

201119052A

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的确立に関する研究

(H22-がん臨床-一般-029)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山 本 一 仁

(愛知県がんセンター中央病院)

平成24(2012)年3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確立に関する研究

研究代表者 山本 一仁 …… 1

資料：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 ver1.1) の概要、参加施設、

登録進捗状況 …… 9

資料：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 (JCOG0908 ver1.1) の概要、参加施設、

登録進捗状況 …… 17

## II. 分担研究報告

1. 臨床試験の実施 福島 卓也 …… 27

2. 臨床試験の実施 鵜池 直邦 …… 32

3. 臨床試験の実施と研究事務局 小椋 美知則 …… 39

4. 臨床試験の実施 中田 匡信 …… 47

5. 臨床試験の実施 渡辺 隆 …… 50

6. 臨床試験の実施 横山 雅大 …… 52

III. 研究成果の刊行に関する一覧 …… 53

IV. 研究成果の刊行物・別刷 …… 59

# I . 総括研究報告

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—029）

総括研究報告書  
（平成 23 年度）

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確立に関する研究

研究代表者  
山本 一仁

愛知県がんセンター中央病院 臨床試験部 部長 / 血液・細胞療法部 医長

研究要旨：

悪性リンパ腫の中で頻度が少なく、かつ、予後の不良なマンテル細胞リンパ腫（MCL）とハイリスクのびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）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標準治療として確立することを目的として、2 つの臨床試験（JCOG0406 試験と JCOG0908 試験）を実施している。前者には 40 例（予定登録数 45 例）が、後者は 25 例（予定登録数 70 例）が登録されている。これらの試験を通じて治癒率の向上と標準療法となりうる効果的で安全な治療法の確立を目指している。

研究分担者

福島卓也

長崎大学病院  
血液内科（講師）

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  
血液・腫瘍内科（部長）

中田匡信

札幌北楡病院・血液内科（部長）

渡辺 隆

国立がん研究センター中央病院  
血液腫瘍科（医長）

横山雅大

がん研究会有明病院  
血液腫瘍科（医員）

A. 研究目的

悪性リンパ腫（ML）の中でマンテル細胞リンパ腫（MCL）とハイリスク群びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）の患者数は少なく、いずれの疾患も従来の化学療法での治癒率は満足すべきものではない。これらの稀少かつ予後不良な 65 歳以下の ML 患者を対象に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一体化した第 II 相試験とランダム化第 II 相試験の 2 試験を実施し、稀少難治性 ML に対して安全で高率な治癒が望める治療法を確立することが目的である。

B. 研究方法

上記の目的を達成するため、日本臨床腫瘍研究グループリンパ腫グループ（JCOG-LSG）

で以下の2試験を実施する。

1. 未治療マンツル細胞リンパ腫 (MCL) に対する rituximab 併用導入療法 (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) の第II相試験: JCOG0406 試験

【試験デザイン】

多施設共同臨床試験第II相試験

【エンドポイント】

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

【対象】

Cyclin D1 陽性マンツル細胞リンパ腫のうち、未治療 (化学療法・放射線治療・インターフェロン・抗体療法の既治療歴無し) で、年齢が20歳以上65歳以下、ECOG PS 0-2で十分な臓器機能、臨床病期III-IV期、末梢血液中腫瘍細胞数 $\leq 10,000/\text{mm}^3$ 、中枢神経系浸潤がない、測定可能病変あり、本人から文書同意が得られた患者。

【治療内容】

導入化学療法: R-high-CHOP 療法1コースと CHASER 療法3コース

末梢血幹細胞採取: CHASER 療法2コース目; CD34 陽性細胞数として  $2 \times 10^6$  個/kg (実体重) 以上 (目標は  $4 \times 10^6$  個/kg (実体重)); 細胞数が不足する場合は CHASER3 コース目にも採取

大量化学療法: LEED 療法

レジメン内容

- R-high-CHOP 療法 -

Cyclophosphamide  $1500\text{mg}/\text{m}^2$  DIV day 3

Adriamycin  $75\text{mg}/\text{m}^2$  DIV day 3

Vincristine  $1.4\text{mg}/\text{m}^2$  (max 2 mg) IV day 3

Prednisolone  $100\text{mg}/\text{body}$  PO day 3-7

Dexamethasone  $40\text{mg}/\text{body}$  DIV day 1, 15

Rituximab  $375\text{mg}/\text{m}^2$  DIV day 1, 15

G-CSF 通常量 day6~白血球数 $>5000/\text{mm}^3$ まで; day15には白血球数に関係なく投与  
- CHASER療法 -

Cyclophosphamide  $1200\text{mg}/\text{m}^2$  DIV day 3

Cytosine arabinoside  $2\text{g}/\text{m}^2$  DIV day 4-5

VP-16  $100\text{mg}/\text{m}^2$  DIV day 3-5

Dexamethasone  $40\text{mg}/\text{body}$  DIV day 1と3-5, 15

Rituximab  $375\text{mg}/\text{m}^2$  DIV day 1, 15

G-CSF 通常量 day7よりWBC $>5,000$ またはPBSCHまで。PBSC動員コースでは高用量; 動員が必要ないコースでは通常量を投与。Day 15には白血球数に関係なく投与。

- LEED療法 -

Melphalan  $130\text{mg}/\text{m}^2$  DIV day -1

Cyclophosphamide  $60\text{mg}/\text{kg}$  DIV day -4, -3

Mesna  $72\text{mg}/\text{kg}$  DIV day -4, -3

VP-16  $500\text{mg}/\text{m}^2$  DIV day -4, -3, -2

Dexamethasone  $40\text{mg}/\text{body}$  DIV day -4 ~ -1  
PBSCT DIV day 0

G-CSF 保険適用量 day 1から白血球数 $>5,000/\text{mm}^3$ まで

【予定症例数】

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%とすると、帰無仮説(H0)は「R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法の2年無増悪生存割合は30%以下である」、対立仮説(HA)は「R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法の2年無増悪生存割合は50%以上である」となる。 $\alpha$ エラーを0.1、 $\beta$ エラーを0.1、主たる解析時点で全適格例のうち2年未満の打ち切り例がないと仮定して二項分布の正規近似により必要患者数を求めると39例となる。3例程度の不適格例を見込んだとしても全登録例は42例程度となるが、MCLに対する試験は本試験がJCOGでは初めてであり、病理中央診断による不適格例がどの程度生じるかは不明である。探索的な

「病理中央診断適格例」の解析においても精度を確保するため、10%強の病理中央診断不適格例の発生を想定し、予定登録数を45例とした。

#### 【登録期間・追跡期間】

JCOG-LSG では MCL に対する臨床試験は本試験が最初であることから、過去の登録実績のデータはない。JCOG-LSG ですでに登録が終了した Follicular lymphoma (FL) を対象とする JCOG0203 は月間5例程度、年間60例程度の登録が得られている。MCL は FL の発生頻度の5~7分の1の発生頻度であることから、MCL の JCOG-LSG での年間登録見込み患者数は9-12例と推定される。このため、4年間で約36~48例が登録可能と考えられることから、登録期間は4年とした。主たる解析の後、さらに登録終了後5年間追跡を行い、最終解析を実施するため、追跡期間は登録終了後5年間とした。総研究期間は9年である。

#### 【実施施設】

研究代表者および分担研究者所属の施設を含む JCOG-LSG 参加の47施設で実施。

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) に対する rituximab 併用導入化学療法 + 自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (LEED 療法) のランダム化第 II 相試験 : JCOG0908 試験

#### 【試験デザイン】

多施設共同ランダム化第 II 相試験デザイン (Simon の選択デザイン)

#### 【エンドポイント】

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

#### 【対象】

20歳以上 65歳以下の未治療 CD20 陽性 DLBCL (subtype 含む)、lymphomatoid granulomatosis (Grade 3)、primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma で、ECOG-performance status (PS) が0~2で十分な臓器機能を有し、年齢調節国際リスク分類 (AA-IPI) で H-I 群もしくは H 群、臨床病期 II bulky, III, IV期、末梢血液中腫瘍細胞数  $\leq 10,000/\text{mm}^3$ 、精巣や中枢神経系 (脳・脊髄・髄腔) 浸潤なし、測定可能病変あり、本人から文書による同意が得られている患者。尚、intravascular large B-cell lymphoma は対象としない。

#### 【治療内容】

導入化学療法を、A群 (bi-R-CHOP 6コース)、または、B群 (bi-R-CHOP 3コース + CHASER 3コース) のいずれかに割り付ける。割付調節因子は、①施設、②AA-IPI (HI vs H) で最小化法を用いる。

導入化学療法により部分奏効 (PR)、または、完全奏功 (CR) いずれかの効果が得られ、 $2 \times 10^6/\text{kg}$  (実体重) の自家末梢血幹細胞が採取・保存された症例は、LEED 療法による末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を実施する。

末梢血幹細胞採取は、A群では bi-R-CHOP の4コース目、B群では CHASER 療法1コース目に実施し、CD34 陽性細胞総数として  $2 \times 10^6$  個/kg (実体重) 以上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も採取する。

レジメン内容

- R-CHOP 療法 -

Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> DIV day 1

Cyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup> DIV day 1

Adriamycin 50mg/m<sup>2</sup> DIV day 1

Vincristine 1.4mg/m<sup>2</sup> (max 2 mg) IV day 1

Prednisolone 100mg/body PO day 1-5

G-CSF 通常量 day 8~13

(PBSCの動員のため時：高用量をday 8よりPBSCHまで)

- CHASER療法 -

Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> DIV day 1

Cyclophosphamide 1200mg/m<sup>2</sup> DIV day 2

Cytosine arabinoside 2g/m<sup>2</sup> DIV day 3-4

VP-16 100mg/m<sup>2</sup> DIV day 2-4

Dexamethasone 40mg/body DIV day 2-4

G-CSF 通常量(PBSC動員コースでは高用量) day8よりWBC>5,000またはPBSCHまで

- LEED療法 -

Melphalan 130mg/m<sup>2</sup> DIV day -1

Cyclophosphamide 60mg/kg DIV day -4, -3

Mesna 72mg/kg DIV day -4, -3

VP-16 500mg/m<sup>2</sup> DIV day -4, -3, -2

Dexamethasone 40mg/body DIV day -4 ~ -1 PBSCT DIV day 0

G-CSF 通常量 day 1から白血球数>5,000/mm<sup>3</sup>まで

#### 【予定症例数】

Simonの選択デザインに基づき、有効性が低い治療群の2年無増悪生存割合が65%で、高い群がこれを10%以上上回っていた場合に、良い治療群を正しく選択する確率を80%以上と仮定すると、各群それぞれ30例、計60例が必要となる。病理中央診断などによる不適格例を計10%弱と見込み、予定登録数を両群合わせて70例とした。

#### 【登録期間・追跡期間】

事前の施設への調査から、年間予想登録患者数を25名程度と見込み、予定登録期間を3年とする。また、主たる解析終了後も、secondary endpointsである全生存期間評価目的にて登録終了後10年間を追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。よって総研究期間を13年とする。

#### 【実施施設】

研究代表者および分担研究者所属の施設

を含むJCOG-LSG参加の47施設で実施。

(倫理面への配慮)

両試験の研究者は、ヘルシンキ宣言及び本邦の各倫理指針に則り試験を実施する。本試験への登録は、IRB承認が得られた施設からのみ可能である。患者からの同意は、同意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、自由意志により患者本人から文書で得る。試験実施中は定期モニタリングを実施し、毒性の評価をおこなう。重篤有害事象の報告がなされた場合には、緊急報告をおこない、JCOG効果・安全性評価委員会で検討をおこない、参加施設へ速やかに周知すると共に、班会議でも報告をおこい周知を徹底する。また、両試験は、JCOGのプロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会により、臨床試験の実施・遂行に関する第三者的監視の実施がなされている。

#### C. 研究結果

##### 1. JCOG0406 試験

JCOG-LSG参加の47施設全施設のIRB承認を得ている。平成24年3月15日までに、42例が登録され、予定症例集積ペースで臨床試験が進捗している。安全性などの検討のため、症例記録用紙(case report form (CRF))による中央モニタリングを実施したが、今年度は、重篤有害事象は認められていない。モニタリングの結果については、班会議などを通じて研究者に周知をおこなった。

##### 2. JCOG0908 試験

昨年度までにIRB承認が得られていないJCOG-LSG参加施設3施設のうち、2施設でIRB承認が得られ、参加予定の47施設中46施設でIRB承認が得られた。平成24年3月15日までに26症例が登録されている。

症例集積が予定を下回っているため症例

登録の推進目的、及び、厚労省研究班ガイドラインに基づいた潜在的 HBV キャリア対策の改訂などを目的として、プロコール改訂をおこない、JCOG 効果・安全性評価委員会の承認を得て、2011 年 11 月 14 日に Ver1.1 を発効した。主な改訂内容は

① 登録前、短期ステロイド使用の許容

リンパ腫関連症状を抑えるための PSL の前投与を「許容する」と明記。その他の疾患に対するステロイドの投与についても明記（他疾患（膠原病など）の治療のためのステロイド使用患者は、ステロイド治療が登録 28 日前に中止可能な場合に登録可能）。

② 登録前 FDG-PET 実施を必須としない

Ver1.0 では、登録前の FDG-PET（もしくは PET/CT）の実施を必須としていたが、予約の確保の困難や病勢の強く時間的余裕がないなどの理由により実施できなかった場合は、未施行でも登録可（必須としない）とした。未実施の場合には、理由を CRF に記載する。

③ 潜在的 HBV キャリアの扱い

潜在的 HBV キャリアの扱いについて、厚労省研究班のガイドラインを受けて全 JCOG でデフォルトのプロトコール記述が作成された。それを受け、本試験では、HBs 抗体/HBc 抗体の陽性の場合、定期的な HBV-DNA モニタリングのみを推奨することとした。肝機能検査（AST, ALT）のみで経過観察は実施しない。

④ ST 合剤の投与方法の変更

ST 合剤による生着遅延のリスクを重視している施設では、末梢血幹細胞採取（PBSCH）や自家移植時に一時的に ST 合剤を投与しないこともあるため、その方針を可とした。また、投与方法についても、4 錠/分 2・週 2 日、もしくは、1 錠/分 1、毎日、など、施設の投与方法を許容した。

⑤ 残存病変に対する放射線照射量

Ver1.0 では、「放射線照射量は 40 Gy を標準とし、放射線照射範囲は、罹患部位、病変の状態に基づき、施設の放射線治療医の判断に従う。」と記載されていたが、照射範囲だけでなく、照射量についても施設の放射線治療医の判断による実施を可能とした。

⑥ bi-R-CHOP 療法中の G-CSF の投与

bi-R-CHOP 療法中の G-CSF の投与については、近医での投与を可とした。

安全性などの検討のため、CRF による中央モニタリングを 2 回実施したが、これまでに重篤有害事象は認められていない。モニタリングの結果については、班会議などを通じて研究者に周知をおこなった。

#### D. 考察

JCOG-LSG で初めての MCL に対する JCOG0406 試験の進捗は、順調に推移しており、来年度前半で登録が終了することが見込まれる。

一方、高リスク DLBCL を対象とした JCOG0908 試験では、登録の進捗が予定を下回っているため、対策が必要と考えられた。本試験の対象である高リスク DLBCL は、病勢の強い状態で受診することがあり、そのような患者に対しては、症状緩和目的でステロイドの短期投与がおこわれたり、また、病勢が強い場合には、早急に治療が必要な場合があり、登録前に FDG-PET（もしくは PET/CT）を実施する時間的余裕がないなどの理由で、登録に至らなかったといったケースがみられた。それらの登録条件を緩和し、登録ペースを向上させる目的で、プロトコール改訂をおこなった。改訂後、それまで月に 1 例ペースであった登録が、改訂後 4 ヶ月は、月 2.5 例（平成 23 年 11 月～平成 24 年 2 月）の登録ペースとなった。今後も同様のペースで登録が進むことが期待される。



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を組み合わせて実施することにより治癒率の向上が示唆されている。この試験を完遂することにより、将来標準療法となりうる効果的で安全なわが国発のリンパ腫化学療法を確立することが期待できる。

## E. 結論

悪性リンパ腫の中で頻度が少なく、かつ、予後の不良なマンツル細胞リンパ腫 (MCL) とハイリスクのびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) 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標準治療として確立することを目的として、2 つの臨床試験 (JCOG0406 試験と JCOG0908 試験) を実施している。前者には 40 例 (予定登録数 45 例) が、後者には 25 例 (予定登録数 70 例) が登録されている。JCOG0908 試験は、Ver1.1 への改訂を実施した。これらの試験を通じて治癒率の向上と標準療法となりうる効果的で安全な治療法の確立を目指している。

## F. 健康危険情報

今年度は重篤有害事象の報告はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

英文

1) Tokunaga T., Shimada K., Yamamoto K., Chihara D., Ichihashi T., Oshima R., Tanimoto M., Iwasaki T., Isoda A., Sakai A., Kobayashi H., Kitamura K., Matsue K., Taniwaki M., Tamashima S., Saburi Y., Masunari T., Naoe T., Nakamura S., Kinoshita T.: Retrospective analysis of prognostic

factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan. *Blood, In Press (blood-2011-08-374371; published ahead of print, February 2, 2012, doi:10.1182/blood-2011-08-374371)*

2) Ishida I., Joh T., Uike N., Yamamoto K., Utsunomiya A., Yoshida S., Saburi Y., Miyamoto T., Takemoto S., Suzushima H., Tsukasaki K., Nosaka K., Fujiwara H., Ishitsuka K., Inagaki H., Ogura M., Akinaga S., Tomonaga M., Tobinai K., Ueda R.: Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol.* 30(8): 837-842, 2012.

3) Tanaka T., Shimada K., Yamamoto K., Hirooka Y., Niwa Y., Sugiura I., Kitamura K., Kosugi H., Kinoshita T., Goto H., Nakamura S.: Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan. *Ann Hematol.* 91(3): 383-90, 2012.

4) Kobayashi Y, Sakamaki H, Fujisawa S, Ando K, Yamamoto K., Okada M, Ishizawa K, Nagai T, Miyawaki S, Motoji T, Usui N, Iida S, Taniwaki M, Uoshima N, Seriu T, Ohno R.: Lack of non-hematological cross intolerance of dasatinib to imatinib in imatinib-intolerant patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia or acute lymphatic leukemia: a retrospective safety analysis. *Int J Hematol.* 93(6): 745-759, 2011.

5) Chihara D., Oki Y., Onoda H., Taji H.,

Yamamoto K., Tamaki T., Morishima Y.: High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol.* 93(4): 502-508, 2011.

- 6) Kato H., Kagami Y., Kodaira T., Oka S., Oki Y., Chihara D., Taji H., Yatabe Y., Nakamura T., Nakamura S., Seto M., Yamamoto K., Morishima Y.: Nodal relapse after *Helicobacter pylori* eradication in a patient with primary localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol.* 106(3): 549-551, 2011.

#### 和文

- 7) 牛島洋子、山本一仁：T細胞性リンパ系腫瘍に対する新規薬剤の導入による新たな治療展開。【注目される造血器腫瘍に対する新規薬剤の現状と展望】血液内科62 (1) : 51-57, 2011.
- 8) 山本一仁：高リスクびまん性大細胞型B細胞リンパ腫：R-CHOPを越える治療の動向。特集「B細胞リンパ腫治療のパラダイムシフト」血液フロンティア21(10) : 77(1457)-86(1466), 2011.
- 9) 稲垣裕一郎、山本一仁：白血病に対する個別化治療。特集「標準治療となった個別化治療」腫瘍内科9(1) : 50-58, 2012.
- 10) 山本一仁：Upfront 自家移植の評価。特集「造血器腫瘍における高用量治療の評価」腫瘍内科9(2) : 137-145, 2012.

#### 著書

- 11) 山本一仁、櫻井香世：各施設におけるダザチニブの実臨床・院内整備・副作用対策編。白血病治療におけるダザチニブのすべて 直江知樹編（メディカルレビュー社）：pp34-43, 2011.
- 12) 山本一仁：悪性リンパ腫の病期診断，予後予測因子。白血病リンパ腫骨髓腫-今

日の診断と治療 第2版 押味和夫編（中外医学社）：pp338-351, 2011.

#### 2. 学会発表

##### 国際学会

- 13) Yosuke Minami, Akihiro Abe, Miho Minami, Yachiyo Kuwatsuka, Nobuaki Fukushima, Kunio Kitamura, Junji Hiraga, Kazuhito Yamamoto, Catriona Jamieson and Tomoki Naoe: Retention of Slow-Cycling CD34+ cells During Imatinib Treatment and Rapid Decline After 2nd ABL-TKI Treatment in Ph+ Leukemia Cells (Oral Session #641). The 53rd Annual Meeting of American Society of Hematology, San Diego, CA, U.S.A., December 12, 2011.

- 14) Harumi Kato, Kazuhito Yamamoto, Kennosuke Karube, Miyuki Katayama, Shinobu Tsuzuki, Yasushi Yatabe, Jun Takizawa, Koichi Ohshima, Shigeo Nakamura, Yasuo Morishima, and Masao Seto: Gene Expression Profiling of Age-Related Epstein-Barr Virus (EBV)-Associated B-Cell Lymphoproliferative Disorder Uncovers Alterations in Immune and Inflammatory Genes: Possible Implications for Pathogenesis (Poster Session #3448). The 53rd Annual Meeting of American Society of Hematology, San Diego, CA, U.S.A., December 12, 2011.

##### 国内学会

- 15) Harumi Kato, Kazuhito Yamamoto, Kennosuke Karube, Shinobu Tsuzuki, Yasushi Yatabe, Jun Takizawa, Koichi Ohshima, Shigeo Nakamura, Yasuo Morishima, and Masao Seto: Gene expression profiling of EB-positive

diffuse large cell lymphoma (DLBCL) of the elderly. 第70回日本癌学会学術総会、名古屋市、2011年10月5日

- 16) Kazuhito Yamamoto, Takashi Watanabe, Taro Shibata, Nobuo Maseki, Tomohiro Kinoshita, Takayo Suzuki, Motoko Yamaguchi, Kiyoshi Ando, Michinori Ogura, Masafumi Taniwaki, Naokuni Uike, Kengo Takeuchi, Shigeru Nawano, Takashi Terauchi, Kunihiro Tsukasaki, Tomomitsu Hotta, and Kensei Tobinai (Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group): Phase II/III trial of RCHOP-21 vs. RCHOP-14 in untreated advanced indolent B-cell lymphoma: JCOG0203 (Plenary Session) 第73回日本血液学会総会、名古屋市、2011年10月15日
- 17) 加藤春美、山本一仁、加留部謙之輔、都築忍、谷田部恭、瀧澤淳、大島孝一、中村栄男、森島泰雄、瀬戸加大：加齢性EBV関連リンパ増殖性疾患の遺伝子発現解析。第73回日本血液学会総会、名古屋市、2011年10月16日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## JCOG0406 プロトコール概要



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

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  
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 1.1

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

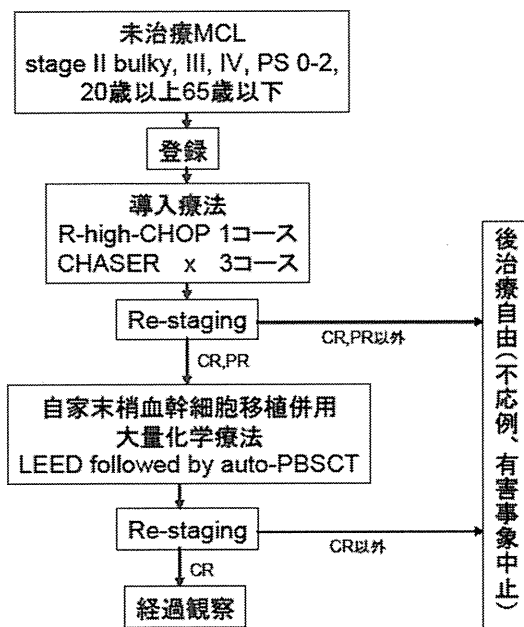
研究事務局: 小椋美知則

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17日 二次審査提出(臨床試験審査委員会)  
2008年5月22日 JCOG 臨床試験審査委員会承認 (5月29日 発効)  
2010年7月5日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 7月12日発効

## 0. 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 <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※	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)、day15 には白血球数に関係なく投与

※Dexamethasone (Dexa)投与量40 mg/bodyは、エステル化物としての量を用いる。

#### 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 arabinoside (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※	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 <sup>2</sup> DIV	day 1, 15#

※Dexamethasone (Dexa)投与量40 mg/bodyは、エステル化物としての量を用いる。

#CHASER療法の2コース目 (B2; R-high-CHOPを入れると第3コース目) もしくは3コース目 (B3; 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、およびすべての 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。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 $2 \times 10^6$ 個/kg (実体重) 以上 [目標は $4 \times 10^6$ 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. PBSC 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 $2 \times 10^6$ 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 <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
PBSCT		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	

※Dexamethasone (Dexa)投与量40 mg/bodyは、エステル化物としての量を用いる。

#### 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(16.13.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.11.)

## 研究組織(平成 23 年度)

### 本試験の主たる研究班

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  
法の確立に関する研究」班

班研究代表者: 山本一仁(愛知県がんセンター中央病院)

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

班研究代表者: 飛内賢正(国立がん研究センター中央病院)

### 研究グループとグループ代表者

JCOG リンパ腫グループ

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

〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-7-1

TEL: 095-819-7111

FAX: 095-819-7113

E-mail: tsukasak@net.nagasaki-u.ac.jp

グループ事務局: 渡辺 隆

国立がん研究センター中央病院

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 7119)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: takawata@ncc.go.jp

## 研究代表者

小椋美知則

名古屋第二赤十字病院 血液内科

〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町2-9

TEL 052-832-1121

FAX 052-832-1130

E-mail; [mi-ogura@naa.att.ne.jp](mailto:mi-ogura@naa.att.ne.jp)

## 研究事務局

小椋美知則

名古屋第二赤十字病院 血液内科

〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町2-9

TEL 052-832-1121

FAX 052-832-1130

E-mail; [mi-ogura@naa.att.ne.jp](mailto:mi-ogura@naa.att.ne.jp)

## 病理中央診断事務局

松野吉宏

北海道大学病院 病理部

〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

TEL:011-706-5716

FAX:011-707-5116

E-mail: [ymatsuno@med.hokudai.ac.jp](mailto:ymatsuno@med.hokudai.ac.jp)

## 病理判定委員

中村栄男(名古屋大学)

中村直哉(東海大学)

大島孝一(久留米大学)

## データセンター/運営事務局

JCOG データセンター

データセンター長 福田 治彦

国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-3373

FAX:03-3542-3374

E-mail: [jcogdata@mljcog.jp](mailto:jcogdata@mljcog.jp)

JCOG 運営事務局

運営事務局長 中村 健一

国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター



〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511(内線 2404)

FAX:03-3542-7006

E-mail:jcogoffice@ml.jcog.jp

公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

#### 研究グループ担当者

##### JCOG データセンター

統計部門 柴田 大朗

DM 部門 渡部 裕子

##### JCOG 運営事務局

研究支援部門 高島淳生/金戸啓介

#### プロトコール作成

##### プロトコール作成

##### JCOG リンパ腫グループプロトコール検討委員会

国立がん研究センター中央病院 飛内 賢正

国立がん研究センター中央病院 渡辺 隆

国立がん研究センター東病院 伊藤 國明

札幌北榆病院 中田 匡信

国立病院機構名古屋医療センター 堀田 知光

東海大学医学部 大間知 謙

愛知県がんセンター中央病院 森島 泰雄※

名古屋第二赤十字病院 小椋 美知則

名古屋大学医学部 木下 朝博※

三重大学医学部 山口 素子

新潟県立がんセンター新潟病院 張 高明

滋賀県立成人病センター 鈴木 孝世

長崎大学医学部 朝長 万左男※

長崎大学医学部 塚崎 邦弘

国立がん研究センター中央病院 下山 正徳

※所属はプロトコール作成時

##### プロトコール作成支援

##### JCOG データセンター

統計部門(デザイン担当) 柴田 大朗

DM 部門(CRF 作成) 加幡 晴美

##### JCOG 運営事務局

研究支援部門 齋藤 勇

研究支援部門(IC 文書担当) 三浦 弥生

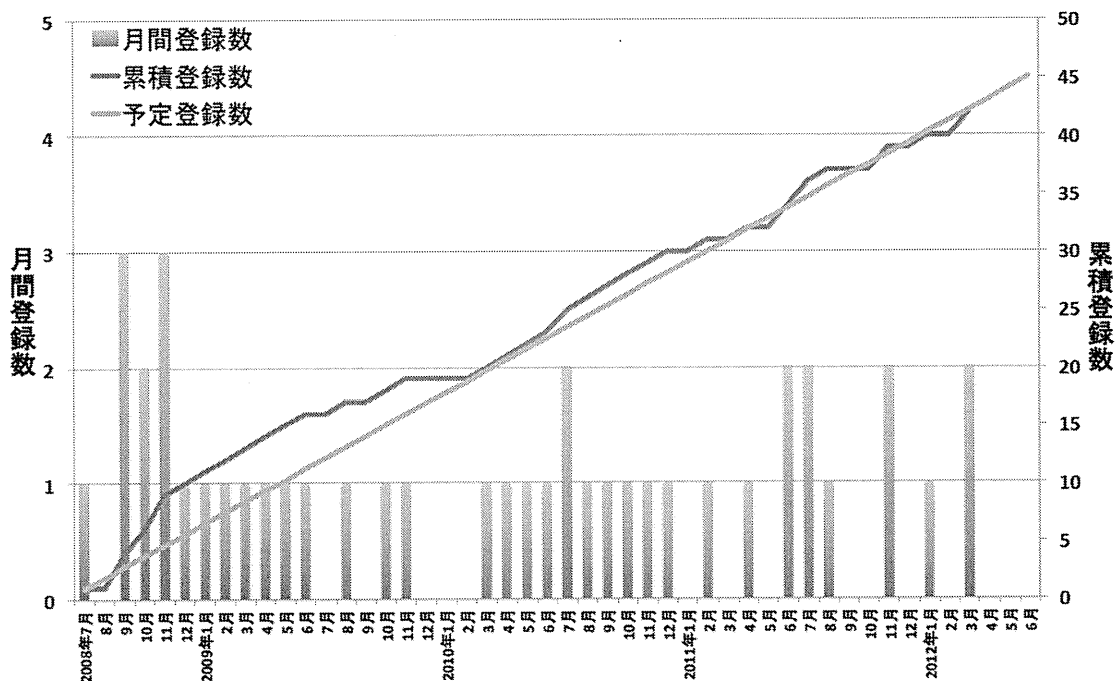
### JCOG0406 参加施設(平成 24 年 3 月 1 日現在)

最新の参加施設一覧は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)で 1 か月に 1 度更新されているので、確認可能である。下記の JCOG リンパ腫グループのうち、本試験への参加施設は以下の 47 施設である。IRB 承認施設は○で示した(平成 24 年 3 月 1 日時点)。本研究班の研究代表者施設及び研究分担者施設は☆で示した。登録症例数は平成 24 年 3 月 15 日時点で集計した。

	医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター	登録症例数
○	国立病院機構北海道がんセンター	血液内科	黒澤 光俊	三上 祥博	3
☆	札幌北榆病院	血液内科	中田 匡信	中田 匡信	1
○	東北大学病院	血液・免疫科	張替 秀郎	石澤 賢一	2
○	秋田大学医学部	血液腎膠原病内科	澤田 賢一	亀岡 吉弘	1
○	太田西ノ内病院	血液疾患センター	松田 信	斉藤 由理恵	0
○	群馬大学医学部附属病院	第3内科	塚本 憲史	横濱 章彦	2
○	埼玉県立がんセンター	血液内科	小林 泰文	久保田 靖子	1
○	国立がん研究センター東病院	化学療法科	伊藤 國明	伊藤 國明	0
○	千葉県がんセンター	腫瘍血液内科	熊谷 匡也	辻村 秀樹	0
☆	国立がん研究センター中央病院	血液腫瘍科	飛内 賢正	小林 幸夫	4
○	杏林大学医学部	第2内科	高山 信之	高山 信之	1
○	東京医科大学病院	第1内科	大屋敷 一馬	後藤 明彦	1
○	がん・感染症センター都立駒込病院	化学療法科	前田 義治	岡元るみ子	2
○	東京慈恵会医科大学附属病院	腫瘍・血液内科	矢萩 裕一	齋藤 健	0
○	東京慈恵会医科大学第三病院	腫瘍・血液内科	薄井 紀子	土橋 史明	0
☆	癌研究会有明病院	血液腫瘍科	畠 清彦	横山 雅大	0
○	NTT 東日本関東病院	血液内科	臼杵 憲祐	半下石 明	1
○	東海大学医学部	血液・腫瘍内科	安藤 潔	植田 いずみ	4
○	新潟県立がんセンター新潟病院	内科	張 高明	張 高明	0
○	金沢医科大学	血液リウマチ・膠原病科/ 血液免疫制御学	正木 康史	正木 康史	0
○	福井大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	上田 孝典	岸 慎治	0
○	浜松医科大学	腫瘍センター	大西 一功	大西 一功	1
☆	愛知県がんセンター中央病院	血液細胞療法部	木下 朝博	山本 一仁	2
○	国立病院機構名古屋医療センター	血液内科	永井 宏和	永井 宏和	1
○	名古屋大学医学部	血液内科	富田 章裕	徳永 隆之	0
○	名古屋市立大学病院	血液・膠原病内科	飯田 真介	楠本 茂	0
☆	名古屋第二赤十字病院	血液・腫瘍内科	小椋 美知則	内田 俊樹	2
○	愛知医科大学附属病院	血液内科	仁田 正和	花村 一朗	1
○	三重大学医学部	血液内科	山口 素子	宮崎 香奈	1
○	滋賀県立成人病センター	血液・腫瘍内科	鈴木 孝世	内海 貴彦	1
○	京都府立医科大学	血液内科	谷脇 雅史	黒田 純也	2

○	兵庫県立がんセンター	血液内科	村山 徹	五明 広志	2
○	国立病院機構四国がんセンター	血液腫瘍科	吉田 功	吉田 功	0
○	愛媛大学医学部附属病院	第1内科	安川 正貴	薬師神 芳洋	1
☆	国立病院機構九州がんセンター	血液内科	鶴池 直邦	末廣 陽子	3
○	福岡大学医学部	腫瘍・血液・感染症内科	田村 和夫	高松 泰	0
○	国立病院機構九州医療センター	血液内科	岡村 精一	原田 直樹	0
○	産業医科大学	化学療法センター・血液科	塚田 順一	森本 浩章	0
○	佐賀大学医学部	血液・呼吸器・腫瘍内科	木村 晋也	福島 伯泰	0
○	国立病院機構長崎医療センター	血液内科	吉田 真一郎	吉田 真一郎	0
○	佐世保市立総合病院	内科	森内 幸美	森内 幸美	0
☆	長崎大学病院	原研内科	塚崎 邦弘	福島 卓也	0
○	熊本大学医学部	血液内科	畑 裕之	野坂 生郷	2
○	国立病院機構熊本医療センター	内科	日高 道弘	井上 佳子	0
○	大分県立病院	血液内科	佐分利 能生	大塚 英一	0
○	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	血液・膠原病内科	魚住 公治	魚住 公治	0
○	今村病院分院	内科	宇都宮 與	宇都宮 與	0

JCOG0406登録状況  
(平成24年3月15日時点)



## JCOG0908 プロトコール概要



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療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 1.1

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: 052-764-9891

E-mail: kyamamoto@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