

7.2.	予期される有害反応.....	45
7.3.	有害事象/有害反応の評価.....	47
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	49
8.1.	登録前の評価項目.....	49
8.2.	治療期間中の検査と評価項目.....	51
8.3.	プロトコール治療中止/完了後の検査と評価項目.....	53
8.4.	スタディカレンダー.....	55
9.	データ収集.....	57
9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM:CRF).....	57
10.	有害事象の報告.....	58
10.1.	報告義務のある有害事象.....	58
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順.....	59
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務.....	59
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応.....	60
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討.....	60
11.	効果判定とエンドポイントの定義.....	61
11.1.	効果判定.....	61
11.2.	解析対象集団の定義.....	69
11.3.	エンドポイントの定義.....	69
12.	統計学的事項.....	72
12.1.	主たる解析と判断規準.....	72
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間.....	72
12.3.	中間解析と試験の早期中止.....	73
12.3.3.	中間解析結果の報告と審査.....	74
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析.....	75
12.4.1.	安全性の SECONDARY ENDPOINTS の解析.....	75
12.4.2.	有効性の SECONDARY ENDPOINTS の解析.....	75
12.5.	最終解析.....	76
13.	倫理的事項.....	77
13.1.	患者の保護.....	77
13.2.	インフォームドコンセント.....	77
13.3.	個人情報保護と患者識別.....	77
13.4.	プロトコールの遵守.....	78
13.5.	医療機関の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認.....	78
13.6.	プロトコールの内容変更について.....	79

13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	80
13.8.	補償について	80
14.	モニタリングと監査	81
14.1.	定期モニタリング	81
14.2.	施設訪問監査	82
15.	特記事項	83
15.1.	病理中央診断	83
15.2.	効果判定中央診断	83
15.3.	潜在的 HB キャリアに対する取り扱いについて	83
16.	研究組織	85
16.1.	本試験の主たる研究班(資金源)	85
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	85
16.3.	JCOG 代表者	86
16.4.	研究グループとグループ代表者	86
16.5.	研究代表者	86
16.6.	研究事務局	86
16.7.	病理中央診断事務局	87
16.8.	病理判定委員	87
16.9.	参加施設	88
16.10.	プロトコール審査委員会	90
16.11.	JCOG 効果・安全性評価委員会	90
16.12.	JCOG 監査委員会	91
16.13.	データセンター/運営事務局	91
16.14.	プロトコール作成	92
17.	研究結果の発表	93
18.	参考文献	94
19.	付表 APPENDIX	98

1. 目的

未治療の 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

1) 進行期例に対する標準的治療

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、その後に施行され 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 療法が進行期中～高悪性度リンパ腫に対する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) 限局期に対する治療開発(中～高悪性度リンパ腫 I 期 non-bulky を中心に)

限局期例(stage I/II 期)に対する標準治療は、多くの場合進行期の治療と同様に CHOP 療法であると認識されている。しかし、巨大腫瘍や B 症状を伴わない限局期例のうち、特に病変部位がひとつの放射線照射野に収まるような中～高悪性度リンパ腫に対する治療は進行期とは異なった治療開発がなされてきた。これらに対しては、かつては放射線単独療法が行われていたが、多くの例で再発が認められたため、その後、放射線照射に引き続いて化学療法が追加されるようになり、治療成績の改善がみられた。

限局期例に対する放射線併用化学療法(以下、併用療法)の有用性は、I 期 bulky 例を除く臨床病期 I～II 期中～高悪性度リンパ腫患者を対象として、8 コースの CHOP 療法と、3 コースの CHOP 療法の後に照射野を限局した放射線照射を追加する併用療法を比較した SWOG の臨床試験で、観察期間中央値 4.4 年での 5 年無増悪生存割合が 64% vs 77%($p=0.03$)、5 年全生存割合が 72% vs 82%($p=0.02$)と併用療法群が有意に上回っていた⁷⁾。その上、重篤な有害反応や左室機能不全の発生頻度は併用療法群の方が少なく、この結果、限局期中～高悪性度リンパ腫に対する標準的な治療は CHOP 療法 3 コース後に照射野を限局した放射線療法を追加する併用療法とされた。しかし、この試験の長期成績の報告では、観察期間中央値 8.2 年の 5 年無増悪生存割合が 67% vs 76%、5 年全生存割合が 74% vs 82%と当初の報告と同じ傾向であったものの、5～10 年の間に再発や死亡が化学療法単独群の 8 例に対し併用療法は 15 例と上回った。そのため無増悪生存と全生存それぞれで 7 年と 9 年で生存曲線は重なり、長期成績での差はないとされた。

また、米国の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)で行われた比較試験では、CHOP 療法 8 コースの後に完全寛解となった例に対して局所放射線照射を追加する、または、無治療で経過観察するという比較で、6 年の無病生存割合で 69% vs 53%と追加照射群が上回っていた。しかし、この試験も観察期間中央値 12 年における 15 年全生存割合は 60% vs 44%($p=0.24$)と、追加照射群が良好ではあるが有意差はなかったと報告され先の SWOG の試験と同様に長期成績での差は減少した⁸⁾。

一方、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)からは、強度を高めた化学療法単独治療である ACVBP (dose-intensified doxorubicin, cytarabine, vindesine, bleomycin, predonisone plus sequential consolidation) 療法と、CHOP 療法 3 コースに引き続き放射線照射の併用療法との比較試験を行い、5 年無イベント生存割合で 82% vs 74%、5 年全生存割合で 90% vs 81%と、強度を高めた ACVBP 療法による化学療法単独治療が CHOP 療法を用いた併用療法に対して優れた結果であったことが報告された⁹⁾。同グループからは、60 歳以上の高齢者を対象とした CHOP 療法単独 4 コースと、それに引き続き放射線照射の併用療法との比較試験が報告されているが、そこでも生存割合は両群とも同等であり¹⁰⁾、併用療法の優位性は示されなかった。

このように、病変部位がひとつの放射線照射野に収まるような限局期例に対する併用療法の位置付けは未だ議論があるところである。長期的な観察で併用療法が化学療法単独に対して優位性を示すことができなかった理由として、放射線照射を併用することで局所の病変を制御することはできても、照射野以外の微小な病変に対してはコース数を減らした化学療法では効果が不十分であると考えられた。併用療法の利点は局所制御を十分行うことのほかに、化学療法の総投与量を減らすことで二次発がん、不妊、心筋障害などの晩期合併症のリスクを減らすことがあげられる。最初に述べた SWOG の試験では、IPI の risk factor を有さない例(臨床病期の因子を III

～IV期→II期へと変更したもの:stage modified IPI)では、長期の成績でも併用療法の5年全生存割合が94%と良好な生存割合が報告されている。このような予後の良い対象には、化学療法の総投与量を抑えることが望ましい若年者などに限れば、併用療法は依然として有用な治療の選択肢のひとつであると考えられるのが一般的である。

わが国の臨床の状況としても、単一照射野での放射線照射可能な限局期例に対しては、化学療法単独か、あるいは併用療法が行われており、個々の患者や疾患の状況により、いずれかの治療法が選択されている。

以上より、この(rituximabを考慮にいれない)状況において、JCOGリンパ腫グループでは限局期に対する標準治療を以下①、②のように考えている。

①単一照射野で放射線照射が可能なI期 non-bulky に対しては化学療法単独か、放射線併用化学療法(CHOP 3コース+局所放射線照射)のうちいずれか望ましい方(施設判断)

但し、化学療法単独のコース数については、実際の臨床の状況から検討して6コースが妥当であるとのコンセンサスであった。

また、以下のいずれかを満たす場合は、一般的に化学療法単独が選択されやすく、放射線併用化学療法の適応とはならない場合が多い。

- ・ 心臓、腎、肝に合併症がない。
- ・ 呼吸器に合併症があつて照射部位が胸部にかかる。
- ・ 予後不良因子がひとつ以上ある。
- ・ 局所放射線治療を行う場合、照射部位が唾液腺、甲状腺にかかる。
- ・ 病変部位がワルダイエル輪である。

②①を除く限局期に対しては化学療法(CHOP 8コース)

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

中～高悪性度リンパ腫では、標準治療である CHOP 療法など doxorubicin 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 IPI 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 である。通常 IPI によるリスク分類においては、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 (L 群)、②Low-intermediate (LI 群)、③High intermediate (HI 群)、および④High risk (H 群)の4つに分類している。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、H 群、HI 群の予後は不良である²⁾。そのため1980年代から、IPIによるH群とHI群を合わせた「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(以下、大量化療)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. 大量化療 53%: $p=0.038$)¹¹⁾。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療の有効性については、有効性が認められた報告、認められなかった報告のいずれもが存在する。

有効性が認められた報告としては、GELAで行われた比較試験がある。導入療法としてACVBP療法を4コース行った後、完全寛解が得られた例を、大量化療群、または、通常化学療法のいずれかに割り付けた。全登録患者1,043例のうち、H,HIリスク患者は451例で、そのうち導入療法によりCRに至った277例のうち236例を対象として、大量化療と通常化学療法にランダム化し、その長期予後を比較した。その結果、8年無病生存割合が55% vs 39% ($p=0.02$)、8年全生存割合で64% vs 49% ($p=0.04$)と大量化療の有効性が示された¹²⁾。

また、フランスの the Groupe Ouest-Est des Leucémies et des Autres Maladies du Sang (GOELAMS)は、age-adjusted IPI でL群、LI群、HI群の207例の未治療進行期中～高悪性度リンパ腫患者に対して、治療強度を

上げた導入療法後に大量化療を行う群とCHOP 8コースの標準治療群とに、治療開始時にランダム割付を行う比較試験を実施した¹³⁾。大量化療群での治療法は、CHOP 療法より治療強度を上げた CEEP 療法 (cyclophosphamide, epirubicin, vindesine, prednisolone, methotrexate, cytarabine) 2 コース後に効果判定を行い、PR 以上の奏効例に対し、MC 療法 (methotrexate, cytarabine) を 1 コース行った後に、前処置に BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) を用いた大量化療が行われた。HI 群 105 例がランダム化された結果、primary endpoint である 5 年無イベント生存割合 (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、および、すべての死亡) と、全生存割合において、大量化療群が有意に優れていた (5EFS: 95% C.I. = 55 ± 5% vs 37 ± 5%, p=0.037, 5OS: 95% C.I. = 74 ± 6% vs 44 ± 7%, P=0.001)。GOELAMS では、H 群は、大量化療を実施すべき対象であるとの考えからランダム化比較試験の対象には含めなかった。大量化療群が primary endpoint で有意に優れていたことと、HI 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、GELA の報告と同様に、HI 群以上の高リスク群には大量化療が標準治療となる可能性が示唆されたと言える。

有効性が認められなかった試験としては、Verdonck らが行った、IPI 全リスク群を対象に CHOP 療法を 3 コースという短期の導化学療法を行った後に、PR 例のみを大量治療群と追加 5 コースの CHOP 療法群にランダム化して比較したものがあるが、両者に有意差は認められなかった¹⁴⁾。

また、GELA は、DLBCL の HI、H 群に対し ACVBP 療法 4 コース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 CEOP 療法 (cyclophosphamide, epirubicin, vincristine, prednisolone, methotrexate 髄注) と 2 コースの ECVBP 療法 (epirubicin, cyclophosphamide, vindesine, bleomycin, prednisolone, methotrexate 髄注) の短期的導入化学療法の後、大量化法 (BEAM 療法) を施行する群を比較しているが、化学療法単独群の方が優っていた (5EFS: 95% C.I. = 52 ± 8% vs 39 ± 8%, p=0.01, 5OS: 95% C.I. = 60 ± 8% vs 46 ± 8%, P=0.007)¹⁵⁾。その他に大量化学療法の有効性を示すのに十分な比較試験がないため、初回治療としての大量化療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無い抗原である。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¹⁶⁾¹⁷⁾。また、再発・難治性の中へ高悪性度 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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾、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²⁰⁾。

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²¹⁾。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²²⁾。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²³⁾。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、I 期 bulky、II~IV 期で IPI の L 群の 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、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²⁴⁾、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、進行期の DLBCL に対する現在の標準治療とみなされている。

一方、限局期の中～高悪性度リンパ腫に対しては、rituximab の導入以降は大規模な比較試験の報告は存在しない。第 II 相試験では、IPI でひとつ以上の risk factor を有する限局期 DLBCL 患者 62 人を対象とした R-CHOP 療法 3 コースと局所放射線の併用療法の試験が、SWOG により行われている。そこでは、2 年全生存割合が 95%、2 年無増悪生存割合が 94%と、極めて良好な成績が報告された²⁵⁾。この良好な結果から R-CHOP 療法 3 コースと局所放射線の併用療法は、限局期 DLBCL に対する標準療法のひとつとも考えられている。

また、GELA で行われた ACVBP 療法単独と CHOP 療法 3 コース + 局所放射線照射の併用療法の比較試験の結果を解釈すると、化学療法の効果が高まること、たとえば rituximab を追加することなどで更に生存が改善される可能性が示唆されている。

2.2.1.2)で述べてきた通り rituximab の登場以前においては、限局期例に対して JCOG リンパ腫グループとしては、単一照射野で放射線照射が可能な I 期 non-bulky に対しては化学療法単独 (CHOP6 コース) か、放射線併用化学療法 (CHOP3 コース + 局所放射線照射) のうちいずれか望ましい方 (施設判断) を、それ以外の限局期例に対しては化学療法単独 (CHOP8 コース) を標準治療と想定していた。Rituximab が登場して R-CHOP 療法が生存において CHOP 療法を明らかに凌駕したと、rituximab に臨床的に問題となるような毒性がないことより、従来の化学療法に rituximab を追加する治療は、たとえ個別のサブグループにエビデンスが無くとも、リスク・ベネフィットの観点から優れているであろうとの見方が研究者には強い。R-CHOP 療法 3 コースと局所放射線の併用療法の有用性についてはエビデンスが築かれつつあるが、2.2.1.2)で述べてきた限局期例の標準治療に対して、CHOP 療法を R-CHOP 療法に置き換えることに異を唱える研究者は少ないと思われる。このため rituximab の登場後の限局期 DLBCL に対する標準治療は、2.2.1.2)で述べてきた限局期例の標準治療で CHOP を R-CHOP に置き換えたものと見なして良い。また、rituximab は保険にて 8 回までの投与が認められているため、実臨床でも rituximab は計 8 回投与されることがしばしばみられる。従って、これがコミュニティスタンダードと見なすことができる。

2.3. 治療計画の設定根拠

2.3.1. 対象集団の設定根拠

これまで述べたとおり、進行期 DLBCL に対する標準的な化学療法 regimen は、R-CHOP 療法 (8 コース) である。また、I 期 non-bulky の限局期に対する標準的治療は、R-CHOP 療法 (3 コース) と局所放射線の併用療法か R-CHOP 療法単独 (8 コース) とされている。DLBCL の治療を考える上で、病期の他に IPI について考慮する必要がある。2.2.2.のとおり、IPI L 群の中～高悪性度リンパ腫に対する CHOP 療法の 5 年生存割合は 73%と良好である。しかし、LI 群に対しては 51%、HI 群では 43%と決して満足できる成績ではない。さらに、H 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 患者に対する標準的治療は R-CHOP 療法と考えられているが、厳密にはこれは IPI のリスクを問わない高齢者および IPI L 群の若年者を対象とした比較試験の結果である。また、rituximab を併用した他の化学療法 regimen も含めて治療の基本が (R-)CHOP 療法であることから、予後不良群である IPI の HI、H 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。JCOG-LSG としては、中～高悪性度リンパ腫の治療戦略は IPI L、LI 群と HI、H 群で分けるべきであり、rituximab と化学療法を併用する場合、IPI L、LI 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、HI、H 群をあわせた高リスク群では治療強度を高めた化学療法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、先に述べたとおり進行期 DLBCL の Age-adjusted-IPI (IPI から年齢と節外病変数を除いた指標 ほぼ IPI リスクと一致する) にて HI、H 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 (JCOG0908)。

一方、本試験は、進行期すなわちⅡ期 bulky、Ⅲ期、Ⅳ期の IPI L、LI 群を対象に、登録期間 5 年、予定登録例数 360 例の設定で試験を開始したが、登録が、事前の調査による予想を大きく下回ったため、再調査を行った。その結果、グループ全体で治療した新規の DLBCL 患者数は 887 人にも上ったが、本試験の適格例はわずか 63 人、7.1%に過ぎなかった。

患者全背景の内訳をみると、病期 Ⅰ期:24.4%、Ⅱ期:19.3%(病変が連続しているⅡ期:13.2%、連続していないⅡ期:6.1%)、Ⅱ期 bulky:5.5%、Ⅲ期:19.6%、Ⅳ期:29.2%であった。IPI の報告では患者数 3273 人のうち、病期 Ⅰ期:8%、Ⅱ期:19%、Ⅱ期 bulky:8%、Ⅲ期:21%、Ⅳ期:45%とされており、それと比較して限局期、特にⅠ期が多いという結果であった。IPI の risk 別でみると、L 群:32.4%、LI 群:22.4%、HI 群:21.0%、H 群:21.3%という内訳で、IPI の報告の患者数 2031 人で L 群:35%、LI 群:27%、HI 群:22%、H 群:16%と比べて大きな偏りはなかった。

IPI のリスク別の頻度は IPI の報告当時、すなわち 1990 年台前半と変わっていないにもかかわらず、病期は限局期の割合が大きく増えていた。この原因は明らかではないが、考えられるものとして、第 1 に現在の新規患者の臨床病期における分布が従来考えられていたものよりも早期の方にシフトしていたという理由が考えられる。本試験の対象は進行期の患者であるが、画像検査などの診断技術の進歩により、従来に比べて、より早期の段階で、発見・診断されることが増えたためと考えられる。また、健康診断の普及や健康についての意識の向上も、それらの一因となっていると考えられる。第 2 に、そもそも「進行期かつ低リスク」に相当する患者は割合として多くないのではないかと考えられた。それは、病期とリスクにある程度相関があるとすると、進行期であるものは高リスクであることが多く、限局期であるものは低リスクであることが多いと考えられ、進行期低リスクや限局期高リスクに該当する患者は少数派であるということは十分了解可能であると考えられた。

このように結果として DLBCL 患者のうち極めて少数の患者しか本試験の対象としていなかったため、JCOG リンパ腫グループとして DLBCL に対する治療戦略を以下のように見直した。

まず、限局期例に対しては、グループ内で様々な研究の案が検討されたが、結論として現在検証するべきであるとコンセンサスが得られる臨床的仮説が存在しないことから、新規試験の計画は見送ることとなった。また、進行期 DLBCL の IPI HI、H 群については、大量化学療法が将来標準的治療となる可能性があるため、先の JCOG0908 研究は計画通り実施する方針は変わらなかった。但し、IPI HI、H 群についても現時点の標準的治療はやはり R-CHOP 療法であるため、本試験の対象となり得るかどうかについての検討を行った。

本試験の臨床的仮説は、CHOP 療法と rituximab の併用法において、治療初期に rituximab を集中的に投与することで治療効果が高まるかどうかという rituximab の効果的な投与方法についての検討である。この臨床仮説は、病期および年齢、risk factor によって本来変わるものではないと考えられるため、全病期の IPI 全リスク群の患者に対象を拡大して試験を継続することが妥当であるとの合意に達した。

このようにして、2010 年 9 月承認のプロトコール改正により本試験では全病期の全 IPI リスクの患者を対象とすることとなったため、計画中の JCOG0908 試験の対象と重なる部分がある。本試験および JCOG0908 試験のいずれの適格規準にも該当する患者が確認された場合は、両試験の目的や治療開発の段階について十分に説明した上での患者の選択に委ねるよることとした。

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 年以来、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²⁶⁾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、進行期中へ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²⁷⁾。

以上の研究の推移を踏まえて、1999 年より、臨床病期 II~IV 期の未治療進行中へ高悪性度リンパ腫(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²⁸⁾。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、救援療法またはブロトコ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。)²⁹⁾。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 2×2 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³⁰⁾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、中へ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。

化学療法のコース数であるが、標準的な CHOP 療法は 8 コースの化学療法が行われる。JCOG 9508 でも、8 コースの CHOP 療法がプロトコル治療として行われた。限局期例に対する標準的治療のひとつである放射線併用化学療法(CHOP 療法 3 コースの後に照射野を限局した放射線照射を行う治療)は、化学療法の毒性軽減を目的に開発された治療法である。実際、bulky mass を有さない I 期例はコース数を減らした CHOP 療法と放射線の併用療法により良好な予後が期待できるため、8 コースの CHOP 療法では over treatment となる可能性もある。限局期例に対する化学療法のコース数に関しては明確なエビデンスは存在せず、米国の National Cancer Institute の Physician Data Query でも、4-6 コースの R-CHOP 療法が治療オプションとされている。4 コースという数は GELA グループで行われた限局期例を対象とした比較試験の結果に基づいているのだが、それ以外に 4 コースの CHOP 療法に関するデータは存在しない。先述の調査では、JCOG-LSG 参加施設では限局期例に対する R-CHOP 療法単独の治療は、ほとんどが 6 コースで行われていた。よって I 期 non-bulky に対しては、十分量かつ over treatment とならない化学療法のコース数として 6 コースの化学療法を設定した。

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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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³¹⁾。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³²⁾³³⁾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³⁴⁾³⁵⁾、再発・再燃低悪性度 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¹⁷⁾。また、*in vitro* のデータではあるが、rituximab を高濃度に維持して DOX や CPA の化学療法剤と併用することで、薬剤耐性のリンパ腫細胞株に対して相乗の抗腫瘍効果を示すことも報告されている³⁶⁾。これらの報告は rituximab の血中濃度を高めに維持すること、化学療法と同時に併用することが治療効果の向上をもたらす可能性があることを示唆している。血中濃度と病勢を検討した論文によれば、「末梢血中に循環する腫瘍細胞の量と血中濃度は相関しない」³⁵⁾、「bulky mass の size と血中濃度は負の相関関係にある」³⁷⁾、「minimal disease state と active disease で同様の血中濃度が見られており、pharmacokinetics と病勢は必然的に相関するものではない」³⁸⁾と様々な報告があり一定の見解は得られていない。高い血中濃度が得られた場合は効果が高まる可能性がある一方で、腫瘍量が多いために消費されて rituximab の血中濃度が低くなった(腫瘍量が多いために予後不良であった)、つまり、血中濃度の高低は結果にすぎないという可能性もある。しかし、抗原量が多いために血中濃度が上がらないとするならば、それは rituximab sensitive な腫瘍が多いことを意味し、それに対する現在可能な rituximab の使用方法としては毎週の連続投与が最も効果的と考えられる。また、進行期高悪性度 NHL は治療初期の10~12週でCRが得られない場合、それ以降にCRが得られても長期の disease free survival を得られる可能性が極めて低いともされて³⁹⁾おり、治療初期に集中的に高濃度の rituximab を投与する治療法は、治療期間中に少しずつ rituximab を投与する治療法よりも有効性が高いことが期待される。GELA study において R-CHOP 療法が CHOP 療法に優れた理由の一つとして早期の増悪による治療中止が少なかったこともあげられており、治療開始後早期の強力な腫瘍縮小効果を狙った治療法が有望であることを示唆している。

3) 本試験の試験治療レジメン: RW+CHOP 療法

これらのことを踏まえ JCOG-LSG では R-CHOP 療法の治療効果向上を目指して、CHOP 療法との併用における rituximab の至適投与方法について検討すべく、標準治療である3週毎の併用療法(rituximab, tri-weekly + standard CHOP = R-CHOP)を対照に、試験治療として rituximab の週1回8週投与での併用療法(rituximab, weekly + standard CHOP = RW+CHOP)を比較するランダム化比較試験を計画した。これは、CHOP 療法の初期に rituximab を集中的に併用投与することで rituximab の血中濃度を高めることを目的としている。Rituximab の血中濃度には個人差が大きく、R-CHOP 療法に比べて RW+CHOP 療法で実際に血中濃度がどの程度異なるかについての正確なデータはなく予測も困難であるが、rituximab の T1/2 の平均が約387時間(16日)である³³⁾ことを考えると R-CHOP 療法では rituximab の血中濃度のピークは治療直後となり、2コース開始時には治療開始時と同等のレベルに戻っているのに対して、RW+CHOP 療法では rituximab を繰り返すたびに蓄積がみられ、血中濃度のピークが8週目の rituximab が投与された直後にあることが予想される。そのピークは、R-CHOP 療法で得られる血中濃度の約3~4倍と予想される。

試験治療での rituximab の総投与回数は保険が適用される計8回の投与方法を採用する。I期 non-bulky の場合は CHOP 療法が6コースとなるが、その場合でも rituximab は3週毎(標準治療)あるいは1週毎(試験治療)に計8回投与を行う。

この併用法では、化学療法後の nadir 時に rituximab が投与され ADCC 活性が低下する可能性もあるが、rituximab は半減期が長く、週1回の連続投与で蓄積性が見られることも指摘されている³³⁾。試験治療は、Fcレセプター陽性細胞が回復した時期に高濃度の rituximab と CHOP を投与することでの ADCC の増強および化学療法

との相乗効果を狙ったのみでなく、約半年間に渡る化学療法のために免疫能が落ちる前に rituximab の効果を最大限に発揮すべく考案した regimen である。これにより早期の腫瘍増殖を抑えて治療初期での CR 導入率を向上させ、R-CHOP 療法の生存率を更に向上させられる可能性があると考ええる。

4) 巨大腫瘍(bulky mass)に対する放射線治療

初診時に巨大な病変が存在していた患者で CR が得られた場合に、同部への放射線治療を追加することは日常臨床でしばしば行われるが、それを行うことの benefit は明確な evidence としては存在しておらず、経験や感覚によって行われている治療というのが現状である。治癒が期待できる状態と言える CR が得られた患者に対して、化学療法後に放射線照射を加えることは、放射線照射による(特に晩期の)臓器障害や二次がんのリスクを高める可能性があり、一般診療として推奨できる治療とは言えない。また、本試験からは追加放射線治療の延命効果への寄与は検証不可能であるため、もし両群で放射線治療の実施・非実施が偏った場合には、単に試験結果の解釈を複雑にする恐れが生じるのみであり試験デザイン上からもデメリットの方が大きい。よって本試験においては、登録時に巨大病変を有する患者に対する CR 後の放射線照射は許容しないこととした。

2.3.3. 後治療

2.2.4 で述べたとおり、aggressive NHL に対する化学療法終了後の rituximab の維持療法の有用性は証明されておらず、かつ保険適応外となることから、維持療法で rituximab を用いることも許容しないこととする。プロトコール治療中の増悪、プロトコール治療中止と判断された場合の後治療は特に規定しない。

化学療法完了時に総合効果 PR 以下だった場合への対応については、過去の NHL を対象とした LSG の臨床試験では、CR, CRu の場合と同様に「増悪・再燃を認めるまで無治療経過観察」とされてきた。現在進行中の JCOG 0203MF でも同様の設定であるが、JCOG 0203MF は watchful waiting といった治療 option も認められている低悪性度リンパ腫(indolent lymphoma)を対象としており、疾患の性質が異なる aggressive NHL において同様の治療戦略を用いることは必ずしも適切ではないであろう。特に本試験は IPI 低リスク群の DLBCL といった治癒も充分見込める疾患群を対象としており、総合効果 PR 以下の例を増悪まで無治療経過観察とすることは倫理的にも不適切であると考えられる。

また、登録時に巨大腫瘍を有した患者において、化学療法(R-CHOP 療法または RW+CHOP 療法)終了時に腫瘍が残存している場合(総合効果 PR 以下)には、化学療法だけでは治癒が望めないと考えられることから、大部分の患者においてプロトコール治療終了後に何らかの後治療が行われることになる。その際、残存腫瘍が登録時の巨大腫瘍の残存のみである場合には局所照射がよい適応と考えられることから、照射をプロトコール治療の一部として規定し、一定の方法で放射線治療がなされるようにする方が望ましい。しかし、本試験では両群とも%CR は 70~80%と予想しており、また、JCOG9809 の結果から総合効果が PR 以下でかつ登録時に巨大腫瘍を有する患者は全体の 10%未満と考えられ、もし両群で残存腫瘍に対する照射の有無が偏ったとしても試験結果の解釈に大きな影響はないと考えられる。残存腫瘍に対する照射方法は患者ごとのバラツキが非常に大きいことが予想され、一定の照射方法をプロトコール治療の一部として規定する場合、非常に煩雑になることから、本試験では総合効果 PR 以下の場合の局所照射は「後治療」とし、実施の是非および実施する際の方法も規定しないこととした。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 試験デザインの設定根拠

2.2.4 で述べたとおり、高齢者の DLBCL および若年者の IPI low risk DLBCL に対する標準療法は充分量の rituximab を併用した CHOP 療法すなわち R-CHOP 療法と考えられている。本試験で評価したい新治療は、3 週 1 コース×8 コース=24 週の CHOP 療法の最初の 8 週間に毎週 rituximab を投与する RW+CHOP 療法であるが、この RW+CHOP 療法自体の第 I 相試験、第 II 相試験は実施されておらず、臨床試験として安全性・有効性は確認されていない。しかし、「2.3.治療計画の設定根拠」で述べたように、CHOP 療法に rituximab を併用した臨床試験で

はいずれも CHOP 療法と同程度の毒性しか観察されておらず rituximab 併用による臨床的に有意な毒性の増強はないと考えられていること、および rituximab 単独投与の試験は本試験と同じ 8 週間の毎週連続投与にて行われ安全性は確認されていることより、本試験の RW+CHOP 療法は多施設での安全性の確認と有効性の検討を行う第 II 相試験段階のレジメンとみなせると考えられる。安全性については R-CHOP 療法と同等の毒性が予想される“equitoxic new regimen”と考えられるが、RW+CHOP 療法では CHOP 療法のための 3 週間に 1 回の外来通院に加えて最初の 8 週間は rituximab 投与のための毎週の外来通院が必要であることから、患者にとってはより不慣れた治療法であると言える。そのため、RW+CHOP 療法は R-CHOP 療法に対して、頻回の外来通院の不便さに見合う有効性の上乗せが必要であると考えた。以上から、標準治療とみなせる R-CHOP 療法との第 III 相試験を行う場合、R-CHOP 療法に対する RW+CHOP 療法の優越性を検証する試験デザインとした。

R-CHOP 療法との第 III 相試験を前提に、RW+CHOP 療法の第 II 相試験デザインを考えた場合、通常どおり RW+CHOP 療法単群の非比較試験デザインも考えられたが、JCOG リンパ腫グループでは、標準治療とみなせるといえども本試験で用いる R-CHOP 療法の安全性ならびに有効性のデータは GELA の試験のものしかない。そのため R-CHOP 療法についても第 II 相試験としての結果を得ておくことの意義があること、さらに RW+CHOP 療法単群の第 II 相試験とした場合の閾値・期待値の設定根拠がやや不十分な状況であり、単群の非比較第 II 相試験とした場合に、RW+CHOP 療法の有効性を適切に判断できない可能性があることの二点から、ランダム化した同時対照として R-CHOP 療法を置く方がよいと考えた。ただし、有効性の観点からこの第 II 相試験での検討すべき事項はあくまで RW+CHOP の奏効割合が第 III 相試験に進む上で十分であるか否かを判断することであるため、奏効割合に関する R-CHOP との群間比較は行わない。

よって標準療法群として R-CHOP 療法を、試験治療群として RW+CHOP 療法を設定して比較すると同時に equitoxic new と考えられる試験治療を評価する方法として phase II/III デザインを採用した。

すなわち、試験の前半では第 II 相試験として RW+CHOP 療法の有効性と安全性の評価を行い、引き続き試験の後半を第 III 相試験として行うというデザインである。第 III 相部分では、B 群の RW+CHOP 療法が A 群の R-CHOP 療法を無増悪生存期間で上回るかどうかを検証する。第 II 相試験としての主たる解析を試験全体での第 1 回目の中間解析と位置づけ、第 II 相部分の primary endpoint である%CR について通常第 II 相試験と同様に閾値と期待値を設定し、真の%CR が閾値以下であるという帰無仮説を棄却できるかどうかを検討することとした。本試験は先に述べたとおり CHOP 療法に併用する rituximab の最適化について検討するために計画された試験であり、R-CHOP 療法と比較するに足る値 = CHOP 療法+ α の値として設定した閾値以下の%CR である可能性は極めて低いと考えている。また、第 II 相の時点における%CR でどちらが勝っているかは関心事ではないため、第 1 回目の中間解析時も登録は中断せず、試験は続行していく。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

- 1) RW+CHOP 療法の有効性と安全性を確認するために、第 II 相部分の primary endpoint としては通常通り%CR を選択した。
- 2) 対象疾患の自然史を考慮すると両群とも OS は高いことが予想される。寛解導入療法の有用性を評価するためにも、OS の surrogate marker の一つである PFS を第 III 相部分の primary endpoint として選択した。
- 3) RW+CHOP 療法は「equitoxic new」な治療法と考えているが明確なデータは存在しない。したがって安全性は重要な secondary endpoint であり、効果と安全性のバランスをみる必要がある。

2.4.3. 臨床的仮説と登録例数設定根拠

1) 第 II 相部分

本試験の第 II 相部分(第 1 回目中間解析まで)の目的は、RW+CHOP 療法が第 III 相部分の治療レジメンとしての

十分な有効性と安全性を確認することである。DLBCL を中心とした aggressive NHL での短期的な有効性の指標としては、%CR がよい surrogate marker であると考えられている。これを第 II 相部分の primary endpoint としたため、臨床的仮説としては「毒性が CHOP 療法のみの場合と比べて許容範囲であるという前提で、RW+CHOP 療法の %CR が CHOP 療法単独の %CR を明らかに上回る すなわち R-CHOP 療法と比較するに足る治療法である」とした。米国での R-CHOP 療法の第 II 相試験では %CR が 61%、GELA study での R-CHOP 療法の %CR が 76%であった。一方、aggressive NHL を対象とした JCOG9809 での CHOP 療法の %CR は 49.1%であったことから、R-CHOP 療法と比較するに足る値 = CHOP 療法 + α の値を閾値として、%CR を 55%、期待 %CR を 70% とし、「統計学的事項」で後述する考察に基づいて α 0.1、 β 0.1 のもとで B 群の必要例数を 68 例と設定した。なお、第 II 相部分から第 III 相部分への移行に際しては、以下の 2 つの条件が考慮され、効果・安全性評価委員会により第三者的検討がなされることとした。

また、2010 年 9 月承認のプロトコール改正により、適格規準を変更した(対象となる病期、リスクを上げた)以降も、登録数の設定は変更しない。

(1) RW+CHOP 療法の %CR について、「閾値 %CR 以下である」という帰無仮説が棄却される。

(2) RW+CHOP 療法の毒性が許容範囲である(重篤な有害事象、その他の有害事象)。

2) 第 III 相部分

第 III 相部分は、RW+CHOP 療法が R-CHOP 療法を PFS において上回ることを検証する優越性試験とした。従って、試験全体の臨床的仮説は、「RW+CHOP 療法群の PFS が R-CHOP 療法に比して有意に上回った場合、RW+CHOP 療法を“主として CD20 抗原陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫”に対する標準治療とみなす」となる。RW+CHOP 療法の 3 年無増悪生存率での上乗せ効果を 10%、片側 $\alpha = 0.05$ として、全体での必要例数を 1 群 180 例、両群計 360 例とした。

なお、前項と同じくこの設定についても改正において変更しないこととする。その理由は以下の考察に基づく。

対象	3 年 PFS 見込み	期待される上乗せ効果	期待する 3 年 PFS	対象全体に占める割合
① bulky II 期、III 期、IV 期 かつ L、LI	65%	10%	75%	10%
② bulky II 期、III 期、IV 期 かつ H、HI	55%	15%	70%	40%
③ non-bulky II 期 かつ L、LI	75%	5%	80%	50%
④ non-bulky II 期 かつ H、HI	不明	10%?	不明	ほとんど無い≒0%
全体	66%	9.50%	75.50%	100%

改正前では、①を対象に 3 年 PFS 見込み、上乗せを設定していたが、対象を広げることによって各サブグループの 3 年 PFS 見込み、妥当な上乗せ、全体に占める割合からその加重平均をとり、全体としての 3 年 PFS 見込みは 66%、妥当な上乗せは 9.5%これにより期待する 3 年 PFS は、75.5%となり、①の設定とほぼ同じと言える。

研究事務局、研究代表者はモニタリングレポートにて上記①～④の各グループの登録患者割合をモニターし、もし、試験中にこの構成割合が大きく変わるようであれば、解析に先立って適切な時期に、この設定の変更について考慮する。目安としては、①～④の各グループの登録割合の変化により、全体の上乗せ効果が 3%以上変動する場合には、サンプルサイズの変更や追跡期間の延長等について検討する。

2.4.4. 患者選択規準について

本試験のプロトコール治療に含まれる薬剤のうち、rituximab は保険承認が 2001 年と最も新しく、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⁴⁰⁾ので、除外することとした
- 2) Rituximab 輸注時の最終負荷速度が 200mL/hr となり、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症例が報告されているため、これらの合併例は除外対象とした。
- 3) 末梢血液中に腫瘍細胞が多数存在する患者に高度の infusion-related toxicity が出現することが報告されている⁴¹⁾。特に 50,000/mm³ 以上の腫瘍細胞が末梢血中に存在する場合において重症となること、症状発現時に TNF- α や IL-6 などのサイトカイン濃度が上昇していたことが報告されている⁴²⁾。したがって、rituximab の添付文書には血液中に 25,000/mm³ 以上の腫瘍細胞が存在する例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/mm³ を越える腫瘍細胞が末梢血液中に存在する例は除外することとした。
- 4) rituximab は一般的には中枢神経系への移行は認められていない。よって本試験の regimen では効果不十分と考えられる中枢神経系浸潤例は除外することとした。
- 5) B 型肝炎ウイルスの再活性化は prednisolone を含む CHOP 療法を受けた場合によく経験されるため、本試験においては HBV キャリアすなわち HBs 抗原陽性患者は除外している。

その他に、近年、rituximab 投与によるとみられる HBs 抗原陰性者における B 型肝炎ウイルスの再活性化例が報告されている。そのことを受けて、本試験における B 型肝炎ウイルスに対するスタンスを記す。B 型肝炎ウイルス再活性化の報告例は、HBs 抗原陰性・HBs 抗体陽性の患者が HBs 抗原陽性・HBs 抗体陰性になったというもの⁴³⁾と HBs 抗原陰性・HBs 抗体陰性でありながら HBc 抗体が高力価で陽性というもの⁴⁴⁾で、いずれも潜在的 B 型肝炎ウイルスキャリアが再活性化したものと考えられている。それらの報告を受けて、JCOG-LSG でも HBs 抗原陰性患者に含まれる潜在的キャリアの扱いについての調査がなされた。JCOG0203 参加施設を対象に行われたアンケートによると HBs 抗体陽性で DNA polymerase が陽性だった患者(あるいはそのために登録を差し控えた患者)が 5 人、HBs 抗体陽性で rituximab を用いた化学療法で肝機能障害を認めた患者が 4 人(うち 2 人は HBV との関与は不明確)であった。いずれも対象の分母は明確でないが、潜在的 B 型肝炎ウイルスキャリアの頻度は極めて低いことが予想され、試験の対象から除外しても影響がないと考えられた。比較的歴史が浅い rituximab と HBV の再活性化との関連について十分な根拠がないまま、該当する患者を対象から外すことは、その患者から標準治療を遠ざけ、この関連についての解明の道を閉ざすことになると考えられる。従って、十分な監視体制の下に該当患者の登録を行い、治療中や治療後も再活性化に対して厳重なる管理を行い、もし、再活性化が疑われた場合には考えられる最適な対応を提供できる体制で本臨床試験を行い、結果を残すことこそ意義があると考えられた。

よって本試験では、患者登録時に潜在的キャリアの検出のための検査を十分に行うために、登録前に HBs 抗原の他に HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体の検査を行い、HBs 抗原陽性患者は従来通り除外し、いずれかの抗体陽性の患者については治療中あるいは治療後の follow up 中にも定期的に HBs 抗原、HBe 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体の測定を義務づけ、再活性化への対応がとれるように規定した。このような潜在的キャリアが疑われる場合には HBV-DNA 定量の定期検査を行うこととした(6.4.1. 参照)。

尚、HBc 抗体の測定法には種々のものがある。施設により採用されている検査法が異なる可能性があるため、その概要について説明する。HBc 抗体の測定法は凝集法と競合法に大別され、前者は被験血清の凝集阻止率を倍々希釈により測定する方法で、主なものに hemoagglutination inhibition: HI 法、passive hemagglutination: PHA 法がある。測定感度は競合法に劣るが、倍々希釈により定量的に抗体価を測定することが可能であり、通常は 64 倍未満が陰性とされている。後者はリコンビナント HBc 抗原に対して被験血清と標識 HBc 抗体とを競合させる方法で、radioimmunoassay: RIA 法、enzyme immunoassay: EIA 法、chemiluminescent immunoassay: CLIA 法など

がある。RIA 法、EIA 法は被験血清原液での抑制率が 99%以上ならば 200 倍希釈で再測定し、希釈血清でも 70%以上の抑制率がある場合は高抗体値と判定されている。CLIA 法は固相化された抗原と標識抗体によるサンドイッチ法を原理としており、希釈をせずに抗体価を測定することが可能な測定法である。キャリブレーションのカットオフ値との比較 (sample/ cut off) で 1.00 以上が陽性、10.0 を超えた場合には高力価、10.0 未満の場合は低力価と見なされている。CLIA 法のひとつに、electrochemiluminescent immunoassay: ECL-IA 法がある。これは CLIA 法に磁性物質組み込んだもので、磁石から発生する電圧により生じる発光量を測定するという方法である。結果は、検体の発光量をコントロールの発光量で除すと言う計算により算出されるため、高値のものが陰性となることに注意が必要である。通常、1.0 以上が陰性、1.0 未満が陽性とされている。200 倍希釈の血清で 0.02 未満の場合は EIA 法における 200 倍希釈での陽性例とほぼ一致するとともにされているが、高力価と低力価の明確なカットオフは設定されていない。このように検査法により示される数値が全く異なるため、自施設で採用されている検査法およびその結果の解釈には十分な注意が必要である。

6) メジャー・トランキライザー (major tranquilizer) ・抗うつ薬・抗躁薬を服用中の患者ではステロイド剤にて症状の悪化が予想されるので除外するが、抗不安薬 (minor tranquilizer) ・睡眠薬内服患者については可とした。

2.4.5. 患者集積見込み

本試験と同様の対象で行われた JCOG9508 では、4 年間で 213 例の登録があった。JCOG9809 では進行期 aggressive リンパ腫のうち DLBCL が約 70%を占め、全体では 4 年弱で 323 例の登録があった。これらより、当初は本試験の対象患者については年間 60 例程度の集積が可能であると見込んでいたが、実際は試験開始から 1 年間で 30 例程度の登録であった。

2010 年 9 月承認のプロトコール改正により、対象を全病期および IPI の全リスク群まで拡げることによって、登録ペースが少なくとも当初の 2 倍以上見込めるようになったため、年間 70 例強、5 年間で 360 例の集積は可能であると予測される。

2.4.6. 割付調整因子の設定根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設による割付調整は JCOG における標準となっている。

2) 年齢

本試験対象の年齢上限は 79 歳までと設定しており高齢者も多く登録されることが予想される。また、年齢は IPI の parameter の 1 つでもあり、毒性、予後を公正に比較するためにも年齢を割り付け因子とした。

3) 巨大腫瘍 (bulky mass)

18~60 歳、bulky mass を有する I 期、II~IV 期で IPI low risk の DLBCL 患者を対象に行われた MInT trial において、bulky mass を有する事が予後不良因子に挙げられている¹⁷⁾。本試験はほぼ同様の対象が多く登録されることが予想されるため、巨大腫瘍の有無を割付因子の一つに採用した。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本臨床試験で用いる薬剤はいずれも保険適応承認が得られているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として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ため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はないと考えられる。

2.5.2. 予想される危険と不利益

rituximab と化学療法の併用においては、それぞれの毒性が過去の報告と同等に見られ併用による有意な毒性増強はないとされている。試験治療である RW+CHOP 療法は、過去に報告されている CHOP 療法と rituximab の週 1 回・8 週連続投与の両者の毒性が報告通りの頻度で見られる「equitoxic new」な治療法であろうと考えているが毒性に関する明確なデータは存在しない。試験治療群に割り付けられた患者で、未知の毒性増強が見られる可能性も完全には否定はしきれない。よって、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」「6.3 治療変更規準」「6.4 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。

また試験治療では、最初の 8 週間は毎週通院が必要になることなどが患者にとっては負担になる可能性もある。医療費に関してであるが、多くの場合高額医療制度が適用されることとなり、治療費の概算は「表 2.1 試算例」のように見込まれている(但し、CHOP 8 コースを実施した場合の試算)。

(表 2.1 試算例)

		最初の 1 ヵ月	2ヵ月目	3ヵ月目	4ヵ月目	5ヵ月目	6ヵ月目	合計
A 法	総額	588000 円	294000 円	294000 円	588000 円	294000 円	294000 円	2352000 円
	三割負担	176000 円	88000 円	88000 円	176000 円	88000 円	88000 円	706000 円
	高額医療制度利用	83000 円	80000 円	80000 円	44000 円	44000 円	44000 円	375000 円
B 法	総額	1116000 円	1086000 円	30000 円	60000 円	30000 円	30000 円	2352000 円
	三割負担	335000 円	326000 円	10000 円	20000 円	10000 円	10000 円	706000 円
	高額医療制度利用	89000 円	88000 円	10000 円	20000 円	10000 円	10000 円	227000 円

一ヵ月=4 週間として、治療開始から一ヵ月毎の薬剤費(身長 161cm 体重 51kg 体表面積 1.5m²)

リツキササン 562mg →264000 円

エンドキササン 1125mg →2000 円

アドリアシン 75mg →20000 円

オンコピン 2mg →7000 円

プレドニン 500mg →1000 円 として計算(100 円単位で四捨五入)

検査費用等は除いている。

2.6. 本試験の意義

本試験は、化学療法と併用する際の rituximab の使用法の最適化を検討したものである。DLBCL に対する治療の柱が「CHOP 療法」と「rituximab」である現状において、本試験により primary endpoint で試験治療群が標準療法群を上回った場合には、寛解導入療法初期における治療強度の重要性、抗体療法の効果的な使用方法を示す

ことができるのみでなく、再発例に対する salvage 療法、自家移植併用の超大量化学療法を行う際の rituximab の使用法へも応用可能となるであろう。仮に試験治療群が標準療法群を上回ることができなかつたとしても本試験における rituximab の使用法の比較により、半減期の長いヒト-マウスキメラ抗体の効率的な使い方を示すことができるであろう。

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、厚生労働省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～」(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。この試験は、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およびウイルスを早期に検出し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。

本試験とは一部適格患者が重複しているが、本試験における HBV キャリアに対する治療は「6.4 推奨される支持療法」に示したとおり、化学療法開始時からの積極的な抗ウイルス療法を推奨しており、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いる。本試験の試験治療である rituximab の連続投与による HBV の再活性化のリスクは未知であり、HBV キャリアに対して化学療法を行う場合の標準的な対応が確立していない現状において、本試験の支持療法の推奨を変更することは被験者のリスクを高める可能性がある。よって、本試験と HBV-DNA モニタリング試験の両方への同時登録を許容しないこととした。

3. 本臨床試験で用いる規準や定義

3.1. 病理診断規準

本臨床試験におけるびまん性大細胞型 B リンパ腫の病理組織診断は下記の新 WHO 分類⁴⁵⁾を用いる。本試験で適格となるのは下記の網掛け部分。

**World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases
of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues
Proposed WHO Classification of Lymphoid Neoplasms**

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

Extraosseous 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

Sézary 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