

20122/028A

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確立に関する研究

(H22-がん臨床-一般-029)

平成24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25(2013)年3月

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確立に関する研究  
(H22-がん臨床-一般-029)

平成24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25(2013)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 …………… 10

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 ver1.2) の概要、参加施設、  
登録進捗状況 …………… 18

## II. 分担研究報告

- |                  |                |
|------------------|----------------|
| 1. 臨床試験の実施       | 鵜池 直邦 …………… 27 |
| 2. 臨床試験の実施と研究事務局 | 小椋 美知則 …… 35   |
| 3. 臨床試験の実施       | 中田 匡信 …………… 41 |
| 4. 臨床試験の実施       | 横山 雅大 …………… 44 |
| 5. 臨床試験の実施       | 渡辺 隆 …………… 45  |
| 6. 臨床試験の実施       | 今泉 芳孝 …………… 47 |

III. 研究成果の刊行に関する一覧 …………… 49

IV. 研究成果の刊行物・別刷 …………… 57

# 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 24 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の実立に関する研究

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

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。前者には予定登録数 45 例が登録され登録が終了し、後者は 45 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実立を目指している。

研究分担者

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  
血液・腫瘍内科（部長）  
中田匡信  
札幌北楡病院・血液内科（部長）  
横山雅大  
がん研究会有明病院  
血液腫瘍科（医員）  
渡辺 隆  
国立がん研究センター中央病院  
血液腫瘍科（医長）  
今泉芳孝  
長崎大学病院  
血液内科（助教）

A. 研究目的

悪性リンパ腫（ML）の中でマンツル細胞リンパ腫（MCL）とハイリスク群びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（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. 未治療マントル細胞リンパ腫 (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) 発現割合

【対象】

Cyclin D1 陽性マント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 1500mg/m<sup>2</sup> DIV day 3

Adriamycin 75mg/m<sup>2</sup> DIV day 3

Vincristine 1.4mg/m<sup>2</sup> (max 2 mg) IV day 3

Prednisolone 100mg/body PO day 3-7

Dexamethasone 40mg/body DIV day 1, 15

Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> 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 1200mg/m<sup>2</sup> DIV day 3

Cytosine arabinoside 2g/m<sup>2</sup> DIV day 4-5

VP-16 100mg/m<sup>2</sup> DIV day 3-5

Dexamethasone 40mg/body DIV day 1と3-5, 15

Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> 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 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  
PBSC 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48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(Grade3)、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-CHOP6コース)、または、B群(bi-R-CHOP3コース+CHASER3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  $375\text{mg}/\text{m}^2$  DIV day 1

Cyclophosphamide  $750\text{mg}/\text{m}^2$  DIV day 1

Adriamycin  $50\text{mg}/\text{m}^2$  DIV day 1

Vincristine  $1.4\text{mg}/\text{m}^2$  (max 2 mg) IV day 1

Prednisolone  $100\text{mg}/\text{body}$  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 48 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の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 6 月 22 日に、予定登録数の 45 例に達したため、登録完了となった。症例集積ペースは予定通りに進捗した。

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。重篤な有害事象として、二次悪性腫瘍(免疫不全関連移植後リンパ増殖性疾患)と遅発性ニューモシスチス肺炎が報告された。JCOG 効果・安全性評価委員会で審査をおこない、研究継続可との審査結果を得た。また、厚生労働省に対して「健康危険情報」として報告し、参加施設へ周知した。遅発性ニューモシスチス肺炎の重篤有害事象に関連して、当該患者以外の登録患者においても、同様のリス

クがあるため、ST 合剤の予防投与を終了する時点で末梢血 CD4 陽性細胞数が低値 (200/ $\mu$ L 未満) の場合には、ST 合剤の予防投与の継続するメモランダムを発効した (平成 24 年 8 月 15 日)。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。病理中央診断を 2012 年 8 月 31 日に実施した。今後、5 年間の追跡をおこなう予定である。

## 2. JCOG0908 試験

JCOG-LSG 参加 48 施設中途中から参加となった 1 施設を除き 47 施設で IRB 承認が得られている。登録例数は、予定登録数 70 例のうち、平成 25 年 3 月 1 日までに 45 症例が登録されている。症例集積ペースは、2011 年 11 月 14 日に症例集積がペース改善等を目的として改訂した Ver1.1 を発効後、上向きとなり、28 例/15 ヶ月 (平成 23 年 12 月～平成 25 年 2 月) と月 2 例弱が登録されている。

適格基準 (AA-IPI Risk group の評価時期) の明確化、腫瘍崩壊症候群の予防・対処法の追記、CHASER 療法の開始基準や薬剤投与量の明確化を目的としたプロトコール改訂をおこない、Ver. 1.2 を 2012 年 5 月 7 日に発効した。主な改訂内容は以下の通りである。

### ① 適格基準 (AA-IPI Risk group の評価時期) の明確化

前回のプロトコール改訂 (v1.1) で、『悪性リンパ腫の症状緩和を目的とした短期ステロイド使用患者は、休薬期間無しに登録可能』に伴い、ステロイドが投与された患者が登録されるようになった結果、初診時には高値だった LDH が登録時には正常値になったり、2 以上であった PS が 1 以下になったりして、初診時の AA-IPI と登録時の AA-IPI が異なる場合が生じうる。しかしながら、現行プロトコール (v1.1) の記載では、ステロイド投与前、登録時の

どちらの AA-API を用いるかが明確ではないため、担当医によるバラツキが生じていた。DLBCL の予後と関連するのはステロイド投与前の AA-IPI のため、「4.1. 適格規準」として必要な情報はステロイド投与前 AA-IPI と記載し明確化した。

### ② 病理診断規準の明確化

定義をより明確化するため、『免疫抑制剤を投与中もしくは投与の既往がある患者に発症したリンパ増殖性疾患は「other iatrogenic immunodeficiency associated lymphoproliferative disorders」として扱い、本試験の対象とはしない。』を追記した。

### ③ 腫瘍崩壊症候群の予防・対処法の追記

腫瘍融解症候群 (tumor lysis syndrome, TLS) の予防法、対処法に関して、保険承認されたラスリガーゼ (ラスリテック®) の使用の考慮を含めた追記をおこなうことで、具体的に記載し、患者の安全性に配慮した。

### ④ CHASER 療法の開始基準や薬剤投与量の明確化

B 群で実施する CHASER 療法の薬剤投与量は、1 コース開始直前の体表面積で決定し、CHASER 療法中の体重変動による補正の必要がないことを明記した。

また、本試験と同じ Auto-PBSCT 併用大量化学療法 (LEED 療法) を実施する JCOG0406 の登録患者において、自家移植 1 年 5 か月経過後に、気管内挿管を必要とする遅発性ニューモシスティス肺炎 (Grade4) を併発したとの報告 (前述) を受けて、本試験登録患者においても、同様のリスクがあるため、ST 合剤の予防投与を終了する時点で末梢血 CD4 陽性細胞数が低値 (200/ $\mu$ L 未満) の場合には、ST 合剤の予防投与の継続するメモランダムを発効した (平成 24 年 8 月 13 日)。

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。

今後、70例の予定登録を完了するためには1.5～2年が必要と見込まれる。

#### D. 考察

JCOG-LSG では MCL に対する試験は初めてであるが、JCOG0406 試験の進捗は順調に推移し、予定の期間で登録が完了した。MCL は病勢が比較的緩やかであり、余裕をもって登録前評価が可能であることやプロトコル治療そのものが現時点での MCL に対して一般的に実施されている標準的治療であることが好影響したと思われる。

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ものの、昨年度実施した ver1.1 へのプロトコル改訂実施後、症例集積ペースは上向きとなり、今後1～1.5年で登録完了が見込まれる。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、日常臨床では、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る。症例集積を上げるためには、プライマリーエンドポイントに影響をしない範囲で、日常臨床に添うように、それらの登録条件を緩和することが重要である。

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ることで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。前者は、予定登録数 45 例が登録され、登録完了となった。後者には、45 例 (予定登録数 70 例) が登録されている。JCOG0908 試験は、Ver1.2 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

JCOG0406 試験において、二次悪性腫瘍 (免疫不全関連移植後リンパ増殖性疾患) と遅発性ニューモシスチス肺炎を報告した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

英文

- 1) Liu F, Asano N, Tatematsu A, Oyama T, Kitamura K, Suzuki K, Yamamoto K, Sakamoto N, Taniwaki M, Kinoshita T, Nakamura S.: Plasmablastic lymphoma of the elderly: a clinicopathological comparison with age-related Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoproliferative disorder. *Histopathology* 61(6):1183-1197, 2012.
- 2) Oki Y, Kondo Y, Yamamoto K, Ogura M, Kasai M, Kobayashi Y, Watanabe T, Uike

- N, Ohyashiki K, Okamoto SI, Ohnishi K, Tomita A, Miyazaki Y, Tohyama K, Mukai HY, Hotta T, Tomonaga M.: Phase I/II study of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome: A multi-center study in Japan. *Cancer Sci* 103(10):1839-1847, 2012.
- 3) 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* 119(12):2837-2843, 2012.
- 4) Ishida T., 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.
- 5) 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):383-390, 2012.
- 和文
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 加藤春美、山本一仁: 低悪性度リンパ腫に対するボルテゾミブの臨床効果(解説)血液内科 64 (5):615-624, 2012.
- 9) 山本一仁: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の標準治療と research questions. *臨床血液* 53(10):150(1634)-164(1648), 2012.
- 著書
- 10) 山本一仁: ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤によるリンパ腫治療の現状と展望. 木崎昌弘編 造血器腫瘍とエピジェネティクス -治療への応用と新たな展開- (医薬ジャーナル社):pp.207-216, 2012年10月10日発行.
2. 学会発表
- 国際学会
- 11) Harumi Kato, Takeshi Kodaira, Kazuhiro Yamamoto, Yukihiko Oshima, Yasuhiro Oki, Hiroyuki Tachibana, Hirofumi Taji, Satsuki Murakami, Daiki Hirano, Natsuo Tomita, Yasushi Yatabe, Shigeo Nakamura and Tomohiro Kinoshita: Durable Local Disease Control and Survival in Patients with Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma Receiving Involved-Node Radiation Therapy Plus Short-Course R-CHOP or CHOP Chemotherapy: Involved-Node Versus Involved-Field Radiation Therapy (Poster Session #3665). The 54th Annual Meeting of

American Society of Hematology, Atlanta, GA, U.S.A., December 10, 2012.

- 12) Takashi Ishida, Michinori Ogura, Kiyohiko Hatake, Masafumi Taniwaki, Kiyoshi Ando, Kensei Tobinai, Katsuya Fujimoto, Kazuhito Yamamoto, Toshihiro Miyamoto, Naokuni Uike, Mitsune Tanimoto, Kunihiro Tsukasaka, Kenichi Ishizawa, Junji Suzumiya, Hiroshi Inagaki, Kazuo Tamura, Shiro Akinaga, Masao Tomonaga, and Ryuzo Ueda: Multicenter Phase II Study of Mogamulizumab (KW-0761), a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, in Patients with Relapsed Peripheral and Cutaneous T-Cell Lymphoma. (Oral Session #795). The 54th Annual Meeting of American Society of Hematology, Atlanta, GA, U.S.A., December 10, 2012.

国内学会

- 13) 宮本敏浩、宮村耕一、黒川峰夫、谷本光音、山本一仁、谷脇雅史、木村晋也、大屋敷一馬、川口辰哉、松村到、波多智子、鶴見寿、直江知樹、日野雅之、田所誠司、目黒邦昭、兵頭英出夫、山本正英、久保恒明、塚田順一、近藤翠、尼ヶ崎太郎、河原英治、柳田正光、CAMN107FJP01/SENSOR Study Group: Nilotinib in CML patients with suboptimal response to imatinib: early results from the SENSOR study (イマチニブでsuboptimal responseと判定されたCML-CPを対象としたニロチニブの臨床試験: SENSORの中間成績). 第74回日本血液学会総会、京都市、2012年10月20日
- 14) 加藤春美、加留部謙之輔、山本一仁、瀧澤淳、都築忍、片山幸、神田輝、谷田部

恭、小澤泰幸、石塚賢治、岡本昌隆、木下朝博、大島孝一、中村栄男、森島泰雄、瀬戸加大: Expression analysis of age-related EBLPD uncovers alterations in characteristics oncogenic pathways. (口頭). 第74回日本血液学会総会、京都市、2012年10月20日

- 15) 加藤春美、加留部謙之輔、山本一仁、瀧澤淳、都築忍、片山幸、神田輝、谷田部恭、小澤泰幸、石塚賢治、岡本昌隆、木下朝博、大島孝一、中村栄男、森島泰雄、瀬戸加大: Expression analysis of age-related EBLPD uncovers alterations in characteristics oncogenic pathways. (口頭). 第74回日本血液学会総会、京都市、2012年10月20日
- 16) 村上五月、山本一仁、加藤春美、田地浩史、鏡味良豊、谷田部恭、中村栄男、木下朝博: Up-front auto PBSCT for untreated high risk DLBCL (口頭). 第74回日本血液学会総会、京都市、2012年10月20日
- 17) 稲垣裕一郎、山本一仁、加藤春美、平野大希、村上五月、小野田浩、田地浩史、森島泰雄、木下朝博: Etposideによる自家末梢血幹細胞移植後の二次性悪性腫瘍への影響 (口頭). 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会、大阪市、2012年7月26日
- 18) 小野田浩、村上五月、稲垣裕一郎、加藤春美、田地浩史、山本一仁、木下朝博、谷田部恭、中村栄男: T-cell prolymphocytic leukemia(T-PLL)に対するalemtuzumabの使用経験 (ポスター). 第52回日本リンパ網内系学会総会、福島市、2012年5月18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

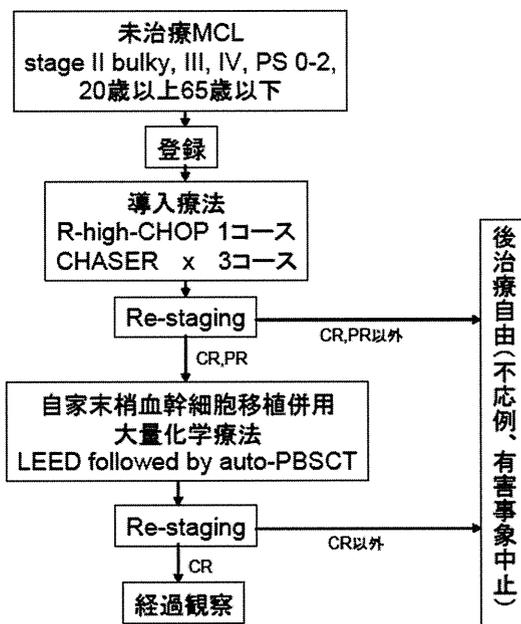
研究事務局: 小椋美知則

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、それに引き続き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)、day 15 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. 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 $2 \times 10^6$ 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 24 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

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

Tel: 04-7133-1111

Fax: 04-7134-6922

E-mail: ktsukasa@east.ncc.go.jp

グループ事務局: 丸山 大

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 3530)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: dmaruyam@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@ml.jcog.jp](mailto:jcogdata@ml.jcog.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@mljcog.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 25 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 48 施設である。IRB 承認施設は○で示した(平成 25 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 25 年 3 月 1 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	菊池 和彦	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
○	埼玉医科大学総合医療センター	血液内科	木崎 昌弘	得平 道英	0
○	国立がん研究センター東病院	化学療法科	塚崎 邦弘	根津 雅彦	0
○	千葉県がんセンター	腫瘍血液内科	熊谷 匡也	辻村 秀樹	1
☆	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	5
○	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	島 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
○	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	勝見 章	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	島田 和之	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