

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

進行期難治性B細胞リンパ腫に対する大量化学療法を

併用した効果的治療に関する臨床研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森島 泰雄

平成21年（2009）年4月

目 次

I. 総括研究報告

進行期難治性B細胞リンパ腫に対する大量化学療法を 併用した効果的治療に関する臨床研究	1
主任研究者	森島 泰雄

II. 分担研究報告

分担研究課題：進行期難治性B細胞リンパ腫に対する大量化学
療法の確立（臨床試験の実施）

分担研究者	森島 泰雄	82
	朝長万左男	86
	張 高明	91
	鶴池 直邦	97
	小椋美知則	103
	笠井 正晴	108
	渡辺 隆	111
	小松 弘和	114

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別冊

総括研究報告書

進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する大量化学療法を併用した効果的治療
に関する臨床研究

主任研究者 森島泰雄 愛知県がんセンター中央病院 副院長・部長

研究要旨

再発ハイリスクのびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）とマンツル細胞リンパ腫（MCL）の初回治療症例を対して、治療強度を強めた導入化学療法と自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（APBSCT-HDC）を確立することを目的として、臨床試験を 2 つ計画し、プロトコルを完成し、後者は登録を開始し、12 症例が登録されている。この DLBCL 及び MCL の予後は不良で、治癒率の向上が示唆され、将来標準療法となりうる効果的で安全な導入療法の確立を目的とする。

分担研究者氏名・所属機関（職名）

森島泰雄・愛知県がんセンター中央病院
（副院長、部長）
朝長万左男・長崎大学医学部（教授）
張 高明・新潟県立がんセンター新潟病院
内科（部長）
鷗池直邦・国立病院機構九州がんセンター
血液内科（部長）
小椋美知則・名古屋第二赤十字病院
（部長）
笠井正晴・札幌北楡病院（院長）
渡辺 隆・国立がんセンター中央病院血液
内科（医長）
小松弘和・名古屋市立大学病院（部長）

A. 研究目的

初発進行期かつ国際予後指標（IPI）高リスク群びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を対象として、rituximab 併用寛解導入化学療法＋自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（LEED 療法）を

標準的治療として確立するため、導入化学療法である R-biweekly CHOP 療法（A 群）と R-biweekly CHOP/CHASER 療法（B 群）のランダム化第Ⅱ相試験をおこなう。また、未治療マンツル細胞リンパ腫（MCL）に対して、rituximab 併用寛解導入療法（R-high-CHOP/CHASER）＋自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（LEED 療法）の臨床第Ⅱ相試験をおこなう。

B. 研究方法

日本臨床腫瘍グループ（JCOG）のリンパ腫研究グループ（Lymphoma Study Group: LSG）に所属する 47 施設の多施設臨床試験として、主任研究者を研究代表者、臨床試験事務局として愛知県がん

センター中央病院血液・細胞療法部と名古屋第2赤十字病院血液内科をそれぞれ事務局とする2つの臨床試験のプロトコールをJCOGデータセンターの支援を得て作成し、臨床試験を遂行する。

(倫理面への配慮)

研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみが症例を登録する。説明文書を用いて十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後、自由意志による同意を、患者本人より文書で得る。本研究はJCOGにおいて臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会が組織され、研究の第三者的監視を実施する。

C. 研究結果

1) 未治療マントル細胞リンパ腫(MCL)に対して、rituximab併用寛解導入療法(R-high-CHOP/CHASER) + 自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法(LEED療法)の臨床第II相試験のプロトコールを完成した。このプロトコールの症例選択基準は(1)組織学的に核cyclin D1陽性マントル細胞リンパ腫、(2)年齢が20歳以上65歳以下、(3)ECOG PS 0-2で十分な臓器機能を有し、(4)臨床病期III期、IV期などで、主要評価項目は、2年無増悪生存割合。副次的評価項目は、(1)無増悪生存期間、(2)全生存期間、(3)R-high-CHOP/CHASER/LEED療法全体のCR及び全奏効割合(ORR)、(4)R-high-CHOP/CHASERのCR及びORR、(5)有害事象発現割合、(6)二次がん発生割合である。必要症例数は、閾値2年無増悪生存割合を30%、期待2年無増悪生存割合を50%とし、予定登録数は45例とした。平成

20年6月に、完成された本プロトコールに基づく臨床試験実施体制がJCOGリンパ腫グループにおいて整い、平成20年7月にJCOG参加予定46施設が参加して、スタートアップミーティングを開催し、本臨床研究につき周知した。各施設での倫理審査委員会の承認が35施設で得られ、症例登録が開始されている。現在までに12例が登録されるなど、予定された症例集積ペースを上回っていると同時に、重篤な有害事象の報告はない。症例登録終了まで今後2年間と予測される。

2) 初発進行期かつ国際予後指標(IPI)高リスク群びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を対象として、rituximab併用寛解導入化学療法+自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法(LEED療法)を標準的治療として確立するため、導入化学療法であるR-biweekly CHOP療法(A群)とR-biweekly CHOP/CHASER療法(B群)のランダム化第II相試験を計画した。このプロトコールは症例選択基準は(1)CD20陽性のDLBCLと診断され、(2)年齢調節国際リスク分類(IPI)でH-I群、もしくはH群と判定され、(3)臨床病期II bulky, III, IV期、(4)年齢が20歳以上65歳以下などである。方法は、step Iの導入化学療法として、無作為化割付後、R-biweekly CHOP療法を6コース(A群)もしくはR-biweekly CHOP/CHASERを各3コースの計6コース(B群)を実施し、PR, CR症例に対しStep IIとして自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法(LEED療法)を実施する。主要評価項目は、登録時からの2年無増悪生存割合とする。副次的評価項目は、(1)step I終了後の完全奏効割合(CR)、

(2)step 〇終了後の(CR+CRu)、(3)登録時からの2年全生存割合、(4)5年無増悪生存割合、(5)5年全生存割合、(6)治療の安全性とする。必要症例数は、Simonの選択デザインに基づき、有効性が低い方の治療群での2年無増悪生存割合が65%で、高い方の治療法がこれを10%以上上回っていた場合に、良い方の治療群を正しく選択する確率を80%以上とすると各群それぞれ30例、計60例が必要となる。以上より、病理中央診断などによる不適格例を計10%弱と見込んで目標症例数は両群合わせて70例とした。平成20年前半に参加予定施設から最終の意見聴取を行い、本プロトコルの最終了解が得られ、CRF作成など臨床試験実施に向けて準備中であり、平成20年度中の試験開始を予定している。

た。

3) 分担研究者の各施設において、悪性リンパ腫を対象として末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法、ならびに化学療法に関する初期臨床試験と臨床経験を集積し、二つの臨床試験のプロトコル作成・実施の基盤とした。

D. 考察

IPIで高リスク群DLBCL及びMCLの予後は不良で、治療強度を強めた導入化学療法と自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法(APBSCT-HDC)により治癒率の向上が示唆されている。この試験をおこなうことにより、将来標準療法となりうる効果的で安全な導入療法を選択できる。

E. 結論

難治性悪性リンパ腫である進行期マントル細胞リンパ腫とハイリスクび慢性大細胞性B細胞性リンパ腫に対する初回治療法として、わが国での初期臨床試験・経験に基づくオリジナリティの高い末梢血造血幹細胞移植併用大量化学療法のプロトコルを完成し、臨床試験を開始している。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oki Y, Morishima Y, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol*. 2008 Aug 6. [Epub ahead of print]
- 2) Yamaguchi M, Morishima Y, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica*. 2008 Aug;93(8):1195-202.
- 3) Oki Y, Morishima Y, et al. Prognostic value of serum soluble interleukin-2 receptor level in patients with diffuse large B cell lymphoma, treated with CHOP or RCHOP-based therapy. *Leuk Lymphoma*. 2008 Jul;49(7):1345-51.
- 4) Oki Y, Morishima Y, et al. Phase II study of a salvage regimen using cyclophosphamide, high-dose cytarabine, dexamethasone, etoposide, and rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci*. 2008 Jan; 99(1):179-84.
- 5) Nagai H, Uike N, et al. Remission

induction therapy containing rituximab markedly improved the outcome of untreated mature B cell lymphoma. Brit J Haematol. 143: 672-680, 2008.

- 6) Tokuda Y, Chou T, Ogura M, Kasai M, et al. Phase III study to evaluate the use of high-dose chemotherapy as consolidation of treatment for high-risk postoperative breast cancer: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG9208 Cancer Sci 99:145-151, 2008

2. 学会発表

- 1) Tsukasaki K, Tobinai K, Yamamoto K, Uike N, Utsunomiya A, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S, Ueda R: Phase I Study of KW-0761, A Humanized Anti-CCR4 Antibody, in Patients with Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma(ATL) and Peripheral T-Cell Lymphoma(PTCL). : New treatment modalities Poster Session II :255 : 10th International Conference on Malignant Lymphoma. June6-7,2008.Lugano,Switzerland . Annals of Oncology 19(Suppl4),iv160.
- 2) Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, Kaba H, Yoshimura K, Ogura M, Kagami Y, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaki K, Kasai M, Tobinai K, Mukai K, Nakamura S, Ohshima K, Hotta T, Shimoyama M: A new prognostic model for peripheral T/NK-cell lymphomas (PTCLs) from prospective multicenter clinical trials. Focus on...Session, T-cell, in the 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省がん研究助成金指定研究 20 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計画研究16-6

「がん診療を標準化するための病理診断基準の確立に関する研究」班(主任研究者:長谷川 匡)

厚生労働省科学研究費補助金

「進行期難治性B細胞リンパ腫に対する大量化学療法を併用した効果的治療に関する臨床研究」

(主任研究者:森島泰雄)

JCOG リンパ腫グループ (LSG)

JCOG09XX(案 抜粋 2009年3月現在)

高リスクDLBCLに対する寛解導入療法 (bi-RCHOP療法または
bi-RCHOP/CHASER療法)と続く大量化学療法 (LEED)の有用性に関するラン
ダム化第II相試験 実施計画書

略称:DLBCL-bi-RCHOP/CHASER-LEED-rP2

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

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3003

FAX 052-764-2967

E-mail: kyamamoto@aichi-cc.jp

鏡味良豊

豊田更生病院 血液内科

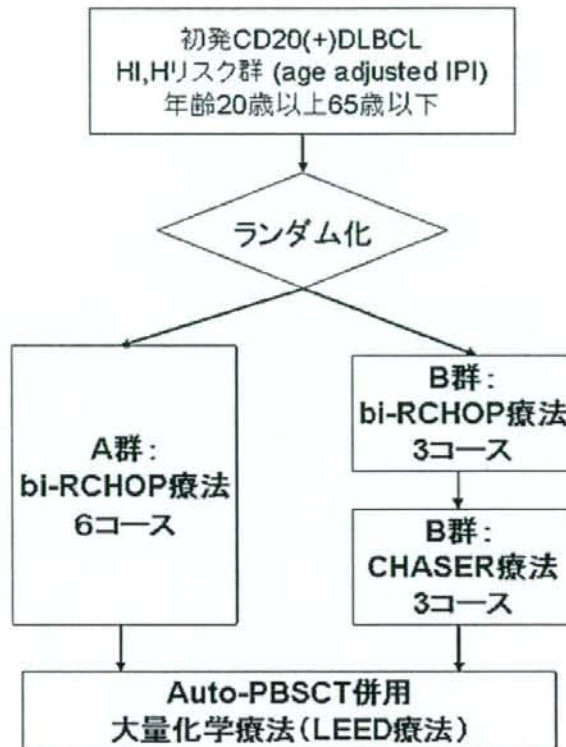
〒470-0396 愛知県豊田市浄水町伊保原500-1

TEL 0565-43-5000

E-mail: ykagami@aichi-cc.jp

概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

進行期高リスク群びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) を対象とし、Rituximab 併用寛解導入化学療法 (Biweekly-R-CHOP 療法 (A 群) または Biweekly-R-CHOP/CHASER 療法 (B 群)) と続く LEED 療法の有用性を、ランダム化第 II 相試験により検討する。

Primary endpoint : 2 年無増悪生存割合

secondary endpoints: CR 割合および奏効割合、2 年生存割合、5 年生存割合、5 年無病生存割合、有害事象、二次がん発生割合

0.3. 対象

- 1) びまん性大細胞性リンパ腫 (WHO 分類における Mediastinal large B-cell lymphoma, lymphomatoid granulomatosis の subtype も含む) と病理組織学的に診断されている (intravascular lymphoma は除く)
- 2) 生検標本もしくは外科切除標本の、免疫組織染色またはフローサイトメトリーにて、腫瘍細胞の CD20 抗原が陽性である
- 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) 0~2 である
- 5) 登録日前 28 日以内の最新の画像診断にて Ann Arbor 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) Age-adjusted International Index (International Prognostic Index, IPI) による層別化で HI、もしくは H と判定された
- 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) $\leq 10,000/\text{mm}^3$
- 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
- 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

11)十分な骨髄・肝・腎・肺・心機能を有する。

12)本人から文書による同意が得られている

0.4. 治療

0.4.1. STEP I: 寛解導入療法 (biweekly-R-CHOP 療法 6 コースまたは、biweekly-R-CHOP 療法 3 コースと CHASER 療法 3 コース)

A 群 A→A→A→A→A→A B 群 A→A→A→B→B→B

A: biweekly-R-CHOP 療法 (2 週毎)

薬剤	用量・用法	投与日
Rituximab	375 mg/m ² DIV	Day 1
Cyclophosphamide(CPA)	750 mg/m ² DIV	Day 1,
Doxorubicin(DXR)	50 mg/m ² DIV	Day 1,
Vincristine(VCR)	1.4 mg/m ² IV(max 2 mg/body)	Day 1,
Prednisolon(PSL)	100 mg/body PO	Days 1 to 7
G-CSF	通常量	day 10よりday14まで

B: CHASER 療法 (3 週毎)

薬剤	用量・用法	投与日
Rituximab	375 mg/m ² DIV	Day 1
Cyclophosphamide(CPA)	1200 mg/m ² DIV	Day 3
Cytosine arabinoside(AraC)	2000 mg/m ² DIV	Day 4, 5
Etoposide(VP-16)	100 mg/m ² DIV	Day 3, 4, 5
Dexamethasone(Dexa)	40mg/body DIV	Day 3, 4, 5,
G-CSF	通常量	day 7より(白血球数 >5000/μlまで)

- (1) G-CSFの通常量とは、化学療法後の好中球減少症に対して保険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保険承認されている投与量である。
- (2) G-CSFはBiweekly-R-CHOPでは通常量をDay 10より使用し、CHASERでは通常量をDay 7より投与する。G-CSFはPBSCの動員の際には、両群とも高用量をDay 7より保険適応により使用し、末梢血幹細胞採取(PBSCH)後中止する。
- (3) PBSCH: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)

0.4.2. STEP II: PBST 併用大量化学療法

対象: 寛解導入療法によりにより①PR以上の効果が得られ、②PS 0-1、③かつ主要臓器機能が保持されている症例で、④ 2×10^6 個/kg以上のCD34陽性末梢血幹細胞が採取・保存できた症例。第6コースの開始日から起算して21日目から49日目以内にLEED療法を開始する。

大量化学療法 (LEED 療法)

薬剤	用量・用法	投与日	総投与量
Melphalan (L-PAM)	130 mg/m ²	DIV day -1	130 mg/m ²
Cyclophosphamide (CPA)	60 mg/kg	DIV day -4, -3	120 mg/kg
Mesna	72 mg/kg	DIV day -4, -3	144 mg/kg
Etoposide (VP-16)	500 mg/m ²	DIV day -4, -3, -2	1500 mg/m ²
Dexamethasone (Dexa)	40 mg/body	DIV day -4, -3, -2, -1	160 mg/body
PBST		DIV day 0	
G-CSF	保険適用量	SC day 1から白血球数>5,000/μlまで	

0.4.3 Involved-field radiotherapy (IFRT) 30-40Gy

PRの残存腫瘍のうち、1領域で放射線照射が可能な病変部に対しinvolved field radiotherapyを施行する。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:各群 35 例、計 70 例

登録期間:3 年。追跡期間:主たる解析は登録終了後 2 年、さらに登録終了後 5 年まで追跡。

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	2
0.1.	シエーマ	2
0.2.	目的	2
0.3.	対象	2
0.4.	治療	3
0.5.	予定登録数と研究期間	4
0.6.	問い合わせ先	4
1.	目的	8
2.	背景と試験計画の根拠	9
2.1.	対象	9
2.2.	対象に対する標準治療	10
2.3.	治療計画設定の根拠	13
2.4.	試験デザイン	16
2.5.	試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	18
2.6.	本試験の意義	19
2.7.	附随研究	19
3.	本試験で用いる規準・定義	20
3.1.	病理診断規準	20
3.2.	病期分類規準	21
3.3.	AAIPIにおける PROGNOSTIC FACTOR および RISK GROUP	22
3.4.	評価項目・臨床検査の定義	22
4.	患者選択規準	23
4.1.	適格規準(組み入れ規準)	23
4.2.	除外規準	23
5.	登録・割付	25
5.1.	登録の手順	25
6.	治療計画と治療変更規準	27
6.1.	プロトコール治療	27
6.2.	寛解導入療法(STEP I)	28
6.3.	末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (STEP II: LEED 療法)	32
6.4.	プロトコール治療中止・完了規準	35
6.5.	STEP III 放射線治療	34
STEP II 後の効果判定の結果が PR であり、残存部が一リンパ節領域または、一節外腫瘍で、放射線照射が可能な場合は、残存腫瘍に INVOLVED-FIELD RADIOTHERAPY を施行する。		34
6.6.	治療変更規準	36
6.7.	併用療法・支持療法	41
6.8.	後治療	41
7.	薬剤情報と予期される有害反応	42
7.1.	薬剤情報	42
7.2.	予期される有害反応	42
7.3.	有害事象/有害反応の評価	45
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	46

1. 目的

進行期高リスク群びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) を対象とし、Rituximab 併用寛解導入化学療法 (Biweekly-R-CHOP 療法 (A 群) または Biweekly-R-CHOP/CHASER 療法 (B 群)) と続く LEED 療法の有用性を、ランダム化第 II 相試験により検討する。

Primary endpoint : 2 年無増悪生存割合

secondary endpoints: CR 割合および奏効割合、2 年生存割合、5 年生存割合、5 年無病生存割合、有害事象、二次がん発生割合

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

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(罹患)に占める割合は2.6%である。死亡率は人口10万人あたり男性6.5人/年、女性4.9人/年(1999年、厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態統計」)で増加傾向にあり、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。罹患率は人口10万人あたり男性8.6人、女性5.1人で、死亡率・罹患率ともに男性に多い。日本全国での年間患者発生数は約2万人と推定される。

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、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。

この中で、本研究で対象とする疾患であるびまん性大細胞リンパ腫(diffuse Large Cell Lymphoma: DLBC)は、悪性リンパ腫の約30~40%を占める最も発生頻度の高いリンパ系腫瘍である[2000 #67]。DLBCLの40%がリンパ節外発症であり、他のB細胞型リンパ腫からの組織学的伸展も含まれる。形態学的にも、centroblastic type 以外に、いくつかの亜型に分類されるが、免疫表現型では、IgH, CD19, 20, 22, 79a 陽性である。比較的頻度は低いが、別カテゴリーとして、縦隔大細胞型Bリンパ腫(Med-DLBCL)があり、胸腺B細胞由来と考えられ、前縦隔腫瘍で発症し、進行期には、節外臓器を広範に侵す。今回の対象疾患はこの両者に加え、きわめてまれと考えられる、lymphomatoid granulomatosis も含めている。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

NHLは、1982年に発表されたWorking formulation [1982 #84]により、病理分類に基づいた臨床的予後の見地から、low、intermediate、およびhigh Grade NHLの3段階にまとめられていた。このうち、intermediate群およびhigh Grade群の一部は臨床的予後が悪く、数か月程度であり、aggressive NHLと呼ばれて、多施設共同研究では一括した形で治療研究対象とされてきたが、その主体はDLBCLである。このaggressive NHLにおいて、標準治療であるCHOP療法(1)などdoxorubicinを含む化学療法を行った3273例の欧米での解析により、予後予測因子としてInternational Prognostic index(IPI)が確立され [1993 #66]、その後の臨床研究の世界標準となっている。DLBCLにおいても、予後予測因子として評価が確立しているのはこのIPIであり、通常、年齢、LDH、performance status (PS)、臨床病期および節外病変数の計5つを指標とするが、60歳以下の比較的若年者が対象の試験では、年齢、節外病変数の2つの指標を除いたAge-adjusted IPI(AA-IPI)が使用されている。

通常IPIによるリスク分類においては、各患者のあてはまる因子数により、治療不応や再発のリスクを、①Low、②Low-intermediate、③High intermediate、および④High riskの4群に分けている。今回使用するAA-IPIでは、DLBCLを含む中悪性度リンパ腫全体での5年生存率が、それぞれ、①73%、②51%、③43%、④26%と報告されており、High (H群)、High intermediate群(HI群)の予後は不良である。今回は、この予後不良のHおよびHI群である高リスク群を本研究対象とし、CHOP療法より勝るであろう治療法の開発を目標とする。原著[1993 #66]では、HおよびHI群の患者の割合は全DLBCLの46%であり、さらに、我が国の悪性リンパ腫の年齢分布を基にすると、今回の対象年齢である20~65歳での年間の発症患者数はその40%程度と思われる。

限局期である病期 II 期では、短期間 CHOP 療法と放射線治療の併用療法が標準治療であることから [Miller, 1998 #61]、本研究では、II 期巨大腫瘍合併症例以外の限局期は対象から外した。また、Rituximab を使用することから、CD20 抗原の発現が必要条件であるが、DLBCL 全体の 98% で CD20 抗原が陽性である。また、従来の JCOG 研究と同様に、PS>2、妊娠または授乳中の患者、B 型または C 型肝炎ウイルス感染者は、治療による悪化が懸念されるため除外した。年齢上限に関しては、従来 60 歳としている研究が多いが、移植前の全身状態の評価を適切に行えば、65 歳までの自家移植は可能と考えられ、適格年齢上限を 65 歳とした。

2.1.3. 腫瘍関連合併症

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

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

2.1.4. 再発/増悪形式

高リスク DLBCL の再発については、高リスク aggressive リンパ腫を対象とし、CHOP6 コース後に自家造血細胞移植併用大量療法を行った JCOG9506 試験のデータによれば、1 年無増悪生存割合が 52.5%、2 年無増悪生存割合が 44.9%、3 年無増悪生存割合が 42.2%、5 年無増悪生存割合が 42.2% であることから、2 年以内の再発が大部分を占める。再発部位や再発後の増殖速度に一定の傾向はない。通常は、種々の画像診断に加え、生検により診断される。

2.1.5. 予後因子/予測因子

高リスク DLBCL の予後因子は、前述の IPI が確立されており、現時点での prospective study では、規準的なものである。その他の予後が不良となる因子としては、p53 遺伝子突然変異 [Ichikawa, 1997 #70]、bcl-2 遺伝子発現 [Kramer, 1996 #71] があり、予後が良好な因子として bcl-6 遺伝子発現の報告 [Lossos, 2001 #72] がある。また、DLBCL の中に亜型として、CD5 陽性 DLBCL が明らかにされ、予後不良でであると考えられている。 [Yamaguchi, 2002 #73]。近年、mRNA 発現 Profiling の解析から、DLBCL は Germinal center B cell type (GCB)、activated B cell type (ABC) および type 3 に分類され [Alizadeh, 2000 #74]、non-GCB の予後は不良であるといわれている。その後、組織免疫染色でも識別可能となり [Hans, 2004 #75]、GCB、non-GCB など type ごとに、他の予後不良因子と組み合わせる予後不良患者を抽出する解析もされているが確立されるまでには至っていない [Barrans, 2002 #79] [van Imhoff, 2006 #78]。

後述する R-CHOP 療法における予後予測因子としては、CHOP 療法と比較して、R-CHOP 療法の有効性が bcl-2 遺伝子発現患者で有意に認められるという報告や [Mounier, 2003 #77]、bcl-6 陰性患者でのみ認められるという報告 [Winter, 2006 #76] があるが、今後の検討が必要である。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 多剤併用化学療法

未治療進行期の aggressive NHL に対して、1970 年代に第 1 世代の CHOP 療法が開発され、引き続いて 1980 年代には、methotrexate (MTX)、bleomycin (BLM)、etoposide (ETP)、cytosine arabinoside (Ara-C)、procarbazine (PCZ) などの非交差耐性の抗がん剤を追加した m-BACOD 療法、ProMACE-CytaBOM 療法、MACOP-B 療法など第二、第三世代と呼ばれる併用化学療法が開発され、主として単施設の第 II 相試験の優れた成績として報告された。その後、米国の SWOG/ECOG の共同研究による CHOP 療法と第二、第三世代の多剤併用化学療法との大規模な無作為比較試験の結果が 1993 年に報告された [Fisher, 1993 #65]。対象は、初発例で、bulky stage II, stage III, stage IV の進行期 aggressive NHL (Working Formulation の D-H と J) であり、CHOP 療法の奏効率は 80%、完全寛解率は 44%、3 年生存率は 54% であり、第二、第三世代の多

剤併用化学療法と CHOP は有効性で同等であったが、毒性は CHOP が最も低かった。この結果、CHOP は aggressive NHL に対する標準的治療として確立し現在に至っている。

2.2.2. rituximab と CHOP の併用療法

1) 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、 γ 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) [Clynes, 2000 #86]、補体依存性細胞障害作用 (complement-dependent cytotoxicity: CDC) [Golay, 2000 #85] あるいは直接的なアポトーシス誘導作用 [Taji, 1998 #87] 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 [Maloney, 1997 #89] [Maloney, 1997 #90] [McLaughlin, 1998 #91] [Czuczman, 1999 #92]。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 [Demidem, 1997 #88]。

Rituximab 投与時には、Infusion reaction と呼ばれる、発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等の症状が見られることがあるが、一般に軽症で投与開始後 1 日以内軽快することが多く、化学療法との併用も比較的容易である。

2) 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 [Tobinai, 1998 #64] が行われ、引き続き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 [Coiffier, 1998 #94] の奏効割合 33% との報告と同じであった [Igarashi, 2002 #95]。

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。

3) rituximab と CHOP の併用療法 (R-CHOP 療法)

Coiffier らの GELA group は、60 歳以上 80 歳以下の高齢者の臨床病期 II 期以上の DLBCL に対し、8 コースの CHOP 療法 (ただし Prednisolone は原法の 100 mg/body ではなく 40 mg/m²) 対 8 コース CHOP 療法 + Rituximab (CHOP 療法の Day 1 に投与) による無作為化比較臨床第 III 相試験の解析結果を報告した [Coiffier, 2002 #46]。その結果は、CR 率 (CRu を含む) で 63% 対 76% ($p=0.005$)、2 年の経過観察期間 (中央値) の無イベント生存率で 38% 対 57% ($p<0.001$)、全生存率で 57% 対 70% ($p=0.007$) であり Rituximab 併用群が有意に優れていた。

Rituximab 併用群では Rituximab に特有の infusion related syndrome (Grade 3, 4) が 9% に認められたがいずれも回復し、その他の血液毒性、非血液毒性は両群で有意差が認められず、少なくとも高齢者のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫患者に対しては CHOP 療法に Rituximab を併用することが標準療法として確立された。

一方、若年者に対する Rituximab 併用化学療法の前方向試験は、低リスク DLBCL に対して、欧米を中心に行われた intergroup study (MInT trial) がある [Pfreundschuh, 2006 #63]。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、プロトコール治療にて PR、NG、CR または CRu 後の再発、すべて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、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。

2.2.3. 幹細胞移植を用いる大量化学療法

比較的若年者を対象とした、通常量の化学療法に引き続き自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法の有効性については、1998 年 4 月に開催された 2nd International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive NHLs の報告が 1999 年の J Clin Oncol に発表され、大量化学療法を初回治療と実施することについて、H & HI 群に対しては evidence が level 1~2 の

質で 大量化学療法の臨床試験の対象とすることを推奨できるとされた[Shipp, 1999 #69]。

LNH87-2研究においては、初回治療完全寛解後に地固めとしての大量化学療法の有効性について、検討されており、登録症例のうち、H/Hiリスク患者で寛解導入療法により、完全寛解をもたらされた236例をランダム化し、大量化学療法群と通常化学療法群で長期予後を比較している。その結果、全生存割合、無再発生存割合ともに、大量化学療法群が勝っていた[Haion, 1997 #42]。(表参照)また、フランスのGOELAMSは、15歳以上、60歳までの未治療aggressive NHLでage-adjusted IPIでLow risk, Low-Intermediate risk, High-Intermediate risk群の207症例に対して、CHOP8コースの標準治療群と、CHOPより強度を上げたCEEP療法2コース後のPR以上の奏効例に対し、MTX, Ara-CによるMC療法を1コース後に、自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法(BEAM療法)を行う群とのランダム化比較試験の成績を報告した。(表参照)HI群105例がランダム化された結果、Primary endpointである5年の無イベント生存割合および全生存割合において、大量化学療法群が有意に優れていた(56±7% 対28±6%, p=0.037)、(74±6% 対44±7%, P=0.001[Milpied, 2004 #27])。GOELAMSは、High risk群はランダム化比較試験の対象にすべきではない(この群には大量化学療法を実施すべきであり、ランダム化比較試験の対象とすることが倫理的に問題である)と判断し、対象から除外された試験であった。大量化学療法群がPrimary endpointで有意に優れていたことと、High-Intermediate risk群のsubgroup解析に限っては全生存割合でも有意に優れていたことはLNH87-2の成績[Haion, 1997 #42]と同様に、HI群以上の高リスク群には大量化学療法併用治療が標準治療となる可能性が示唆されている。

今回の治療計画は、将来、高リスク群の標準治療が大量化学療法併用治療となることを想定したものであるが、現在までの報告では、大量治療の有効性が認められたものは、全リスクを対象とした臨床試験のサブグループ解析の結果であり、その他、negative な結果(何が?本研究、サブグループ解析)となった研究も存在する。Verdonckらのランダム化試験は60歳以下のAggressive NHLにおいて、CHOP療法を3コース行った後、PR症例のみを大量治療群と計8コースのCHOP療法群にランダム化して比較したものであるが、[Verdonck, 1995 #43]、両者に有意差は認めなかった。また、GELAによるLNH93-3ランダム化試験でも、aggressive NHL のHI、H群に対し、CHOP療法より、強度の高い、2週間毎の4コースのACVBP療法および、地固め化学療法施行群と、1コースのCEOP療法と2コースのECVBP療法後にday 60で大量化学療法(BEAM療法)を施行した群を比較しているが、大量化学療法は化学療法群に対する有効性を示せなかった[Gisselbrecht, 2002 #35](表1)。以上の結果より、大量化学療法の有効性が示唆されるのは十分な量の薬剤が投与された場合であり、いわゆるfull courseのinduction therapy終了後に、自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法を施行した場合であり、短期的なinduction therapy後の大量化学療法では効果が不十分であることが予想される。

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

米国のHI群、H群に対するIntergroup study(S9704)は、標準治療であるCHOP療法とCHOP療法に引き続き自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の第III相比較試験であるが、2003年6月から対象患者の中でCD20陽性例には全例に対してRituximabを併用する改正がされた。以上より、現在では、Rituximab+CHOP療法がDLBCLに対する標準的治療であるといえる。しかしながら、高リスクDLBCLに対する標準的治療は確立しておらず、単なるCHOP療法等の多剤併用化学療法は標準治療とはみなされていない。世界中で臨床試験として様々な治療が試みられている。

進行期Aggressiveリンパ腫に対するH/Hiリスクでの大量療法のランダム化試験

	Verdonck[Verdonck, 1995 #43]	LNH93-3[Gisselbrecht, 2002 #35]	LNH87-2[Haion, 1997 #42]	GOELAMS[Milpied, 2004 #27]
対象年齢	15-60	15-60	55以下	15-60
対象患者全リスク中		H/Hiリスク	全リスクからの	L,LI,Hiリスクからの
	CHOP3コース後のPR例	H/Hi後解析	後解析	後解析

登録症例数	320	397	236(451)	207
移植群群	34	139(187)	86(125)	83(98)
導入療法	CHOP3(共通)	ACVB	,CHOPlike2(共通)	
移植群導入療法	CEOP1ECVBP2	MTX2	CEEP2,MC1	
大量治療 レジメン	CY-TBI	BEAM	CBV	BEAM
対象群	CHOP8 VP16-IFO4,araC	ACVBP4,MTX2, L-asparaginase	MTX2,IFO-VP16-2	CHOP8
結果	4年OS	CR率	* 8年OS	* 5年EFS
(対象群)	85+6%	64%	49%(39-59%)	28+6%
(移植群)	56+10%	63%	64%(55-73%)	56+7%
	4年EFS	* 5年OS	* 8年DFS	* 5年OS
(対象群)	53+9%	60+8%	39%(30-48%)	44+7%
(移植群)	41+10%	46+8%	55%(46-64%)	74+6%
	* 5年EFS			
(対象群)	51+8%			
	39+8%			
二次癌・ 治療関連死		移植群関連死(2)	二次癌(2)	治療関連死:CHOP-1例 大量-3例
* 統計学的有意差あり				

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 理論的背景

60歳以下での、CHOP療法によるAA-IPIでのHI群、H群の完全寛解率は、57%、46%であり、完全寛解例においても、2年無再発生存率は、それぞれHI群、H群の順に62%、61%、61歳以上で60%、47%であり、HI&H群におけるCHOP療法の成績は不良である。前述のGELA groupによる無作為化比較臨床第Ⅲ相試験において、高リスク患者でのCHOP対R-CHOPの5年無イベント生存率は27%対41%であり、Rituximabには15%程度の上乗せ効果が期待されるが未だ不十分と言わざるを得ない[Feugier, 2005 #80]。従って、今後の高リスク群に対する治療戦略として、①Rituximab併用・寛解導入化学療法の改良と②幹細胞移植を併用する大量化学療法の併用が考えられ、本試験においては、①②の治療戦略を組み合わせるものを、計画する。

CHOP療法とProspective に比較して、survival benefitが報告された治療として、CHOPの各薬剤の投与量を増加させbleomycinを併用したACVBP療法4コースとそれに引き続く計8コースの、methotrexate, VP16, araC, ifosfamide の地固め治療から成るGELAの試験がある。この試験は、61-69歳のLI,HI,Hリスク患者のaggressiveリンパ腫に対し行われ、CHOP療法に比して治療関連死の割合が有意に高いものの、OS,EFSいずれも・・・と優れており、CHOP療法に比して強度を上げた多剤併用化学療法の有効性を示している[Tilly, 2003 #45]。German NHL Study Group では、CHOP vs CHOEP (CHOP + ETP) の3週毎の治療vs 2週毎の治療の2 x 2の4つの治療群の有効性を、高齢者(61歳以上)と若年者(60歳以下)に分けて評価する試験がなされた[Pfreundschuh, 2004 #48][Pfreundschuh, 2004 #47]。G-CSF予防投与により2週毎に治療期間を短縮した"dose-dense chemotherapy"の有効性も検討され、61歳以上の高齢者ではbiweekly CHOP療法群のtime to treatment failure (TTF)とOSがCHOP療法群を有意に上回ったが、60歳以下の若年者では、CHOPに対するbiweekly CHOPの優位性はなく、CHOEPのCHOPIに対する優位性が、全生存割合ではなく、無イベント生存割合においてのみ、認められた。

大量化学療法に先立つ導入化学療法としてR-CHOP療法よりも強度を上げるために、以下の2つの

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、②R-CHOPに加え、作用機序の異なる新たな多剤併用化学療法を併用する、が考えられる。この両者の優劣を決めるには、①②それぞれのregimenを開発し、さらに大量化学療法を併用するような設定でのランダム化II相試験として比較することが必要と考えられる。biweekly-R-CHOP療法

R-CHOP の治療強度を上げる研究に関して JCOG-LSG では、1995 年より、IPI による H & HI 群を対象として CHOP 療法を基本とした dose-intensified therapy の検討を開始した。Dose-intensified therapy としては、biweekly CHOP 療法 4~6 コース施行後に自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を施行する第 II 相試験 (JCOG9506) と G-CSF の予防投与による dose-intensification の 2 つの戦略が検討された。前者の JCOG9506 では、3 年生存割合は 57.6% であった。後者については、dose-escalated CHOP 療法と、本来 3 週毎に施行する CHOP 療法を G-CSF 予防投与によって 2 週毎に投与期間を短縮した biweekly CHOP 療法とのランダム化第 II 相試験 (JCOG9505) が行われた。その結果、CR 割合と PFS が上回ったことから biweekly CHOP 療法がランダム化第 III 相試験で CHOP 療法と比較検討すべき研究的治療アームとして推奨されるレジメンであると結論した [Itoh, 2002 #54]。以上の研究の推移を踏まえて、1999 年より、未治療進行中高悪性度リンパ腫に対して CHOP 療法と biweekly CHOP 療法の有効性の評価を目的に PFS を Primary endpoint としたランダム化第 III 相試験 (JCOG9809) を施行した。しかし、2002 年 12 月に施行した予定の中間解析 (286 例) で biweekly CHOP 群が PFS, OS のいずれにおいても CHOP 群をわずかに下回り、このまま登録を継続しても biweekly CHOP 群が CHOP 群を有意に上回る可能性は小さいと判断され、効果・安全性評価委員会の勧告に従って試験を中止した。しかしながら、有意ではないものの、若年者、高リスク群の subset 解析では、PFS が biweekly CHOP で上回る傾向があり、Rituximab 併用の dose-dense chemotherapy の有効性については未検証であるため、高リスクに対する治療レジメンとして、2 週間隔で 6 コース行う R-CHOP 療法に研究の価値があると判断した。

2.3.2. biweekly-R-CHOP/CHASER 療法

愛知県がんセンター血液・細胞療法部では難治再発性の悪性リンパ腫を対象として大量 Ara-C を含んだ新規救済化学療法である CHASE 療法の臨床第 I / II 相試験を実施しその安全性と高い奏効性 (奏効割合の評価可能症例 14 例で完全奏効割合 71.4%、aggressive NHL に対する完全奏効割合は 42.8%)、そして高い自家末梢血幹細胞採取効率を報告した。CHASE 療法は CHOP 療法よりも高用量の cyclophosphamide を含んでいること、そして大量 Ara-C と dexamethasone を含んでいることから Rituximab との併用での抗腫瘍効果の増強が期待され、Rituximab と CHASE 療法の併用療法である CHASER 療法の臨床第 I / II 相試験を再発性の follicular lymphoma (11 例) と MCL (2 例) に実施し、その安全性と高い奏効割合 (完全奏効割合 100%) と、CHASE と同様の高い自家末梢血幹細胞採取効率とすぐれた in vivo purging 効果を報告した (35)。また、PCR 法で微小残存腫瘍が確認できた 6 症例中 5 例に分子生物学的完全寛解が確認された。CHASER 療法を 3 コースの R-CHOP 療法に続けることは R-CHOP 療法に耐性のリンパ腫に対しての抗腫瘍作用をもたらすことが、GELA や GOELAMS の導入療法と同様に期待され、R-CHOP 6 コースを上回る奏効率が期待される。

愛知県がんセンターでは、初発高リスク DLBCL 7 例に対し、3 週 R-CHOP 3 コース / CHASER 3 コースと引き続く LEED 療法を行うパイロット試験を行ったが、R-CHOP/CHASER 後に全例 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、他に重篤な毒性を認めなかった。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) を施行している。

Rituximab の投与日について

- ① Biweekly-R-CHOP 療法では、G-CSF 投与による好中球増加時の ADCC 効果が期待できるため、CHOP 開始日の 2 日前に Rituximab を投与することにする。
- ② CHASER 療法では、CHASE 開始日 2 日前または、1 日前とした。

2.3.3. 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 (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

量化学療法は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。わが国では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CEM療法 (CPA, etoposide, melphalan)をまず開発した。Dexamethasoneも含まれていたが、化学療法剤のみで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、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/m², 3日間とした。新たなレジメンはdexamethasoneも含めてLEED療法と命名された。

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、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。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) 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)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処置として、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2つのレジメンのどちらかを許容している臨床試験でも60歳以上65歳までの症例には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才であり多くの登録患者が60才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、1例は寛解中に肺がんを併発して死亡したが、2例が移植後8年の時点での無再発生存中である。

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, 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では常に採用されている投与方法である。

2.3.4. 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)をアフエーシス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エーシスによって採取し、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ことがある。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。

2.3.5. 放射線治療

巨大腫瘍合併症例においては、欧米での治療研究で、大量化学療法終了後に放射線照射を併用している場合も認められるが、非ホジキンリンパ腫においてその有効性が明らかとなった報告はない。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、今回の治療研究には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の症例のうち、1領域の放射線治療でcoverできる残存部がある場合は、involved field irradiation (IFRT)を実施することにより治癒が期待できると考えられ、primary endpointの解析対象と含める意義があると判断した。よって、1領域の残存部に対しIFRTを実施する

2.3.6. 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、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。一方、総合効果がPR判定症例においては、前項の1領域で放射線照射が可能な症例以外での後治療は、各患者の医学的、社会的状況に基づいた各研究施設の方針で治療がなされることとした。

2.4. 試験デザイン

2.2.2と2.2.3の2つの寛解導入療法は、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)、指示療法(輸血、抗生剤の必要性)、末梢血幹細胞採取効率、の点において一長一短があり、最終的な優劣の判断には、大量化学療法を含んだ一連の治療において、生存率をエンドポイントにおいた、ランダム化第二相比較試験で結論を出す必要があると思われる。

2.4.1. 計画されている第Ⅲ相試験デザイン

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

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

JCOG9506は、高リスクaggressiveリンパ腫を対象として、2週CHOP6コースと引き続く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、progressionは、90%以上が登録後2年以内であり、全生存率は、4年以降はプラトーとなっている。このことから、真の有効性を短期間の研究で結論づける必要性から、2年の無増悪生存割合を primary endpoint とした。また、安全性の見地から、大量