

201020070A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森島 泰雄

平成23年(2011)年3月

目 次

I. 総括研究報告

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的确立に関する研究 1

研究代表者 森島 泰雄

II. 分担研究報告 6

分担研究課題：進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する大量化学
療法的确立（臨床試験の実施）

研究分担者

森島 泰雄

福島 卓也

鵜池 直邦

小椋美知則

中田 匡信

渡辺 隆

山本 一仁

横山 雅大

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 41

IV. 研究成果の刊行物・別冊 42

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—029）

総括研究報告書

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

研究代表者 森島泰雄 愛知県がんセンター中央病院 副院長・部長

研究要旨：再発ハイリスクのびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）とマンツル細胞リンパ腫（MCL）の初回治療症例を対して、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）を確立することを目的として、臨床試験を 2 つ計画し、プロトコルを完成し、前者は 7 症例が、後者は 32 症例が登録されている。この DLBCL 及び MCL の予後は不良で、治癒率の向上が示唆され、将来標準療法となりうる効果的で安全な導入療法の確立を目指す。

研究分担者氏名・所属機関（職名）

森島泰雄・愛知県がんセンター中央病院
（副院長、部長）
福島卓也・長崎大学医学部（講師）
鵜池直邦・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・名古屋第二赤十字病院
（部長）
中田匡信・札幌北楡病院（部長）
渡辺 隆・国立がんセンター中央病院血液
内科（医長）
山本一仁・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・癌研究会有明病院・血液腫瘍科
・化学療法科（医員）

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 相試験をおこなう。また、未治療マンツル細胞リンパ腫（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 相試験をおこなう。

A. 研究目的

B. 研究方法

日本臨床腫瘍グループ (JCOG) のリンパ腫研究グループ (Lymphoma Study Group : LSG) に所属する 47 施設の多施設臨床試験として、主任研究者を研究代表者、臨床試験事務局として愛知県がんセンター中央病院血液・細胞療法部と名古屋第 2 赤十字病院血液内科をそれぞれ事務局とする 2 つの臨床試験のプロトコルを JCOG データセンターの支援を得て作成し、臨床試験を遂行する。

(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 JCOG 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。

C. 研究結果

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 JCOG0406 試験として実施している。このプロトコ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 47 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 23 年 2 月現在までに 32 例が登録され、予定された症例集積ペースで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 23 年 2 月現在 7 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。

(添付資料)

C) 研究分担者の各施設において、悪性リンパ腫を対象として末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法、ならびに化学療法に関する初期臨床試験と臨床経験を集積し、二つの臨床試験のプロトコール作成・実施の基盤とした。

D. 考察

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、標準療法となりうる効果的で安全な導入療法を確立できる。

E. 結論

難治性悪性リンパ腫である進行期マントル細胞リンパ腫とハイリスクび慢性大細胞性 B 細胞性リンパ腫に対する初回治療法として、わが国での初期臨床試験・経験に基づくオリジナリティの高い末梢血造血幹細胞移植併用大量化学療法のプロトコールを完成し、臨床試験を開始している。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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- α 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.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

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
（研究計画作成と総括）

研究分担者 森島泰雄 愛知県がんセンター中央病院 副院長・部長

研究協力者 鏡味良豊 豊田厚生病院

研究要旨

再発ハイリスクのびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）の国際予後分類（IPI）で high/high intermediate リスク初回治療症例を対象にして、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）の臨床試験を JCOG リンパ腫グループにおいて計画し、研究事務局としてプロトコル作成を主導し完成させた。平成 22 年度に登録を開始し、全国で 7 症例が登録されており、予知しない重篤な有害事象の報告はない。DLBCL の予後は不良で、この臨床試験により治癒率の向上と安全性が示され、標準療法となりうる効果的で安全な導入療法の確立が期待される

A. 研究目的

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 相試験をおこない、総括することを目的とする。

B. 研究方法

日本臨床腫瘍グループ（JCOG）のリンパ腫研究グループ（Lymphoma Study Group：LSG）に所属する 47 施設の多施設臨床試験として、研究代表者、臨床試験事務局を愛知県がんセンター中央病院血液・細胞療法部とする臨床試験のプロトコルを JCOG データセンターの支援を得て作成し、臨床試験を遂行する。（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 JCOG 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。

C. 研究結果

1) 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、本プロトコー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、計画書の詳細な詰めやデータセンターとの打ち合わせ、CRF 作成など臨床試験実施に向けて最終プロトコールを完成させた。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) 愛知県がんセンター中央病院血液・細胞療法部における症例解析により、悪性リンパ腫の化学療法・自家末梢血幹細胞移植に関する有用な知見を得ることができた。

1. 自家造血幹細胞移植以前の化学療法におけるリツキシマブ投与が移植後の好中球回復に与える影響 (論文 1)。
2. 胃原発 DLBCL の予後因子と移植前の FDG-PET の有用性の検討 (論文 2)。
3. DLBCL における中枢神経再発のリスク因子の解析 (学会発表 2)
4. 難反応性非ホジキンリンパ腫に対する Mit-GDP 療法の検討 (学会発表 1)

D. 考察

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。この試験をおこなうことにより、将来標準療法となりうる効果的で安全な導入療法を選択できる。

E. 結論

難治性悪性リンパ腫であるハイリスクび慢性大細胞性B細胞性リンパ腫に対する初回治療法として、わが国での初期臨床試験・経験に基づくオリジナリティの高い末梢血造血幹細胞移植併用大量化学療法のプロトコールを完成し、臨床試験を開始している。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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) Kato H, Yamamoto K, Matsuo K, Oki Y, Tajii 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.

3) Chihara D, Oki Y, Ine S, Kato H, Onoda H, Tajii 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.

2. 学会発表

1) Onoda H, Kato H, Kagami Y, Tajii H, Yamamoto K, Morishima Y, et al. The efficacy and safety of the Mit-GDP(+R) for patients with multiple-relapsed non-Hodgkin lymphoma. 第72回日本血液学会総会。2010年9月 横浜

2) Chihara D, Oki Y, Onoda H, Tajii H, Yamamoto K, Morishima Y. Incidence of risk factors for eventual central nerves system relapse in patients with DLBCL. 第72回日本血液学会総会。2010年9月 横浜

3) Morishima S., Yamamoto K., Kimura H., Iwata S., Kinoshita T., Nagai H., Sugiura I., Tsushita K., Kagami Y., Miyamura K., Kuzushima K., Nakamura S., and Morishima Y.: Increased Peripheral T Cell Responses to EBV-Infected Cells with Frequent Detection of EBV-DNA In Plasma

and Viral mRNA In Peripheral B-Cells In Immunocompetent EBV-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients. (Poster Session) Abstract #4163. 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology, December 4-7, Orlando, FL, USA.

4) Chihara D., Oki Y., Matsuo K., Onoda H., Taji H., Yamamoto K., and Morishima Y.: Incidence and Risk Factors for Central Nervous System (CNS) Relapse In Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Analysis with Competing Risk Regression (CRR) Model. (Poster Session) Abstract #4154. 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology, December 4-7, Orlando, FL, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
（臨床試験の実施）

研究分担者 福島 卓也 長崎大学病院講師

研究要旨： 分担研究者は、本臨床研究「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」で、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）とマンツル細胞リンパ腫（MCL）に対する大量化学療法を併用した自家造血幹細胞移植療法の臨床試験のプロトコールの立案・作成作業に参加してきた。

現在両疾患に対する臨床試験が進行中で、当施設でも倫理委員会の承認が終了し症例登録中で、2011年3月現在 DLBCL に対する臨床試験に対して 2 例を登録している

A. 研究目的

本研究の目的は、近年開発された大量化学療法を併用した効果的治療法を用いて、進行期難治性 B 細胞リンパ腫のより有効な薬物療法を確立して、当該疾患患者の生命予後と生活の質を改善させることにある。以下、本臨床試験における研究目的を述べる。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）とマンツル細胞リンパ腫（MCL）に対する大量化学療法を併用した自家造血幹細胞移植療法の第 II 相試験を行う。MCL に対しては R-high-CHOP /CHASER /LEED + APBSCT 療法の有用性を検証す

る。DLBCL に対しては LEED+APBSCT 前治療としての biweekly R-CHOPx6 療法と biweekly R-CHOPx3 に引き続いての CHASERx3 療法の有用性の比較検証を行う。

B. 研究方法

本研究での 2 つの臨床試験は日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）において、以下のステップを踏んで作業を進めて来た。

1. JCOG リンパ腫グループのプロトコール検討委員会で本臨床試験の基本方針を検討し、合意を得た。
2. プロトコールコンセプトを作成し、

JCOG リンパ腫グループの全施設に送付してアンケート調査を行った上で、JCOG リンパ腫グループの班会議においてグループ全体の合意を得た。

3. JCOG 委員会にプロトコールコンセプトを提出して審査を受け承認された。
4. まず MCL に対する臨床試験が、次いで DLBCL に対する臨床試験が JCOG で承認され、症例登録が開始された。
5. 上記試験について当施設の倫理委員会承認で承認され、2011 年 3 月現在 DLBCL に対する臨床試験に 2 例登録している。
6. 厚生労働科学研究費補助金によるがん臨床研究事業への応募課題として 2 つの臨床試験の研究計画を合わせて提出し、研究課題として採択された。

(倫理面への配慮)

適切な症例選択規準と治療中止規準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保する。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守する。

1. 研究実施計画書の institutional review board (IRB) による審査・承認が得られた施設のみが症例を登録する。
2. 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、自由意志に基づく同意を患者本人より文書で得る。
3. 直接個人が識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
4. 臨床試験審査委員会、効果・安全性評

価委員会、監査委員会による、臨床試験研究の第三者的監視を実施する。

C. 研究結果

当施設ではいずれの疾患に対する臨床試験も院内の倫理委員会で承認され、症例登録準備が完了した。2011 年 3 月現在、DLBCL に対する臨床試験に 2 症例を登録している。

D. 考察

本研究の対象疾患である進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対して現在まで、大量化学療法と自家造血幹細胞移植療法の有用性が示唆されてきたが、至適治療をめぐってこれまで議論が多かった。

今回我々は MCL と DLBCL 患者を対象に、数年先に標準治療となる確率の高い大量化学療法の中でも、日本で開発された CHSAER-LEED 療法の有用性を検証するための 2 つの第 II 相試験を計画し、現在進行中である。

海外で進行中の同様の疾患に対する臨床試験結果と併せて、本研究結果が新たな標準的治療法の開発に寄与することが予想される。

E. 結論

本研究での二つの臨床試験によって、進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する、新たな標準治療確立と当該疾患患者の予後改善が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ando K, Miyazaki Y, Sawayama Y, Tominaga S, Matsuo E, Yamasaki R, Inoue Y, Iwanaga M, Imanishi D, Tsushima H, Fukushima T, Imaizumi Y, Taguchi J, Yoshida S, Tomonaga M: High expression of 67-kDa laminin receptor relates to the proliferation of leukemia cells and increases expression of GM-CSF receptor. *Exp Hematol* 31: 179-186, 2011

2. 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* 28: 765, 2010

2. 学会発表

1. Makiyama J, Taguchi J, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Fukushima T, Hata T, Tsukasaki K, Miyazaki Y, Ishimatsu Y, Hayashi T: 第72回日本血液学会学術集会 : Progressive metastatic

pulmonary calcification associated with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL), 2010

2. Taguchi M, Taguchi J, Imanishi D, Imaizumi Y, Hata T, Fukushima T, Tsukasaki K, Miyazaki Y: 第72回日本血液学会学術集会 : Coexistence of renal AL amyloidosis and gastrointestinal AA amyloidosis in multiple myeloma patient, 2010

3. 福島卓也、森内幸美、吉田真一郎、糸永英弘、田口潤、宮崎泰司 : 第33回日本造血細胞移植学会総会 : 長崎県における成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATL) に対する臍帯血移植 (CBT) の治療成績、2011

4. 松尾真稔、福島卓也、谷口広明、牧山純也、糸永英弘、田口潤、波多智子、宮崎泰司 : 第33回日本造血細胞移植学会総会 : 肺真菌症に対し liposomal Amphotericin B (L-AMB) 予防投与により同種移植 (allo-HSCT) を施行し得た ALL2 症例、2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

分担研究報告書

分担研究課題名：マクログロブリン血症を伴った低悪性度 B 細胞リンパ腫の
臨床的特徴の検討

研究分担者：鶴池 直邦 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

研究要旨

マクログロブリン血症を伴う低悪性度 B 細胞リンパ腫の臨床的特徴を明らかにするために、自験例 9 例の後方視的検討を行ったので報告する

A. 研究目的

マクログロブリン血症は元来骨髄浸潤と IgM M 蛋白血症を伴う

Lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)と定義されているが、他の低悪性度 B 細胞リンパ腫にもマクログロブリン血症が出現することが希に (1-2%) にみられる。今回われわれは自験例 9 例においてその特徴を明らかにした。

B. 研究方法

1994 年 4 月から 2010 年 7 月の間にマクログロブリン血症を伴う低悪性度 B 細胞リンパ腫と診断された 9 例について検討した。年齢 59~81 (中央値 70) 歳、男/女 9/0、LPL/MALT/DLBCL 7/1/1 であった (表 1)。

C. 研究結果

① 高齢者 (年齢中央値 70 歳) に多く、

全症例男性であった (表 1)。

② 全例に貧血 (Hb 平均値 9.8g/dL) を認めた (表 1)。

③ 血清 IgM M 蛋白量は 1200~8180 (平均 3956) mg/dL、(κ/λ ; 7/2) であったが、他のクラスの免疫グロブリンの抑制は軽度であった (表 2)。

④ 治療は通常の CHOP(-like)レジメンに加え、5 症例に Rituximab が、8 例に Purine analog が用いられていた (表 3)。

⑤ 治療経過中、4 例に日和見感染症 (Herpes Zoster, Cryptococcus pneumonia, Pneumocystis pneumonia, Tb) が、2 例に二次発癌 (t-MDS, 肺癌) が、1 例に AIHA の合併をみた (表 3)。

D. 考察

マクログロブリン血症は中高年男性に多く発症し、緩徐な臨床経過を辿り全生存中央値は 5 年以上である。主に LPL

で認められるが、MALT や DLBCL での報告もあり、特に形質細胞への分化傾向を示す B 細胞リンパ腫との鑑別は難しく、血液病理医による診断が重要と考えられる。また本 LPL 症例の中には、骨髓所見のみ認める症例もあり、不均一な病型であることが示唆された。

近年では rituximab、purineanalog を含む他剤併用化学療法で良好な成績が報告されているが、いずれも強い免疫抑制効果による日和見感染の合併が高く長期治療には注意が必要である。予後因子を明らかにし、リスクに応じた標準的治療法の確立が今後の課題と思われる。

E. 結論

マクログロブリン血症を伴う低悪性度 B 細胞リンパ腫自験例 9 例の臨床的特徴を明らかにした。

表1 症例

case	age/sex	diagnosis	paraprotein	BM (%)	lesion	hecto-splenomegaly	anemia	karotype BM/LN	surface marker
1	85/M	LPL	IgM κ	14	LN	+	+	46, XY	CD19+20+CD79a+ sIgM κ+
2	81/M	LPL	IgM κ	33.8	LN	-	+	46, XY	CD20+CD79a+ sIgM κ+
3	83/M	LPL	IgM κ	80.8	LN	+	+	46, XY	CD20+CD79a+ sIgM κ+
4	74/M	LPL	IgM λ	+	LN bulky splenic effusion	-	+	46, XY BCL2/t(14;18)	CD19+20+28+ sIgM κ+
5	87/M	LPL (BM)	IgM κ	10.4	LN	+	+	46, XY	CD19+20+ sIgM κ+
6	59/M	LPL (BM)	IgM κ	11.4	LN	+	+	46, XY	CD5+19+20+23-DR+ sIgM κ+
7	88/M	LPL (BM)	IgM κ	15	LN	-	+	46, XY	CD5-19+20+DR+ sIgM κ+
8	73/M	MALT	IgM λ	10.4	LN, Lung	-	+	46, XY t(14;18)(q22;q21)	CD19+20+ sIgM λ+
9	88/M	DLBCL	IgM κ	81.2	LN, PB	+	+	46, XY t(2;11)(p24;q23)	CD19+20+DR+ sIgM κ+

表2 検査所見

case	diagnosis	IgM mg/dl	IgG mg/dl	IgA mg/dl	Hb g/dl	Ht %	LDH IU/L	β2MG me/L	sIL2-R U/ml
1	LPL	8190	958	67	8.2	25.9	161	5.1	10190
2	LPL	1470	1051	39	9.4	28.9	186	9.9	13637
3	LPL	5120	743	57	7.8	22.5	227	1.7	704
4	LPL	4490	1641	201	10.7	31.8	205	3.1	2072
5	LPL (BM)	2410	1180	83	10.7	-	271*	3	3487**
6	LPL (BM)	1200	2060	169	12.1	37.5	277*	3.5	4828
7	LPL (BM)	8190	2300	201	8.1	27.3	161	4.3	-
8	MALT	4820	978	91	12.6	35.5	488	3.1	1918
9	DLBCL	1952	409	53	7.4	22.3	2018	7.9	25240

*LDH基準値: ~2003.7 (200-370), 2003.8~ (119-228)
**LPL診断時

表3 治療・予後

case	age/sex	diagnosis	therapy	response	survival (M)	others
1	85/M	LPL	fludarabine, rituximab	PR	97*	Lung Ca, Herpes Zoster, Tb
2	81/M	LPL	cladribine, fludarabine	SD	41	Pneumocystis Pneumonia
3	83/M	LPL	fludarabine, rituximab	PR	28*	HBV carrier
4	74/M	LPL	rituximab+fludarabine	PR	17*	HCVA6(+)
5	87/M	LPL (BM)	fludarabine, cladribine, rituximab	PR	125*	HCVA6(-)
6	59/M	LPL (BM)	fludarabine, cladribine, CHASER, Zevadin	PR	88*	Cryptococcus pneumonia
7	88/M	LPL (BM)	VCR+PSL, cladribine+irradiation	SD	82	ARIA, t-MDS, Herpes Zoster
8	73/M	MALT	rituximab, fludarabine, PVP, radiation	SD	85	BOOP
9	88/M	DLBCL	R-CHOP, HD-MTX/AraC, HyamCVAD	-	3*	

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tomoko Nanri, Naokuni Uike, Toshiro Kawakita, Eisaku Iwanaga, Hiroaki Mitsuya, Norio Asou. A family harboring a germ-line N-terminal C/EBPα mutation and development of acute myeloid leukemia with an additional somatic C-terminal C/EBPα mutation. Genes, Chromosomes and Cancer 49:237-241, 2010.

2. Kazuhito Yamamoto, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Kunihiro Tsukasaki, Naokuni Uike, Kimiharu Uozumi, Kazunari Yamaguchi, Yasuaki Yamada, Shuichi Hanada, Kazuo Tamura, Shigeo Nakamura, Hiroshi Inagaki, Koichi Ohshima, Hitoshi Kiyoi, Takashi Ishida, Kouji Matsushima, Shiro Akinaga, Michinori Ogura, Masao Tomonaga, and Ryuzo Ueda. 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* 28; 1591-1598, 2010.
3. 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.
 4. Ken Ohmachi, Kiyoshi Ando, Michinori Ogura, Toshiki Uchida, Kuniaki Itoh, Nobuko Kubota, Kenichi Ishizawa, Joji Yamamoto, Takashi Watanabe, Naokuni Uike, Ilseung Choi, Yasuhito Terui, Kensuke Usuki, Hirokazu Nagai, Nobuhiko Uoshima and Kensei Tobinai; The Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci* 101; 2059-2064, 2010.
 5. K Tobinai, M Ogura, D Maruyama, T Uchida, N Uike, I Choi, K Ishizawa, K Itoh, K Ando, M Taniwaki, N Shimada, K Kobayashi. Phase I study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everlimus (RAD001) in Japanese patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol* 92, 563-570, 2010.
 6. 鶴池直邦. 骨髄異形成症候群患者に対するコミュニケーション・スキル. *Trends in Hematological Malignancies* 2, 92-95, 2010. 2010年4月号、株式会社 メディカルレビュー社 (大阪市)
 7. 林 稔展、阿部元昭、清水裕彰、大久保博史、中川 誠、鶴池直邦、富沢 達. イットリウム 90 標識イブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン®)による放射免疫療法の副作用解析. *日本病院薬剤師会雑誌* 46, 959-962, 2010
 8. 林 稔展、阿部元昭、清水裕彰、大久保博史、中川 誠、鶴池直邦、富沢 達. イットリウム 90 標識イブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン®)の標識調整条件の最適化に向けた実態調査. *日本病院薬剤師会雑誌* 46, 969-972, 2010
 9. 鶴池直邦. 特集：治療関連骨髄異形成症候群 (MDS) / 白血病. 治療関連骨髄異形成症候群 (MDS) / 白血病の診断. *血液フロンティア* 20, 857-864, 2010. 2010年6月号(5月30

- 日発行)、企画:通山 薫氏(川崎医科大学 検査診断学 教授)株式会社 医薬ジャーナル社(大阪市)
10. 岡村純、鶴池直邦. 成人 T 細胞白血病(ATL)は幹細胞移植でどこまで治せるようになったか. 季刊きんむ医 No.153,8-9,2010 年 6 月号、発行人:津田泰夫, 福岡市医師会勤務医会
11. 鶴池直邦. オンコロジストの立場からみた患者・家族とのコミュニケーション. 日本サイコオンコロジー学会ニューズレターNo.62, 7-8, Aug 2010.
12. (監修)鶴池直邦、小椋美知則、飛内賢正、新津 望.ゼヴァリン®治療上のポイント. 2010 年 9 月 24 日発行、バイエル薬品(株)
13. 鶴池直邦. 国内における臨床経験(2)九州がんセンターにおける本剤の使用経験. 記録集 悪性リンパ腫に関する学術講演会 -RI 標識抗体療法 の現状と将来-. 2010 年 9 月 24 日発行、バイエル薬品(株)
14. 崔 日承、鶴池直邦. ゼヴァリン®-放射免疫療法. 医学のあゆみ Vol.235 No.5 457-461, (2010 年 10 月 30 日発行)、(企画 畠 清彦 癌研究会癌研有明病院化学療法科・血液腫瘍科、同新薬開発臨床センター)、医歯薬出版株式会社(東京都)
15. 鶴池直邦. EBM がん化学療法-分子標的治療法 2011-2012. yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (2010 年 11 月 1 日発行)、(監修 西條長宏 近畿大学医学部腫瘍内科特任教授)株式会社 中外医学社(東京都)
16. 所 昭宏、山田 祐、鶴池直邦. 多発性骨髄患者に対するコミュニケーション・スキル. Trends in Hematological Malignancies 2, 204-207, 2010. 2010 年 12 月号、株式会社 メディカルレビュー社(大阪市)
- 2.学会発表
【国際学会】
1. J. Suzumiya, K. Suzuki, N. Uike, F. Kawano, T. Takeo, S. Okamura, C. Sakai, M. Mori, K. Tamura and Amrubicin LYM Study Group. Late phase II study of amrubicin in previously untreated patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL). 2010 ASCO Annual Meeting. 4-8 June 2010, Chicago, Illinois
2. S Miyawaki, K Ando, T Yokozawa, T Yamauchi, T Watanabe, S Fujisawa, N Uike, T Sakura, K Yagawa and T Hotta. A Phase I study of AZD1152, an Aurora B kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced acute myeloid leukaemia. 35th ESMO Congress. 8-12 October 2010, Milan

3. Takashi Ishida, Tatsuro Joh, Naokuni Uike, Kazuhito Yamamoto, Atae Utsunomiya, Shinichiro Yoshida, Yoshio Saburi, Toshihiro Miyamoto, Shigeki Takemoto, Hitoshi Suzushima, Kunihiro Tsukasaki, Kisato Nosaka, Hiroshi Fujiwara, Kenji Ishitsuka, Hiroshi Inagaki, Michinori Ogura, Shiro Akinaga, Masao Tomonaga, Kensei Tobinai, and Ryuzo Ueda. Multicenter Phase II Study of KW-0761, a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, In Relapsed Patients with Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL). 52th American society of Hematology annual meeting and exposition. December 4-7, 2010, Orlando, FL, USA
4. Takashi Watanabe, Yasuo Morishima, Taro Shibata, Nobuo Maseki, Tomohiro Kinoshita, Takayo Suzuki, Motoko Yamaguchi, Kiyoshi Ando, Michinori Ogura, Masafumi Taniwaki, Naokuni Uike, Kengo Takeuchi, Shigeru Nawano, Takashi Terauchi, Kunihiro Tsukasaki, Tomomitsu Hotta, and Kensei Tobinai Phase II/III Study of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone with Rituximab (R-CHOP) Versus Biweekly CHOP with Rituximab (R-Bi-CHOP) In Untreated Advanced-Stage Indolent B-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0203 Trial. 52th American society of Hematology annual meeting and exposition. December 4-7, 2010, Orlando, FL, USA
5. Kuniaki Itoh, Kiyoshi Ando, Michinori Ogura, Kenichi Ishizawa, Takashi Watanabe, Naokuni Uike, Yasuhito Terui, Kensuke Usuki, Hirokazu Nagai, Nobuhiko Uoshima, Nobuko Kubota, Ken Ohmachi, Toshiki Uchida, Joji Yamamoto, Ilseung Choi, and Kensei Tobinai. Durable Responses with Bendamustine Monotherapy In Patients with Relapsed/Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) and Mantle-Cell Lymphoma (MCL): Updated Follow-up Data From a Japanese Multicenter Phase II Study. 52th American society of Hematology annual meeting and exposition. December 4-7, 2010, Orlando, FL, USA
- 【国内学会】
1. 北村宣之、鵜池直邦. 悪性リンパ腫に対する放射免疫療法剤である

- ibrutumomab tiuxetan (Zevalin)の初期経験. 第44回日本核医学会九州地方会. 2010年2月14~15日, 佐賀
2. 鶴池直邦、本多絵美、宮下 要、崔 日承、油布祐二、再発・難治性 Hodgkin lymphoma に対する自家移植 -九州がんセンター単一施設での成績-, 第32回日本造血細胞移植学会総会, 2010年2月19~20日, 浜松
 3. 崔 日承、本多絵美、宮下 要、油布祐二、鶴池直邦、臍帯血移植後の拒絶に対して HLA 二座不一致末梢血幹細胞移植を行った成人 T 細胞白血病・リンパ腫の一例, 第32回日本造血細胞移植学会総会, 2010年2月19~20日, 浜松
 4. 本多絵美、宮下 要、崔 日承、油布祐二、鶴池直邦、NIMA 相補同胞より末梢血幹細胞移植を施行した肛門周囲膿瘍を有するクローン病合併急性骨髄性白血病の一例, 第32回日本造血細胞移植学会総会, 2010年2月19~20日, 浜松
 5. 鶴池直邦、宮下 要、崔 日承、油布祐二、中川 誠、安部元昭、林 稔展、清水裕彰、新規放射免疫療法 (Zevalin 治療)におけるチーム医療と地域連携 第8回日本臨床腫瘍学会学術集会 (口演) 2010年3月18~19日, 東京
 6. 鶴池直邦、抗がん剤治療と緩和ケアについてのコミュニケーション -オンコロジストの立場から-, 第15回日本緩和医療学会学術大会 (シンポジウム) 2010年6月18~19日, 東京
 7. 鶴池直邦, RI 標識抗体療法薬・Zevalin 療法 -現況における最適症例選択と将来のポテンシャル-, 第50回日本リンパ網内系学会 (モーニングセミナー) 2010年6月19~20日, 新潟
 8. 鶴池直邦, 成人 T 細胞白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立およびその HTLV-1 抑制メカニズムの解明に関する研究」班 (鶴池班) の紹介(平成22-がん臨床一般028) (口演), 第3回 HTLV-1 研究会 2010.8.28, 東京
 9. Tamai Y, Hasegawa A, Tanosaki R, Takamori A, Zeng N, Sasada A, Matsuoka M, Utsunomiya A, Choi I, Uike N, Okamura J, Kannagi M, HTLV-1 Tax-specific CTL responses after reduced-intensity bone marrow transplantation from unrelated donor for ATL. The 6⁹th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, September 22-24 2010, Osaka
 10. N Uike, K Tobinai, M Ogura, Choi I, D Maruyama, S Uchida, K Ishizawa, K Itoh, K Ando, M Taniwaki, N Shimada, K Kobayashi, Phase I study of mTOR inhibitor (RAD001 everolimus) in patients with relapsed or refractory NHL (口演) The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology,