

19. 付表 Appendix

- ・ 説明文書・同意書
- ・ 体表面積表※
- ・ 毒性規準 (CTCAE v3.0)◎
- ・ ケースレポートフォーム一式※(一次審査提出時は CRF ドラフトを添付)

※ 印の資料は一次審査では添付不要。

◎は二次審査も添付不要。プロトコール審査委員会承認後、施設に送付する際に添付すること。

JCOG0406「未治療マントル細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体(rituximab)併用の寛解導入療法(R-high-CHOP/CHASER)と自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法(LEED療法)の臨床第II相試験」に関するメモランダム

2012年8月15日

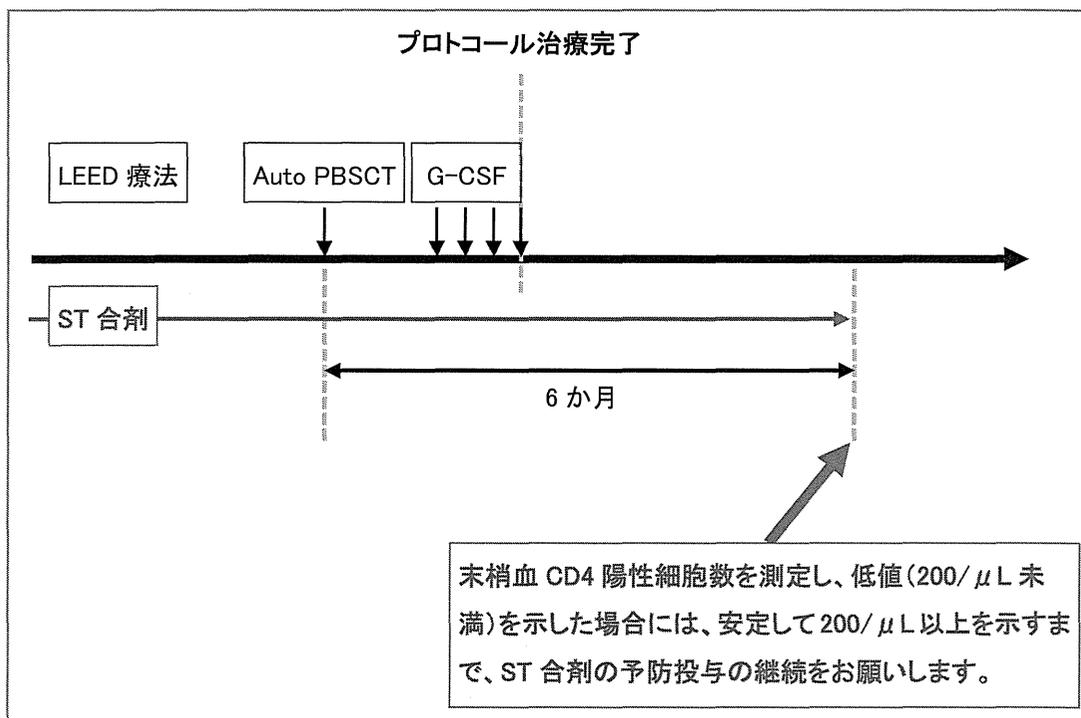
研究代表者/研究事務局: 小椋 美知則

1. ST合剤(バクタ)の投与について(プロトコル6.3.2.)

本試験では、プロトコル治療期間中、*Pneumocystis jirovecii*感染症予防のため、ST合剤(バクタ)4錠/分2・週2日、もしくは1錠/分1、毎日などの予防投与を行うこととしています。

プロトコル治療完了(自家移植後のG-CSF投与終了)以降も、自家移植(Auto-PBSCT)後「6か月頃」まではST合剤を予防投与することと規定していますが、本試験登録患者において、自家移植1年5か月経過後に、気管内挿管を必要とする遅発性ニューモシスティス肺炎(Grade 4)を併発したとの報告がありました。

当該患者以外の登録患者においても、同様のリスクがあることにご留意いただくとともに、ST合剤の予防投与を終了する時点で末梢血CD4陽性細胞数を測定し、低値(200/ μ L未満)を示した場合には、ST合剤の予防投与の継続をお願いいたします。



なお、本メモランダムの内容は、次回プロトコル改訂の際に以下のように反映する予定です。

【改訂前】

「6.3.2. LEED療法」

- 19) *Pneumocystis jiroveci*感染症予防のため、ST合剤(バクタ)4錠/分2・週2日、もしくは1錠/分1、毎日などの予防投与を行う。この予防投与は移植後6か月頃まで継続するが、前処置開始から生着までの間は投与を休薬してもよい。

【改訂後】

「6.3.2. LEED療法」

- 19) *Pneumocystis jiroveci*感染症予防のため、ST合剤(バクタ)4錠/分2・週2日、もしくは1錠/分1、毎日などの予防投与を行う。この予防投与は、前処置開始から生着までの間は投与を休薬してもよい。

また、この予防投与は移植後6か月頃まで継続とするが、投与終了時にCD4陽性リンパ球数を測定し、低値(200/ μ L未満)を示した場合には、安定して200/ μ L以上を示すまで、予防投与を継続する。

以上

IV. JCOG0908 試験実施計画書 ver1.2

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の確立に関する研究」班

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-17

「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 1.2

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 : 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: 052-764-2967

E-mail: kyamamoto@aichi-cg.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: 052-764-2967

E-mail: kyamamoto@aichi-cg.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

2006年3月4日

JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認 (PC511)

2010年6月2日

JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2011年11月14日

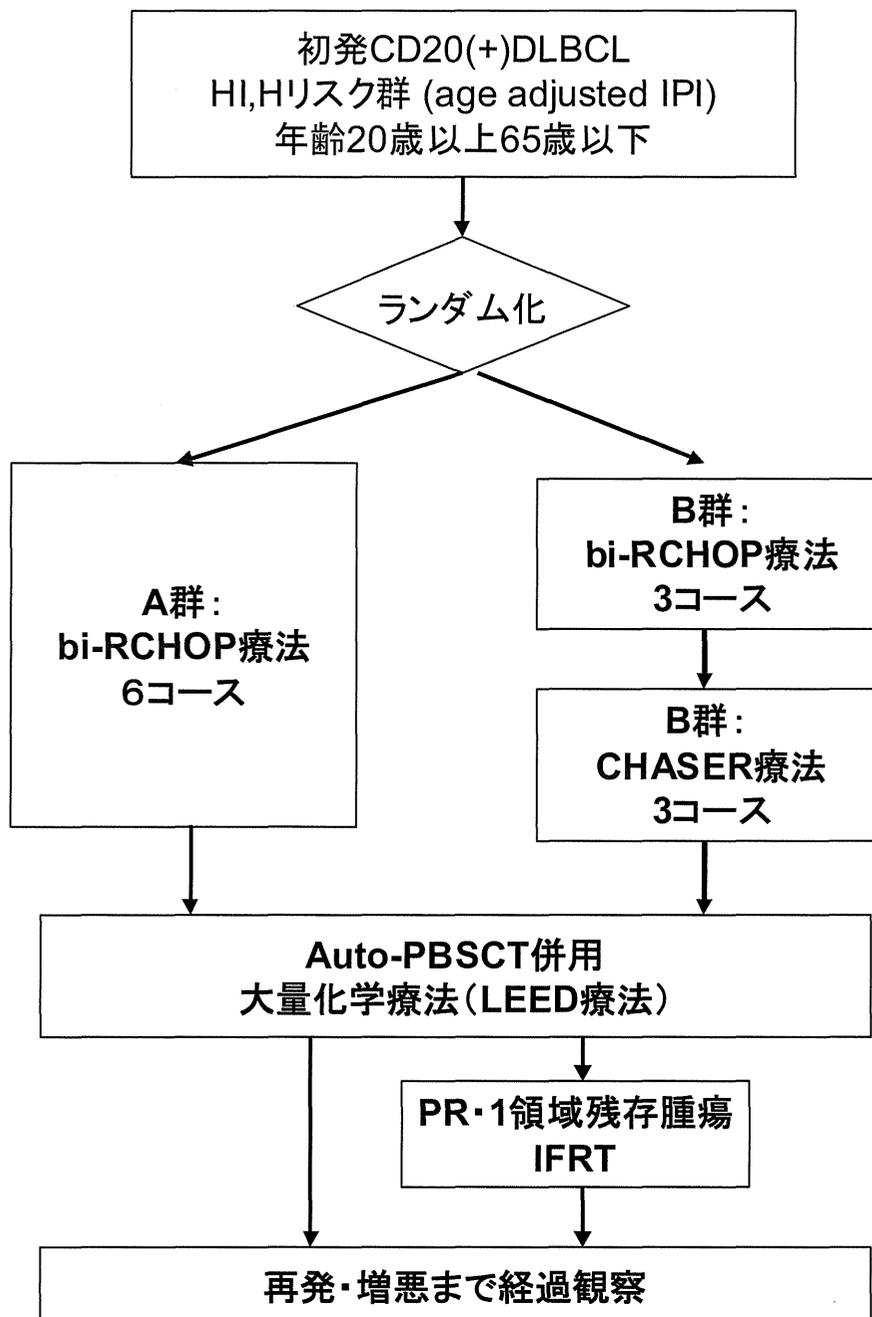
ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 11月14日発効

2012年4月20日

ver1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 5月7日発効

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) 登録時の 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(GPA) | 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(GPA) | 1,200 mg/m ² DIV | day 2 |
| シタラビン(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、プロトコー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.)

目次

| | |
|--|----|
| 0. 概要..... | 2 |
| 0.1. シェーマ..... | 2 |
| 0.2. 目的..... | 2 |
| 0.3. 対象..... | 3 |
| 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..... | 11 |
| 2.3. 治療計画設定の根拠..... | 15 |
| 2.4. 試験デザイン..... | 19 |
| 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約..... | 21 |
| 2.6. 本試験の意義..... | 21 |
| 2.7. 附随研究..... | 21 |
| 3. 本試験で用いる規準・定義..... | 22 |
| 3.1. 病理診断規準..... | 22 |
| 3.2. 病期分類規準..... | 22 |
| 3.3. AGE-ADJUSTED IPI (AA-IPI)における PROGNOSTIC FACTOR および RISK GROUP..... | 24 |
| 3.4. 評価項目・臨床検査の定義..... | 24 |
| 4. 患者選択規準..... | 26 |
| 4.1. 適格規準(組み入れ規準)..... | 26 |
| 4.2. 除外規準..... | 26 |
| 5. 登録・割付..... | 28 |
| 5.1. 登録の手順..... | 28 |
| 5.2. ランダム割付と割付調整因子..... | 29 |
| 6. 治療計画と治療変更規準..... | 30 |
| 6.1. プロトコール治療..... | 30 |
| 6.2. 導入化学療法(STEP I)..... | 30 |
| 6.3. 末梢血幹細胞移植併用大量化学療法(STEP II: LEED 療法)..... | 35 |
| 6.4. 放射線治療(STEP III)..... | 37 |
| 6.5. プロトコール治療中止・完了規準..... | 37 |
| 6.6. 治療変更規準..... | 38 |
| 6.7. 併用療法・支持療法..... | 43 |
| 6.8. 後治療..... | 45 |
| 7. 予期される有害反応..... | 46 |
| 7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応..... | 46 |
| 7.2. 併用化学療法や集学的治療により予期される有害反応..... | 46 |
| 7.3. 有害事象/有害反応の評価..... | 49 |
| 8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール..... | 50 |
| 8.1. 登録前評価項目..... | 50 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 8.2. | 導入化学療法期間中の検査と評価項目 | 51 |
| 8.3. | 大量化学療法(LEED 療法)期間中の検査と評価項目 | 53 |
| 8.4. | プロトコール治療期間中および治療完了後の有効性評価 | 54 |
| 8.5. | プロトコール治療完了後の安全性評価項目 | 55 |
| 8.6. | スタディカレンダー | 57 |
| 9. | データ収集 | 59 |
| 9.1. | 記録用紙(CASE REPORT FORM : CRF) | 59 |
| 10. | 有害事象の報告 | 60 |
| 10.1. | 報告義務のある有害事象 | 60 |
| 10.2. | 施設研究責任者の報告義務と報告手順 | 60 |
| 10.3. | 研究代表者/研究事務局の責務 | 61 |
| 10.4. | 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応 | 62 |
| 10.5. | 効果・安全性評価委員会での検討 | 62 |
| 11. | 効果判定とエンドポイントの定義 | 63 |
| 11.1. | 効果判定 | 63 |
| 11.2. | 解析対象集団の定義 | 71 |
| 11.3. | エンドポイントの定義 | 71 |
| 12. | 統計的事項 | 74 |
| 12.1. | 主たる解析と判断規準 | 74 |
| 12.2. | 予定登録数・登録期間・追跡期間 | 74 |
| 12.3. | 中間解析と試験の早期中止 | 74 |
| 12.4. | SECONDARY ENDPOINTS の解析 | 74 |
| 12.5. | 最終解析 | 75 |
| 13. | 倫理的事項 | 76 |
| 13.1. | 患者の保護 | 76 |
| 13.2. | インフォームドコンセント | 76 |
| 13.3. | 個人情報の保護と患者識別 | 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の承認 | 78 |
| 13.6. | プロトコールの内容変更について | 78 |
| 13.7. | JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について | 79 |
| 13.8. | 補償について | 79 |
| 14. | モニタリングと監査 | 80 |
| 14.1. | 定期モニタリング | 80 |
| 14.2. | 施設訪問監査 | 81 |
| 15. | 特記事項 | 82 |
| 15.1. | 腫瘍縮小効果の中央判定 | 82 |
| 15.2. | 病理診断の中央判定(病理中央診断) | 82 |
| 15.3. | 附随研究 | 82 |
| 16. | 研究組織 | 83 |
| 16.1. | 本試験の主たる研究班 | 83 |
| 16.2. | JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ) | 83 |
| 16.3. | JCOG 代表者 | 84 |
| 16.4. | 研究グループとグループ代表者 | 84 |

| | | |
|--------|------------------------|----|
| 16.5. | 研究代表者 | 84 |
| 16.6. | 研究事務局 | 84 |
| 16.7. | 病理中央診断事務局 | 84 |
| 16.8. | 病理判定委員 | 84 |
| 16.9. | 参加施設 | 85 |
| 16.10. | JCOG プロトコール審査委員会 | 87 |
| 16.11. | JCOG 効果・安全性評価委員会 | 87 |
| 16.12. | JCOG 監査委員会 | 88 |
| 16.13. | データセンター/運営事務局 | 88 |
| 16.14. | プロトコール作成 | 89 |
| 17. | 研究結果の発表 | 90 |
| 18. | 参考文献 | 91 |
| 19. | 付表 APPENDIX | 93 |

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

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, CD20, CD22, CD79a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)」のものが多いが、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、プレドニゾロン)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(リスク因子 0、1)、②Low-intermediate(リスク因子 2)、③High intermediate(リスク因子 3)、および④High risk(リスク因子 4、5)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(3.3.参照)。本試験で使用する 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。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。なお、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。IPI による予後予測モデルを提唱した原著⁴⁾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 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、発生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得ることがわかり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、メソトレキサート(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が最も軽度であった。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が標準治療と考えられている(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日以内に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。引き続いて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ラ細胞リンパ腫(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ール治療終了時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年生存割合で見ると、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、大量化学療法と通常化学療法のランダム化比較を行った。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CR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AA-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, メントレキセート 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)、メントレキセート 3 g/m² (day 1)、シタラビン100 mg/m² (5日間)
- ⑧MC療法: メントレキセート 3 g/m² (day1)、シタラビン 100 mg/m² (days 1-5) 持続点滴
- 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)、メントレキセート 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)、メントレキセート 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ため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)が現在実施されている。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、2010年現在、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ため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 | GEOP (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⁾。しかし、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%であり、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療法に比較して治療関連死の割合が有意に高いものの(CHOP 7% ; ACVBP 13%, P=0.014)、5年OS、5年EFSいずれも、それぞ

れ46% vs 38% (P=0.036)、39% vs 29%(P=0.005)と優れており、CHOP療法の強度を上げた多剤併用化学療法が有効である可能性を示した³¹⁾。

また、German NHL Study Groupは、CHOP vs CHOEP(CHOP+VP-16)と、3週毎の治療 vs G-CSF予防投与により2週毎に治療期間を短縮した2週毎の治療とをそれぞれランダム化した2×2要因実験デザインと比較試験で、かつ、高齢者(61歳以上)と若年者(60歳以下)に分けた検討がなされた^{32,33)}。61歳以上の高齢者では2週毎のCHOP療法(bi-CHOP)群のtime to treatment failure (TTF)とOSが、3週毎のCHOP療法群を有意に上回った。一方、60歳以下の若年者では、3週毎のCHOP療法に対するbi-CHOP療法のprimary endpointである無イベント生存割合(EFS)での有効性は認められなかった。また、CHOEPのCHOPに対する優越性については、全生存割合では認められず、無イベント生存割合においてのみ認められた。以上より、CHOPにVP-16を加えるベネフィットは否定的であり、3週毎のCHOP療法を2週毎に行うbi-CHOP療法は高齢者(61歳以上)においては有望であることが示唆された。

さらに、後述する、全リスクに対するCHOP vs bi-CHOP の第Ⅲ相比較試験であるJCOG9809においては、若年者高リスク群のsubgroup解析において、CR割合、PFSは、bi-CHOPが勝る傾向があった。これらの試験結果より、bi-CHOPは、若年者においても、CR率を上げることにより、大量化学療法前の導入治療として有望である可能性が考えられる。

以上より、大量化学療法に先行する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方法と、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方法、が考えられる。これら両方を兼ね備えた導入化学療法に大量化学療法を併用することが可能であれば、さらに有望な治療法となる可能性が高いと考えられる。

次節以降に示すように、bi-R-CHOPは①の治療法として、bi-R-CHOP/CHASER療法は①および②の治療法として、それぞれ有望な試験治療の候補である。これらを将来の第Ⅲ相試験の試験治療の候補とすべく、選択デザインのランダム化第Ⅱ相試験を計画した。

2.3.2. A 群の導入化学療法:biweekly-R-CHOP 療法 (bi-R-CHOP)

リツキシマブ登場以前、JCOG-LSG では CHOP の治療強度を上げる試みとして、1995 年より、IPI の高リスク DLBCL(H+HI)を対象として3週1コースの標準 CHOP 療法に修飾を加えた dose-intensified therapy を評価する2つの臨床試験を行った。1つは、dose-intensified therapy として、2週1コースの bi-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)であり、もう1つが、G-CSF 予防投与により骨髄抑制をコントロールすることで CHOP 療法の強度を上げる2つの通常化学療法レジメンを評価したランダム化第Ⅱ相試験(JCOG9505)である。

前者の JCOG9506 での3年生存割合は57.6%と、期待生存率75%は下回ったが、その前に施行された LSG4 研究での60歳以下の同リスク症例での46%を、上回る結果であった。後者の JCOG9505 は、3週1コースのまま薬剤量を増量した「⑫dose-escalated CHOP 療法」と、薬剤量はそのまま2週1コースとした「biweekly CHOP 療法 (bi-CHOP 療法)」とのランダム化第Ⅱ相試験であった。その結果、CR 割合と PFS で bi-CHOP 療法が上回ったことから、bi-CHOP 療法が第Ⅲ相試験で CHOP 療法と比較すべき試験治療として最も有望な治療法であると結論された³⁴⁾。

JCOG9505 の結果を踏まえて、1999 年より、未治療進行中高悪性度リンパ腫(DLBCL、FL、MCL、MALT lymphomaを含む)に対してPFSをprimary endpointとした、CHOP療法とbi-CHOP療法のランダム化第Ⅲ相試験(JCOG9809)が実施された。JCOG9809 は、2002 年12月に施行した予定の中間解析(286例)でbi-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、登録を継続してもbi-CHOP療法群がCHOP療法群を有意に上回る可能性は低いと判断され、効果・安全性評価委員会の中止勧告に従って無効中止された。しかし、サブグループ解析ではあるものの、若年者、高リスク群では、CR 割合、PFS において bi-CHOP が上回る傾向があったことから、JCOG-LSG は、若年者の高リスク群 DLBCL に対しては dose-dense chemotherapy は依然有望であり、治療開発を継続するべきと考えている。

故に、リツキシマブを併用した R-CHOP 療法を2週1コースとする dose-dense chemotherapy の有効性については、比較的増殖が早く難治性の DLBCL 例においても、大量化学療法への導入治療として評価を行う価値があると考え、本試験の対象である高リスク DLBCL に対する導入化学療法の1つのレジメンとして、bi-R-CHOP 療法6コースを採用した。現時点で、bi-R-CHOP 療法を6コースに大量治療を併用した臨床研究はないが、JCOG 参加施設内外で日常施行されている治療であり、後述する B 群と比較して、治療の簡便さと血液毒性の低さから、幹細胞採取が十分であって治療成績が同一の場合、選択されるべき治療である。

⑫dose-escalated CHOP 療法:シクロフォスファミド 1,500 mg/m² day1, ドキソルビシン 75 mg/m² day1,