

200925027B

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～21年度 総合研究報告書

研究代表者 森 島 泰 雄

平成22年（2010）年 4 月

目 次

I. 総合研究報告

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
森島 泰雄	

資料 1 マントル細胞リンパ腫プロトコール概要

資料 2 び慢性大細胞型 B 細胞リンパ腫プロトコール概要

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 19

III. 研究成果の刊行物・別冊 20

総合研究報告書

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

研究代表者 森島泰雄 愛知県がんセンター中央病院副院長・部長

研究要旨：再発ハイリスクのびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）とマントル細胞リンパ腫（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を確立することを目的として、臨床試験を 2 つ計画し、プロトコルを完成し、後者は登録を開始し、20 症例が登録されている。この DLBCL 及び MCL の予後は不良で、治癒率の向上が示唆され、将来標準療法となりうる効果的で安全な導入療法の確立が期待される。

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）
H19, 20 年度
福島卓也・長崎大学医学部（助教）
H21 年度
張 高明・新潟県立がんセンター新潟病院
内科（部長）
鵜池直邦・国立病院機構九州がんセンター
血液内科（部長）
小椋美知則・名古屋第二赤十字病院
（部長）
笠井正晴・札幌北楡病院（院長）
渡辺 隆・国立がんセンター中央病院血液
内科（医長）
小松弘和・名古屋市立大学病院（部長）

A. 研究目的

初発進行期かつ国際予後指標 (IP) 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相試験を実施して、進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する大量化学療法の有効性と安全性を検証し、標準的治療法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

日本臨床腫瘍グループ (JCOG) のリンパ腫研究グループ (Lymphoma Study Group: LSG) に所属する 46 施設の多施設臨床試験として、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 (DLBCL 担当) と名古屋第 2 赤十字病院血液内科 (MCL 担当) 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、臨床試験を遂行した。
(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た。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した。

C. 研究結果

A) 未治療マントル細胞リンパ腫 (MCL) に対する第 II 相臨床試験。

MCL の初回治療症例を対象として、rituximab 併用寛解導入療法 (R-high-CHOP/CHASER) + 自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (LEED 療法) の臨床第 II 相試験を実施した。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 期などで、主要評価項目は、2 年無増悪生存割合。副次的評価項目は、(1) 無増悪生存期間、(2) 全生存期

間、(3) R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法全体の CR 及び全奏効割合 (ORR)、(4) R-high-CHOP/CHASER の CR 及び ORR、(5) 有害事象発現割合、(6) 二次がん発生割合である。必要症例数は、閾値 2 年無増悪生存割合を 30%、期待 2 年無増悪生存割合を 50% とし、予定登録数は 45 例とした。平成 20 年 6 月に、本臨床試験のプロトコールを作成し (資料 1)、JCOG リンパ腫グループにおいて平成 20 年 7 月に JCOG-LSG グループ 46 施設が参加して、スタートアップミーティングを開催し、本臨床研究につき周知した。その後、各施設での倫理審査委員会での承認が順次なされ、平成 20 年 4 月には 46 施設で得られ、症例登録が開始され、平成 22 年 3 月現在 20 例が登録され、予定された症例集積ペースで臨床試験が進捗している。症例のモニタリングとモニタリング会議は年 2 回開催されているが、現在まで重篤な有害事象の報告はなく、プロトコールの変更はない。予定症例 (45 症例) 登録終了まで今後 2 年間 (平成 23 年度中) を要すると予測される。

B) 初発進行期かつ国際予後指標 (IPD) 高リスク群びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に対する無作為ランダム化第 II 相臨床試験。

DLBCL の初回治療症例を対象として、rituximab 併用寛解導入化学療法 + 自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (LEED 療法) を標準的治療として確立するため、導入化学療法である R-biweekly CHOP 療法 (A 群) と R-biweekly CHOP/CHASER 療法 (B 群) のランダム化第 II 相試験を計画した。このプロトコールの症例選択基準は (1)

CD20 陽性の DLBCL と診断され、(2)年齢調節国際リスク分類 (IPI) で High-Intermediate risk 群、もしくは High risk 群と判定され、(3)臨床病期 II bulky, III, IV 期、(4)年齢が 20 歳以上 65 歳以下などである。方法は、step I の導入化学療法として、無作為化割付後、R-biweekly CHOP 療法を 6 コース (A 群) もしくは R-biweekly CHOP/CHASER を各 3 コースの計 6 コース (B 群) を実施し、PR, CR 症例に対し Step II として自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 (LEED 療法) を実施する。主要評価項目は、登録時からの 2 年無増悪生存割合とした。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)治療の安全性とした。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 例が必要となった。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。H19 年度にプロトコルコンセプトの検討、H20 年度に本プロトコルの検討、21 年度にプロトコルの詳細を完成し (資料 II)、CRF 作成など臨床試験実施の準備が完了した。次年度の試験開始が可能になった。目標症例数は 70 例とし、この症例数を集積するために、これまでに JCOG-LSG でおこなった臨床研究から 3 年が必要であると見込まれる。

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

D. 考察

IPI で高リスク群 DLBCL 及び MCL の予後は不良で、治療強度を強めた導入化学療法と自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (APBSCT-HDC) により治癒率の向上が示唆されている。臨床試験の対象になる両疾患は稀な疾患であり、46 施設という多施設が連続的に症例登録することによって可能になる臨床試験である。この 2 つ試験を完遂することにより、標準療法となりうる効果的で安全な導入療法を確立できると考えられる。

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・経験に基づくオリジナリティの高い末梢血造血幹細胞移植併用大量化学療法のプロトコルを完成することができ、臨床試験を開始している。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato H, Yamamoto K, Matsuo K, Oki Y, Taji H, Kuwatsuka Y, Seto M, Kagami Y, Morishima Y. Clinical impact and predisposing factors of delayed-onset neutropenia after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for B-cell non-Hodgkin lymphoma: association with an incremental risk of infectious events. *Ann Oncol*. 2010 Feb 19. [Epub ahead of print]
- 2) Chihara D, Oki Y, Ine S, Kato H, Onoda H, Taji H, Kagami Y, Yamamoto K, Morishima Y. Primary gastric diffuse large B-cell Lymphoma (DLBCL): analyses of prognostic factors and value of pretreatment FDG-PET scan. *Eur J Haematol*. 2010 Feb 9. [Epub ahead of print]
- 3) Uchiyama S, Suzuki Y, Otake K, Yokoyama M, Ohta M, Aikawa S, Komatsu M, Sawada T, Kagami Y, Morishima Y, Fukui K. Development of novel humanized anti-CD20 antibodies based on affinity constant and epitope. *Cancer Sci*. 2010 Jan;101(1):201-9.
- 4) Kato H, Taji H, Ogura M, Tsujimura A, Fuwa N, Kodaira T, Seto M, Yamamoto K, Morishima Y. Favorable consolidative effect of high-dose melphalan and total-body irradiation followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation after rituximab-containing induction chemotherapy with in vivo purging in relapsed or refractory follicular lymphoma. *Clinical Lymphoma Myeloma*. 2009 Clin Lymphoma Myeloma. 2009 Dec;9(6):443-8.
- 5) Chihara D, Oki Y, Ine S, Yamamoto K, Kato H, Taji H, Kagami Y, Yatabe Y, Nakamura S, Morishima Y. Analysis of prognostic factors in peripheral T-cell lymphoma: prognostic value of serum albumin and mediastinal lymphadenopathy. *Leuk Lymphoma*. 2009 Dec;50(12):1999-2004.
- 6) Kanda J, Matsuo K, Suzuki T, Hosono S, Ito H, Ichinohe T, Seto M, Morishima Y, Tajima K, Tanaka H. Association between obesity and the risk of malignant lymphoma in Japanese: A case-control study. *Int J Cancer*. 2010 May 15;126(10):2416-25.
- 7) Watanabe T, Kato H, Kobayashi Y, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Yokoyama H, Morishima Y, Ricker JL, Otsuki T, Miyagi-Maesima A, Matsuno Y, Tobinai K. Potential efficacy of the oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in a phase I trial in follicular and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2010 Jan;101(1):196-200.
- 8) Chihara D, Kagami Y, Oki Y, Kato H, Onoda H, Ine S, Taji H, Yamamoto K, Morishima Y. R-CHOP therapy for MALT lymphoma of the rectum. *Eur J Haematol*. 2010 Jan 1;84(1):84-6.
- 9) Kanda J, Matsuo K, Kawase T, Suzuki T, Ichinohe T, Seto M, Morishima Y, Tajima K, Tanaka H. Association of alcohol intake and smoking with malignant lymphoma risk in Japanese: a

- hospital-based case-control study at Aichi Cancer Center. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Sep;18(9):2436-41.
- 10) Honma K, Tsuzuki S, Nakagawa M, Tagawa H, Nakamura S, Morishima Y, Seto M. TNFAIP3/A20 functions as a novel tumor suppressor gene in several subtypes of non-Hodgkin lymphomas. *Blood.* 2009 Sep 17;114(12):2467-75.
- 11) Tobinai K, Ishizawa K, Ogura M, Itoh K, Morishima Y, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Yamamoto J, Uchida T, Nakata M, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Hayashi M, Hotta T. Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 2009 Oct;100(10):1951-6.
- 12) Tobinai K, Watanabe T, Tanimoto K, Maruyama D, Nakata M, Itoh K, Morishima Y, Ogura M, Usui N, Kasai M, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y. Phase I/II and pharmacokinetic study of cladribine with 2-h infusion in Japanese patients with relapsed indolent B-cell lymphoma mostly pretreated with rituximab. *Cancer Sci.* 2009 Jul; 100(7):1344-50.
- 13) Ishizawa K, Ogura M, Hamaguchi M, Hotta T, Ohnishi K, Sasaki T, Sakamaki H, Yokoyama H, Harigae H, Morishima Y. Safety and efficacy of rasburicase (SR29142) in a Japanese phase II study. *Cancer Sci.* 2008 Dec 14. [Epub ahead of print]
- 14) Asano N, Yamamoto K, Tamaru J, Oyama T, Ishida F, Ohshima K, Yoshino T, Nakamura N, Mori S, Yoshie O, Shimoyama Y, Morishima Y, Kinoshita T, Nakamura S. Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood.* 2009 Mar 19;113(12):2629-36.
- 15) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Hotta T, Ishizawa K, Itoh K, Okamoto S, Taniwaki M, Tsukamoto N, Okumura H, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Hayashi M, Endo K. Japanese phase II study of 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2009 Jan;100(1):158-64.
- 16) Oki Y, Yamamoto K, Kato H, Kuwatsuka Y, Taji H, Kagami Y, Morishima Y. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol.* 2008 Dec;81(6):448-53.
- 17) Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, Kagami Y, Okamoto M, Ichinohasama R, Yoshino T, Suzumiya J, Murase T, Miura I, Ohshima K, Nishikori M, Tamaru J, Taniwaki M, Hirano M, Morishima Y, Ueda R, Shiku H,

- Nakamura S. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica*. 2008 Aug;93(8):1195-202.
- 18) Oki Y, Kato H, Matsuo K, Kuwatsuka Y, Taji H, Yamamoto K, Kagami Y, Morishima Y. Prognostic value of serum soluble interleukin-2 receptor level in patients with diffuse large B cell lymphoma, treated with CHOP- or RCHOP-based therapy. *Leuk Lymphoma*. 2008 Jul;49(7):1345-51.
- 19) Oki Y, Ogura M, Morishima Y, et al. 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 Jan; 99(1):179-84.
- 20) Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K, Gascoyne RD, Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD; International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Ann Oncol*. 2009 Apr;20(4):715-21.
- 21) Riko Kawano, Kennosuke Karube, Masahiro Kikuchi, Morishige Takeshita, Kazuo Tamura, Naokuni Uike, Tetsuya Eto, Koichi Ohshima, Junji Suzumiya. Oncogene associated cDNA microarray analysis shows PRAME gene expression is a marker for response to anthracyclin containing chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematopathol*. 49(1).1-7, 2009.
- 22) Kazuhito Yamamoto, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Kunihiro Tsukasaki, Naokuni Uike, Kimiharu Uozumi, Kazunari Yamaguchi, Yasuaki Yamada, Shuichi Hanada, Kazuo Tamura, Shigeo Nakamura, Hiroshi Inagaki, Koichi Ohshima, Hitoshi Kiyoi, Takashi Ishida, Kouji Matsushima, Shiro Akinaga, Michinori Ogura, Masao Tomonaga, and Ryuzo Ueda. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-Cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J. Clin.Oncol*. 25; 3575 2009.
- 23) Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, Yoshimoto G, Kikushige Y, Okeda A, Uike N, Nihiro H, Takenaka K, Nagafuji K, Miyamoto T, Harada M, Takatsu K, Akashi K. : Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *J. Exp. Med*. 206: 183-193, 2009.
- 24) Riko Kawano, Kennosuke Karube, Masahiro Kikuchi, Morishige Takeshita, Kazuo Tamura, Naokuni Uike, Tetsuya Eto, Koichi Ohshima, Junji Suzumiya. : Oncogene associated cDNA microarray

- analysis shows PRAME gene expression is a marker for response to anthracyclin containing chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematopathol.* 49 : 1-7, 2009.
- 25) Tomoko Manri, Naokuni Uike, Toshiro Kawakita, Eisaku Iwanaga, Hiroaki Mitsuya, Norio Asou. : A family harboring a germ-line N-terminal C/EBP α mutation and development of acute myeloid leukemia with an additional somatic C-terminal C/EBP α mutation. *Genes, Chromosomes and Cancer* (in press).
- 26) Miyashita K, Fujii K, Yamada Y, Hattori H, Taguchi K, Yamanaka T, Yoshida MA, Okamura J, Oda S, Muta K, Nawata H, Takayanagi R, Uike N. :Frequent microsatellite instability in non-Hodgkin lymphomas irresponsive to chemotherapy. *Leukemia Research* 32:1183-1195, 2008.
- 27) Nagai H, Yano T, Watanabe T, Uike N, Okamura S, Hanada S, Kawano F, Sunami K, Inoue N, Sawamura M, Nishiura T, Hotta T, Horibe K. Remission induction therapy containing rituximab markedly improved the outcome of untreated mature B cell lymphoma. *British Journal of Haematology* 143: 672-680, 2008.
- 28) Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Saburi Y, Masuda M, Tomonaga M, Eto T, Hidaka M, Harada M, Choi I, Yamanaka T, Kannagi M, Matsuoka M, Okamura J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T cell leukemia/lymphoma: Impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biology of blood and marrow transplantation* 14: 702-708, 2008.
- 29) Sanada M, Uike N, Ohyashiki K, Ozawa K, Lili W, Hagaishi A, Kanda Y, Chiba S, Kurokawa M, Omine M, Mitani K, Ogawa S. Unbalanced translocation der(1;7)(q10;p10) defines a unique clinicopathological subgroup of myeloid neoplasms. *Leukemia* 21: 992-997, 2007.
- 30) Okamura J, Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R. Allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *International Journal of Hematology* 86 118 - 125, 2007.
- 31) Tokuda Y, Tajima T, Narabayashi M, Takeyama K, Watanabe T, Fukutomi T, Chou T, Sano M, Igarashi T, Sasaki Y, Ogura M, Miura S, Okamoto S, Ogita M, Kasai M, Kobayashi T, Fukuda H, Takashima S, Tobinai K; Autologous Bone Marrow Transplantation Study Group; Breast Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Phase III study to evaluate the use of high-dose chemotherapy as consolidation of treatment for high-risk postoperative breast cancer: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 9208. *Cancer Sci.* 2008, ;99:145-51.
- 32) Ogawa Y, Tobinai K, Ogura M, Ando K, Tsuchiya T, Kobayashi Y, Watanabe T,

- Maruyama D, Morishima Y, Kagami Y, Taji H, Minami H, Itoh K, Nakata M, Hotta T. Phase I and II pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci.* 2008, 99:140-4.
- 33) Tobinai K, Takeyama K, Arima F, Aikawa K, Kobayashi T, Hanada S, Kasai M, Ogura M, Sueoka E, Mukai K, Tajima K, Fukuda H, Shirakawa S, Hotta T, Masanori S; Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Phase II study of chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9004. *Cancer Sci.* 2007, 98:1350-7.
- 34) Miyawaki S, Kawai Y, Takeshita A, Komatsu N, Usui N, Arai Y, Ishida F, Morii T, Kano Y, Ogura M, Doki N, Ohno R. Phase I trial of FLAGM with high doses of cytosine arabinoside for relapsed, refractory acute myeloid leukemia: study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Int J Hematol.* 2007, 86:343-7.
- 35) Gomyo H, Kagami Y, Kato H, Kawase T, Ohshiro A, Oyama T, Kamiya Y, Taji H, Nakamura S, Ogura M, Morishima Y. Primary hepatic follicular lymphoma : a case report and discussion of chemotherapy and favorable outcomes. *J Clin Exp Hematop.* 2007, 47:73-7.
- 36) Yamada K, Takahashi M, Ogura M, Kagami Y, Taji H, Kamiya Y, Sugiura H, Morishima Y. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transfusion for adult and adolescent patients with small round cell sarcomas. *Bone Marrow Transplant.* 2007, 39:471-6.
- 37) Tobai T, Kasai M, et al: Efficacy and safety of micafungin in febrile neutropenic patients treated for hematological malignancies. *Internal Medicine* 46: 3-9, 2007
- 38) Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Kawano F, Kimura A, Watanabe T, Arai A, Matsui T, Nakao S, Urabe A, Omine M, Ozawa K. Acquired pure red cell aplasia associated with malignant lymphomas: a nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Am J Hematol* 84: 144-148, 2009.
- 39) Maeshima AM, Taniguchi H, Nomoto J, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y. Secondary CD5+ diffuse large B-cell lymphoma not associated with transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (Richter syndrome). *Am J Clin Pathol* 131: 339-346, 2009.
- 40) Maeshima AM, Taniguchi H, Nomoto J, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y. Histological and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin's lymphoma after rituximab therapy. *Cancer Sci* 100: 54-61,

- 2009.
- 41) Sentani K, Maeshima A, Nomoto J, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y. Follicular lymphoma of the duodenum: a clinicopathologic analysis of 26 cases. *Jpn J Clin Oncol* 38: 547-552, 2008.
- 42) Yokoyama H, Watanabe T, Maruyama D, Kim SW, Kobayashi Y, Tobinai K. Progressive multifocal leuko-encephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. *Int J Hematol* 88: 443-447, 2008.
- 43) Ono M, Kobayashi Y, Shibata T, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Mikami Y, Tobinai K. Nocardia exalbida brain abscess in a patient with follicular lymphoma. *Int J Hematol* 88: 95-100, 2008.
- 44) Maruyama D, Watanabe T, Beppu Y, Kobayashi Y, Kim SW, Tanimoto K, Makimoto A, Kagami Y, Terauchi T, Matsuno Y, Tobinai K. Primary Bone Lymphoma: a New and detailed characterization of 28 patients in a single-institution study. *Jpn J Clin Oncol* 37 : 216-223, 2007.
- 45) Kusumoto S, Mori S, Nosaka K, Morita-Hoshi Y, Onishi Y, Kim SW, Watanabe T, Heike Y, Tanosaki R, Takaue Y, Tobinai K. T-cell granular lymphocyte leukemia of donor origin after blood transplantation. *Clin Lymph & Myeloma* 7(7) : 475-479, 2007.
- 46) Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, Sekiguchi N, Watanabe T, Kobayashi Y, Kagami Y, Miyagi Maeshima A, Matsuno Y, Tobinai K. Primary ocular adnexal MALT lymphoma: a long-term follow-up study of 114 patients. *Jpn J Clin Oncol* 37(5) : 337-344, 2007.
- 47) Ohara F, Kobayashi Y, Akabane D, Maruyama D, Tanimoto K, Kim SW, Watanabe T, Tobinai K. Abdominal pain and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion as a manifestation of visceral varicella zoster virus infection in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol* 82(5) : 416, 2007.
- 48) Ito A, Ishida T, Utsunomiya A, Sato F, Mori F, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL cells mediated by autologous human immune cells in NOD/Shi-scid, IL-2R gamma(null) mice in vivo. *J Immunol.* 2009;183(7):4782-91.
- 49) Inagaki A, Ishida T, Yano H, Ishii T, Kusumoto S, Ito A, Ri M, Mori F, Ding J, Komatsu H, Iida S, Ueda R. Expression of the ULBP ligands for NKG2D by B-NHL cells plays an important role in determining their susceptibility to rituximab-induced ADCC. *Int J Cancer.* 2009;125(1):212-21.
- 50) Ito A, Ishida T, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Sato F, Takino H, Mori F, Ri M,

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

51) Sawayama Y, Miyazaki Y, Ando K, Horio K, Tsutsumi C, Imanishi D, Tsushima H, Imaizumi Y, Hata T, Fukushima T, Yoshida S, Onimaru Y, Iwanaga M, Taguchi J, Kuriyama K, Tomonaga M. Expression of myeloperoxidase enhances the chemosensitivity of leukemia cells through the generation of reactive oxygen species and the nitration of protein. *Leukemia* 22: 956-964, 2008

52) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, Ikeda S, Masuda S, Nagoshi H, Ueda R, Tamura K, Sano M, Momita S, Yamaguchi K, Kawano F, Hanada S, Tobinai K, Shimoyama M, Hotta T, Tomonaga M; Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 25: 5458-5464, 2007

53) Imanishi D, Miyazaki Y, Yamasaki R, Sawayama Y, Taguchi J, Tsushima H, Fukushima T, Yoshida S, Sasaki H, Hata T, Tomonaga M. Donor-derived DNA in fingernails among recipients of allogeneic hematopoietic stem-cell transplants. *Blood* 110: 2231-2234, 2007

54) Yamasaki R, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Tsutsumi C, Fukushima T, Yoshida S, Taguchi J, Inoue Y, Matsuo E, Imaizumi Y, Imanishi D, Fujimoto T, Honda S, Hata T, Tsukasaki K, Tomonaga M. 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: 1212-1217, 2007

55) Koida S, Tsukasaki K, Tsuchiya T, Harasawa H, Fukushima T, Yamada Y, Ohshima K, Kamihira S, Kikuchi M, Tomonaga M. Primary T-cell lymphoma of the thyroid gland with chemokine receptors of Th1 phenotype complicating autoimmune thyroiditis. *Haematologica* 92: e37-40, 2007

H. 知的財産権の取得状況

なし

資料 1

Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)

厚生労働省がん研究助成金指定研究 20 指-1

「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班(主任研究者:堀田知光)

厚生労働省がん研究助成金計画研究16-6

「がん診療を標準化するための病理診断基準の確立に関する研究」班(主任研究者:長谷川 匡)

厚生労働省がん臨床研究補助金

「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)

JCOG リンパ腫グループ (LSG)

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 実施計画書 ver
1.0

略称:MCL-R-hi-CHOP/CHASER/LEED-P2

研究代表者:森島泰雄

愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿1-1

TEL 052-762-6111 内線3003

FAX 052-764-2967

E-mail: ymorisim@aichi-cc.jp

研究事務局:小椋美知則

名古屋第二赤十字病院 血液・腫瘍内科

〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町2-9

TEL 052-832-1121 内線56602 PHS65138

FAX 052-832-1130

E-mail: mi-ogura@naa.att.ne.jp

2001 年 11 月 5 日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認

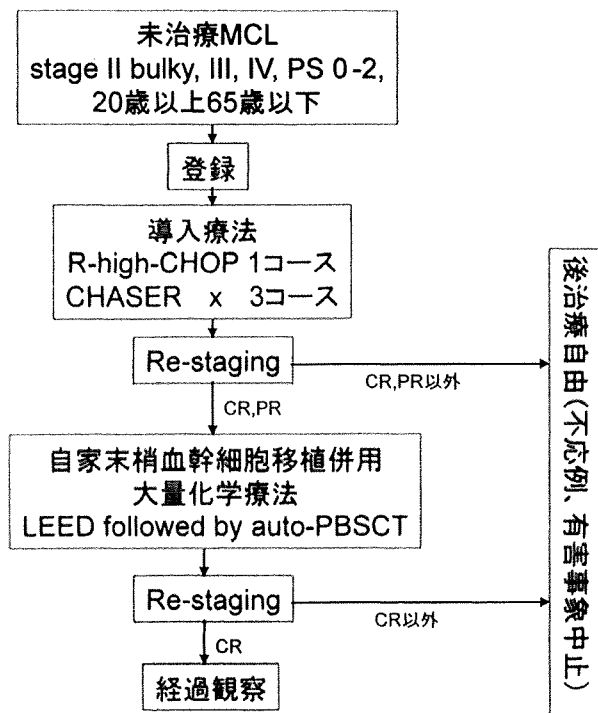
2004 年 7 月 30 日 一次審査提出(臨床試験審査委員会)

2008 年 4 月 日 二次審査提出(臨床試験審査委員会)

2008 年 月 日 JCOG 臨床試験審査委員会承認

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

マントル細胞リンパ腫(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ト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 歳以下である
- 5) ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)の performance status(PS)が 0~2 である
- 6) AJCC 臨床病期分類規準(3.2.)の bulky mass を有する 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(3.4.4.参照) $\leq 10,000/\text{mm}^3$ である
- 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
- 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. 寛解導入療法(R-high-CHOP 療法と CHASER 療法の連続療法)

A→B1→B2→B3 (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 ² DIV	day 3
Adriamycin (ADM)	75 mg/ m ² DIV	day 3
Vincristine (VCR)	1.4 mg/ m ² (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 ² DIV	day 1, 15
G-CSF	通常量	day 6より(白血球数 >5000/mm ³ まで)、day15 には白血球数に関係なく投与

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 ² DIV	day 3
Cytosine arabinoside (Ara-C)	2g/ m ² DIV	day 4, 5
Etoposide (VP-16)	100 mg/ m ² 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。Day 15には白血球数に関係なく投与。	
Rituximab	375 mg/ m ² DIV	day 1, 15#

#CHASER療法の2コース目(B2; R-high-CHOPを入れたら第3コース目)もしくは3コース目(B3; R-high-CHOPを入れたら第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、およびすべてのCHASER療法のday 1 (CHASER施行日の2日前)とday15にrituximab 375 mg/ m²を1回(計2回)点滴投与する。Day 1にdexamethasoneの点滴投与をrituximabの前に行う。Day 15には、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(B2)にPBSCHし、CD34陽性細胞総数として 2×10^6 個/kg(実体重)以上[目標は 4×10^6 個/kg(実体重)]の末梢血幹細胞を採取する。(細胞数が不足する場合は3コース目にも採取)

0.4.2. PBSCT 併用大量化学療法

対象: R-high-CHOP/CHASER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ている症例で、④ 2×10^6 個/kg以上のCD34陽性末梢血幹細胞が採取・保存できた症例。第4コース(B3)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 ²	DIV day -1	130 mg/ m ²
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 ²	DIV day -4, -3, -2	1500 mg/ m ²
Dexamethasone (Dexa)	40 mg/body	DIV day -4, -3, -2, -1	160 mg/body
PBSCT		DIV day 0	
G-CSF	保険適用量	SC day 1から白血球数>5,000/mm ³ まで	

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:45 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。

総研究期間:9 年

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(16.12.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.11.)

資料 2

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

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 (H22-がん臨床一般-029)

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

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費指定研究 20 指-1

「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

JCOG0908

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

大量化学療法 (LEED) の有用性に関するランダム化第 II 相試験実施計画書 ver 0.2

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

略称: DLBCL-bi-R-CHOP/CHASER-LEED-rP2

グループ代表者: 塚崎邦弘

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設

研究代表者 : 森島泰雄

愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿1-1

TEL: 052-762-6111 内線3003

FAX: 052-764-2923

E-mail: ymorisim@aichi-cc.jp

研究事務局 : 山本一仁

愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿1-1

TEL: 052-762-6111 内線6166

FAX: 052-764-9891

E-mail: kyamamoto@aichi-cc.jp

鏡味良豊

豊田厚生病院 血液内科

〒470-0396 愛知県豊田市浄水町伊保原500-1

TEL: 0565-43-5000

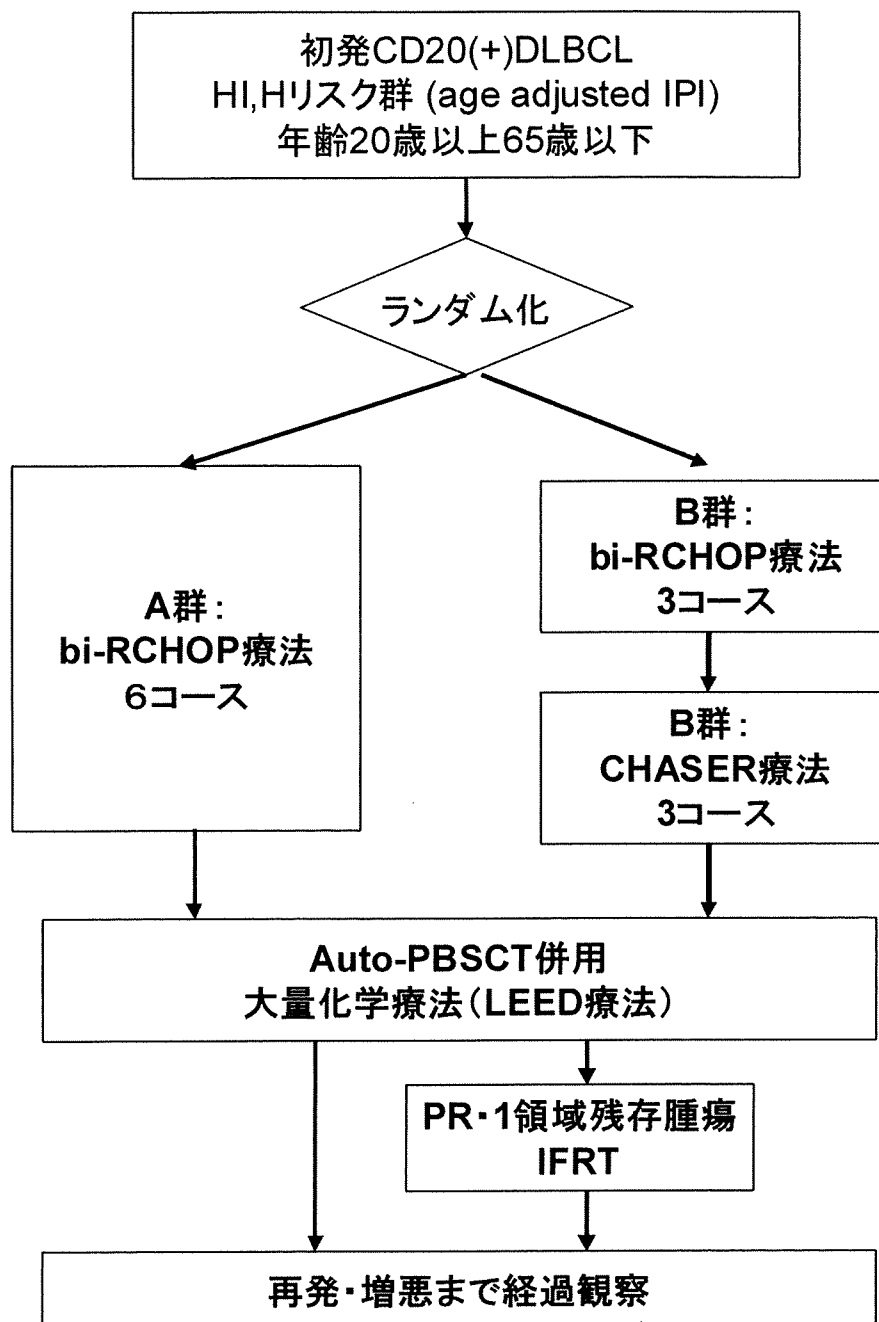
E-mail: y-kagami@toyota.jaaikosei.or.jp

2006 年 3 月 4 日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認 (PC511)

200X 年 XX 月 XX 日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認

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トリーにて、腫瘍細胞の CD20 抗原が陽性である
- 3) 登録日の年齢が 20 歳以上、65 歳以下である
- 4) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の performance status (PS) が 0～2 である
- 5) 登録日前 28 日以内の最新の画像診断にて AJCC 臨床病期分類規準 (3.2.) の bulky II 期、III 期、IV 期のいずれかである
- 6) AA-IPI (Age-adjusted International Prognostic Index) による層別化で HI、もしくは H と判定された
- 7) 登録日前 14 日以内の最新の末梢血液中腫瘍細胞数 (3.4.4 参照) $\leq 10,000/\text{mm}^3$
- 8) 臨床診断で精巣や、中枢神経系 (脳・脊髄・髄腔) 浸潤がない (髄液検査・脳 MRI は必須ではない)
- 9) 測定可能病変 (11.1.3 参照) を有する
- 10) 以前に化学療法・放射線治療・インターフェロン・抗体療法のいずれも受けていない
- 11) 十分な骨髄・肝・腎・肺・心機能を有する
- 12) 本人から文書による同意が得られている

0.4. 治療

0.4.1. STEP I: 導入化学療法

A 群 X→X→X→X→X→X (bi-R-CHOP 療法 6 コース)

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

X: bi-R-CHOP 療法 (2 週 1 コース)

薬剤	用量・用法	投与日
リツキシマブ	375 mg/m ² DIV	day 1
シクロフォスファミド (CPA)	750 mg/m ² DIV	day 1,
ドキソルビシン (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,
プレドニゾロン (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
シクロフォスファミド (CPA)	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する(細胞数が不足する場合は次コース目にも採取する)。

0.4.2. STEP II:PBSCT 併用大量化学療法

導入化学療法により①PR 以上の効果が得られ、②PS 0-1、③かつ主要臓器機能が保持され、④ 2×10^6 個/kg 以上の CD34 陽性末梢血幹細胞が採取・保存できた場合に行う。

第 6 コースの開始日から起算して 22 日目から 49 日目以内に LEED 療法を開始する。

大量化学療法 (LEED 療法)

薬剤	用量・用法		投与日	総投与量
メルファラン (L-PAM)	130 mg/ m ²	DIV	day -1	130 mg/ m ²
シクロフォスファミド (CPA)	60 mg/kg	DIV	day -4, -3	120 mg/kg
メスナ	72 mg/kg	DIV	day -4, -3	144 mg/kg
エトポシド (VP-16)	500 mg/ m ²	DIV	day -4, -3, -2	1,500 mg/ m ²
デキサメタゾン (Dexa)	40 mg/body	DIV	day -4, -3, -2, -1	160 mg/body
	(エステル化物量として)			
PBSCT		DIV	day 0	
G-CSF	通常量	DIV	day 1 から白血球数>5,000/mm ³ まで	

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

PR の残存腫瘍のうち、1 領域で放射線照射が可能な病変部に対し involved field radiotherapy を施行する。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:両群計 70 名

登録期間:3 年

追跡期間:主たる解析は登録終了後 2 年、さらに登録終了後 10 年まで追跡

総研究期間:13 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.13.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.11.)