

20122/028B

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的确立に関する研究
(H22-がん臨床-一般-029)

平成22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 山本 一 仁
(愛知県がんセンター中央病院)

平成25(2013)年3月

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
(H22-がん臨床-一般-029)

平成22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 山 本 一 仁
(愛知県がんセンター中央病院)

平成25(2013)年3月

目 次

I. 総合研究報告

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確立に関する研究

研究代表者 山本 一仁 …………… 1

資料：未治療マントル細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体

(rituximab) 併用の寛解導入療法 (R-high-CHOP/CHASER)

と自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 (LEED 療法)

の臨床第 II 相試験 (JCOG0406) の研究組織、参加施設、

登録進捗状況 …………… 17

資料：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) の研究組織、参加施設、

登録進捗状況 …………… 22

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 27

III. JCOG0406 試験実施計画書 ver1.1 …………… 45

IV. JCOG0908 試験実施計画書 ver1.2 …………… 139

I. 総合研究報告

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）

総合研究報告
（平成 22～24 年度）

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

山本 一仁

愛知県がんセンター中央病院 臨床試験部 部長

研究要旨：

悪性リンパ腫の中で頻度が少なく、かつ、予後の不良なマンツル細胞リンパ腫（MCL）と国際予後指標高リスクのびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）の初回治療症例を対象として、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を標準治療として確立することを目的として、2 つの臨床試験（JCOG0406 試験と JCOG0908 試験）を実施している。

MCL を対象とした JCOG0406 試験は第 II 相試験であり、2008 年 5 月 22 日に JCOG 臨床試験審査委員会でプロトコール承認され、2008 年 6 月 30 日に登録を開始した。予定症例登録の 45 例に達したため、2012 年 6 月 22 日に登録を完了した。これまでに重篤な有害事象として、二次悪性腫瘍（免疫不全関連移植後リンパ増殖性疾患）と遅発性ニューモシスチス肺炎が報告されている。2012 年 8 月 31 日に病理中央診断を実施し、今後、5 年間の追跡をおこなう予定である。

高リスク DLBCL を対象とした JCOG0908 試験は、導入化学療法を比較するランダム化第 II 相試験である。2010 年 6 月 2 日に JCOG 臨床試験審査委員会にてプロトコール承認され、2010 年 6 月 25 日に登録を開始した。予定登録数は 70 例であるが、登録進捗が予想を下回っていたため、症例登録の推進等を目的としたプロトコール改訂をおこない 2011 年 11 月 14 日に Ver1.1 を発効した。改訂後、登録進捗は予定登録ペースとなり、2013 年 3 月 1 日までに 45 例が登録されている。適格基準（AA-IPI Risk group の評価時期）の明確化、腫瘍崩壊症候群の予防・対処法の追記、CHASER 療法の開始基準や薬剤投与量の明確化を目的としたプロトコール改訂をおこない、Ver. 1.2 を 2012 年 5 月 7 日に発効している。70 例の予定登録を完了するためには今後 1.5～2 年が必要と見込まれる。

これらの試験を通じて治癒率の向上と標準療法となりうる効果的で安全な治療法の確立を目指している。

研究代表者

森島泰雄（平成 22 年度）

愛知県がんセンター中央病院
副院長、血液細胞療法部（部長）

山本一仁（平成 23, 24 年度）

愛知県がんセンター中央病院
臨床試験部（部長）

研究分担者

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
血液・腫瘍内科（部長）

中田匡信

札幌北榆病院・血液内科（部長）

福島卓也（平成22, 23年度）

長崎大学病院
血液内科（講師）
（現、琉球大学医学部 教授）

山本一仁（平成 22 年度）

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

がん研究会有明病院
血液腫瘍科（医員）

渡辺 隆

国立がん研究センター中央病院
血液腫瘍科（医長）

今泉芳孝（平成24年度）

長崎大学病院
血液内科（助教）

A. 研究目的

悪性リンパ腫 (ML) の中でマントル細胞リンパ腫 (MCL) とハイリスク群びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の患者数は少なく、いずれの疾患も従来の化学療法での治癒率は満足すべきものではない。これらの稀少かつ予後不良な 65 歳以下の ML 患者を対象に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を一体化した第 II 相

試験とランダム化第 II 相試験の 2 試験を実施し、稀少難治性 ML に対して安全で高率な治癒が望める治療法を確立することが目的である。

B. 研究方法

上記の目的を達成するため、日本臨床腫瘍研究グループリンパ腫グループ (JCOG-LSG) で以下の 2 試験を実施する。

1. 未治療マントル細胞リンパ腫 (MCL) に対する rituximab 併用導入療法 (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) の第 II 相試験: JCOG0406 試験

【試験デザイン】

多施設共同臨床試験第 II 相試験

【エンドポイント】

Primary endpoint: 2 年無増悪生存割合

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、5 年無増悪生存割合、全生存期間、2 年生存割合、5 年生存割合、CR 割合および奏効割合、導入療法の CR 割合および奏効割合、有害事象発現割合、重篤な有害事象発現割合、二次がん（登録後の異時性重複がん）発生割合

【対象】

Cyclin D1 陽性マントル細胞リンパ腫のうち、未治療（化学療法・放射線治療・インターフェロン・抗体療法の既治療歴無し）で、年齢が 20 歳以上 65 歳以下、ECOG PS 0-2 で十分な臓器機能、臨床病期 III-IV 期、末梢血液中腫瘍細胞数 $\leq 10,000/\text{mm}^3$ 、中枢神経系浸潤がない、測定可能病変あり、本人から文書同意が得られた患者。

【治療内容】

導入化学療法: R-high-CHOP 療法 1 コースと CHASER 療法 3 コース

末梢血幹細胞採取: CHASER 療法 2 コース目; CD34 陽性細胞数として 2×10^6 個/kg (実

体重) 以上 (目標は 4×10^6 個/kg (実体重)); 細胞数が不足する場合は CHASER3 コース目にも採取

大量化学療法: LEED 療法

レジメン内容

- R-high-CHOP 療法 -

Cyclophosphamide 1500mg/m² DIV day 3
Adriamycin 75mg/m² DIV day 3
Vincristine 1.4mg/m² (max 2 mg) IV day 3
Prednisolone 100mg/body PO day 3-7
Dexamethasone 40mg/body DIV day 1, 15
Rituximab 375mg/m² DIV day 1, 15
G-CSF 通常量 day6~白血球数>5000/mm³まで; day15には白血球数に関係なく投与

- CHASER療法 -

Cyclophosphamide 1200mg/m² DIV day 3
Cytosine arabinoside 2g/m² DIV day 4-5
VP-16 100mg/m² DIV day 3-5
Dexamethasone 40mg/body DIV day 1と3-5, 15
Rituximab 375mg/m² DIV day 1, 15
G-CSF 通常量 day7よりWBC>5,000またはPBSCHまで。PBSCH動員コースでは高用量; 動員が必要ないコースでは通常量を投与。Day 15には白血球数に関係なく投与。

- LEED療法 -

Melphalan 130mg/m² DIV day -1
Cyclophosphamide 60mg/kg DIV day -4, -3
Mesna 72mg/kg DIV day -4, -3
VP-16 500mg/m² DIV day -4, -3, -2
Dexamethasone 40mg/body DIV day -4 ~ -1
PBSCT DIV day 0
G-CSF 保険適用量 day 1から白血球数>5,000/mm³まで

【予定症例数】

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%とすると、帰無仮説 (H0) は「R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法の 2年無増悪生存割合は 30%以下である」、対立仮説 (HA) は「R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法の 2年無増悪生存割合は 50%以上であ

る」となる。 α エラーを 0.1、 β エラーを 0.1、主たる解析時点で全適格例のうち 2年未満の打ち切り例がないと仮定して二項分布の正規近似により必要患者数を求めると 39 例となる。3 例程度の不適格例を見込んだとしても全登録例は 42 例程度となるが、MCL に対する試験は本試験が JCOG では初めてであり、病理中央診断による不適格例がどの程度生じるかは不明である。探索的な「病理中央診断適格例」の解析においても精度を確保するため、10%強の病理中央診断不適格例の発生を想定し、予定登録数を 45 例とした。

【登録期間・追跡期間】

JCOG-LSG では MCL に対する臨床試験は本試験が最初であることから、過去の登録実績のデータはない。JCOG-LSG ですでに登録が終了した Follicular lymphoma (FL) を対象とする JCOG0203 は月間 5 例程度、年間 60 例程度の登録が得られている。MCL は FL の発生頻度の 5~7 分の 1 の発生頻度であることから、MCL の JCOG-LSG での年間登録見込み患者数は 9-12 例と推定される。このため、4 年間で約 36~48 例が登録可能と考えられることから、登録期間は 4 年とした。主たる解析の後、さらに登録終了後 5 年間追跡を行い、最終解析を実施するため、追跡期間は登録終了後 5 年間とした。総研究期間は 9 年である。

【実施施設】

研究代表者および分担研究者所属の施設を含む JCOG-LSG 参加の 48 施設で実施。

2. 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) に対する 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) のランダム化第 II 相試験: JCOG0908 試験

【試験デザイン】

多施設共同ランダム化第Ⅱ相試験デザイン (Simon の選択デザイン)

【エンドポイント】

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

【対象】

20歳以上 65歳以下の未治療 CD20陽性 DLBCL (subtype 含む)、lymphomatoid granulomatosis (Grade 3)、primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma で、ECOG-performance status (PS) が 0~2 で十分な臓器機能を有し、年齢調節国際リスク分類 (AA-IPI) で H-I 群もしくは H 群、臨床病期Ⅱ bulky, Ⅲ, Ⅳ期、末梢血液中腫瘍細胞数 $\leq 10,000/\text{mm}^3$ 、精巣や中枢神経系 (脳・脊髄・髄腔) 浸潤なし、測定可能病変あり、本人から文書による同意が得られている患者。尚、intravascular large B-cell lymphoma は対象としない。

【治療内容】

導入化学療法を、A群 (bi-R-CHOP 6コース)、または、B群 (bi-R-CHOP 3コース + CHASER 3コース) のいずれかに割り付ける。割付調節因子は、①施設、②AA-IPI (HI vs H) で最小化法を用いる。

導入化学療法により部分奏効 (PR)、または、完全奏功 (CR) いずれかの効果が得られ、 $2 \times 10^6/\text{kg}$ (実体重) の自家末梢血幹細胞が採取・保存された症例は、LEED療法による末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を実施する。

末梢血幹細胞採取は、A群では bi-R-CHOP の4コース目、B群では CHASER療法1コース目に実施し、CD34陽性細胞総数として 2×10^6 個/kg (実体重) 以上の末梢血幹細胞

を採取する。細胞数が不足する場合は次コースも採取する。

レジメン内容

- R-CHOP 療法 -

Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$ DIV day 1

Cyclophosphamide $750\text{mg}/\text{m}^2$ DIV day 1

Adriamycin $50\text{mg}/\text{m}^2$ DIV day 1

Vincristine $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ (max 2 mg) IV day 1

Prednisolone $100\text{mg}/\text{body}$ PO day 1-5

G-CSF 通常量 day 8~13

(PBSCの動員のため時 : 高用量を day 8より PBSCHまで)

- CHASER療法 -

Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$ DIV day 1

Cyclophosphamide $1200\text{mg}/\text{m}^2$ DIV day 2

Cytosine arabinoside $2\text{g}/\text{m}^2$ DIV day 3-4

VP-16 $100\text{mg}/\text{m}^2$ DIV day 2-4

Dexamethasone $40\text{mg}/\text{body}$ DIV day 2-4

G-CSF 通常量 (PBSC動員コースでは高用量) day 8より WBC $>5,000$ または PBSCHまで

- LEED療法 -

Melphalan $130\text{mg}/\text{m}^2$ DIV day -1

Cyclophosphamide $60\text{mg}/\text{kg}$ DIV day -4, -3

Mesna $72\text{mg}/\text{kg}$ DIV day -4, -3

VP-16 $500\text{mg}/\text{m}^2$ DIV day -4, -3, -2

Dexamethasone $40\text{mg}/\text{body}$ DIV day -4 ~ -1

PBSCT DIV day 0

G-CSF 通常量 day 1から白血球数 $>5,000/\text{mm}^3$ まで

【予定症例数】

Simon の選択デザインに基づき、有効性が低い治療群の2年無増悪生存割合が65%で、高い群がこれを10%以上上回っていた場合に、良い治療群を正しく選択する確率を80%以上と仮定すると、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%弱と見込み、予定登録数を両群合わせて70例とした。

【登録期間・追跡期間】

事前の施設への調査から、年間予想登録患

者数を 25 名程度と見込み、予定登録期間を 3 年とする。また、主たる解析終了後も、secondary endpoints である全生存期間評価目的にて登録終了後 10 年間の追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。よって総研究期間を 13 年とする。

【実施施設】

研究代表者および分担研究者所属の施設を含む JCOG-LSG 参加の 48 施設で実施。

(倫理面への配慮)

両試験の研究者は、ヘルシンキ宣言及び本邦の各倫理指針に則り試験を実施する。本試験への登録は、IRB 承認が得られた施設からのみ可能である。患者からの同意は、同意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、自由意志により患者本人から文書で得る。試験実施中は定期モニタリングを実施し、毒性の評価をおこなう。重篤有害事象の報告がなされた場合には、緊急報告をおこない、JCOG 効果・安全性評価委員会で検討をおこない、参加施設へ速やかに周知すると共に、班会議でも報告をおこい周知を徹底する。また、両試験は、JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会により、臨床試験の実施・遂行に関する第三者的監視の実施がなされている。

C. 研究結果

1. JCOG0406 試験

JCOG-LSG 参加の 47 施設全施設の IRB 承認を得ている。この試験は 2008 年 5 月 22 日に JCOG 臨床試験審査委員会でプロトコル承認され、2008 年 6 月 30 日に登録を開始した。平成 24 年 6 月 22 日に、予定登録数の 45 例に達したため、登録完了となった。症例集積ペースは予定通りに進捗した。

潜在的 HBV キャリアに対する推奨される

併用療法・支持療法の変更、CHASER 療法のコース開始・延期・再開規準、減量・薬剤中止規準)の修正、デキサメタゾン(デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液)の表示ラベル変更に伴う記載の修正、ST 合剤の投与方法に関する記載の追記・補完、CMV 感染症の予期される有害反応への追記、CD34 陽性末梢血幹細胞の採取、保存方法に関する記載の補完、登録前検査項目の変更を目的としたプロトコル改訂をおこない、JCOG 効果・安全性評価委員会の承認を得て、2010 年 7 月 12 日に Ver1.1 を発効した。

安全性などの検討のため、症例記録用紙(case report form (CRF))による中央モニタリングを実施した。重篤な有害事象として、サイトメガロウイルス網膜炎 2 件、呼吸不全(因果関係なし)、二次悪性腫瘍(免疫不全関連移植後リンパ増殖性疾患)、遅発性ニューモシスチス肺炎が報告されている。これらは班会議などを通じて研究者に周知した。二次悪性腫瘍(免疫不全関連移植後リンパ増殖性疾患)、遅発性ニューモシスチス肺炎に関しては、JCOG 効果・安全性評価委員会で審査をおこない、研究継続可との審査結果を得た。また、厚生労働省に対して「健康危険情報」として報告した。遅発性ニューモシスチス肺炎の重篤有害事象に関連して、当該患者以外の登録患者においても、同様のリスクがあるため、ST 合剤の予防投与を終了する時点で末梢血 CD4 陽性細胞数が低値(200/ μ L 未満)の場合には、ST 合剤の予防投与の継続するメモランダムを発効した(平成 24 年 8 月 15 日)。モニタリングの結果については、班会議などを通じて研究者に周知をおこなった。

病理中央診断を 2012 年 8 月 31 日に実施し、今後、5 年間の追跡をおこなう予定である。

2. JCOG0908 試験

JCOG-LSG 参加 48 施設中途から参加とな

った1施設を除き47施設でIRB承認が得られている。登録例数は、予定登録数70例のうち、平成25年3月1日までに45症例が登録されている。

当初、症例集積が予定を下回っているため症例登録の推進目的、及び、厚労省研究班ガイドラインに基づいた潜在的HBVキャリア対策の改訂などを目的として、プロコール改訂をおこない、JCOG効果・安全性評価委員会の承認を得て、2011年11月14日にVer1.1を発効した。主な改訂内容は、以下の通りである。

① 登録前、短期ステロイド使用の許容

リンパ腫関連症状を抑えるためのPSLの前投与を「許容する」と明記。その他の疾患に対するステロイドの投与についても明記（他疾患（膠原病など）の治療のためのステロイド使用患者は、ステロイド治療が登録28日前に中止可能な場合に登録可能）。

② 登録前FDG-PET実施を必須としない

Ver1.0では、登録前のFDG-PET（もしくはPET/CT）の実施を必須としていたが、予約の確保の困難や病勢の強く時間的余裕がないなどの理由により実施できなかった場合は、未施行でも登録可（必須とはしない）とした。未実施の場合には、理由をCRFに記載する。

③ 潜在的HBVキャリアの扱い

潜在的HBVキャリアの扱いについて、厚労省研究班のガイドラインを受けて全JCOGでデフォルトのプロトコール記述が作成された。それを受け、本試験では、HBs抗体/HBc抗体の陽性の場合、定期的なHBV-DNAモニタリングのみを推奨することとした。肝機能検査（AST、ALT）のみで経過観察は実施しない。

④ ST合剤の投与方法の変更

ST合剤による生着遅延のリスクを重視している施設では、末梢血幹細胞採取（PBSCH）や自家移植時に一時的にST合剤を投与し

ないこともあるため、その方針を可とした。また、投与方法についても、4錠/分2・週2日、もしくは、1錠/分1、毎日、など、施設の投与方法を許容した。

⑤ 残存病変に対する放射線照射量

Ver1.0では、「放射線照射量は40Gyを標準とし、放射線照射範囲は、罹患部位、病変の状態に基づき、施設の放射線治療医の判断に従う。」と記載されていたが、照射範囲だけでなく、照射量に関しても施設の放射線治療医の判断による実施を可能とした。

⑥ bi-R-CHOP療法中のG-CSFの投与

bi-R-CHOP療法中のG-CSFの投与については、近医での投与を可とした。

症例集積ペースは、Ver1.1を発効後、上向きとなり、28例/15ヶ月（平成23年12月～平成25年2月）と月2例弱が登録されている。

現在のプロトコールはVer1.2（2012年5月7日発効）であるが、適格基準（AA-IPI Risk groupの評価時期）の明確化、腫瘍崩壊症候群の予防・対処法の追記、CHASER療法の開始基準や薬剤投与量の明確化を目的としてプロトコール改訂をおこなった。主な改訂内容は以下の通りである。

① 適格基準（AA-IPI Risk groupの評価時期）の明確化

前回のプロトコール改訂（v1.1）で、『悪性リンパ腫の症状緩和を目的とした短期ステロイド使用患者は、休薬期間無しに登録可能』に伴い、ステロイドが投与された患者が登録されるようになった結果、初診時には高値だったLDHが登録時には正常値になったり、2以上であったPSが1以下になったりして、初診時のAA-IPIと登録時のAA-IPIが異なる場合が生じうる。しかしながら、現行プロトコール（v1.1）の記載では、ステロイド投与前、登録時のどちらのAA-APIを用いるかが明確ではないため、担当医によるバラツキが生じてい

た。DLBCLの予後と関連するのはステロイド投与前のAA-IPIのため、「4.1. 適格規準」として必要な情報はステロイド投与前AA-IPIと記載し明確化した。

② 病理診断規準の明確化

定義をより明確化するため、『免疫抑制剤を投与中もしくは投与の既往がある患者に発症したリンパ増殖性疾患は「other iatrogenic immunodeficiency associated lymphoproliferative disorders」として扱い、本試験の対象とはしない。』を追記した。

③ 腫瘍崩壊症候群の予防・対処法の追記

腫瘍融解症候群 (tumor lysis syndrome, TLS) の予防法、対処法に関して、保険承認されたラスリガーゼ (ラスリテック®) の使用の考慮を含めた追記をおこなうことで、具体的に記載し、患者の安全性に配慮した。

④ CHASER 療法の開始基準や薬剤投与量の明確化

B 群で実施する CHASER 療法の薬剤投与量は、1 コース開始直前の体表面積で決定し、CHASER 療法中の体重変動による補正の必要がないことを明記した。

また、本試験と同じ Auto-PBSCT 併用大量化学療法 (LEED 療法) を実施する JCOG0406 の登録患者において、自家移植 1 年 5 か月経過後に、気管内挿管を必要とする遅発性ニューモシスティス肺炎 (Grade4) を併発したとの報告を受けて、本試験登録患者においても、同様のリスクがあるため、ST 合剤の予防投与を終了する時点で末梢血 CD4 陽性細胞数が低値 (200/ μ L 未満) の場合には、ST 合剤の予防投与の継続するメモランダムを発効した (平成 24 年 8 月 13 日)。

安全性などの検討のため、CRF による中央モニタリングを 2 回実施したが、これまでに重篤有害事象は認められていない。モニタリングの結果については、班会議などを

通じて研究者に周知をおこなった。

今後、70 例の予定登録を完了するためには 1.5~2 年が必要と見込まれる。

D. 考察

JCOG-LSG では MCL に対する試験は初めてであるが、JCOG0406 試験の進捗は順調に推移し、予定の期間で登録が完了した。MCL は病勢が比較的緩やかであり、余裕をもって登録前評価が可能であることやプロトコル治療そのものが現時点での MCL に対して一般的に実施されている標準的治療であることが好影響したものと思われる。

一方、高リスク DLBCL を対象とした JCOG0908 試験では、登録の進捗が予定を下回っているものの、昨年度実施した ver1.1 へのプロトコル改訂実施後、症例集積ペースは上向きとなり、今後 1~1.5 年で登録完了が見込まれる。本試験の対象である高リスク DLBCL は、病勢の強い状態で受診することがあり、そのような患者に対しては、日常臨床では、症状緩和目的でステロイドの短期投与がおこわれたり、また、病勢が強い場合には、早急に治療が必要な場合があり、登録前に FDG-PET (もしくは PET/CT) を実施する時間的余裕がないなどの理由で、登録に至らなかったといったケースがみられる。症例集積を上げるためには、プライマリーエンドポイントに影響をしない範囲で、日常臨床に添うように、それらの登録条件を緩和することが重要である。

JCOG0406 試験で認められた重篤有害事象には、治療強度を高めたことによる高度な免疫不全関連の有害反応が含まれている。二次腫瘍とともに長期に注意深く観察する必要がある。このことは、同じ Auto-PBSCT 併用大量化学療法 (LEED 療法) を実施する JCOG0908 試験でも同様の注意が必要とする。

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を組み合わせることで実施すること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、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することが期待できる。

E. 結論

悪性リンパ腫の中で頻度が少なく、かつ、予後の不良なマンツル細胞リンパ腫 (MCL) とハイリスクのびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) 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を標準治療として確立することを目的として、2 つの臨床試験 (JCOG0406 試験と JCOG0908 試験) を実施している。前者は、予定登録数 45 例が登録され、登録完了となった。後者には、45 例 (予定登録数 70 例) が登録されている。JCOG0908 試験は、Ver1.2 への改訂を実施した。これらの試験を通じて治癒率の向上と標準療法となりうる効果的で安全な治療法の確立を目指している。

F. 健康危険情報

JCOG0406 試験において、二次悪性腫瘍 (免疫不全関連移植後リンパ増殖性疾患) と遅発性ニューモシスチス肺炎を報告した。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

森島泰雄

- 1) Tobinai K, Morishima Y, et al.; 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.* 101(12):2579-2585, 2010.

- 2) Itoh K, Morishima Y, et al.: Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. *Int J Hematol.* 91(3):446-455, 2010.
- 3) Kato H., Morishima Y, et al.: 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(8): 1699-1705, 2010.
- 4) Chihara D, Morishima Y, et al.: Primary gastric diffuse large B-cell Lymphoma (DLBCL): analyses of prognostic factors and value of pretreatment FDG-PET scan. *Eur J Haematol.* 84(6):493-498, 2010.

山本一仁

- 5) Liu F, Yamamoto K, et al.: Plasmablastic lymphoma of the elderly: a clinicopathological comparison with age-related Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoproliferative disorder. *Histopathology* 61(6):1183-1197, 2012.
- 6) Tokunaga T, Yamamoto K, et al.: Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan. *Blood* 119(12): 2837-2843, 2012.
- 7) Ishida T., Yamamoto K, et al.: 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.
- 8) Tanaka T., Yamamoto K., et al.: 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.
- 9) Chihara D., Yamamoto K., et al.: 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.
- 10) Kato H., Yamamoto K., et al.: 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.
- 11) Chihara D., Yamamoto K., et al.: R-CHOP therapy for MALT lymphoma of the rectum. *Eur J Haematol.* 84(6): 84-86, 2010.
- 12) Yamamoto K., Utsunomiya A., et al.: 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.
- 13) Chihara D., Yamamoto K., et al.: 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.
- 14) Shimada K., Yamamoto K., et al.: Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: A retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Sci.* 101: 1480-1486, 2010.
- 15) Kato H., Yamamoto K., et al.: 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(8): 1699-1705, 2010.
- 鵜池直邦
- 16) Katsuya H, Uike N, et al.: Prognostic index for acute- and lymphoma -type adult T-cell leukemia/lymphoma. *JCO* 30(8):1635-160, 2012.
- 17) Kikuma K, Uike N, et al. Etiological factors in primary hepatic B-cell lymphoma. *Virchows Arch* 460(4): 379-387, 2012.
- 18) Nakagawa M, Uike N, et al.: Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in Japanese patients with non-Hodgkin lymphoma. *Jpn J Radiol* 30(8):642-647, 2012.
- 19) Ishida T, Uike N, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia - lymphoma with special emphasis onpreconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood* 120(8): 1734-1741, 2012.
- 20) Choi I, Uike N, et al.: Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. *Bone Marrow Transplant* 46(1):116-8, 2011.

- 21) Chou T, Uike U, A et al.: 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.
- 22) Tobinai K, Uike N, et al.: 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 Science* 102(9): 1698-1705, 2011
- 23) Hirata H, Uike N, et al.: Incidental Uptake of In-111 Ibrismomab Tiuxetan in Surgically Treated Fracture. *Sci Res.* 1; 12-15, 2011.
- 24) Watanabe T, Uike N, et al.: 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.*, 34: 3990-3998, 2011.
- 25) Tsuboi K, Uike N, et al.: 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. *Leukemia Research*, 35:1384-1389, 2011.
- 26) Nanri T, Uike N, et al.: A family harboring a germ-line N-terminal C/EBP α mutation and development of acute myeloid leukemia with an additional somatic C-terminal C/EBP α mutation. *Genes, Chromosomes and Cancer* 49:237-241, 2010.
- 27) Yamamoto K, Uike N, et al.: 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.
- 28) Seki R, Uike N, et al.: 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.
- 29) Ohmachi K, Uike N, et al.: 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.
- 30) Tobinai K, Uike N, et al.: 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.
- 小椋美知則
- 31) Ogura M, Itoh K, et al.: Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9705). *Leukemia and Lymphoma*. 2013;54(1):46-52.
- 32) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I

- study of obinutuzumab (GA101) in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 2013;104(1):105-10.
- 33) Ishida T, Ogura M, et al.: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):837-42.
- 34) Ogura M, Tsukasaki K, et al.: Phase I study of BCX1777 (forodesine) in patients with relapsed or refractory peripheral T/natural killer-cell malignancies. *Cancer Sci.* 2012;103(7):1290-5.
- 35) Kagami Y, Ogura M, et al.: The members of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Phase II study of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP) therapy for newly diagnosed patients with low- and low-intermediate risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG950 *Int J Hematol.* 2012;96(1):74-83.
- 36) Ogura M, Hatake K, et al.: Phase I study of anti-CD22 immunoconjugate inotuzumab ozogamicin plus rituximab in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 2012;103(5):933-8.
- 37) Watanabe T, 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;29(30):3990-3998.
- 38) Tobinai K, Ogura M, et al.: 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.
- 39) Ogura M, Ando K, 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.
- 40) Uchida T, Ogura M, et al.: Japanese phase I/II study of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci.* 2011;102(9):1680-1686.
- 41) Ohmachi K, 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.
- 42) Tobinai K, Ogura M, 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;102(2):432-8.
- 43) Tateishi U, Ogura M, et al.: 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(2):414-8.

- 44) Tobinai K, Ogura M, 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;102(2):432-8.
- 45) Nagai H, Ogura M, 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.* 2011;86(2):117-23.
- 46) Tobinai K, Ogura M, 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;101(12):2579-85.
- 47) Ogura M, Itoh K, 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.
- 48) Tobinai K, Ogura M, 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;92(4):563-70.
- 49) Ogura M, Tobinai 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;101(8):1840-5.
- 50) Ohmachi 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.
- 51) Ogura M, Uchida T, 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.
- 52) Ogura M: Targeted treatment and new agents in mantle cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2010;92(1):25-32.
- 中田匡信
- 53) 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.* 2011;22(6):1382-91.
- 福島卓也
- 54) Itonaga H, Fukushima T, et al.: Successful treatment of a chronic-phase T-315I-mutated chronic myelogenous leukemia patients with a combination of imatinib and interferon-alfa. *Int J Hematol* 95(2):209-13, 2012.
- 55) Tominaga-Sato S, Fukushima T, et al.: 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.
- 56) Fukushima T, Taguchi J, et al.: 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
- 57) Ando K, Fukushima T, et al.: High expression of 67-kDa laminin receptor relates to the proliferation of leukemia cells and increases expression of GM-CSF receptor. *Exp Hematol* 31(2): 179-186, 2011
- 58) Ishitsuka K, Fukushima T, et al.: Is zidovudine and interferon-alfa the gold standard for adult T-cell leukemia-lymphoma? *J Clin Oncol* 28: e765, 2010.
- 横山雅大
- 59) Suzuki K, Yokoyama M, et al. : Prognostic Value of High Thymidine Kinase Activity in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Treated by R-CHOP. *Leuk Lymphoma* 2013 Mar 14. [Epub ahead of print]
- 60) Ogura M, Yokoyama M, et al: Phase I Study of Ofatumumab, a Human Anti-CD20 Antibody, in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2013 Feb 28. [Epub ahead of print]
- 61) Ueda K, Yokoyama M, et al.: Non-gastric advanced mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma has worse prognosis than gastric MALT lymphoma even when treated with rituximab-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2013 Jan 8. [Epub ahead of print]
- 62) Mishima Y, Yokoyama M, et al.: R-CHOP with dose-attenuated radiation therapy could induce good prognosis in gastric diffuse large B cell lymphoma. *Exp Hematol Oncol* 2012;1(1):30.
- 63) Suzuki K, Yokoyama M, et al.: Prognostic value of C-reactive protein, lactate dehydrogenase and anemia in recurrent or refractory aggressive lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(1):37-44.
- 64) Ogura M, Yokoyama M, et al.: Phase I study of obinutuzumab (GA101) in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci* 2013;104(1):105-10.
- 65) Takahashi H, Yokoyama M, et al.: Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer* 2012;118(17):4166-72.
- 66) Nishimura N, Yokoyama M, et al.: Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas. *Support Care Cancer* 2012;20(9):2053-9.
- 67) Tomita N, Yokoyama M, et al.: Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci* 2012;103(2):245-51.
- 68) Suzuki K, Yokoyama M, et al.: High thymidine kinase activity is a strong predictive factor for poor prognosis in peripheral T-cell lymphoma treated with cyclophosphamide, adriamycin,

- vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma* 2012;53(5):849-54.
- 69) Takeuchi K, Yokoyama M, et al.: Lymphomatoid gastropathy: a distinct clinicopathologic entity of self-limited pseudomalignant NK-cell proliferation. *Blood* 2010;116(25):5631-7.
- 70) Ennishi D, Yokoyama M, et al.: Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood* 2010;116(24):5119-25.
- 71) Asai H, Yokoyama M, et al.: Is statin use really associated with efficacy of rituximab? *J Clin Oncol* 2010;28(24):e424-5.
- 72) Ogura M, Yokoyama M, et al.: Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy. *Cancer Sci* 2010;101(8):1840-5.
- 渡辺隆
- 73) Okada E, Watanabe T, et al.: Histological diagnosis of follicular lymphoma by biopsy of small intestinal normal mucosa. *Dig Endosc*, [Epub ahead of print].
- 74) Maeshima AM, Watanabe T, et al.: Follow-up data of 10 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma with a CD20-negative phenotypic change after rituximab-containing therapy. *Am J Surg Pathol* 37(4):563-70, 2013.
- 75) Maeshima AM, Watanabe T, et al.: Bcl-2, Bcl-6, and IPI are prognostic indicators in patients with DLBCL treated with rituximab-containing chemotherapy. *Cancer Sci* 103(10):1898-1904, 2012.
- 76) Kakugawa Y, Watanabe T, et al.: Enteropathy-associated T-cell lymphoma in small intestine detected by capsule endoscopy. *Leuk Lymphoma* 53(8):1623-4, 2012.
- 77) Fukuhara S, Watanabe T, et al.: 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(5): 434-440, 2011.
- 78) Watanabe T, Tobinai K, 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* 29(30): 3990-3998, 2011.
- 79) Tobinai K, Watanabe T, et al.: 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.
- 80) Maruyama D, Watanabe T, et al.: 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.
- 81) Hashimoto K, Watanabe T, et al.:

Pneumocystis jirovecii pneumonia in relation to CD4+ lymphocyte count in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 51: 1816-1821, 2010.

- 82) Yokoyama H, Watanabe T, et al.: 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.

今泉芳孝

- 83) Norimura D, Imaizumi Y, et al.: Duodenal involvement of mantle cell lymphoma observed by magnified endoscopy with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(1):188-189.

和文

- 84) 山本一仁:びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の標準治療と research questions. *臨床血液* 53(10):150(1634)-164(1648), 2012.
- 85) 加藤春美、山本一仁:低悪性度リンパ腫に対するボルテゾミブの臨床効果(解説)*血液内科* 64 (5) : 615-624, 2012.
- 86) 山本一仁: Upfront 自家移植の評価. 特集「造血器腫瘍における高用量治療の評価」*腫瘍内科* 9(2) : 137-145, 2012.
- 87) 稲垣裕一郎、山本一仁:白血病に対する個別化治療. 特集「標準治療となった個別化治療」*腫瘍内科* 9(1) : 50-58, 2012.
- 88) 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. 【注目される造血器腫瘍に対する新規薬剤の現状と展望】*血液内科*62 (1) : 51-57, 2011.
- 89) 山本一仁: 高リスクびまん性大細胞型B

細胞リンパ腫: R-CHOPを越える治療の動向. 特集「B細胞リンパ腫治療のパラダイムシフト」*血液フロンティア*21(10) : 77(1457)-86(1466), 2011.

- 90) 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.
- 91) 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.
- 92) 山本一仁: Alemtuzumab. 連載講座—分子標的治療薬 *Biotherapy* 24:416-420, 2010.

(その他は「研究成果の刊行に関する一覧表」参照)

著書

- 93) 山本一仁: ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤によるリンパ腫治療の現状と展望. 木崎昌弘編 *造血器腫瘍とエピジェネティクス—治療への応用と新たな展開—* (医薬ジャーナル社): pp. 207-216, 2012年10月10日発行.
- 94) 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. 白血病治療におけるダザチニブのすべて 直江知樹編 (メディカルレビュー社): pp34-43, 2011.
- 95) 山本一仁: 悪性リンパ腫の病期診断, 予後予測因子. 白血病リンパ腫骨髓腫—今日の診断と治療 第2版 押味和夫編 (中外医学社): pp338-351, 2011.
- 96) 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」金倉譲監修 (中外医学社): pp264-269, 2010.

(その他は「研究成果の刊行に関する一覧表」

参照)

2. 学会発表

JCOG0406, JCOG0908 に関連する学会発表は
なし

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