

200925027A

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21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森島 泰雄

平成22年（2010）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
研究代表者	森島 泰雄

資料1	7
-----	---

II. 分担研究報告 40

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

福島 卓也

張 高明

鵜池 直邦

小椋美知則

笠井 正晴

渡辺 隆

小松 弘和

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	76
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別冊	77
-----------------	----

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

研究代表者 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、20 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が期待される。

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）
福島卓也・長崎大学医学部（助教）
張 高明・新潟県立がんセンター新潟病院
内科（部長）
鶴池直邦・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 46 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二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

A) 未治療マンツル細胞リンパ腫 (MCL) を対象として、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 相試験を実施している。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 陽性マンツル細胞リンパ腫、(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。その後、各施設での倫理審査委員会の承認がされ平成 20 年 4 月 46 施設で得られ、症例登録が開始され、平成 22 年 3 月現在 20 例が登録され、予定された症例集積ペースで臨床試験が進捗しており、重篤な有害事象の報告はない。予定症例 (45 症例) 登録終了まで今後 2 年間 (平成 23 年度中) を要すると予測される。

B) 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。このプロトコールの症例選択基準は(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 II 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。H21年度にプロトコルの詳細に完成、CRF作成など臨床試験実施に向けて準備が完了した。次年度の試験開始を予定している。目標症例数は70例としており、この症例数を集積するために、これまでにJCOG-LSGでおこなった臨床研究から3年(平成24年度登録終了)が必要であると見込まれる。

(添付資料 プロトコル抜粋)

C) 研究分担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。この試験を完遂することにより、標準療法となりうる効果的で安全な導入療法を確立できる。

E. 結論

難治性悪性リンパ腫である進行期マンタ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) Kato H, Yamamoto K, Matsuo K, Oki Y, Taji H, Kuwatsuka Y, Seto M, Kagami Y, Morishima Y. Clinical impact and predisposing factors of delayed-onset neutropenia after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for B-cell non-Hodgkin lymphoma: association with an incremental risk of infectious events. *Ann Oncol*. 2010 Feb 19. [Epub ahead of print]
- 2) Chihara D, Oki Y, Ine S, Kato H, Onoda H, Taji H, Kagami Y, Yamamoto K, Morishima Y. Primary gastric diffuse large B-cell Lymphoma (DLBCL): analyses of prognostic factors and value of pretreatment FDG-PET scan. *Eur J Haematol*. 2010 Feb 9. [Epub ahead of print]
- 3) Uchiyama S, Suzuki Y, Otake K, Yokoyama M, Ohta M, Aikawa S, Komatsu M, Sawada T, Kagami Y, Morishima Y, Fukui K. Development of

- novel humanized anti-CD20 antibodies based on affinity constant and epitope. *Cancer Sci.* 2010 Jan;101(1):201-9.
- 4) Kato H, Taji H, Ogura M, Tsujimura A, Fuwa N, Kodaira T, Seto M, Yamamoto K, Morishima Y. Favorable consolidative effect of high-dose melphalan and total-body irradiation followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation after rituximab-containing induction chemotherapy with in vivo purging in relapsed or refractory follicular lymphoma. *Clinical Lymphoma Myeloma.* 2009 Clin Lymphoma Myeloma. 2009 Dec;9(6):443-8.
- 5) Chihara D, Oki Y, Ine S, Yamamoto K, Kato H, Taji H, Kagami Y, Yatabe Y, Nakamura S, Morishima Y. Analysis of prognostic factors in peripheral T-cell lymphoma: prognostic value of serum albumin and mediastinal lymphadenopathy. *Leuk Lymphoma.* 2009 Dec;50(12):1999-2004.
- 6) Kanda J, Matsuo K, Suzuki T, Hosono S, Ito H, Ichinohe T, Seto M, Morishima Y, Tajima K, Tanaka H. Association between obesity and the risk of malignant lymphoma in Japanese: A case-control study. *Int J Cancer.* 2010 May 15;126(10):2416-25.
- 7) Watanabe T, Kato H, Kobayashi Y, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Yokoyama H, Morishima Y, Ricker JL, Otsuki T, Miyagi-Maesima A, Matsuno Y, Tobinai K. Potential efficacy of the oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in a phase I trial in follicular and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2010 Jan;101(1):196-200.
- 8) Chihara D, Kagami Y, Oki Y, Kato H, Onoda H, Ine S, Taji H, Yamamoto K, Morishima Y. R-CHOP therapy for MALT lymphoma of the rectum. *Eur J Haematol.* 2010 Jan 1;84(1):84-6.
- 9) Kanda J, Matsuo K, Kawase T, Suzuki T, Ichinohe T, Seto M, Morishima Y, Tajima K, Tanaka H. Association of alcohol intake and smoking with malignant lymphoma risk in Japanese: a hospital-based case-control study at Aichi Cancer Center. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Sep;18(9):2436-41.
- 10) Honma K, Tsuzuki S, Nakagawa M, Tagawa H, Nakamura S, Morishima Y, Seto M. TNFAIP3/A20 functions as a novel tumor suppressor gene in several subtypes of non-Hodgkin lymphomas. *Blood.* 2009 Sep 17;114(12):2467-75.
- 11) Tobinai K, Ishizawa K, Ogura M, Itoh K, Morishima Y, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Yamamoto J, Uchida T, Nakata M, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Hayashi M, Hotta T. Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 2009 Oct;100(10):1951-6.
- 12) Tobinai K, Watanabe T, Tanimoto K, Maruyama D, Nakata M, Itoh K, Morishima Y, Ogura M, Usui N, Kasai M,

Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y. Phase I/II and pharmacokinetic study of cladribine with 2-h infusion in Japanese patients with relapsed indolent B-cell lymphoma mostly pretreated with rituximab. *Cancer Sci.* 2009 Jul; 100(7):1344-50.

13) Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K, Gascoyne RD, Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD; International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Ann Oncol.* 2009 Apr;20(4):715-21.

14) Riko Kawano, Kennosuke Karube, Masahiro Kikuchi, Morishige Takeshita, Kazuo Tamura, Naokuni Uike, Tetsuya Eto, Koichi Ohshima, Junji Suzumiya. Oncogene associated cDNA microarray analysis shows PRAME gene expression is a marker for response to anthracyclin containing chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematopathol.* 49(1).1-7, 2009.

15) Kazuhito Yamamoto, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Kunihiro Tsukasaka, Naokuni Uike, Kimiharu Uozumi, Kazunari Yamaguchi, Yasuaki Yamada, Shuichi Hanada, Kazuo Tamura, Shigeo Nakamura, Hiroshi Inagaki, Koichi Ohshima, Hitoshi Kiyoi, Takashi

Ishida, Kouji Matsushima, Shiro Akinaga, Michinori Ogura, Masao Tomonaga, and Ryuzo Ueda. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-Cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J. Clin.Oncol.* 25; 3575 2009.

16) Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, Yoshimura K, Ogura M, Kagami Y, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaka K, Kasai M, Tobinai K, Kaba H, Mukai K, Nakamura S, Ohshima K, Hotta T, Shimoyama M. Pretreatment serum total protein is a significant prognostic factor to predict outcome of peripheral T/NK-cell lymphoma patients. *Leuk Lymphoma.* (in press).

17) Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Kawano F, Kimura A, Watanabe T, Arai A, Matsui T, Nakao S, Urabe A, Omine M, Ozawa K. Acquired pure red cell aplasia associated with malignant lymphomas: a nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Am J Hematol* 84: 144-148, 2009.

18) Maeshima AM, Taniguchi H, Nomoto J, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y. Secondary CD5+ diffuse large B-cell lymphoma not associated with transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (Richter syndrome). *Am J Clin Pathol* 131: 339-346, 2009.

19) Maeshima AM, Taniguchi H, Nomoto

J, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y. Histological and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin's lymphoma after rituximab therapy. *Cancer Sci* 100: 54-61, 2009.

20) Ito A, Ishida T, Utsunomiya A, Sato F, Mori F, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL cells mediated by autologous human immune cells in NOD/Shi-scid, IL-2R gamma(null) mice in vivo. *J Immunol.* 2009;183(7):4782-91.

21) Inagaki A, Ishida T, Yano H, Ishii T, Kusumoto S, Ito A, Ri M, Mori F, Ding J, Komatsu H, Iida S, Ueda R. Expression of the ULBP ligands for NKG2D by B-NHL cells plays an important role in determining their susceptibility to rituximab-induced ADCC. *Int J Cancer.* 2009;125(1):212-21.

22) Ito A, Ishida T, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Sato F, Takino H, Mori F, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exercises potent ADCC-mediated antitumor effect in the novel tumor-bearing humanized NOD/Shi-scid, IL-2Rgamma(null) mouse model. *Cancer Immunol Immunother.* 2009 Aug;58(8):1195-206.

23) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y. et al. Japanese phase II

study of 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2009, 100:158-64.

2. 学会発表

1) Michinori Ogura, Toshiki Uchida, Kiyoshi Ando, Ken Ohmachi, Kuniaki Itoh, Nobuko Kubota, Kenichi Ishizawa, Joji Yamamoto, Takashi Watanabe, Naokuni Uike, Ilseung Choi, Yasuhito Terui, Kensuke Usuki, Hirokazu Nagai, Nobuhiko Uoshima, Kensei Tobinai. Bendamustine is highly effective for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and Mantle cell lymphoma (MCL): final results of a Japanese multicenter phase II study. 51th American society of Hematology annual meeting and exposition. December 5-8, 2009, New Orleans, LA, USA

2) Michinori Ogura, Toshiki Uchida, Dai Maruyama, Naokuni Uike, Ilseung Choi, Kenichi Ishizawa, Kuniaki Itoh, Kiyoshi Ando, Masafumi Taniwaki, Naomi Shimada, Ken Kobayashi, Kensei Tobinai. Phase I and pharmacokinetic study Everolimus (RAD001) in Patients with relapsed or refractory Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). 51th American Society of Hematology annual meeting and exposition. December 5-8, 2009, New Orleans, LA, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

資料 プロトコール抜粋

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

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

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

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費指定研究 20 指-1

「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

JCOG0908

高リスクDLBCLに対する導入化学療法 (bi-R-CHOP 療法または bi-R-CHOP/CHASER 療法)と
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 ver 0.2

Randomized phase II study of biweekly R-CHOP versus biweekly R-CHOP followed by CHASER as
induction therapy for high-dose chemotherapy, LEED, and autologous stem-cell transplantation in
poor-risk diffuse large B-cell lymphoma

略称:DLBCL-bi-R-CHOP/CHASER-LEED-rP2

グループ代表者:塚崎邦弘

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設

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:052-764-2923

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6166

FAX:052-764-9891

E-mail:kyamamoto@aichi-cc.jp

鏡味良豊

豊田厚生病院 血液内科

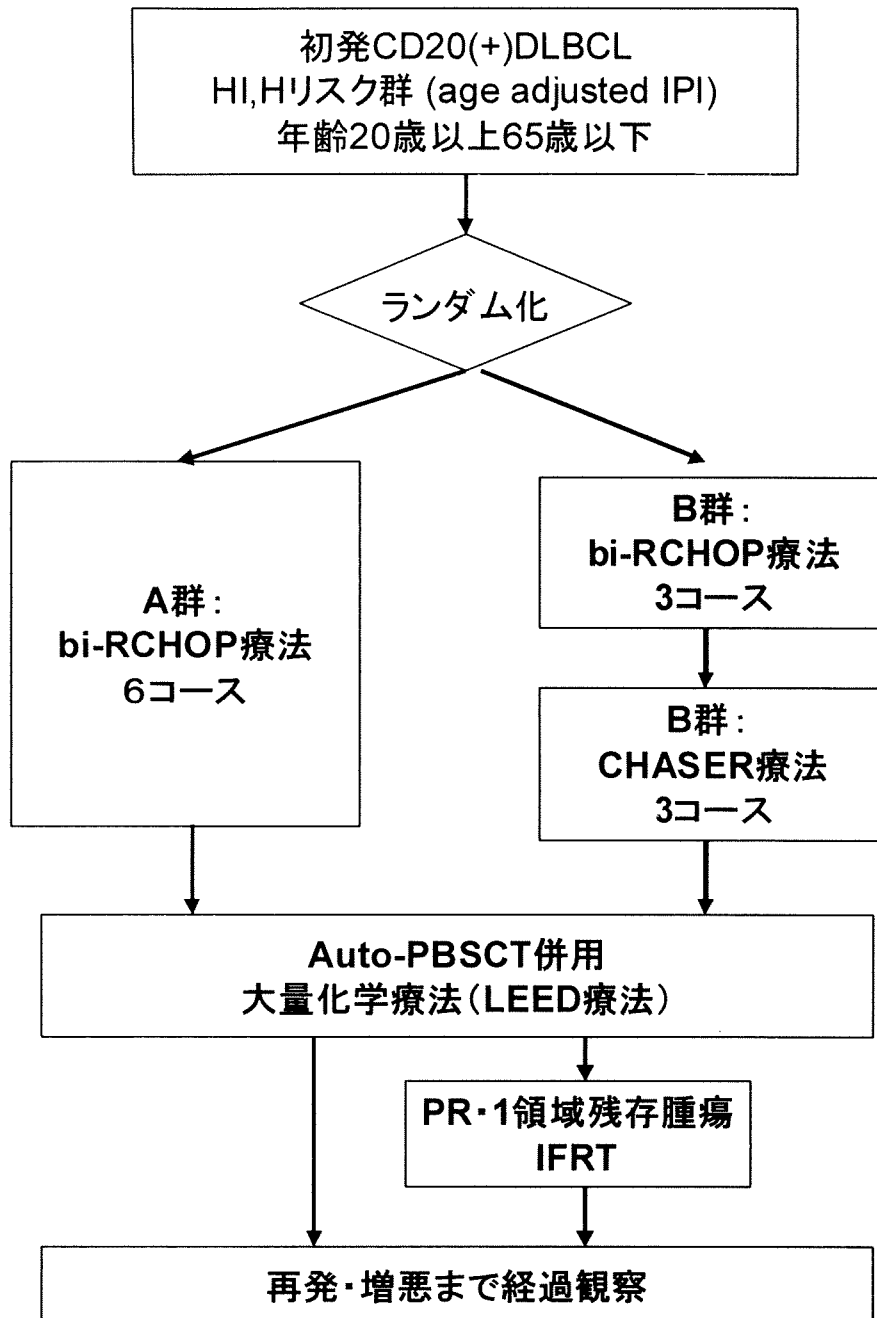
〒470-0396 愛知県豊田市浄水町伊保原500-1

TEL:0565-43-5000

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

0. 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、自家造血幹細胞移植を伴う大量化学療法 (LEED 療法) に先だって行うリツキシマブ併用導入化学療法として、Biweekly-R-CHOP 療法 (A 群) と Biweekly-R-CHOP/CHASER 療法 (B 群) のいずれがより有望かを判断する。

Primary endpoint : 2 年無増悪生存割合

Secondary endpoints: 治療全体の CR 割合と奏効割合、導入化学療法の CR 割合と奏効割合、2 年生存割合、5 年生存割合、5 年無増悪生存割合、有害事象、重篤な有害事象、二次がん発生割合

0.3. 対象

- 1) WHO 分類における diffuse large B-cell lymphoma (subtype を含む)、lymphomatoid granulomatosis, Grade 3、primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma のいずれかと病理組織学的に診断されている。intravascular large B-cell lymphoma は対象としない。
- 2) 生検標本もしくは外科切除標本の、免疫組織化学染色またはフローサイトメリーにて、腫瘍細胞の CD20 抗原が陽性である
- 3) 登録日の年齢が 20 歳以上、65 歳以下である
- 4) ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) の performance status(PS) が 0~2 である
- 5) 登録日前 28 日以内の最新の画像診断にて AJCC 臨床病期分類規準(3.2.)の bulky II 期、III 期、IV 期のいずれかである
- 6) AA-IPI (Age-adjusted International Prognostic Index)による層別化で HI、もしくは H と判定された
- 7) 登録日前 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) 臨床診断で精巣や、中枢神経系(脳・脊髄・髄腔)浸潤がない(髄液検査・脳 MRI は必須ではない)
- 9) 測定可能病変 (11.1.3 参照) を有する
- 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: 導入化学療法

A 群 X→X→X→X→X→X (bi-R-CHOP 療法 6 コース)

B 群 X→X→X→Y→Y→Y (bi-R-CHOP 療法 3 コースと CHASER 療法 3 コース)

X: bi-R-CHOP 療法(2 週 1 コース)

薬剤	用量・用法	投与日
リツキシマブ	375 mg/m ² DIV	day 1
シクロfosファミド(CPA)	750 mg/m ² DIV	day 1,
ドキシソルピシン(DXR)	50 mg/m ² DIV	day 1,
ビンクリスチン(VCR)	1.4 mg/m ² IV(max 2 mg/body)	day 1,
プレドニゾン(PSL)	100 mg/body PO	days 1 to 5
G-CSF	通常量 SC	day 8 より day13 まで

(PBSC の動員のための高用量は、day 8 より PBSCH まで)

Y: CHASER 療法(3 週 1 コース)

薬剤	用量・用法	投与日
リツキシマブ	375 mg/m ² DIV	day 1
シクロfosファミド(CPA)	1,200 mg/m ² DIV	day 2
シタラピン(Ara-C)	2,000 mg/m ² DIV	day 3, 4
エトポシド(VP-16)	100 mg/m ² DIV	day 2, 3, 4
デキサメタゾン(Dexa)	40 mg/body DIV	day 2, 3, 4
	(エステル化物量として)	
G-CSF	通常量 SC	day 8 より(白血球数 >5,000/mm ³ まで)

(PBSC の動員のための高用量は、day 8 より PBSCH 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適用のある投与量であり、高用量とは自家末梢血幹細胞動員のため薬事法上承認のある適応内の投与量である。
- 2) G-CSF は、bi-R-CHOP、CHASER とともに通常量を day 8 より投与する
- 3) G-CSF は PBSC の動員の際には、両群とも高用量を day 8 より薬事法上承認のある適応内で使用し、末梢血幹細胞採取(PBSCH)後中止する。
- 4) 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:PBSCT 併用大量化学療法

導入化学療法により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、④ 2×10^6 個/kg以上のCD34陽性末梢血幹細胞が採取・保存できた場合に行う。

第6コースの開始日から起算して22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
メルファラン (L-PAM)	130 mg/ m ²	DIV	day -1	130 mg/ m ²
シクロフォスファミド (CPA)	60 mg/kg	DIV	day -4, -3	120 mg/kg
メスナ	72 mg/kg	DIV	day -4, -3	144 mg/kg
エトポシド (VP-16)	500 mg/ m ²	DIV	day -4, -3, -2	1,500 mg/ m ²
デキサメタゾン (Dexa)	40 mg/body	DIV	day -4, -3, -2, -1	160 mg/body
	(エステル化物量として)			
PBSCT		DIV	day 0	
G-CSF	通常量	DIV	day 1 から白血球数>5,000/mm ³ まで	

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

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: 両群計 70 名

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 10 年まで追跡

総研究期間: 13 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

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(16.13.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.11.)

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、自家末梢血幹細胞移植(auto PBSCT)を伴う大量化学療法(LEED 療法)に先だって行うリツキシマブ併用導入化学療法として、Biweekly-R-CHOP 療法(A 群)と Biweekly-R-CHOP/CHASER 療法(B 群)の、いずれがより有望かを判断する。

Primary endpoint : 2 年無増悪生存割合

Secondary endpoints: 治療全体の CR 割合と奏効割合、導入化学療法の CR 割合と奏効割合、2 年生存割合、5 年生存割合、5 年無病生存割合、有害事象、重篤な有害事象、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挙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(Hodgkin's lymphoma: HL)と非ホジキンリンパ腫(Non-Hodgkin's lymphoma: NHL)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)¹⁾。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型 B 細胞リンパ腫(DLBCL: diffuse Large B-Cell Lymphoma)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²⁾。DLBCLの40%がリンパ節外発症であったり、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の低悪性度リンパ腫と診断された後、経過中にDLBCLに進展(組織学的進展)した病型が含まれたり、病態は多様である。DLBCLは臨床的に多様であるばかりでなく、形態学的にも多様であり、多くはcentroblastic typeに分類されるが、それ以外に、いくつかの亜型が存在する。免疫表現型では、IgH, CD19, CD 20, CD 22, CD 79aが陽性であるが、CD5陽性を示すものやCD10陽性を示すものもある。また、比較的頻度は低い(DLBCLの2-4%)が、DLBCLの類縁カテゴリーとして、縦隔大細胞型 B リンパ腫(PMBL)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亜型がある。今回の対象疾患はこの両者に加え、極めて稀と考えられる、lymphomatoid granulomatosisも含めた。lymphomatoid granulomatosisは、血管中心性、または破壊性増殖病変を伴うEpstein-Barr virus感染 B 細胞由来リンパ腫であり、炎症性変化と大型腫瘍細胞の増殖の程度から、Grade 1-3に分類される。このうち、大型腫瘍細胞の増殖が主体のGrade 3はDLBCLと同じ治療が推奨されており、対象疾患に含めることにした。しかしながら、DLBCLの中でも、中枢神経原発DLBCLおよび中枢神経系浸潤のあるDLBCLは中枢神経系への移行が良好な薬剤での治療が一般的であることから除外し、同時に精巣原発DLBCLも中枢神経系と精巣への治療を追加するのが一般的治療であるため除外した。

一方で、米国NCI(National Cancer Institute)は、WHO等の病理分類とは別に、治療開発の対象区分として主に予後の観点から、「低悪性度リンパ腫(indolent lymphoma)」、「中悪性度リンパ腫(aggressive lymphoma)」、「高悪性度リンパ腫(highly aggressive lymphoma)」の臨床分類を提唱した³⁾。B細胞リンパ腫のうち「中悪性度リンパ腫(aggressive lymphoma)」に分類されるのは「DLBCL」、「intravascular large B-cell lymphoma」、「primary effusion lymphoma」、「縦隔大細胞型 B リンパ腫(Med-DLBCL)」であり、以下に引用する臨床試験は、正確にはこれらの「中悪性度 B 細胞リンパ腫(aggressive B-cell NHL)」のものが多く、DLBCL以外は稀な疾患であることから、特に断らない限り、「中悪性度 B 細胞リンパ腫」を対象とする試験と「DLBCL」のみを対象とする試験を区別せず、「DLBCLを対象とする試験」として紹介することとする。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

1) Age-adjusted IPI(AA-IPI)の High intermediate, High risk の DLBCL を対象とした理由

NHLは、1982年に発表されたWorking formulation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³⁾。このうち、intermediate群およ

び high Grade 群の一部はMSTが数か月程度と予後が悪く、中悪性度リンパ腫 (aggressive NHL) と呼ばれており、臨床研究では同一の対象として治療開発がなされてきたが、その主な病理型が DLBCL であった。この中悪性度リンパ腫では、標準治療である CHOP 療法 (シクロフォスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) などドキシソルビシンを含む化学療法が行われた 3,273 例の欧米での解析により、予後予測因子として International Prognostic index (IPI) リスク分類⁴⁾ が確立されて以来、これを層別化に用いた臨床研究が世界標準となってきた。DLBCL においても、予後因子として確立しているのはこの IPI リスク分類である。IPI によるリスク分類においては、年齢、LDH、performance status (PS)、臨床病期および節外病変数の計 5 つを指標として、各患者の当てはまる因子数により、治療反応性や再発のリスクを、①Low、②Low-intermediate、③High intermediate、および④High risk の 4 つに分類している。一方、60 歳以下の比較的若年者が対象の臨床試験では、年齢、節外病変数の 2 つの指標を除いた AA-IPI (Age-adjusted IPI) が使用されている。本試験で使用される AA-IPI 各群での DLBCL を含む中悪性度リンパ腫全体での 5 年生存割合は、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⁴⁾。これら H 群と HI 群を合わせて「高リスク群」、「高リスク DLBCL」等と呼ぶ。従って、今回の研究対象は、若年者を主に対象としており、対象患者の設定には、AA-IPI を用いることにした。尚、本プロトコールでは単に「IPI」と記載されている時には、5 つのリスク因子による IPI リスク分類を指し、「AA-IPI」と記載した場合には 3 つのリスク因子に基づいた age-adjusted IPI、IPI または AA-IPI のいずれかを問題としない場合には、「IPI リスク分類」と記載する。

本試験では、この高リスク DLBCL を研究対象とし、CHOP 療法より勝るであろう治療法の開発を目標とする。原著では、H および HI 群の患者の割合は全 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全 DLBCL の 40% 程度と思われる。

2) Ann Arbor 臨床病期分類(3.2.)の bulky II 期、III 期、IV 期を対象とした理由

限局期である病期 I、II 期では、進行期では 8 コースが標準である CHOP を 3 コースのみ行う短期間 CHOP 療法の後に放射線治療を行う併用療法が標準治療であることから⁵⁾、本研究では、巨大腫瘍 (bulky mass: 3.2.3.参照) を伴う II 期以外の限局期は対象から外した。

3) その他の選択理由

また、リツキシマブ (rituximab) を使用することから、CD20 抗原の発現がある患者のみを対象とするが、DLBCL 全体の 98% で CD20 抗原が陽性であることからほとんどの DLBCL が対象となる。

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たことから、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 DLBCL では、身体の広範囲に渡って病変を有することがある。従って、以下の合併症は比較的頻度が高い。①腫瘍の増大に伴う臓器外からの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臓器内または管腔での増殖に伴う、口腔腫瘍や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巨大腫瘍内部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、等が初発時から認められることがある。

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 を対象とし、CHOP6 コース後に自家造血幹細胞移植併用大量療法を行った JCOG9506 のデータによれば、無増悪生存割合が 1 年 52.5%、2 年 44.9%、3 年 42.2%、5 年 42.2% であることから 2 年以内の再発が大部分を占める。

再発部位に一定の傾向はなく全身に見られる。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 リスク分類が確立されており、現在の多くの臨床試験では、これを

用いたリスク分類を取り入れている。その他の予後不良因子としては、p53遺伝子突然変異⁶⁾、bcl-2遺伝子発現があり⁷⁾、予後良好な因子としてbcl-6遺伝子発現⁸⁾の報告がある。また、DLBCLの亜型として、CD5陽性DLBCLが明らかにされ、予後不良であると考えられている⁹⁾。

mRNA発現プロファイリングの解析により、DLBCLはGCB(Germinal center B cell type)とABC(activated B cell type: non-GCB)のいずれかに分類されることがわかり¹⁰⁾、non-GCBの予後は不良であるといわれている。その後、GCBかnon-GCBかは免疫組織化学染色でも識別可能となり¹¹⁾、他の予後不良因子と組み合わせで予後不良患者を抽出する試みもされているが確立には至っていない^{12,13)}。

後述するR-CHOP療法を行った場合の予後因子としては、CHOP療法に対するリツキシマブの上乗せ効果が、bcl-2遺伝子発現患者でより大きいという報告¹⁴⁾や、bcl-6陰性患者でのみ認められるという報告¹⁵⁾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

未治療進行期中悪性度リンパ腫に対して、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、メソトレキセート(MTX)、ブレオマイシン(BLM)、エトポシド(ETP)、シトシンアラビノシド(Ara-C)、プロカルバジン(PCZ)などの互いに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2、第3世代と呼ばれる多剤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、米国のSWOG/ECOGの共同研究によるCHOP療法と第2、第3世代の多剤併用化学療法との大規模な4群ランダム化比較試験が実施され、その結果が1993年に報告された¹⁶⁾。対象は、初発例で、bulky stage II, stage III, stage IVの、リンパ芽球性リンパ腫を除く進行期中高悪性度リンパ腫であり、CHOP療法の奏効割合は80%、完全寛解(CR)割合は44%、3年生存割合は54%であり、第2、第3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療法は中悪性度リンパ腫に対する標準治療として確立した。その後、リツキシマブが臨床導入され、現在では、リツキシマブ+CHOPが標準療法と考えられている(2.2.2参照)。

2.2.2. リツキシマブとCHOP併用療法の開発

1) 抗CD20キメラ型モノクローナル抗体リツキシマブ(rituximab)

キメラ型抗CD20モノクローナル抗体(rituximab, リツキシマブ)は、抗体依存性細胞障害作用(ADCC: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)、補体依存性細胞障害作用(CDC: complement-dependent cytotoxicity)あるいは直接的なアポトーシス誘導作用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¹⁷⁻²⁰⁾。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²¹⁾。

リツキシマブ投与時には、急性輸注反応(acute 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日以内で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) リツキシマブ単独療法の治験

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²²⁾が行われ、日本人に対する安全性が確認された。引き続き実施された再発低悪性度リンパ腫に対する単剤での第II相試験では、低悪性度リンパ腫の69例に投与され奏効割合が61%であり、有効性が確認された²³⁾。

これらの治験により、我が国でも2001年9月よりリツキシマブ(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マンテル細胞リンパ腫(mantle cell lymphoma: MCL)に対して、1治療につき4回の投与が承認された。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) リツキシマブとCHOPの併用療法(R-CHOP療法)

CoiffierらのGELAグループは、60歳以上80歳以下の高齢者の臨床病期II期以上のすべてのリスクのIPIのDLBCLに対し、8コースのCHOP療法(ただしプレドニゾロンは原法の100 mg/bodyではなく40 mg/m²) vs. 8コースCHOP療法 + リツキシマブ(CHOP療法の day1に投与)によるランダム化比較第III相試験の解

析結果を報告した²⁴⁾。その結果は、CR割合(CRuを含む)で63% vs 76%($p=0.005$)、2年の経過観察期間(中央値)での、「原疾患の増悪/再発」、「新治療への移行」、及び、「原疾患の増悪のないすべての死亡」の3つをイベントとした無イベント生存割合で38% vs 57%($p<0.001$)、全生存割合で57% vs 70%($p=0.007$)であり、いずれもリツキシマブ併用群が有意に優れていた。

リツキシマブ併用群ではリツキシマブに特有の急性輸注反応(Grade3, 4)が9%に認められたがいずれも回復し、その他の血液毒性、非血液毒性は両群で有意差が認められず、少なくとも高齢者のDLBCL患者に対してはCHOP療法にリツキシマブを併用することが標準療法として確立された。

一方、若年者に対するリツキシマブ併用化学療法の臨床試験としては、低リスク(AA-IPIのLowとLow-Intermediate)DLBCLに対して、欧米を中心に行われたintergroupstudy(MInT trial)がある²⁵⁾。これは18~60歳のbulky massを有するI期、II~IV期でAA-IPI低リスクのDLBCL患者824人を対象に、CHOPまたはCHOEP(CHOP+etoposide)にリツキシマブ併用の有無でランダム化した2×2要因実験デザインの比較試験である。リツキシマブ併用の有無の比較では、3年の無イベント生存割合(原疾患の増悪、CR/CRuに到達しないプロトコル治療終了時PR/NC、CR/CRu後の再発、すべての死亡、がイベント)が59% vs 79%($p<0.0001$)、3年全生存割合が84% vs 93%($p=0.0001$)と、有意にリツキシマブ併用群が上回っており、導入化学療法へリツキシマブを加えることの有用性が若年者の低リスクDLBCLにおいても認められた。

これらを踏まえ、CHOP療法に充分量のリツキシマブを併用したR-CHOP療法が、高齢者ではIPIのすべての群、及び、若年者ではAA-IPI低リスク群のDLBCLに対する現在の標準治療とみなされている。

4) 高リスク群における標準治療

前述のごとく、aggressiveリンパ腫に対する標準治療であるCHOP療法は、DLBCLにおいては、60歳以上の全リスク高齢者および60歳以下の低リスク患者において、リツキシマブの併用での有効性が証明されてきた。一方、60歳以下の高リスク若年者でのリツキシマブ併用での有用性を、CHOP療法との比較試験として証明した研究は行われていない。この理由として、これまで、DLBCLに対するリツキシマブの有用性を否定する研究は全く認められず、高リスク若年者にCHOPのかわりにR-CHOPを行った場合の有用性は自明と考える研究者が圧倒的であるためと考えられる。多くの研究グループにおいて、この対象群、すなわち、若年者高リスクIPIのDLBCLに対してはCHOP vs R-CHOPの比較ではなく、後述するように、大量化学療法を組み入れた臨床試験が実施されている(2.2.3 参照)。しかしながら、大量化学療法を組み入れた治療法は、現段階でR-CHOPより優れているとは確立しておらず、あくまで試験治療であり、したがって、現時点での高リスク群における標準治療はR-CHOP療法であると考えられる。

2.2.3. 高リスクDLBCLに対する幹細胞移植を用いる大量化学療法

1) 国際会議でのコンセンサス

比較的若年者を対象とした、通常量の化学療法に引き続く自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法の有効性については、1998年4月に開催された「2nd International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive NHLs」で討議がなされ、大量化学療法を初回治療として実施することについて、高リスク(H+HI)DLBCLに対しては、エビデンスレベル1~2で、大量化学療法を臨床試験の対象とすることが妥当であると報告された²⁶⁾。すなわち、高リスク群のDLBCLに対する標準治療であるCHOP療法の成績は、5年生存割合でみると、60歳以下ではそれぞれHI群46%、H群32%、61歳以上ではHI群37%、H群21%と不良であるため、高リスクDLBCLに対しては、通常の化学療法ではなく、治療強度を高めた大量化学療法の治療開発が必要であるとのコンセンサスが得られ、その選択肢の一つが幹細胞移植併用大量化学療法であるとされた。

2) 大量化学療法の優越性が示された試験

若年者高リスクDLBCLに対する大量化学療法の優越性を示した臨床試験として2つの報告がある。

GELAグループによるLNH87-2研究では、導入化学療法に引き続いて行われる地固め療法としての大量化学療法の有効性を検討するために、導入化学療法でCRに至った55歳以下の患者を対象として、大量化学療法の有効性を検討した。すなわち、導入化学療法として「①ACVBP療法」を4コース行った後、CRが得られた症例を、2群にランダム割り付けし、大量化学療法群では、「②高用量MTX療法」を2週間隔で2回行った後、大量化学療法として「③CBV療法」を行い、通常化学療法群では、「②高用量MTX療法」を2週間隔で2回、「④エトポシド+イフォスファミド療法」を2週間隔で2回、「⑤L-アスパラギナーゼ療法」を1回、「⑥Ara-C療法」を2週

間隔で2回、の4つのレジメンを順次繰り返して実施した。全登録患者1,043例のうち、高リスク(H,HI)患者は451例で、そのうち導入化学療法によりCRIに至った277症例のうち236例が大量化学療法と通常化学療法にランダム化された。その結果、8年の全生存割合、無病生存割合ともに、大量化学療法群が有意に優っていた²⁷⁾(表2.2.3。「GELA:LNH87-2」参照)。

また、フランスのGOELAMS(the Groupe Ouest-Est des Leucémies et des Autres Maladies du Sang)は、15歳以上、60歳以下の未治療DLBCLでage-adjusted IPIがL、LI、HIの207例に対して、CHOP 8コースの標準治療群と、治療強度を上げた導入化学療法後に自家造血幹細胞移植を行う大量化学療法群とに、治療開始時にランダム割付を行う比較試験を実施した²⁸⁾。大量化学療法群での治療法は、CHOP療法より治療強度を上げた「⑦CEEP療法」の2コース後に効果判定を行い、PR以上の奏効例に対して「⑧MC療法」を1コース行った後に、自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法として「⑨BEAM療法」を実施するものであった。ランダム化されたHI群105例の結果では、Primary endpointである5年無イベント生存割合(event-free survival: EFS)(イベント:原病の増悪、CHOP4コース後またはCEEP療法2コース後にPRが得られない、再発、すべての死亡)と、全生存割合(overall survival: OS)において、大量化学療法群が有意に優れていた(5年EFS(±95%CI) = 55±5% vs 37±5%, p=0.037, 5年OS = 74±6% vs 44±7%, P=0.001)。GOELAMSは、AA-IPIのH群は、大量化学療法を実施すべき対象であるとの考えからこの試験の対象には含めなかった。大量化学療法群がprimary endpointで有意に優れていたことと、サブグループ解析ではあるがHI群に限っては全生存割合でも有意に優れていたことから、LNH87-2²⁷⁾の成績と併せて、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たと言える。

- ①ACVBP療法:ドキシソルビシン 75 mg/m² day 1, シクロfosファミド 1,200 mg/m² day 1, ビンデシン 2 mg/m² day 1, プレオマイシン 10 mg days 1とday 5, プレドニゾロン 60 mg/m² days 1~5, メソトレキセート髄注 15 mg/body, day 2, 2週間隔
- ②高用量MTX療法: methotrexate 3 mg/m²
- ③CBV療法:シクロfosファミド 1,500 mg/m² day -7 ~ -4; 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea 300 mg/m² day -4, エトポシド 250 mg/m² day -7~-4
- ④エトポシド+イfosファミド:エトポシド 300 mg/m²+イfosファミド 1,500 mg/m²
- ⑤L-アスパラギナーゼ: 50,000 IU/m²
- ⑥Ara-C:シタラビン 100 mg/m²を4日間
- ⑦CEEP療法:15日間隔で2コース(シクロfosファミド 1,200 mg/m², エピルビシン100 mg/m², ビンデシン 3 mg/m² (以上 day 1)、プレドニゾロン 80 mg/m² (days 1~day 5)、メソトレキセート 3 g /m² (day 1)、シタラビン100 mg/m² (5日間)
- ⑧MC療法:メソトレキセート……、シタラビン……、
- ⑨BEAM療法:カルムスチン 300 mg/m² (day-7), エトポシド 400 mg/m² days -3~ -6), シタラビン 400 mg /m² days -6 ~ -3), メルファラン 140 mg/m² day -2

3)大量化学療法の優越性が示されなかった試験

しかし、以上のLNH87-2研究やGOELAMS試験のように、大量化学療法の有効性が認められた臨床試験がある一方で、有効性が認められなかった臨床試験の報告も2つなされている。

Verdonckらのランダム化試験は、15歳以上、60歳以下のDLBCLに対して、導入化学療法としてCHOP療法を3コース行った後に、PR例のみを大量化学療法群と追加5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、両者に有意差は認めなかった²⁹⁾。

また、GELAグループによるLNH93-3ランダム化比較試験でも、DLBCL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(前項の①)後に地固め化学療法を施行する化学療法単独群と、1コースの「⑩CEOP療法」と2コースの「⑪ECVBP療法」の短期的導入化学療法の後、day 60で大量化学療法としてBEAM療法(前項の⑨)を施行する群を比較しているが、大量化学療法群は化学療法単独群に対する有効性を示せなかった³⁰⁾。

- ⑩CEOP療法:シクロfosファミド 750 mg/m², エピルビシン 70 mg/m², ビンクリスチン 1 mg/m² (以上 day 1)、プレドニゾロン 40 mg/m² (days 1~5)、メソトレキセート髄注 15 mg(day1)
- ⑪ECVBP療法:エピルビシン 120 mg/m²(days 15, 36)、シクロfosファミド 2,000 mg/m² (day 1)、ビンデシン 2 mg/m²、プレオマイシン 10 mg(days 1, day 5), プレドニゾロン 40 mg/m² (day 1~5), メソトレキセート髄注 15 mg(day 1)

4) 相反するエビデンスについての考察

上記の2)と3)の試験の治療レジメンを比べてみると、LNH87-2研究²⁷⁾やGOELAMS試験²⁸⁾のように大量化学療法の有効性が示唆されるのは、導入化学療法として十分な量の薬剤が投与され、いわゆるフルコースの導入化学療法を行って腫瘍量をできる限り減らした後に、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と思われた。一方、VerdonckらのCHOP 3コース²⁹⁾やGELAによるLNH93-3ランダム化比較試験³⁰⁾のように短期的な導入化学療法後に大量化学療法を実施した場合には、治療効果が不十分であると思われた。

そこで、前者の戦略、すなわちフルコースの導入化学療法の後に行う自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法は、通常量の化学療法のみでの治療よりも有効性に勝ると考えられている。

この仮説については、大量化学療法の有効性を検証することを目的としたランダム化比較試験として、米国のSWOG (Southwest Oncology Group) が主導するIntergroup Study (S9704) が現在実施中である。この試験は高リスク(H+HI)のDLBCLとMCL患者を対象とし、CHOP療法6コース後の奏効例(CR+PR)に対して、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療法を続行して計8コースで終了する群とをランダム化比較する第Ⅲ相試験である。この試験(S9704)は1997年に開始されたが、リツキシマブ+CHOP療法(R-CHOP療法)が、DLBCLに対する標準治療となったのを受けて、2003年6月から、両群のCD20陽性のDLBCLにはリツキシマブを併用する改訂がなされ、2007年12月に登録が終了され、現在、最終解析結果待ちである。

5) 本試験の対象に対する JCOG-LSG の治療開発戦略

現在、DLBCL全体に対しては、通常化学療法レジメンもしくは導入化学療法レジメンとして、リツキシマブ+CHOP療法(R-CHOP療法)が標準治療とみなされているが、高リスク(H+HI)のDLBCL、特に若年者の高リスクDLBCLに対しては、R-CHOP療法を含めたリツキシマブ併用化学療法のみでの治療成績は満足できるものではない。そのため、以上のような経緯から、リツキシマブ併用化学療法に大量化学療法を合わせて行うことによって、R-CHOP療法単独と比較して、若年者の高リスクDLBCLの予後を改善できる可能性は高いと考えられている。しかしながら、大量化学療法を併用することが、有効性のさらなる上乗せに繋がるかどうかは現時点では不明であり、これを検証するためにはR-CHOP療法のみ継続する治療を標準治療として、これに大量化学療法を併用した治療法とのランダム化比較試験が行われる必要がある。JCOG-LSGでは、上記のS9704の結果を待ち、その勝者を標準治療とするランダム化比較試験を行う予定である。

本試験の目的は、そのランダム化比較試験における試験治療とするのにふさわしい、最も有望なリツキシマブ併用導入化学療法のレジメンを選択することである。前述のように、初回治療に計画的に組み入れられた(up-front setting)大量化学療法の有効性を高めるためには、十分量の薬剤による治療強度を高めた治療を導入化学療法として選択することが重要であると考えられる。

表 2.2.3. H/Hiリスクでの大量療法のランダム化試験

	GELA:LNH87-2	GOELAMS	Verdonck ら	GELA:LNH93-3
対象年齢	55 以下	15-60	15-60	15-60
対象患者	全リスク 1043 例中の高リスク 451 例のうち CR 導入患者 277 例	L,LI,HI リスク 207 例中 197 例をランダム化	AA-IPI 全リスク中 CHOP3 コース後の PR 例	H/Hi リスク
ランダム化患者数	N=236	N=105(HI リスク)	N=69 例	N=370
非移植群治療	ACVBP (4) →MTX (2),IFO+VP16 (4),L-aspar (1), Ara-C (2)	CHOP (8)	CHOP (8)	ACVBP (4) →MTX (2) →IFO+VP16 (4) →Ara-C (2)
移植群治療 (移植前治療)	ACVBP (4) →MTX (2) →CBV	CEEP (2),MTX+Ara-C →BEAM	CHOP (3) →TBI/CY	CEOP (1),ECVBP (2), →BEAM
結果				
結果 1(OS)	8 年 OS (95% CI)	5 年 OS (±SD)	4 年 OS (±SD)	5 年 OS (±SD)
非移植群	49% (39-59%)	44%±7%	85%±6%	60%±8%
移植群	64% (55-73%)	74%±6%	56%±10%	46%±8%
	P=0.03	P=0.001	P>0.10	P=0.007
結果 2(EFS)		5 年 EFS (±SD)	4 年 EFS (±SD)	5 年 EFS (±SD)
非移植群		28%±6%	53%±9%	52%±8%
移植群		56%±7%	41%±10%	39%±8%
		P=0.003	P>0.10	P=0.01
結果 3(DFS)	8 年 DFS (95% CI)		4 年 DFS (±SD)	5 年 DFS
非移植群	39% (30-48%)		72%±10%	76%
移植群	55% (46-64%)		60%±12%	58%
	P=0.02		P>0.10	P=0.004

OS: 全生存割合、DFS: 無病生存割合、EFS: 無イベント生存割合(あらゆる死亡、増悪、再発をイベントとする)

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 理論的背景

CHOP療法によるAA-IPIでの高リスク群(HI+H)DLBCLのCR割合は、60歳以下で、それぞれ57%、46%であり、CR例においても、2年無再発生存割合は、それぞれ62%、61%である。一方、61歳以上では、2年無再発生存割合は、それぞれ60%、47%であり、高リスク群DLBCLにおけるCHOP療法の成績は不良である。

2.2.2. 3)で述べたGELAグループによるランダム化比較試験において、高齢者高リスク患者でのCHOP vs. R-CHOPの5年無イベント生存割合は27%対41%であり、リツキシマブには5年無イベント生存割合で15%程度の上乗せ効果がみられ、R-CHOP療法の有効性が検証された³⁰⁾。60歳以下の若年者を対象とした場合、高リスク患者でのCHOP療法の5年無再発生存割合は30%である⁴⁾。これまでの試験からリツキシマブのCHOPへの上乗せ効果として、15-20%が期待できたとしても、R-CHOPでの若年者高リスク患者の5年無再発生存割合はせいぜい50%である。しかし、この治療成績は未だ十分とはいえない。

そこで、今後の高リスク群DLBCLに対する治療戦略について考えると、①リツキシマブ併用導入化学療法のさらなる改良と、②幹細胞移植を併用した大量化学療法を組み込んだ治療の開発、の2つの戦略が有望と考えられ、本試験においては、①と②の治療戦略を組み合わせるものを計画した。

GELAグループの試験で検証された、CHOPの各薬剤の投与量を増やしてプレオマイシンを併用したACVBP療法の4コース後に、計8コースのMTX、VP16、Ara-C、イフォスファミドによる地固め治療を引き続き実施する治療法があり、これとCHOP療法とを比較して生存データが改善されたというランダム化比較試験の報告がある。この試験は、61~69歳のAA-IPIがLI、HI、Hの患者のDLBCL患者を対象に行われ、CHOP療法に比較して