

200721067A

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森島泰雄

平成20年(2008)年4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する大量化学療法を併用した効果的治療に関する臨床研究	1
主任研究者 森島 泰雄	
資料 1	5
資料 2	39

### II. 分担研究報告

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

分担研究者

森島 泰雄	65
朝長万左男	75
張 高明	81
鵜池 直邦	87
小椋美知則	93
笠井 正晴	96
渡辺 隆	99
小松 弘和	102

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 105

IV. 研究成果の刊行物・別冊 107

# I. 総括研究報告

総括研究報告書

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

主任研究者 森島泰雄 愛知県がんセンター中央病院 副院長・部長

研究要旨

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

分担研究者氏名・所属機関（職名）

森島泰雄・愛知県がんセンター中央病院  
（副院長、部長）  
朝長万左男・長崎大学医学部（教授）  
張 高明・新潟県立がんセンター新潟病院  
内科（部長）  
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（副部長）

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。

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

B. 研究方法

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

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

（倫理面への配慮）

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

### C. 研究結果

1) 未治療マンツル細胞リンパ腫（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相試験のプロトコールを完成した（資料1）。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、(5)測定可能病変が存在し、(6)文書による同意が得られている患者で、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。

2) 初発進行期かつ国際予後指標（IPI）高リスク群びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）を対象として、rituximab 併用寛解導入化学療法＋自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（LEED 療法）を標準的治療として確立するため、導入化学療法であるR-biweekly CHOP 療法(A群)とR-biweekly CHOP/CHASER 療法(B群)のランダム化第Ⅱ相試験を計画し、臨床プロトコールの作成をほぼ完了した（資料2）。このプロトコールは症例選択基準は(1)CD20陽性のDLBCLと診断され、(2)年齢調節国際リスク分類（IPI）でH-I群、もしくはH群と判定され、(3)臨床病期Ⅱ bulky, Ⅲ, Ⅳ期、(4)年齢が20歳以上65歳以下、(5)ECOG PS 0-2で十分な臓器機能を有し、(6)測定可能病変が存在し、(7)文書による同意が得られている患者である。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。大量療法終了後、PR 症例の残存腫瘍にはStep IIIとして治療前の病変部位への照射を施行する。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。

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

#### D. 考察

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

#### E. 結論

難治性悪性リンパ腫である進行期マントル細胞リンパ腫とハイリスクび慢性大細胞性B細胞性リンパ腫に対する初回治療法として、わが国での初期臨床試験・経験に基づく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

始する準備が整った。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1: Oki Y, Ogura M, Kagami Y, Morishima Y. Phase II study of a salvage regimen using cyclophosphamide, high-dose cytarabine, dexamethasone, etoposide, and rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci.* 2008, 179-184 Nov 7; [Epub ahead of print]
- 2: Oyama T, Morishima Y, Nakamura S, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res.* 13:5124-32, 2007
- 3: Asano N, Morishima Y, Nakamura S, et al. Prognostic significance of T-cell or cytotoxic molecules phenotype in classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study. *J Clin Oncol.* 24:4626-33, 2007
- 4: Ogura M, Morishima Y, et al. Randomized phase II study of concurrent and sequential rituximab and CHOP chemotherapy in untreated indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 97:305-12, 2006
- 5: Yamasaki R, Tomonaga M., et al. Small number of HTLV-1-positive cells frequently remains during complete

remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation that are heterogeneous in origin among cases with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 21(6) 1212-7, 2007

2008年3月、福岡。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

- 6: Tsukasaki K, Tomonaga M., et al.,  
VCAP-AMP-VECP Compared With  
Biweekly CHOP for Adult T-Cell  
Leukemia-Lymphoma: Japan Clinical  
Oncology Group Study JCOG9801. *J  
Clin Oncol*. 25(34), 1-7, 2007
- 7: Tobinai K, Kasai M, et al. Phase II study  
of chemotherapy and stem cell  
transplantation for adult acute  
lymphoblastic leukemia or  
lymphoblastic lymphoma: Japan  
Clinical Oncology Group study 9004.  
*Cancer Science* 98 巻 9 号 1350-1357,  
2007
- 8: Maruyama D, Watanabe T, et al.  
Primary Bone Lymphoma: a New and  
detailed characterization of 28  
patients in a single-institution study.  
*Jpn J Clin Oncol* 37(3) 216-223, 2007
- 9: Tanimoto K, Watanabe T, et al.  
Primary ocular adnexal MALT  
lymphoma: a long-term follow-up  
study of 114 patients. *Jpn J Clin Oncol*  
37(5): 337-344, 2007

## 2. 学会発表

- 1: 鍛塚八千代、森島泰雄 他。進行期マン  
トル細胞リンパ腫に対する purging 併  
用自家末梢血幹細胞移植の成績。第6回  
日本臨床腫瘍学会学術集会、2008年3  
月、福岡。
- 2: 加藤春美、森島泰雄 他。自家移植後遅  
発性好中球減少症の臨床経過に及ぼす  
影響。第6回日本臨床腫瘍学会学術集会、

(資料1)

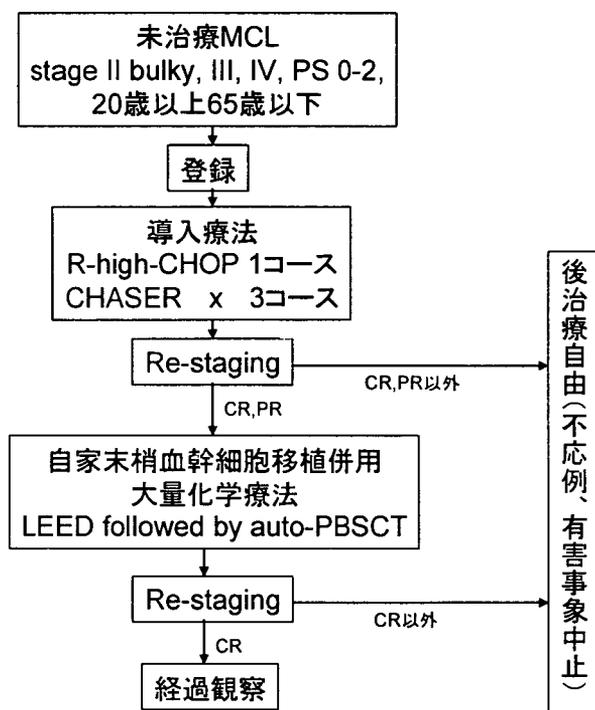
未治療マントル細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体(rituximab)併用の  
寛解導入療法(R-high-CHOP/CHASER)と自家末梢血幹細胞移植併  
用の大量化学療法(LEED 療法)の臨床第 II 相試験(JCOG0406)

実施計画書抜粋

略称:MCL-R-hi-CHOP/CHASER/LEED-P2

## O. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

マンツル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma; MCL) のうち bulky II 期および III~IV 期の未治療例を対象とし、R-high-CHOP/CHASER 療法による寛解導入療法と、それに引き続く自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 LEED 療法の組合せである R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法の有効性と安全性を評価する。

Primary endpoint : 2年無増悪生存割合

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、5年無増悪生存割合、全生存期間、2年生存割合、5年生存割合、CR割合および奏効割合、導入療法の CR 割合および奏効割合、有害事象発現割合、重篤な有害事象発現割合、二次がん(登録後の異時性重複がん)発生割合

### 0.3. 対象

- 1) 病変の生検病理診断にて組織学的にマンツル細胞リンパ腫と診断されている
- 2) 免疫染色にて細胞核が cyclin D1 陽性である
- 3) フローサイトメトリーもしくは免疫染色にて、リンパ腫細胞に CD5 と CD20 のいずれもが陽性である
- 4) 年齢が 20 歳以上、65 歳以下
- 5) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の performance status (PS) 0~2
- 6) Ann Arbor 臨床病期分類 (3.2) の bulky II 期、III 期、IV 期のいずれかである
- 7) 末梢血液中腫瘍細胞数 (4.4.3 参照)  $\leq 10,000/\text{mm}^3$
- 8) 臨床診断で中枢神経系浸潤がない(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、心、肺機能を有する

### 0.4. 治療

#### 0.4.1. 寛解導入療法 (R-high-CHOP 療法と CHASER 療法の連続療法)

A→B-1→B-2→B-3 (3週毎に全4コース実施)

**A: R-high-CHOP 療法(第1コースのみ)**

薬剤	用量・用法	投与日
Cyclophosphamide (CPA)	1500 mg/ m <sup>2</sup> DIV	day 3
Adriamycin (ADM)	75 mg/ m <sup>2</sup> DIV	day 3
Vincristine (VCR)	1.4 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg/body) IV	day 3
Prednisolone (PSL)	100 mg/body PO	day 3 to 7
Dexamethasone (Dexa)	40 mg/body DIV	day 1, 15
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> DIV	day 1, 15
G-CSF	通常量	day 6より(白血球数 >5000/mm <sup>3</sup> まで)

**B: CHASER 療法(3週毎3コース、第2、第3、第4コース)**

薬剤	用量・用法	投与日
Cyclophosphamide (CPA)	1200 mg/ m <sup>2</sup> DIV	day 3
Cytosine arabinocide (Ara-C)	2g/ m <sup>2</sup> DIV	day 4, 5
Etoposide (VP-16)	100 mg/ m <sup>2</sup> DIV	day 3, 4, 5
Dexamethasone (Dexa)	40 mg/body DIV	day 1と3- 5,15
G-CSF	PBSC動員の為の高用量はDay 7よりWBC>5,000またはPBSCHまで。PBSCの採取が完了し、動員が必要ないコースではDay 7より通常量を投与する。	
Rituximab	375 mg/ m <sup>2</sup> DIV	day 1, 15#

#CHASER療法の2コース目(B-2; R-high-CHOPを入れると第3コース目)もしくは3コース目(B-3; R-high-CHOPを入れると第4コース)でapheresisを実施する時、apheresisをday 15より早く実施する場合には、day15のrituximabをapheresisの前日投与に変更する。

- (1) 抗CD20抗体療法: R-high-CHOPの第1コースのday 1 (CHOP施行日の2日前)とday 15、および全てのCHASER療法のday 1 (CHASE施行日の2日前)とday15にrituximab 375 mg/m<sup>2</sup>を1回(計2回)点滴投与する。同日にG-CSFの皮下注射とdexamethasoneの点滴投与をrituximabの前に行う。
- (2) G-CSFの通常量とは、化学療法後の好中球減少症に対して保険承認されている投与量であり、高用量とは自家末梢血幹細胞動員のため保険承認されている投与量である。
- (3) G-CSFはR-high-CHOPでは保険適応内でDay 6より使用する。CHASERではG-CSFはPBSCの動員の際には、高用量をDay 7より保険適応により使用する。また、PBSCの採取が完了し、動員が必要ないコースでは通常量をDay 7より投与する。
- (4) 末梢血幹細胞採取 (PBSCH): CHASERの2コース目(B-2)にPBSCHし、CD34陽性細胞総数として2x10<sup>6</sup>個/kg(実体重)以上[目標は4x10<sup>6</sup>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3コース目にも採取)

**0.4.2. PBSC 併用大量化学療法**

対象: R-high-CHOP/CHASER療法によりPR以上の効果が得られ、PS 0-1、かつ主要臓器機能が保持されている症例で、かつ2x10<sup>6</sup>個/kg以上のCD34陽性末梢血幹細胞が採取・保存できた症例。第4コース(B-3)の開始日から起算して36日目から49日目以内にLEED療法を開始する。

**大量化学療法 (LEED 療法)**

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

**0.5. 予定登録数と研究期間**

予定登録数: 42 例。

登録期間: 4 年。追跡期間: 主たる解析は登録終了後 2 年、さらに登録終了後 5 年まで追跡。

## 1. 目的

マンテル細胞リンパ腫(mantle cell lymphoma; MCL)のうち bulky II 期および III~IV 期の未治療例を対象とし、R-high-CHOP/CHASER 療法による寛解導入療法と、それに引き続く自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法(LEED 療法)の組合せである R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法の有効性と安全性を評価する。

Primary endpoint : 2 年無増悪生存割合

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、5 年無増悪生存割合、全生存期間、2 年生存割合、5 年生存割合、CR 割合および奏効割合、導入療法の CR 割合および奏効割合、有害事象発現割合、重篤な有害事象発現割合、二次がん(登録後の異時性重複がん)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)にしめる割合は2.6%である。死亡率は人口10万人あたり男性6.5人/年、女性4.9人/年(1999年、厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態統計」)で増加傾向にあり、その主な理由は後天性免疫不全症候群患者における日和見リンパ腫が増加していることや臓器移植後などの強い免疫抑制患者に発症するリンパ増殖性疾患の出現などがあげられるがそれだけでは説明ができず、真の増加要因は不明である。罹患率は人口10万人あたり男性8.6人、女性5.1人で、死亡率・罹患率ともに男性に多い。日本全国での年間患者発生数は約2万人と推定される。

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

非ホジキンリンパ腫(NHL)は、腫瘍細胞の細胞起源や分化段階を反映すると考えられている腫瘍細胞の形態学的特徴や、表面マーカー、免疫遺伝子の発現状況から、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。

本試験が対象とする「マントル細胞リンパ腫(Mantle cell lymphoma:MCL)」は、1992年Banksらにより独立した疾患群として提案されたB細胞性腫瘍のひとつ<sup>1)</sup>で、我が国の非ホジキンリンパ腫の2.8~5%、欧米では5~10%の頻度で見られる比較的まれな一群であり、60歳以上の男性に多い(発症年齢中央値63歳)。

形態学的には小型から中型の胚中心細胞に類似した異型細胞が単調に増殖するのが特徴であり、形態学的な異型度は高くない。そのため、従来は他の小型B細胞リンパ腫と同様、緩徐な経過をとる「低悪性度リンパ腫(indolent lymphoma)」と考えられていたが、低悪性度B細胞性リンパ腫の代表的疾患群である濾胞性リンパ腫(follicular lymphoma)の初発時からの生存期間中央値が約9年であるのと異なり、MCLの生存期間中央値は3~5年と短く<sup>2)3)4)5)</sup>、予後不良であることがわかってきたため、現在では低悪性度B細胞性リンパ腫とは別のカテゴリーの疾患群とすべきとされ、急激な経過をとる「高悪性度リンパ腫(aggresive lymphoma)」に準じた治療がなされている。

#### 2.1.2. 対象集団選択の根拠

びまん性大細胞型リンパ腫を中心とする高悪性度リンパ腫に対しては標準的薬療法が確立し、CHOP療法(cyclophosphamide(CPA), doxorubicin(ADM), vincristine(VCR), prednisolone(PSL))で全体の約40%に治癒が期待できるが、MCLは、独立した疾患として認識されて予後不良であることが判明してからまだ10年程度しか経っていないことと、頻度が低いことから、臨床試験によるエビデンスの蓄積自体がまだ少なく、標準治療は確立されていない。

1990年代には、濾胞性リンパ腫に準じてGVP療法(CPA, VCR, PSL)や高悪性度リンパ腫に準じてCHOP療法が頻用されてきた。しかし、MCLに対するCHOP療法の完全奏効(CR)割合は7%<sup>6)</sup>と低く、また寛解維持期間の中央値も1~3年と短く、5年生存割合が約25%、10年生存割合が約5~10%である<sup>2)3)4)5)</sup>。また、発症時、約11%を占めるstage I, IIのいわゆる限局早期でも5年生存割合は50%、10年生存割合が30%で、一部のI期患者が長期生存することがあるのみで、III期以上の進行期患者の予後はきわめて不良であり、CHOP療法で治癒が得られる疾患群ではないと考えられている<sup>2)</sup>。

近年開発されたpurine analog(fludarabine, cladribine)などの新薬の単剤についても治癒が期待できるものは登場していない<sup>7)</sup>。

そこで、後述するように、現在世界的にはMCLに対する治療は高用量化学療法、幹細胞移植を併用した大量化学療法等、治療強度の高い治療の開発に向かう傾向にあり、これにCD20抗原に対するモノクローナル抗体のrituximabを組み合わせる治療戦略が各国で試みられている。本試験は、こうした極めて予後不良

な疾患群である進行期のMCLに対して、治癒または長期生存が得られる治療強度の高い治療の開発を目的とする。

MCLの腫瘍細胞の分化抗原はCD5陽性、CD10陰性、CD23陰性が特徴的であり、*bcl1*遺伝子の過剰発現をもたらす t(11; 14)(q13; q32)転座の染色体異常が比較的高い頻度(約58%)に認められる。また、*cyclin D1*をencodeするPRAD1遺伝子の過剰発現を高頻度(約95%)に伴うが、*cyclin D1*免疫染色陰性のMCLは陽性例とは異なり極めて良好な予後を示すことから治療開発戦略上は別の対象と考えられており、本試験でも対象を *cyclin D1*免疫染色陽性例に限定した。

初発時の臨床病期(Ann Arbor分類)別の頻度は、I~II期が11%、III~IV期が89%と、III~IV期が大部分を占め、初発時に既に進行している場合がほとんどである。

また、本試験では自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法を実施することから、対象年齢上限を移植併用大量化学療法の対象として世界的なコンセンサスが概ね得られている65歳とした。

なお、本試験では副腎皮質ステロイド剤としてprednisoloneとdexamethasonを大量に使用する。メジャー・ランライザー(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こととした。ただし、抗不安薬(minor tranquilizer)・睡眠薬内服患者についてはステロイド剤によるリスクの増大は許容範囲と考えられるため除外しないこととした。

### 2.1.3. 腫瘍関連合併症

先述のごとくMCLは約9割の患者が初発時に臨床病期III期、IV期の進行期であり表在リンパ節腫大の症状以外に、約70%に節外病変を認める。初発時から骨髄浸潤は50-67%と高頻度であり、脾腫は36%に認められ腹部膨満感を主訴として発見されることもある<sup>5)</sup>。消化管浸潤も20-30%に認められ、消化器症状を主訴として消化器内科を受診して発見されることや、人間ドックなどの検診で発見されることも比較的多い。時には、るいそうや低栄養、浮腫などの症状を呈することもある。また、眼付属器の腫瘍性病変などで眼科を受診しリンパ腫疑いで紹介されることもあるなど、多彩な症状で初発するのが特徴である。

### 2.1.4. 再発/増悪形式

初発時に既に骨髄浸潤を初めとする節外病変を有する頻度が高いため、治療無効例や再発例では、特徴的な局所増悪/再発のパターンを示すことはなく、他の悪性リンパ腫に比べても比較的早期に多発性に重要臓器浸潤を来し多臓器不全に陥りやすいことも予後不良である原因と言える。

### 2.1.5. 予後因子/予測因子

MCLはaggressive 非ホジキンリンパ腫の予後予測因子であるInternational Prognostic Index (IPI)で層別化をしても4つの全てのrisk群の生存曲線は右肩下がりでplateauは形成せず、5年生存割合も全ての群で50%を下回り、IPIで予後良好群を識別することはできないし、MCLに特徴的な独立した予後予測因子は確立していない。本試験では対象としない(全症例の11%を占めるのみの)I期・non-bulky II期の症例や、真のMCLとは考えられていない*cyclin D1*免疫染色陰性例の予後がよいことと、組織学的進展例で見られるblastoid variantの予後が悪いとの報告がある程度である。

## 2.2. 対象に対する標準治療

### 2.2.1. 多剤併用化学療法

先述のとおり、現在までのところ本疾患に対する標準的治療法は確立しておらず、頻用されてきたCVP療法やCHOP療法等の多剤併用化学療法は標準治療とはみなされていない。世界中で臨床試験として様々な治療が試みられている。その1つの流れが強力な寛解導入化学療法とrituximabの併用であり、もう1つの流れが幹細胞移植を併用する大量化学療法である。本試験の試験治療レジメンはその両方の治療戦略を組み合わせたものである。

### 2.2.2. rituximab と CHOP の併用療法

#### 1) CD20 抗原

CD20抗原はB細胞の分化抗原であり、B細胞以外のヒト正常細胞には発現していない。B細胞ではpre-B細胞からB細胞への分化段階の細胞表面に発現しているが、免疫グロブリンを産生する形質細胞の段階では発現していない。その機能は十分に解明されていないが、B細胞の活性化、B細胞増殖の制御、カルシウムの膜流動などに関与していると考えられている。MCLにはCD20抗原が陽性であることから、MCLに対する治療戦略の中に抗CD20抗体療法を組み込むことが注目された。

## 2) 抗 CD20 キメラ型モノクローナル抗体(rituximab,リツキサン)

米国のIDEC社により開発された、キメラ型抗CD20モノクローナル抗体 (rituximab) は、抗体依存性細胞障害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC)、補体依存性細胞障害作用 (complement-dependent cytotoxicity: CDC) あるいは直接的なアポトーシス誘導作用<sup>9)</sup>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<sup>9)10)11)12)13)</sup>。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<sup>14)</sup>。さらに本剤はCD20陽性B細胞、特にfollicular lymphomaの分子生物学的特徴である*bcl-2*遺伝子再構成を有する腫瘍性 B 細胞に直接作用し、強い増殖抑制作用とアポトーシスによって細胞を死滅させることが確認されている<sup>9)</sup>。

### 3) rituximab 単独療法

米国での臨床試験の結果を受けて、我が国でも再発性のB細胞性リンパ腫を対象に安全性と薬理動態を primary endpointとした第I相試験<sup>15)</sup>が行われ、引き続いて実施された再発性の低悪性度リンパ腫に対する単剤での第II相試験では、MCLの21例に投与され奏効割合33%であり、奏効割合33%とのCoiffierら<sup>13)</sup>の報告と同等であった<sup>16)</sup>。また、Foranらは初発例のMCLに対し完全寛解を含め38%の奏効割合を報告している<sup>17)</sup>が、rituximab単独ではMCLの治癒は期待できないとされている。

我が国でも2001年9月よりrituximab(商品名: リツキサン)の販売が開始され、低悪性度B細胞リンパ腫およびMCLに対して、一治療につき4回投与の保険適応が認められた。2003年9月には全ての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。

### 4) rituximab と CHOP の併用療法 (R-CHOP 療法)

rituximabは化学療法剤との相乗効果が*in vitro*で確認され、B細胞性高悪性度NHLでは、rituximabとCHOP併用のR-CHOP療法がCHOP療法より有意に優れていることが60歳以上79歳以下の初発症例に対して検証された。MCLに対しては、Howardらが初発MCLに対するstandard CHOP(3週1コース)6コースとrituximab 6回の同時併用で、評価可能39例中、CR/CRu19例(48%)を含む奏効割合が97%(38/39)、分子生物学的寛解(PCRでclonalなIgH再構成が検出不能なレベルの寛解)が48%(11/23)であり、PCRレベルで腫瘍混入のない自家造血幹細胞移植片を得る手段としての有効性を示唆した<sup>18)</sup>。しかし、無増悪生存期間の中央値は16.6ヶ月、2年無増悪生存割合も30%と、明らかな予後の改善とは言えない結果であった。ただし、治療関連死は敗血症による1例(2.5%)のみであった。

2005年、ドイツのグループ(German Low Grade Lymphoma Study Group: GLSG)から、初発MCLに対するCHOP対R-CHOPのランダム化比較試験の結果が報告されたが、R-CHOPはCHOPに比して%CRを向上させたり(34%対7%,  $p=0.00024$ )、time to treatment-failureは延長させる(21ヶ月対14ヶ月、 $p=0.0131$ )が効果の差は大きくなく、無増悪生存割合(progression-free survival: PFS)では二群間に有意差を認めず( $p=0.31$ )、2年PFSは両群共に25%と低い数値にとどまった。この結果、MCLではR-CHOP療法は生存割合を延長できる標準治療と考えられていない<sup>19)</sup>。

#### 2.2.3. 幹細胞移植を用いる大量化学療法

このように、MCLに対しては、rituximabを併用しても通常量の化学療法では十分な治療効果が得られないことから、現在、治癒を目標とした治療戦略としてCHOPより治療強度を高めた寛解導入療法に引き続く造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が試みられている。しかし、MCLの発症年齢中央値が63歳ということもあり、移植片宿主反応(GVHD)による治療リスクの高い同種骨髄移植は適応となる症例が少ないことから、自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法(High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplant; HDC/AHSCT)の臨床試験が多くなされている。

### 1) HyperCVAD + 自家造血幹細胞移植療法

MCLに対して著明な予後の改善を示した唯一の報告が、単施設の試験だがMD Anderson Cancer CenterのKhouriらによるHyper-CVAD療法の報告である。Hyper-CVAD療法は、正確には高用量のCPA, ADM, VCR, dexamethasone よりなるHyper-CVADと、高用量methotrexate (MTX) + 高用量Ara-C (MTX-ara-C)の交替療法(Hyper CVAD療法を奇数コース、MTX/AraCを偶数コースで各4コース実施するもの)である。これを合計8コース実施した後にCPA/TBI(CPA + 全身照射)を用いた造血幹細胞移植を行う。HyperCVAD療法後は8例の体外purging(自家移植片から腫瘍細胞の混入を取り除くこと)自家移植と同種造血幹細胞移植を含む異なった移植法を30例に実施し、4年の全生存割合が88%、event-free survival(イベントは増悪と死亡)が73%と非常に良好な成績を報告した<sup>20)</sup>。

この試験では造血幹細胞移植に先立つ大量化学(放射線)療法が標準的なCPA/TBIであったため、良好な成績はCHOP療法に比較して治療強度が高い治療法(Hyper-CVADと大量MTX-Ara-C療法)が導入療法として良好な抗腫瘍効果を発揮したためと思われた。しかし、その後の追跡結果の報告から、移植後も再発の傾向は続き、治癒をめざす治療としては不十分であると判断された。また、この試験では45例中5例(11%)の治療関連死亡が報告されており、高用量寛解導入化学療法+大量化学療法+幹細胞移植はリスクの高い治療であることにも注意が必要である。Hyper-CVAD療法とそれに引き続く自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法後の再発が認められることについては、寛解の深さの不十分さと、自家移植片中の腫瘍細胞残存の可能性(自家移植では複数のpurgig法が採用され、一部はpurgigがされなかった)が問題とされた。また、初発例でなく再発後にHyper-CVAD療法を実施した場合に再発が多かった。

## 2) CHOP-like regimen+自家造血幹細胞移植療法

ドイツのGLSGは、初発でⅢ期とⅣ期のMCLに対してCHOP-like regimenによる寛解導入後、自家造血幹細胞移植併用の大量化学放射線療法もしくはCHOP-like regimenの追加の2群間でのランダム化試験(計122例)を実施した。大量化学療法群では無増悪生存期間中央値が39ヶ月とCHOP-like regimen群の17ヶ月を有意に上回ったものの増悪が継続的に続き、5年の無増悪生存割合は両群とも20%以下となり治癒をもたらす治療法ではないことを示した。この試験での自家造血幹細胞移植は自家移植片中の腫瘍細胞の除去(purgig)をしない通常の自家造血幹細胞移植であり、こうした自家造血幹細胞移植法では移植後の再発が続き長期無再発生存、すなわち治癒をめざす治療戦略とならないことが示唆された<sup>21)22)</sup>。

## 3) 自家造血幹細胞移植療法の時期

また、Vandenbergheらの欧米の195例の自家移植例の解析報告(European Blood and bone Marrow Transplant (EBMT) registry もしくはAutologous Blood and Marrow Transplant Registry (ABMTR)に1988年から1998年に登録され自家造血幹細胞移植を受けたMCLの後方視的解析)では、再発後の救援化学療法にchemosensitiveな症例の自家移植後死亡割合は、初発症例の第一寛解期の自家移植の2.99倍(95% CI: 1.66-5.38,  $P < 0.001$ )で、移植後生存割合に影響を及ぼすもっとも有意な因子が移植時に第一寛解期か否かであるとされたことから、MCLに対する自家移植は第1寛解期に実施すべきであることが示唆された<sup>23)</sup>

## 4) その他のHDC/HSCTの報告

また、その他のHDC/HSCTの報告では、再発・難治例53例を含む80例に対して、Hyper-CVAD(10例)を含む寛解導入療法を実施後、BEAC療法(27例)、Rituximab-BEAM療法(27例)、BEAM療法(8例)、Cy/TBI療法(7例)、Bexxar-BEAM療法(5例)などによる大量化学(放射線)療法を行った、HDC/HSCTの後、5年の無イベント生存割合が39%にとどまったとの、Gantitらの報告や、初発8例、再発20例、計28例のMCLに対して、初発例にはCHOP療法、再発例には救援化学療法後を実施した後、CR, PRとなった20例に対して、Cyclophosphamide/TBIによる大量化学放射線療法を抗B細胞抗体による自家骨髄の対外パージによる自家骨髄移植併用にて実施したが、4年無再発生存割合が31%、4年全生存割合が62%で、プラトーカーブが認められないというFreedmanの報告<sup>24)</sup>など否定的な報告も多く、MCLに対するHDC/HSCTの治療戦略の有用性についてはまだ結論は得られていない。

一方、Romagueraらは、HyperCVADにrituximabを併用することで65歳以下の初発MCLに対して幹細胞移植を省略できる可能性があることを報告した<sup>25)</sup>。65歳以下の65例に8コースのrituximab-HyperCVAD/MTX-Ara-C交代療法を実施し、3年failure-free survival(failureは再発、増悪、原病死、治療関連死、二次発がんによる死亡)が73%である一方で、生存曲線にはプラトーカーブが認められないことと、毒性が強いことが報告された。現在SWOG(Southwest Oncology Group)が同じレジメン(幹細胞移植なしのR-hyperCVAD+MTX/Ara-C)での第Ⅱ相試験(S0213)を実施しているところである<sup>26)</sup>。

### 2.2.4. 最近の新しい分子標的治療薬

大量化学療法の治療戦略が追求されるのと並行して、主に既治療例を対象とした分子標的治療薬の臨床試験が展開されている。Thalidomide、flavopiridol、pixantorone、m-TOR inhibitor等であるが、もっとも期待が持たれているのが、proteasome inhibitorであるbortezomibである。小規模な早期試験で有望とされ、現在、米国とカナダを中心に単剤およびEPOCH療法(etoposide, PSL, VCR, CPA, ADM)との併用にて大規模試験が行われている。しかし、米国・カナダでの試験で有効とされたとしても、我が国に導入されるのはまだ数年以上先である<sup>26)</sup>。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 理論的背景

#### 1) rituximab と high-dose Ara-C (cytosine arabinoside) の併用効果

MagniらはMCLとfollicular lymphomaの15例にhigh-dose sequential chemotherapy (high-dose CPA +rituximab, high-dose Ara-C+rituximab, high-dose L-PAMを連続的に行う導入化学療法の後、自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法としてhigh-dose L-PAMとhigh-dose mitoxantroneを投与する治療法)を実施し、clonalなIgH再構成もしくはbc1-1/IgH再構成がPCR陰性のin vivo purging効果(化学免疫療法により治療の結果として末梢血中の腫瘍細胞が除去されること)が93%に得られ、評価可能な14例に分子生物学的寛解(上記再構成がPCRで陰性)が得られたと報告し、特にhigh-dose Ara-Cとrituximabとの併用によるpurging効果(混入腫瘍細胞の排除効果)が顕著であったと考察した<sup>27)</sup>。すなわち、rituximabは単独では治癒の期待はもてないが、高用量化学療法(特に大量Ara-C)との併用でMCLの腫瘍量を減少させるとともに、流血中の微小残存腫瘍をPCRレベルまで減少させることが期待され、in vivo purging効果が非常に優れている可能性が示唆されたと言える。

#### 2) Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)、dexamethasone、rituximab の併用効果

基礎研究では、マウスのgranulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) を抗CD20抗体と併用することにより、抗体単独投与に比べて、ヌードマウスに植えられたヒト B リンパ腫細胞の増殖がより抑制されることが知られている<sup>28)</sup>。抗体が抗腫瘍効果を発揮する際には、effector cell の細胞膜上に存在するFcγレセプターが重要な役割を果たすことが動物実験で証明されている(24)が、好中球はFcγレセプターを有しADCCの effector cells の一つである<sup>29)30)31)</sup>ことから、G-CSFをrituximab投与の前に投与することで、好中球を増殖刺激して抗体療法の抗腫瘍効果が増強される可能性が期待される。

臨床研究でも、既に一部の研究グループはG-CSF のADCC 増強効果に着目し、低悪性度B細胞性リンパ腫の再発・再燃例を対象にrituximabとG-CSFの併用療法の第I/II相試験を実施している。小規模で短期間の観察ではあるが、その毒性はrituximab単剤投与と同等で、奏効率も単剤と同等であるが、奏効期間 (remission duration)が抗体単独よりも長いことが報告されている<sup>32)</sup>。しかし、G-CSF、rituximab、化学療法の三者を併用した臨床試験の報告は国内外を問わず未だない。

またdexamethasoneは、rituximabとの併用でCDCの効果を増強するが、ADCCへの抑制効果は副腎皮質ステロイド剤の中では最小であることが報告されている<sup>33)</sup>。

これらの点を考慮すると、高用量CHOPや大量のAra-Cという高用量化学療法に、dexamethasone、G-CSF、rituximabを併用する化学療法レジメンは、理論的にはrituximabの効果を相加的・相乗的に増強することが期待される。

本試験では、後述する2つの導入療法の組合せであるR-high-CHOP+CHASERの全コースでG-CSFを使用し、そのG-CSFにより動員された好中球が活性化されたタイミングと思われるDay 15にrituximabを投与するようにし、rituximabと好中球によるADCCの効果をもっともよく発揮されることを期待して治療レジメンをデザインした。

また、CHASERで用いるdexamethasoneは、rituximabのCDC増強効果が期待されるだけでなく、rituximab投与に際して予期される薬物有害反応(7.1.5)の軽減にも有効と思われる。

### 2.3.2. R-high-CHOP 療法

「2.2.2. 4) rituximabとCHOPの併用療法(R-CHOP療法)」で述べたように、R-CHOP療法はMCLに対し治療をもたらす力は無いが、分子生物学的寛解を含む腫瘍量減少効果は良好であり、また薬剤の組合せとしては、CHOPとはステロイド剤が異なるだけのHyper-CVAD療法が高い奏効性を示した一つの要因が高用量の薬剤投入であることも推察されていることから、我々は、導入療法初期の急速な腫瘍量減少を期待して、rituximabと併用する化学療法レジメンとしてCHOP療法を選択し、CHOP療法の用量強度を増強することとした。CHOP療法のdose-intensityを増強する方法としてのCPAとADMを増量するhigh-CHOP療法は欧米、日本で臨床試験がなされており、ADMを75mg/m<sup>2</sup>とした場合のCPAの最大耐用量(MTD)は2,750~3,000mg/m<sup>2</sup>、ADMが70mg/m<sup>2</sup>ではCPAのMTDは4,000mg/m<sup>2</sup>であることが知られている<sup>34)35)36)37)</sup>。

MCLに対するADMの役割については、ADMを含まないCVPとCHOPとで生存期間が変わらないことから否定的な意見もあるが、腫瘍量減少の指標としての%CRはCHOPの方が高く、Hyper-CVADとR-CHOPの高い奏効割合からADMはやはりMCLに対するkey drugと考えられることから、我々はADMの増量に期待する

こととした。すなわち、Molecular remissionへの導入効果が高いCHASER投与前に、腫瘍量をより減らすことを目的として、高用量のR-high-CHOPを採用した。濾胞性リンパ腫においても、CHOPとCVPとの治療群で生存に対する有意差は認められていないが、rituximab併用のR-CHOPとR-CVPでは、直接比較の結果はないものの、試験毎のhistorical controlではR-CHOP療法でのprogression-free survivalがより良好である傾向が認められていることから、rituximab併用でのdoxorubicinの併用効果が期待できることを示唆している。

こうした背景より、我々は導入療法の最初に行うレジメンとして、標準的CHOPに比してCPAを2倍の1,500mg/m<sup>2</sup>、ADMを1.5倍の75mg/m<sup>2</sup>に増強したhigh-CHOP療法を選択し、これとrituximabを併用したR-high-CHOP療法を考案した。

また、化学療法後の造血能回復期(rituximabのeffector cellである単球や好中球が回復する時期)のday15にrituximabを再度投与することで抗腫瘍効果の増強を図る。末梢血幹細胞採取(Apheresis)の直前にrituximabを投与しても自家末梢血幹細胞採取効率には悪影響がないことはMagniらが報告している<sup>27)</sup>。

化学療法にrituximabを併用しても毒性の増強はほとんどないことが知られているので、R-high-CHOPの毒性は、JCOG9505のHigh-CHOP(CPA1,500mg/m<sup>2</sup>-day1、ADM 70mg/m<sup>2</sup>-day1、・・・)とほぼ同等であることが予想される。主なものは好中球減少、血小板減少などの血液毒性である。詳細は「7.2. 予期される有害反応」に示した。

ただし、我が国の保険承認用量・用法は、CPAが500mgを週に1-2回(ただし総量は最大8000mg)、ADMの0.6mg/kg(ただし3日間連続投与を可としているため1コースの最大投与量は1.8mg/kg)であるため、R-high-CHOP療法におけるCPAとADMはいずれも1日当たりの保険承認用量を越えている。ADMに関しては、R-high-CHOPが1コースのみであることから、実際の月当たりの使用量は保険承認範囲を越えることはないので問題ないと思われるが、CPAに関しては承認用量を超えるため、保険査定を受ける可能性がある。

### 2.3.3. CHASER 療法

愛知県がんセンターでは、難治再発性の悪性リンパ腫(中高悪性度NHL11例、低悪性度NHL4例、MCL1例)を対象として大量Ara-Cを含んだ新規救済化学療法であるCHASE(CPA、Ara-C、etoposide、dexamethasone)療法(3週毎に3-5コース)の第I/II相試験を実施した。安全性については、治療関連死亡はなく、主な毒性は血液毒性でgrade 4の白血球減少が16例中14例に、grade 4の血小板減少が15例に認められたが、いずれの毒性も中央値3日間で回復した。Grade 4の非血液毒性は認められず、grade 3の高ビリルビン血症とAST/ALT上昇が各2例、3例に認められたがいずれの毒性も速やかに回復した。有効性については、全登録例16例中の評価可能症例14例においてCHASE終了後にCRが10例(完全奏効割合71.4%)と難治再発例にも関わらず良好であり、13例に自家末梢血幹細胞移植を実施できた。自家末梢血幹細胞採取効率についても、(当時、G-CSFの幹細胞採取のための高用量が未承認のため)低用量のG-CSFにも関わらず中央値で1.88 x 10<sup>6</sup>/kgのCD34陽性幹細胞が採取可能であった<sup>38)</sup>。

CHASE療法はこのように、高悪性度NHL、低悪性度NHL、MCLの全てのB細胞リンパ腫の再発例に対する救済化学療法として開発されたレジメンである。これまでも悪性リンパ腫の治療では、救済化学療法で有効とされたレジメンを初発難治例に横展開させる戦略はよく採られており、救済化学療法として有望とされた高用量MTX+Ara-CがMCLの初発例に対するhyper CVAD療法に組み入れられたり、同様に救済化学療法として開発されたEPOCH療法(etoposide, CPA, ADM, VCR, PSL)が初発難治性リンパ腫に対して試みられてきた。そこで今回、我々はそれに倣って救済化学療法として有望とされたCHASE療法を初発の難治性リンパ腫であるMCLに試みることにした。

CHASE療法は、高用量MTX+Ara-Cやhyper CVADに含まれていないetoposideを含むが、etoposideは、EPOCH療法以外にも、再発難治性リンパ腫に対する救済化学療法であるICE療法(ifosfamide, carboplatin, etoposide)、dxa-BEAM療法(BCNU, etoposide, Ara-C, L-PAM, dexamethasone)など多くのレジメンにも使用されている。Dxa-BEAM療法は再発・難治性のMCLリンパ腫の寛解導入療法に有効であると報告され<sup>39)</sup>ICE療法もMCL2例を含む再発。難治性リンパ腫に対する有効性が報告されMCLは2例とも奏効した<sup>40)</sup>と報告され、etoposideもkey drugの1つと言える。

CHASE療法はCHOP療法よりも高用量のCPAを含んでいること、そして大量Ara-Cとdexamethasoneを含んでいることから、先述したメカニズムによるrituximabとの併用での抗腫瘍効果の増強を期待して、我々は、rituximabとCHASE療法の併用療法であるCHASER療法を考案し、B細胞性リンパ腫で白血化しやすい濾胞

性リンパ腫とMCLの再発難治例を対象として愛知県がんセンター単施設の試験としてCHASER療法の第I/II相試験を実施し、安全性、有効性、purging効果、自家末梢血幹細胞動員効果を検討した。再発性の濾胞性リンパ腫(11例)とMCL(2例)が登録され、安全性については主たる毒性はCHASEと同様に血液毒性でありgrade 3/4の白血球減少と血小板減少が13例全例に認められたが、白血球減少、好中球減少、血小板減少は各中央値4日間、3日間、5日間で回復した。Grade 4の非血液毒性は認められず、grade 3の高ビリルビン血症とALT上昇が各1例、1例に認められたがいずれの毒性も速やかに回復した。これらはCHASE療法の毒性と同等で、rituximabによる毒性の増強はないと判断された。13例ではあるが、全例でCRが得られCHASER4コース終了時の完全奏効割合100%であった。また、CHASEと同様、幹細胞採取についても自家末梢血幹細胞採取を試みた11例中9例に中央値 $2.2 \times 10^6/\text{kg}$ のCD34陽性幹細胞が採取可能であり、PCR法で微小残存腫瘍が確認できた6例中5例に分子生物学的完全寛解(IgH再構成もしくはbc1-2/JH再構成がseminested PCR法で陰性)が確認されたことから高い自家末梢血幹細胞採取効率とすぐれたin vivo purging効果が確認できた<sup>41)</sup>。

CHASERに含まれる大量Ara-Cはかつて悪性リンパ腫には保険承認が得られていなかったが、2002年11月に厚生労働省により承認された

#### 2.3.4. R-highCHOP/CHASER 寛解導入療法

治療開始早期の速やかな腫瘍量の減少が期待されるR-high-CHOPをまず最初に1コース行い、引き続き、大量Ara-Cとdexamethasoneによるrituximabの効果増強と高い効率でのcleanな幹細胞採取効率を期待してCHASERを3コース行うR-high-CHOP/CHASER療法を我々は考案した。本療法はR-CHOPと異なり、CHASEでは連日の化学療法の点滴を必要とすることと、R-high-CHOPを含めて化療後の血球減少レベルが高度であることから入院にて行う。

##### 1) 寛解導入療法のコース数について

高悪性度リンパ腫に対する、幹細胞移植を行わない通常の化学療法の場合、もっとも標準的な3週1コースのCHOP療法では8コースが一般的であるが、自家造血幹細胞移植を前提とした場合、導入化学療法の蓄積毒性が顕在化する前、かつ化学療法の毒性により患者の臓器機能が疲弊する前に速やかに移植に移行する必要がある。幹細胞移植前の導入化学療法のコース数として、エビデンスに基づくコンセンサスがあるわけではないが、KhouriらのHyper-CVAD療法で自家造血幹細胞移植に入る場合も4コースの設定であり、我々もこれを踏襲して寛解導入療法は計4コース行うこととした。R-high-CHOPとCHASERの内訳については、幹細胞採取の効率とin vivo purging効果の優れるCHASERを優先して3コースとした。

##### 2) rituximab の投与日について

Rituximab の保険適応内の使用回数は、2003年9月以降保険承認されている最大8回の投与を行うこととし、R-high-CHOP/CHASERの全4コースに、各コース2回の投与を行うこととした。

投与日については、Coiffier らがCHOP開始日と同日にrituximabを投与したのと同様<sup>42)</sup>、high-CHOP もしくはCHASE開始日にrituximab を投与する方法も考えられたが、

- ① rituximabの輸注には少なくとも3.5 時間を要し、CHOP 療法に2.5 時間、CHASE療法では3時間であり、将来は、本試験で本療法の外来実施の安全が確認されて、外来治療でも実施され得ることを想定した場合、計6時間以上の点滴治療は困難が予想されること。
- ② 米国での低悪性度B細胞リンパ腫を対象として行われたrituximabとCHOP療法との併用療法第II相試験<sup>12)</sup>の第3・4コースの併用方法、およびVose らの中・高悪性度B細胞性リンパ腫を対象として行われたrituximabとCHOP療法との併用療法第II相試験<sup>43)</sup>、我が国で未治療低悪性度B細胞リンパ腫に対して行われたrituximabとCHOP療法との併用療法のランダム化第II相試験の同時投与群<sup>44)</sup>のいずれにおいても、CHOP開始日の2日前にrituximabを投与していること。
- ③ Day 15のrituximab投与では、G-CSF を注射しているためrituximabとG-CSFの併用効果を期待できること
- ④ in vitro ではB細胞性リンパ腫細胞株の抗がん剤に対する感受性を増すためにはrituximabによる数日間の incubation time が必要なこと、
- ⑤ rituximabの半減期が長いこと

などを考慮し、high-CHOPおよびCHASE開始日2日前にrituximabとdexamethasoneを投与することとした。また、各コースの2回目(day15)の投与では、化療後の造血能回復期(rituximabのeffector cellである単球や

好中球が回復する時期で幹細胞採取(apheresis)の前に投与することになるため、好中球による抗腫瘍効果の増強が期待される。

### 3) G-CSFの投与日について

化学療法中のG-CSF投与方法は、G-CSFによる増殖刺激を受けた正常造血細胞に対する抗がん剤の悪影響を考慮し、化学療法施行当日と前日にはG-CSFを中止することが一般に行われており、本試験でもrituximab、dexamethasone、prednisoloneを除く薬剤投与日にはG-CSFを投与しないこととした。

#### 2.3.5. 幹細胞移植前の大量化学療法:LEED療法

自家造血幹細胞移植は、移植片の免疫反応あるGVL (graft versus lymphoma) 効果を期待する同種移植とは異なり、大量化学(放射線)療法で破壊された骨髄機能を回復させるための支持療法と位置付けられ、造血幹細胞移植治療の本体は移植前の大量化学療法である。悪性リンパ腫に対して自家造血幹細胞移植を併用して行う大量化学(放射線)療法は、対象疾患(リンパ腫の病型)に関わらず、全身照射(TBI: 8-12 Gy)と大量化学療法の併用(TBI containing regimen)か、もしくはTBIを含まず複数の化学療法剤を併用した大量化学療法のいずれかが使用されてきた。TBIとの併用レジメンではCPAの大量投与との併用が広く使用されている。TBIを含まないレジメンでは欧米ではBEAM (BCNU, etoposide, Ara-C, L-PAM)やBEAC (BCNU, etoposide, Ara-C, CPA)などアルキル化剤を複数併用するレジメンが広く普及している。我が国ではBCNUは未承認薬で入手不可能な薬剤であり開発の予定もないことから、愛知県がんセンターではCPAとL-PAMの二つのアルキル化剤に大量のetoposideとdexamethasoneを併用するレジメンを考案し開発した。

愛知県がんセンターでは、1990年代前半より、MCLや濾胞性リンパ腫などの難治性悪性リンパ腫やびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)の再発例を対象として、積極的に幹細胞移植療法の治療開発を行ってきた。再発難治性の悪性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法レジメンであるCEM療法(CPA, etoposide, melphalan)をまず開発した<sup>45)</sup>。Dexamethasoneはこのときも組み込まれていたが命名として化学療法剤のみの名前の組み合わせでCEM療法と名付けた。その後、CPAの3日間連続投与を採用した軟部肉腫に対する整形外科のレジメンで重篤な心毒性が認められたことから、より安全なレジメンへの改良を目的として、CEM療法のCPA 60 mg/kg, 3日間を2日間に減量した上で、etoposideを増量するdose-finding study(第I相試験)を実施し、etoposideの至適用量を500 mg/m<sup>2</sup>, 3日間とした。新たなレジメンの命名に当たって、すでにCEM療法でも併用していたdexamethasoneも含んだLEED療法と命名した。

愛知県がんセンター単独で、再発、難治性のリンパ腫(DLBCL, MCL, FL, HD)を対象としてCHASE療法を寛解導入療法として、引き続いて行うLEED療法の有効性と安全性を評価する第II相試験を行った<sup>46)</sup>。全登録例35例中、LEED療法と幹細胞移植が行えた30例でのLEED療法の毒性は、NCI-CTCでgrade 4の好中球減少と血小板減少は全例に見られたが、重篤な非血液毒性は1例もなかった。grade 3の非血液毒性として粘膜炎2例、循環系1例、肝障害6例、出血2例、肺毒性1例、下痢7例を認めたが、いずれの症例も短期間に回復を認めた。これらは、欧米でのランダム化試験(PARMA studyのpilot study)<sup>47)</sup>で使用されたBEAC療法での毒性(22例中2例が毒性で死亡)の報告、あるいはBEACとBEAMを比べた試験での70例規模での試験で治療関連死亡が3-9%とする報告<sup>48)</sup>に比しても良好なデータであり、我々は再発難治性のB細胞リンパ腫に自家造血幹細胞移植を行う際の前治療として、LEED療法はBCNUを中心としたレジメンよりも安全であると考えている。TBIは高齢になるほど肺毒性などの非血液毒性の頻度が高くなるため、SWOG studyなどTBIを含むレジメンと、化学療法剤のみのレジメンの2つのレジメンのどちらかを許容しているプロトコールでも60歳以上65歳までの症例にはTBIを含むレジメンの使用を禁じている。本試験では対象年齢が65歳以下であるが、MCL患者の年齢中央値が63才であり多くの登録患者が60才以上となることが予想されるためTBIを含んだレジメンは採用しなかった。この第II相試験では、MCLは3例が登録され、3例に対して免疫磁気ビーズ法によるCD34陽性純化自家末梢血幹細胞移植併用でLEED療法を実施したが、2例が移植後8年の時点での無再発生存(1例は寛解中に肺がんを併発され死亡)である<sup>49)</sup>。

なお、LEED療法ではいずれの薬剤も高用量での使用となることから、CPA、L-PAM、etoposideともに、投与量を修正理想体重で計算された体重と実体重のいずれか少ない体重で計算することとした。これは、肥満の症例に対して過量な化学療法剤が投与されることによる毒性を避けるためでSWOGなど米国の臨床試験では常に採用されている投与方法である。

#### 2.3.6. 末梢血幹細胞採取および移植

大量化学療法(本試験ではLEED療法)により、骨髄の造血幹細胞はほぼ死滅し、患者の造血能は一時的

に廃絶状態となるが、この時に、大量化学療法前に予め体外に待避させておいた造血幹細胞を体内に戻すことによって造血能の回復を得るのが自家造血幹細胞移植である。自家造血幹細胞移植技術が開発された当初は骨髓穿刺や骨髓生検により採取された骨髓の造血幹細胞を静脈内輸注するもの(自家骨髓移植)であったが、その後、末梢血中にある造血幹細胞(末梢血幹細胞)をアフエーシスにより選択的に採取する技術が開発された。末梢血幹細胞移植は、全身麻酔が不要であること、輸注(移植)後の造血能の回復が骨髓移植より早いこと、などから現在では、自家造血幹細胞移植療法では自家末梢血幹細胞を使用することが一般的になっている。末梢血幹細胞採取は、導入化学療法(腫瘍細胞の混入をより少なくするため、一般的には2コース以後)での血液毒性から(G-CSFを併用しての)回復期に行うことが一般的であり、末梢血中に動員される幹細胞をアフエーシスによって採取し、細胞保存液を混入して $-135^{\circ}\text{C}$ で凍結保存する。採取の成功率は幹細胞に特異的に発現しているとされるCD34抗原を抗体を用いて測定し、CD34陽性細胞数が体重Kgあたり $2 \times 10^6$ 個以上採取されたことで「採取成功」と判定する。凍結保存された細胞は大量化学療法の実施直後に解凍して末梢静脈より輸注(移植)されるが、輸注(移植)された幹細胞は患者骨髓に戻り、輸注(移植)後、10日ほどで好中球は安全域まで回復する。自家末梢血幹細胞を採取、移植する際には移植片中に混入した腫瘍細胞(本試験ではMCL細胞)が再発に関与することが示されていて、できる限り腫瘍細胞混入のない自家移植片を採取・保存することが重要である。本試験では、rituximabとhigh-dose CHOPそしてrituximabとCHASEを併用した治療で体内(末梢血中)での腫瘍細胞のPCRレベルでの排除をめざす(いわゆる)in vivo purged の自家末梢血幹細胞移植療法である。

自己の末梢血を輸注するだけなので、(現在ではほとんどないが)混入した異物に対するアレルギー反応があり得ることを除いて、輸注(移植)そのものの有害反応はないが、先行して行う大量化学療法やTBIによる二次性悪性腫瘍の発生が問題となる。低悪性度リンパ腫を対象とした自家造血幹細胞移植併用の大量化学放射線療法では、移植後5年までの二次性の急性骨髄性白血病(acute myelocytic leukemia: AML)の発生頻度が3.8%であったとのドイツからの報告があり、骨髓異形成症候群(myelodysplastic syndrome: MDS)やAMLが二次がんとして発生するリスクがある。しかし、本試験で対象とするMCL初め、難治再発性の悪性リンパ腫は予後不良であり、現在のところ5%未満程度と考えられている二次がんのリスクよりも、大量化学療法により期待される延命効果のベネフィットの方が大きいと考えられている。ただし、本試験においても、治療成績(生存期間)が良好であればあるほど、二次がんのリスクは問題となってくるため、最低でも登録終了後5年の追跡期間中のMDS、AMLなどの二次がんの発生は慎重に調査し、生存期間のデータが良好であった場合(生存例が多数ある場合)には登録終了後5年以降も追跡期間を延長して二次がんや長期予後の調査を継続することとする。

### 2.3.7. R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法の pilot study

以上の経緯を踏まえて、我々はMCLに対する幹細胞移植併用化学療法レジメンとして、R-high-CHOPとCHASERによる寛解導入療法に続いてLEED療法および幹細胞移植を行う一連の治療レジメン R-high-CHOP/CHASER/LEED療法を考案した。

愛知県がんセンターにて、初発MCLの6例を対象に単施設でのpilot studyを実施した。40歳から65歳の初発MCL患者11例が登録され、そのうち、R-high-CHOP/CHASER終了後の末梢血中に腫瘍細胞を認めたために、自家末梢血幹細胞採取を中止した1例を除く、10例でLEED療法および幹細胞移植まで予定どおり実施できた。R-high-CHOP/CHASER終了時(LEED療法前)の判定で、11例中10例の完全寛解、1例の部分寛解を得た。

移植前のR-high-CHOP/CHASER療法の毒性については、11例中、8例に一過性で全例速やかに回復した発熱性好中球減少症を認めた以外は、grade 3以上の非血液毒性は認めなかった。

LEED療法の毒性については、LEED療法に進んだ10例中、65歳の1例でLEED療法のday-4で嘔気・嘔吐後のマロリーワイス症候群のため治療中断、また57歳の1例で大量化学療法の途中でGrade 3のsick sinus syndromeのため治療中断となったが、それ以外の8例は重篤な有害事象は無く移植を完了した。中断の2例は、大量化学療法が途中まで投与されていたため、自家末梢血幹細胞移植は実施した。

以上より、年齢上限を65才とした本試験では、高い確率でLEED療法および幹細胞移植まで完遂できることを期待している。観察期間中央値40.3ヶ月(5.3-48.6ヶ月)での3年全生存割合は100%、3年無増悪生存割合は67.5%(2年無増悪生存割合は90%)であった。

### 2.3.8. 後治療について

本試験の治療レジメンは、治癒を期待して大量化学療法を行うものであり、完全寛解(CR)が得られた場