risk の 4 群に分けることができる。今回使用する AA-IPI では、DLBCL を含む中悪性度リンパ腫全体での 5 年生存率が、それぞれ、①73%, ②51%, ③43%,

④26%と報告されており、High (H 群)、High intermediate 群(HI 群)の予後は不良である。今回は、この予後不良の H および HI 群を高リスク群にを本研究対象とし、CHOP 療法より勝るであろう治療法の開発を目標とする。原著では、H および HI 群の患者分布は 46%であり、国内で、年間 2,000 人程度発生すると思われる。さらに、悪性リンパ腫の年齢分布を基にすると、今回の対象年齢である 20-65 歳での年間の発症例数は 800 人程度と思われる。

限局期である病期 I, II 期では、短期間 CHOP 療法と放射線治療の併用療法が標準治療であることから、本研究では、II 期巨大腫瘍合併症例以外の限局期は除外した。また、rituximab を使用することから、CD20 抗原の発現が必要条件であるが、DLBCL 全体の 98%を網羅していると考えられる。また、従来の JCOG 研究と同様に、PS>2、妊娠または授乳中の患者、B 型または C 型肝炎ウイルス感染者は、治療毒性の評価が困難と考えて除外した。年齢上限に関しては、従来 60 歳としている研究が多いが、移植前の全身状態の評価によれば、65 歳までの自家移植は可能と考えられ、適格年齢上限を 65 歳とした。

### 2.1.3 腫瘍関連合併症

本疾患は、発症部位が多様で増殖が速いことが特徴であり、特に高リスク群では、広範な病変を呈することがある。従って、以下の合併症は比較的頻度が高い。①腫瘍の増大に伴う機械的圧迫による呼吸不全、上大静脈症候群、閉塞性黄疸、水腎症、神経根症状。②口腔、咽頭腫瘍による気道閉塞や消化管リンパ腫による腸閉塞。③巨大腫瘍内の壊死にともなう出血や消化管リンパ腫における消化管出血、穿孔。④腫瘍崩壊に伴う尿酸生成による腎不全。⑤骨髄浸潤による血球減少症 等が初発時に認められる。

また、腫瘍細胞より産生されるサイトカインなどの生理活性物質が、発熱、体重減少、盗汗などを惹起し、全身状態(PS)の悪化を伴うこともある。

### 2.1.4 再発／増殖形式

高リスク DLBCL の再発については、高リスク aggressive リンパ腫を対象とし、CHOP6 コース後に自家造血細胞移植併用大量療法を行った JCOG9506 試験のデータによれば、1 年無増悪生存割合が 52.5 %、2 年無増悪生存割合が 44.9 %、3 年無増悪生存割合が 42.2%、5 年無増悪生存割合が 42.2%であることから、2 年以内の再発の頻度が高いと思われる。再発部位は不特定であり、再発後の増殖測度も一定の傾向はない。通常は、種々の画像診断に加え、生検により診断される。

### 2.1.5 予後因子・予測因子

## 2.2. DLBCL における標準的治療

DLBCL を主体とする未治療進行期中高悪性度非ホジキンリンパ腫 (aggressive non Hodgkin's lymphoma; aggressive NHL) に対して 1970 年代に開発された第 1 世代の CHOP 療法に引き続いて、1980 年代には methotrexate (MTX), bleomycin (BLM), etoposide (ETP), cytosine arabinoside (Ara-C), procarbazine (PCZ)などの抗がん剤を追加した m-BACOD 療法、ProMACE-CytaBOM 療法、MACOP-B 療法など第二、第三世代と呼ばれる併用化学療法が開発され、主として単施設の第 II 相試験の優れた成績として報告された。しかし、1993 年に報告された米国の SWOG/ECOG の共同研究による CHOP 療法と第二、第三世代の多剤併用化学療法との大規模な無作為化比較試験では初発例で、bulky stage II, stage III, stage IV の進行期 aggressive NHL (Working Formulation の D-H と J) が対象とされ、CHOP 療法の奏効率は 80%、完全寛解率は 44%、3 年

生存率は54%であり、第二、第三世代の多剤併用化学療法とCHOPは有効性で同等であり毒性はCHOPが最も低かった。この結果、CHOPはaggressive NHLに対する標準的治療として確立した。

一方、キメラ型抗CD20モノクローナル抗体(Rituximab)は、抗体依存性細胞障害作用、補体依存性細胞障害作用あるいは直接的な増殖抑制効果といった、従来の抗腫瘍薬とは作用機序の異なった機構により、細胞傷害効果を発揮する。さらに、Rituximabによる前処置は、抗腫瘍剤に対する感受性の増強も報告されている。Infusion reactionと呼ばれる、投与開始後1日以内に認められる発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等の症状は軽微であることが多く、化学療法との併用も比較的容易である。Coiffierらは60歳以上80歳以下の高齢者の臨床病期II期以上のB細胞性びまん性大細胞型リンパ腫に対する、8コースのCHOP療法(ただしprednisoloneは原法の100 mg/bodyではなく40 mg/m<sup>2</sup>)対8コースCHOP療法+Rituximab(CHOP療法のDay1に投与)のGELA groupによる無作為化比較臨床第III相試験の解析結果を報告した。その結果は、CR率(CRuを含む)で63%対76%(p=0.005)、2年の経過観察期間(中央値)の無イベント生存率で38%対57%(p<0.001)、全生存率で57%対70%(p=0.007)でありrituximab併用群が有意に優れていた。rituximab併用群ではrituximabに特有のinfusion related syndrome(Grade3, 4)が9%に認められたがいずれも回復し、その他の血液毒性、非血液毒性は両群で有意差が認められず、少なくとも高齢者のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫患者に対してはCHOP療法にRituximabを併用することが標準療法として確立された。

米国のHI群、H群に対するIntergroup study(S9704)は、標準治療であるCHOP療法とCHOP療法に引き続く自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の第III相比較試験であるが、2003年6月から対象患者の中でCD20陽性例には全例に対してrituximabを併用する改正がされた。以上より、現在では、rituximab+CHOP療法がDLBCLに対する標準的治療であるといえる。

### 2.3. 治療計画の設定根拠

#### 2.3.1 対象群に対する標準治療自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の治療研究

60歳以下での、CHOP療法によるAA-IPIでのHI群、H群の完全寛解率は、57%、46%であり、完全寛解例においても、2年無再発生存率は、それぞれHI群、H群の順に62%、61%、61歳以上で60%、47%であり、HI&H群におけるCHOP療法の成績は不良である。前述のGELA groupによる無作為化比較臨床第III相試験において、高リスク患者でのCHOP対R-CHOPの5年無イベント生存率は27%対41%であり、rituximabには15%程度の上乗せ効果が期待されるが未だ不十分と言わざるを得ない。

比較的若年者を対象とした、通常量の化学療法に引き続く自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法の有効性については、1998年4月に開催された2nd International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive NHLsの報告が1999年のJ Clin Oncolに発表され、大量化学療法を初回治療と実施することについて、H&HI群に対してはevidenceがlevel1-2の質で大量化学療法の臨床試験の対象とすることを推奨できるとされた。

フランスのGOELAMSは、15歳以上、60歳までの未治療aggressive NHLでage-adjusted IPIでLow risk, Low-Intermediate risk, High-Intermediate risk群の207症例に対して、CHOP8コース(4コース後のPR以上の奏効例に対し追加4コース)群と、標準量化療(CEEP2コース後のPR以上の奏効例に対し、MTX, Ara-CによるMC療法を1コース)後に、自家造血幹細胞移植併用での大量化学療法(BEAM療法)を実施する群と

のランダム化比較試験の成績を報告した。197 例がランダム化された結果、primary endpoint である5年の無イベント生存割合で大量化学療法群が有意に優れていて (55+5 % 対 37+5 %, p=0.037)、HI 群においては全生存割合に於いても大量化学療法群が有意に優れていた (74±6 % 対 44±7 %, P=0.001)。GOELAMS は、High risk 群はランダム化比較試験の対象にすべきではない (この群には大量化学療法を実施すべきであり、ランダム化比較試験の対象とすることが倫理的に問題である) と判断し、対象から除外された試験であったが、大量化学療法群が primary endpoint で有意に優れていたこと、High-Intermediate risk 群の subgroup 解析に限っては、全生存割合でも有意に優れていたことが検証され、したことは LNH87-2 の成績と同様に、HI 群以上の高リスク群には大量化学療法併用治療が標準治療となる可能性が示唆されている。

今回の治療計画は、将来、高リスク群の標準治療が大量化学療法併用治療となることを想定したものであるが、現在までの治療研究の結果では、大量治療の有意性が認められたものは、全リスクの中での後解析で positive な結果となったものであり、その他、negative な結果となった研究も存在する。Verdonck らのランダム化試験は 60 歳以下の Aggressive NHL において、CHOP 療法を 3 コースでの PR 症例を大量治療群と計 8 コースの CHOP 療法群と比較したものであり、GELA による LNH93-3 ランダム化試験では、aggressive NHL の HI、H 群に対し、2 週間毎の 4 コースの ACVBP 療法と、1 コースの CEOP 療法と 2 コースの ECVBP 療法後に day 60 で大量療法の有無 (BEAM 療法) を比較しているが、大量療法は化学療法群に対する優位性を示せなかった (表 1)。一方、MACOP-B 療法を high-dose sequential 療法と比較した Gianni らのランダム化試験や、4 コースの ACVB 療法後の寛解例をランダム化し大量 MTX 2 コース後に大量化療 (CVB 療法) を実施する群と、IFM, VP-16, L-asparaginase, cytarabine を連続的に入れる conventional chemotherapy 群とを比較した GELA による LNH87-2 では予後不良群の NHL に対する up-front での大量化療の優位性が (evidence level は若干低い) 検証されている。前述の GOELAMS の CHOP 療法との比較試験も含め、以上の結果より、大量化学療法の有効性が示唆されるのは薬用量が十分に投与されたいわゆる full course の induction therapy 終了後に、自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法を施行した場合であり、短期的な induction therapy 後の大量化学療法では negative な結果が予想されることを示唆するものである。

rituximab や大量化学療法の併用は、CHOP 単独と比較して、若年者の高リスク群 DLBCL の予後を改善できる可能性は高いと思われる。しかしながら、rituximab と大量化学療法とを併用した場合に有効性のさらなる改善が見込めるかどうかは不明であり、その検証のためには、標準治療とされる rituximab+CHOP 療法に対しての第 III 相試験が行われるべきである。よって、今回の研究の目的は、そのための至適な rituximab+化学療法の regimen を開発することである。前項で述べたように、up-front setting での大量化学療法を成功に導く重要な要因は、十分量の薬剤による治療強度の増加も組み合わせた治療が、寛解導入療法として重要と考えられる。

German NHL Study Group では、CHOP vs CHOEP (CHOP + ETP) の 3 週毎の治療 vs 2 週毎の治療の 2 x 2 の 4 つの治療群の有効性を、高齢者 (61 歳以上) と若年者 (60 歳以下) に分けて評価する試験がなされた。G-CSF 予防投与により 2 週毎に治療期間を短縮した "dose-dense chemotherapy" の有効性も検討され、61 歳以上の高齢者では biweekly CHOP 療法群の time to treatment failure (TTF) と OS が CHOP 療法群を有意に上回ったが、60 歳以下の若年者では、CHOP に対する biweekly CHOP の優位性はなく、CHOEP の CHOP に対する優位性が、全生存割合ではなく、無イベント生存割合においてのみ、認められた。

### 2.3.2. 導入化学療法の設定根拠

CHOP 療法と prospective に比較して、survival benefit が報告された治療として、CHOP の各薬剤の投与量を増加させ bleomycin を併用した ACVBP 療法 4 コースとそれに引き続く計 8 コースの、methotrexate, VP16, araC, ifosfamide の地固め治療から成る GELA の試験がある。本試験は、61-69 歳の LI, HI, H リスク患者の aggressive リンパ腫に対し行われ、CHOP 療法に比して治療関連死の比率が有意に高いものの、OS, EFS いずれもすぐれており、CHOP 以外の多剤併用化学療法の有効性を示している。大量化学療法に先立つ導入化学療法として R-CHOP 療法よりも強度を上げるために、以下の 2 つの可能性—①標準治療である R-CHOP の治療強度を上げる、②R-CHOP に加え、作用機序の異なる新たな多剤併用化学療法を併用する、—が考えられる。この両者の優劣を決めるには、①②それぞれの regimen を開発し、その後大量化学療法で終わるようなランダム化 II 相試験として比較することが必要と考えられる。

### 2.3.3. 本試験の治療レジメン

#### 2.3.3.1. biweekly R-CHOP 療法 (A 群)

R-CHOP の治療強度を上げる研究に関して JCOG-LSG では、1995 年より、IPI による H & HI 群を対象として CHOP 療法を基本とした dose-intensified therapy の検討を開始した。Dose-intensified therapy としては、biweekly CHOP 療法 4~6 コース施行後に自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を施行する第 II 相試験 (JCOG9506) と G-CSF の予防投与による dose-intensification の 2 つの戦略が検討された。前者の JCOG9506 では、3 年生存割合は 57.6% であった。後者については、dose-escalated CHOP 療法と、本来 3 週毎に施行する CHOP 療法を G-CSF 予防投与によって 2 週毎に投与期間を短縮した biweekly CHOP 療法とのランダム化第 II 相試験 (JCOG9505) が行われた。その結果、CR 割合と PFS が上回ったことから biweekly CHOP 療法がランダム化第 III 相試験で CHOP 療法と比較検討すべき研究的治療アームとして推奨されるレジメンであると結論した。以上の研究の推移を踏まえて、1999 年より、未治療進行中高悪性度リンパ腫に対して CHOP 療法と biweekly CHOP 療法の有効性の評価を目的に PFS を primary endpoint としたランダム化第 III 相試験 (JCOG9809) を施行した。しかし、2002 年 12 月に施行した予定の中間解析 (286 例) で biweekly CHOP 群が PFS, OS のいずれにおいても CHOP 群をわずかに下回り、このまま登録を継続しても biweekly CHOP 群が CHOP 群を有意に上回る可能性は小さいと判断され、効果・安全性評価委員会の勧告に従って試験を中止した。しかしながら、有意ではないものの、若年者、高リスク群の subset 解析では、PFS が biweekly CHOP で上回る傾向があり、rituximab 併用の dose-dense chemotherapy の有効性については未検証であるため、高リスクに対する治療レジメンとして、2 週間隔で 6 コース行う R-CHOP 療法に研究の価値があると判断した。

#### 2.3.3.2. biweekly R-CHOP / CHASER 療法 (B 群)

愛知県がんセンター血液・細胞療法部では難治再発性の悪性リンパ腫を対象として大量 Ara-C を含んだ新規救済化学療法である CHASE 療法の臨床第 I / II 相試験を実施しその安全性と高い奏効性 (奏効割合の評価可能症例 14 例で完全奏効割合 71.4%、aggressive NHL に対する完全奏効割合は 42.8%)、そして高い自家末梢造血幹細胞採取効率を報告した。CHASE 療法は CHOP 療法よりも高用量の cyclophosphamide を含んでいること、そして大量 Ara-C と dexamethasone を含んでいることから rituximab との併用での抗腫瘍効果の増強が期待され、rituximab と CHASE 療法の併用療法である CHASER 療法の臨床第 I / II 相試験を再発性の follicular

lymphoma (11例)とMCL(2例)に実施し、その安全性と高い奏効割合(完全奏効割合100%)と、CHASEと同様の高い自家末梢血幹細胞採取効率とすぐれた *in vivo* purging 効果を報告した。また、PCR法で微小残存腫瘍が確認できた6症例中5例に分子生物学的完全寛解が確認された。CHASER療法を3コースのR-CHOP療法に続けることはR-CHOP療法に耐性のリンパ腫に対しての抗腫瘍作用をもたらすことが、GELAやGOELAMSの導入療法と同様に期待され、R-CHOP6コースを上回る奏効率が期待される。

#### 2.3.3.3. LEED療法

aggressiveリンパ腫に対して feasibility study がなされた大量化学療法のうち、治療期間が比較的短く、有効性が期待される治療としてLEED療法を行う。再発難治性の悪性リンパ腫を対象とした、愛知県がんセンターでのdose-finding studyにおいてetoposideを500 mg/m<sup>2</sup>, 3日間に決定し、その後の臨床第II相試験で安全性と有効性を確認した。臨床第II相試験での30症例でのLEED療法の毒性はNCI-CTCでgrade4の非血液毒性は0例、grade3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。3年生存率は、80.4%であり、有効性も確認されている。

#### 2.3.3.4. Rituximab投与のタイミング

GELAの試験においては、rituximabとCHOPが同日投与でもR-CHOPの有効性が検証されたが、米国での低悪性度B細胞リンパ腫を対象として行われたrituximabとCHOP療法との併用療法臨床第II相試験や中・高悪性度B細胞性リンパ腫を対象として行われたrituximabとCHOP療法との併用療法臨床第II相試験、および、我が国で未治療低悪性度B細胞リンパ腫に対して行われたrituximabとCHOP療法との併用療法のランダム化臨床第II相試験の同時投与群のいずれにおいても、CHOP療法2日前にrituximabを投与していることよりCHOP療法およびCHASE療法2日前にrituximabを投与する方法を採択した。これにより、biweekly CHOP時は、JCOG0203のタイミングと同様に、白血球増加時のrituximabの効果の増強が期待されうる。

#### 2.3.4. 放射線治療

大量化学療法の終了後、CR、不確定CR(CR unconfirmed; CRu)の場合はRD/PDを認めるまで無治療で観察する。プロトコール治療開始後、いかなる時期でもPD患者は、プロトコール終了として以後の治療は規定しない。寛解導入治療終了後のSD(stable disease), PD患者、および自家末梢血幹細胞採取保存不良患者は、プロトコール終了として以後の治療は規定しない。しかし、LEED療法終了後の評価により、1領域の放射線治療でcoverできる残存部がある場合は、involved field irradiation (IFRT)を後療法として実施する。

#### 2.4. 試験デザイン

##### 2.4.1. 計画されている第III相試験デザイン

米国のSouthwest Oncology Group (SWOG)が主導するIntergroup StudyではH&HI群のDiffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomaとmantle cell lymphoma患者を対象にCHOP療法5コース後にCHOP療法1コース追加(計6コース)後に自家造血幹細胞移植併用の大量化学放射線療法を実施する群とCHOP療法を続行し計8コースで終了する群との大規模無作為比較臨床第III相試験(S9704)を実施中で、2003年6月からは両アームのDLBCLにはrituximabを併用する改訂がなされ、その結果が注目されている。当試験での勝者とSWOGでの勝者により、将来に第III相試験を計画する予定である。

#### 2.4.2 エンドポイントの設定根拠

第 II 相試験として治療の優劣を比較する場合、両群の化学療法の強度は、同程度のため、完全寛解率に差がないことが予想され、治療の安全性と再発率の差を表す指標として、無増悪生存率を採用した。さらに、今回の試験に類似している先述の JCOG9506 試験において、2 年以降の再発がわずかであることから、登録後 2 年の無増悪生存率を primary endpoint とした。また、各群の治療効果を直接検討できる、step I 終了後の完全奏効割合 (CR+Cru) と step II 終了後の (CR+Cru) も secondary endpoint とし、また、安全性の検討として、grade3 以上の有害事象の頻度を検討し、さらに、自家末梢血幹細胞移植の毒性としての二次癌の頻度を検討するため、5 年無増悪生存割合、5 年全生存割合も secondary endpoint に加えた。

#### 2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

International NHL prognostic factor project では、CHOP like regimen での HI 群および H 群の 60 歳以下での完全奏効率は、57%と 46%であり、完全奏効例の 2 年無再発生存割合はそれぞれ 62%, 61%と報告されていることから、全症例の CHOP like regimen での 2 年無再発生存割合は、35%と 28%と推定される。一方、JCOG9505 の biweekly CHOP8 コース群の完全奏効割合は 60%であり、biweekly CHOP での上乗せ効果が認められる。rituximab については、高齢者の CHOP および R-CHOP の比較試験の報告での 2 年無イベント生存率は、それぞれ、38%, 57%であり、rituximab の追加により、10%以上の上乗せ効果が期待される。また、前述の GOERAMS の CHOP 療法対自家移植比較試験での移植群では、HI 群での 2 年無増悪生存割合が約 60%であった。以上より、今回の研究において、H, HI 群あわせての biweekly R-CHOP の 2 年無増悪生存割合は 65%以上が期待され、2 つの regimen いずれかでは、さらに 10%の 2 年無増悪生存割合の上乗せがあると仮定する。よって、将来の第 III 相比較試験の arm となる治療法を Simon の選択デザインに基づき選択するためには、必要被験者数は以下の通りとなる。最低限期待される 2 年無増悪生存割合を 65%とし、奏効率の高い治療法ではこれを 10%上回ることを予測する。この条件下で良い方の治療群を正しく選択する確率を 80%以上とするためには、各群それぞれ 30 例が必要となる。以上より、病理中央診断などによる不適格例を計 10%弱と見込んで目標症例数は 70 例とする。

#### 2.4.4. 患者集積見込み

同じ対象群でのランダム化 II 相試験を実施した JCOG9505 は、約 3 年で 70 症例の登録が可能であった。ただし、この試験期間内に JCOG-LSG は up-front の auto-PBSCT の第 II 相試験 43 例を同時に実施しており、CD20 陽性 B リンパ腫の 3 年で 70 症例の登録は可能と思われる。

#### 2.6 本試験の意義

前述のごとく米国 Intergroup study の S9704 においては、R-CHOP 療法の奏効例の範囲において、R-CHOP 8 コースと R-CHOP 6 コース+大量化学療法の比較がなされており、将来、S9704 で R-CHOP 6 コース+大量化学療法が優位になる可能性がある。この場合、R-CHOP 6 コースに対し、consolidative な大量化学療法の追加が標準治療となり、JCOG としては本研究による、導入療法の強化を図った大量化学療法にさらなる有効性が期待されることを検証するため、本研究での選択される治療法を試験治療として、3 週 R-CHOP6 コース+大量化学療法を標準治療とした第 III 相試験に拡大して、試験実施を行う予定である。

## 4. 患者選択基準

### 4.1 適格規準

(1) WHO 分類における Diffuse large B-cell lymphoma (Mediastinal large B-cell lymphoma, lymphomatoid granulomatosis の subtype も含む) と病理組織学的に診断された患者。(intravascular lymphoma は不適格とする)。

(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 抗原が陽性である。

(3) 登録日前 28 日以内の画像診断にて Ann Arbor 臨床病期 II bulky, III, IV 期 (臨床病期は CT またはガリウムシンチにて抽出された病変で判断する。PET (あるいは PET/CT) のみにて I 期から II~IV 期へ up-stage されたものは適格としない。)

(4) 登録日の年齢が 20 歳以上、65 歳以下である。

(5) Performance Status (PS) : ECOG 規準で 0-2 である。

(6) Age-adjusted International Index (International Prognostic Index, IPI) による層別化で high-intermediate risk 群、もしくは high-risk 群と判定された患者。

(7) 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)。

(8) 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未実施の初発患者で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、腫瘤の最大径が 1.5cm を超える)。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

(9) 生検以外の外科治療、抗体療法、化学療法、放射線療法のいずれも

(10) 疾患のいかにかわらず、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

(11) 以下の 1) ~10) をすべて満たす (左心駆出率は登録日前 28 日以内の最新値、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. 除外基準

- (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している。
- (3) コントロール不良の高血圧を合併している。
- (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 抗原陽性である。
- (6) HCV 抗体陽性である。
- (7) HIV 抗体陽性である。
- (8) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を合併している。いずれも胸部単純 X 線写真で判定できるもの、胸部 CT で初めて指摘できる軽度のもは登録可能である。
- (9) 重症感染症を合併している。
- (10) 活動性の重複がんを有する（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・授乳中の女性である。
- (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。

## 6.1 プロトコール治療

- 1) 登録後 7 日以内にプロトコール治療を開始する。
- 2) StepI (A 群 R-biweekly CHOP 療法 : B 群 R -biweekly CHOP/CHASER 療法) の導入化学療法を計 6 コース行い、その 4, 5 コース目に末梢血幹細胞を採取する。
- 3) 導入化学療法にて PR 以上の奏効が得られた症例に対し StepII (LEED 療法) を行う。
- 4) CR, CRu 例では、LEED 療法の回復をもってプロトコール治療完了と定義し、以後一切の後治療を行わない。
- 5) PR 例では StepIII として、残存腫瘤に involved-field radiotherapy を施行し、以後一切の後治療を行わない。

### StepI 導入化学療法

A 群は、R-biweekly CHOP 療法を計 6 コース、B 群は、R-biweekly CHOP 療法を 3 コース施行後 CHASER 療法を 3 コース行う。

#### 6.1.1. R-biweekly CHOP 療法 (R-CHOP 群では全 6 コース、R-CHOP/CHASER 群では第 1, 2, 3 コースの計 3 コース)

薬剤	用量・用法	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	day1
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	↓														
CPA	750 mg/m <sup>2</sup> DIV			↓												

DOX	50 mg/m <sup>2</sup> DIV	↓	
VCR	1.4 mg/m <sup>2</sup> IV(max 2 mg/body)	↓	
PDN	100 mg/body PO	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	
G-CSF			↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
	末梢血幹細胞採取コース		↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓

【Rituximab 療法】

- 1) 第1回目投与は入院で行い、十分な観察のもとに行う。
- 2) 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。
- 3) rituximab は10mg 単位で切捨てた量を生理食塩水で10倍に希釈して最終濃度1mg/mLとし、点滴静注投与する。
- 4) 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。
- 5) 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、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
- 6) 初回投与時の点滴静注速度は25mg/25mL/時とし、投与開始1時間後に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。
- 7) 初回投与時の点滴静注中に発現する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。  
例 (1) 発熱・痺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
- 8) 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。  
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、6)に示した要領で点滴速度を上昇させる。
- 9) 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、100mL/時の1時間投与から開始してよい。前回投与時の非血液毒性がGrade2以上の場合には、再度25mL/時から開始し、18)に記載した初回投与時の投与ルールに従うこととする。
- 10) 腫瘍崩壊症候群が懸念されるため、十分な補液を行い、アロプリノール(ザイロリツク)(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。

【CHOP 療法】

- 2) 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 単位で切捨てた量を投与する。
- 3) 治療開始後に体重変動が生じた場合、治療前の体重に比して ± 10kg 以内の変動の場合は投与量の補正は行わない。± 10kg 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。
- 4) CPA は生理食塩液 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 に溶解して緩徐に静注する。
- 5) 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。
- 6) PSL の離脱症状が出現する症例では、day8 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）。高齢患者（60 才以上）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。
- 7) コントロール不良（食後血糖 180mg/dL 以上）の糖尿病の患者に対しては PSL を投与しない。
- 8) 2 週毎に化学療法が遂行できるよう、各コース day10（PSL 最終投与日の 3 日後）より次コースの day1 まで、6 日間 G-CSF を使用する。この期間中は白血球数のいかにかわらず G-CSF を中止せず続行する。
- 9) 両群とも、CHOP 療法開始前日・当日は G-CSF を投与しない。
- 10) G-CSF 投与量は、filgrastim（グラン）75µg、lenograstim（ノイトロジン）100µg、nartgrastim（ノイアップ）50µg のいずれかを 1 日 1 回皮下注とする。
- 11) G-CSF 投与はできるだけ試験参加施設で行うが、患者の居住地と試験参加施設が遠距離で患者の希望があれば、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・投与量について必ず記録を残す。G-CSF 投与を委託する医療機関に特に制限を設けない。しかし、G-CSF 投与委託先機関へは、患者説明文書に記されたあるいは下記の G-CSF 投与スケジュールを明記した紹介状を事前に作成する。また、委託先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を必ず受け取るようにする。

6.1.2. CHASER 療法（R-CHOP/CHASER 群の第 4、5、6 コースの計 3 コース）

薬剤	用量・用法	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	----21
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	↓												
Cyclophosphamide (CPA)	1200 mg/m <sup>2</sup>			↓										
Cytarabine (Ara-C)	2000mg/m <sup>2</sup>				↓	↓								
Etoposide (VP-16)	100 mg/m <sup>2</sup>			↓	↓	↓								
Dexamethasone (Dexa)	40mg/body			↓	↓	↓								
G-CSF											↓	↓	↓	↓--
	末梢血幹細胞採取コース										↓	↓	↓	↓ ↓--

【投与方法】

（D3 週毎に繰り返す。）

- 1) 投与後は、高度の骨髄抑制、口腔、粘膜障害等が発生することがあるので、入院管理を行う。
- 2) Dexamethasone (Dexa)は生理食塩水 100mLに溶解し、30分かけて点滴静注する。(5HT3 アンタゴニストとの混注が望ましい)。
- 3) Cyclophosphamide (CPA)は生理食塩水に溶解し、2時間かけて点滴静注する。
- 4) Cytrabine (Ara-C) は生理食塩水または5%ブドウ糖液 約400mLに溶解し、3時間かけて点滴静注する。
- 5) Etoposide (VP-16)は生理食塩水 250mLまたは5%ブドウ糖液 250mLに溶解し、1時間かけて点滴静注する。
- 6) 化学療法の3日間は持続点滴による1日2000ml程度の補液を行い、CPA投与日は、重炭酸ナトリウムによる尿のアルカリ化を行い、尿pH>7.0に保つ。
- 7) Ara-Cによる結膜炎予防のため、ステロイド入り点眼薬をday2, day3に投与する。
- 8) 38度以上の発熱性好中球減少時には細菌真菌学的検索用の検体を採取した後、速やかに適切かつ充分量の抗生物質を投与する。
- 9) 血小板減少に対して出血傾向などに注意して、適宜血小板輸血を実施して血小板数を20,000/mm<sup>3</sup>以上に保つ。
- 10) 貧血に対しては、なるべくHbを8.0g/dL以上に保つ。

### 6.1.3. Step II (LEED with PBSCT)

薬剤	用量・用法	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3
Cyclophosphamide (CPA)	60 mg/kg	↓	↓						
Etoposide (VP-16)	500 mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓					
Melphalan (L-PAM)	130 mg/m <sup>2</sup>					↓			
Dexamethasone (Dexa)	40 mg/body	↓	↓	↓	↓				
Auto-PBSCT							↓		
G-CSF								↓	-----

- 1) CPAとL-PAMは実体重≤修正理想体重の時は実体重で、実体重>修正理想体重の時は修正理想体重で薬剤の投与量を決定する。
- 2) Etoposide 薬剤投与量は実体重で計算する。
- 3) LEED療法の開始前6時間より終了後24時間までは、150mL/hrでhydrationを継続する。1日の輸液量は最低2L/m<sup>2</sup>/dayとする。
- 4) Dexamethasone (Dexa)は生理食塩水 100mLに溶解し、30分かけて点滴静注する。(5HT3 アンタゴニストとの混注が望ましい)。
- 5) CPAは生理食塩水に溶解し、3時間かけて点滴静注する。
- 6) CPAによる出血性膀胱炎予防のため十分な尿量を確保し、メスナをCPA投与量の1.2倍量を約3分割し、CPA投与開始時、4,8時間後の3回に投与する。
- 7) CPA投与日は稀に心筋症、心外膜炎などを発症することがあるので、心電図モニターを装着する。
- 8) etoposideは200mgまでを250mLの5%ブドウ糖液か生理食塩水に溶解後、2時間かけて中心静脈より点滴

静注し、この点滴を連続または、午前、午後の2回分割で投与する。

9) L-PAM は生理食塩水に溶解後、30分程度で速やかに点滴静注を終了する。

#### 6.1.4. Step III (XRT for residual disease in PR case)

Radiation 30 to 40 Gy Involved-field radiotherapy (IFRT)

PRの残存腫瘍の病変部に対しinvolved-field radiotherapyを施行する。

明らかな再発、再燃を認めるまで他の治療を実施しない。

#### 6.1.5. 末梢血幹細胞採取 (PBSCH)

1) 第4コース目のR-CHOP, CHASERで末梢血幹細胞採取を行い、CD34陽性細胞総数として $2 \times 10^6$ 個/kg以上の末梢血幹細胞を採取する。骨髓浸潤のある患者では、末梢血幹細胞採取前にFlowcytometry等で寛解を確認した後にG-CSFにより幹細胞の動員を行う。

2) 「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の動員・採取に関するガイドライン」のⅧ. アフェレーシスの項を参照し採取を行う。【添付資料2】

3) rituximab開始後day9より、Filgrastimは $300 \mu\text{g}/\text{m}^2$ をLenograstimは $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取日まで連日皮下投与する。

4) 造血回復期に白血球数が $10000/\text{mm}^3$ 程度に回復した時点で採取を開始する。処理血液量は $150\text{mL}/\text{kg}$ を目安とする。

5) 採取は1コースにつき2回まで施行するが、1コースで移植可能な最低量(CD34+)細胞数として $2 \times 10^6/\text{kg}$ の幹細胞が得られない場合は、次コースにて採取する。

6) PBSCの凍結保存は各施設の方法による。

7) 採取したPBSCの凍結前の検体の一部で、CD34陽性細胞数の測定を行う。

#### 6.1.6. 末梢血幹細胞投与

1) LEED療法のLPAM投与後24時間以上開けた後に保存幹細胞投与を行う。

2) 投与前にハイドロコチゾン100mgを点滴投与する。

3) 解凍はバッグを37℃の恒温槽で解凍し、融け終わったら直ちに点滴輸注する

4) 投与中はバイタルサインの観察を行い、投与後に肉眼的血尿を認める場合は、十分な補液を行って尿量を確保する。

#### 6.1.7. 移植後の全身管理

1) 末梢血幹細胞移植後は、好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以上に回復するまで、laminar air flow下の個室管理とし、口腔内保清、発熱時の抗生剤全身投与、輸血などの管理を行う。

2) 吐き気、口内炎等で内服が不能でなければ、以下の内服薬を投与し、③④はday35まで続行する。

①胃粘膜保護剤、②シプロキサン、③ST合剤、④アシクロビル

3) 薬剤の投与、患者の全身管理を円滑にするため、I-VIHカテーテルを可及的に設置する。

- 4) 遷延する好中球減少症のため、感染症に対しては十分量の抗生物質を投与する。
- 5) 経口摂取不良な場合は、IVHによる高カロリー輸液が望ましい。
- 6) 抗生物質を経静脈的に投与している場合は、VitamineKの補給に留意する。
- 7) 抗生物質が無効な発熱には、抗真菌剤の全身投与を早期より開始する。
- 8) 血小板減少症に対しては、血小板数 20000/mm<sup>3</sup>の程度を維持するように、血小板輸血を行い、ヘモグロビン濃度を 8.0g/dL を維持するよう、赤血球輸血を行う。輸血製剤は放射線照射を行うと共に、白血球除去フィルターを用いる。
- 9) 発熱時は血液培養を行い強力な抗生物質及び抗真菌剤の投与を行う。

## 6.2 プロトコール治療中止・完了規準

- 1) CR、CRu、PRに到達した場合はプロトコール治療完了、中止にかかわらずRD/PDを認めるまで無治療で観察する。RD/PD後の後治療は規定しない。
- 2) 3コース終了時点での効果判定にてPDと判定された症例の後治療は規定しない。
- 3) プロトコール治療完了後のSD、PD例に対する後治療も規定しない。
- 4) プロトコール治療中止例では、その時点でre-Stagingを行い、CR、CRu、PR例についてはプロトコール完了例と同様に無治療で経過観察をし、m/PDと判定されるまで後治療を行わない。中止時、CR、CRu、PRに至っていない症例の後治療は規定しない。
  - 1)、原病の増悪が認められた場合。
    - (1) 治療開始後、原病の匹0許eSSionが認められた場合。
    - (2) 3コース終了時点での効果判定にて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) NCI-CTCによるGrade4の非血液毒性が認められた場合【予期されなかったものであれば、急送報告義務の対象となり(11.1.1, 11.2.1に後述)、また予期されたものであれば通常報告義務の対象となる(11.1.2, 11.2.2に後述)】。
    - (2) 有害事象により次コースのday3のCHOP療法が、day3の予定投与日を21日超過rd打V24を超えても開始できない場合。
    - (3) 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) 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申出た場合。
    - (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) 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申出た場合。
    - ・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完了または中止と判断する以前の死亡。

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) プロトコール治療違反が判明した場合

(3) 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。増悪・プロトコール治療中の死亡以外での理由によるプロトコール治療中止例

### 6.3. 治療変更規準

#### 6.3.1. R-CHOP 療法

##### 6.3.1.1. R-CHOP 療法開始規準

1) 各コースにおける rituximab は、両群とも day1 に（当該コース CHOP 療法予定日の 2 日前）白血球数にかかわらず投与を行う。

2) 各コースの CHOP 療法については、以下の条件をすべて満たした場合、投与を開始する。

(1) 前コース CHOP 開始日より、2 週間経過した場合。

(2) CHOP 療法開始予定日前日または当日の検査で下記をすべて満たす。

(3) 好中球数  $\geq 1000/\text{mm}^3$

(4) 血小板数  $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$

(5) AST, ALT  $\leq$  施設基準値上限の 5 倍

(5) T-Bil  $< 2.0\text{mg/dL}$

(6) 血清クレアチニン値  $\leq 1.5\text{mg/dL}$

##### 6.3.1.2. R-CHOP 療法延期・再開規準

1) R-CHOP 療法開始予定の前日または当日で白血球数  $< 2,000/\text{mm}^3$  の場合、G-CSF を中止したままそのコースの CHOP 療法開始を延期し、白血球数  $\geq 2,000/\text{mm}^3$  となったら同日より CHOP 療法を開始する。ただし、28 日を超えるとプロトコール治療中止とする。

##### 6.3.1.3. R-CHOP 療法の減量規準

R-CHOP 療法の用量レベル

薬剤	用量レベル	用量
エンドキサン	レベル 0 (100%)	750 mg/m <sup>2</sup>
(CPA)	レベル-1 (80%)	600 mg/m <sup>2</sup> (血小板減少・発熱性好中球減少による減量)
	レベル-2 (60%)	450 mg/m <sup>2</sup> (血小板減少・発熱性好中球減少による減量)
アドリアシン	レベル 0 (100%)	50 mg/m <sup>2</sup>
(DOX)	レベル-1 (80%)	40 mg/m <sup>2</sup> (血小板減少・発熱性好中球減少による減量)
	レベル-2 (60%)	30 mg/m <sup>2</sup> (血小板減少・発熱性好中球減少による減量)
	レベル-3 (50%)	25 mg/m <sup>2</sup> (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)

