

## 2) 抗 CD20 キメラ型モノクローナル抗体(rituximab,リツキマブ)

米国のIDEC社により開発された、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(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity:ADCC)、補体依存性細胞障害作用(complement-dependent cytotoxicity: CDC)あるいは直接的なアポトーシス誘導作用<sup>8)</sup>により細胞傷害効果を発揮し、単剤、もしくは化学療法との併用で優れた有効性が報告されてきている<sup>9)10)11)12)13)</sup>。また抗がん剤に耐性を示すBリンパ腫細胞株の薬剤感受性を高める作用が観察されている<sup>14)</sup>。さらに本剤はCD20陽性B細胞、特にfollicular lymphomaの分子生物学的特徴である*bcl-2*遺伝子再構成を有する腫瘍性B細胞に直接作用し、強い増殖抑制作用とアポトーシスによって細胞を死滅させることが確認されている<sup>8)</sup>。

## 3) rituximab 単独療法

米国での臨床試験の結果を受けて、我が国でも再発性のB細胞性リンパ腫を対象に安全性と薬理動態をprimary endpointとした第I相試験<sup>15)</sup>が行われ、引き続いて実施された再発性の低悪性度リンパ腫に対する単剤での第II相試験では、MCLの21例に投与され奏効割合が33%であり、Coiffierら<sup>13)</sup>の奏効割合33%との報告と同じなどであった<sup>16)</sup>。また、Foranらは初発例のMCLに対し完全寛解を含め38%の奏効割合を報告している<sup>17)</sup>が、rituximab単独ではMCLの治癒は期待できないとされている。

我が国でも2001年9月よりrituximab(商品名:リツキサン)の販売が開始され、低悪性度B細胞リンパ腫およびMCLに対して、一治療につき4回投与の保険適応が認められた。2003年9月にはすべてのB細胞リンパ腫に対し最大8回までの使用が承認された。

## 4) rituximab と CHOP の併用療法(R-CHOP 療法)

rituximabは化学療法剤との相乗効果がin vitroで確認され、B細胞性高悪性度NHLでは、rituximabとCHOP併用のR-CHOP療法がCHOP療法より有意に優れていることが60歳以上79歳以下の初発患者に対して検証された。MCLに対しては、Howardらが初発MCLに対するstandard CHOP(3週1コース)6コースとrituximab 6回の同時併用で、評価可能39例中、CR/CRu19例(48%)を含む奏効割合が97%(38/39)、分子生物学的寛解(PCRでclonalなIgH再構成が検出不能なレベルの寛解)が48%(11/23)であり、PCRレベルで腫瘍混入のない自家造血幹細胞移植片を得る手段としての有効性を示唆した<sup>18)</sup>。しかし、無増悪生存期間の中央値は16.6か月、2年無増悪生存割合も30%と、明らかな予後の改善とは言えない結果であった。ただし、治療関連死は敗血症による1例(2.5%)のみであった。

2005年、ドイツのグループ(German Low Grade Lymphoma Study Group: GLSG)から、初発MCLに対するCHOP対R-CHOPのランダム化比較試験の結果が報告されたが、R-CHOPはCHOPに比して%CRを向上させたり(34%対7%,  $p=0.00024$ )、time to treatment-failureは延長させる(21か月対14か月,  $p=0.0131$ )が、効果の差は大きくなく、無増悪生存割合(progression-free survival: PFS)では二群間に有意差を認めず( $p=0.31$ )、2年PFSは両群共に25%と低い数値にとどまった。この結果、MCLではR-CHOP療法は生存割合を延長できる標準治療と考えられていない<sup>19)</sup>。

### 2.2.3. 幹細胞移植を用いる大量化学療法

このように、MCLに対しては、rituximabを併用しても通常量の化学療法では十分な治療効果が得られないことから、現在、治癒を目標とした治療戦略としてCHOPより治療強度を高めた寛解導入療法に引き続く造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が試みられている。しかし、MCLの発症年齢中央値が63歳ということもあり、移植片宿主反応(GVHD)による治療リスクの高い同種骨髄移植は適応となる患者が少ないことから、自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法(High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplant; HDC/AHSCT)の臨床試験が多くなされている。

## 1) HyperCVAD+自家造血幹細胞移植療法

MCLに対して著明な予後の改善を示した唯一の報告が、単施設の試験だがMD Anderson Cancer CenterのKhouriらによるHyper-CVAD療法の報告である。Hyper-CVAD療法は、正確には高用量のCPA, ADM, VCR, dexamethasone よりなるHyper-CVADと、高用量methotrexate(MTX)+高用量Ara-C(MTX-ara-C)の交替療法(Hyper CVAD療法を奇数コース、MTX/Ara-Cを偶数コースで各4コース実施するもの)である。これを合計8コース実施した後にCPA/TBI(CPA+全身照射)を用いた造血幹細胞移植を行う。HyperCVAD療法後は8例の体外purging(自家移植片から腫瘍細胞の混入を取り除くこと)自家移植と同種造血幹細胞移植を含む異なった移植法を30例に実施し、4年の全生存割合が88%、event-free survival(イベントは増悪と死

亡)が73%と非常に良好な成績を報告した<sup>20)</sup>。

この試験では造血幹細胞移植に先立つ大量化学(放射線)療法が標準的なCPA/TBIであったため、良好な成績はCHOP療法に比較して治療強度が高い治療法(Hyper-CVADと大量MTX-Ara-C療法)が導入療法として良好な抗腫瘍効果を発揮したためと思われる。しかし、その後の追跡結果の報告から、移植後も再発の傾向は続き、治癒をめざす治療としては不十分であると判断された。また、この試験では45例中5例(11%)の治療関連死亡が報告されており、高用量寛解導入化学療法+大量化学療法+幹細胞移植はリスクの高い治療であることにも注意が必要である。Hyper-CVAD療法とそれに引き続く自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法後の再発が認められることについては、寛解の深さの不十分さと、自家移植片中の腫瘍細胞残存の可能性(自家移植では複数のpurging法が採用され、一部はpurgingがされなかった)が問題とされた。また、初発例でなく再発後にHyper-CVAD療法を実施した場合に再発が多かった。

## 2) CHOP-like regimen+自家造血幹細胞移植療法

ドイツのGLSGは、初発でⅢ期とⅣ期のMCLに対してCHOP-like regimenによる寛解導入後、自家造血幹細胞移植併用の大量化学放射線療法もしくはCHOP-like regimenの追加の2群間でのランダム化試験(計122例)を実施した。大量化学療法群では無増悪生存期間中央値が39か月とCHOP-like regimen群の17か月を有意に上回ったものの増悪が継続的に続き、5年の無増悪生存割合は両群とも20%以下となり治癒をもたらす治療法ではないことを示した。この試験での自家造血幹細胞移植は自家移植片中の腫瘍細胞の除去(purging)をしない通常の自家造血幹細胞移植であり、こうした自家造血幹細胞移植法では移植後の再発が続き長期無再発生存、すなわち治癒をめざす治療戦略とならないことが示唆された<sup>21)22)</sup>。

## 3) 自家造血幹細胞移植療法の時期

また、Vandenbergheらの欧米の195例の自家移植例の解析報告(European Blood and bone Marrow Transplant (EBMT) registry もしくはAutologous Blood and Marrow Transplant Registry (ABMTR)に1988年から1998年に登録され自家造血幹細胞移植を受けたMCLの後方視的解析)では、再発後の救援化学療法にchemosensitiveな患者の自家移植後死亡割合は、初発患者の第一寛解期の自家移植の2.99倍(95% CI: 1.66-5.38, P < 0.001)で、移植後生存割合に影響を及ぼすもっとも有意な因子が移植時に第一寛解期か否かであるとされたことから、MCLに対する自家移植は第一寛解期に実施すべきであることが示唆された<sup>23)</sup>

## 4) その他のHDC/HSCTの報告

その他のHDC/HSCTの報告としては、再発・難治例53例を含む80例に対して、Hyper-CVAD(10例)を含む寛解導入療法を実施後、BEAC療法(27例)、Rituximab-BEAM療法(27例)、BEAM療法(8例)、Cy/TBI療法(7例)、Bexxar-BEAM療法(5例)などによる大量化学(放射線)療法を行い、これらのHDC/HSCTの後、5年の無イベント生存割合が39%にとどまったとの、Gantitらの報告がある。また、初発8例、再発20例、計28例のMCLに対して、初発例にはCHOP療法、再発例には救援化学療法後を実施した後、CR、PRとなった20例に対して、Cy/TBIによる大量化学放射線療法を、抗B細胞抗体を用いた体外パージによる自家骨髄移植を併用して実施したが、4年無再発生存割合が31%、4年全生存割合が62%で、プラトーカーブが認められないというFreedmanの報告<sup>24)</sup>など否定的なものも多く、MCLに対するHDC/HSCTの治療戦略の有用性についてはまだ結論は得られていない。

一方、Romagueraらは、Hyper-CVADにrituximabを併用することで65歳以下の初発MCLに対して幹細胞移植を省略できる可能性があるかと報告した<sup>25)</sup>。65歳以下の65例に、8コースのrituximab-Hyper-CVAD/MTX-Ara-C交代療法を実施し、3年failure-free survival(failureは再発、増悪、原病死、治療関連死、二次発がんによる死亡)が73%である一方で、生存曲線にはプラトーカーブが認められないことと、毒性が強いことが報告された。現在SWOG(Southwest Oncology Group)が同じレジメン(幹細胞移植なしのR-hyper-CVAD+MTX/Ara-C)での第Ⅱ相試験(S0213)を実施しているところである<sup>26)</sup>。

### 2.2.4. 最近の新しい分子標的治療薬

大量化学療法の治療戦略が追求されるのと並行して、主に既治療例を対象とした分子標的治療薬の臨床試験が展開されている。Thalidomide、flavopiridol、pixantorone、m-TOR inhibitorなどであるが、もっとも期待が持たれているのが、proteasome inhibitorであるbortezomibである。小規模な早期治験で有望とされ、現在、米国とカナダを中心に単剤およびEPOCH療法(etoposide, PSL, VCR, CPA, ADM)との併用にて大規模治験が行われている。しかし、米国・カナダでの治験で有効とされたとしても、我が国に導入されるのはまだ数年以上先である<sup>26)</sup>。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 理論的背景

#### 1) rituximab と high-dose Ara-C (cytosine arabinoside) の併用効果

MagniらはMCLとfollicular lymphomaの15例にhigh-dose sequential chemotherapy (high-dose CPA +rituximab, high-dose Ara-C+rituximab, high-dose L-PAMを連続的に行う導入化学療法の後、自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法としてhigh-dose L-PAMとhigh-dose mitoxantroneを投与する治療法)を実施し、clonalなIgH再構成もしくはbcl-1/IgH再構成がPCR陰性のin vivo purging効果(化学免疫療法により治療の結果として末梢血中の腫瘍細胞が除去されること)が93%に得られ、評価可能な14例に分子生物学的寛解(上記再構成がPCRで陰性)が得られたと報告し、特にhigh-dose Ara-Cとrituximabとの併用によるpurging効果(混入腫瘍細胞の排除効果)が顕著であったと考察した<sup>27)</sup>。すなわち、rituximabは単独では治癒の期待はもてないが、高用量化学療法(特に大量Ara-C)との併用でMCLの腫瘍量を減少させるとともに、流血中の微小残存腫瘍をPCRレベルまで減少させることが期待され、in vivo purging効果が非常に優れている可能性が示唆されたと言える。

#### 2) Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)、dexamethasone、rituximab の併用効果

基礎研究では、マウスのgranulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) を抗CD20抗体と併用することにより、抗体単独投与に比べて、ヌードマウスに植えられたヒト B リンパ腫細胞の増殖がより抑制されることが知られている<sup>28)</sup>。抗体が抗腫瘍効果を発揮する際には、effector cell の細胞膜上に存在するFcγRレセプターが重要な役割を果たすことが動物実験で証明されている<sup>24)</sup>が、好中球はFcγRレセプターを有しADCCの effector cells の一つである<sup>29)</sup><sup>30)</sup><sup>31)</sup>ことから、G-CSFをrituximab投与の前に投与することで、好中球を増殖刺激して抗体療法の抗腫瘍効果が増強される可能性が期待される。

臨床研究でも、既に一部の研究グループはG-CSF のADCC 増強効果に着目し、低悪性度B細胞性リンパ腫の再発・再燃例を対象にrituximabとG-CSFの併用療法の第I/II相試験を実施している。小規模で短期間の観察ではあるが、その毒性はrituximab単剤投与と同等で、奏効率も単剤と同等であるが、奏効期間 (remission duration) が抗体単独よりも長いことが報告されている<sup>32)</sup>。しかし、G-CSF、rituximab、化学療法の三者を併用した臨床試験の報告は国内外を問わず未だない。

またdexamethasoneは、rituximabとの併用でCDCの効果を増強するが、ADCCへの抑制効果は副腎皮質ステロイド剤の中では最小であることが報告されている<sup>33)</sup>。

これらの点を考慮すると、高用量CHOPや大量のAra-Cという高用量化学療法に、dexamethasone、G-CSF、rituximabを併用する化学療法レジメンは、理論的にはrituximabの効果を相加的・相乗的に増強することが期待される。

本試験では、後述する二つの導入療法の組合せであるR-high-CHOP+CHASERの全コースでG-CSFを使用し、そのG-CSFにより動員された好中球が活性化されたタイミングと思われるday 15にrituximabを投与するようにし、rituximabと好中球によるADCCの効果がもっともよく発揮されることを期待して治療レジメンをデザインした。

また、CHASERで用いるdexamethasoneは、rituximabのCDC増強効果が期待されるだけでなく、rituximab投与に際して予期される薬物有害反応の軽減にも有効と思われる。

### 2.3.2. R-high-CHOP 療法

2.2.2. 4) で述べたように、R-CHOP療法はMCLに対し治癒をもたらす力はないが、分子生物学的寛解を含む腫瘍量減少効果は良好であり、また薬剤の組合せとしては、CHOPとはステロイド剤が異なるだけのHyper-CVAD療法が高い奏効性を示した一つの要因が高用量の薬剤投入であることも推察されていることから、我々は、導入療法初期の急速な腫瘍量減少を期待して、rituximabと併用する化学療法レジメンとしてCHOP療法を選択し、CHOP療法の用量強度を増強することとした。CHOP療法のdose-intensityを増強する方法としてのCPAとADMを増量するhigh-CHOP療法は欧米、日本で臨床試験がなされており、ADMを75mg/m<sup>2</sup>とした場合のCPAの最大耐用量(MTD)は2,750~3,000mg/m<sup>2</sup>、ADMが70mg/m<sup>2</sup>ではCPAのMTDは4,000mg/m<sup>2</sup>であることが知られている<sup>34)</sup><sup>35)</sup><sup>36)</sup><sup>37)</sup>。

MCLに対するADMの役割については、ADMを含まないCVPとCHOPとで生存期間が変わらないことから否定的な意見もあるが、腫瘍量減少の指標としての%CRはCHOPの方が高く、Hyper-CVADとR-CHOPの高い奏効割合からADMはやはりMCLに対するkey drugと考えられることから、我々はADMの増量に期待する

こととした。すなわち、Molecular remissionへの導入効果が高いCHASER投与前に、腫瘍量をより減らすことを目的として、高用量のR-high-CHOPを採用した。濾胞性リンパ腫においても、CHOPとCVPとの治療群で生存に対する有意差は認められていないが、rituximab併用のR-CHOPとR-CVPでは、直接比較の結果はないものの、試験毎のhistorical controlではR-CHOP療法でのprogression-free survivalがより良好である傾向が認められていることから、rituximab併用でのdoxorubicinの併用効果が期待できることを示唆している。

こうした背景より、我々は導入療法の最初に行うレジメンとして、標準的CHOPに比してCPAを2倍の1,500mg/m<sup>2</sup>、ADMを1.5倍の75mg/m<sup>2</sup>に増強したhigh-CHOP療法を選択し、これとrituximabを併用したR-high-CHOP療法を考案した。

また、化学療法後の造血能回復期(rituximabのeffector cellである単球や好中球が回復する時期)のday15にrituximabを再度投与することで抗腫瘍効果の増強を図る。末梢血幹細胞採取(Apheresis)の直前にrituximabを投与しても自家末梢血幹細胞採取効率には悪影響がないことはMagniらが報告している<sup>27)</sup>。

化学療法にrituximabを併用しても毒性の増強はほとんどないことが知られているので、R-high-CHOPの毒性は、JCOG9505のHigh-CHOP(CPA1,500mg/m<sup>2</sup>-day1、ADM 70mg/m<sup>2</sup>-day1、・・・)とほぼ同等であることが予想される。主なものは好中球減少、血小板減少などの血液毒性である。詳細は「7.2.予期される有害反応」に示した。

ただし、我が国の保険承認用量・用法は、CPAが500mgを週に1~2回(ただし総量は最大8,000mg)、ADMの0.6mg/kg(ただし3日間連続投与を可としているため1コースの最大投与量は1.8mg/kg)であるため、R-high-CHOP療法におけるCPAとADMはいずれも1日当たりの保険承認用量を超えている。ADMに関しては、R-high-CHOPが1コースのみであることから、実際の月当たりの使用量は保険承認範囲を超えることはないので問題ないと思われるが、CPAに関しては承認用量を超えるため、保険査定を受ける可能性がある。

### 2.3.3. CHASER 療法

愛知県がんセンターでは、難治再発性の悪性リンパ腫(中高悪性度NHL11例、低悪性度NHL4例、MCL1例)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(CPA、Ara-C、etoposide、dexamethasone)療法(3週毎に3-5コース)の第I/II相試験を実施した。安全性については、治療関連死亡はなく、主な毒性は血液毒性でGrade 4の白血球減少が16例中14例に、Grade 4の血小板減少が15例に認められたが、いずれの毒性も中央値3日間で回復した。Grade 4の非血液毒性は認められず、Grade 3の高ビリルビン血症とAST/ALT上昇が各2例、3例に認められたがいずれの毒性も速やかに回復した。有効性については、全登録例16例中の評価可能患者14例においてCHASE終了後にCRが10例(完全奏効割合71.4%)と難治再発例にも関わらず良好であり、13例に自家末梢血幹細胞移植を実施できた。自家末梢血幹細胞採取効率についても、(当時、G-CSFの幹細胞採取のための高用量が未承認のため)低用量のG-CSFにも関わらず中央値で $1.88 \times 10^6$ /kgのCD34陽性幹細胞が採取可能であった<sup>38)</sup>。

CHASE療法はこのように、高悪性度NHL、低悪性度NHL、MCLのすべてのB細胞リンパ腫の再発例に対する救済化学療法として開発されたレジメンである。これまでも悪性リンパ腫の治療では、救済化学療法で有効とされたレジメンを初発難治例に横展開させる戦略はよく採られており、救済化学療法として有望とされた高用量MTX+Ara-CがMCLの初発例に対するhyper CVAD療法に組み入れられたり、同様に救済化学療法として開発されたEPOCH療法(etoposide, CPA, ADM, VCR, PSL)が初発難治性リンパ腫に対して試みられてきた。そこで今回、我々はそれに倣って救済化学療法として有望とされたCHASE療法を初発の難治性リンパ腫であるMCLに試みることとした。

CHASE療法は、高用量MTX+Ara-Cやhyper-CVADに含まれていないetoposideを含むが、etoposideは、EPOCH療法の他にも、再発難治性リンパ腫に対する救済化学療法であるICE療法(ifosfamide, carboplatin, etoposide)、Dexa-BEAM療法(BCNU, etoposide, Ara-C, L-PAM, dexamethasone)など多くのレジメンにも使用されている。Dexa-BEAM療法は再発・難治性のMCLリンパ腫の寛解導入療法に有効であると報告され<sup>39)</sup>ICE療法もMCL2例を含む再発難治性リンパ腫に対する有効性が報告され、MCLは2例とも奏効した<sup>40)</sup>と報告され、etoposideもkey drugの一つと言える。

CHASE療法はCHOP療法よりも高用量のCPA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、先述したメカニズムによるrituximabとの併用での抗腫瘍効果の増強を期待して、我々は、rituximabとCHASE療法の併用療法であるCHASER療法を考案し、B細胞性リンパ腫で白血化しやすい濾胞

性リンパ腫とMCLの再発難治例を対象として愛知県がんセンター単施設の試験としてCHASER療法の第I/II相試験を実施し、安全性、有効性、purging効果、自家末梢血幹細胞動員効果を検討した。再発性の濾胞性リンパ腫(11例)とMCL(2例)が登録され、安全性については主たる毒性はCHASEと同様に血液毒性でありGrade 3/4の白血球減少と血小板減少が13例全例に認められたが、白血球減少、好中球減少、血小板減少は各中央値4日間、3日間、5日間で回復した。Grade 4の非血液毒性は認められず、Grade 3の高ビリルビン血症とALT上昇が各1例に認められたがいずれの毒性も速やかに回復した。これらはCHASE療法の毒性と同などで、rituximabによる毒性の増強はないと判断された。13例ではあるが、全例でCRが得られCHASER4コース終了時の完全奏効割合100%であった。また、CHASEと同様、幹細胞採取についても自家末梢血幹細胞採取を試みた11例中9例に中央値 $2.2 \times 10^6$ /kgのCD34陽性幹細胞が採取可能であり、PCR法で微小残存腫瘍が確認できた6例中5例に分子生物学的完全寛解(IgH再構成もしくはbcl-2/JH再構成がseminested PCR法で陰性)が確認されたことから高い自家末梢血幹細胞採取効率と優れたin vivo purging効果が確認できた<sup>41)</sup>。

CHASERに含まれる大量Ara-Cはかつて悪性リンパ腫には保険承認が得られていなかったが、2002年11月に厚生労働省により承認された。

#### 2.3.4. R-high-CHOP/CHASER 寛解導入療法

治療開始早期に速やかな腫瘍量の減少が期待されるR-high-CHOPを、まず、最初に1コース行い、引き続き、大量Ara-Cとdexamethasoneによるrituximabの効果増強と、腫瘍細胞の混入の少ない幹細胞を高い効率で採取できることを期待して、CHASERを3コース行うR-high-CHOP/CHASER療法を我々は考案した。本療法はR-CHOPと異なり、CHASEでは連日の化学療法の点滴を必要とすることと、R-high-CHOPを含めて化療後の血球減少レベルが高度であることから入院にて行う。

##### 1) 寛解導入療法のコース数について

高悪性度リンパ腫に対する、幹細胞移植を行わない通常の化学療法の場合、もっとも標準的な3週1コースのCHOP療法では8コースが一般的であるが、自家造血幹細胞移植を前提とした場合、導入化学療法の蓄積毒性が顕在化する前、かつ化学療法の毒性により患者の臓器機能が疲弊する前に速やかに移植に移行する必要がある。幹細胞移植前の導入化学療法のコース数として、エビデンスに基づくコンセンサスがあるわけではないが、KhouriらのHyper-CVAD療法で自家造血幹細胞移植に入る場合も4コースの設定であり、我々もこれを踏襲して寛解導入療法は計4コース行うこととした。R-high-CHOPとCHASERの内訳については、幹細胞採取の効率の高さと、in vivo purging効果に優れるCHASERを優先して、R-high-CHOPを1コース、CHASERを3コースとした。

##### 2) rituximab の投与日について

Rituximab の保険適応内の使用回数は、2003年9月以降保険承認されている最大8回の投与を行うこととし、R-high-CHOP/CHASERの全4コースに、各コース2回の投与を行うこととした。

投与日については、Coiffier らがCHOP開始日と同日にrituximabを投与したのと同様<sup>42)</sup>、high-CHOP もしくはCHASE開始日にrituximab を投与する方法も考えられたが、

- ① rituximabの輸注には少なくとも3.5 時間を要し、CHOP 療法に2.5 時間、CHASE療法では3時間であり、将来は、本試験で本療法の外来実施の安全が確認されて、外来治療でも実施され得ることを想定した場合、計6時間以上の点滴治療は困難が予想されること。
- ② 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療法との併用療法第II相試験<sup>12)</sup>の第3・4コースの併用方法、およびVose らの中・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療法との併用療法第II相試験<sup>43)</sup>、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第II相試験の同時投与群<sup>44)</sup>のいずれにおいても、CHOP開始日の2日前にrituximabを投与していること。
- ③ day 15のrituximab投与では、G-CSF を注射しているためrituximabとG-CSFの併用効果を期待できること
- ④ *in vitro* ではB細胞性リンパ腫細胞株の抗がん剤に対する感受性を増すためにはrituximabによる数日間の incubation time が必要なこと、
- ⑤ rituximabの半減期が長いこと

などを考慮し、high-CHOPおよびCHASE開始日2日前にrituximabとdexamethasoneを投与することとした。

また、各コースの2回目(day15)の投与では、化療後の造血能回復期(rituximabのeffector cellである単球や好中球が回復する時期で幹細胞採取(apheresis)の前)に投与することになるため、好中球による抗腫瘍効果の増強が期待される。

### 3) G-CSFの投与日について

化学療法中のG-CSF投与方法は、G-CSFによる増殖刺激を受けた正常造血細胞に対する抗がん剤の悪影響を考慮し、化学療法施行当日と前日にはG-CSFを中止することが一般に行われており、本試験でもrituximab、dexamethasone、prednisoloneを除く薬剤投与日にはG-CSFを投与しないこととした。

#### 2.3.5. 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、移植片の免疫反応である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髓機能を回復させるための支持療法と位置付けられ、造血幹細胞移植治療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(TBI: 8-12 Gy)と大量化学療法の併用(TBI containing regimen)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との併用レジメンでは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、etoposide、Ara-C、L-PAM)やBEAC(BCNU、etoposide、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。我が国ではBCNUは未承認薬で入手不可能な薬剤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の二つのアルキル化剤に大量のetoposideとdexamethasone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、1990年代前半より、MCLや濾胞性リンパ腫などの難治性悪性リンパ腫やび慢性大細胞型B細胞リンパ腫(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。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であるGEM療法(CPA、etoposide、melphalan)をまず開発した<sup>45)</sup>。dexamethasoneはこのときも組み込まれていたが命名として化学療法剤のみにGEM療法でも併用していたdexamethasoneも含んだ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療法を寛解導入療法として、使用する抗ガン剤の名前の組み合わせでGEM療法と名付けた。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、GEM療法のCPA 60 mg/kg、3日間を2日間に減量した上で、etoposideを増量するdose-finding study(第I相試験)を実施し、etoposideの至適用量を500 mg/m<sup>2</sup>、3日間とした。新たなレジメンの命名に当たって、救援化学療法に引き続いて行う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<sup>46)</sup>。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-CTCでGrade 4の好中球減少と血小板減少は全例に見られたが、重篤な非血液毒性は1例もなかった。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、いずれの患者も短期間に回復を認めた。これらは、欧米でのランダム化試験(PARMA studyのpilot study)<sup>47)</sup>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、あるいはBEACとBEAMを比べた試験での70例規模での試験で治療関連死亡が3-9%とする報告<sup>48)</sup>に比しても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前治療として、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 studyなどTBIを含むレジメンと、化学療法剤のみのレジメンの二つのレジメンのどちらかを許容しているプロトコルでも60歳以上65歳までの患者にはTBIを含むレジメンの使用を禁じている。本試験では対象年齢が65歳以下であるが、MCL患者の年齢中央値が63歳であり多くの登録患者が60歳以上となることが予想されるためTBIを含んだレジメンは採用しなかった。この第II相試験では、MCLは3例が登録され、3例に対して免疫磁気ビーズ法によるCD34陽性純化自家末梢血幹細胞移植併用でLEED療法を実施したが、2例が移植後8年の時点での無再発生存(1例は寛解中に肺がんを併発され死亡)である<sup>49)</sup>。

なお、LEED療法ではいずれの薬剤も高用量での使用となることから、CPA、L-PAM、etoposide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、肥満の患者に対して過大な化学療法剤が投与されることによる毒性を避けるためSWOGなど米国の臨床試験では常に採用されている投与方法である。



### 2.3.6. 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、大量化学療法前に予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apheresis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apheresisによって採取し、細胞保存液を混入して $-135^{\circ}\text{C}$ 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 $2 \times 10^6$ 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直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(本試験ではMCL細胞)が再発に関与することが示されていて、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。本試験では、rituximabとhigh-dose CHOPそしてrituximabとCHASEを併用した治療で体内(末梢血中)での腫瘍細胞のPCRレベルでの排除をめざす(いわゆる)in vivo purged の自家末梢血幹細胞移植療法である。

自己の末梢血を輸注するだけなので、(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(acute myelocytic leukemia: AML)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、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome: MDS)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MCLを初め、難治再発性の悪性リンパ腫は予後不良であり、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。

### 2.3.7. R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法の pilot study

以上の経緯を踏まえて、我々はMCLに対する幹細胞移植併用化学療法レジメンとして、R-high-CHOPとCHASERによる寛解導入療法に続いてLEED療法および幹細胞移植を行う一連の治療レジメンR-high-CHOP/CHASER/LEED療法を考案した。

愛知県がんセンターにて、初発MCLの6例を対象に単施設でのpilot studyを実施した。40歳から65歳の初発MCL患者11例が登録され、そのうち、R-high-CHOP/CHASER終了後の末梢血中に腫瘍細胞を認めただために、自家末梢血幹細胞採取を中止した1例を除く、10例でLEED療法および幹細胞移植まで予定どおり実施できた。R-high-CHOP/CHASER終了時(LEED療法前)の判定で、11例中10例の完全寛解、1例の部分寛解を得た。

移植前のR-high-CHOP/CHASER療法の毒性については、11例中、8例に一過性で全例速やかに回復した発熱性好中球減少症を認めた以外は、Grade 3以上の非血液毒性は認めなかった。

LEED療法の毒性については、LEED療法に進んだ10例中、65歳の1例でLEED療法のday-4で嘔気・嘔吐後のマロリーワイス症候群のため治療中断、また57歳の1例で大量化学療法の途中でGrade 3のsick sinus syndromeのため治療中断となったが、それ以外の8例は重篤な有害事象はなく移植を完了した。中断の2例は、大量化学療法が途中まで投与されていたため、自家末梢血幹細胞移植は実施した。

以上より、年齢上限を65歳とした本試験では、高い確率でLEED療法および幹細胞移植まで完遂できることを期待している。観察期間中央値40.3か月(5.3-48.6か月)での3年全生存割合は100%、3年無増悪生存割合は67.5%(2年無増悪生存割合は90%)であった。

### 2.3.8. 後治療について

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、完全寛解(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、プロトコル治療完了(移植後のG-CSF終了)後の効果判定(re-staging)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こととした。

一方、MCLの場合、初回治療でCRとならない患者の予後は不良であることから、プロトコル治療完了後PR以下の効果にとどまった場合は、以降の後治療は規定しないこととした。

また、MCLに対する放射線治療の果たす意義は限局期および進行期とも確立されておらず、腫瘍塊による臓器圧迫などの症状緩和を目的とする姑息的治療(palliative therapy)としてしか用いられていないため、治癒を狙った本試験のプロトコル治療として放射線治療は採用しなかった。

## 2.4. 試験デザイン

MCLは2.1.1で述べたように、頻度の比較的高い欧米でも全NHLの5-10%(約6%)で、我が国では全NHLの2.8-5%の発生頻度であることからまれな疾患と言える。日本全国でのMCLの年間患者発生数は500人-900人程度と推定され、従来および今後も、我が国独自で大規模な第Ⅲ相試験を積み重ねる治療開発戦略は困難と思われる。しかし、2.1.~2.2.で述べたように、欧米においても状況は大差なく、大規模な第Ⅲ相試験は未だ実施されていない。CHOP療法などの通常量化学療法が実施された場合の5年生存割合約25%、2年無増悪生存割合約30%が、ここ10年来明らかな改善を示していないことから、これらをヒストリカルコントロールとして、治療効果の大きな改善を期待する小規模な単群の第Ⅱ相試験が世界的にも繰り返されている状況である。

こうしたMCLの治療開発の世界的な趨勢から、少なくとも今後数年間は、高用量化学療法、rituximab、分子標的治療薬、およびそれらの組合せの小規模な第Ⅱ相試験を各国が行っていくと予想され、それらの中からある程度の長期生存・長期寛解が得られる治療レジメンが見いだされた場合に、それを対照治療とする国際共同の大規模第Ⅲ相試験が行われるようになっていくことが予想される。

現在は、各国がこうした模索を続けている段階であり、我々JCOG-LSGも、長期生存・長期寛解の得られる治療レジメンを探索する治療開発戦略をとることとし、JCOG-LSGで初めてMCLに特化した臨床試験を行うこととした。

本試験は、愛知県がんセンターにより開発され、単施設のpilot studyで良好な成績が認められた「R-high-CHOP/CHASER/LEED療法」の有効性と安全性を多施設共同臨床試験のセッティングで確認する第Ⅱ相試験と位置付けられる。

### 2.4.1. 計画されている第Ⅲ相試験デザイン

以上の世界的な治療開発の流れの中で、本試験で良好な結果が得られたとしても、JCOG-LSGとして直ちに第Ⅲ相試験に進むかどうかは現段階では不明であるが、本試験以降の治療開発戦略として、本試験の結果により概ね以下の3つの方向性が考えられる。

#### 1) 本試験で予想を上回る良好な結果が得られた場合

本試験の2年無増悪生存割合が、期待値である50%を大きく上回った場合、多くの長期生存例が期待できるため、良好な5年無増悪生存割合、5年生存割合を期待して、慎重に本試験登録患者の再発や晩期毒性を追跡するが、ただちに第Ⅲ相試験を行うことはせず、R-high-CHOP/CHASER/LEED療法をあらたな標準治療とみなす。ただし、その時点で有望な分子標的治療薬などが出現していれば、本試験の治療法を対照群として新薬の追加のあり/なしなどのランダム化比較試験が考慮される可能性はある。

#### 2) 概ね予想通りの範囲内の結果が得られた場合

本試験の有効性の判断規準は、「大量化学療法+幹細胞移植」を行わない、R-CHOP療法の2年無増悪生存割合を比較対照の閾値に用いているため、これをぎりぎり棄却できたからといってただちに「標準治療」とは言えず「有望な治療」と判断できる程度である。したがって、この場合は、やはりリスクと患者の負担が大きい「大量化学療法+幹細胞移植」の「あり」vs「なし」のランダム化比較試験を考慮すべきと考えられる。

#### 3) 予想を下回る結果が得られた場合

2.3.で述べたように、現時点で最適化された治療と考えられるR-high-CHOP/CHASER/LEED療法をもってしても、比較対照である「大量化学療法+幹細胞移植」を行わないR-CHOP療法を上回らないことから、



「大量化学療法＋幹細胞移植」はMCLに対しては有用ではないと結論され、治療戦略の見直しが行われると思われる。

#### 2.4.2. エンドポイントの設定根拠

MCLに対するHyper-CVAD療法での完全奏効割合は38%<sup>20)</sup>、rituximab併用のR-CHOP療法の完全奏効割合も48%<sup>18)</sup>と、標準的なCHOP療法などに比して比較的高い完全奏効割合が得られたが、R-CHOP療法でも、治療後の再発が続き、2年無増悪生存割合は30%である。他の高悪性度リンパ腫とは異なり、MCLにおいては高い完全奏効割合が必ずしも長期予後を反映していないと考えられることから、本試験の試験治療の評価には無増悪生存期間(Progression-free survival)が適切と考えた。

Howardらの報告ではR-CHOP療法後の2年無増悪生存割合が既に30%まで低下していることから、主たる比較対照であるR-CHOP療法とのヒストリカルな比較は2年無増悪生存割合で可能と思われるため、これをprimary endpointとした。2年無増悪生存割合が良好であった場合も、2年以降の増悪が多いかどうかは重要な臨床的関心事項であるため、無増悪生存期間、5年無増悪生存割合、および総合的な有効性の指標である全生存期間、2年生存割合、5年生存割合もsecondary endpointsとした。

リスク/ベネフィットバランスの考察のため安全性のエンドポイントとして、R-high-CHOP、CHASER、LEED、幹細胞移植それぞれ、および全体の有害事象、二次がん発生割合(累積割合)をsecondary endpointsとした。

また、本試験で、完全奏効割合と無増悪生存期間のいずれもが比較対照であるR-CHOPよりも良好であった場合、MCLに対する今後の試験において完全奏効割合(や奏効割合)が有効性のエンドポイントとして有用である可能性もあることから、完全奏効割合、奏効割合もsecondary endpointsとした。

#### 2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

幹細胞移植の経験が豊富な愛知県がんセンターにおけるpilot studyは、治療関連死亡もなく安全に実施されたが、KhoriraのHyper-CVAD＋大量化学療法の報告では治療関連死亡が11%と報告されており、比較対照とする、幹細胞移植を行わないR-CHOP療法に比して、R-high-CHOP/CHASER/LEED療法は、高い有効性が期待されるが「毒性の強い新治療(toxic new regimen)」と位置付けられる。

比較対照であるR-CHOPの2年無増悪生存割合は30%<sup>18)</sup>であるため、本試験のprimary endpointである2年無増悪生存割合の閾値を30%とする。R-CHOPに比してのR-high-CHOP/CHASER/LEED療法のリスクに見合う有効性の上乗せを20%として、2年無増悪生存割合の期待値を50%とする。

R-high-CHOP/CHASER/LEED療法は様々な工夫を凝らした、理論的には最適化した治療レジメンであり他にこれに替わる有力な候補もないことからβエラーを低めに0.1とし、毒性が強いレジメンであることからαエラーも低めに0.1とする。2年無増悪生存割合の片側90%信頼区間の下限が閾値である30%以上になることを示すために必要なサンプルサイズを求めると適格例として39例となる。3例程度の不適格例を見込んだとしても全登録例は42例程度でよいと思われるが、MCLのJCOG試験は本試験が初めてであり、病理中央診断による不適格例がどの程度生じるかは不明である。探索的な「病理中央診断適格例」の解析においても精度を確保するため、10%強の病理中央診断不適格例の発生を想定し、予定登録数を45例とする。

以上より、本試験における臨床的仮説は、「本試験の2年無増悪生存割合が30%を統計学的に有意に上回ればR-high-CHOP/CHASER/LEED療法を有望な治療レジメンと判断する。有意に上回らなければ有望な治療レジメンではないと判断する」となる。

#### 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、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<sup>17)</sup>ので、除外することとした
- 2) Rituximab輸注時の最終負荷速度が200 mL/hrとなり、R-high-CHOPで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患者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<sup>50)</sup>。特に50,000/mm<sup>3</sup>以上の腫瘍細胞が末梢血中に存在する患者において重症となること、症状発現時にTNF- $\alpha$  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<sup>51)</sup>。したがって、rituximab の添付文書には血液中に25,000/mm<sup>3</sup>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」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/mm<sup>3</sup>を超える腫瘍細胞が末梢血中に存在する患者は除外することとした。
- 4) rituximab はごくまれな報告<sup>52)</sup>を除いては、一般的には中枢神経系への移行は認められていないため、中枢神経系浸潤例は除外することとした。マンツル細胞リンパ腫では初診時に中枢神経系浸潤を認めることはまれであるが、そのような場合には、抗がん剤髄注や全脳照射が適応となるため、本試験の対象外とした。
- 5) Rituximab 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例が報告されている<sup>12)53)</sup>。またB型肝炎の再活性化例はprednisolone (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。本試験に関してはHCV 抗体陽性者は除外することとした。HIV陽性例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

JCOG-LSG では MCL に対する臨床試験は本試験が最初であることから、過去の登録実績のデータはない。JCOG-LSG ですでに登録が終了した Follicular lymphoma (FL) を対象とする JCOG0203 は月間 5 例程度、年間 60 例程度の登録が得られている。MCL は FL の発生頻度の 5~7 分の 1 の発生頻度であることから、MCL の JCOG-LSG での年間登録見込み患者数は 9-12 例と推定される。このため、4 年間で約 36~48 例が登録可能と考えられる。

#### 2.4.6. 病理中央診断について

Hidemann の MCL に対する臨床試験の報告では施設診断と中央診断での診断一致率は 50%とされていて形態学的診断が困難なリンパ腫であることから本試験では病理中央診断が必要と判断した。

### 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

先述のように、R-high-CHOP で用いられる ADM と CPA、および CHASER で用いられる CPA の用量が保険適応承認用量を超えてはいるが、本試験で用いる薬剤自体はいずれも悪性リンパ腫に対して保険適応承認が得られているものであるため、本治療法は日常保険診療としても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ことから、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および経済上の利益はない。

#### 2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験における治療法 (R-high-CHOP/CHASER 療法、LEED 療法、自家末梢血幹細胞移植療法) は、2.3. に記したように、愛知県がんセンター単独の臨床試験の結果では安全に実施できると予想されているが、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。従来の治療法では治癒や長期生存が期待できない MCL 患者に対して、治癒を期待する高用量化学療法レジメンの評価を行う本試験において、我々は「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が、2.2.3.-1) で述べたように、同様の治療戦略をとる Khorri らによる Hyper-CVAD 療法の報告では 11%の治療関連死亡が報告されていることから、5%を超える治療関連死亡が生じる可能性も否定できない。

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」、「6.5. 治療変更規準」、「6.6 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。

### 2.5.3. 施設(医療機関)に対する不利益の可能性

本試験のプロトコル治療の実施に際して、施設では、通常の一般診療と同様に保険請求を行うため、可能性は低いですが R-CHOP 療法での CPA に関して事後的に保険査定を受ける可能性がある。しかし、施設の損失が発生した場合も JCOG 研究組織として補填する仕組みを持たないため、その場合は参加施設(医療機関)の損失となる。実際に施設の損失が発生した場合には試験の継続参加の可否を施設研究責任者と研究代表者/研究事務局間で慎重に協議する。各施設の研究責任者はそのことも含めて施設 IRB および医療機関の長の承認を得ること。

### 2.6. 本試験の意義

MCL は未だ有効な初回治療法が確立されておらず、世界的にも標準治療の候補を探索する小規模な第 II 相試験が繰り返されている現状にある。本試験により高い有効性を示す標準的治療の候補が見出されれば、将来の標準的治療確立への貢献が期待できる。

また、本試験で期待に反して有望な結果が得られなかった場合には、リスクが高く、医療機関の多くのリソースを使う幹細胞移植併用大量化学療法の治療戦略に対する見直しが図られるため、いずれの結果が得られたとしても社会的・科学的な価値は高いと言える。

### 2.7. HBV-DNA モニタリングを基にした HBV キャリア再活性化予防についての観察研究への同時登録を許容しないことについて

2008 年度より、厚生労働科学研究費による肝炎等克服緊急対策研究事業(H20-肝炎-若手-014)により、「リツキシマブ + ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化への対策に関する多施設共同研究～HBV-DNA モニタリング～」(班研究代表者:名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 楠本茂)が行われている。この研究は、未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者のうち HBs 抗原陰性の HBV 再活性化ハイリスク患者(HBc 抗体、HBs 抗体のいずれかまたは両方が陽性の患者)を対象に、R-CHOP 療法のような Rituximab とステロイドを含んだ併用化学療法を行う際に、治療中の HBV-DNA をモニタリングし、HBV 再活性化の頻度を明らかにすることやウイルスを早期に検出して抗ウイルス薬を投与する治療あるいは予防法を確立するための基礎データを収集することを目的とした多施設共同の観察研究である。

本試験の登録患者がこの観察研究の適格条件を満たすこともあるが、本試験におけるこのような HBV キャリアに対する対応は、「6.6.10. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法」の 10)に示されており、導入療法開始時からの積極的な抗ウイルス療法を行って治療することを推奨しており、HBV-DNA をモニタリングしながら抗ウイルス療法の適応を検討する HBV-DNA モニタリング試験とは対応が異なっており相容れるものではない。本試験の試験治療における HBV の再活性化のリスクは未知であり、登録患者のリスクを高める可能性があると考えられるため、本試験の登録患者が上記の観察研究に同時登録をすることは許容しないこととした。

### 2.8. 附随研究

本試験では附随研究は予定されていない。

### 3. 本試験で用いる規準・定義

#### 3.1. 病理診断規準

病理診断には WHO 分類の blue book 版54'を用いる。

本試験で対象となるのは四角で囲んだもののみ。

#### 【WHO 分類】

---

#### 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

Extranasal 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

Sezary 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

---

### 3.2. 病期分類規準

病期分類(staging)には Ann Arbor 分類5<sup>5)</sup>の修正案である Cotswolds 修正案(1989)5<sup>6)</sup>をさらに改変した AJCC manual 第6版5<sup>7)</sup>(JCOG-LSG 悪性リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル第1版5<sup>8)</sup>に掲載)を用いる。

#### 病期

病期 I: 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)(ホジキンリンパ腫では稀)。

病期 II: 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<sub>3</sub>のように表してもよい。

病期 III: 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。

病期 IV: 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。後出の「解剖学的病期診断規準」に該当する肝臓または骨髄のいかなる病変、あるいは肺の小結節性病変もIV期とする。病期IVの病変の場所は、ホジキンリンパ腫の部分で記述されている表に記載された表記法に従ってその部位を更に特定することによって確認される。

#### 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。以下の1.~3.の1つ以上を有する場合、病期にBを付す。いずれも有さない場合は病期にAを付す。

1. 発熱: 38°Cを超える理由不明の発熱。
2. 盗汗: 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ぬい程のずぶ濡れになる汗。
3. 体重減少: 診断前の6か月内に通常体重の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以上の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、曖昧な患者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

穿刺吸引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III 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III 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; 大きな縦隔腫瘍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。

\* 生検または手術により消失した病変も、病期診断上、病変存在部位とする。(但し、測定可能病変とはしない。)

#### 3.2.1. Bulky mass

Cotswolds meeting の規準<sup>56)</sup>に基づき、以下のいずれかを満たす病変を bulky mass とする。

- 1) CT スキャンにて最大径 10cm 以上の腫瘍性病変(ただし、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。

#### 3.3. IPI における prognostic factor および risk group

Prognostic factor:

- (1) 年齢 (61 歳以上)
- (2) LDH (施設基準値上限を超える)
- (3) PS (2-4)
- (4) CS (III 期または IV 期)
- (5) 節外病変の数 (2 個以上) 注: 脾臓病変は節外ではなくリンパ節病変として扱う。

Risk group : 上記項目 (1)-(5) のうち幾つが該当するかを検討して、以下のグループに分類する。

Low risk: 0-1, Low-intermediate risk: 2, High-intermediate risk: 3, High risk: 4-5

#### 3.4. 評価項目・臨床検査の定義

##### 3.4.1. 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( /mm<sup>3</sup>)

##### 3.4.2. CD5 および 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 は CD5 と CD20 抗原がともに陽性であること。(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、CD5 と 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。)

##### 3.4.3. 核内 CyclinD 抗原陽性細胞

リンパ腫病変の生検組織を用いた免疫組織化学にてリンパ腫細胞 は cyclin D1 抗原が細胞核内に陽性であること。

**3.4.4. 末梢血液中腫瘍細胞数**

白血球総数(/mm<sup>3</sup>) × 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数(/mm<sup>3</sup>)

**3.4.5. 末梢血中の CD3、CD4、CD20 陽性細胞数**

検査日当日の白血球総数と白血球分画より、リンパ球数を計算し、更に CD3、CD4、CD20 陽性細胞割合より、各実数(/mm<sup>3</sup>)を算出した値とする。

白血球総数(/mm<sup>3</sup>) × リンパ球分画(%) = リンパ球数(/mm<sup>3</sup>)

リンパ球数(/mm<sup>3</sup>) × CD3 陽性細胞割合(%) = CD3 陽性細胞数(/mm<sup>3</sup>)

リンパ球数(/mm<sup>3</sup>) × CD4 陽性細胞割合(%) = CD4 陽性細胞数(/mm<sup>3</sup>)

リンパ球数(/mm<sup>3</sup>) × CD20 陽性細胞割合(%) = CD20 陽性細胞数(/mm<sup>3</sup>)



## 4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

### 4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 病変の生検病理診断にて組織学的にマントル細胞リンパ腫と診断されている
- 2) 病変の生検組織標本の免疫染色にて細胞核が cyclin D1 陽性である
- 3) 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染色にて、リンパ腫細胞に CD5 と CD20 の両方が陽性である
- 4) 年齢が 20 歳以上、65 歳以下である
- 5) ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) の performance status (PS) が 0~2 である
- 6) 登録日前 28 日以内の最新の画像診断にて AJCC の臨床病期分類 (3.2.) の bulky II 期、III 期、IV 期のいずれかである
- 7) 登録日前 14 日以内の最新の末梢血液中腫瘍細胞数 (3.4.4.参照)  $\leq 10,000/\text{mm}^3$  である
- 8) 臨床診断で中枢神経系(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 (1) (2) (3) のすべてを満たす病変とする  
(1) 腫大リンパ節やリンパ節塊、もしくは画像診断上リンパ腫病変と診断される節外臓器の結節性腫瘍  
(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(左心駆出率は登録日前 84 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.))  $\geq 1,000/\text{mm}^3$   
(3) 血小板数  $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$   
(4) AST  $\leq$  施設規準値上限の 5 倍  
(5) ALT  $\leq$  施設規準値上限の 5 倍  
(6) 総ビリルビン (T-bil)  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$   
(7) 血清 Creatinine  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$   
(8) PaO<sub>2</sub>  $\geq 65 \text{ mmHg}$  (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

### 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) 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。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)もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)を有する

- 11) 妊娠中か、妊娠の可能性があるか、または、授乳中である女性である
- 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

## 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: 小椋美知則

名古屋第二赤十字病院 血液・腫瘍内科

〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町 2-9

TEL: 052-832-1121 内線56602 PHS65138

FAX: 052-832-1130

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

#### 5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコー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) 寛解導入療法(R-high-CHOP と CHASER)での投与量計算に用いる体表面積は DuBois らによる式を用いて求めることを原則とする。体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(DuBois 式: 体表面積(m<sup>2</sup>) = 体重(kg)<sup>0.425</sup> x 身長(cm)<sup>0.725</sup> x 0.007184)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違がみられるが、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。
- 9) LEED 療法での投与量計算においては、L-PAM、VP-16 投与量計算に用いる体表面積での体重、および CPA と Mesna の投与量計算に用いる体重は、下記の「修正理想体重」と「実体重」のうち小さい方を用いて計算する。投与量計算に際して、体表面積が 2m<sup>2</sup>を超える場合は 2m<sup>2</sup>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

## 6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合「プロトコール逸脱」となるが、「臨床的に妥当な逸脱」と判断される。（「14.1.3.プロトコール逸脱・違反」参照）

### 6.1. プロトコール治療

R-high-CHOP 1 コースと CHASER 3 コースからなる寛解導入療法と、大量化学療法である LEED 療法および、CHASER 療法中に採取した自家造血幹細胞の移植までの一連の治療をプロトコール治療とする。

- 1) 登録後 7 日以内にプロトコール治療を開始する(day1 は rituximab 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「プロトコール治療中止」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ー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) 寛解導入療法として、R-high-CHOP 療法(A) 1 コースと、それに引き続いて CHASER 療法(B) 3 コースを連続的に施行し、CHASER 療法の 2 コース目(B2)に自家末梢血幹細胞を採取・保存する。B2 にて採取・保存した末梢血幹細胞数が目標数に達しなかった場合は 3 コース目(B3)でも自家末梢血幹細胞の採取・保存を行う。A → B1 → B2 → B3 の順に 3 週 1 コースとして計 4 コース実施する。
- 3) 寛解導入療法中に増悪が見られた場合、または寛解導入療法後の re-staging にて SD もしくは PD と判定された場合はプロトコール治療中止とする。プロトコール治療中止例の以後の治療は自由とする。
- 4) 寛解導入療法の第 4 コース(B3)のコース開始日から起算して、36 日目を降、49 日目以内に自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法(LEED 療法)を開始する。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ール治療中止とする。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。
- 5) 自家末梢血幹細胞移植の day 1 から開始される G-CSF の最終投与日をもってプロトコール治療完了とする。
- 6) プロトコール治療完了後の re-staging により CR と判定された場合、再発が見られるまで無治療で観察する。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。
- 7) プロトコール中止例またはプロトコール治療完了後の re-staging により CR と判定されなかった場合は、以後の治療は規定しない。

## 6.2. 寛解導入療法

寛解導入療法は R-high-CHOP 1 コースと CHASER 3 コースの計 4 コースからなる。

R-high-CHOP の day1～day3、CHASER の day1～day5 は必ず入院にて行う。特に、Rituximab の第 1 回目投与 (R-high-CHOP の day1) は必ず入院にて十分な観察のもとに行うこと。

それ以外の期間は外来通院も可とするが、寛解導入療法中は入院治療を原則とする。

### 6.2.1. R-high-CHOP 療法 (A) (第 1 コース(A1)のみ)

薬剤	用量	用法	投与日
Cyclophosphamide (CPA)	1,500 mg/m <sup>2</sup>	DIV	day 3
Adriamycin (ADM)	75 mg/m <sup>2</sup>	DIV	day 3
Vincristine (VCR)	1.4 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg/body)	IV	day 3
Prednisolone (PSL)	100 mg/body	PO	day 3 to 7
Dexamethasone (Dexa)	40 mg/body※	DIV	day 1, 15
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	DIV	day 1, 15
G-CSF	通常量	SC	*
			* day 6よりnadirを経過した後から 白血球数>5000/mm <sup>3</sup> まで
	通常量	SC	day 15 (白血球数に関係なく投与)

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

本治療法は1コースのみであり、R-high-CHOPの開始日から起算して、22日目(3週間後)にCHASERを開始する。

- 経口血糖降下剤服用中の糖尿病の患者に対しては、Dexaや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。
- 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、ADM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 1,500 mg/m<sup>2</sup> x 1.55 m<sup>2</sup>=2,325 mg → 2,320 mg  
ADM 75 mg/m<sup>2</sup> x 1.5 m<sup>2</sup>=112.5 mg → 112 mg  
VCR 1.4 mg/m<sup>2</sup> x 1.35 m<sup>2</sup>=1.89 mg → 1.8 mg
- CPA は生理食塩水250 mLに溶解して1.5 時間あるいは500 mLに溶解して2.5時間で点滴投与、ADM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 20 mLに溶解して緩徐に静注する。
- CPAの開始6時間前より終了24時間後まで、1日(24時間)の輸液量は最低2 L/m<sup>2</sup> /dayとする。
- CPAの投与日(day3)は、アルカリ尿(尿pHが7以上)を確保するよう、輸液製剤に適宜メイロンを加える。1日3回以上尿pHをチェックすること。
- VCRは生理食塩水20 mLに溶解し、bolusで(点滴ルート の側管より)静脈注射する。
- 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。
- 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。
- G-CSFは、filgrastim (グラン) 100 µg/m<sup>2</sup>/day、lenograstim (ノイトロジン) 2 µg/kg/day、nartograstim (ノイアツプ) 1 µg/kg/day のいずれかを1日1回皮下注とする。
- Dexamethasoneは50 mLの生食に溶解し、15分で点滴投与する。

#### (R-high-CHOP における) Rituximab 投与について

- 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患者では注意を要する。
- 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