

生活には支障なし

以下のGrade 3 以上の毒性のいずれかが出現した場合

- ・以後VCR はレベル-2（投与中止）とする（他のピンカアルカロイドへの変更は行わない。）

神経障害-運動性\* Grade3：日常生活に支障をきたす他覚的脱力

Grade4：麻痺

神経障害-知覚性\* Grade3：日常生活に支障をきたす知覚消失または知覚異常

Grade4：機能を障害する恒久的な知覚消失

\* 神経障害の運動性または知覚性に関するGrade3 は具体的には、

- a) 両手を用いてもボタンのかけはずしができない
- b) 両手を用いてもput through package (PTP) ・薬袋を開封できない
- c) はしを使って食事ができない
- d) 鉛筆・ペンなどで字が書けない

などを生じた場合を「日常生活に支障をきたした」と判断し、a) ~d) のうちGrade3 に該当したと判断した根拠となる事象を具体的に必ずカルテに明記した後、投与中止とする。

#### (4) 心毒性による DOX の投与中止

以下のいずれかの毒性が出現した場合、DOX の投与をレベル0（投与中止）とし、以後すべてのコースで DOX は投与しない。

#### 5) イレウス（または神経性便秘）によるVCR の減量

Grade2 の毒性（間歇的で処置を要さない）が出現した場合

- ・VCR 投与量を1 つ下げる
- ・減量後に神経毒性の改善がみられても、再増量はしない。
- ・レベル-1 の投与量にてもGrade2 の神経毒性が認められる場合には、レベル-1 のままで継続投与する。

Grade 3 以上の毒性（Grade 3:非外科的処置を要する\* Grade4：手術を要する）が出現した場合

- ・以後VCR はレベル-2（投与中止）とする（他のピンカアルカロイドへの変更は行わない。）

\*イレウスに関して“非外科的処置を要する”とは、

- a) “X 線上腸管ガスのニボー像を認める”場合、あるいは
- b) “症状が存在し、一時的に食事止めを要する”場合

をさすこととする。

注意) JCOG0203MF では、「便秘」の項を用いてVCR を減量している例が数例あった。VCR の減量は「イレウス（または神経性便秘）」の項を用いて行うことに注意する。

#### 6) 心毒性によるDOX の投与中止

以下のいずれかの毒性が出現した場合DOX の投与をレベル-4（投与中止）とし、以後すべてのコースでDOX は投与しない。

心臓-虚血 / 梗塞 Grade2 : 症状はないが虚血を示唆するST およびT 波の変化あり

(Grade2 以上) Grade3 : 梗塞の所見がない狭心症、Grade4 : 急性心筋梗塞

心膜液 / 心膜炎 Grade2 : 摩擦音、ECG 変化、胸痛

(Grade2 以上) Grade3 : 生理機能への影響あり

Grade4 : タンポナーデ

「心血管系（不整脈）」のいかなる不整脈

(Grade3 以上) Grade3 : 症状があり、治療を要する

Grade4 : 生命を脅かす

(例 : 鬱血性心不全、血圧低下、失神、ショックを伴う不整脈)

左室機能低下 Grade3 : 治療に反応するCHF

(Grade3 以上) Grade4 : 重症または難治性CHF または挿管の必要あり

7) 胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状によるPSL の投与中止

・ヒスタミンH<sub>2</sub> 受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害剤の予防投与の内服にもかかわらず、X線透視または内視鏡により胃・十二指腸潰瘍が確認された場合、(Grade2 : 非外科的治療を要する、以上のgrade)

・インスリン治療が必要とされるような糖尿病が出現した (Grade3 : 血糖>250mg/dl 以上) 場合

・CHOP 療法開始後、メジャートランクライザー、抗うつ薬・抗躁薬の投薬が必要になった場合には、以後PSL は投与しない (レベル-1)。

8) 出血性膀胱炎によるCPA の中止

Grade2 以上の血尿 (泌尿生殖器出血-膀胱 : grade2 : 肉眼的出血、内科的治療または尿路の洗浄を要する) が出現した場合、CPA の投与を中止 (レベル-3) とし、以後すべてのコースでCPA は投与しない。

### 6.3.2. CHASER 療法

#### 6.3.2.1. CHASER 療法開始規準

治療開始時に以下の基準を満たすことを確認の上、次コースを施行する。

(1) 3 コース R-CHOP 開始日より、2 週間経過した場合、または、前コース CHASER より 3 週間経過した場合。

(2) 療法開始予定日前日または当日の検査で下記をすべて満たす。

1) 好中球数  $\geq 1000/\text{mm}^3$

2) 血小板数  $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$

3) AST, ALT  $\leq$  施設基準値上限の 5 倍

4) T-Bil  $< 3.0\text{mg/dL}$

5) 血清クレアチニン値  $\leq 1.5\text{mg/dL}$

#### 6.3.2.2. CHASER 療法の投与量変更、延期、中止基準

CHASER 療法での投与量変更

レベル 0 CPA, araC, VP-16 すべて 100%投与

レベル-1 CPA, araC, VP-16 すべて 75%投与

レベル-2 araC のみ中止

レベル-3 CPAのみ中止

レベル-4 Dexaのみ中止

### 1) 血液毒性による減量

前サイクルの間の血液毒性による減量は行わない。次コース直前の血液データにより、下記の表に従って投与量の変更を行う。

治療前日または当日の血液データ		前治療の投与量に対する割合
好中球 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	血小板 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	CPA, araC, VP-16
$\geq 1.0$	および $\geq 7.5$	レベル 0
$\geq 1.0$	および 5.0-7.5	レベル-1
$< 1.0$	あるいは $< 5.0$	延期

白血球数、血小板数の回復が、投与予定日から4週間待っても認められない場合は、本治療は中止する。

### 2) 非血液毒性による薬剤の減量および中止

(1) 前コースで「3日以上続く38℃以上の発熱性好中球減少」が認められた場合

- ・次回投与のCPA, araC, VP-16の投与量レベルを-1とする。
- ・減量して行ったコースでの毒性が軽度であっても、再増量しない。

「3日以上続く38℃以上の neutropenic fever」の定義は、

「3日以上続く38℃以上の発熱の持続期間に  $\text{ANC} \leq 500/\text{mm}^3$  である場合」とする。

#### (2) 心毒性

CPAによると思われるGrade2以上の不整脈、心虚血、心膜炎、心室機能不全が出現した場合は本治療は中止する。

心臓-虚血 / 梗塞 (Grade2 以上)

Grade2: 症状はないが虚血を示唆するST およびT波の変化あり、Grade3: 梗塞の所見がない狭心症、Grade4: 急性心筋梗塞

心膜液 / 心膜炎 (Grade2 以上)

Grade2: 摩擦音、ECG 変化、胸痛、Grade3: 生理機能への影響あり、Grade4: タンポナーデ

「心血管系 (不整脈)」のいかなる不整脈 (Grade3 以上)

Grade3: 症状があり、治療を要する、Grade4: 生命を脅かす

(例: 鬱血性心不全、血圧低下、失神、ショックを伴う不整脈)

左室機能低下 (Grade3 以上)

Grade3: 治療に反応するCHF、Grade4: 重症または難治性CHF または挿管の必要あり

#### (3) 肺毒性

低酸素血症 (grade2 以上)

Grade2: 間欠的な酸素投与が必要化学療法施行中かつ薬剤による毒性と判断される場合は本治療を中止する。

#### (4) 肝毒性 (grade3 以上)

Grade3:  $[\text{T-Bil} \geq 2.1 \times \text{Nu}$  (正常値上限) もしくは  $\text{AST/ALT} \geq 5.0 \times \text{Nu}]$  が生じた場合は、投与を一時中止し

て回復を待つ。回復が、投与予定日から4週間待っても認められない場合は、本治療は中止する。

#### (5) 神経毒性 grade2 以上)

運動失調：grade2 症状があるが、日常生活に支障がない araC 投与日で、薬剤による毒性と判断される場合は araC 投与を中止する。

#### (6) 胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状による Dexa の投与中止

・ヒスタミンH2 受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害剤の予防投与の内服にもかかわらず、X線透視または内視鏡により胃・十二指腸潰瘍が確認された場合：(Grade2：非外科的治療を要する、以上のgrade)

・インスリン治療が必要とされるような糖尿病が出現した：(Grade3：血糖>250mg/dl 以上)

・CHOP 療法開始後、メジャーランキライザー、抗うつ薬・抗躁薬の投薬が必要になった場合には、以後dexa は投与しない。

#### (7) 出血性膀胱炎によるCPA の中止 (Grade2 以上)

血尿（泌尿生殖器出血－膀胱：grade2：肉眼的出血，内科的治療または尿路の洗浄を要する）が出現した場合、CPAのみの投与を中止（レベル-2）とし、以後すべてのコースでCPA は投与しない。

### 6.3.3. LEED 療法

#### 6.3.3.1. LEED 療法開始規準

(1) stepI 終了後以下の基準を満足した場合に、stepII に移行する。

- 1) stepI の最終コースから3週以上経過。
- 2) stepI 後の評価により、PR 以上の効果がある。
- 3) AST, ALT ≤施設基準値上限の5倍
- 4) 総ビリルビン値 ≤2.0mg/dl
- 5) 血清クレアチニン値 ≤1.5 mg/dl
- 6) 十二誘導心電図にて虚血性変化・心房細動・治療を有する心室性不整脈のいずれも認めない。
- 7) 心エコーにて左心駆出率 ≥50%
- 8) PaO<sub>2</sub> ≥65mmHg (room air)
- 9) 活動性の消化性潰瘍を有しない。
- 10) 全身感染の原因となる齲歯や肛門部病変を持たない。
- 11) その他の出血・感染症状を認めない。

(2) StepI 最終コース開始日より8週間以内に stepII を開始するが、その間上記基準を満足しない場合は、stepII を中止とする。

#### 6.3.3.2. LEED 療法の投与量変更、中止基準

##### (1) 心毒性

CPA によると思われる Grade2 以上の不整脈、心虚血、心膜炎、心室機能不全が出現した場合は本治療は中止する。

心臓-虚血 / 梗塞 (Grade2 以上)

Grade2: 症状はないが虚血を示唆するST およびT 波の変化あり、Grade3: 梗塞の所見がない狭心症、Grade4: 急性心筋梗塞

心膜液 / 心膜炎 (Grade2 以上)

Grade2: 摩擦音、ECG 変化、胸痛、Grade3: 生理機能への影響あり、Grade4: タンポナーデ

「心血管系 (不整脈)」のいかなる不整脈 (Grade3 以上)

Grade3: 症状があり、治療を要する、Grade4: 生命を脅かす

(例: 鬱血性心不全、血圧低下、失神、ショックを伴う不整脈)

左室機能低下 (Grade3 以上)

Grade3: 治療に反応するCHF、Grade4: 重症または難治性CHF または挿管の必要あり

(2) 肺毒性

低酸素血症 (grade2 以上)

Grade2: 化学療法施行中に薬剤毒性によると考えられる間欠的な酸素投与が必要と判断される場合は本治療を中止する。

(3) 肝毒性 (grade4 以上)

Grade4: [T-Bil] $>10 \times \text{Nu}$  (正常値上限) もしくはAST/ALT $>10.0 \times \text{Nu}$  が生じた場合は、本治療は中止する。

(4) 胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状による Dexamethasone の投与中止

・ヒスタミンH<sub>2</sub> 受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害剤の予防投与の内服にもかかわらず、X線透視または内視鏡により胃・十二指腸潰瘍が確認された場合: (Grade2: 非外科的治療を要する、以上のgrade)

・インスリン治療が必要とされるような糖尿病が出現した: (Grade3: 血糖 $>250\text{mg/dl}$  以上)

・CHOP 療法開始後、メジャートランクライザー、抗うつ薬・抗躁薬の投薬が必要になった場合には、以後dexamethasone は投与しない。

(5) 出血性膀胱炎によるCPA の中止 (Grade2 以上)

膀胱炎 (grade2: 排尿痛を伴う頻尿、肉眼的血尿、grade3: 内科的治療または尿路の洗浄を要する) が出現した場合、CPAのみの投与を中止 (レベル-2) する。

6. 4. 推奨される併用療法・支持療法

1) rituximab 投与に際してアレルギー様反応が強く発現した場合 (気管支撃縮など) にはヒドロコルチゾン (ソル・コーテフ、サクシゾン、水溶性ヒドロコトロン、コートリル) などのステロイド剤を投与してもよい。

2) ヘモグロビン値 $<8.0\text{g/dL}$  の貧血に対しては、輸血を行い、 $8.0\text{g/dL}$  以上に保つのが望ましい。

3) 血小板数 $<2.0 \times 10^4/\text{mm}^3$  となったら、もしくは $<2.0 \times 10^4/\text{mm}^3$  に減少することが予想される場合は適宜血小板輸血を行う。

4) 上部消化管潰瘍の既往者などでは必要に応じて、ヒスタミンH<sub>2</sub> 受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害剤の予防投与を併用する。

5) 悪心・嘔吐に対しては、保険適応内で制吐剤を適切かつ有効に用いる。予防的投与も可能。

6) 発熱性好中球減少の場合には、細菌学的検索用の検体を採取後、可及的速やかに適切かつ十分量の抗生剤を投与する。

7) rituximab によるリンパ球減少によりニューモシチス・カリニによる間質性肺炎が惹起される可能性があり、ST 合剤の予防的投与が推奨される。

8) 抗生剤投与にても解熱をみない発熱時には間質性肺炎を疑い、直ちに胸部 X 線撮影、動脈血ガス分析を行い、必要あれば胸部 CT 検査を行う。ニューモシチス・カリニなど起因微生物に対する治療を開始、あるいは薬剤性肺臓炎と診断した場合には、ステロイド剤投与を開始するなどの適切な処置を講じる。

9) 2.4.4.2) で述べたとおり、rituximab により B 型肝炎ウイルスの再活性化が起こる可能性がある。特に HBc 抗体陽性例については、中和抗体である HBs 抗体と異なり感染抗体であるため扱いには注意を要する。この抗体は、主として低力価の場合は感染の既往を、高力価の場合は現在の感染を意味するものと考えられている。我が国の日本赤十字で行われている献血時のスクリーニング検査では、HI 法で 32 倍以上の場合を高力価例として HBV キャリアの可能性ありと判断されている。現在、この指標に対する明確な evidence は存在しないが、HBc 抗体高力価例を除くことで輸血後の B 型肝炎を減らすことが出来たという報告<sup>42)</sup>を考慮し、HBc 抗体高力価例の患者についてはラミブジン（ゼフィックス）の投与を推奨する。

JCOG9809 モニタリングレポートより、特に bi-weekly CHOP 群にこれまでに *Pneumocystis carinii* などによる 4 例の間質性肺炎の報告がみられたので、抗生剤投与にても解熱をみない発熱時には間質性肺炎を疑い、直ちに胸部 X 線撮影、動脈血ガス分析、胸部 CT 検査などを行う。病原体に対する治療を開始、あるいは薬剤性肺臓炎と診断した場合には、ステロイド剤投与を開始するなどの適切な処置を講じる。

## II. 分担研究報告

分担研究報告書

進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する大量化学療法の確立

分担研究者	森島泰雄	愛知県がんセンター中央病院	副院長・部長
研究協力者	鏡味良豊	愛知県がんセンター中央病院	
	山本一仁	愛知県がんセンター中央病院	
	田地浩史	愛知県がんセンター中央病院	
	大木康彦	愛知県がんセンター中央病院	
	加藤春美	愛知県がんセンター中央病院	
	鍬塚八千代	愛知県がんセンター中央病院	

研究要旨

悪性リンパ腫に対する標準的治療法を確立するためには、臨床試験を実施してその evidence を作る必要がある。このためには、施設内において実施された第 I 相、あるいは早期の第 II 相試験による安全性と有効性の結果に基づいて、多施設共同の第 II 相試験、第 III 相試験として日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）のリンパ腫研究グループ（LSG）での多施設臨床研究を推進する必要がある。愛知県がんセンター中央病院血液細胞療法部では以下に記す 2 つの臨床試験につき、パイロットスタディを実施するとともに、主任研究施設としてプロトコールを作成し、臨床試験を開始する準備を整えた。

A. 研究目的

初発進行期かつ国際予後指標(IPI)高リスク群びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) を対象として、rituximab 併用寛解導入化学療法+自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (LEED 療法) を標準的治療として確立するため、導入化学療法である R-biweekly CHOP 療法(A 群)と R-biweekly CHOP/ CHASER 療法 (B 群) のランダム化第 II 相試験、なら

びに、未治療マントル細胞リンパ腫 (MCL) に対して、rituximab 併用寛解導入療法 (R-high-CHOP/CHASER) + 自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (LEED 療法) の臨床第 II 相試験をおこなうことを目的として、それぞれの pilot stud を実施するとともに、臨床試験プロトコールを完成し、臨床試験を開始する。

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) 未治療マントル細胞リンパ腫（MCL）に対して、rituximab 併用寛解導入療法（R-high-CHOP/CHASER）＋自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（LEED 療法）の臨床第Ⅱ相試験のプロトコールを完成した（資料1）。研究代表者：森島泰雄 研究事務局代表：小椋美知則。このプロトコールの症例選択基準は(1)組織学的に核 cyclin D1 陽性マントル細胞リンパ腫、(2)年齢が20歳以上65歳以下、(3)ECOG PS 0-2 で十分な臓器機能を有し、(4)臨床病期Ⅲ期、Ⅳ期、(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）。研究代表者：森島泰雄、研究事務局：鏡味良豊。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 症例の残存腫瘤には 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) 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部において、本研究班で計画されている臨床研究のプロトコールに基づき pilot study を実施した。

3-1 (図) DLBCL の上記臨床試験の R-biweekly CHOP/ CHASER 療法(B 群)の pilot study を症例選択基準に適格な 12 例に実施した。その結果、R-CHOP + CHASER 療法の抗腫瘍効果は、CR:100%と良好。CHASER 療法での骨髄抑制は高度だが、その期間は短い；Grade4 非血液毒性は認めない。1 回の apheresis で、autoPBSCT に必要な CD34(+)細胞を採取可能。間質性肺炎併発 1 例以外で、自家造血幹細胞移植を施行。現在まで、1 例のみが再発・死亡であり、本臨床試験実施の安全性が確認された。

3-2 (図) 未治療マントル細胞リンパ腫(MCL)に対して、rituximab 併用寛解導入療法(R-high-CHOP/CHASER) + 自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法(LEED 療法)を 11 症例に実施し、その安全性が確認され、FFS (3y) 90% (観察期間中央値；46.7 ヶ月 (9.9-57.9 ヶ月) )であった。

#### 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、初期 pilot 臨床試験を実施し、これら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ールを完成し、臨床試験を開始する準備を整えた。

#### 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.*98:179-184, 2008
- 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

## 2. 学会発表

- 1: 鉄塚八千代、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、  
2008年3月、福岡。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## Pilot study 1

### びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)

初発進行期かつ国際予後指標(IPI)高リスク群

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

R-biweekly CHOP療法

3コース



CHASER療法

3コース

LEED療法

- **R-biweekly CHOP** (JCOG-LSG 0203)

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> days 1
- CPM 750 mg/m<sup>2</sup> day 3
- ADR 50 mg/m<sup>2</sup> day 3
- VCR 1.4 mg/m<sup>2</sup> day 3
- PSL 100 mg/body days 3-7

- **CHASER** (Oki Y, Morishima Y, et al. Cancer Science Nov. 2007 [Epub])

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> day 1
- CPM 1200 mg/m<sup>2</sup> day 3
- Ara-C 2 g/m<sup>2</sup> days 4-5
- VP-16 100 mg/m<sup>2</sup> days 3-5
- DEX 40 mg/body days 3-5

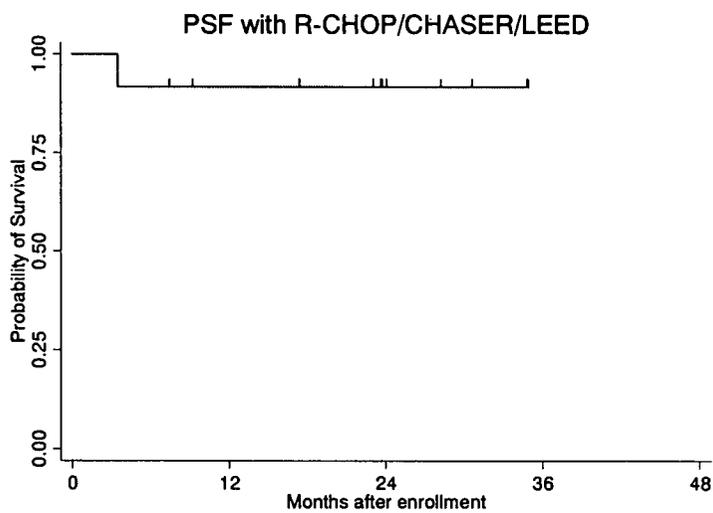
BiweeklyCHOP、CHASER:G-CSF併用



### 治療効果・PBSC動員効果

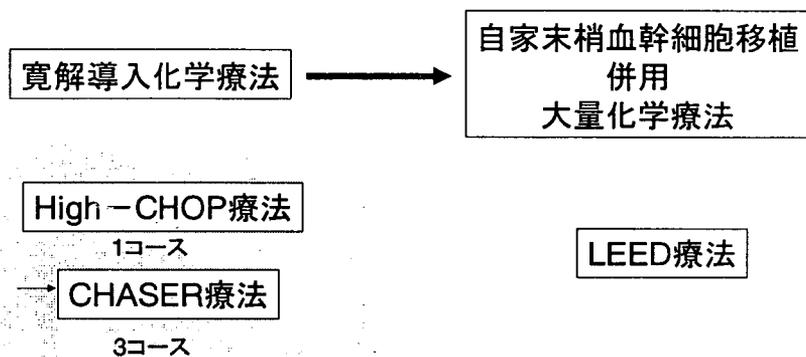
症例	効果判定		寛解持続期間 (months)	採取CD34+細胞 ( $\times 10^6/\text{kg}$ )	採取回数
	R-CHOP後	CHASER後			
1	CR	CR	35+	6.0	1
2	CR	CR	35+	7.3	1
3	CR	CR	31+	5.2	1
4	CR	CR	28+	42.5	1
5	ND	CR	24+	2.5	1
6	PR	CR	24+	23.8	1
7	CR	CR	23+	7.2	1
8	PR	CR	24+	2.1	1
9	PR	CR	17+	6.4	1
10	PR	CR	3	7.1	1
11	PR	CR	7+	11.4	1
12	CR	CR	9+	33.7	1
	6/11	12/12		7.15	1

### Progression-free Survival



## Pilot study 2

マントル細胞リンパ腫(MCL)  
初発未治療 III-IV期 20-65才

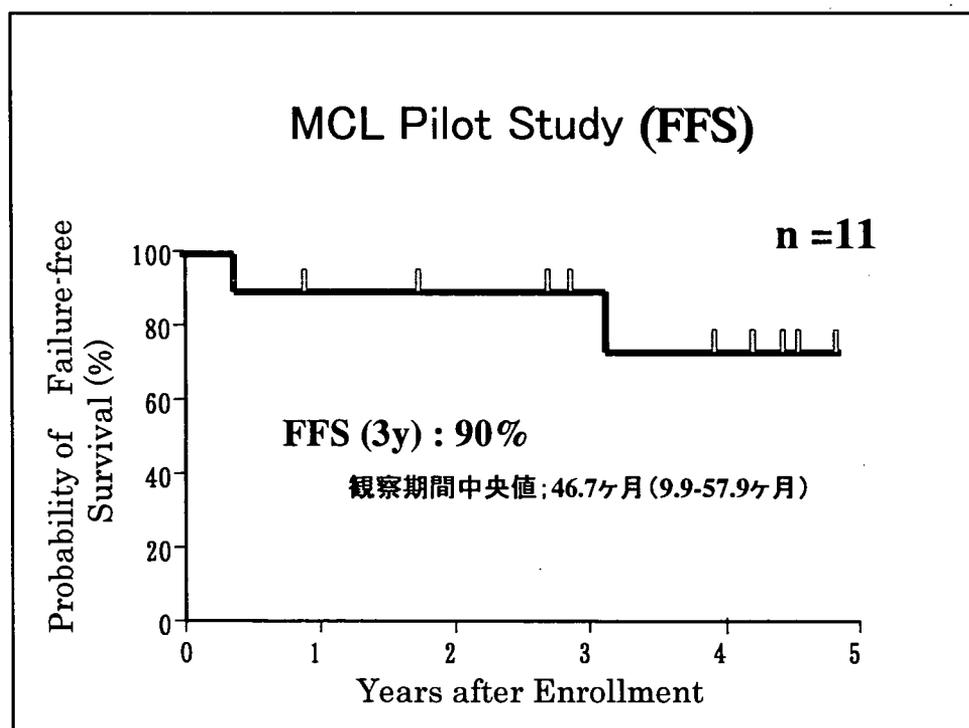


- 症例: 11例 (男/女 9/2)
- 年齢中央値: 56歳 (39-65歳)
- 観察期間: 2002/7/31-2007/12/26
- 観察期間中央値: 46.7ヶ月  
(9.9-57.9ヶ月)

症例	age	sex	stage	LDH	IPI	aaIPI
1	65	M	4A	-	L-I	
2	65	M	4A	-	H-I	
3	40	M	4A	-	L-I	H-I
4	50	M	4A	-	L-I	H-I
5	60	M	4B	↑	H-I	
6	60	M	3A	-	L-I	
7	56	F	4A	-	L-I	H-I
8	57	M	4B	↑	H-I	H
9	54	M	4A	-	L-I	H-I
10	39	F	4A	-	L-I	H-I
11	55	M	4A	↑	H-I	H

症例	治療効果 (CHASER 後)	PBSCH内 腫瘍混入	採取 CD34 (×10E6 /kg)	有害事象(R-hi-CHOP/CHASER)				
				血液 毒性	FN	消化管	非血液毒性 肝障害	その他
1	CR	NA	6.2	4	3	2	1	0
2	CR	-	24.1	4	3	0	1	2
3	CR	-	5.0	4	0	1	0	0
4	CR	-	8.4	4	3	1	0	0
5	CR	-	4.1	3	3	0	1	0
6	CR	NA	12.0	3	0	0	1	0
7	CR	-	3.17	4	3	0	1	0
8	CR	-	7.5	4	3	0	0	0
9	CR	-	5.8	4	3	0	1	0
10	CR	-	7.3	4	0	1	1	0
11	PR	-	-	4	3	0	1	0

症例	LEED療法	有害事象(LEED) 非血液毒性 その他		生存 期間 (月)	現病期
		FN			
1	実施	0	0	59+	CR
2	中断	0	M-W症候群(3)	54+	CR
3	実施	0	0	53+	CR
4	実施	3	0	54+	CR
5	実施	3	0	50+	PD
6	実施	3	0	47+	CR
7	実施	3	0	33+	CR
8	中断	3	心血管系 (3(SSS))	35+	CR
9	実施	3	0	10+	CR
10	実施	3	アカシジア(3)	19+	CR
11	—	—	—	13+	—



厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

「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」

分担研究者 朝長 万左男 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科教授

**研究要旨**

分担研究者は、本年度から開始された本臨床研究「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」で、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）とマンツル細胞リンパ腫（MCL）に対する大量化学療法を併用した自家造血幹細胞移植療法の臨床試験のプロトコールの立案・作成作業に参加してきた。

これらの臨床試験は、すでに日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）委員会によりプロトコールコンセプトが承認され、現在フルプロトコールの作成が、MCL、DLBCL に対する臨床試験の順にすすめられている。

当施設ではこれらの臨床試験の開始に向けて、試験治療を検証するための準備を進めている。

## A. 研究目的

本研究の目的は、近年開発された大量化学療法を併用した効果的治療法を用いて、進行期難治性 B 細胞リンパ腫のより有効な薬物療法を確立して、当該疾患患者の生命予後と生活の質を改善させることにある。以下、本臨床試験における研究目的を述べる。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) とマンツル細胞リンパ腫 (MCL) に対する大量化学療法を併用した自家造血幹細胞移植療法の第 II 相試験を行う。MCL に対しては R-high-CHOP/CHASER/LEED+APBSCT 療法の有用性の検証を、DLBCL に対しては LEED+APBSCT 前治療としての biweekly R-CHOPx6 療法と biweekly R-CHOPx3 に引き続いての CHASERx3 療法の有用性の比較検証を行う。

## B. 研究方法

本研究での 2 つの臨床試験は日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) において、以下のステップを踏んで作業を進めて来た。

1. JCOG リンパ腫グループのプロトコール検討委員会で本臨床試験の基本方針を検討し、合意を得た。
2. プロトコールコンセプトを作成し、JCOG

リンパ腫グループの全施設に送付してアンケート調査を行った上で、JCOG リンパ腫グループの班会議においてグループ全体の合意を得た。

3. JCOG 委員会にプロトコールコンセプトを提出して審査を受け承認された。
4. 厚生労働科学研究費補助金によるがん臨床研究事業への応募課題として 2 つの臨床試験の研究計画を合わせて提出し、研究課題として採択された。

## (倫理面への配慮)

適切な症例選択規準と治療中止規準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保する。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守する。

1. 研究実施計画書の institutional review board (IRB) による審査・承認が得られた施設のみが症例を登録する。
2. 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、自由意志に基づく同意を患者本人より文書で得る。
3. 直接個人が識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
4. 臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会による、臨床試験研

究の第三者的監視を実施する。

### C. 研究結果

現在フル プロトコールの作成が、MCL、DLBCL に対する臨床試験の順にすすめられている。

当施設ではこれらの臨床試験の開始に向けて、試験治療を検証するための準備を進めている。

### D. 考察

本研究の対象疾患である進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対して現在まで、大量化学療法と自家造血幹細胞移植療法の有用性が示唆されてきたが、至適治療をめぐってこれまで議論が多かった。

今回我々は MCL と DLBCL 患者を対象に、数年先に標準治療となる確率の高い大量化学

療法の中でも、日本で開発された CHSAER-LEED 療法の有用性を検証するための 2 つの第 II 相試験を計画した。

海外で進行中の同様の疾患に対する臨床試験結果と併せて、本研究結果が新たな標準的治療法の開発に寄与することが予想される。

### E. 結論

本研究での 2 つの臨床試験は次年度以降早期に開始される予定である。本研究によって、進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する、新たな標準治療確立と当該疾患患者の予後改善が期待される。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. YL Choi, Tsukasaki K, MC O'Neill, Tamada Y, Onimura Y, Matsumoto K, Ohashi J, Yamashita Y, Tsutsumi S, Kaneda R, Takada S, Aburatani H, Kamihara S, Nakamura T, Tomonaga M and Mano H : A genomic analysis of adult T-cell leukemia. Oncogene 26(8):1245-1255,2007

2. Koida S, Tsukasaki K, Tsuchiya T, Hasegawa H, Fukushima T, Yamada Y, Ohshima K, Kamihira S, Kikuchi M, Tomonaga M: Primary T-Cell lymphoma of the thyroid gland with chemokine reporters of Th1 phenotype complicating autoimmune thyroiditis. Hematologica