

研究課題：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

課題番号：H22-がん臨床一般-029

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) 未治療マンテル細胞リンパ腫 (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 JCOG0406 試験として実施している。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 陽性マンテル細胞リンパ腫、(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、平成 22 年 10 月現在までに 28 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いる。有害事象報告が 2 件 (網膜炎、呼吸不全 (因果関係なし)) が報告された。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 (JCOG0908 試験)。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 22 年度 8 月にはスタートアップミーティングが参加予定全 46 施設医師・コーディネータの参加を得て実施され、症例登録が開始された。平成 22 年 10 月現在 4 症例の登録があった。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の症例数の推計から 3 年（平成 24 年度内登録終了）が必要であると見込まれる。

2. 前年度までの研究成果

本研究課題は新規研究課題であるが、平成 19 年から開始されたがん臨床研究「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 (H19-がん臨床一般-027)」を引き継いだものである。前年度まで MCL 試験は因果関係のある重篤な有害事象は認められず、順調に症例登録がすすんでいる。DLBCL プロトコルの作成を前年度までに終えたが、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。

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 [Yamamoto K](#), [Utsunomiya A](#), [Tobinai K](#), [Tsukasaki K](#), [Uike N](#), [Uozumi K](#), [Yamaguchi K](#), [Yamada Y](#), [Hanada S](#), [Tamura K](#), [Nakamura S](#), [Inagaki H](#), [Ohshima K](#), [Kiyoi H](#), [Ishida T](#), [Matsushima K](#), [Akinaga S](#), [Ogura M](#), [Tomonaga M](#), [Ueda R](#): 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* 2010;28:1591-8.
- ② [Tobinai K](#), [Ogura M](#), [Itoh K](#), [Kinoshita T](#), [Hotta T](#), [Watanabe T](#), [Morishima Y](#), [Igarashi](#)

- T, Terauchi T, Ohashi Y; all collaborators of the IDEC-C2B8 Study Group in Japan. Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) chemotherapy in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: 7-year follow-up results. *Cancer Sci.* 2010 Dec;101(12):2579-2585.
- ③ Itoh K, Kinoshita T, Watanabe T, Yoshimura K, Okamoto R, Chou T, Ogura M, Hirano M, Asaoku H, Kurosawa M, Maeda Y, Omachi K, Moriuchi Y, Kasai M, Ohnishi K, Takayama N, Morishima Y, Tobinai K, Kaba H, Yamamoto S, Fukuda H, Kikuchi M, Yoshino T, Matsuno Y, Hotta T, Shimoyama M. Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. *Int J Hematol.* 2010 Apr;91(3):446-55.
- ④ 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 Aug;21(8):1699-705.
- ⑤ 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 Jun;84(6):493-8.
- ⑥ Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, Kagami Y, Tobinai K, Okamoto M, Asaoku H, Sasaki T, Mikuni C, Hirano M, Chou T, Ohnishi K, Ohno H, Nasu K, Okabe K, Ikeda S, Nakamura S, Hotta T, Shimoyama M. Phase II study of ABVd therapy for newly diagnosed clinical stage II to IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *Int J Hematol.* 2010 Nov 16. [Epub ahead of print]
- ⑦ Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, Takahashi N, Yamaguchi M, Takayama N, Kinoshita T, Motoji T, Ohyashiki K, Kosugi H, Matsuda S, Ohnishi K, Omachi K, Hotta T. Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol.* 2010 Nov 11. [Epub ahead of print]
- ⑧ Tobinai K, Ogura M, Maruyama D, Uchida T, Uike N, Choi I, Ishizawa K, Itoh K, Ando K, Taniwaki M, Shimada N, Kobayashi K. Phase I study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in Japanese patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol.* 2010. 101(12):2579-2585.
- ⑨ Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, Ishizawa K, Yamamoto J, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2010. 101(9):2059-64.
- ⑩ Ogura M, Uchida T, Taniwaki M, Ando K, Watanabe T, Kasai M, Matsumoto Y, Shimizu D, Ogawa Y, Ohmachi K, Yokoyama H, Tobinai K; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2010. 101(9):2054-8.
- ⑪ Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Uchida T, Kasai M, Oyama T, Suzuki T, Kobayashi Y, Watanabe T, Azuma T, Mori M, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Ono C, Ohata J. Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy. *Cancer Sci.* 2010 101:1840-5.
- ⑫ Ishitsuka K, Fukushima T, Tsukasaki K, Tobinai K: Is Zidovudine and interferon-alfa the gold standard for adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Clin Oncol* (in press)
- ⑬ R. Seki, K. Ohshima, T. Fujisaki, N. Uike, F. Kawano, H. Gondo, S. Makino, T. Eto, Y. Moriuchi, F. Taguchi, T. Kamimura, H. Tsuda, K. Shimada, T. Okamura. Prognostic

significance of S-phase kinase-associated protein 2 and p27^{kip1} in patients with diffuse large B-cell lymphoma: effects of rituximab. *Annals of Oncol.* 21: 833-841, 2010.

- ⑭ Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, Yoshimura K, Ogura M, Kagami Y, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaki K, Kasai M, Tobinai K, Kaba H, Mukai K, Nakamura S, Ohshima K, Hotta T, Shimoyama M. Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 51: 813-821, 2010.
- ⑮ Watanabe T, Kato H, Kobayashi Y, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Yokoyama H, Morishima Y, Ricker JL, Otsuki T, Maesima AM, 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* 101: 196-200, 2010.

6. 研究組織

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	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 部長
福島 卓也	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	講師
鶴池 直邦	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	臨床試験の実施と研究事務局	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
中田匡信	臨床試験の実施	北海道大学医学部・平成2年・血液内科	札幌北楡病院 血液内科学 国立がんセンター中央病院	部長
渡辺 隆	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	血液内科	医長
山本一仁	臨床試験の実施と研究事務局	名古屋大学医学部・昭和62年・医学博士 内科学	愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部	医長
横山雅大	臨床試験の実施	自治医科大学医学部・平成6年・臨床腫瘍学	癌研究会有明病院・血液腫瘍科・化学療法科 血液内科	医員