

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)
造血器腫瘍分科会

JSCT NHL04

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対する Rituximab を併用した Biweekly CHOP 療法お よび大量化学療法＋自家末梢血幹細胞移植の 有効性に関する検討

多施設共同第 II 相試験実施計画概要書

研究代表者

原田 実根

九州大学病院 第一内科

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

TEL : 092-642-5225 (ダイヤルイン) FAX : 092-642-5247

研究事務局

福田 隆浩、長藤 宏司

九州大学病院 第一内科

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

TEL : 092-642-5229 (ダイヤルイン) FAX : 092-642-5247

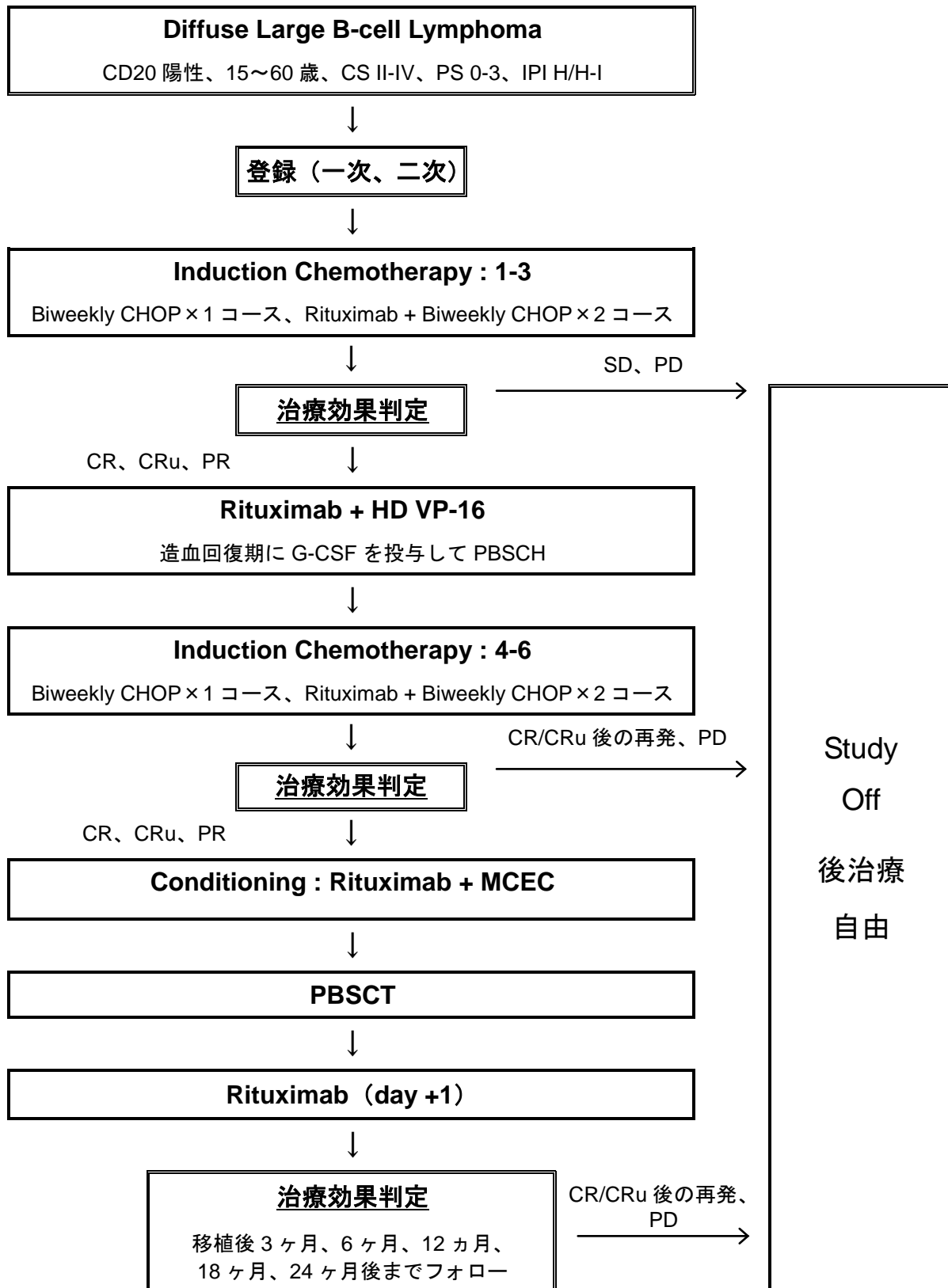
(福田 隆浩) E-mail : fukudat@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

携帯電話 : 090-1194-8069

(長藤 宏司) E-mail : nagafuji@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

財団法人 地域医学研究基金

1 シェーマ



2 目的

初発の高リスク（IPI High、High-intermediate risk）CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（Diffuse Large B-cell Lymphoma; DLBL）に対して、Rituximab 併用 Biweekly CHOP 療法および Rituximab 併用 Upfront 大量化学療法＋自家末梢血幹細胞移植療法を行い、本治療の有効性および安全性を検討する。

主要評価項目（primary endpoint）

適格例における登録後 2 年の時点での Progression-Free Survival（PFS）

副次的評価項目（secondary endpoint）

- 1) 適格例における登録後 2 年の時点での Overall Survival（OS）
- 2) 治療完了例における
 - ①移植後 2 年の時点での Progression-Free Survival（PFS）
 - ②Rituximab 併用大量化学療法＋自家末梢血幹細胞移植の安全性（移植後 28 日以内、NCI-CTC ver.2.0 日本語訳 JCOG 版 第 2 版（添付資料 3）にて判定）
 - ③Rituximab 併用大量化学療法＋自家末梢血幹細胞移植後の免疫能の回復

3 対象

- 1) 組織学的に確認された Diffuse Large B-cell Lymphoma。（参考：付表 1. 新 WHO 分類）
- 2) リンパ腫細胞の表面 CD20 陽性。
- 3) 測定可能な病変を有すること。
- 4) 年齢 15 歳以上 60 歳以下の症例。
- 5) Ann Arbor 分類による Clinical Stage（CS）：II～IV の症例。
- 6) Performance Status（ECOG）：0～3 の症例。
- 7) 初診時の Age-adjusted International Prognostic Index が High あるいは High-intermediate の症例。（参考：付表 2. International Prognostic Index）
- 8) 重篤な臓器障害のない症例。
重篤な臓器障害のないこと：以下の基準を満たすこと
好中球数 $\geq 1000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、
AST・ALT \leq 正常値上限の 3 倍、Total bilirubin $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
（リンパ腫の浸潤が肝障害の原因と考えられる場合は可）
血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ 、Ejection Fraction $\geq 50\%$ 、
酸素吸入なしの条件下で PaO₂ $\geq 60 \text{ mmHg}$ （もしくは SaO₂ $\geq 90\%$ ）
- 9) 重篤な合併症を有しない症例。
- 10) 本研究への参加について患者本人の同意が得られている症例。ただし、未成年の場合は代諾者及び本人から文書による同意が得られている症例。

4 治療

- 1) 2週1コースとして Biweekly CHOP 療法を1コース、2週1コースとして Rituximab 併用 Biweekly CHOP 療法 (R-Bi CHOP 療法) を2コース施行する (導入化学療法 第1~3コース)。
- 2) 効果判定にて CR、CRu、PR の患者に対し、Rituximab 併用大量 VP-16 療法を施行し、造血回復期に Filgrastim を併用して末梢血幹細胞を採取する。
- 3) 2週1コースとして Biweekly CHOP 療法を1コース、2週1コースとして R-Bi CHOP 療法を2コース施行する (導入化学療法 第4~6コース)。
- 4) 効果判定にて CR、CRu、PR の患者に対し、移植前処置として Rituximab 併用 MCEC 療法を施行し、末梢血幹細胞を移植する。移植後 day +1 に Rituximab を単剤で投与する。

Biweekly CHOP 療法 (導入化学療法 第1、4コース)

	day		1	2	3	4	5	6	14
Cyclophosphamide	750 mg/m ² /day	div	↓							
Doxorubicin	50 mg/m ² /day	iv	↓							
Vincristine	1.4 mg/m ² /day (Max. 2.0mg/body)	iv	↓							
Prednisolone	100 mg/body/day	po	↓	↓	↓	↓	↓			
Filgrastim	75 μg/body	sc				適宜投与				

R-Bi CHOP 療法 (導入化学療法 第2、3、5、6コース)

	day		1	2	3	4	5	6	7	...	14
Rituximab	375 mg/m ² /day	div	↓								
Cyclophosphamide	750 mg/m ² /day	div		↓							
Doxorubicin	50 mg/m ² /day	iv		↓							
Vincristine	1.4 mg/m ² /day (Max. 2.0mg/body)	iv		↓							
Prednisolone	100 mg/body/day	po		↓	↓	↓	↓	↓			
Filgrastim	75 μg/body	sc				適宜投与					

注) 14日毎に化学療法が施行できるように、Filgrastim を適宜投与する。

Prednisolone の内服が困難な症例では、同量の静注も可。

Rituximab 併用大量 VP-16 療法 + PBSCH

	day		1	2	3	4	5
Rituximab	375 mg/m ² /day	div	↓											↓
Etoposide	500 mg/m ² /day	iv		↓	↓	↓								
Filgrastim	600 μg/body/day	sc					適宜投与		↓	↓	↓	↓	(↓)	(↓)
PBSCH														△ (△) (△)

注) 2 回目の Rituximab は、PBSCH 開始の 2 日前を目安に投与する。

Rituximab 併用 MCEC (Ranimustine/Carboplatin/Etoposide/Cyclophosphamide) + PBSCT

	day		-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	..
Rituximab	375 mg/m ² /day	div	↓											↓
Ranimustine	200 mg/m ² /1hr	div		↓					↓					
Carboplatin	300 mg/m ² /1hr	div			↓	↓	↓	↓						
Etoposide	500 mg/m ² /6-8hr	div				↓	↓	↓						
Cyclophosphamide	50 mg/kg/3hr	div							↓	↓				
PBSCT													▽	
Filgrastim	300 μg/m ² /day	div												適宜投与

5 症例の登録

注意) 組織学的な Diffuse large B-cell lymphoma の確認、CD20 陽性の確認に時間を要し、かつ治療の開始が緊急を要すると担当医師が判断した場合は、二次登録前に第 1 コースの Biweekly CHOP 療法を開始しても構わない。ただし、R-CHOP 療法あるいはその他の化学療法が施行された患者は、例外なく二次登録されない。

- 1) 担当医師は組織学的な Diffuse large B-cell lymphoma の確認、CD20 陽性の確認を除く選択基準に合致し、また除外基準に該当しない症例について、本プロトコールに従った治療を開始する前に、一次登録票に必要事項を記入し、データセンターに On Line (<http://www.jsct.jp/JSCT/>) にて一次登録を依頼する。組織学および CD20 陽性が確認された時点で再度データセンターに二次登録を依頼し、二次登録完了をもって症例登録完了とする。また、二次登録前には効果判定に必要なベースライン評価を行うことを必須とする。
- 2) データセンターでは、送信された一次登録票に基づいて、適格基準に合致するかどうかを確認し、適格症例の場合には直ちに一時登録確認通知によって登録施設に対して登録番号の連絡を On Line にて行う。なお、データセンターにて症例の適格性が判断出来ない場合には、研究事務局にて症例登録の可否について判断する。
- 3) 附随研究に参加する場合には登録時にリンパ節検体および末梢血検体の提出が必須となるので注意すること (附随研究計画書 参照)。

6 予定登録数と研究期間

目標症例数は 54 例とする。

症例登録期間として 2 年間 (平成 16 年 12 月 01 日～平成 18 年 11 月 30 日)、追跡期間として 2 年間、計 4 年間を目標とする。

7 問い合わせ先

登録基準、治療変更基準、効果判定等、臨床的判断を要するもの：研究事務局

研究事務局：福田 隆浩、長藤 宏司

九州大学病院 第一内科

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

TEL：092-642-5229（ダイヤル） FAX：092-642-5247

（福田 隆浩）E-mail：fukudat@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

携帯電話：090-1194-8069

（長藤 宏司）E-mail：nagafuji@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

登録手順、記録用紙（CRF）記入等：データセンター

データセンター：九州大学病院 第一内科 吉田 和代

TEL：092-642-5229（ダイヤル） FAX：092-642-5247

E-mail：JSCT@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

効果・安全性評価委員会

東京都立駒込病院 血液科

坂巻 壽

東京都老人医療センター 血液科

森 真由美

藤田保健衛生大学病院 血液化学療法科

平野 正美