

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確立に関する研究」班

国立がん研究センター研究開発費 29-A-3

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究(JCOG)」班

# JCOG0908

## 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相試験実施計画書 ver. 1.63

Randomized phase II study of biweekly R-CHOP versus biweekly R-CHOP followed by CHASER  
as induction therapy for high-dose chemotherapy, LEED, and autologous stem-cell transplantation  
in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma

略称:DLBCL-bi-R-CHOP/CHASER-LEED-rP2

グループ代表者:永井 宏和

国立病院機構名古屋医療センター 血液内科

研究代表者(研究代表医師):山本 一仁

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

研究事務局 :山本 一仁

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

鏡味 良豊

豊田厚生病院 血液内科

〒470-0396 愛知県豊田市浄水町伊保原500-1

2006年3月4日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC511)

2010年6月2日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2011年11月14日 ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 11月14日発効

2012年4月20日 ver. 1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 5月7日発効

2013年9月12日 ver. 1.3 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 9月17日発効

2014年8月26日 ver. 1.4 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8月29日発効

2018年3月14日 ver. 1.5 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 3月20日発効

2018年9月12日 ver. 1.6 改訂(臨床研究法対応)JCOG 効果・安全性評価委員会承認

2018年10月12日 ver. 1.61 修正 JCOG データセンター長承認

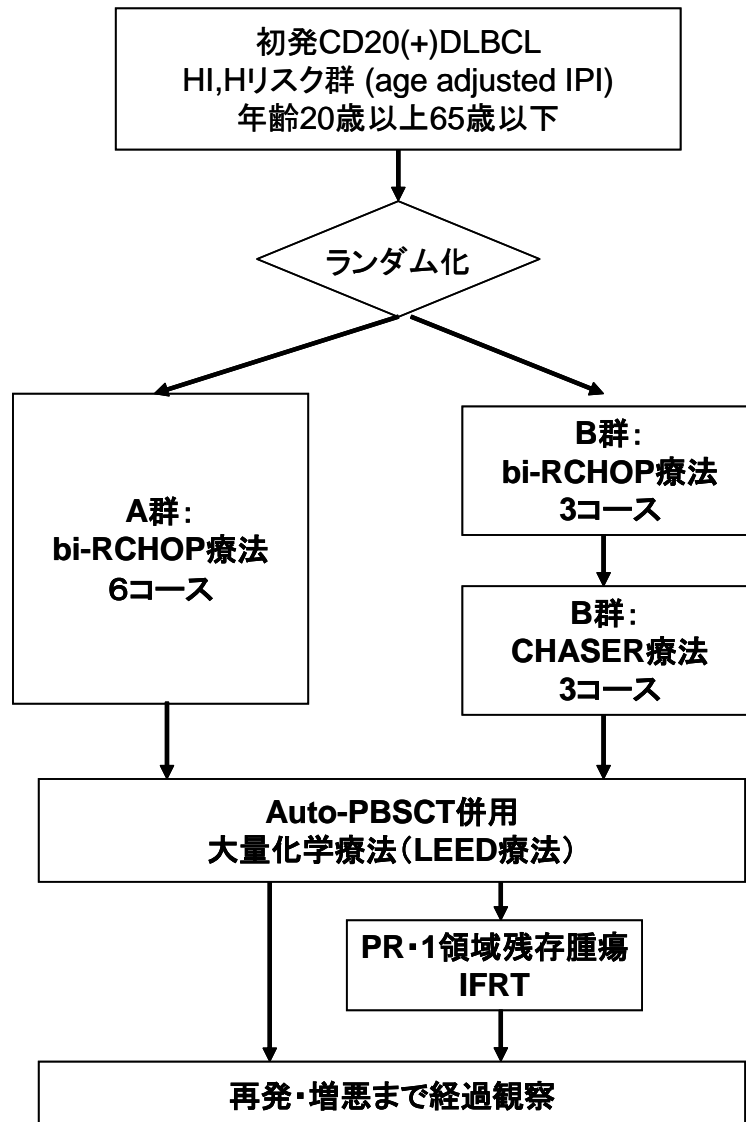
2018年10月29日 ver. 1.62 修正 JCOG データセンター長承認  
2018年11月12日 ver. 1.63 修正 JCOG データセンター長承認  
2018年11月22日 国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会承認

## 0. 概要

本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。  
本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「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」  
平易な研究名称:「高リスク DLBCL に対する導入化学療法と大量化学療法のランダム化第 II 相試験」

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

進行期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、自家造血幹細胞移植を伴う大量化学療法(LEED 療法)に先だって行うリツキシマブ併用導入化学療法として、Biweekly-R-CHOP 療法(A 群)と Biweekly-R-CHOP/CHASER 療法(B 群)のいずれがより有望かを判断する。

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

**0.3. 対象**

- 1) WHO 分類における diffuse large B-cell lymphoma (subtype を含む)、lymphomatoid granulomatosis, Grade 3, primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma のいずれかと病理組織学的に診断されている。intravascular large B-cell lymphoma は対象としない。
- 2) 生検標本もしくは外科切除標本の、免疫組織化学染色またはフローサイトメリーにて、腫瘍細胞の CD20 抗原が陽性である
- 3) 登録日の年齢が 20 歳以上、65 歳以下である
- 4) 登録時の ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の performance status (PS) が 0~2 である
- 5) 登録日前 28 日以内の最新の画像診断にて AJCC 臨床病期分類規準(3.2.)の bulky II 期、III 期、IV 期のいずれかである
- 6) AA-IPI (Age-adjusted International Prognostic Index) による層別化で HI、もしくは H と判定された
- 7) 登録日前 14 日以内の最新の末梢血液中腫瘍細胞数(3.4.4.参照)  $\leq 10,000/\text{mm}^3$
- 8) 臨床診断で精巣や、中枢神経系(脳・脊髄・髄腔)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・肺・心機能を有する
- 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. STEP I: 導入化学療法**

A 群 X→X→X→X→X→X (bi-R-CHOP 療法 6 コース)

B 群 X→X→X→Y→Y→Y (bi-R-CHOP 療法 3 コースと CHASER 療法 3 コース)

**X: bi-R-CHOP 療法(2 週 1 コース)**

薬剤	用量・用法	投与日
リツキシマブ	375 mg/m <sup>2</sup> DIV	day 1
シクロfosファミド(CPA)	750 mg/m <sup>2</sup> DIV	day 1,
ドキシソルビシン(DXR)	50 mg/m <sup>2</sup> DIV	day 1,
ビンクリスチン(VCR)	1.4 mg/m <sup>2</sup> IV(max 2 mg/body)	day 1,
プレドニゾン(PSL)	100 mg/body PO	days 1 to 5
G-CSF	通常量 SC	day 8 より day 13 まで

(PBSC の動員のための高用量は、day 8 より PBSC まで)

**Y: CHASER 療法(3 週 1 コース)**

薬剤	用量・用法	投与日
リツキシマブ	375 mg/m <sup>2</sup> DIV	day 1
シクロfosファミド(CPA)	1,200 mg/m <sup>2</sup> DIV	day 2
シタラビン(Ara-C)	2,000 mg/m <sup>2</sup> DIV	day 3, 4
エトポシド(VP-16)	100 mg/m <sup>2</sup> DIV	day 2, 3, 4
デキサメタゾン(Dexa)	40 mg/body DIV	day 2, 3, 4
	(エステル化物量として)	
G-CSF	通常量 SC	day 8 より(白血球数 >5,000/mm <sup>3</sup> まで)

(PBSC の動員のための高用量は、day 8 より PBSC まで)

- 1) 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適用のある投与量であり、高用量とは自家末梢血幹細胞動員のため薬事法上承認のある適応内の投与量である。
- 2) G-CSF は、bi-R-CHOP、CHASER とともに通常量を day 8 より投与する
- 3) G-CSF は PBSC の動員の際には、両群とも高用量を day 8 より薬事法上承認のある適応内で使用し、末梢血幹細胞採取(PBSC)後中止する。
- 4) PBSC:A 群では、bi-R-CHOP の 4 コース目、B 群では CHASER の 1 コース目に PBSC を行い、CD34 陽性細胞総数として  $2 \times 10^6/\text{kg}$ (実体重)以上[目標は  $4 \times 10^6/\text{kg}$ (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次コース目にも採取する)。

**0.4.2. STEP II:PBSCT 併用大量化学療法**

導入化学療法により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、④ $2 \times 10^6$ 個/kg以上のCD34陽性末梢血幹細胞が採取・保存できた場合に行う。

第6コースの開始日から起算して22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
メルファラン (L-PAM)	130 mg/ m <sup>2</sup>	DIV	day -1	130 mg/ m <sup>2</sup>
シクロフォスファミド (CPA)	60 mg/kg	DIV	day -4, -3	120 mg/kg
メスナ	72 mg/kg	DIV	day -4, -3	144 mg/kg
エトポシド (VP-16)	500 mg/ m <sup>2</sup>	DIV	day -4, -3, -2	1,500 mg/ m <sup>2</sup>
デキサメタゾン (Dexa)	40 mg/body (エステル化物量として)	DIV	day -4, -3, -2, -1	160 mg/body
PBSCT		DIV	day 0	
G-CSF	通常量	DIV	day 1 から白血球数>5,000/mm <sup>3</sup> まで	

**0.4.3. Involved-field radiotherapy (IFRT) 30-40 Gy**

PRの残存腫瘍のうち、1領域で放射線照射が可能な病変部に対しinvolved field radiotherapyを施行する。

**0.5. 予定登録数と研究期間**

予定登録数:両群計70名

登録期間:4.5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10年まで追跡、総研究期間:14.5年

臨床研究の開始日 2010年6月25日

臨床研究の終了予定日 2024年12月25日

**0.6. 問い合わせ先**

適格規準、治療変更規準など、臨時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.)

疾病等(有害事象)報告:JCOG効果・安全性評価委員会事務局(16.11.)