

研究課題：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

課題番号：H19—がん臨床—一般—027

研究代表者：愛知県がんセンター中央病院 副院長・部長
森島泰雄

1. 本年度の研究成果

A) 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 相試験を実施している。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、完成された本プロトコールに基づく臨床試験実施体制が JCOG リンパ腫グループにおいて整い、平成 20 年 7 月に JCOG 参加予定 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の承認がされ平成 20 年 4 月 46 施設で得られ、症例登録が開始され、平成 21 年 10 月現在までに 18 例が登録され、予定された症例集積ペースをやや上回って臨床試験が進捗しており、重篤な有害事象の報告はない。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 (IPI) 高リスク群びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) を対象として、rituximab 併用寛解導入化学療法 + 自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (LEED 療法) を標準的治療として確立するため、導入化学療法である R-biweekly CHOP 療法 (A 群) と R-biweekly CHOP/CHASER 療法 (B 群) のランダム化第 II 相試験を計画した。このプロトコールは症例選択基準は(1) CD20 陽性の DLBCL と診断され、(2)年齢調節国際リスク分類 (IPI) で H-I 群、もしくは H 群と判定され、(3)臨床病期 II bulky, III, IV 期、(4)年齢が 20 歳以上 65 歳以下などである。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する。副次的評価項目は、(1)step I 終了後の完全奏効割合 (CR)、(2)step II 終了後の (CR + CRu)、(3)登録時からの 2 年全生存割合、(4)5 年無増悪生存割合、(5)5 年全生存割合、(6)治療の安全性とする。必要症例数は、

Simon の選択デザインに基づき、有効性が低い方の治療群での 2 年無増悪生存割合が 65% で、高い方の治療法がこれを 10%以上上回っていた場合に、良い方の治療群を正しく選択する確率を 80%以上とすると各群それぞれ 30 例、計 60 例が必要となる。以上より、病理中央診断などによる不適格例を計 10%弱と見込んで目標症例数は両群合わせて 70 例とした。平成 20 年前半に参加予定施設から最終の意見聴取を行い、本プロトコルの最終了解が得られ、CRF 作成など臨床試験実施に向けて準備中であり、CRF 作成など臨床試験実施に向けて最終準備中であり、平成 21 年度中の試験開始を予定している。46 施設が本試験参加の予定である。目標症例数は 70 例としており、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（平成 24 年度登録終了）が必要であると見込まれる。

2. 前年度までの研究成果

本研究課題は平成 19 年から開始されたものであるが、本プロトコールの中で用いられる biweekly CHOP 療法は JCOG リンパ腫グループで DLBCL を対象に臨床試験が実施されている。さらに、CHASER 療法と LEED 療法は愛知県がんセンターで開発された治療法で臨床試験によりその安全性と有効性が示されている。本 MCL 臨床試験でも重篤な有害事象の報告はない。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

IPI で高リスク群 DLBCL 及び MCL の予後は不良で、治療強度を強めた導入化学療法と自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法(APBSCT-HDC)により治癒率の向上が示唆されている。この試験を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できる。

4. 倫理面への配慮

研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみが症例を登録する。説明文書を用いて十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後、自由意志による同意を、患者本人より文書で得る。本研究は日本臨床腫瘍学グループにおいて臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会が組織され、研究の第三者的監視を実施する。

5. 発表論文

- 1: Chihara D, Morishima Y, et al. Analysis of prognostic factors in peripheral T-cell lymphoma: prognostic value of serum albumin and mediastinal lymphadenopathy. Leuk Lymphoma. 2009 Oct 8. [Epub ahead of print]
- 2: Kanda J, Morishima Y, et al. Association between obesity and the risk of malignant lymphoma in Japanese: A case-control study. Int J Cancer. 2009 Oct 9. [Epub ahead

of print]

- 3: Watanabe T, Morishima Y, et al. Potential efficacy of the oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in a phase I trial in follicular and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2009 Sep 10. [Epub ahead of print]
- 4: Chihara D, Morishima Y, et al. R-CHOP therapy for MALT lymphoma of the rectum. *Eur J Haematol.* 2009 Sep 8. [Epub ahead of print]
- 6: Tobinai K, Ogura M, Morishima Y, Watanabe T, et al. 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.

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
森島 泰雄	進行難治悪性リンパ腫に対する大量化学療法併用療法の確立(研究計画作成と総括)	名古屋大学医学部・昭和46年・医学博士・内科学	愛知県がんセンター中央病院血液内科学、臨床腫瘍学	副院長
小松 弘和	進行難治悪性リンパ腫に対する大量化学療法併用療法の臨床試験の実施	名古屋市立大学医学部・昭和63年・医学博士・血液腫瘍学	名古屋市立大学病院 化学療法部 血液腫瘍学	部長
福島 卓也	進行難治悪性リンパ腫に対する大量化学療法併用療法の臨床試験の実施	長崎大学医学部・平成元年・医学博士・内科学	長崎大学医学部血液内科学	助教
張 高明	進行難治悪性リンパ腫に対する大量化学療法併用療法の臨床試験の実施	日本医科大学・昭和55年・医学博士・内科学	新潟県立がんセンター新潟病院内科	部長
鵜池 直邦	進行難治悪性リンパ腫に対する大量化学療法併用療法の臨床試験の実施	九州大学医学部・昭和49年・医学博士・血液腫瘍学	独立行政法人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	進行難治悪性リンパ腫に対する大量化学療法併用療法の臨床試験事務局	名古屋大学医学部・昭和50年・医学博士・血液内科・臨床腫瘍学	名古屋第二赤十字病院	部長
笠井正晴	進行難治悪性リンパ腫に対する大量化学療法併用療法の臨床試験の実施	北海道大学大学院医学研究科・昭和58年・医学博士・血液内科	札幌北楡病院	院長
渡辺 隆	進行難治悪性リンパ腫に対する大量化学療法併用療法の臨床試験の実施	千葉大学医学部・昭和61年・医学博士・血液内科	国立がんセンター中央病院血液内科	医長

