

治療関連死の割合が有意に高いものの(CHOP 7% ; ACVBP 13%, $P=0.014$)、5年OS、5年EFSいずれも、それぞれ46% vs 38% ($P=0.036$)、39% vs 29% ($P=0.005$)と優れており、CHOP療法の強度を上げた多剤併用化学療法が有効である可能性を示した³¹⁾。

また、German NHL Study Groupは、CHOP vs CHOEP(CHOP+VP-16)と、3週毎の治療 vs G-CSF予防投与により2週毎に治療期間を短縮した2週毎の治療とをそれぞれランダム化した2×2要因実験デザインの比較試験で、かつ、高齢者(61歳以上)と若年者(60歳以下)に分けた検討がなされた^{32,33)}。61歳以上の高齢者では2週毎のCHOP療法(bi-CHOP)群のtime to treatment failure (TTF)とOSが、3週毎のCHOP療法群を有意に上回った。一方、60歳以下の若年者では、3週毎のCHOP療法に対するbi-CHOP療法のprimary endpointである無イベント生存割合(EFS)での有効性は認められなかった。また、CHOEPのCHOPに対する優越性については、全生存割合では認められず、無イベント生存割合においてのみ認められた。以上より、CHOPにVP-16を加えるベネフィットは否定的であり、3週毎のCHOP療法を2週毎に行うbi-CHOP療法は高齢者(61歳以上)においては有望であることが示唆された。

さらに、後述する、全リスクに対するCHOP vs bi-CHOP の第Ⅲ相比較試験であるJCOG9809においては、若年者高リスク群のsubgroup解析において、CR割合、PFSは、bi-CHOPが勝る傾向があった。これらの試験結果より、bi-CHOPは、若年者においても、CR率を上げることにより、大量化学療法前の導入治療として有望である可能性が考えられる。

以上より、大量化学療法に先行する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つの方法、すなわち①標準治療であるR-CHOPの治療強度を上げる方法と、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方法、が考えられる。これら両方を兼ね備えた導入化学療法に大量化学療法を併用することが可能であれば、さらに有望な治療法となる可能性が高いと考えられる。

次節以降に示すように、bi-R-CHOPは①の治療法として、bi-R-CHOP/CHASER療法は①および②の治療法として、それぞれ有望な試験治療の候補である。これらを将来の第Ⅲ相試験の試験治療の候補とすべく、選択デザインランダム化第Ⅱ相試験を計画した。

2.3.2. A 群の導入化学療法: biweekly-R-CHOP 療法 (bi-R-CHOP)

リツキシマブ登場以前、JCOG-LSG では CHOP の治療強度を上げる試みとして、1995 年より、IPI の高リスク DLBCL(H+HI)を対象として 3 週 1 コースの標準 CHOP 療法に修飾を加えた dose-intensified therapy を評価する 2 つの臨床試験を行った。1 つは、dose-intensified therapy として、2 週 1 コースの bi-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)であり、もう 1 つが、G-CSF 予防投与により骨髄抑制をコントロールすることで CHOP 療法の強度を上げる 2 つの通常化学療法レジメンを評価したランダム化第Ⅱ相試験(JCOG9505)である。

前者の JCOG9506 での 3 年生存割合は 57.6%と、期待生存率 75%は下回ったが、その前に施行された LSG4 研究での 60 歳以下の同リスク症例での 46%を、上回る結果であった。後者の JCOG9505 は、3 週 1 コースのまま薬剤量を増量した「⑫dose-escalated CHOP 療法」と、薬剤量はそのまま 2 週 1 コースとした「biweekly CHOP 療法 (bi-CHOP 療法)」とのランダム化第Ⅱ相試験であった。その結果、CR 割合と PFS で bi-CHOP 療法が上回ったことから、bi-CHOP 療法が第Ⅲ相試験で CHOP 療法と比較すべき試験治療として最も有望な治療法であると結論された³⁴⁾。

JCOG9505 の結果を踏まえて、1999 年より、未治療進行中高悪性度リンパ腫(DLBCL、FL、MCL、MALT lymphoma を含む)に対して PFS を primary endpoint とした、CHOP 療法と bi-CHOP 療法のランダム化第Ⅲ相試験(JCOG9809)が実施された。JCOG9809 は、2002 年 12 月に施行した予定の中間解析(286 例)で bi-CHOP 療法群が PFS、OS のいずれにおいても CHOP 療法群をわずかに下回り、登録を継続しても bi-CHOP 療法群が CHOP 療法群を有意に上回る可能性は低いと判断され、効果・安全性評価委員会の中止勧告に従って無効中止された。しかし、サブグループ解析ではあるものの、若年者、高リスク群では、CR 割合、PFS において bi-CHOP が上回る傾向があったことから、JCOG-LSG は、若年者の高リスク群 DLBCL に対しては dose-dense chemotherapy は依然有望であり、治療開発を継続するべきと考えている。

故に、リツキシマブを併用した R-CHOP 療法を 2 週 1 コースとする dose-dense chemotherapy の有効性については、比較的増殖が早く難治性の DLBCL 例においても、大量化学療法への導入治療として評価を行う価値があると考え、本試験の対象である高リスク DLBCL に対する導入化学療法の 1 つのレジメンとして、bi-R-CHOP 療法 6 コースを採用した。現時点で、bi-R-CHOP 療法を 6 コースに大量治療を併用した臨床研究はないが、JCOG 参加施設内外で日常施行されている治療であり、後述する B 群と比較して、治療の簡便さと

血液毒性の低さから、幹細胞採取が十分であって治療成績が同一の場合、選択されるべき治療である。

⑫dose-escalated CHOP 療法:シクロfosファミド 1,500 mg/m² day1, ドキソルビシン 75 mg/m² day1, ビンクリスチン 1.4 mg/m² day1, プレドニゾロン 100 mg/body days1-5, 以上3週毎

2.3.3. B群の導入化学療法:bi-R-CHOP/CHASER 療法

愛知県がんセンターは、1990年代前半より、マントル細胞リンパ腫(MCL)や濾胞性リンパ腫(FL)などの難治性悪性リンパ腫やDLBCLの再発例を対象として、積極的に幹細胞移植療法の治療開発を行ってきた。幹細胞移植の直前に行う大量化学療法には後述するLEED療法があるが、LEED療法の前に行う導入化学療法レジメンとして、まずCHASE療法を開発した。

CHASE療法(CPA, Ara-C, VP-16, Dexa, G-CSF)は大量Ara-Cを含んだ新規救援化学療法として考案したものであり、難治再発B細胞リンパ腫を対象とした第I/II相試験を実施した。その結果、高い安全性と高いCR割合(評価可能14例でCR割合71.4%、DLBCLを含むaggressive lymphoma 7例に対するCR割合は42.8%)、および高い自家末梢血幹細胞採取効率が得られた³⁵⁾。

さらに、CHASE療法はCHOP療法よりも高用量のシクロfosファミドを含んでいること、そして大量Ara-Cとデキサメタゾンを含んでいることからリツキシマブとの併用での抗腫瘍効果の増強が期待されたため、我々はCHASE療法にリツキシマブを併用した「CHASER療法」を考案して第I/II相試験を実施した。再発性の濾胞性リンパ腫(FL)11例とマントル細胞リンパ腫(MCL)2例が登録され、その安全性と高いCR割合(100%)、CHASEと同様の高い自家末梢血幹細胞採取効率、および優れたin vivo purging効果(化学療法にて体内の総腫瘍量を減らすことで、採取した自家造血幹細胞中から腫瘍の混入をなくす効果)が得られた。また、CHASER療法開始前にPCR法で微小残存腫瘍が確認できた6例中5例に分子生物学的CR(PCR法で残存腫瘍の消失が確認できた状態)が確認されたことから、幹細胞移植併用の大量化学療法に先立つ導入化学療法レジメンとして極めて有望と考えられた。

ただし、導入化学療法の初期治療レジメンとしては、CHASER療法はCHOP療法とは薬剤の構成が大きく異なっていることから、初発症例に最初から投与する効果が全く未知であることから、まずはbi-R-CHOP療法を3コース行った後にCHASER療法を行うことが有望と考えた。

CHASER療法を3コースのR-CHOP療法後に続けることは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の導入化学療法と同様に期待され、R-CHOP 6コースを上回る有効性が期待される。

愛知県がんセンターでは、初発高リスクDLBCL 7例に対し、R-CHOP療法3コースと、続くCHASER療法3コースの後に、引き続きLEED療法を行うパイロット試験を行ったが、LEED療法の前に全例CRが得られた。Grade 3,4の血液毒性が全例に認められたが一過性であり、非血液毒性は、1例の間質性肺炎が認められたが、他に重篤な有害反応を認めなかった。また、全例で十分な末梢血幹細胞を採取でき、間質性肺炎の患者を除く6例で大量化学療法(LEED療法)が安全に実施できた。

2.3.4. 幹細胞移植前の大量化学療法:LEED 療法

自家造血幹細胞移植は、移植した細胞の免疫反応によるGVL(graft versus lymphoma)効果を期待する同種移植とは異なり、大量化学(放射線)療法で破壊された骨髄機能を回復させるための支持療法と位置付けられ、治療効果の本体は移植前の大量化学療法である。悪性リンパ腫に対して自家造血幹細胞移植を併用して行う大量化学(放射線)療法は、対象疾患(リンパ腫の病型)に関わらず、全身照射(total body irradiation: TBI: 8-12 Gy)と大量化学療法の併用(TBI併用レジメン)か、もしくはTBIを含まず、複数の化学療法剤を併用した大量化学療法のいずれかが使用されてきた。TBI併用レジメンでは、CPAの大量投与との併用が広く使用されている。

TBIを含まないレジメンでは、欧米ではBEAM(BCNU, VP-16, Ara-C, L-PAM)やBEAC(BCNU, VP-16, Ara-C, CPA)などアルキル化剤を複数併用するレジメンが広く普及している。わが国ではBCNUは未承認薬であり開発の予定もないことから、愛知県がんセンターではCPAとL-PAMの2つのアルキル化剤に大量のVP-16とDexaを併用するレジメンを考案し開発した。

愛知県がんセンターでは、再発難治性の悪性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法レジメンとして、CEM療法(CPA, VP-16, L-PAM)をまず開発した。デキサメタゾンも含まれていたが、化学療法剤のみの名前からCEM療法と名付けられた。その後、CPAの3日間連続投与を採用した、軟部肉腫に対する整形外科のレジメンで、重篤な心毒性が認められたことから、より安全なレジメンへの改良を目的として、CEM療法のCPA 60 mg/kg, 3日間を2日間に減量した上で、VP-16を増量するdose-finding study(第I相試験)

を実施し、VP-16の至適用量を500 mg/m²、3日間とした。新たなレジメンはDexaも含めてLEED療法と命名した。

愛知県がんセンター単独で、再発・難治性のリンパ腫(DLBCL、MCL、FL、HD)を対象として、CHASE療法を導入化学療法として行った後、引き続き行うLEED療法の有効性と安全性を評価する第II相試験を行った。全登録例35例中、LEED療法と幹細胞移植が行えた30例でのLEED療法の毒性は、NCI-CTCv2.0でGrade 4の好中球減少と血小板減少が全例に見られたが、重篤な非血液毒性は1例もみられなかった。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、いずれも短期間で回復を認めた。これらは、欧米でのランダム化試験(PARMA studyのパイロット研究)で使用されたBEAC療法での毒性(22例中2例が毒性で死亡)の報告³⁶⁾、あるいはBEACとBEAMを比較した試験(70例規模での試験で治療関連死亡が3-9%とする報告)³⁷⁾に比しても、安全性において良好なデータであり、我々は再発・難治性のB細胞リンパ腫に自家造血幹細胞移植を行う際の大量化学療法として、LEED療法はBCNUを中心としたレジメンよりも安全であると考えている。

TBIは高齢になるほど肺毒性などの非血液毒性の頻度が高くなるため、SWOGなどでは、TBI併用レジメンと化学療法剤のみのレジメンのどちらかを選択することを許容している臨床試験においても、60歳以上の症例にはTBI併用レジメンの使用を禁じている。現在のところ、DLBCLの自家造血幹細胞移植に関し、TBIを含む化学放射線大量療法が化学療法単独大量療法に比べて有効性が高いという報告や比較試験はなく、かつ、TBIによる肺毒性などの急性毒性や二次発癌などの晩期毒性を考え、本試験ではTBI併用レジメンを採用しなかった。

なお、LEED療法ではいずれの薬剤も高用量で使用することから、CPA、L-PAM、VP-16ともに、投与量を修正理想体重で計算された体重と実体重のいずれか少ない体重で計算することとした。これは、肥満患者への過量投与による毒性を避けるため、SWOGなど米国の臨床試験グループでは常に採用されている方法である。

2.3.5. 末梢血幹細胞採取および移植

大量化学療法(本試験ではLEED療法)により、骨髄の造血幹細胞はほぼ死滅し、患者の造血能は一時的に廃絶状態となるが、この時に、大量化学療法前にあらかじめ体外に待避させておいた造血幹細胞を体内に戻すことによって造血能の回復を得るのが自家造血幹細胞移植である。

自家造血幹細胞移植技術が開発された当初は、骨髄穿刺や骨髄生検により採取された骨髄の造血幹細胞を静脈内輸注するもの(自家骨髄移植)であったが、その後、末梢血中にある造血幹細胞(末梢血幹細胞)をアフレーションにより選択的に採取する技術が開発された。末梢血幹細胞移植は、全身麻酔が不要であること、輸注(移植)後の造血能の回復が骨髄移植より早いことなどから、現在では、自家造血幹細胞移植療法では自家末梢血幹細胞を使用することが一般的になっている。末梢血幹細胞採取は、導入化学療法(腫瘍細胞の混入をより少なくするため、一般的には2コース以後)での血液毒性から(G-CSFを併用しての)回復期に行うことが一般的であり、末梢血中に動員される幹細胞をアフレーションによって採取し、細胞保存液を混入して-135°Cで凍結保存する。採取の成功率は幹細胞に特異的に発現しているとされるCD34抗原を、抗体を用いて測定し、CD34陽性細胞数が体重Kgあたり 2×10^6 個以上採取されたことで「採取成功」と判定する。凍結保存された細胞は大量化学療法の実施後に解凍して末梢静脈より輸注(移植)されるが、輸注(移植)された幹細胞は患者骨髄に戻り、輸注(移植)後、10日ほどで好中球は安全域まで回復する。自家末梢血幹細胞を採取、移植する際には移植片中に混入した腫瘍細胞が再発に関与することが想定されるため、できる限り腫瘍細胞混入のない自家移植片を採取・保存することが重要である。

自己末梢血を輸注するため、(現在ではほとんどないが)混入した異物に対するアレルギー反応があり得ることを除いて、輸注(移植)そのものの有害反応はないが、先行して行う大量化学療法やTBIによる二次性悪性腫瘍の発生が問題となる。低悪性度リンパ腫(FLやMCLなど)を対象とした自家造血幹細胞移植併用の大量化学放射線療法では、移植後5年までの二次性の急性骨髄性白血病(AML: acute myelocytic leukemia:)の発生頻度が3.8%であったとのドイツからの報告があり³⁸⁾、骨髄異形成症候群(MDS: myelodysplastic syndrome:)やAMLが二次がんとして発生するリスクがある。しかし、本試験で対象とする高リスクDLBCLでは、現在のところ5%未満程度と考えられている二次がんのリスクよりも、大量化学療法により期待される延命効果のベネフィットの方が大きいと考えられている。ただし、本試験においても、治療成績(生存期間)が良好であればあるほど、二次がんのリスクは問題となってくるため、最低でも登録終了後5年の追跡期間中のMDS、AMLなどの二次がんの発生は慎重に調査し、生存期間のデータが良好であった場合(生存例が多数ある場

合)には登録終了後5年以降も追跡期間を延長して二次がんや長期予後の調査を継続することとする(登録終了後10年の予定)。

2.3.6. 放射線治療

欧米での治療研究では、治療前に巨大腫瘍(bulky mass: 3.2.3.参照)を有する場合に、大量化学療法終了後に残存腫瘍の有無によらず放射線照射を併用している場合もあるが、その有効性が明らかとなった報告があるわけではない。また、発症部位の違いによる照射範囲の設定の困難さ、大量化学療法後の毒性からの回復期間を考慮した放射線照射の時期の設定、PET検査の意義などを考慮すると、至適放射線治療の決定は困難であると考えられ、本試験では、治療後に消失した巨大腫瘍部位への放射線照射は行わないこととした。

一方、総合効果がPRで、1領域の放射線治療で照射可能な残存腫瘍がある場合は、照射により治癒が期待できると考えられることから、治療前にbulky massであったか否かによらず、残存腫瘍のあるリンパ節領域のみに照射を行うIFRT(involved field radiotherapy)を実施することにした。

2.3.7. 後治療

本試験の治療レジメンは、治癒を期待して大量化学療法を行うものであり、CRが得られた場合には治癒または長期無再発生存が期待できると考えられる。治癒が期待できる患者にそれ以上の蓄積毒性を与えることを回避するため、プロトコール治療完了(移植後のG-CSF終了)後の効果判定時にCRと判定された場合には、再発まで無治療で観察する。一方、総合効果がPRと判定され、且つ、前項の1領域で放射線照射が可能な残存腫瘍を認める場合は、可能であれば放射線照射をプロトコール治療として行い再評価する。最終的に総合効果がPRと判断された場合の後治療は規定しないこととした。

2.4. 試験デザイン

2.3.2と2.3.3の2つの導入化学療法は、後続する大量化学療法を含めて、いずれも高い有効性が期待できる有望な治療法である。また、治療期間、毒性の出現頻度、利便性(外来、入院治療の必要期間)、支持療法(輸血、抗生剤の必要性)、末梢血幹細胞採取効率などにおいて、若干のプロファイルの違いがみられる可能性はあるが、その期待する有効性に比して大きな違いはないとみなせる。このように、いずれの治療法も、将来の標準治療となり得る有望な試験治療と考えられるため、本試験のデザインとしてSimonの選択デザイン³⁹⁾によるランダム化第II相試験を採用した。

2.4.1. 計画されている第III相試験デザイン

先述の米国SWOGが主導するIntergroup Study(S9704)は、高リスク(H+HI)のDLBCLとMCLを対象に、標準治療であるR-CHOP療法8コースに対して、R-CHOP療法6コースに引き続き自家造血幹細胞移植併用の大量化学放射線療法の優越性を検証するランダム化比較試験であり、2007年12月に登録が終了し、その結果が注目されている。JCOG-LSGでは、このS9704での勝者を標準治療とし、本試験での勝者を試験治療として、将来、第III相ランダム化比較試験を実施する予定である。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

先述のJCOG9506は、高リスクDLBCLを対象として、2週CHOP療法6コースと引き続き大量化学療法を行う治療であり、適格例40例中33例が大量化学療法を施行しているが、増悪は90%以上で登録後2年以内にみられており、全生存曲線は、4年以降はプラトーとなっている。初回治療として、計画的に大量化学療法を実施した後に再発をきたしたDLBCLは救済治療への反応性が悪く、有効な治療法が存在しないのが現状である。すなわち、初回治療後の寛解状態の維持が、その後の生存にとって重要であると言える。愛知県がんセンターのケースシリーズでは、DLBCLに対して初回治療として計画的に大量化学療法を行った症例(N=12)の2年のPFSとOSはそれぞれ、91.6%、90%であり、また、JCOG9506の解析でも、適格例40例での5年のPFSとOSは、それぞれ42.2%、49.2%であった。このように、本試験の対象疾患に対して、PFSはOSのサロゲートとなることが示唆されている。また、JCOG9506で90%以上が登録後2年以内に再発していたことより、本試験では2年無増悪生存割合をprimary endpointとした。また、大量化学療法に伴う二次がんの頻度を把握するため、二次がん発生割合もsecondary endpointとし、登録終了5年後まで追跡期間とした。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

欧米の悪性リンパ腫専門家が共同研究により悪性リンパ腫の予後因子を検討した「International NHL Prognostic factor project」では、CHOPおよびCHOPに1剤を加えた類似レジメンの総称である「CHOP like regimen」でのHI群およびH群の60歳以下でのCR割合は、それぞれ57%と46%であり、CR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、厳密ではない概算ではあるが、「CHOP like regimen」全例での 2 年無増悪生存割合は、35%と 28%と推定される。また、JCOG9809 では、全適格例の 2 年無増悪生存割合が、HI+H では A 群 B 群併せて 30.1%であった。従って、CHOP 療法の 2 年無増悪生存割合をおよそ 30%と見ることができる。

リツキシマブについては、高齢者の CHOP および R-CHOP の比較試験の報告での 2 年無イベント生存割合は、それぞれ、38%, 57%であり、リツキシマブの追加により、20%程度の上乗せ効果が期待される。JCOG9809 では、65 歳以下の H, HI の患者の 2 年無増悪生存割合は 30%であり、rituximab の上乗せを 20%見込むと対象集団における R-CHOP 療法の 2 年無増悪生存割合は 50%となる。一方、若年者の H&HI を対象とした多施設共同研究による R-CHOP の治療成績を報告した論文はないが、高齢者に対する R-CHOP vs CHOP の GELA による比較試験の報告からは H 及び HI 群における R-CHOP による 2 年無増悪生存割合はおよそ 53%であり、若年者の場合は 55-60%程度見込まれる。以上より、本試験の対象である、若年高リスク(H/HI)患者に対する標準治療である R-CHOP の 2 年無増悪生存割合は、低く見積もっても 50-55%と想定できる。

本試験は、いずれも大量化学療法を含み、かつ、導入化学療法を強化した toxic new の試験治療を Simon の選択デザイン³⁹⁾に基づき選択するものであり、2 年無増悪生存割合で標準治療(R-CHOP)より 15%程度の上乗せが期待できる有望な試験治療である。

従って、最低限期待される 2 年無増悪生存割合を 65%とし、より有効な治療法がこれを少なくとも 10%上回る場合に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%程度と見込んで目標症例数は両群合わせて 70 例とする。

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、リツキシマブは薬事法上の承認が 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、リツキシマブ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) 緑内障の既往者にリツキシマブ 投与後失明した例が報告されている⁴⁰⁾ので、除外することとした。
- 2) リツキシマブ輸注時の最終負荷速度が 200 mL/hr となること、また、bi-R-CHOP でデキソルピシンを併用することから、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。リツキシマブ 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急性輸注反応が出現することが報告されている⁴¹⁾。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⁴¹⁾。従って、リツキシマブ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患者に対しての使用について警告がされている。本試験においては、本邦での治験時と同様、10,000/mm³ を超える腫瘍細胞が末梢血液中に存在する患者は除外することとした。
- 4) 中枢神経系浸潤例は、中枢神経系への移行が不良な R-CHOP 療法では有効性が低く、大量 MTX 療法を含む治療法、放射線治療の併用や抗がん剤の髄注を行うなど、本臨床試験の治療法とは別の治療戦略が必要となるため、除外することとした。
- 5) リツキシマブと CHOP 療法の併用療法施行例で B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている⁴²⁾。また B 型肝炎の再活性化はプレドニゾロン(PSL)を含む CHOP 療法を受けた患者でよく経験されるため、これまで国内の悪性リンパ腫を対象とした臨床試験ではしばしば除外されてきた。C 型肝炎については、B 型肝炎と同様の根拠はないが、臨床試験ではしばしば除外されてきたため安全性のエビデンスがなく、本試験においても HCV 抗体陽性者は除外することとした。HIV 陽性例の DLBCL については治療方針が異なるため除外することとした。

2.4.5. 患者登録見込み

同じ対象でのランダム化 II 相試験を実施した JCOG9505 は、約 3 年で 70 例の登録が可能であった。ただし、この試験期間内に JCOG-LSG では JCOG9506(43 例)を同時に実施していたこともあり、本試験では 3 年で 70 例の登録は十分可能と予測される。

2.4.6. 割付調整因子設定の根拠

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、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2) age adjusted IPI (high-intermediate risk vs high risk)

原著での age adjusted IPI 解析において、high-intermediate risk 対 high risk の患者の比が、16 対 7 であり、2 年生存割合がそれぞれ、54%対 34%であった。よって、high-intermediate risk vs high risk 群を割り付け調整因子とする。

2.4.7. 病理中央診断について

過去の JCOG-LSG の DLBCL の治療研究においては病理中央診断不適格例が多く、JCOG9508 では 10%、JCOG9809 では 13%であった。中でも中央診断では低悪性度 B リンパ腫と診断された例が多く認められたことから、将来的に、本試験の治療強度の高い治療の対象とはならない患者の登録を最小化するための努力の一貫として、今回も病理中央診断を実施することとした。

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薬事法上の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診療として保険適用されている治療法である。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

愛知県がんセンターの 12 例の臨床試験では、全ての治療法を通じて Grade 4 以上の非血液毒性は認められず、Grade 3 の非血液毒性として、bi-R-CHOP 療法で、肝障害(N=1)、発熱性好中球減少症(N=3)、CHASER 療法で、肝障害(N=1)、間質性肺炎(N=1)、発熱性好中球減少症(N=10)、LEED 療法で、嘔気・嘔吐(N=1)、口腔粘膜障害(N=1)、下痢(N=2)、敗血症(N=1)、発熱性好中球減少症(N=9)が観察された。愛知県がんセンター単独の臨床試験からは、安全に実施できると予想されるが、本治療レジメンを多施設共同で評価するのは本試験が初めてであるため、愛知県がんセンターの報告から予期されるレベルを超えて治療関連死亡を含む重篤な有害事象が観察される可能性がある。そこで、「14.1.2.有害事象の許容範囲」に記したように、「治療関連死亡は 5%を超えない」および「重篤な有害事象は 10%を超えない」という閾値を設定した。

この他予想される不利益としては、以下のとおりである。

bi-R-CHOP 群:

過去の JCOG9809 の結果から、標準 R-CHOP と比較して合併症の頻度は変わらないと考えられるが、G-CSF の投与回数が増加し、通院回数が増加する可能性がある。

bi-R-CHOP/CHASER 群:

骨髄抑制が R-CHOP に比べ強いため、感染や出血のリスクが上がり、輸血が必要になる頻度も高いと予想される。また、入院治療期間が 2 週 R-CHOP 群より長く、治療コストが 2 週 R-CHOP 群よりさらに増す。

LEED 療法:

高度の骨髄抑制、粘膜障害や、日和見感染の合併の可能性があり、長期的には二次がんのリスクが増す可能性がある。

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」、「6.6. 治療変更規準」、「6.7 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採られている。

2.6. 本試験の意義

前述のように米国 Intergroup study の S9704 においては、R-CHOP 療法の奏効例で、R-CHOP 8 コースと R-CHOP 6 コース + 大量化学療法の比較第 III 相試験がなされており、高リスク DLBCL に対する標準治療が位置づけられる。もし、大量化学療法群が新たな標準治療となれば、本試験の勝者と主として強化した導入化

学療法の意義について優越性のランダム化比較試験を実施する。一方、大量化学療法群が優越性を示すことができなかったならば、R-CHOP 療法に対して、導入化学療法を強化した大量化学療法の意義について同じく優越性のランダム化比較試験を実施する。本試験の意義は、標準治療を超える有効性を持つと見込まれる 2 つの試験治療のうちより有望な治療が選択することにある。

3. 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。

3.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) WHO 分類における diffuse large B-cell lymphoma (subtype を含む)、lymphomatoid granulomatosis, Grade 3, primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma のいずれかと病理組織学的に診断されている。intravascular large B-cell lymphoma は対象としない。
- 2) 生検標本もしくは外科切除標本の、免疫組織化学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) 登録日の年齢が 20 歳以上、65 歳以下である
- 4) ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) の performance status(PS) が 0~2 である
- 5) 登録日前 28 日以内の最新の画像診断にて AJCC 臨床病期分類(3.2.) の bulky II 期、III 期、IV 期のいずれかである
- 6) AA-IPI (Age-adjusted International Prognostic Index) による層別化で HI、もしくは H と判定された
- 7) 登録前 14 日以内の最新の末梢血液中腫瘍細胞数(3.4.4.参照) $\leq 10,000/\text{mm}^3$
- 8) 臨床診断で精巣や、中枢神経系(脳・脊髄・髄腔)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(11.1.3 参照)を有する
測定可能病変とは、以下の①②③のすべてを満たす病変とする
 - ① CT による画像診断上リンパ腫病変と診断されるリンパ節(節性病変)または節外臓器の結節性腫瘍(節外性病変)
 - ② CT 断面像にて直交する 2 方向で明確に測定可能
 - ③ CT 断面像にて長径が 1.5 cm 以上
- 10) 以前に化学療法・放射線治療・インターフェロン・抗体療法のいずれも受けていない
 - 注1) 手術施行例では術後に測定可能病変が残存していれば登録可能
 - 注2) 他疾患に対する治療か悪性リンパ腫に対する治療かを問わず、過去のステロイド単剤療法施行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(12 誘導心電図、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 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - ② 好中球数(ANC (「3.4.1 絶対好中球数 (ANC: Absolute Neutrophil Count)」参照) $\geq 1,000/\text{mm}^3$
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ AST(GOT) $\leq 150 \text{ IU/L}$
 - ⑤ ALT(GPT) $\leq 150 \text{ IU/L}$
 - ⑥ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑧ $\text{PaO}_2 \geq 65 \text{ torr}$ (room air)
 - ⑨ 12 誘導心電図にて虚血性変化・心房細動・治療を要する心室性不整脈のいずれをも認めない
 - ⑩ 心エコーによる左心駆出率 $\geq 50\%$
- 12) 試験への参加について本人から文書による同意が得られている

3.2. 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より治療中またはコントロール不良の糖尿病を有する
- 3) コントロール不良の高血圧を有する
- 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(未検例は除外しないが陽性判明例は除外する。できるだけ検査を行う)
- 8) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれかを有する
- 9) 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。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を含めない)。
- 10) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 11) 登録時に 38°C以上(但し B 症状の場合を除く)の発熱を有する。
- 12) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性
- 13) 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。

4. 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。「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(「14.1.3.プロトコル逸脱・違反」参照)。有効性を高める意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

4.1. プロトコル治療

- 1) 登録後 7 日以内にプロトコル治療を開始する(day1 はリツキシマブ投与から開始)。
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。迷う場合は研究事務局と相談すること。
第 1 コース開始時に適用する開始規準は設けない。
- 2) Step I (A 群 bi-R-CHOP 療法: B 群 bi-R-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) 導入化学療法中に増悪が見られた場合、または導入化学療法後の re-staging にて SD もしくは PD と判定された場合はプロトコル治療中止とする。プロトコル治療中止例の以後の治療は(CR 例も含めて)自由とする。
- 4) 導入化学療法にて PR 以上の奏効が得られた症例に対し Step II (LEED 療法)を行う。
- 5) LEED 療法の開始は、導入化学療法の第 6 コース開始日から起算して、22 日目以降、49 日目以内とする。50 日以降になっても LEED 療法開始規準を満たさない場合には原則としてプロトコル治療中止とする。ただし、50 日以降に LEED 療法開始規準を満たすと予想される場合には研究事務局と相談の上、研究事務局との合意が得られれば LEED 療法を開始する。
- 6) 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ル治療完了とする。
- 7) プロトコル治療完了後の有効性評価により 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。放射線治療、インターフェロン療法、一切の抗がん剤治療を行わない。
- 8) PR 例で 1 領域の放射線治療で照射可能な残存腫瘤がある場合は Step III として、残存腫瘤に対する involved-field radiotherapy (IFRT)を行う。IFRT の最終照射日をもってプロトコル治療完了とする。ただし、プロトコル中止例またはプロトコル治療完了後の有効性評価により CR と判定されなかった場合は、以後の治療は規定しない。

4.2. 導入化学療法 (Step I)

- 1) 導入化学療法は A 群では、bi-R-CHOP 6 コース、B 群では、bi-R-CHOP 3 コースと CHASER 3 コースからなる。
- 2) bi-R-CHOP の第 1 コースは必ず入院にて十分な観察のもとに行う。
- 3) CHASER 療法は入院治療を原則とする。
- 4) G-CSF は bi-R-CHOP、CHASER ともに通常量を day 8 より投与する。G-CSF は末梢血幹細胞 (Peripheral blood stem cell; PBSC) の動員の際には、両群とも高用量を day 8 より承認用法・用量にて使用し、末梢血幹細胞採取 (Peripheral blood stem cell harvest: PBSCH) 後中止する (G-CSF の通常量とは、化学療法後の好中球減少症に対して承認されている投与量であり、高用量とは自家末梢血幹細胞動員のため承認されている投与量である)。
- 5) A 群では、bi-R-CHOP の 4 コース目、B 群では CHASER の 1 コース目に PBSCH を行い、CD34 陽性細胞総数として 2×10^6 個/kg (実体重) 以上 [目標は 4×10^6 個/kg (実体重)] の末梢血幹細胞を採取する。(細胞数が不足する場合は次コース目にも採取する。

4.2.1. X: bi-R-CHOP 療法(14 日を 1 コースとして A 群では 6 コース、B 群では 3 コース行う)

薬剤	用量・用法	投与日
リツキシマブ*1	375 mg/m ²	DIV day 1(最初に投与する)
シクロフォスファミド(CPA)	750 mg/m ²	DIV day 1,
ドキシソルビシン(DXR)	50 mg/m ²	DIV day 1,
ビンクリスチン(VCR)	1.4 mg/m ²	IV(max 2 mg/body) day 1,
プレドニゾロン(PSL)	100 mg/body	PO days 1 to 5
G-CSF*2	通常量	SC day 8より day 13まで

(PBSC の動員のための高用量は、day 8 より PBSCH まで)

*1 リツキシマブも CHOP 療法もともに day 1 に開始する。ただし、day 1 にリツキシマブを投与し、CHOP 療法の 4 剤(CPA、DXR、VCR、PSL)を day 2 または day 3 に投与する事を許容する。CHOP 療法が day 2 または day 3 になった場合も、次コースはちょうど 2 週間後(前コースの day15)を day1 として開始する(CHOP 療法の開始日の間隔が 2 週未満でも許容される)。

*2 G-CSF は day 8 から day 13 までの 6 日間投与とするが、血球回復の遅れなどのため追加投与した場合でも、CPA、DXR、VCR の投与とは 48 時間以上空ける。

- 1) 経口血糖降下剤服用中の糖尿病の患者に対しては、PSL 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など血糖値の適切なコントロールを行うこと。
- 2) 体表面積(原則 DuBois 式)から計算された投与量については、CPA は 10 mg 単位で、DXR は 1 mg 単位で、VCR は 0.1 mg 単位で切捨てた量を投与する。

例) CPA 750 mg/m ² x 1.736 m ² = 1,302 mg	→ 1,300 mg
DXR 50 mg/m ² x 1.736 m ² = 86.8 mg	→ 86 mg
VCR 1.4 mg/m ² x 1.736 m ² = 2.43 mg	→ 2.4 mg
- 3) 治療開始後に体重変動が生じた場合も投与量の補正は行わない。
- 4) CPA は生理食塩水 250 mL に溶解して 1~2 時間で点滴投与、DXR は生理食塩水 100 mL 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。
- 5) PSL の離脱症状が出現する場合は、6 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)。
- 6) 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。
- 7) *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、もしくは 1 錠/分 1、毎日などの予防投与を行う。
- 8) G-CSF の通常量はフィルグラスチム(グラン) 75 µg/body/day、レノグラスチム(ノイトロジン) 100 µg/body/day である。
- 9) G-CSF は、自家末梢血幹細胞採取を目的とする時(高用量)はフィルグラスチム(グラン) 400 µg/m²/day、レノグラスチム(ノイトロジン) 5 µg/kg/day (10µg/kg/day まで増量可)のいずれかを day 8 より皮下注する。

リツキシマブ投与についての注意点

- 1) リツキシマブの第 1 回目の投与は、必ず入院で行い、十分な観察のもとに行う。
- 2) リツキシマブ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) リツキシマブは 10 mg 単位で切捨てた量を投与する。

例)リツキシマブ 375 mg/m ² x 1.736 m ² = 651 mg	→650 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、泡立ったりしないこと
- 4) 発熱などの急性輸注反応(infusion-related toxicity)を予防するため、リツキシマブ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、または、ロキソプロフェンナトリウム(ロキソニン)など
- (2) 抗ヒスタミン剤: α -マレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン)(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
- 5) 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急性輸注反応(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。最後にルート内のリツキシマブをすべて投与するため生理食塩水を通す。
- 6) 初回投与時の点滴静注中に発生することのある急性輸注反応(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
 - ③ 呼吸困難やショック症状に対するステロイド剤
- 7) 点滴静注中に発現する急性輸注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: 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、5)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: 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、5)に示した要領で点滴速度を上昇させる。
- 8) 第 2 回目以降の投与においては、前回投与時の急性輸注反応が 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。前回投与時の急性輸注反応が Grade 2 以上の場合には、再度 25 mg/25 mL/時で開始し、5) に記載した初回投与時の投与ルールに従うこととする。
- 9) 腫瘍融解症候群(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)(100 mg) 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
- 10) JCOG0203MF において、Grade 3 以上のリツキシマブ 投与中の急性輸注反応が 7 件報告された。明らかな予測因子は見いだせなかったが、病変が広範囲に及んでいる例、胸水などの体腔液が存在していた例が多い傾向があった。症状としては喉頭の不快感、顔面の浮腫や搔痒感などの頭頸部付近の症状から始まり、点滴速度を 100 mL/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 100 mL/hr へ上げてしばらくは、特に注意深い観察が必要である。

4.2.2. Y:CHASER 療法(21 日を 1 コースとして繰り返し投与する)

薬剤	用量・用法	投与日
リツキシマブ	375 mg/m ² DIV	day 1
シクロフォスファミド(CPA)	1200 mg/m ² DIV	day 2
シタラビン(Ara-C)	2000 mg/m ² DIV	day 3, 4
エトボシド(VP-16)	100 mg/m ² DIV	day 2, 3, 4
デキサメタゾン(Dexa)	40 mg/body DIV (エステル化物量として)	day 2, 3, 4
G-CSF	通常量 SC	day 8より(白血球数 >5000/mm ³ まで) (PBSC の動員のための高用量は、day8 より PBSCH まで)

- 1) 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。
- 2) Dexa は 50 mL の生食に溶解し、15 分で点滴投与する。
- 3) 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、2 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 mg/m² × 1.736 m² = 2,083.2 mg → 2,080 mg
- 4) CPA の開始前 6 時間より終了後 24 時間まで 80 mL/hour で hydration を開始する。1 日の輸液量は最低 2 L/m² /day とする。
- 5) 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 をチェックし、必要に応じて輸液中にメイロンを追加すること。
- 6) 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%ブドウ糖液 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 mg/m² × 1.736 m² = 173.6 mg → 170 mg
- 7) 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、2 時間で点滴静注する。
Ara-C は 10 mg 単位で切捨てた量を投与する。
例) Ara-C 2,000 mg/m² × 1.736 m² = 3,472 mg → 3470 mg
- 8) Ara-C 投与に際しては、コース毎に Ara-C 投与前々日(day1)～当日(day3)の間に血清クレアチニン値を測定し、「6.6.4. 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。
- 9) Ara-C による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。
- 10) Dexa の離脱症状が出現する症例では、day 5 以降に Dexa の漸減投与も可能とする。(漸減法については規定しない)。
- 11) *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。
- 12) G-CSF 投与は、自家末梢血幹細胞採取を目的とする時は高用量投与として、フィルグラスチム(グララ) 400 μg /m²/day、レノグラスチム(ノイトロジン) 5 μg/kg/day (10 μg/kg/day まで増量可)のいずれかを第 8 日目より皮下注する。

4.2.3. 末梢血幹細胞採取 (PBSCH)

- 1) A 群では bi-R-CHOP の 4 コース目、B 群では CHASER の 1 コース目に末梢血幹細胞採取(PBSCH)を行い、CD34 陽性細胞総数として 2 × 10⁶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次コースも採取し、4 × 10⁶個/kg 以上の採取が望ましい。十分量(4 × 10⁶)の末梢血幹細胞が採取保存できた場合は以後のコースでの採取はしない。最終コースで 4 × 10⁶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、白血球数 5,000/mm³ 以上に増加した時期を目安とする。可能ならば末梢血中の 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。参考として、bi-R-CHOP では CHOP の day12 頃、CHASER では CHASE の day14 頃に CD34 陽

性細胞数がピークになることが多い。

- 3) 治療前に末梢血に腫瘍細胞が見られていた例では、PBSCH の直前に末梢血検査を必ず行い、鏡検、もしくはフローサイトメトリー解析で腫瘍細胞浸潤の有無を確認する。末梢血中の腫瘍細胞浸潤が明らかである時は採取をしない。以後のコースで腫瘍細胞の浸潤が明らかな時には、PBSCH は行わず、プロトコール治療中止とする。
- 4) 最終コースまでのPBSCH にも、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 はアフェレーシスにより、1 回あたり 10 L ほどの血液量を処理することで実施するが、アフェレーシスのための機器は指定しない。
- 7) アフェレーシス時には、Ca 低下によるしびれなどの低カルシウム関連症状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アフェレーシスの作業規準、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。

4.3. 末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (STEP II: LEED 療法)

4.3.1. LEED 療法の開始規準

導入化学療法の最終コースの day 1 から起算して 3~4 週目 (day15~day28) に臓器機能評価と re-staging を行い(但し LEED 療法開始前)、以下の 1)~7) をすべて満たすことを確認後、導入化学療法の最終コースの day1 から起算して 4 週目~7 週目 (day22~day49) に LEED 療法を開始する。

- 1) 導入化学療法終了後の re-staging により PR, CR いずれかの効果が得られた (SD, PD の場合、プロトコール治療中止)
- 2) PS 0-1
- 3) PBSCH により、 $2 \times 10^6/\text{kg}$ (実体重) の自家末梢血幹細胞が採取・保存されている
- 4) 以下の主要臓器機能が保持されている
 - ① 心エコーで EF が 50% 以上
 - ② 動脈血ガス ≥ 65 torr (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 (GOT) ≤ 150 IU/L
 - ⑥ ALT (GPT) ≤ 150 IU/L
 - ⑦ 総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dL
 - ⑧ 血清クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL
- 5) 全身的治療を要する感染症を有さない
- 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) 導入化学療法時にインスリン投与が必要となった患者は、PSL や Dexa 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。

4.3.2. LEED 療法

薬剤	1日用量	用法	投与日	総投与量
メルファラン (L-PAM)	130 mg/m ²	DIV	day -1	130 mg/m ²
シクロフォスファミド (CPA)	60 mg/kg	DIV	day -4, -3	120 mg/kg
メスナ	72 mg/kg	DIV	day -4, -3	144 mg/kg
エトポシド (VP-16)	500 mg/m ²	DIV	day -4, -3, -2	1,500 mg/m ²
デキサメタゾン (Dexa)	40 mg/body	DIV	day -4, -3, -2, -1	160 mg/day
	(エステル化物量として)			
G-CSF	高用量	DIV	day 1 から白血球数 > 5,000/mm ³ まで	
末梢血幹細胞移植 (PBSCT)		DIV	day 0	

- 1) 導入化学療法の最終コースの day 1 から起算して 4 週目~7 週目 (day22~day49) に 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 (および必然的にメスナも) 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 を超える場合は 2 m² として計算する。
 男性: 修正理想体重 (Kg) = 0.9 x 身長 (cm) - 88
 女性: 修正理想体重 (Kg) = 0.9 x 身長 (cm) - 92
 (例; 身長 167 cm の男性の修正理想体重 = 0.9 x 167 - 88 = 62.3 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 単位で切捨てる。
例) CPA 60 mg/kg x 62.3 kg = 3,738 mg → 3,730 mg
- 6) CPAは生食500 mLに溶解し約3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をチェックし、必要に応じて輸液中にメイロンを追加すること。
- 8) メスナは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) メスナの薬剤投与量は10 mg 単位で切捨てる。
例) メスナ 24 mg/kg x 62.3 kg = 1,495.2 mg → 1490 mg
- 10) L-PAM 投与中および投与終了後24時間まで3,000 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 単位で切捨てる。
例) L-PAM 130 mg/m² x 1.736 = 225.68 mg → 220 mg
- 13) VP-16 開始6時間前より投与終了24時間後まで3,000 mL/m²/dayの輸液を行う。
- 14) VP-16は5%ブドウ糖液または生食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。生食を使用する場合には、食塩負荷に注意する。
- 15) VP-16の薬剤投与量は10 mg 単位で切捨てる。
例) VP-16 500 mg/m² x 1.736 = 868 mg → 860 mg
- 16) Dexaはday-4からday -1まで投与する。
- 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以上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(無菌室の清浄度の規準)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、治療前の細菌検査または真菌検査が陽性、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サンなどの抗生剤、抗真菌剤、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24時間ECGモニターを行う。

4.3.3. 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分前にハイドロコチゾン 200 mgを投与する。
- 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を白血球数が5,000/mm³を超えるまで投与する。G-CSF投与量が高用量(フィルグラスチム(グラン) 300 µg/m²/day、または、レノグラスチム(ノイトロジン) 5 µg/kg/day)を1日1回点滴静注とする。
- 6) 白血球数が5,000/mm³を超えることを確認し、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後、肉眼的血尿が出現した場合には尿細管障害の予防のためハプトグロビン製剤4,000単位を1回点滴投与する。

5. 統計的事項

5.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる目的は、高リスク DLBCL 患者に対して大量化学療法(LEED 療法)に先行する導入化学療法として、bi-R-CHOP 療法あるいは bi-R-CHOP/CHASER 療法のいずれを選択するかを決定することである。

主たる解析では、全適格例を対象として、primary endpoint である 2 年無増悪生存割合(2 年 PFS 割合)の点推定値を求め、上回っている治療法をより有望な治療法であると判断することとする。参考として、施設以外の割付調整因子と治療法を共変量として含めた Cox の比例ハザードモデルを用いた群間のハザード比とその 95%信頼区間を求め、2 年 PFS 割合による判断との解離がないことを確かめる。この際、必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。信頼区間の構成は Wald 法を用いる。また、参考として全登録例を対象とした解析も行う。

累積無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、年次無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。

主たる解析は、全登録患者のプロトコル治療と 2 年の追跡が終了する時期である登録終了 2 年後を目途に JCOG データセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

5.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示したように、高リスク DLBCL 患者に対してを対象とした bi-R-CHOP の 2 年無増悪生存割合は 65%以上が期待されることから、両群の真の 2 年 PFS 割合を少なくとも 65%であると想定する。良好な群の真の 2 年 PFS 割合がこれを少なくとも 10%上回る場合に真に良好な治療群を正しく選択する確率を 70-80%以上とするために必要な 1 群あたりの必要登録数を Simon の選択デザインで計算すると以下の表のようになる。

表 12.2.1 群あたりの必要登録数

見込まれる 2 年無増悪生存割合	良好な群を正しく選択する確率		
	75%	80%	85%
60%	21	33	49
65%	20	30	46
70%	18	27	41

良好な群を正しく選択する確率を少なくとも 80%以上とするために必要な被験者数は各群 30 例となるが、10%程度の不適格患者を見込み、各群 35 例、計 70 例とする。年間予想登録患者数を 25 名程度と見込み、予定登録期間を 3 年とする。また登録終了後の観察期間を 10 年間とし総研究期間を 13 年とする。主たる解析終了後も、secondary endpoints である全生存期間評価目的にて登録終了後 5 年間の追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。

予定登録数:各群 35 例、両群計 70 例

登録期間:3 年、追跡期間:登録終了後 10 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

5.3. 中間解析と試験の早期中止

登録中には primary endpoint である無増悪生存期間の情報が、登録の中止、あるいは継続を判断するには十分ではないため、本試験では有効性に関する中間解析を行わない。

5.4. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。Secondary endpoint の解析は探索的であること、及び、本試験は選択デザインで実施することから、群間比較を行う際には、ハザード比とその信頼区間を提示するなど、検定ではなく推定に基づく結果の提示を行うこととする。群間比較の結果が統計学的に有意な差に相当しない場合であっても、両群に差がないということを意味しないことに注意する。

6. 研究組織

本章の内容変更はプロトコール改正 (Amendment) ではなく、改訂 (Revision) とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG データセンターに変更内容を文書で速やかに通知する。

6.1. 本試験の主たる研究班

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 (H22-がん臨床-一般-029)

「進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する治癒を目指した自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法確立に関する研究」班

班研究代表者: 森島泰雄 (愛知県がんセンター中央病院)

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費指定研究 20 指-1

「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

主任研究者: 飛内賢正 (国立がん研究センター中央病院)

6.2. 研究グループとグループ代表者

JCOG リンパ腫グループ

グループ代表者: 塚崎邦弘

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設

〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-7-1

TEL: 095-819-7111

FAX: 095-819-7113

E-mail: tsukasak@net.nagasaki-u.ac.jp

グループ事務局: 渡辺 隆

独立行政法人国立がん研究センター中央病院

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 7119)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: takawata@ncc.go.jp

6.3. 研究代表者

森島泰雄

愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL: 052-762-6111 内線 3003

FAX: 052-764-2967

E-mail: ymorisim@aichi-cc.jp

6.4. 研究事務局

山本一仁

愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL: 052-762-6111 内線 6166

FAX: 052-764-9891

E-mail: kyamamoto@aichi-cc.jp

鏡味良豊

豊田厚生病院 血液内科

〒470-0396 愛知県豊田市浄水町伊保原 500-1

TEL: 0565-43-5000

E-mail: y-kagami@toyota.jaikosei.or.jp

6.5. 病理中央診断事務局

松野吉宏

北海道大学病院 病理部
〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目
TEL:011-706-5716
FAX:011-707-5116
E-mail:ymatsuno@med.hokudai.ac.jp

6.6. 病理判定委員

中村栄男(名古屋大学)
中村直哉(東海大学)
大島孝一(久留米大学)

7. 参考文献

- 1) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, 2001
- 2) Pathologists LSGoJ: The world health organization classification of malignant lymphomas in japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int* 50:696-702, 2000
- 3) National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 49:2112-35, 1982
- 4) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329:987-94, 1993
- 5) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339:21-6, 1998
- 6) Ichikawa A, Kinoshita T, Watanabe T, et al: Mutations of the p53 gene as a prognostic factor in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 337:529-34, 1997
- 7) Kramer MH, Hermans J, Parker J, et al: Clinical significance of bcl2 and p53 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study. *J Clin Oncol* 14:2131-8, 1996
- 8) Lossos IS, Jones CD, Warnke R, et al: Expression of a single gene, BCL-6, strongly predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 98:945-51, 2001
- 9) Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al: De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 99:815-21, 2002
- 10) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403:503-11, 2000
- 11) Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al: Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 103:275-82, 2004
- 12) Barrans SL, Carter I, Owen RG, et al: Germinal center phenotype and bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 99:1136-43, 2002
- 13) van Imhoff GW, Boerma EJ, van der Holt B, et al: Prognostic impact of germinal center-associated proteins and chromosomal breakpoints in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 24:4135-42, 2006
- 14) Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al: Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2--associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 101:4279-84, 2003
- 15) Winter JN, Weller EA, Horning SJ, et al: Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. *Blood* 107:4207-13, 2006
- 16) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328:1002-6, 1993
- 17) Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, et al: IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 15:3266-74, 1997
- 18) Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al: IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 90:2188-95, 1997
- 19) McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16:2825-33, 1998
- 20) Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al: Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:268-76, 1999
- 21) Demidem A, Lam T, Alas S, et al: Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 12:177-86, 1997
- 22) Tobinai K, Kobayashi Y, Narabayashi M, et al: Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. The IDEC-C2B8 Study Group. *Ann*

Oncol 9:527–34, 1998

- 23) Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, et al: Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol* 13:928–43, 2002
- 24) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:235–42, 2002
- 25) Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7:379–391, 2006
- 26) Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, et al: International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: report of the jury. *J Clin Oncol* 17:423–9, 1999
- 27) Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al: Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol—a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 18:3025–30, 2000
- 28) Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al: Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 350:1287–95, 2004
- 29) Verdonck LF, van Putten WL, Hagenbeek A, et al: Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 332:1045–51, 1995
- 30) Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, et al: Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 20:2472–9, 2002
- 31) Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al: Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 102:4284–9, 2003
- 32) Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al: Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 104:634–41, 2004
- 33) Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al: Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 104:626–33, 2004
- 34) Itoh K, Ohtsu T, Fukuda H, et al: Randomized phase II study of biweekly CHOP and dose-escalated CHOP with prophylactic use of lenograstim (glycosylated G-CSF) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9505. *Ann Oncol* 13:1347–55, 2002
- 35) Ogura M, Kagami Y, Taji H, et al: Pilot phase I/II study of new salvage therapy (CHASE) for refractory or relapsed malignant lymphoma. *Int J Hematol* 77:503–11, 2003
- 36) 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* 333:1540–5, 1995
- 37) 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* 44:1151–8, 2003
- 38) Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al: Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 22:4926–33, 2004
- 39) Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS: Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep* 69:1375–81, 1985
- 40) Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al: European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 18:317–24, 2000
- 41) 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* 17:791–5, 1999