

Non-Hodgkin リンパ腫の一例, 第 295 回  
日本内科学会九州地方会, 2011 年 11 月  
20 日, 佐賀

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 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。
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。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 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)治療の安全性とし、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)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 を含む aggressive 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 と rituximab 併用療法の安全性と、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癒が極めて困難である MCL および aggressive B 細胞リンパ腫の再発・治療抵抗例に対して新規薬剤の bendamustine と rituximab 併用療法の安全性、忍容性を検討する多施設共同臨床第 I 相試験、および有効性と安全性を検討する多施設共同臨床第 II 相試験を開発治験として実施する。

#### 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 aggressive 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 と抗 CD20 抗体薬 rituximab 併用療法の安全性と、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、2012 年 2 月 1 日現在で 40 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 2 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2月1日現在で20例が登録された。

D. 再発・治療抵抗例の MCL2 例および DLBCL5 例、組織転換 B 細胞リンパ腫 2 例の計 9 例に対して bendamustine 90mg/m<sup>2</sup> (cohort 1) もしくは 120mg/m<sup>2</sup> (cohort 2) と、rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> を併用投与し安全性、薬理動態、有効性などを検討した。主な毒性は grade 3/4 の血液毒性で grade 3/4 の好中球減少が 100% に認められ、非血液毒性はすべて grade 1/2 であった、t<sub>1/2</sub> は約 0.32-0.36 時間で、急速に排泄され、全奏効割合は cohort 1 で 33%、cohort 2 で 100% であり、phase II への推奨用量は 120mg/m<sup>2</sup> とされた。(別紙、表 1、2)。この結果を基に、再発・治療抵抗例の DLBCL に対して Bendamustine 120mg/m<sup>2</sup>+rituximab 併用療法の phase II study が実施された。

#### E. 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、2012 年 2 月現在までに、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 21 ヶ月で 20 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 rituximab との併用で再発・治療抵抗例の MCL および DLBCL に対する安全かつきわめて有効な治療法として、JCOG0406 試験および JCOG0908 後の再発例にも期待される。

#### F. 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。

#### G. 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。

#### H. 研究発表

論文発表

1. 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.* 2011, 22(6):1382-91.
2. 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.
  3. Tateishi U, Tatsumi M, Terauchi T, Ishizawa K, Ogura M, Tobinai K. Relevance of monitoring metabolic reduction in patients with relapsed or refractory follicular and mantle cell lymphoma receiving bendamustine: a multicenter study. *Cancer Sci.* 2011;102:414-8.
  4. Uchida T, Ogawa Y, Kobayashi Y, Ishikawa T, Ohashi H, Hata T, Usui N, Taniwaki M, Ohnishi K, Akiyama H, Ozawa K, Ohyashiki K, Okamoto S, Tomita A, Nakao S, Tobinai K, Ogura M, Ando K, Hotta T. Japanese phase I/II study of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci.* 2011, 102(9):1680-1686.
  5. Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, Kinoshita T, Uike N, Ogura M, Nawano S, Mori S, Ohashi Y; the IDEC-C2B8 Study Group. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: A multicenter phase II study. *Cancer Sci.* 2011 102(9):1698-1705.
  6. Ogura M, Ando K, Taniwaki M, et al. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci.* 2011. 102(9):1687-1692.
  7. Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, et al. Phase II/III Study of R-CHOP-21 Versus R-CHOP-14 for Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: JCOG 0203 Trial. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 19. [Epub ahead of print]  
学会発表
  1. Ogura M, et al. An Open-Label, Phase I Study of R-CVP in Combination with Inotuzumab Ozogamicin in Patients with

Relapsed/Refractory

CD22-Positive B-Cell

Non-Hodgkin Lymphoma. ASH

Annual Meeting Abstracts 2011

118:3715 第53回米国血液学会、

サンディエゴ

2. *Kenshi Suzuki, Michinori Ogura et al.* A Phase I/II Study of Bortezomib in Combination with Melphalan and Prednisolone in Japanese Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. ASH Annual Meeting Abstracts 2011 118:5132 第53回米国血液学会、サンディエゴ
3. Takahiro Ymauchi, Ogura M, et al. Phase I Study of Clofarabine (JC0707) in Adult Japanese Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML). ASH Annual Meeting Abstracts 2011 118:4295, 第53回米国血液学会、サンディエゴ

知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし

別紙：

表1 Bendamustine+rituximab 療法の DLT と grade3/4 の Adverse events (文献6)

Dose-limiting toxicity (DLT) and grade 3/4 toxicity associated with bendamustine plus rituximab in patients with aggressive B-NHL

	Number of events	
	90 mg/m <sup>2</sup> bendamustine (n = 3)	120 mg/m <sup>2</sup> bendamustine (n = 6)
<b>DLT (cycle 1<sup>†</sup>)</b>		
Grade 4 neutropenia <sup>‡</sup>	0	0
Platelets <10,000/mm <sup>3</sup> §	0	0
Other grade 4 hematologic toxicity <sup>¶</sup>	0	0
Grade ≥3 nonhematologic toxicity	0	0
<b>Grade 3/4 events in all cycles</b>		
Lymphocytopenia, grade 4	3	6
Leukocytopenia, grade 3/4	3/0	5/1
Neutropenia, grade 3/4	2/1	3/3
Decrease in CD4, grade 3/4	2/1	2/3
Thrombocytopenia, grade 3	0	2
Febrile neutropenia, grade 3	1	0
Decreased IgA, grade 3	1	0
Decreased IgG, grade 3	1	0
Increased LDH, grade 3	1	0
Hypokalemia, grade 3	0	1
Hyperuricemia, grade 3	0	1
Low back pain, grade 3	0	1

<sup>†</sup>DLT was assessed during cycle 1 only.

<sup>‡</sup>Grade 4 neutropenia lasting >1 week and accompanied by fever (38°C or higher).

<sup>§</sup>Grade 4 thrombocytopenia or hemorrhage requiring platelet transfusion.

<sup>¶</sup>Any other grade 4 hematologic toxicity excluding lymphocytopenia and differential white blood cell count (%).

IgA, immunoglobulin A; IgG, immunoglobulin G; LDH, lactate dehydrogenase.



表 2

再発 MCL および DLBCL に対する Bendamustine+rituximab 療法の有効性 (文献 6)

Treatment response by bendamustine dose and histology in patients ( $N = 9$ ; FAS)

treated with bendamustine plus rituximab for aggressive B-NHL

Dose, mg/m <sup>2</sup>	Histology	Best response <sup>†</sup> , <i>n</i>					ORR, %	CR, %
		<i>N</i>	CR	PR	SD	PD		
90	DLBCL	3	0	1	1 <sup>‡</sup>	1	33	0
120	DLBCL	2	2	0	0	0	100	100
	MCL	2	2	0	0	0	100	100
	TL	2	1	1	0	0	100	50
	Cohort total	6	5	1	0	0	100	83
All patients		9	5	2	1	1	78	56

<sup>†</sup>As determined by an extramural central review committee.

<sup>‡</sup>This patient was determined to be pathologically ineligible after completing the study.

Among the 8 patients with pathologically eligible disease, the ORR and CR rate were 88% and 63%, respectively.

CR, complete response; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; ORR, overall response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; TL, transformed lymphoma.

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」

(H22-がん臨床-一般-029)

研究分担者 中田匡信 社会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 23 年度は、未治療マントル細胞リンパ腫に対する治療研究に登録された 1 症例に対して、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おらず、現在も無再発生存中である。平成 24 年度は、引き続きこの未治療マントル細胞リンパ腫に対する治療研究の登録症例を経過観察し、また新たな症例の登録をする予定である。

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に対する治療研究は、平成 23 年度に症例登録を開始し、平成

24年度は、この治療研究への症例登録を進める予定である。

#### D. 考察

マンツ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

本研究はいずれも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。マンツ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

なし

#### 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）

（総括・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。大量化学療法をしても治療抵抗性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫があるので、前臨床的研究も行った。

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、他の施設と並んで最大登録施設となった。予後不良群とされるびまん性

大細胞型 B 細胞リンパ腫は今年度は 5 例を登録し、最大登録施設となった。

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。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kakugawa Y, Terasaka S, Watanabe T, Tanaka S, Taniguchi H, Saito Y. Enteropathy-associated T-cell lymphoma in small intestine detected by capsule

- endoscopy. Leuk Lymphoma, in press.
- 2) Fukuhara S, Watanabe T, Munakata W, Mori M, Maruyama D, Kim SW, Kobayashi Y, Taniguchi H, Maeshima AM, Tanosaki R, Matsuno Y, Tobinai K. Bulky disease has an impact on outcomes in primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a retrospective analysis at a single institution. Eur J Haematol 87: 434-440, 2011.
  - 3) Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T. Phase II/III Study of R-CHOP-21 Versus R-CHOP-14 for Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: JCOG 0203 Trial. J Clin Oncol 29: 3990-3998, 2011.
  - 4) Tobinai K, Ogura M, Kobayashi Y, Uchida T, Watanabe T, Oyama T, Maruyama D, Suzuki T, Mori M, Kasai M, Cronier D, Wooldridge JE, Koshiji M. Phase I study of LY2469298, an Fc-engineered humanized anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. Cancer Sci 102: 432-438, 2011.
  - 5) 渡辺隆: VI. 治療 8. 治療効果の判定とフォローアップ.「みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床 改訂版」医薬ジャーナル社: 241-253, 2011.
2. 学会発表
    - 1) 渡辺隆: Phase II/III Study of R-CHOP-21 vs. R-CHOP-14 in Untreated Indolent B-cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0203 Trial. International Session 5. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2011.7.22, パシフィコ横浜.
- 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

## 研究報告書

### 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

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

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

#### 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23年12月現在までに  
39例が登録され、ほぼ予定されたペース  
で臨床試験が進捗している。

#### 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  
わが国発のリンパ腫化学療法を確立  
できる可能性があり、引き続き試験を  
継続していく。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

#### G. 研究発表

1. 論文発表：別紙4参照

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：特記事項なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧



## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山本一仁、 櫻井香世	各施設におけるダ ザチニブの実臨 床・院内整備・副作 用対策編	直江知樹	白血病治療に おけるダザチ ニブのすべて	メディカ ルレビュ ー社	東京都/ 大阪市	2011	34-43
山本一仁	悪性リンパ腫の病 期診断, 予後予測因 子	押味和夫	白血病リンパ 腫骨髄腫-今日 の診断と治療 第2版	中外医学 社	東京都	2011	338-351
渡辺隆	治療効果の判定と フォローアップ	押味和夫	みんなに役立 つ悪性リンパ 腫の基礎と臨 床 改訂版	医薬ジャ ーナル社	大阪市	2011	241-253

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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., Kinoshita T.	Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan	Blood		In Press	2012
Ishida I., 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., Ueda R.	Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study.	J Clin Oncol.	30(8)	837-842	2012
Tanaka T., Shimada K., Yamamoto K., Hirooka Y., Niwa Y., Sugiura I., Kitamura K., Kosugi H., Kinoshita T., Goto H., Nakamura S.	Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan.	Ann Hematol.	91(3)	383-390	2012

Kobayashi Y, Sakamaki H, Fujisawa S, Ando K, Yamamoto K, Okada M, Ishizawa K, Nagai T, Miyawaki S, Motoji T, Usui N, Iida S, Taniwaki M, Uoshima N, Seriu T, Ohno R.	Lack of non-hematological cross intolerance of dasatinib to imatinib in imatinib-intolerant patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia or acute lymphatic leukemia: a retrospective safety analysis.	Int J Hematol.	93(6)	745-759	2011
Chihara D., Oki Y., Onoda H., Taji H., Yamamoto K., Tamaki T., Morishima Y.	High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival in patients with diffuse large B cell lymphoma.	Int J Hematol.	93(4)	502-508	2011
Kato H., Kagami Y., Kodaira T., Oka S., Oki Y., Chihara D., Taji H., Yatabe Y., Nakamura T., Nakamura S., Seto M., Yamamoto K., Morishima Y	Nodal relapse after Helicobacter pylori eradication in a patient with primary localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.	Am J Gastroenterol.	106(3)	549-551	2011
Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mano H, Tomonaga M, Miyazaki Y.	Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts.	Int J Hematol.	94(1)	81-89	2011
Fukushima T, Taguchi J, Moriuchi Y, Yoshida S, Itonaga H, Ando K, Sawayama Y, Imaizumi Y, Imanishi D, Hata T, Miyazaki Y	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL with central nervous system involvement: The Nagasaki Transplant Group experience.	Int J Hematol.	94(4)	390-394	2011

Itonaga H, Tsushima H, Hata T, Matsuo E, Imanishi D, Imaizumi Y, Kawaguchi Y, Fukushima T, Doi Y, Mori S, Kamihira S, Tomonaga M, Miyazaki Y.	Successful treatment of a chronic-phase T-315I-mutated chronic myelogenous leukemia patients with a combination of imatinib and interferon-alfa.	Int J Hematol.		in press	
Choi I, Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Tomonaga M, Harada M, Yamanaka T, Kannagi M and Okamura J.	Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials.	Bone Marrow Transplant.	46(1)	116-118	2011
Chou T, Tobinai K, Uike U, Asakawa T, Saito I, Fukuda H, Mizoroki F, Ando K, Iida S, Ueda R, Tsukasaki K, and Hotta T.	Melphalan–Prednisolone and Vincristine–Doxorubicin–Dexamethasone Chemotherapy followed by Prednisolone/Interferon Maintenance Therapy for Multiple Myeloma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0112.	Jpn J Clin Oncol.	41(4)	586-589	2011
Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, Kinoshita T, Uike N, Ogura M, Nawano S, Mori S, Ohashi Y and all collaborators of the IDEC-C2B8 Study Group in Japan.	Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study.	Cancer Sci.	102(9)	1698–1705	2011
Hirata H, Nakagawa M, Abe K, Okafuji T, Shinozaki K, Choi I, Uike N, Sakai S.	Incidental Uptake of In-111 Ibrismomab Tiuxetan in Surgically Treated Fracture.	Sci Res.	1	12-15	2011
Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T.	Phase II/III trial of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell Non-Hodgkin's lymphoma: JCOG0203 Trial.	J Clin Oncol.	29(30)	3990–3998	2011

Tsuboi K, Yokozawa T, Sakura T, <u>Watanabe T</u> , Fujisawa S, Yamauchi T, <u>Uike N</u> , Ando K, Kihara R, Tobinai K, Asou H, Hotta T, Miyawaki S.	A Phase I study to assess the safety, pharmacokinetics and efficacy of barasertib (AZD1152), an Aurora B kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced acute myeloid leukemia.	Leuk Res	35(10)	1384-1389	2011
Ohmachi K, Tobinai K, Kobayashi Y, Itoh K, Nakata M, Shibata T, Morishima Y, <u>Ogura M</u> , Suzuki T, Ueda R, Aikawa K, Nakamura S, Fukuda H, Shimoyama M, Hotta T; Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group.	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.	22(6)	1382-1391	2011
Tobinai K, <u>Ogura M</u> , Kobayashi Y, Uchida T, Watanabe T, Oyama T, Maruyama D, Suzuki T, Mori M, Kasai M, Cronier D, Wooldridge JE, Koshiji M.	Phase I study of LY2469298, an Fc-engineered humanized anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma.	Cancer Sci.	102(2)	432-438	2011
Tateishi U, Tatsumi M, Terauchi T, Ishizawa K, <u>Ogura M</u> , Tobinai K.	Relevance of monitoring metabolic reduction in patients with relapsed or refractory follicular and mantle cell lymphoma receiving bendamustine: a multicenter study.	Cancer Sci.	102(2)	414-418	2011
Uchida T, Ogawa Y, Kobayashi Y, Ishikawa T, Ohashi H, Hata T, Usui N, Taniwaki M, Ohnishi K, Akiyama H, Ozawa K, Ohyashiki K, Okamoto S, Tomita A, Nakao S, Tobinai K, <u>Ogura M</u> , Ando K, Hotta T.	Japanese phase I/II study of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes.	Cancer Sci.	102(9)	1680-1686	2011
<u>Ogura M</u> , Ando K, Taniwaki M, <u>Watanabe T</u> , Uchida T, Ohmachi K, Matsumoto Y, Tobinai K; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group.	Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma	Cancer Sci.	102(9)	1687-1692.	2011