

200721060A

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の
最適化による新たな標準的治療の確立

平成19年度総括・分担研究報告書

主任研究者 堀田知光
(国立病院機構名古屋医療センター)

平成20(2008)年3月

目 次

総括研究報告

悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立	主任研究者 堀田 知光……………	1
--	------------------	---

参考資料 1

未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型Bリンパ腫に対するR-CHOP療法における Rituximabの投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第I/II相試験実施計画書……………		6
---	--	---

分担研究報告

1. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究	飛内 賢正……………	81
2. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究	伊藤 國明……………	89
3. 悪性リンパ腫の免疫化学療法に関する研究	柵木 信男……………	93
4. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究	谷脇 雅史……………	95
5. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立(臨床試験の実施)	鈴木 孝世……………	97
6. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究	木下 朝博……………	100
7. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究	石澤 賢一……………	105
8. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究	大間知 謙……………	109

研究成果の刊行に関する一覧表	……………	113
----------------	-------	-----

研究成果の刊行物・別刷	……………	117
-------------	-------	-----

総括研究報告

悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立

主任研究者：堀田 知光 (国立病院機構名古屋医療センター 院長)

研究要旨：本研究のB細胞リンパ腫に対する標準的治療である、キメラ型抗CD20抗体リツキシマブ(R)-CHOP療法のRの併用スケジュールの最適化を図り、治癒率およびQOLの高い免疫化学療法を確立することを目的とする。本年度はび慢性大細胞型B細胞リンパ腫(Diffuse large B-cell Lymphoma, DLBCL)に対する標準的治療であるリツキシマブとCHOP(シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン)療法の併用において、8コースのCHOP療法の各コースにリツキシマブを計8回投与する方法(R-CHOP療法群)を対照に、CHOP療法開始からリツキシマブを週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法群)の有用性をランダム化第II/III相試験(JCOG0601)の臨床試験実施計画書は2007年10月18日にJCOG臨床試験審査委員会の承認を受け、同年12月4日に登録を開始した。低悪性度B細胞リンパ腫に対するR-CHOP療法のランダム化第II/III相試験(JCOG0203)の追跡も合わせて実施している。

A. 研究目的

本研究の目的は、悪性リンパ腫に対して近年臨床に導入された分子標的治療薬である抗体医薬品と化学療法薬を用いて、より治癒率の高い治療法を確立して、当該患者の生命予後と生活の質を改善することにある。

未治療進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(Diffuse large B-cell Lymphoma, DLBCL)に対する今日の標準的治療はマウス/ヒトキメラ型抗CD20抗体リツキシマブ(R)とCHOP療法の併用療法(R-CHOP)であるが、リツキシマブとCHOP療法の最適な併用スケジュールは確定していない。本研究ではR-CHOP療法におけるリツキシマブの投与スケジュールに関するランダム化比較試験をJapan Clinical Oncology Group(JCOG)リンパ腫グループの多施設共同研究として実施する。

B. 研究方法

進行期び慢性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)患者を対象として、CHOP療法(シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンク

リスチン、プレドニゾロンを3週ごとに8コース繰り返す)の各コースの第1日目にリツキシマブを計8回併用投与する標準的なR-CHOP療法に対してリツキシマブをCHOP療法の第1サイクル開始か週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法群)の有用性をランダム化第II/III相試験(JCOG0601)により検証する。

第II相部分の主要エンドポイントは完全奏効(CR)割合、第III相部分の主要エンドポイントは無増悪生存期間(PFS)とする。第II相から第III相への移行の可否については中間解析の結果の評価に基づく。第II相から第III相部分への移行の可否は、JCOGデータセンターによる中間解析に基づいて、JCOG効果・安全性評価委員会による評価と判断に従う。

予定登録例数、登録期間・追跡期間は以下である。

第II相部分：B群で68例

第III相部分：各群180例 計360例(第II相部分を含む)

登録期：5年

追跡期間：3年

相研究期間：8年

本試験で用いる腫瘍縮小効果判定にはJCOGリンパ腫グループ「非ホジキンリンパ腫に対する腫瘍縮小効果判定規準」(Chesonらの「NHLの効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート」に準じたJCOG版判定規準)を用いるが、原著の改訂に合わせて新たにJCOG版を改訂した(参考資料1)。

[倫理面への配慮]

本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針を遵守し実施する。適切な症例選択規準と治療中止規準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保する。

- 1) IRBによる研究実施計画書の審査・承認が得られた施設のみが登録可能とする。
- 2) 登録に先立って、担当医は患者本人に施設のIRB承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、詳しく説明し、自由意志の基づく文書での同意を取得する。
- 3) 直接個人が識別できる情報を用いず、データのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
- 4) 本臨床試験研究はJCOGの臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会による第三者的監視を実施する。
- 5) 本臨床試験研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

C. 研究結果

本研究はJCOGとの共同研究として実施中であり、以下のステップを経て作業を進めてきた。

- 1) JCOGリンパ腫グループのプロトコル検討小委員会および班会議の検討を経て、本研究のプロトコルコンセプト(PC401)は2004年3月に承認された。
- 2) 2004年6月にグループ内の作業チームがJCOGデータセンターの協力でプロトコルドラフト第1版を作成し、グループ内での検討を重ねて改訂した。
- 3) 2006年4月19日フルプロトコル(第5版)を一次審査に提出した。

- 4) 2006年5月22日に一部修正の上採用可の審査結果を受領した。
- 5) 2006年7月14日のプロトコル検討小委員会にて効果判定に関する国際規準(IWC)の大幅な改訂に準拠したJCOG-LSG版の新効果判定規準の作成を開始した。
- 6) 2007年6月29日のリンパ腫グループプロトコル検討小委員会および翌日のグループ班会議において試験実施計画書の最終確認と効果判定規準の最終版を承認し、二次審査に提出した。
- 7) 2007年10月18日に試験実施計画書がJCOG臨床試験審査委員会で承認された。
- 8) 2007年11月19日にJCOGリンパ腫グループにおけるスタートアップミーティングを経て登録手続きを開始した。
- 9) 2007年12月4日にJCOGデータセンターより登録開始可能の通知が出された。
- 10) 2008年3月1日現在、IRB承認は37施設、症例登録数は5例である。現在までに重篤な有害事象の報告はない。
- 11) 厚労科研費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)の「難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究」(H13-18-効果(がん)-19)(飛内班)で実施した「未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対するリツキシマブとCHOP療法併用のランダム化第II/III相試験」(JCOG0203)は平成19年1月31日に予定の300例で登録を終了したが、班の終了に伴い、本年度から本研究事業で追跡を続行している。病理中央診断は全例の標本回収が終了し、288例のコンセンサス診断を完了している。平成20年3月1日にJCOG効果・安全性評価委員会が開催され中間解析の検討が行われた。

D. 考察

進行期中高悪性度リンパ腫に対する標準的治療は最近まで、1970年代に開発されたCHOP療法であった。しかし、21世紀に入ってキメラ型抗CD20抗体リツキシマブが臨床導入さ

れ、進行期中高悪性度B細胞リンパ腫においてリツキシマブとCHOP療法併用の有効性がCHOP療法単独の有効性を凌駕することを示す複数のランダム化第III相試験成績が公表され、DLBCLに対する新たな標準治療と認識された。しかし、リツキシマブの最適な併用方法については検討されていない。本研究によってR-CHOP療法におけるリツキシマブの併用を治療開始早期に集中させて治療強度を高めることが生存率の向上をもたらすことを証明できれば、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。また、高額医薬品であるリツキシマブの有効利用にもつながり、国民福祉に貢献できる。

1) 対照治療レジメンの選択

進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に対する現在の世界的な標準治療はフランスのGELAグループが実施した3週毎のCHOP療法の第1日目にリツキシマブを投与するR-CHOP療法がCHOP療法単独と比較するランダム化比較試験において無増悪生存期間、全生存期間ともに有意に上回ったことに基づく。EUでのリツキシマブのDLBCLに対する適応はGELA studyの結果に基づいて行われた。

2) 試験治療レジメンの設定

わが国におけるリツキシマブの承認用法・用量は単剤での国内臨床試験(治験)の成績に基づいて375mg/m²を週1回で連続8回投与とされており、3週間隔投与の有効性のデータはない。リツキシマブを血中濃度と有効性の解析からDLBCLにおいては治療初期にリツキシマブの血中濃度を高めに維持することがより高い奏効割合をもたらすことが期待される。また、中高悪性度非ホジキンリンパ腫であるDLBCLは治療早期の十分な薬物療法が生存率の改善をもたらすことが示されている。進行期中高悪性度リンパ腫に対する化学療法の治療強度の増強の意義については3週ごとの標準的CHOP療法と2週ごとに間隔を短縮したbi-weekly CHOP療法との無作為化比較試験(JCOG9809試験)においてbiweekly CHOP療法群の無増悪生存

期間が上回らなかったことから、CHOP療法の改良は本研究の検討課題とはせず、リツキシマブの投与スケジュールのみを変更するという明快なデザインとした。

3) リツキシマブの投与タイミング

本試験に先行して行われた低悪性度B細胞リンパ腫に対する標準的な3週間隔のR-CHOP療法と2週間隔のBW-R-CHOP療法の第II/III相試験(JCOG0203)ではリツキシマブの投与はCHOP投与2日前と規定した。その理由は①わが国で行われた先行臨床試験でCHOP療法2日前としていること、②BW-R-CHOP群では併用するG-CSFとの抗腫瘍活性の相乗効果が期待できる、③リツキシマブの血中半減期が長い、などが想定されたためである。しかし、外来化学療法時代に入り、日常診療ではCHOP療法当日もしくは前日のリツキシマブ投与が一般的となっている現状を考慮して、リツキシマブの投与タイミングはCHOP療法開始予定前日+1日を許容することとした。

4) 効果判定規準について

従来、悪性リンパ腫の腫瘍縮小効果判定は国際ワークショップ規準(International Workshop Criteria, IWC)Pが用いられてきたが2007年に重要な改訂が行われた。主な変更点は、①PET(positron emission tomography)の導入、②総合効果の判定区分からCRu(complete response undetermined)の削除、③リンパ腫病変の定義などである。

治療効果判定へのPETの導入について、JCOGリンパ腫グループの参加施設のうち自施設で検査可能は約1/3で、他は近隣の検査施設に委託している状況である。そのため判定に当たって判定のブレを最小化するために腫瘍縮小効果に関する中央判定を行うこととし、第II相部分のみPETまたはPET/CTおよびCTの施設外検閲を行うこととした。CT、PETの施設外検閲は、治療前およびCR判定時に撮影されたCTフィルムまたはそのコピー、PETフィルムまたはCD-ROMを用い、研究代表者が指名する2名

の放射線診断医とともに効果判定中央診断を行う。CRと判定された症例のうち最初の20例で中央判定診断を行い、PETまたはPET/CTを組み込んだ効果判定規準の精度について検討する。効果判定規準の精度が疑問視される場合は更に20例の中央診断を行う予定である。

E. 結 論

進行期DLBCLに対する標準的治療は、複数のランダム化比較試験の成績により世界的に、R-CHOP療法であると認識されている。しかし、リツキシマブの最適な併用方法については検討されていない。本研究によってR-CHOP療法におけるリツキシマブの併用を治療開始早期に集中させて治療強度を高めることが生存率の向上をもたらすことを証明できれば、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。また、高額医薬品であるリツキシマブの有効利用にもつながり、国民福祉に貢献できる。共同研究に参加する研究者間で治療計画について十分な合意を形成し、プロトコル審査過程を経て、質の高い研究実施計画書を完成した。研究計画書は2007年10月18日にJCOG臨床試験審査委員会の承認を受け、2007年12月4日に登録を開始した。

本研究では事業開始年度内に新規臨床試験を開始できた。2008年3月1日現在、IRB承認38施設、症例登録5例である。現在までは重篤な有害事象の報告はなく、被験者の安全は確保されている。中間解析を視野に、モニタリング作業、病理中央診断、効果中央判定作業を進め、質の高い臨床試験実施に努める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

<英文>

1) Hagiwara K, Nagai H, Li Y, Ohashi H, Hotta T and Saito H: Frequent DNA Methylation but not Mutation of the ID4 Gene in

Malignant Lymphoma. *J Clin and Exp Hematol* 47(1):15-18, 2007

- 2) Tobinai K, Takeyama K, Arima F, Aikawa K, Kobayashi T, Hanada S, Kasai M, Ogura M, Sueoka E, Mukai K, Tajima K, Fukuda H, Shirakawa S and Hotta T, Shimoyama M and members of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group: Phase II study of chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study 9004. *Cancer Sci* 98(9): 1350-1357, 2007
- 3) Suzuki R, Onizuka M, Kojima M, Shimada M, Fukagawa S, Tsuboi K, Kobayashi H, Shintani A, Ogawa Y, Kawada H, Hotta T and Ando K: Preferential hypermethylation of the Dickkopf-1 promoter in core-binding factor leukaemia. *Br J Haematol* 138: 624-631, 2007
- 4) Miyazaki T, Fujimaki K, Shirasugi Y, Yoshida F, Ohsaka M, Miyazaki K, Yamazaki E, Sakai R, Tamaru J, Kishi K, Kanamori H, Higashihara M, Hotta T, and Ishigatsubo Y: Phase II study of chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study 9004. *Cancer Sci* 98(9): 1350-1357, 2007.
- 5) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Tshibata T, Tfkushima T, Takatsuka Y, Ikeda S, Masuda M, Nagayoshi H, Ueda R, Tamura, K, Sano M, Momita S, Yamaguchi K, Kawano F, Hanada S, Tobinai K, Shimoyama M, Hotta T and Tomonaga M: VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study JCOG9801. *J Clin Oncol* 25(34): 5458-5464, 2007
- 6) Terasawa T, Nihashi T, Hotta T, and Nagai T: F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A systematic review. *J*

Nuclear Med 49(1):13-21, 2008

<和文>

- 1) 堀田知光: 悪性リンパ腫に対する標準的治療の動向. 医療 61(1):5-10. 国立医療学会誌 2007
- 2) 堀田知光: 未承認薬および適応外医薬品問題の現状と課題. 腫瘍内科1(1): 94-103
- 3) 堀田知光: 未承認薬をめぐる最近の動向. 月刊ファームステージ 第7巻 第8号: 56-59, 2007

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ) リンパ腫グループ

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業H19-がん臨床-一般-20)

「悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による新たな標準的治療の確立」班

(主任研究者：堀田知光)

厚生労働省がん研究助成金指定研究17指-1

「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班(主任研究者：堀田知光)

厚生労働省がん研究助成金指定研究17指-5

「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班(主任研究者：福田治彦)

JCOG 0601

未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型Bリンパ腫に対する

R-CHOP療法におけるRituximabの投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第II/III相試験実施計画書 ver1.0

NHL-R-CHOP-P2/3

研究代表者：堀田 知光

国立病院機構名古屋医療センター

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

TEL：052-951-1111 内線2200

FAX：052-951-0559

E-mail：hottat@nnh.hosp.go.jp

研究事務局：大間知 謙

東海大学医学部 血液腫瘍リウマチ内科

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143

TEL：0463-93-1121 内線2230

FAX：0463-92-4511

E-mail：8jmmd004@is.icc.u-tokai.ac.jp

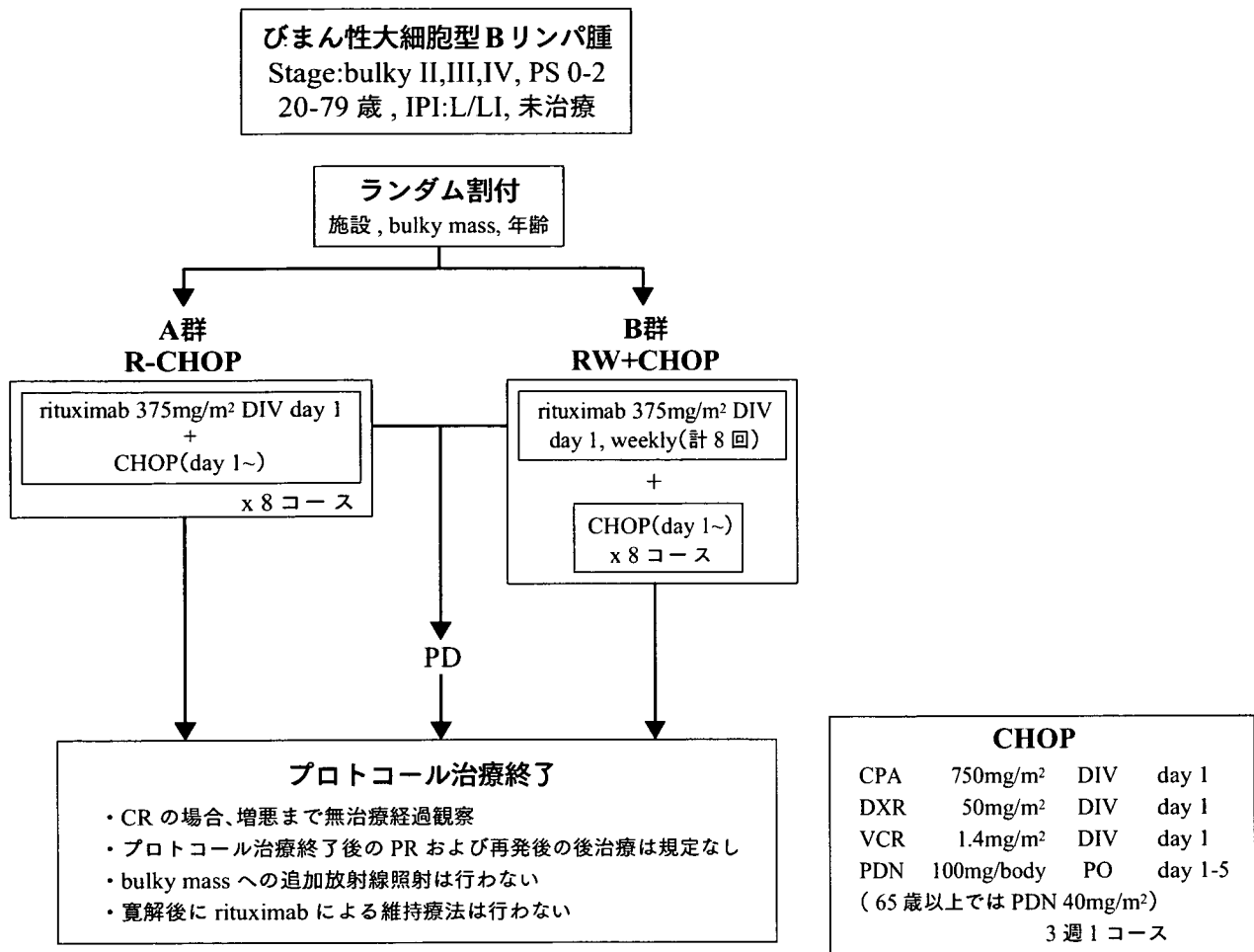
2004年3月27日 JCOG運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC401)

2006年4月19日 JCOGプロトコル審査委員会一次審査提出

2007年10月18日 JCOGプロトコル審査委員会承認

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

未治療進行期 (Ann Arbor 臨床病期 : bulky II, III, IV 期)、かつ国際予後指数 (international prognostic index: IPI) で低リスク群の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) 患者を対象として、キメラ型抗 CD20 抗体 rituximab と CHOP 療法の併用において、8 コースの CHOP 療法の各コースに rituximab を計 8 回投与する方法 (R-CHOP 療法群) を対照に、CHOP 療法開始から rituximab を週 1 回連続 8 回投与する方法 (RW+CHOP 療法群) の有用性をランダム化第 II/III 相試験により検証する。

第 II 相部分

Primary endpoint : 完全奏効割合 (complete response rate : %CR)

Secondary endpoints : 無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS)、全生存期間 (overall survival : OS) および、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

第 III 相部分

Primary endpoint : PFS

Secondary endpoints : OS および有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

0.3. 対象

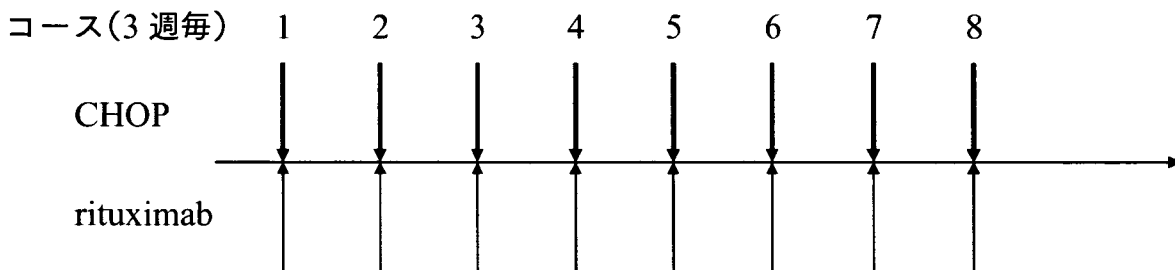
- (1) 組織学的にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)と診断されている。組織学的進展(Histologic transformation)と判断された患者は除く
- (2) 腫瘍細胞のCD20抗原が陽性
- (3) 臨床病期(3.2.)がbulky massを有するII期, III~IV期のいずれか
- (4) 末梢血液中腫瘍細胞数が $10000/\text{mm}^3$ 以下
- (5) 年齢が20歳以上、79歳以下
- (6) Performance Status (PS): ECOG 規準で0-2
- (7) IPI(3.3.)でlow riskまたはlow-intermediate riskのいずれか
- (8) 中枢神経系浸潤がない
- (9) 測定可能病変を有する
- (10) 以前に化学療法・放射線治療・抗体療法のいずれも受けていない
- (11) 適切な臓器機能が保たれている
- (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

0.4. 治療

A群(A法) : rituximab (tri-weekly) + standard CHOP療法 = R-CHOP療法

rituximab (tri-weekly) 375mg/m² DIV 3週毎

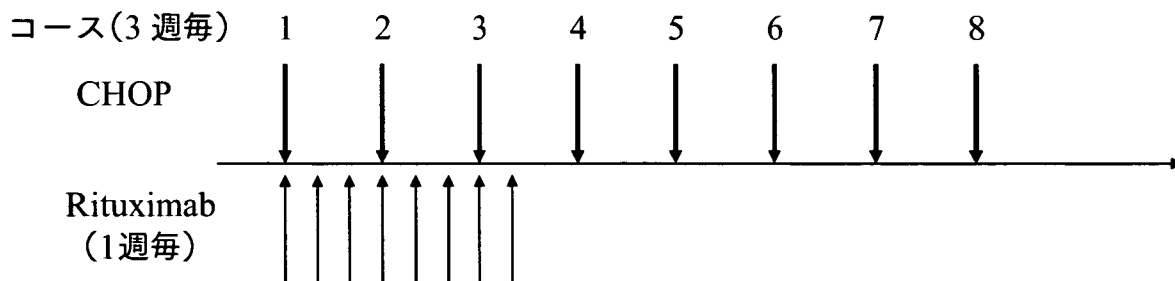
- ・ CHOPも rituximabもコース毎に投与する。



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

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

- ・ CHOPはコース毎に投与する。
- ・ rituximabは第1コースのday1(治療開始日)を起算日として、day 1,8,15,22,29,36,43,50の計8回投与する。(コースに一致させる必要なし。)



standard CHOP療法(A群B群共通)

薬剤	用量	用法	投与日(day)
Cyclophosphamide	750mg/m ²	(div)	1
Doxorubicin	50mg/m ²	(div)	1
Vincristine	1.4mg/m ² (max 2.0mg/body)	(iv)	1
Prednisolone	100mg/body(65才以上では40mg/m ²)	(po)	1-5

21日間を1コースとして、以上を計8コース繰り返す。

0.5. 予定登録例数、登録・追跡期間

第II相部分：B群で68例

第III相部分：各群180例計360例(第II相部分を含む)

登録期間：5年 追跡期間：3年 総研究期間：8年

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの：研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など：JCOGデータセンター(16.12.)

有害事象報告：JCOG効果・安全性評価委員会事務局(16.11.)

目 次

0. 概要	7
0.1. シェーマ	7
0.2. 目的	7
0.3. 対象	8
0.4. 治療	8
0.5. 予定登録例数、登録・追跡期間	9
0.6. 問い合わせ先	9
1. 目的	13
2. 背景と試験計画の根拠	13
2.1. 対象	13
2.2. 対象に対する標準的治療	14
2.3. 治療計画の設定根拠	16
2.4. 試験デザイン	19
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	23
2.6. 本試験の意義	24
3. 本臨床試験で用いる規準や定義	24
3.1. 病理診断規準	24
3.2. 臨床病期分類	25
3.3. 評価項目・臨床検査の定義	27
4. 患者選択規準	28
4.1. 適格規準	28
4.2. 除外規準	29
5. 登録・割付	29
5.1. 登録の手順	29
5.2. ランダム割付と割付調整因子	27
6. 治療計画と治療変更規準	30
6.1. プロトコル治療	30
6.2. プロトコル治療中止・完了規準	33
6.3. 治療変更規準	33
6.4. 併用療法・支持療法	38
6.5. 後治療	38

7. 薬剤情報と予期される有害反応	38
7.1. 薬剤情報	38
7.2. 予期される有害反応	38
7.3. 有害事象/有害反応の評価	41
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	42
8.1. 登録前の評価項目	42
8.2. 治療期間中の検査と評価項目	44
8.3. 治療中止/完了後の検査と評価項目	45
8.4. スタディカレンダー	47
9. データ収集	48
9.1. 記録用紙 (CASE REPORT FORM:CRF)	48
10. 有害事象の報告	49
10.1. 報告義務のある有害事象	49
10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順	49
10.3. 研究代表者/研究事務局の責務	51
10.4. 効果・安全性評価委員会での検討	51
11. 効果判定とエンドポイントの定義	52
11.1. 効果判定	52
11.2. 解析対象集団の定義	58
11.3. エンドポイントの定義	59
12. 統計的事項	61
12.1. 主たる解析と判断規準	61
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	61
12.3. 中間解析と試験の早期中止	63
12.3.3. 中間解析結果の報告と審査	63
12.4. SECONDARY ENDPOINTS の解析	63
12.4.1. 安全性のSECONDARY ENDPOINTS の解析	63
12.4.2. 有効性のSECONDARY ENDPOINTS の解析	64
12.5. 最終解析	64
13. 倫理的事項	64
13.1. 患者の保護	64
13.2. インフォームドコンセント	64
13.3. 個人情報の保護と患者識別	65
13.4. プロトコールの遵守	67
13.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	67
13.6. プロトコールの内容変更について	67

14. モニタリングと監査	68
14.1. 定期モニタリング	68
14.2. 施設訪問監査	70
15. 特記事項	70
15.1. 病理中央診断	70
15.2. 効果判定中央診断	70
16. 研究組織	71
16.1. JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP : 日本臨床腫瘍研究グループ)	71
16.2. 指定研究以外の研究班	71
16.3. JCOG代表者	71
16.4. 研究グループとグループ代表者	71
16.5. 研究代表者	72
16.6. 研究事務局	72
16.7. 病理中央診断事務局	72
16.8. 病理判定委員	72
16.9. 参加施設	73
16.10. プロトコル審査委員会 (2007年8月現在)	74
16.11. 効果・安全性評価委員会 (2007年8月現在)	75
16.12. データセンター/運営事務局	76
16.13. プロトコル作成	76
17. 研究結果の発表	77
18. 参考文献	77
19. 付表 APPENDIX	80

1. 目的

未治療進行期(Ann Arbor臨床病期 bulky II, III, IV期)かつ国際予後指数(international prognostic index, IPI)で低リスク群のCD20陽性びまん性大細胞型Bリンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)患者を対象として、キメラ型抗CD20抗体 rituximabとCHOP療法の併用において、8コースのCHOP療法の各コースにrituximabを計8回投与する方法(R-CHOP療法群)を対照に、CHOP療法開始からrituximabを週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法群)の有用性をランダム化第II/III相試験により検証する。

第II相部分：

primary endpoint：完全奏効割合 (complete response rate; % CR)

secondary endpoints：無増悪生存期間 (progression-free survival; PFS)、全生存期間 (overall survival; OS)、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

第III相部分：

primary endpoint：無増悪生存期間 (PFS)

secondary endpoints：全生存期間 (OS)、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

第II相から第III相部分への移行の可否は中間解析結果の評価に基づいて決定する。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

悪性リンパ腫はリンパ球に由来する悪性腫瘍の総称であり、全悪性腫瘍死亡に占める割合は2.6%であるが増加傾向にある。その主な理由は後天性免疫不全症候群患者における日和見リンパ腫が増加していることや臓器移植後などの強い免疫抑制患者に発症するリンパ増殖性疾患の出現などがあげられるがそれだけでは説明ができず、真の増加要因は不明である。1998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10.5、女7.6であり¹⁾、日本全国での年間患者発生数は約1万8000人と推定される。

悪性リンパ腫は、1967年のAnn Arborでの「白血病とリンパ腫の国際会議」以後、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分けられている。ホジキンリンパ腫は我が国では全悪性リンパ腫の約4～5%であり、残り約95%が非ホジキンリンパ腫である。

非ホジキンリンパ腫(NHL)は、腫瘍細胞の細胞起源や分化段階を反映すると考えられている腫瘍細胞の形態学的特徴や、表面マーカー、免疫遺伝子の発現状況から、極めて多数の疾患群に細分類されており、予後や病像、治療反応性が極めて多彩である。

免疫学、分子生物学の進歩等により腫瘍細胞の免疫学的形質の解明が進むにつれ、悪性リンパ腫の病理分類は時代と共に大きく変遷し、米国では1982年のWorking Formulation、欧州では1988年の改訂Kiel分類が主流であったが、1994年にREAL分類が発表され、その改訂版と言えるWHO分類が1997年に発表されて以来、世界的にWHO分類が広く用いられるようになった(3.1.病理診断規準-WHO分類)。REAL分類およびWHO分類では、非ホジキンリンパ腫は「B細胞性腫瘍」と「T/NK細胞性腫瘍」に大別され、概ね4.6：1の頻度である。

B細胞リンパ腫は急激な経過を取る「中～高悪性度リンパ腫 (aggressive lymphoma)」と緩徐な経過を取る「低悪性度リンパ腫 (indolent lymphoma)」に大別され、本試験で対象とする「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)」は前者の中～高悪性度リンパ腫に分類される。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り、日本全体で年間5,000人程度発生すると予測される。DLBCLには初発時からDLBCLと診断される例 (de novo) 以外に、初発時は濾胞性リンパ腫、MALTリンパ腫、小細胞型リンパ腫など低悪性度リンパ腫と診断された後の経過中にDLBCLに進展(組織学的進展)した病型が含まれ、病態は多様である。DLBCLの

予後因子として評価が確立しているのは年齢、LDH、performance status (PS)、臨床病期および節外病変数を指標とする国際予後指数 (international prognostic index, IPI) である²⁾が、近年、CD5³⁾、CD10、bcl-2再構成、bcl-2蛋白発現、p53遺伝子変異⁴⁾など多くの生物学的予後因子が報告されている。さらに、DNA microarray法の導入による遺伝子発現profilingの解析はDLBCLにおける新たな疾患単位の認識と亜分類に進展する可能性がある⁵⁾。ただし、こうした新たな因子に基づく疾患単位の分類はまだ確立されておらず、治療方針はDLBCL等の病理組織分類にIPIを組み合わせて決定されているのが現状である。

2.2. 対象に対する標準的治療

2.2.1. 多剤併用による第2・第3世代化学療法の研究と標準的治療

DLBCLを主体とする未治療進行期中～高悪性度リンパ腫に対して1970年代に開発された第1世代のCHOP (cyclophosphamide [CPA], doxorubicin [DOX], vincristine [VCR], prednisolone [PSL]) 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2・第3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、その後に行われ1993年に公表された、米国Southwest Oncology Groupを中心とするintergroupでのランダム化第III相試験の結果、CHOP療法を対照としてこれらの併用化学療法(3年生存割合: ProMACE-CytaBOM療法50%、MACOP-B療法50%、m-BACOD療法52%)は有効性でCHOP療法(3年生存割合54%)を凌駕しなかった。また、毒性やコスト面ではCHOP療法が優れていることから、CHOP療法が標準的治療であることが再認識された⁶⁾。第2・第3世代併用化学療法の治療戦略がnegativeな結果に終わった理由として、第II相試験の患者選択バイアス、中～高悪性度リンパ腫に対するkey薬剤であるCPAとDOXのdose-intensity(DI)がCHOP療法よりむしろ低かったことなどが指摘されている。DLBCLに対するCHOP療法の奏効割合は概ね80%、完全奏効割合(%CR)は概ね50%、5年生存割合35～45%とされている。

2.2.2. 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

1980年代から、国際予後指数(IPI)によるhigh risk groupとhigh-intermediate groupを合わせた「高リスク群」の中～高悪性度リンパ腫患者を対象とした自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の有効性が検討されてきた。再発患者に対する救済化学療法が奏効した感受性再発患者における大量化学療法の有効性が、Parma study groupによるランダム化第III相試験で示されている(5年生存割合: 通常量化学療法32% vs. 大量化学療法53%: p=0.038)⁷⁾。しかし、初回寛解導入療法もしくは寛解導入成功後の後療法としての大量化学療法の有効性については、完全奏効例に対して施行された通常量化学療法とのフランスを中心とする研究グループのGroupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)による第III相比較試験において、8年無病生存割合が39% vs. 55% (p=0.02)、8年全生存割合で49% vs. 64% (p=0.04)と大量化学療法の有効性が示されるものの⁸⁾、その他に大量化学療法の有効性を示すのに十分なpowerを持った比較試験がないため、初回治療としての大量化学療法の位置づけに関しては一定した結論は得られておらず、若年者の高危険群に対して引き続き臨床試験で検討すべき臨床的課題である。

2.2.3. キメラ型抗CD20モノクローナル抗体Rituximab

CD20抗原は正常B細胞と大半のB細胞リンパ腫の細胞表面に発現している約35kDaの細胞膜貫通型蛋白であり、造血幹細胞、形質細胞や他の血液細胞を含むB細胞以外のヒト細胞には発現していない。CD20抗原は特異抗体が結合しても細胞内陥入(internalization)せず、血中に遊離することもない抗原である。マウス/ヒトキメラ型抗CD20モノクローナル抗体rituximabは、ヒトIgG1kの定常部とIgG1型マウス抗CD20抗体重鎖および軽鎖の可変部がキメラ化された抗体であり、B細胞リンパ腫に対して既存の化学療法剤とは異なり、CDC(補体依存性細胞傷

害作用)およびADCC(抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用)を介して強力な抗腫瘍活性を発揮する。その他に抗体が直接標的細胞に作用してアポトーシスを誘導する機序も推定されている。Rituximabは再発した低悪性度B細胞リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫に対して奏効割合40%台と単剤では高い有効性が示された⁹⁾¹⁰⁾。また、再発・難治性の中～高悪性度B細胞リンパ腫に対しても単剤で30%台の奏効割合が認められている¹¹⁾。

2.2.4. Rituximabと化学療法との併用に関する検討

1) 低悪性度リンパ腫での検討

Rituximabは抗がん剤に耐性となったB細胞リンパ腫細胞株の薬剤感受性を高め¹²⁾、早期の臨床試験においても骨髄毒性は軽微であったことから化学療法との併用の検討が開始された。最初に検討されたのはCHOP療法との併用(rituximab plus CHOP; R-CHOP)である。進行期低悪性度B細胞リンパ腫患者40人に対してCHOP療法6コースで、CHOP療法開始前に2回、第2と第4コースの終了後に各1回、6コース終了後に2回という計6回のrituximab 375mg/m²の併用投与によって、95%の奏効割合(CR 55%、PR 40%)が得られた。発現した薬物有害反応のほとんどはCHOP療法に起因するものと考えられ、併用による有害反応の増強はなく、full doseのCHOP療法との併用が可能と考えられた¹³⁾。

2) DLBCLでの検討

続いて米国で未治療DLBCLに対するR-CHOP療法の第II相試験が行われた。適格の33例中31例が奏効(奏効割合94%)、20例(61%)にCRが得られ、CHOP療法を上回ることが期待できる成績が得られた¹⁴⁾。一方、DLBCLを中心とした中～高悪性度リンパ腫には、治療に耐えられる患者に対しては治癒を目指した強力な化学療法を行うべきという考え方が根強く存在している。現に欧米における中～高悪性度リンパ腫を対象とした臨床試験には、より強力な治療が求められるIPI high risk群に、強力でない治療であるCHOP療法を行うことはもやは適切でない(=過小治療である)との考えから、CHOP療法を用いた試験ではIPI high risk群は対象から除外されているものも少なくない。この「治療に耐えられる患者に対しては治癒を目指した強力な化学療法を行うべき=治療に耐えられない患者に対してのみCHOP療法は行われるべき」という考えに基づき、GELAはリスク群を問わず強力な治療の対象とならない60歳以上の高齢者の進行期末治療DLBCL患者を対象に、3週毎のCHOP療法の各コースの第1日目にrituximab 375mg/m²を併用するR-CHOP療法とCHOP療法とのランダム化第III相試験を実施した¹⁵⁾。この試験には399例が登録(R-CHOP療法群202例、CHOP療法群197例)された。観察期間中央値24か月の時点における原病増悪、再発もしくは死亡のイベント数はR-CHOP療法群で86(43%)、CHOP療法群で120(61%)であった。CR割合はそれぞれ76%と63%($p=0.005$)、2年生存割合は70%と57%($p=0.007$)であり、いずれもR-CHOP群が勝っていた。その後のfollow upでも、観察期間中央値5年で生存割合58%と45%($p=0.0073$)とR-CHOP群が上回っている。GELA studyはDLBCLに対して初めて生存期間でCHOP療法を上回る治療法を示し、DLBCLの治療動向に大きなimpactを与えた。

2003年度の米国血液学会では、60歳以上の高齢者のDLBCL患者を対象に米国で行われたintergroup trial(E4494)の結果が報告された¹⁶⁾。これは、寛解導入療法としてCHOP療法とR-CHOP療法のランダム化を行い、PR以上の効果が得られた患者をsecond randomizationして維持療法としてのrituximab投与群(6ヶ月毎にrituximab 375mg/m² 週1回・4週連続投与を2年間行うというスケジュール)と経過観察群に割り付けるというものであった。結果は、CHOP療法群 vs. R-CHOP療法群で寛解導入療法の全奏効割合が76% vs. 77%と同等で、3年のFailure Free Survival (FFS)で53% vs. 46%とR-CHOP療法群で良好だったが(ハザード比=0.78 $p=0.04$)、Overall Survival (OS)は差がなかったとされた(ハザード比=0.83 $p=0.18$)。維持療法としてのrituximabの有無でも維持療法群の方がFFSは良好だが、OSに差はないという結果であった。しかし二次解析では、寛解導入療法においてはFFS、OSのいずれもR-CHOP群が上回っていた(3年FFS: 52% vs. 39% ハザード比=0.64 $p=0.03$ 、3年OS: 67% vs. 58% ハザード比=0.72 $p=0.05$)とされており、初回治療へrituximabを加える事の意義は否定された

訳ではなかった。当初計画された解析では GELA study と異なり R-CHOP 療法の有用性が示されなかったのだが、ここで用いられた R-CHOP 療法は、rituximab 375mg/m² を 1 コース目の CHOP の day-7, -3 および 3, 5, 7 コース目の CHOP の 2 日前に投与するというもので、この結果に差が認められなかった理由の一つとして、寛解導入に用いられた rituximab の総量、PK model から推測される血中濃度のいずれもが GELA study よりも E4494 の方が低いことが指摘されており、rituximab と CHOP の間に用量依存や相乗の効果がある可能性も考えられた。

その他の rituximab の有無を問う比較試験で大規模なものとしては欧米を中心に行われていた intergroup study (MInT trial) がある。これは 18～60 歳、bulky mass を有する I 期、II～IV 期で IPI low risk の DLBCL 患者 824 人を対象に (CHOP、CHOEP = CHOP + etoposide の) CHOP like regimen に rituximab 併用の有無でランダム化した比較試験である。結果は、3 年の無イベント生存割合 (原疾患の増悪、CR に到達しない、CRu に到達しない、プロトコル治療にて PR、NC、CR または CRu 後の再発、いかなる理由での死亡がイベントと定義されている) が 59% vs. 79% (p<0.0001)、3 年全生存割合が 93% vs. 84% (p<0.0001) と、有意に rituximab 併用群が上回っており¹⁷⁾、寛解導入療法へ rituximab を加えることの有用性は疑いようのないものとなっている。これらのことを踏まえ、CHOP 療法に充分量の rituximab を併用した R-CHOP 療法が、IPI low risk 群の DLBCL に対する現在の標準治療とみなされている。

2.3. 治療計画の設定根拠

2.3.1. 対象集団の設定根拠

DLBCL を中心とした進行期 aggressive NHL に対する標準的な化学療法 regimen は、CHOP 療法である。これは、South West Oncology Group を中心とした inter-group による比較試験により結論づけられている⁶⁾。限局期に対しては、Easter Cooperative Oncology Group を中心に行われた、CHOP 療法 8 コースと CHOP 療法 3 コースに放射線照射を併用した治療を比較した試験により、5 年の無増悪生存割合で 64% vs. 77%、5 年の全生存割合で 72% vs. 82% と、いずれも放射線照射併用群が有意に上回っていたことに基づき、CHOP 療法 3 コース・放射線照射が標準治療とされている¹⁸⁾。この試験における対象は I 期と bulky mass を有さない II 期であった。よって進行期を対象とした本試験では、限局期の治療の適応とならない例すなわち、bulky mass を有する II 期、III～IV 期を対象とした。

IPI low risk 群の aggressive NHL に対する CHOP 療法の 5 年生存割合は 73% と良好である。しかし、low intermediate risk 群に対しては 51%、high-intermediate risk 群では 43% と決して満足できる成績ではない。さらに、high risk 群の 5 年生存割合は 26% と不良であり、新たな有効な治療法の開発が望まれている。2.2.4 で述べた 3 つの大規模比較試験の結果により、現時点での DLBCL 患者に対する標準治療は R-CHOP 療法と考えられているが、厳密にはこれは高齢者および IPI low risk の若年者を対象とした比較試験の結果である。また、rituximab を併用したとしても治療の基本が CHOP 療法であることから、予後不良群である IPI の high-high-intermediate risk 群の治療成績を飛躍的に向上させることは困難かもしれない。現在 JCOG-LSG には、進行期中～高悪性度リンパ腫の治療戦略は low-low-intermediate risk 群と high-high-intermediate risk 群で分けるべきであり、rituximab と化学療法を併用する場合、low-low-intermediate risk 群をあわせた低リスク群に対しては CHOP 療法を基本とした治療開発を、high-high-intermediate risk 群をあわせた高リスク群では化学療法を工夫した治療開発を行うべきとの共通認識がある。世界的にも同様の認識で治療開発が行われている。その認識の元に、本試験では R-CHOP 療法の治療効果向上を目指していくことを目的とし、全年齢層の進行期 DLBCL・low-low-intermediate risk 群を対象に設定した。また、進行期 DLBCL の high-high-intermediate risk 群に対しては、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の第 II 相試験を計画中である。

2.3.2. 治療レジメンの設定根拠

1) CHOP 療法とその用量強度増強レジメン

JCOG-LSG は 1978 年以來、進行期中～高悪性度リンパ腫を中心にわが国におけるリンパ系腫瘍の標準的治療確

立のための数次にわたる臨床試験を実施してきた。1993年にCHOP療法が標準的化学療法として再認識されたこと、中～高悪性度リンパ腫の予後指標としてIPIが確立されたことに基づき、1995年に、IPIによる高リスク群 (high risk + high-intermediate risk) を対象としてCHOP療法を基本とした高用量化学療法 (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は2005年4月に最終解析が終了し、その結果を踏まえて次の治療開発戦略をリンパ腫グループで検討中である。後者については、国立がんセンター東病院でのCPAとDOXのdose escalation phase I studyの結果¹⁹⁾に基づいて用量が設定された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bi-weekly 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、bi-weekly CHOP療法がCR割合とPFSで上回り、毒性も充分許容できるものであったため、進行期中～高悪性度リンパ腫に対する標準治療であるCHOP療法とランダム化比較試験で比較検討すべき研究的治療レジメンであると結論した²⁰⁾。

以上の研究の推移を踏まえて、1999年より、臨床病期II～IV期の未治療進行中～高悪性度リンパ腫 (IPI リスクグループすべて含む) に対してCHOP療法とbi-weekly CHOP療法の有効性の評価を目的に無増悪生存期間 (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月に計画通り施行した第1回目の中間解析 (286例) で、biweekly 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、このまま登録を継続してもbiweekly CHOP療法群がCHOP療法群を有意に上回る可能性は小さい (試験を続けた場合にbi-weekly CHOP群が有意に上回る予測確率は19%) 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²¹⁾。なお、G-CSF予防投与により治療期間を短縮した高密度化学療法”dose-dense chemotherapy”の有効性はGerman NHL Study Groupによっても検討され、61歳以上の高齢者ではbi-weekly CHOP療法群の無イベント生存割合 (Event Free Survival = EFS 原疾患の増悪、救援療法またはプロトコール治療以外の治療の導入、再発、死亡がイベントと定義されている。) とOSがCHOP療法群を有意に上回ったと報告された (5年EFSでCHOP-21 vs. CHOP-14 vs. CHOEP-21 vs. CHOEP-14が32.5% vs. 43.8% vs. 41.1% vs. 40.2%、5年OSで40.6% vs. 53.3% vs. 45.8% vs. 49.8%であった。多変量解析におけるEFSで、CHOP-21とCHOP-14の差は $p=0.003$ とされている。)²²⁾。しかしこの試験には以下の問題点が指摘される。すなわち、試験デザインがCHOP療法 vs. CHOEP療法の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) に分けて評価する複雑なもの ($2 \times 2 \times 2 = 8$ 群比較) であり、治療群間で有効性に差が認められたのは、高齢者におけるbi-weekly CHOP療法のCHOP療法に対する優位性と、若年者におけるCHOEP療法のCHOP療法に対する優位性²³⁾のみであり、他のsubgroupではこれらの傾向は認められていない。German NHL studyの結果の評価は論文公表に際してJCOG9809との関係で論議を呼ぶものと考えられるが、JCOG-LSGとしては、中～高悪性度リンパ腫に対する治療成績改善のための戦略としてbi-weekly CHOP療法によるdose-dense chemotherapyは期待できないと判断した。

2) R-CHOP療法におけるrituximab投与方法

新たな標準治療と考えられているR-CHOP療法におけるrituximabの使用法であるが、GELA studyではrituximabの投与は3週毎の8コースのCHOP療法の各コースの第1日目に、米国での第II相試験では2日前に施行されている。一方、わが国では2003年9月にB細胞リンパ腫に対して承認されたrituximabの用法用量は375mg/m²を1週間隔で8回の投与である。これは治験で行われた単剤での8週連続投与の有効性と安全性のデータに基づいている²⁴⁾。rituximabの薬物動態は個体間差が大きく、血中半減期が11～572時間と通常の抗がん剤と違って著しく長くかつバラツキが大きいのが特徴である²⁵⁾²⁶⁾が、3週毎の投与方法での薬物動態に関する明確なデータは存在しない。rituximabの薬物動態と有効性の関連については多数例での検討成績はないが、奏効例はrituximabの血中濃度が高いこと²⁷⁾²⁸⁾、再発・再燃低悪性度B細胞リンパ腫およびマンタル細胞リンパ腫に対するrituximab単剤の第II相試験では血中rituximab濃度が高い群の無増悪生存期間 (PFS) が長いことが報告された¹⁰⁾。また、*in vitro*