

小島勝己、竹下盛重、松本慎二、神原豊、大神明子、鍋島一樹、西山尚子、 <u>鵜池直邦</u> 、宮久禎、中島豊	乳腺原発の悪性リンパ腫の13例における細胞学的および免疫組織化学の検討	J Jpn Soc. Clin. Cytol.	50	270-278	2011
---	-------------------------------------	-------------------------	----	---------	------

平成24年度 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	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	大阪市/東京都	2012	207-216
渡辺隆	III. リンパ系腫瘍 G.総合 モノクローナル抗体療法は、進行性多巣性白質脳症のリスクを高めるか?	金倉譲 木崎昌弘 鈴木律朗 神田善伸	EBM血液疾患の治療 2013-2014	中外医学社	東京都	2012	358-363

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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

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
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
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
Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Sasaki H, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, Saburi Y, Miyahara M, Sueoka E, Uike N, Yoshida S, Yamashita K, Tsukasaki K, Suzushima H, Ohno Y, Matsuoka H, Jo T, Suzumiya J, Tamura K.	Prognostic index for acute- and lymphoma - type adult T-cell leukemia/lymphoma	J Clin Oncol	30(14)	1635-1640	2012

Kikuma K, Watanabe J, Oshiro Y, Shimogama T, Honda Y, Okamura S, Higaki K, Uike N, Soda T, Momosaki S, Yokota T, Toyoshima S, Takeshita M.	Etiological factors in primary hepatic B-cell lymphoma	Virchows Arch	460(4)	379-387	2012
Nakagawa M, Uike N, Chou I, Hayashi T, Uehara S.	Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in Japanese patients with non-Hodgkin lymphoma	Jpn J Radiol	30(8)	342-347	2012
Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya A.	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia -lymphoma with special emphasis onpreconditioning regimen: a nationwide retrospective study	Blood	120(8)	1734-1741	2012
Ogura M, Hatake K, Ando K, Tobinai K, Tokushige K, Ono C, Ishibashi T, Vandendries E.	Phase I study of anti-CD22 immunoconjugate inotuzumab ozogamicin plus rituximab in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma	Cancer Sci.	103(5)	933-938	2012
Ogura M, Tsukasaki K, Nagai H, Uchida T, Oyama T, Suzuki T, Taguchi J, Maruyama D, Hotta T, Tobinai K.	Phase I study of BCX1777 (forodesine) in patients with relapsed or refractory peripheral T/natural killer-cell malignancies.	Cancer Sci.	103(7)	1290-1295	2012
Kagami Y, Itoh K, Tobinai K, Fukuda H, Mukai K, Chou T, Mikuni C, Kinoshita T, Fukushima N, Kiyama Y, Suzuki T, Sasaki T, Watanabe Y, Tsukasaki K, Hotta T, Shimoyama M, Ogura M, The members of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group	Phase II study of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP) therapy for newly diagnosed patients with low- and low-intermediate risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9508	Int J Hematol.	96(1)	74-83	2012

Ogura M, Itoh K, Ishizawa K, Kobayashi Y, Tobinai K, Kinoshita T, Hirano M, Ueda R, Shibata T, Nakamura S, Tsukasaki K, Hotta T, Shimoyama M, Morishima Y	Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9705)	Leukemia and Lymphoma	54(1)	46-52	2013
Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Uchida T, Suzuki T, Kobayashi Y, Mori M, Terui Y, Yokoyama M, Hotta T	Phase I study of obinutuzumab (GA101) in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma	Cancer Sci.	104(1)	105-110	2013
Yokoyama M, et al.	Infusion rate escalation study of rituximab in patients with CD20+ B-cell lymphomas: A single institution analysis in Japan	ISRN Oncology	[Epub ahead of print]		2013
Ogura M, Hatake K, Tobinai K, Uchida T, Suzuki T, Terui Y, Yokoyama M, Maruyama D, Mori M, Jewell RC, Katsura K, Hotta T	Phase I Study of Ofatumumab, a Human Anti-CD20 Antibody, in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma	Jpn J Clin Oncol.	[Epub ahead of print]		2013
Ueda K, Terui Y, Yokoyama M, Sakajiri S, Nishimura N, Tsuyama N, Takeuchi K, Hatake K.	Non-gastric advanced mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma has worse prognosis than gastric MALT lymphoma even when treated with rituximab-containing chemotherapy	Leuk Lymphoma.	[Epub ahead of print]		2013
Suzuki K, Terui Y, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Takahashi S, Tsuyama N, Takeuchi K, Hatake K	Prognostic value of C-reactive protein, lactase dehydrogenase and anemia in recurrent or refractory aggressive lymphoma	Jpn J Clin Oncol.	43(1)	37-44	2013

Mishima Y, Terui Y, Yokoyama M, Nishimura N, Sakajiri S, Ueda K, Kuboki Y, Nakano K, Suzuki K, Nara E, Tsuyama N, Takeuchi K, Oguchi M, Hatake K.	R-CHOP with dose-attenuated radiation therapy could induce good prognosis in gastric diffuse large B cell lymphoma	Exp Hematol Oncol.	1(1)	30	2012
Takahashi H, Tomita N, Yokoyama M, Tsunoda S, Yano T, Murayama K, Hashimoto C, Tamura K, Sato K, Ishigatsubo Y.	Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era	Cancer	118(17)	4166-4172	2012
Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, Watanabe R, Shimazu Y, Masaki Y, Tsunoda S, Hashimoto C, Murayama K, Yano T, Okamoto R, Kikuchi A, Tamura K, Sato K, Sunami K, Shibayama H, Takimoto R, Ohshima R, Hatta Y, Moriuchi Y, Kinoshita T, Yamamoto M, Numata A, Ishigatsubo Y, Takeuchi K	Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era	Cancer Sci	103(2)	245-251	2012
Maeshima AM, Taniguchi H, Fukuhara S, Morikawa N, Munakata W, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Tsuda H.	Follow-up data of 10 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma with a CD20-negative phenotypic change after rituximab-containing therapy	Am J Surg Pathol	[Epub ahead of print]		2013
Okada E, Araki A, Suzuki S, Watanabe H, Ikeda T, Watanabe T, Kurata M, Eishi Y, Watanabe M.	Histological diagnosis of follicular lymphoma by biopsy of small intestinal normal mucosa	Dig Endosc	[Epub ahead of print]		2013

Maeshima AM, Taniguchi H, Fukuhara S, Morikawa N, Munakata W, Maruyama D, Kim SW, <u>Watanabe T</u> , Kobayashi Y, Tobinai K, Tsuda H.	Bcl-2, Bcl-6, and IPI are prognostic indicators in patients with DLBCL treated with rituximab-containing chemotherapy	Cancer Sci	103(10)	1898-1904	2012
Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, <u>Imaizumi Y</u> , Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y.	Distinct Clinical Features of Infectious Complications in Adult T Cell Leukemia/Lymphoma Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Analysis in the Nagasaki Transplant Group	Biol Blood Marrow Transplant.	[Epub ahead of print]		2013
Itonaga H, Tsushima H, Taguchi J, Fukushima T, Taniguchi H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, <u>Imaizumi Y</u> , Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Uike N, Miyazaki Y.	Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience	Blood.	121(1)	219-25	2013
Norimura D, Isomoto H, Niino D, Matsushima K, Akazawa Y, Yamaguchi N, Ohnita K, Shikuwa S, <u>Imaizumi Y</u> , Tsukasaki K, Miyazaki Y, Takeshima F, Nakao K.	Duodenal involvement of mantle cell lymphoma observed by magnified endoscopy with narrow-band imaging	Gastrointest Endosc.	76(1)	188-9	2012
稲垣裕一郎、 <u>山本一仁</u>	白血病に対する個別化治療	腫瘍内科	9(1)	50-58	2012
<u>山本一仁</u>	Upfront自家移植の評価	腫瘍内科	9(2)	137-145	2012
加藤春美、 <u>山本一仁</u>	低悪性度リンパ腫に対するボルテゾミブの臨床効果	血液内科	64(5)	615-624	2012
<u>山本一仁</u>	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

鵜池直邦	ATL に対する同種造血細胞移植療法	血液フロンティア	22(2)	243-249	2012
本多絵美、崔日承、安部康信、永澤恵理子、松島孝充、白土基明、鵜池直邦	同種造血幹細胞移植を施行した HTLV-1 associated yelopathy (HAM) 合併成人 T 細胞白血病の 1 例	臨床と研究	89(3)	387-390	2012
鵜池直邦	特集・ホジキンリンパ腫の研究と診療-Update in 2011- ホジキンリンパ腫治療の晩期毒性と二次性悪性腫瘍.	血液内科	64(3)	287-292	2012
鵜池直邦	特集: 血液腫瘍の標準治療 2012—非専門医のための生涯教育 テーマ II. 総合医にとって診察機会が比較的に高い造血器腫瘍 濾胞性リンパ腫.	成人病と生活習慣病	42(6)	726-731	2012
安部康信、崔日承、池田元彦、松島孝充、末廣陽子、白土基明、鵜池直邦.	血小板減少患者における血漿トロンボポエチン値の検討	臨床血液	53(6)	632-634	2012
飛内賢正、大間知謙、岡田昌也、鵜池直邦	座談会 濾胞性リンパ腫に対する治療戦略.	血液内科	65(1)	165-176	2012
鵜池直邦、宇都宮 與	血液内科医に聞く、ATL 治療に登場した期待の新薬 (2012.0807). がんナビ>Report 日経 BP 社	<a href="http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/cancer/navi/report/201208/526315.html">http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/cancer/navi/report/201208/526315.html</a>			2012
武藤敏孝、安部康信、池田元彦、崔日承、宮下要、末廣陽子、松島孝充、白土基明、高月浩、鵜池直邦.	ボルテゾミブ治療が奏功し、骨形成を認めた髄外形質細胞腫 2 症例.	臨床と研究	89(12)	1700-1702	2012
安部康信、鵜池直邦	特集 血液内科領域における抗腫瘍薬の作用機序・副作用に基づく使い分け 抗 CD20 抗体の作用機序による使い分けと新規薬剤の特徴, 開発の現状	血液内科	65(4)	465-472	2012
小椋美知則	ベンダムスチンによるマントル細胞リンパ腫および濾胞性リンパ腫に対する治療動向と展望	癌と化学療法	39(5)	736-742	2012

小椋美知則	ホジキンリンパ腫に対するJCOGリンパ腫グループによる臨床試験	血液内科	64(3)	268-274	2012
小椋美知則	造血器腫瘍学-基礎と臨床の最新研究動向- 悪性リンパ腫に対する新規薬剤の開発動向	日本臨床	70増刊2	715-730	2012
渡辺隆	特集「リンパ性白血病診療の現状と展望」 Burkittリンパ腫/白血病の病態解析と治療の進歩	血液内科	66	刊行予定	2013
渡辺隆	リンパ腫の最新の診療キーポイント 悪性リンパ腫におけるPET検査の意義	Medical Practice	29(8)	1310-1313	2012
渡辺隆	未治療低悪性度B細胞リンパ腫に対するR-CHOP療法におけるdose-dense strategyの有用性に関する第II/III相試験: JCOG0203の意義	血液内科	65(1)	72-82	2012
渡辺隆	造血器腫瘍学-基礎と臨床の最新研究動向-第2版 V.リンパ系腫瘍の臨床 5. B細胞リンパ腫 5) パッケージリンパ腫の診断と治療	日本臨床	70増刊2	514-518	2012
渡辺隆	特集: 血液病ガイドラインupdate～造血器腫瘍～ 4.びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	血液フロンティア	22(3)	53-62	2012
渡辺隆	特集: 造血器腫瘍における高用量治療の評価 濾胞性リンパ腫でのR-CHOP21療法対R-CHOP-14療法	腫瘍内科	9(2)	153-162	2012

Ⅲ. JCOG0406 試験実施計画書 ver1.1

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

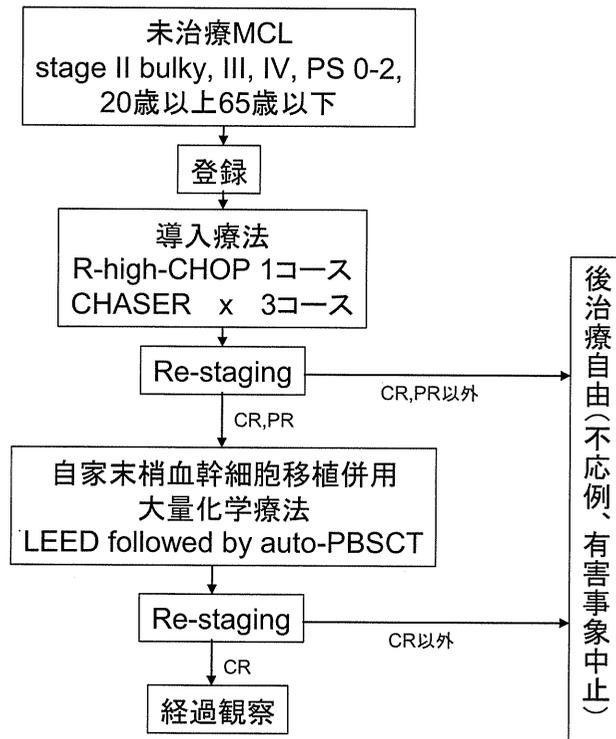
研究事務局:小椋美知則

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2x10<sup>6</sup>個/kg (実体重)以上[目標は4x10<sup>6</sup>個/kg(実体重)]の末梢血幹細胞を採取する。(細胞数が不足する場合は3コース 目にも採取)

**0.4.2. 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、④2x10<sup>6</sup>個/kg以上のCD34陽性末梢血幹細胞が採取・保存できた症例。第4コース(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.)

## 目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	2
0.5. 予定登録数と研究期間	3
0.6. 問い合わせ先	3
1. 目的	3
2. 背景と試験計画の根拠	3
2.1. 対象	3
2.2. 対象に対する標準治療	3
2.3. 治療計画設定の根拠	3
2.4. 試験デザイン	3
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	3
2.6. 本試験の意義	3
2.7. HBV-DNA モニタリングを基にした HBV キャリア再活性化予防についての観察研究への同時登録を許容しないことについて	3
2.8. 附随研究	3
3. 本試験で用いる規準・定義	3
3.1. 病理診断規準	3
3.2. 病期分類規準	3
3.3. IPI における PROGNOSTIC FACTOR および RISK GROUP	3
3.4. 評価項目・臨床検査の定義	3
4. 患者選択規準	3
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	3
4.2. 除外規準	3
5. 登録・割付	3
5.1. 登録の手順	3
6. 治療計画と治療変更規準	3
6.1. プロトコール治療	3
6.2. 寛解導入療法	3
6.3. 末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (LEED 療法)	3
6.4. プロトコール治療中止・完了規準	3
6.5. 治療変更規準	3
6.6. 併用療法・支持療法	3
6.7. 後治療	3
7. 薬剤情報と予期される有害反応	3
7.1. 薬剤情報	3
7.2. 予期される有害反応	3
7.3. 有害事象/有害反応の評価	3
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	3

8.1.	登録前評価項目 .....	3
8.2.	寛解導入療法期間中の検査と評価項目 (R-HIGH-CHOP・CHASER 共通) .....	3
8.3.	大量化学療法 (LEED 療法) 期間中の検査と評価項目 .....	3
8.4.	治療期間中および治療完了後の有効性評価 (RE-STAGING) .....	3
8.5.	治療完了後の安全性評価項目 .....	3
8.6.	スタディカレンダー .....	3
9.	データ収集 .....	3
9.1.	記録用紙 (CASE REPORT FORM:CRF) .....	3
10.	有害事象の報告 .....	3
10.1.	報告義務のある有害事象 .....	3
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順 .....	3
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務 .....	3
10.4.	参加施設 (当該施設を含む) の施設研究責任者の対応 .....	3
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討 .....	3
11.	効果判定とエンドポイントの定義 .....	3
11.1.	効果判定 .....	3
11.2.	解析対象集団の定義 .....	3
11.3.	エンドポイントの定義 .....	3
12.	統計的事項 .....	3
12.1.	主たる解析と判断規準 .....	3
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間 .....	3
12.3.	中間解析と試験の早期中止 .....	3
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析 .....	3
12.5.	最終解析 .....	3
13.	倫理的事項 .....	3
13.1.	患者の保護 .....	3
13.2.	インフォームドコンセント .....	3
13.3.	個人情報の保護と患者識別 .....	3
13.4.	プロトコルの遵守 .....	3
13.5.	施設の倫理審査委員会 (機関審査委員会) の承認 .....	3
13.6.	プロトコルの内容変更について .....	3
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反 (COI) の管理について .....	3
13.8.	補償について .....	3
14.	モニタリングと監査 .....	3
14.1.	定期モニタリング .....	3
14.2.	施設訪問監査 .....	3
15.	特記事項 .....	3
15.1.	腫瘍縮小効果の中央判定 .....	3
15.2.	病理診断の中央判定 (病理中央診断) .....	3
15.3.	潜在的 HB キャリアに対する取り扱いについて (「2.7」再掲) .....	3
16.	研究組織 .....	3
16.1.	本試験の主たる研究班 .....	3
16.2.	JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ) .....	3

16.3.	JCOG 代表者 .....	3
16.4.	研究グループとグループ代表者 .....	3
16.5.	研究代表者 .....	3
16.6.	研究事務局 .....	3
16.7.	病理中央診断事務局 .....	3
16.8.	病理判定委員 .....	3
16.9.	参加施設(2010年5月現在の)の適格患者登録見込み(年間) .....	3
16.10.	JCOG 臨床試験審査委員会(2004年4月メンバー・所属は当時のもの 更新なし) .....	3
16.11.	JCOG 効果・安全性評価委員会 .....	3
16.12.	JCOG 監査委員会 .....	3
16.13.	データセンター/運営事務局 .....	3
16.14.	プロトコール作成 .....	3
17.	研究結果の発表 .....	3
18.	参考文献 .....	3
19.	付表 APPENDIX .....	3

【一次審査提出時の添付資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ CRF ドラフト
- ・ 薬剤添付文書

【二次審査提出時の添付資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 薬剤添付文書

【二次審査承認後、施設への配布時に添付する資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準 (CTCAEv3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)

## 1. 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

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 対象疾患

悪性リンパ腫はリンパ球に由来する悪性腫瘍の総称であり、全悪性腫瘍(罹患)にしめる割合は2.6%である。死亡率は人口10万人あたり男性6.5人/年、女性4.9人/年(1999年、厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態統計」)で増加傾向にあり、その主な理由は後天性免疫不全症候群患者における日和見リンパ腫が増加していることや臓器移植後などの強い免疫抑制患者に発症するリンパ増殖性疾患の出現などがあげられるがそれだけでは説明ができず、真の増加要因は不明である。罹患率は人口10万人あたり男性8.6人、女性5.1人で、死亡率・罹患率ともに男性に多い。日本全国での年間患者発生数は約2万人と推定される。

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

非ホジキンリンパ腫(NHL)は、腫瘍細胞の細胞起源や分化段階を反映すると考えられている腫瘍細胞の形態学的特徴や、表面マーカー、免疫遺伝子の発現状況から、極めて多数の疾患群に細分類されており、予後や病像、治療反応性が多彩である。

免疫学、分子生物学の進歩などにより腫瘍細胞の免疫学的形質の解明が進むにつれ、悪性リンパ腫の病理分類は時代と共に大きく変遷し、米国では1982年のWorking Formulation、欧州では1988年の改訂Kiel分類が主流であったが、1994年にREAL分類が発表され、その改訂版と言えるWHO分類が1997年に発表されて以来、世界的にWHO分類が広く用いられるようになった(3.1.病理診断規準-WHO分類)。REAL分類およびWHO分類では、非ホジキンリンパ腫は「B細胞性腫瘍」と「T/NK細胞性腫瘍」に大別され、発症頻度は概ね4.6:1である。

本試験が対象とする「マントル細胞リンパ腫(Mantle cell lymphoma:MCL)」は、1992年Banksらにより独立した疾患群として提案されたB細胞性腫瘍のひとつ<sup>1)</sup>で、我が国の非ホジキンリンパ腫の2.8-5%、欧米では5-10%の頻度で見られる比較的小人数の一群であり、60歳以上の男性に多い(発症年齢中央値63歳)。

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

#### 2.1.2. 対象集団選択の根拠

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

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

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

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

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

MCLの腫瘍細胞の分化抗原はCD5陽性、CD10陰性、CD23陰性が特徴的であり、*bcl-1*遺伝子の過剰発現をもたらす t(11; 14)(q13; q32)転座の染色体異常が比較的高い頻度(約58%)に認められる。また、cyclin D1をencodeするPRAD1遺伝子の過剰発現を高頻度(約95%)に伴うが、cyclin D1免疫染色陰性のMCLは陽性例とは異なり極めて良好な予後を示すことから治療開発戦略上は別の対象と考えられており、本試験でも対象を cyclin D1免疫染色陽性例に限定した。

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

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

なお、本試験では副腎皮質ステロイド剤としてprednisoloneとdexamethasonを大量に使用する。メジャー・ランキライザー(major tranquilizer)・抗うつ薬・抗躁薬を服用中の患者ではステロイド剤にて症状の悪化が予想されるので除外することとした。ただし、抗不安薬(minor tranquilizer)・睡眠薬内服患者についてはステロイド剤によるリスクの増大は許容範囲と考えられるため除外しないこととした。

### 2.1.3. 腫瘍関連合併症

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

### 2.1.4. 再発/増悪形式

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

### 2.1.5. 予後因子/予測因子

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

## 2.2. 対象に対する標準治療

### 2.2.1. 多剤併用化学療法

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

### 2.2.2. rituximab と CHOP の併用療法

#### 1) CD20 抗原

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