

- September 24-26 2010, Yokohama
11. Y Suehiro, K Miyashita, Choi I, Y Yufu, N Uike, Clinical characteristics of low-grade B cell lymphoma with macroglobulinemia (an IgM paraprotein) (口演) The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, September 24-26 2010, Yokohama
 12. I Choi, K Miyashita, Y Suehiro, Y Yufu, N Uike, Zevalin therapy following salvage chemotherapy for relapsed indolent lymphoma, The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, September 24-26 2010, Yokohama
 13. 宮下 要、本多絵美、崔 日承、末廣陽子、油布祐二、鵜池直邦, R-CHOP療法と *Helicobacter cinaedi* 敗血症 (口演) The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, September 24-26 2010, Yokohama
 14. T Yokozawa, K Ando, T Sakura, T Yamauchi, T Watanabe, S Fujisawa, N Uike, S Miyawaki, K Yagawa, T Hotta, A Phase I study of AZD1152, an Aurora B kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced acute myeloid leukemia (口演) The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, September 24-26 2010, Yokohama
 15. K Ishizawa, J Yamamoto, K Ando, K Ohmachi, M Ogura, T Uchida, K Itoh, N Kubota, T Watanabe, N Uike, Choi I, Y Terui, K Usuki, H Nagai, N Uoshima, K Tobinai, Phase 2 study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-NHL and mantle cell lymphoma. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, September 24-26 2010, Yokohama
 16. I Choi, J Okamura, A Utsunomiya, R Tanosaki, M Tomonaga, M Harada, T Yamanaka, M Kannagi, N Uike on behalf of the ATLL allo-HSCT study group. Antiviral effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen (RIC) for adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL): Short and long-term kinetics of HTLV-1 proviral load. The 1st ISCT Asia-Pacific Regional Meeting, 17-20 October 2010, Miyazaki, Japan
 17. Hasegawa A, Zeng N, Shimizu Y, Sasada A, Takamori A, Tamai Y, Utsunomiya A, Tanosaki R, Choi I, Uika N, Okamura J, Kannagi M, Basic study on peptide-pulsed dendritic cell-based immunotherapy for adult T-cell leukemia. The 1st ISCT Asia-Pacific Regional Meeting. 17-20 October 2010, Miyazaki, Japan
 18. 鵜池直邦. RI 内照射療法の臨床利用

の発展を目指して 本邦初の放射免疫療法薬ゼヴァリンのポテンシャル-血液内科医の立場から-, 第 50 回日本核医学会学術総会 (シンポジウム)

2010 年 11 月 12~13 日, さいたま

19. 崔 日承、宮下 要、末廣陽子、田口健一、鶴池直邦、ボルテゾミブによる肺障害と鑑別が困難であった肺ムコール症の 1 例, 第 35 回日本骨髄腫研究会総会, 2010 年 11 月 20 日, 富山
20. 鶴池直邦、悪性リンパ腫治療の最前線-再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫を中心として-第 64 回国立病院総合医学会 (イブニングセミナー) 2010 年 11 月 26~27 日, 福岡

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

研究分担者 小椋美知則 名古屋第二赤十字病院 血液・腫瘍内科部長

研究要旨

1. 通常の化学療法では極めて予後不良である、初発進行期 (bulky II 期および III~IV 期) マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma; MCL) を対象とし、新規に開発した R-high-CHOP/CHASER 療法による寛解導入療法と、それに引き続く自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 LEED 療法の組合せである R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法による治療を臨床第 II 相試験として実施し、無増悪生存割合、無増悪生存期間、全生存期間の延長、生存割合の向上、CR 割合および奏効割合、および導入療法の CR 割合および奏効割合の向上と、有害事象発現割合、重篤な有害事象発現割合、および二次がん (登録後の異時性重複がん) 発生割合について検討、評価する。平成 20 年度は、この臨床第 II 相試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の Lymphoma Study Group (LSG) での試験を開始し、症例登録中である。標準的治療である R-CHOP 療法では予後不良である、初発進行期 (bulky II 期および III~IV 期)、高リスク群 (International Prognostic Index; IPI で high-intermediate risk および high-risk の 2 群) び慢性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) を対象として、Step I 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。大量療法終了後、PR 症例の残存腫瘤には Step III として治療前の病変部位への照射を施行する。主要評価項目は、登録時からの 2 年無増悪生存割合、副次的評価項目は、(1)step I 終了後の完全奏効割合 (CR)、(2)step 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)治療の安全性とし、検討、評価する。
2. 平成 20 年度は、この臨床第 II 相試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG)

の Lymphoma Study Group (LSG)において実施するために、本試験のプロトコールの作成と最終検討を行った。

3. 再発・治療抵抗例の MCL および低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して、開発治験として抗がん化学療法剤である bendamustine の安全性と、薬理動態と有効性を検討する多施設共同臨床第 I 相試験と、有効性と安全性を検討する多施設共同臨床第 II 相試験を実施した。

A. 研究目的

1. 通常の化学療法では極めて予後不良である、初発進行期 (bulky II 期および III～IV 期) マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma; MCL) の生命予後を改善するために、新規に開発した R-high-CHOP/CHASER 療法による寛解導入療法と、それに引き続く自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 LEED 療法を、JCOG-LSG において多施設共同臨床第 II 相試験として実施することで、有効性と安全性を評価する。
2. 標準的治療である R-CHOP 療法では予後不良である、初発進行期 (bulky II 期および III～IV 期)、高リスク群 (International Prognostic Index; IPI で high-intermediate risk および high-risk の 2 群)び慢性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) を対象として、Step I 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。大量療法終了後、PR 症例の残存腫瘍には Step III として治療前の病変部位への照射を施行する。以上の連続的治療法を、JCOG-LSG において多施設共同臨床ランダム化比較第 II 相試験として実施することで、各治療群の有効性と安全性を評価する。

3. 通常の化学療法では治療が極めて困難である MCL および低悪性度 B 細胞リンパ腫の再発・治療抵抗例に対して新規薬剤の放射免疫療法剤である ibritumomab tiuxetan の有効性と安全性を開発治験としての多施設共同臨床第 II 相試験で検討、評価する。

B. 研究方法

1. JCOG-LSG における多施設共同研究 (JCOG0406 試験) として、R-high-CHOP/CHASER 療法による寛解導入療法と、それに引き続く自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 LEED 療法の single arm の臨床第 II 相試験として予定登録数 45 例、登録期間 4 年、追跡期間 5 年で試験実施中である。
2. JCOG-LSG における多施設共同研究

(JCOG0908試験)として、Step I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)を実施後、PR症例の残存腫瘍にはStep IIIとして治療前の病変部位への照射を施行する、一連の連続的治療法を、多施設共同臨床ランダム化比較第II相試験として予定登録数各群70例、登録期間5年、主たる解析は登録終了後2年、さらに登録終了後10年まで追跡し、総研究期間:13年間で試験実施中である。

3. 再発・治療抵抗例のMCLおよび低悪性度B細胞リンパ腫に対して、開発治療として抗がん化学療法剤であるbendamustineの安全性と、薬理動態と有効性を検討する多施設共同臨床第I相試験と、有効性と安全性を検討する多施設共同臨床第II相試験を実施した。

C. 研究結果

1. JCOG0406試験はJCOG-LSGにおける多施設共同研究として、2008年6月30日に登録が開始され、2009年3月現在、47施設が施設IRB承認を受けて試験登録中であり、2011年3月1日現在で31例が登録された。
2. JCOG0908試験はJCOG-LSGにおける多施設共同研究として、2010年6月02日に登録が開始され、2011年3月

1日現在、47施設が施設IRB承認を受けて試験登録中であり、2011年3月1日現在で9例が登録された。

3. 再発・治療抵抗例のMCL(1例)および低悪性度B細胞リンパ腫(8例)計9例に対してbendamustine 90mg/m²もしくは120mg/m²を投与し安全性、薬理動態、有効性などを検討した。主な毒性はgrade3/4の血液毒性でgrade3/4の好中球減少33%が認められ、非血液毒性はすべてgrade1/2であった、t_{1/2}は約90分で急速に排泄され、全奏効割合は89%であり、phase IIへの推奨用量は120mg/m²とされた。(別紙、表1、2)。再発・治療抵抗例のMCL(11例)および低悪性度B細胞リンパ腫(58例)69例に対してBendamustine 120mg/m²を3週間ごと投与するphase II studyが実施された。91%の全奏効割合と66.7%の完全奏効割合の効果を認め、特にMCLに対しては、100%の全奏効割合と72.7%の完全奏効割合が認められた(別紙、表3)。R-CHOP療法治療歴があっても高い有効性が確認できた。主な毒性は一過性の血液毒性であり、重篤な非血液毒性は認めなかった(別紙、表4)。

D. 考察

1. JCOG0406試験は登録開始後2年8ヶ月で、ほぼ登録予定集積ペースの順調な登録がなされていて、2011年3月現在ま

で、試験を中断すべき緊急かつ重篤な有害事象の報告はなく、試験継続中であり、このペースでの順調な試験遂行が期待される。

2. 初発高リスク群、若年 DLBCL に対する JCOG0908 試験は、登録開始後9ヶ月で9例の登録状況であり、更なる登録スピードの増加が望まれる。
3. bendamustine は再発・治療抵抗例の MCL および低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して安全かつきわめて有効な薬剤として、JCOG0406 試験後の再発例にも期待される。

E. 結論

1. 難治性リンパ腫の代表的疾患群である MCL に対して、国際的な評価に十分値する本 JCOG0406 研究は、順調な症例登録状況であり、次年度も順調な試験継続・遂行が期待される。
2. 難治性高リスク群 DLBCL に対する JCOG0908 試験も登録が開始され、順調な登録が期待される。

F. 健康被害情報

1. 症例登録中の JCOG0406 試験では許容内と判断される一過性の有害事象が2例で報告されているのみであり、試験遂行を中断すべき、緊急かつ重篤な有害事象の報告はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. Tobinai K, Ishizawa KI, Ogura M, et al. Phase II study of oral

fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 2009 100:1951-6.

3. Ogura M, Tobinai K, Hatake K, et al. Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy. *Cancer Sci.* 2010 Apr 23. [Epub ahead of print]
4. Ogura M, Uchida T, Taniwaki M, et al. 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.
5. Ogura M. Targeted treatment and new agents in mantle cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2010 Jun 8. 2010 92:25-32.
6. Ohmachi K, Ando K, Ogura M, et al. Multicenter 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.

7. Tobinai K, Ogura M, Itoh K, et al. 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 Aug 3. [Epub ahead of print]
 8. Tobinai K, Ogura M, Maruyama D, et al. 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. Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, et al. 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]
 10. Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, et al. 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 92(5):713-24.
 11. Ohmachi K, Tobinai K, Kobayashi Y, Itoh K, Nakata M, Shibata T, Morishima Y, Ogura M, et al. Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Ann Oncol.* 2010 Dec 31. [Epub ahead of print]
 12. Tobinai K, Ogura M, Kobayashi Y, et al. Phase I study of LY2469298, an Fc-engineered humanized anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Cancer Sci.* 2011 Feb;102(2):432-8.
- ① Ogura M. Recent therapeutic progress in diffuse large non-Hodgkin lymphoma: focusing on diffuse large-B-cell lymphoma and follicular lymphoma. *Rinsho Ketsueki.* 2008 49: 1434-50.
- ② Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, et al; Japanese phase II study of

90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. Cancer Sci. 2009 100:158-64.

- ③ Ishizawa K, Ogura M, Hamaguchi M, et al. Safety and efficacy of rasburicase (SR29142) in a Japanese phase II study. Cancer Sci. 2008 (Epub ahead of print)

13. 学会発表

- H. Ogura M, et al. Phase I Study of a New Humanized Anti-CD20 Monoclonal Antibody (LY2469298) in Japanese Patients (pts) with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) Pretreated with Rituximab-Containing Regimen. 第52回米国血液学会、オランダ

Andre Goy, Michinori Ogura et al. notuzumab Ozogamicin (CMC-544) In Patients with Indolent B-Cell NHL That Is Refractory to Rituximab Alone, Rituximab and Chemotherapy, or Radioimmunotherapy: Preliminary Safety and Efficacy From a Phase 2 Trial 第52回米国血液学会、オランダ

Hatake K, Ogura M, et al. Phase 1 Study of Anti-CD22 Immunoconjugate Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Plus Rituximab In Japanese Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma 第52回米国血液学会、オランダ

I. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきことなし

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

「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)

研究分担者 中田匡信 特定医療法人北楡会札幌北楡病院内科部長

研究要旨

マンツル細胞リンパ腫は、リツキサンが臨床導入された現在も、その治療成績は不良であり更なる治療の開発が必要である。そのため我々は、未治療マンツル細胞リンパ腫を対象に、リツキサン、CHOP 療法、CHASER 療法に、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（LEED 療法）を組み合わせた治療法の臨床第 II 相試験を平成 20 年度から開始し、現在症例登録中である。

また、予後不良因子を有する CD20 陽性びまん性大細胞型リンパ腫は、従来の標準療法であるリツキサンと CHOP 療法の併用療法のみでは、いまだ十分な治療成績が得られておらず、集学的な治療が必要と考えられている。そのため我々は、予後不良因子を有する CD20 陽性びまん性大細胞型リンパ腫を対象に、リツキサンと biweekly CHOP 療法の併用療法（A 群）と、リツキサンと biweekly CHOP/CHASER 療法の併用療法（B 群）のランダム化第 II 相試験を平成 22 年度から開始し、現在症例登録中である。

A. 研究目的

- a) マンツル細胞リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を含む治療の有効性と安全性を検討する。
- b) 予後不良因子を有する CD20 陽性びまん性大細胞型リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を含む治療の有効性と安全性について検討する。

B. 研究方法

- a) 組織学的に核サイクリン D1 陽性マンツル細胞リンパ腫と診断され、年齢が 20 歳以上 65 歳以下、臨床病期が巨大腫瘍

を有する II 期または III、IV 期、ECOG のパフォーマンスステータス 0 から 2 で十分な臓器機能と測定可能病変を有し、文書による同意が得られている患者を対象に、リツキサンと CHOP 療法の併用療法を 1 コース施行後に CHASER 療法を 3 コース施行し、その後に LEED 療法による大量化学療法と自家末梢血幹細胞移植を施行する。主要評価項目は 2 年無増悪生存率、副次的評価項目は、無増悪生存期間、全生存期間、全治療での完全寛解率および全奏功割合、リツキサンと CHOP 療法および CHASER 療法終了後の完全寛解率と全奏成功率、有害事象発現

割合、二次がん発生割合。予定症例集積期間および予定症例数は4年で45例。

- b) 組織学的にCD20陽性のびまん性大細胞型リンパ腫と診断され、年齢調節国際予後分類で高リスク群または高中間リスク群と判定され、臨床病期が巨大腫瘤を有するII期またはIII、IV期、年齢が20歳以上65歳以下、ECOGのパフォーマンスステータス0から2で十分な臓器機能と測定可能病変を有し、文書による同意が得られている患者を対象に、導入療法としてリツキサンとCHOP療法の併用療法を6コース施行する群と、リツキサンとCHOP療法の併用療法を3コース施行後にCHASER療法を3コース施行する群に無作為割付し、PRまたはCRが得られた患者を対象にLEED療法による大量化学療法と自家末梢血幹細胞移植を施行する。その後腫瘍が残存する場合は同部位に放射線照射を施行する。主要評価項目は2年無増悪生存率、副次的評価項目は導入療法後の完全奏功割合、5年無増悪生存率、5年全生存率、安全性。予定症例数は両群合わせて70例。予定症例集積期間は3年。

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

平成22年度は、未治療マンテル細胞リンパ腫に対する治療研究に1症例の登録をして、治療計画書に従って治療を遂行した。本例の治療効果は良好で、また問題となるような治療関連毒性は観察されていない。平成23年度は、この未治療マンテル細胞リンパ腫に対する治療研究に更に症例登録をする予定である。

また、平成22年度に予後不良なCD20陽性びまん性大細胞型リンパ腫に対する治療研究の症例登録を開始した。平成23年度は、予後不良なCD20陽性びまん性大細胞型リンパ腫に対する治療研究への症例登録を進める予定である。

D. 考察

マンテル細胞リンパ腫および予後不良なCD20陽性びまん性大細胞型リンパ腫は、従来の治療法での治療成績が不良であり、新たな治療法の開発が急務な分野である。本研究によって同疾患に対する有効な治療法が開発される期待がある。

また、予後不良なCD20陽性びまん性大細胞型リンパ腫に対する治療成績も不良であり、自家造血幹細胞移植を併用した本研究によって同疾患に対する治療成績が改善される期待がある。

E. 結論

本研究は現在症例登録中であり、現時点では結論できる結果を得ていないが、これまでのところ安全性に対する問題は発生していない。マントル細胞リンパ腫および予後不良因子を有する CD20 陽性びまん性大細胞リンパ腫には、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の有効性が期待されており、本研究での結果が期待されている。

G. 研究発表

Ohmach K, Nakata M et al. Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. Ann Oncol, 2010; Dec 31. [Epub ahead of print]

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む） なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

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

研究分担者 渡辺隆 国立がん研究センター中央病院 病棟医長

研究要旨

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

A. 研究目的

年齢調節国際予後指標で予後不良群とされるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫ならびにマントル細胞リンパ腫を対象として、抗 CD20 抗体リツキシマブを併用した導入療法に引続き、up-front での自家移植を併用した大量化学療法を施行し、その治療成績の向上を図る。

B. 研究方法

病理組織診断をもとに適格症例に対して、プロトコール治療を行った。

C. 研究結果

今年度はマントル細胞リンパ腫を 2 例登録した。予後不良群とされるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫も 1 例登録した。

D. 考察

特に重篤な有害事象を発生することなく、試験を遂行できている。

E. 結論

研究結果が得られていないため、特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Maruyama D, Watanabe T, Maeshima AM, Nomoto J, Taniguchi H, Azuma T, Mori M, Munakata W, Kim SW, Kobayashi Y, Matsuno Y, Tobinai K. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate (CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. *Int J Hematol* 92: 732-743, 2010.

- 2) Hashimoto K, Kobayashi Y, Asakura Y, Mori M, Azuma T, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Tobinai K. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in relation to CD4+ lymphocyte count in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 51: 1816-1821, 2010.
- 3) Yokoyama H, Mori SI, Kobayashi Y, Kurosawa S, Saito B, Fuji S, Maruyama D, Azuma T, Kim SW, Watanabe T, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y, Fukuda T. Hematopoietic stem cell transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute leukemia: a single-center analysis of 47 patients. *Int J Hematol* 92: 334-341, 2010.
2. 学会発表
- 1) T Watanabe, Y Morishima, T Shibata, N Maseki, T Kinoshita, T Suzuki, M Yamaguchi, K Ando, M Ogura, M Taniwaki, N Uike, K Takeuchi, S Nawano, T Terauchi, K Tsukasaki, T Hotta, K Tobinai: Phase II/III Study of R-CHOP vs. Biweekly CHOP with Rituximab (R-Bi-CHOP) in Untreated Advanced-Stage Indolent B-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0203 Trial. 52nd ASH Annual Meeting and Exposition. 2010.12.6, Orange County Convention Center, Orlando, FL.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
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
(臨床試験の実施と研究事務局)

研究分担者：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）

研究要旨：

「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 (JCOG0908 試験)」の実施計画書等を完成させ、JCOG プロトコール審査委員会で承認を受けた。JCOG リンパ腫グループ参加施設の IRB 承認がおこなわれ、患者登録が開始された。また、スタートアップミーティングを開催した。2011 年 2 月 20 日までに、42 施設が IRB 承認を受け、7 例の登録があった。当院では 1 例を登録しプロトコール治療をおこなっている。

A. 研究目的

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL: diffuse Large B-Cell Lymphoma) は、悪性リンパ腫の約 30-40% を占める最も発生頻度の高いリンパ系腫瘍である。CD20 に対する抗体薬である rituximab の臨床導入により標準療法とされる CHOP 療法の生存率が約 20% 向上したがものの、International Prognostic index (IPI) リスク分類、または、年齢調整 IPI で High (H) 群及び High-Intermediate (H-I) 群の高リスク群の生存率は 50% 前後であり、低リスク群の 80% に比べて、依然、予後は不良である。高リスク群 DLBCL では、初回治療での自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を実施することで再発率が低下することが報告されているが、

そのためには、大量化学療法を実施するまでの導入化学療法の治療強度が重要であることが示唆されている。この試験では、効果的で安全な導入療法を検討することを目的に、大量化学療法に先立つ導入化学療法に関するランダム化試験第 II 相試験を実施する。この研究により、再発率を低下させうる効果的で安全な治療法を開発できれば、患者の治癒率が向上し、標準治療の確立につながる可能性が見込める。

B. 研究方法

初発進行期かつ高リスク群 DLBCL を対象として、rituximab 併用導入化学療法 + 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 相試験を実施する。症例選択基準は、(1) CD20 陽性の DLBCL と診断され、(2)年齢調節 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。治療方法は、Step I の導入化学療法として、R-biweekly CHOP 療法 6 コース (A 群)、もしくは、R-biweekly CHOP と CHASER 各 3 コースの計 6 コース (B 群) に無作為化割付をおこなう。導入療法により、PR, CR が得られた症例に対し、Step II として自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (LEED 療法) を実施する。主要評価項目は、2 年無増悪生存割合とする。副次的評価項目は、(1) 治療全体の完全奏効割合(CR)と奏功割合、(2) 導入化学療法の CR 割合と奏効割合、(3) 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 (有害事象、重篤な有害事象、二次がん発生割合) 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。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。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>) に従って本試験を実施する。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。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。愛知県がんセンター中央病院では、2010 年 8 月 5 日に IRB で本研究が承認された。承認された説明・同意文書を用いて、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。

C. 研究結果

1. 研究事務局としての成果：

「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 (JCOG0908 試験)」の実施計画書等を完成させ、2010 年 6 月 2 日に JCOG プロトコル審査委員会で承認され、プロトコル発効となった。2010 年 6 月 25 日に試験登録が開始となった。2010 年 10 月 2 日に、スタートアップミーティングを開催し、プロトコルの説明と実施上の注意点を説明した。2011 年 2 月 20 日現在、42 施設が IRB 承認を受けている。2011 年 2 月 20 日時点での登録症例数は 7 例である。

これまでに承認されたプロトコルに関して、一部に誤記や追記が必要な部分に関してはメモランダム (案) として、グループ内に周知した。今後、メモランダムでの対応が適切で

あると考えられる誤記や修正がある程度集積された時点で、正式なメモランダムを作成し、データセンター長とグループ代表者の承認を得た後に、次回の改訂の際にプロトコールへ反映させる予定である。

2. 臨床試験の実施の成果：

当施設では1例が登録した。重篤な有害事象を認めずにプロトコール治療がすすみ、現在、大量化学療法をおこなっている。

D. 考察

DLBCLのうちでも予後不良のIPIでH群及びH-I群の高リスク群に対して、大量化学療法を実施することで再発率が低下することが報告されている。これまでの報告から、大量化学療法が優っている試験に於いては、大量化学療法前に十分な導入化学療法を実施していることから、大量化学療法を実施するまでの導入化学療法の治療強度が重要であることが示唆されている。この試験では2つの導入化学療法をランダム化第II相試験で比較する。大量化学療法を成功に導く導入化学療法の検討することは、将来的に、標準療法となりうる効果的で安全なわが国オリジナルのリンパ腫化学療法を確立に結びつく可能性があり、意義深い。

今後、登録症例のペースを把握し、予定通りの症例集積が得られるように参加施設に協力をお願いすることが重要であると考えられる。

E. 結論

「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 (JCOG0908 試験)」の実施計画書等を完成させ、JCOG プロトコール審査委員会で承認された。JCOG リンパ腫グループ参加施設の IRB 承認の後、患者登録が開始された。2011 年 2 月 20 日までに 42 施設が IRB 承認を受け、7 例の登録があった。当院では 1 例を登録しプロトコール治療をおこなっている。

F. 健康危険情報

特記すべき情報なし

G. 論文発表

1. 論文発表

1) 英文

- (1) Chihara D., Kagami Y., Oki Y., Kato H., Onoda H., Ine S., Taji H., Yamamoto K., and Morishima Y.: R-CHOP therapy for MALT lymphoma of the rectum. *Eur J Haematol.* 84: 84-86, 2010.
- (2) Suzuki M., Abe A., Imagama S., Nomura Y., Tanizaki R., Minami Y., Hayakawa F., Ito Y., Katsumi A., Yamamoto K., Emi N., Kiyoi H., and Naoe T.: BCR-ABL-independent and RAS / MAPK pathway-dependent form of imatinib resistance in Ph-positive acute lymphoblastic leukemia cell line with activation of EphB4. *Eur J Haematol.* 84: 229-238, 2010.
- (3) 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., and 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.* 28: 1591-1598, 2010.
- (4) Chihara D., Oki Y., Ine S., Kato H., Onoda H., Taji H., Kagami Y., Yamamoto K., and Morishima Y.: Primary gastric diffuse large B-cell Lymphoma (DLBCL): analyses of prognostic factors and value of pretreatment FDG-PET scan. *Eur J Haematol.* 84: 493-498, 2010.
- (5) Shimada K., Murase T., Matsue K., Okamoto M., Ichikawa N., Tsukamoto N., Niitsu N., Miwa H., Asaoku H., Kosugi H., Kikuchi A., Matsumoto M., Saburi Y., Masaki Y., Yamamoto K., Yamaguchi M., Nakamura S., Naoe T., Kinoshita T. and for the IVL Study Group in Japan: Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: A retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Sci.* 101: 1480-1486, 2010.
- (6) Kato H., Yamamoto K., Matsuo K., Oki Y., Taji H., Kuwatsuka Y., Seto M., Kagami Y., and 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.* 21: 1699-1705, 2010.
- (7) Ishikawa Y., Kiyoi H., Watanabe K., Miyamura K., Nakano Y., Kitamura K., Kohno A., Sugiura I., Yokozawa T., Hanamura A., Yamamoto K., Iida H., Emi N., Suzuki R., Ohnishi K., and Naoe T.: Trough plasma concentration of imatinib reflects BCR-ABL kinase inhibitory activity and clinical response in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a report from the BINGO study. *Cancer Sci.* 101: 2186-2192, 2010.
- 2) 和文
- (1) 山本一仁: CCR4 陽性末梢 T 細胞リンパ腫に対する抗 CCR4 抗体の臨床試験. 特集: T/NK 細胞腫瘍研究の新展開 血液・腫瘍科 60:614-621, 2010.
- (2) 大熊ひでみ、山本一仁: 分子標的治療薬に関連する毒性とその対策. 特集: 白血病診療 essentials—日常診療に必要な最新の診断と治療 内科 106: 285-290, 2010.
- (3) 山本一仁: Alemtuzumab. 連載講座—分子標的治療薬 *Biotherapy* 24:416-420, 2010.
- (4) 牛島洋子、山本一仁: T 細胞性リンパ系腫瘍に対する新規薬剤の導入による新たな治療展開 血液内科 62:51-57, 2011.
- 3) 著書

- (1) 山本一仁: 加齢性 EB ウイルス陽性 B 細胞リンパ腫. 血液疾患エキスパート「悪性リンパ腫」(中外医学社): pp264-269, 2010.
2. 学会発表
- (1) Yamamoto K.: Clinical Trials of a Defucosylated anti-CCR4 Antibody for Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL) and Peripheral T-Cell Lymphoma. (日本リンパ網内系学会との合同シンポジウム、英語口頭発表) 第72回日本血液学会学術集会, 2010年9月26日 横浜市
- (2) Ishida T., Joh T., Uike N., Yamamoto K., Utsunomiya A., Yoshida S., Saburi Y., Miyamoto T., Takemoto S., Suzushima H., Tsukasaki K., Nosaka K., Fujiwara H., Ishitsuka K., Inagaki H., Ogura M., Akinaga S., Tomonaga M., Tobinai K., and Ueda R.: Multicenter Phase II Study of KW-0761, a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, in Relapsed Patients with Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL). (Oral Session) Abstract #285. 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology, December 4-7, Orlando, FL, USA.
- (3) Kodera Y., Yamamoto K., Kato S., Harada M., Kanda Y., Hamajima N., Asano S., Ikeda S., Imamura M., Kawa K., Morishima Y., Nakahata T., Tanimoto M., Dohy H., Tanosaki R., Shiobara S., Kim S-W, Nagafuji K., Hino M., Miyamura K., and Suzuki R.: Safety and Risk of Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Donation: The Comprehensive Report of Nation-Wide Consecutively Pre-Registered 3,264 Family Donor Survey In 10years Project by Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. (Poster Session) Abstract #1180. 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology, December 4-7, Orlando, FL, USA.
- (4) Tokunaga T., Shimada K., Yamamoto K., Chihara D., Ichihashi T., Oshima R., Tanimoto M., Iwasaki T., Isoda A., Sakai A., Kobayashi H., Kitamura K., Matsue K., Taniwaki M., Tamashima S., Saburi Y., Masunari T., Naoe T., Nakamura S., and Kinoshita T.: A Retrospective Analysis on Prognostic Factors of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma: a Multicenter Cooperative Study In Japan. (Poster Session) Abstracts #3117. 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology, December 4-7, Orlando, FL, USA.
- (5) 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.

- (6) 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.

- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

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
（臨床試験の実施）

研究分担者：横山雅大（癌研究会有明病院 血液腫瘍科・化学療法科 医員）

研究要旨：未治療マントル細胞リンパ腫に対する R-high-CHOP/CHASER 療法による寛解導入療法、および自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 LEED 療法の組合せである R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法の有効性と安全性を評価する

A. 研究目的

未治療マントル細胞リンパ腫に対する R-high-CHOP/CHASER 療法による寛解導入療法、および自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 LEED 療法の組合せである R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法の有効性と安全性を評価する。

B. 研究方法

1コース目はR-high-CHOP療法、2～4コース目はCHASER療法を施行し、寛解後、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法LEED療法を行う。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。

C. 研究結果

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。

D. 考察

マントル細胞リンパ腫の予後は不良で、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により治癒率の向上が示唆される。

E. 結論

本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