

CHASER 療法 (3 週ごとに 4 クール)

Rituximab 375 mg/m² (iv), day 1
cyclophosphamide (CY)

1200 mg/m² (iv), day 3

high dose cytosine arabinoside (Ara-C)

2 g/m² (iv), day 4 and 5

dexamethasone (Dexa)

40 mg/body, day 3, 4, 5

etoposide (VP-16)

100 mg/m² (iv), day 3, 4,

5

G-CSF (sc), day 7 から

末梢血幹細胞採取 (PBSCH)

CHASER 療法の 2 クール、3 クールに実施。総数 CD34 陽性細胞 2 x 10⁶ /kg (患者体重) 以上の細胞を採取。

(倫理面への配慮)

本研究は愛知県がんセンター倫理審査委員会の承認を得た。

C. 結果

患者の特徴

13 症例の年齢は中央値 55 才 (26-65)、男 5 例、女 8 例、病型は濾胞性リンパ腫 11 例、マントルリンパ腫 2 例であった。本治療時の病期は第 1 再発期 8 例、第 2 再発期 3 例、初回治療にて partial response 2 例であり、予後因子 (international prognostic index) は前例 intermediate low リスクであった。

毒性

毒性は NCI-CTC (ver 2) の基準にて評価した。

血液学的毒性は、grade 3/4 の白血

球減少あるいは血小板減少が 13 例全例に認められた。好中球の最低値は day7 から day 15 の間に中央値 12/ μ l (0 - 493) まで低下したが、その回復は速やかで全例最低値から 4 日後には 1000/ μ l に回復した。血小板の最低値は中央値 2.1 x 10⁴/ μ l (0.5 - 6.1) であったが、1 例を除いて最低値から 5 日後には 5 x 10⁴/ μ l に回復した。Grade 3 の好中球減少性発熱が 3 回認められたが、抗生剤投与により軽快した。その原因は同定されなかった。

最も頻度の高い非血液毒性は肝障害で、grade 1/2 は半数の症例で認められた。Grade 3/4 の GPT と T. Bilirubin の上昇が 1 例に認められたが可逆性であった。

有効性

全例 (100%) に完全寛解が得られた。

治療後の観察期間中央値 347 日に時点での生存率は 92.3% (13 例中 12 例生存) であった。

末梢血幹細胞採取

9 症例に末梢血幹細胞採取が実施され、中央値 2.2 x 10⁶/kg (1.4 - 8.65) の CD34 陽性細胞が採取された。

D. 考察

再発・難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫 13 症例を対象にした CHASER 療法の解析から、CHASER 療法の安全性が示唆された。さらに、100% と高率な完全寛解率が得られた。

上記の結果およびすでに発表した CHASER 療法の結果から、CHASE 療

法に抗 CD20 抗体を加えることによる毒性の増強はないと考えられ、腫瘍効果が増強される可能性が示唆された。

今後、有効性を第 1 目標とする CHASER 療法の第 相臨床試験を実施し、本研究の結果を確認することが必要である。

E. 結論

分子標的治療薬である抗 CD20 モノクローナル抗体 (rituximab) と抗がん剤併用療法との併用により、その抗腫瘍効果を増強させた悪性リンパ腫に対する新規治療法を開発することを目的に再発・難治低悪性度リンパ腫を対象に CHASER 療法を試み、その安全性と有効性を確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1: Takeyama K, Ogura M, Morishima Y, Kasai M, Kiyama Y, Ohnishi K, Mitsuya H, Kawano F, Masaki Y, Sasaki T, Chou T, Yokozawa T, Tobinai K: A dose-finding study of glycosylated G-CSF (lenograstim) combined with CHOP therapy for stem cell mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 78-85.
- 2: Hishida A, Matsuo K, Hamajima N, Ito H, Ogura M, Kagami Y, Taji H, Morishima Y, Emi N, Tajima K: Associations between

polymorphisms in the thymidylate synthetase and serine

hydroxymethyltransferase genes and susceptibility to malignant lymphoma.

Haematologica. 2003; 88: 159-66.

3: Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, Suzumiya J, Ohshima K, Yatabe Y, Yokoi T, Kojima M, Kamiya Y, Taji H, Kagami Y, Ogura M, Saito H, Morishima Y, Nakamura S: Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 16-26.

4: Akatsuka Y, Kondo E, Taji H, Morishima Y, Yazaki M, Obata Y, Kodera Y, Riddell SR, Takahashi T: Targeted cloning of cytotoxic T cells specific for minor histocompatibility antigens restricted by HLA class I molecules of interest. *Transplantation* 2002; 74: 1773-80.

5: Kodaira T, Fuwa N, Kamata M, Furutani K, Ogura M, Morishima Y: Single institute experience of chemotherapy and adjuvant radiotherapy for localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma: retrospective analysis of the clinical efficacy of radiation therapy. *Am J Clin Oncol*. 2002; 25: 612-8.

6: Akatsuka Y, Goldberg TA, Kondo E, Martin EG, Obata Y, Morishima Y, Takahashi T, Hansen JA. Efficient cloning and expression of HLA class I cDNA in human B-lymphoblastoid cell lines. *Tissue Antigens* 2002; 59: 502-11.

7: Kuzushima K, Hayashi N, Kudoh A, Akatsuka Y, Tsujimura K, Morishima Y, Tsurumi T. Tetramer-assisted identification and characterization of epitopes

recognized by HLA A*2402-restricted Epstein-Barr virus-specific CD8+ T cells. *Blood* 2003; 101: 1460-8.

8: Itoh K, Ohtsu T, Fukuda H, Sasaki Y, Ogura M, Morishima Y, Chou T, Aikawa K, Uike N, Mizorogi F, Ohno T, Ikeda S, Sai T, Taniwaki M, Kawano F, Niimi M, Hotta T, Shimoyama M, Tobinai K: Randomized phase II study of biweekly CHOP and dose-escalated CHOP with prophylactic use of lenograstim (glycosylated G-CSF) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9505. *Ann Oncol* 2002; 13: 1347-55.

9: Kondo E, Topp MS, Kiem HP, Obata Y, Morishima Y, Kuzushima K, Tanimoto M, Harada M, Takahashi T, Akatsuka Y. Efficient generation of antigen-specific cytotoxic T cells using retrovirally transduced CD40-activated B cells. *J Immunol* 2002; 169: 2164-71.

10: Kojima S, Matsuyama T, Kato S, Kigasawa H, Kobayashi R, Kikuta A, Sakamaki H, Ikuta K, Tsuchida M, Hoshi Y, Morishima Y, Kodera Y: Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 2002; 100: 799-803.

11: Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, Kinoshita T, Ohtsu T, Sasaki Y, Morishima Y, Murate T, Kasai M, Uike N, Taniwaki M, Kano Y, Ohnishi K, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Tobinai K: Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed

patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13: 928-43.

12: Ito M, Iida S, Inagaki H, Tsuboi K, Komatsu H, Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, Seto M, Nakamura S, Morishima Y, Ueda R: MUM1 / IRF4 expression is an unfavorable prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL) / small lymphocytic lymphoma (SLL). *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 685-94.

13: Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, Juji T, Akaza T, Yamamoto K, Ishikawa Y, Kato S, Sao H, Sakamaki H, Kawa K, Hamajima N, Asano S, Kodera Y: The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood* 2002; 99: 4200-6.

14: Hamaguchi M, Yamada H, Gondo H, Takemoto Y, Morishima Y, Kodera Y. Retrospective study on the impact of hepatitis B and hepatitis C virus infection on hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Int J Hematol.* 2002; 75: 324-31.

15: Ishikawa Y, Kashiwase K, Akaza T, Morishima Y, Inoko H, Sasazuki T, Kodera Y, Juji T. Polymorphisms in TNFA and TNFR2 affect outcome of unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 569-75.

16: Nishimori M, Yamada Y, Hoshi K, Akiyama Y, Hoshi Y, Morishima Y, Tsuchida

M, Fukuhara S, Kodera Y. Health-related quality of life of unrelated bone marrow donors in Japan. *Blood* 2002; 99: 1995-2001.

17: Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, Ichinohasama R, Nakamura N, Yoshino T, Suzumiya J, Murase T, Miura I, Akasaka T, Tamaru J, Suzuki R, Kagami Y, Hirano M, Morishima Y, Ueda R, Shiku H, Nakamura S: De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 2002; 99: 815-21.

2. 学会発表

1. 菊地我子、森島泰雄 他。再発 B-NHL に対する抗 CD20 抗体 rituximab 併用化学療法 CHASER の臨床第 1/2 相試験。第 64 回日本血液学会総会。2003 年 9 月横浜。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究

(H14-効果（がん）-019)

分担研究者 木下朝博 名古屋大学大学院医学系研究科 助手

研究要旨

平成 13 年度から未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 モノクローナル抗体、リツキシマブと CHOP 療法併用のランダム化臨床第 II/III 相試験（JCOG0203-MF）の立案・作成を進めてきた。本分担研究者は JCOG リンパ腫グループプロトコール作成小委員会の委員として本研究作成に貢献してきた。

本試験は 2002 年 7 月 19 日に JCOG 臨床試験審査委員会によって承認された（JCOG0203-MF）。これを受けて名古屋大学附属病院でも 2002 年 8 月 19 日の IRB にて審議をうけ承認された。全体では 2003 年 3 月 31 日までに 32 例が登録された。名古屋大学附属病院でも適格例に対する本臨床試験の説明と同意を進めており、これまでに 1 例が本試験に登録されて治療が完了している。

A. 研究目的

濾胞性リンパ腫に代表される低悪性度 B 細胞リンパ腫は、化学療法剤によって治癒が望める中高悪性度非ホジキンリンパ腫とは異なり、化学療法に対する感受性が劣るため、生命予後を改善することが証明された化学療法は確立しておらず、難治性リンパ腫とされている。

本研究の目的は、近年開発され臨床に導入された B 細胞リンパ腫に対する新規分子標的治療薬であるマウス／ヒトキメラ型抗 CD20 抗体、リツキシマブを低悪性度 B 細胞リンパ

腫の治療に導入することによって、当該疾患患者の予後を改善できるようなより有効な薬物療法を開発し、本疾患に対する新たな標準的治療を確立することにある。以下、本臨床試験の目的・概要を述べる。

未治療進行期 CD20 陽性・低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象として、リツキシマブと CHOP 療法の併用療法(R・CHOP)を対照群とし、化学療法の用量強度増強および顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor; G-CSF)併用による抗体療法の効果増強が期待される biweekly CHOP 療法とリツキシ

マブの併用療法 (R・Bi-CHOP)とのランダム化比較第 II/III 相試験を行う。

第 II 相部分の primary endpoint は完全奏効割合 [complete response (CR) rate]、secondary endpoints は (1) 奏効率、(2) 無増悪生存、(3) 生存、(4) 治療の短期安全性とする。第 III 相部分の primary endpoint は無増悪生存、secondary endpoints は生存および安全性とする。第 II 相から第 III 相部分への移行の可否は、Japan Clinical Oncology Group (JCOG)データセンターによる中間解析結果に基づいて、JCOG 効果・安全性評価委員会による評価と判断に従う。

B. 研究方法 (倫理面への配慮)

本研究は JCOG との共同研究として検討を進めてきた。本分担研究者は JCOG リンパ腫グループプロトコール作成小委員会の委員として本研究作成に貢献してきた。プロトコール検討小委員会での検討をふまえて作成したプロトコールコンセプトを JCOG 臨床試験審査委員会と JCOG 運営委員会に提出して審査を受け承認された。これを受けてフルプロトコールの作成を進め、JCOG Protocol Review Committee における検討に基づいてフルプロトコールを完成した。これを 2002 年 3 月 4 日に JCOG 臨床試験審査委員会に提出し、7 月 19 日に承認された。

臨床試験研究計画の概要は次の通りである。

対象症例

(1) 病理組織診断にて悪性リンパ腫と診断さ

れ、免疫組織染色もしくは flow cytometry 法により CD20 陽性の低悪性度 B 細胞リンパ腫と診断された症例。

- (2) Ann Arbor 臨床病期 : III 期もしくは IV 期。
- (3) 年齢は 20 歳以上、74 歳以下。
- (4) Eastern Cooperative Oncology Group の performance status (PS) 0-2。
- (5) 測定可能病変を有する症例。
- (6) 以前に化学療法・放射線治療・インターフェロン・抗体療法を受けていない症例。
- (7) 緑内障の既往のない症例。
- (8) 十分な骨髄・肝・腎・心・肺機能を有する症例。
- (9) リツキシマブ の第 1 回目投与時に入院可能な症例。
- (10) 文書による同意が得られた症例。

治療計画

6 コースの CHOP 療法は 3 週間毎または 2 週間毎に行い、規定の 4 コースでリツキシマブを併用する。

リツキシマブ 375 mg/m² の 1 回点滴静注は第 1, 2, 4, 6 コースの各 CHOP 療法施行予定日の 2 日前 (day 1) に投与する。

Biweekly CHOP 群の場合は、各コース day 8 (CPA・DOX・VCR 投与日を day 3 とする) より次コースの biweekly CHOP 開始予定日の前々日 (リツキシマブ併用コースではリツキシマブ投与当日) まで G-CSF を使用する。

リツキシマブ併用 CHOP 療法

薬剤 投用量 (投用法) 投与日 投与日

(day)

Rituximab	375 mg/m ² (DIV)	1
Cyclophosphamide	750 mg/m ² (DIV)	3
Doxorubicin	50 mg/m ² (DIV)	3
Vincristine	1.4 mg/m ² (IV)	3
(Max. 2.0 mg)		
Prednisolone	100 mg/body (PO)	3-7

予定症例数と研究期間

[第 II 相部分]

各群 40 例、予定登録期間 2 年、第 II 相で終了の場合、追跡期間 5 年 (総研究期間 7 年)。

[第 III 相部分]

各群 90 例、登録期間 4 年 (第 II 相部分の 2 年に追加して第 III 相部分で 2 年)、登録終了後の追跡期間 3 年。総研究期間 7 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。

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。

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。

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。

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

本臨床試験は 2002 年 9 月 1 日から JCOG データセンターにおいて症例登録が開始された。名古屋大学附属病院では 2002 年 8 月 19 日の IRB にて本研究実施が承認された。

本試験は現在第 II 相試験部分の症例登録中であるため、治療効果についての解析はまだ行われていない。有害事象については急送報告の対象となるような重篤な有害事象は発生しておらず、全体として試験は順調に進められている。

2003 年 3 月 31 日現在、全体では 32 例が登録されており症例登録は順調である。名古屋大学でも 2002 年度中に 1 例が登録されプロトコル治療を完了した。引き続き適格例に対しては積極的に説明と同意を進め症例登録を促進し本臨床試験の円滑な推進に努力していく。

D. 考察

マウス・ヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体である Rituximab は B 細胞表面の分化抗原である CD20 を標的とする新規リンパ腫治療薬であり、B 細胞リンパ腫に対して高い治療効果を示す。本薬剤は通常の化学療法剤と薬物有害反応が重複せず、CHOP 療法に代表されるような化学療法に併用することが可能である。従来 of 化学療法剤と作用機序が異なることから併用による相乗効果も期待でき

今後 B 細胞リンパ腫の治療を大きく進歩させることが期待されている。米国では 1997 年に、欧州でも 1998 年に認可を受けて多くの症例に対して広く使用されている。我が国でも 2001 年 9 月に低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して認可され、現在広く臨床の場で使用されている。

Rituximab 併用 CHOP 療法

Rituximab は作用機序や薬物有害反応が従来の化学療法剤と異なるため、既存の併用化学療法への併用が容易であり、かつ高い併用効果が期待できる。悪性リンパ腫に対する標準的併用化学療法は CHOP 療法である。低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して行われた Rituximab を併用した CHOP 療法 (R-CHOP 療法) では、完全寛解は 40 例中 22 例 (55%)、部分寛解は 16 例 (40%)、奏効率は 95% と極めて良好な抗腫瘍効果が報告され、R-CHOP 療法が本疾患に対する極めて有望な治療方法であることが示された。

弥漫性大細胞 B 細胞性リンパ腫に対するリツキシマブ併用 CHOP 療法の成績

未治療 B 細胞 aggressive NHL を対象として rituximab 併用 CHOP 療法の第 II 相試験が施行され、奏効率 94% という極めて良好な治療効果が得られた。このように R-CHOP 療法は低悪性度および中高悪性度 B 細胞性リンパ腫に対して高い治療効果を示す。

Coiffier らは高齢者 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) を対象とした R-CHOP 療法と CHOP 療法の無作為化比較試験を施行し、2 年無事故生存率、および 2 年生存率ともに

R-CHOP 群が CHOP 療法に勝ることを示した。これらの成績から R-CHOP 療法は B 細胞性リンパ腫に対して極めて高い治療効果を示し、とくに高齢者 DLBCL に対しては CHOP 療法に勝る生存期間が得られることが明らかとなった。

DLBCL に対する Bi-weekly CHOP 療法の成績

ドイツでは 61 歳以上の高齢者 aggressive NHL を対象として、CHOP-21 (標準的 CHOP 療法) と G-CSF 使用によって治療間隔を 2 週間に短縮し治療強度を増強した CHOP-14 (我が国では bi-weekly CHOP 療法と呼ばれることが多い) の比較試験が行われた。この結果では CHOP-14 は CHOP-21 に対して奏効率、無増悪生存期間、全生存率で勝り、CHOP-14 が高齢者 aggressive NHL に対する標準的治療であるとされた。現在ドイツでは rituximab 併用 CHOP-14 (R-CHOP-14) と rituximab 併用 CHOP-21 (R-CHOP-21) の比較試験 (RICOVER60) が施行中である。

一方 JCOG では 70 歳未満の未治療 DLBCL に対して CHOP 療法と Bi-weekly CHOP 療法のランダム化比較試験を施行していたが、2002 年 12 月に行われた中間解析の結果、無事故生存率において Bi-weekly CHOP 療法が CHOP 療法に勝らないことが明らかとなって症例登録が中止となった。

このように DLBCL に対する治療成績としては、CHOP 療法と Bi-weekly CHOP 療法の優劣については現在まだ十分に確定していないといえる。

JCOG9809 中止を受けた本研究継続可否についての検討結果

JCOG9809 症例登録中止を受けて行われた JCOG リンパ腫グループプロトコール検討委員会において、9809 と類似の設定の試験である JCOG 0203-MF の今後の対応について検討が行われた。その結果、本試験は継続することが確認された。この方針は以下の理由に基づくものである。

- 1) Aggressive NHL と indolent B-NHL は biology が異なり治療反応性も異なる。
- 2) 9809 は standard CHOP (S-CHOP) vs. biweekly CHOP (Bi-CHOP) を比較したが、0203-MF は rituximab + S-CHOP (R-S-CHOP) vs. rituximab + Bi-CHOP (R-Bi-CHOP) の比較であり治療 modality が異なる。
- 3) 0203-MF は G-CSF 併用による rituximab の ADCC 増強効果の検証をねらった試験でもあり、この rationale は 9809 研究中止の影響を受けない。
- 4) ドイツから高齢者 aggressive NHL に大して Bi-weekly CHOP 療法が CHOP 療法に勝るとの結果が報告されており、9809 の中間解析結果から我々が否定的と判断するに至った "dose-dense chemotherapy" の有用性が臨床腫瘍学全体において否定されたわけではなく、"dose-dense chemotherapy" の indolent B-NHL に対する有効性検証は検討課題になりうる。
- 5) 9809 の中間解析結果では両群の毒性は同等であった。
- 6) 0203-MF は phase II/III study として計画されており、目標全 200 例の半数弱の 82 例を

対象とした phase II 部分の結果を基に、研究継続の妥当性について効果・安全性評価委員会による評価を受ける設定になっており、仮に R-Bi-CHOP の有効性が R-S-CHOP を下回る結果になったとしても歯止めがかけられる設定になっている。

以上を踏まえて本試験は継続することが決定し、現在も症例登録が進められている。

E. 結論

低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する標準的治療の確立を目指して、リツキシマブと CHOP 療法の併用療法 (R・CHOP) を対照群とし、化学療法の用量強度増強および G-CSF 併用による抗体療法の効果増強が期待される biweekly CHOP 療法とリツキシマブの併用療法 (R・Bi-CHOP) とのランダム化比較第 II/III 相試験を JCOG との共同研究として計画した。第 II 相部分の primary endpoint は完全奏効割合 [complete response (CR) rate]、第 III 相部分の primary endpoint は無増悪生存である。第 II 相から第 III 相部分への移行の可否は、JCOG データセンターによる中間解析結果に基づいて、JCOG 効果・安全性評価委員会による評価と判断に従う。

本分担研究者はプロトコール検討小委員会のメンバーとしてプロトコール作成に貢献してきた。本研究は JCOG 臨床試験審査委員会と JCOG 運営委員会で承認され、JCOG Protocol Review Committee における検討に基づいて完成したフルプロトコールを 2002 年 3 月 4 日に JCOG 臨床試験審査委員会に提出し、

7月19日に承認された。

本臨床試験は2002年9月1日から症例登録を開始し、2003年3月31日現在で32例が登録された。名古屋大学附属病院でも1例が登録され、プロトコール治療を完了した。このように症例登録は順調に推移している。

本研究によってリツキシマブ併用 Bi-weekly CHOP 療法の有用性が明らかとなり、低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する新たな標準的治療が確立し、我が国のみならず国際的にも大きな医学的貢献を達成することが期待できる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

- 1) T. Igarashi, Y. Kobayashi, M. Ogura, T. Kinoshita, T. Ohtsu, Y. Sasaki, Y. Morishima, T. Murate, M. Kasai, N. Uike, M. Taniwaki, Y. Kano, K. Ohnishi, Y. Matsuno, S. Nakamura, S. Mori, Y. Ohashi, K. Tobinai: Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13: 928-43.
- 2) H. Nagai, T. Kinoshita, A. Ichikawa, T. Murate: Malignant lymphoma and tumor suppressor genes. *J Clin Exp Hematopathol* 2002; 42: 11-23.
- 3) Y. Li, H. Nagai, T. Ohno, M. Yuge, S. Hatano, E. Ito, N. Mori, H. Saito, T. Kinoshita: Aberrant DNA methylation of p57KIP2 gene in the promoter region in lymphoid malignancies of B-cell phenotype. *Blood* 2002; 100: 2572-7.
- 4) S. Hatano, H. Asano, H. Nagai, T. Murate, H. Mori, K. Kawashima, H. Saito, T. Kinoshita: In vitro effects of recombinant human IL-11 on human malignant lymphoma cells. *J Clin Exp Hematopathol* 2002; 42: 55-60.
- 5) T. Suyama, H. Ohashi, H. Nagai, S. Hatano, H. Asano, T. Murate, H. Saito, T. Kinoshita: The MAGE-A1 gene expression is not determined solely by methylation status of the promoter region in hematological malignancies. *Leukemia Res* 2002; 26: 1113-8.
- 6) 三輪啓志、名倉英一、清水一之、仁田正和、市川篤、大野稔人、木下朝博、柴田寿彦、佐尾浩、村瀬卓平、竹山英夫、脇田充史、齋藤英彦：多発性骨髄腫に対する新規強力化学療法、DAD の成績：中間報告。臨床血液 2002; 43: 982-7.
- 7) 木下朝博：Rituximab 治療における MRD 評価。血液・腫瘍科 2002; 44: 294-9.
- 8) 木下朝博：悪性リンパ腫に対する分子標的療法の現状と将来。現代医療 2002; 34: 149-55.
- 9) 木下朝博：学会印象記：第 29 回国際血液学会。血液フロンティア 2002; 12: 122-4.
- 10) 木下朝博：悪性リンパ腫に対する分子標的療法の現状と将来。現代医療 2002; 34: 2923-9.
- 11) 2. 学会発表
- 1) 満間綾子、浅野治彦、木下朝博、村手隆、

- 齋藤英彦 FKLf-2 遺伝子プロモーターは GATA-1 によって活性化される 臨床血液 43 巻 8 号 Page185(2002.08)
- 2) 大野稔人, 平賀潤二, 杉崎千穂, 浅野治彦, 伊藤達也, 木下朝博, 森尚義, 齋藤英彦 MGMT 免疫染色による Diffuse Large B-cell Lymphoma の予後層別化 臨床血液 43 巻 8 号 Page139(2002.08)
 - 3) 平賀潤二, 大野稔人, 杉崎千穂, 木下朝博, 森尚義, 野田鎮彦, 市川篤, 齋藤英彦 MGMT のプロモーター DNA メチル化による Diffuse large B-cell lymphoma の予後層別化 臨床血液 43 巻 8 号 Page139(2002.08)
 - 4) 小林透, 木下朝博, 堀田知光, 飛内賢正, 白川茂, 朝長万左男, 斎敏明, 大野陽一郎, 笠井正晴, 小椋美知則, 三国主税, 土岐博信, 紺田進, 佐野雅之, 石塚直樹, 下山正徳 中高悪性度リンパ腫に対する薬剤強度の異なる多剤併用化学療法の第 III 相ランダム化比較試験(JCOG9002) 臨床血液 43 巻 8 号 Page104(2002.08)
 - 5) 五十嵐忠彦, 伊藤国明, 小林幸夫, 小椋美知則, 木下朝博, 谷脇雅史, 平岡諦, 堀田知光, 相川啓子, 津下圭太郎, 飛内賢正 再発・再燃 Aggressive B リンパ腫に対するキメラ型抗 CD20 抗体 Rituximab の臨床第 2 相試験 臨床血液 43 巻 8 号 Page104(2002.08)
 - 6) 大野稔人, 李英花, 杉崎千穂, 齋藤英彦, 木下朝博 造血器腫瘍における O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) 遺伝子メチル化の意義 日本癌学会 61 回総会記事 Page394(2002.10)
 - 7) 飛内賢正, 小林幸夫, 五十嵐忠彦, 伊藤国明, 森島泰雄, 小椋美知則, 木下朝博, 堀田知光 再発・再燃 aggressive B リンパ腫に対するキメラ型抗 CD20 抗体 rituximab の臨床第 II 相試験と薬物動態の検討 日本癌学会 61 回総会記事 Page172(2002.10)
 - 8) 小椋美知則, 森島泰雄, 伊藤国明, 石澤賢一, 小林幸夫, 飛内賢正, 木下朝博, 平野正美, 上田龍三, 福田治彦, 堀田知光, 下山正徳 進行期ホジキンリンパ腫(HL)に対する ABV 療法と後照射併用の JCOG-LSG による臨床第二相試験(JCOG9705) 日本癌学会 61 回総会記事 Page172(2002.10)
 - 9) 青木恵津子, 浅野治彦, 木下朝博, 村手隆, 齋藤英彦 貧血患者 BFU-E において転写因子 FKLf 遺伝子と globin 遺伝子の発現量は相関する 日本内科学会雑誌 91 巻臨増 Page167(2002.02)
 - 10) T. Kinoshita, T. Hotta, K. Tobinai, T. Kobayashi, S. Shirakawa, M. Tomonaga, T. Sai, Y. Ohno, M. Kasai, M. Ogura, C. Mikuni, H. Toki, M. Niimi, N. Ishizuka, M. Shimoyama, Lymphoma Study Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG-LSG) Randomized phase III trial investigating survival benefit of dose-intensified multidrug combination chemotherapy (LSG9) for intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL): Japan Clinical Oncology

Group (JCOG) Study (JCOG9002)
American Society of Clinical Oncology, 38th
annual meeting May, 2002

- 11) Y. Li, H. Nagai, T. Ohno, M. Yuge, S. Hatano,
N. Mori, H. Saito, T. Kinoshita.

ABERRANT DNA METHYLATION
OF P57KIP2 GENE AT THE PROMOTER
REGION IN LYMPHOID MALIGNANCIES
The 29th Congress of the International
Society of Hematology August, 2002.

- 12) N. Emi, A. Abe, K. Hata, K. Okada, T.
Kinoshita, T. Naoe, H. Saito The Isolation of
mesenchymal stem cells from patients with
leukemia The 29th Congress of the
International Society of Hematology August,
2002.

- 13) C. Isogai -Sugisaki, N. Mori, H. Saito, T.
Kinoshita. PAI-1 expression and angiogenesis
in diffuse large B-cell lymphomas The 29th
Congress of the International Society of
Hematology August, 2002.

- 14) J.L.Xu, T. Nagasaka, T. Kinoshita, N.
Nakashima Proliferation, apoptosis and
intratumoral vascularity in multiple myeloma
- correlation with the clinical stage and
cytologic grade 8th International conference
on Malignant Lymphoma June, 2002

- 15) T. Kinoshita. Y. Li, H. Nagai, T. Ohno, M.
Yuge, S. Hatano, N. Mori, H. Saito
Abberant DNA methylation of p57KIP2 gene

at the promoter region in lymphoid
malignancies 8th International conference on
Malignant Lymphoma June, 2002

- 16) H. Nagai, T. Kinoshita, Y. Li, T. Ohno, S.
Hatano, M. Utsumi, H. Saito PROX1 as a
candidate tumor suppressor gene of malignant
lymphoma 8th International conference
on Malignant Lymphoma June, 2002

- 17) Tadahiko Igarashi, Kuniaki Itoh, Yukio
Kobayashi, Michinori Ogura, Tomohiro
Kinoshita, Masafumi Taniwaki, Akira Hiraoka,
Tomomitsu Hotta, Keiko Aikawa, Keitaro
Tsushita, Kensei Tobinai Phase II and
pharmacokinetic study of rituximab with eight
weekly infusions in relapsed aggressive B-cell
non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) American
Society of Clinical Oncology, 38th annual
meeting May, 2002

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

なし。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究

(H14-効果（がん）-019)

分担研究者 朝長万左男 長崎大学医学部内科教授

研究要旨

我々が施行してきた再発・再燃 B 細胞リンパ腫症例に対するキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブの多施設共同による臨床第 I 相試験および臨床第 II 相試験の結果 [再発・再燃低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する奏効率 61% (37/61); 95%信頼区間 47-73%] に基づいて、リツキシマブが 2001 年 9 月に厚生労働省に承認され、本邦において保険診療下での使用が可能になった。

それを見据えて、平成 13 年度当初より、本臨床試験（未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対するリツキシマブと CHOP 療法併用のランダム化臨床第 II/III 相試験）のプロトコールの立案・作成作業に参加してきた。

本臨床試験（JCOG0203-MF）は平成 14 年 7 月 19 日 JCOG 臨床試験審査委員会による承認が得られたので、倫理委員会による審査・承認を受けた施設から症例登録を開始している。当施設もすでに倫理委員会の承認を受け、臨床試験の実施を担当して他の施設とともに研究を進めている。

A. 研究目的

本研究の目的は、近年開発され臨床に導入された分子標的治療薬を用いて、難治性悪性リンパ腫の、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。

未治療進行期 CD20 陽性・低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象として、マウス/ヒトキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブ と CHOP 療法の併用療法を対照群 (R・CHOP) とし、化学療法の用量強度増強および顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor; G-CSF)併用による抗体療法の効果増強が期待される biweekly CHOP 療法とリツキシマブの併用療法 (R・Bi-CHOP) とのランダム化比較第 II/III 相試験を行う。

第 II 相部分の primary endpoint は完全奏効割合 [complete response (CR) rate]、secondary endpoints は (1) 奏効率、(2) 無増悪生存、(3) 生存、(4) 治療の短期安全性とする。第 III 相部分の primary endpoint は無増悪生存、secondary endpoints は生存および安全性とする。第 II 相から第 III 相部分への移行の可否は、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) データセンターによる中間解析結果に基づいて、JCOG 効果・安全性評価委員会による評価と判断に従う。

B. 研究方法 (倫理面への配慮)

本研究は JCOG との共同研究として施行予定であり、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 臨床試験審査委員会と JCOG 運営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. 21 世紀型医療開拓推進研究の応募課題として本臨床試験の研究計画書を厚生労働省に提出し、研究課題として採択された。
5. JCOG Protocol Review Committee において、他分野の臨床腫瘍医、統計学者、データマネージャーが参加して、臨床試験研究としてプロトコールの細部を検討した。
6. 2001 年 9 月 7 日にリツキシマブの本邦での発売が開始された。
7. JCOG Protocol Review Committee における検討に基づいて完成したフルプロトコールを 2002 年 3 月 4 日に JCOG 臨床試験審査委員会に提出し、同年 7 月 19 日に同委員会から承認された。

8. 倫理委員会による審査・承認を受けた参加施設から症例登録を開始している。 終了の場合、追跡期間 5 年 (総研究期間 7 年)。

[第 III 相部分]

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

今年度、R・Bi-CHOP 群 16 例、R・CHOP 群 16 例の計 32 例が登録された。

今後、症例数と研究期間は以下のように予定している。

[第 II 相部分]

各群 40 例、予定登録期間 2 年、第 II 相で

各群 90 例、登録期間 4 年 (第 II 相部分の 2 年に追加して第 III 相部分で 2 年)、登録終了後の追跡期間 3 年。総研究期間 7 年。

D. 考察

本研究の対象疾患である進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して、現在まで、他の治療法に比し生存期間を有意に延長する初期治療の evidence が存在しないことから、至適治療をめぐってこれまで議論が多かった。

今回我々は本疾患患者を対象に、数年先に標準治療となる確率の高いリツキシマブと CHOP 療法との併用療法 (R-CHOP)を対照治療群とし、化学療法の用量強度増強と G-CSF 併用によるリツキシマブの効果増強が期待される biweekly CHOP 療法をリツキシマブに併用する併用療法 (R・Bi-CHOP)を試験治療群として採択する形のランダム化比較試験を計画した。

本臨床研究は登録が開始されてから未だ 1 年にならないが、2003 年 3 月までに 32 例が登録されており、登録ペースはおおむね順調である。

E. 結論

本臨床試験は開始されたばかりであるが、

症例の登録ペースはおおむね順調である。本研究によって、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫においてリツキシマブと biweekly CHOP 療法の併用がより優れていることが証明できれば、新たな標準治療確立と当該疾患患者の予後改善につながり、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Fukushima T, Miyazaki Y, Tsushima H, Tsutsumi C, Taguchi J, Yoshida S, Kuriyama K, Scadden D, Nimer S, Tomonaga M: The level of MEF but not ELF-1 correlates with FAB subtype of acute myeloid leukemia and is low in good prognosis cases. *Leuk Res* 2003; 27: 387-92.
2. Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, Kozuru M, Uike N, Yamada Y, Tomonaga M, Araki K, Kasai M, Takatsuki K, Tara M, Mikuni C, Hotta T: Deoxycorformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9109). *Int J Hematol* 2003; 77: 164-70.
3. Bessho M, Hotta T, Ohyashiki K, Takahashi T, Mizoguchi H, Asano S, Ikeda Y, Sakurai M, Tojo A, Kizaki M, Iwanaga M, Tomonaga M, Hirashima K: Multicenter prospective study of clonal complications in adult aplastic anemia patients following recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) administration. *Int J Hematol* 2003; 77: 152-8.
4. Imaizumi Y, Murota H, Kanda S, Hishikawa Y, Koji T, Taguchi T, Tanaka Y, Yamada Y, Ikeda S, Kohno T, Yamamoto K, Mori N, Tomonaga M, Matsuyama T. Expression of the c-Met proto-oncogene and its possible involvement in liver invasion in adult T-cell leukemia. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 181-7.
5. Miyazaki Y, Kuriyama K, Miyawaki S, Ohtake S, Sakamaki H, Matsuo T, Emi N, Kobayashi T, Matsushima T, Shinagawa K, Ohno R, Tomonaga M; Japan Adult Leukemia Study Group. Cytogenetic heterogeneity of acute myeloid leukaemia (AML) with trilineage dysplasia: Japan Adult Leukaemia Study Group-AML 92 study. *Br J Haematol* 2003; 120: 56-62.
6. Hayashibara T, Yamada Y, Mori N, Harasawa H, Sugahara K, Miyanishi T, Kamihira S, Tomonaga M: Possible involvement of aryl hydrocarbon receptor (AhR) in adult T-cell leukemia (ATL) leukemogenesis: constitutive activation of AhR in ATL.

- Biochem Biophys Res Commun 2002; 300: 128-34.
7. Baba H, Yamada Y, Mori N, Hayashibara T, Harasawa H, Tsuruda K, Sugahara K, Soda H, Takasaki Y, Tawara M, Hirakata Y, Tomonaga M, Kamihira S: Multiple gamma c-receptor expression in adult T-cell leukemia. Eur J Haematol 2002; 68: 362-9.
 8. Harasawa H, Yamada Y, Kudoh M, Sugahara K, Soda H, Hirakata Y, Sasaki H, Ikeda S, Matsuo T, Tomonaga M, Nobori T, Kamihira S: Chemotherapy targeting methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) deficiency in adult T cell leukemia (ATL). Leukemia 2002; 9: 1799-807.
 9. Honda S, Shibata Y, Mine M, Imamura Y, Tagawa M, Nakane Y, Tomonaga M: Mental health conditions among atomic bomb survivors in Nagasaki. Psychiatry Clin 2002; 56: 575-83.
 10. Mori N, Yamada Y, Ikeda S, Yamasaki Y, Tsukasaki K, Tanaka Y, Tomonaga M, Yamamoto N, Fujii M: Bay 11-7082 inhibits transcription factor NF-kappaB and induces apoptosis of HTLV-I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. Blood 2002; 100: 1828-34.
 11. Ogawa F, Shimizu K, Hamasakia Y, Tanaka Y, Katayama I, Yamada Y, Tomonaga M: Spontaneous IL-8 production by CD4 (+), CD7 (+) leukemia cells in erythrodermic Sezary syndrome. Leuk Lymphoma 2002; 43: 1061-6.
 12. Sugahara K, Hayashi T, Dateki N, Hirakata Y, Harasawa H, Tomonaga M, Yamada Y, Kamihira S: Possible attenuation of fas-mediated signaling by dominant expression of caspase-8 aberrant isoform in adult T-cell leukemia cells. Int J Hematol 2002; 76: 50-4.
 13. Shibata T, Suzumiya J, Tomonaga M, Kikuchi M, Shibuya T, Tukada J, Tamura K: Primary central nervous system lymphoma: the clinical features and treatment of 22 cases. Intern Med 2002; 41: 283-9.
 14. Mori N, Fujii M, Hinz M, Nakayama K, Yamada Y, Ikeda S, Yamasaki Y, Kashanchi F, Tanaka Y, Tomonaga M,

- Yamamoto N: Activation of cyclin D1 and D2 promoters by human T-cell leukemia virus type I tax protein is associated with IL-2-independent growth of T cells. *Int J Cancer* 2002; 99: 378-85.
15. Ohnita K, Isomoto H, Mizuta Y, Maeda T, Haraguchi M, Miyazaki M, Murase K, Murata I, Tomonaga M, Kohno S: Helicobacter pylori infection in patients with gastric involvement by adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer*, 2002; 94: 1507-16.
16. Usuki K, Urabe A, Masaoka T, Ohno R, Mizoguchi H, Hamajima N, Miyazaki T, Niitsu Y, Yoshida Y, Miura A, Shibata A, Abe T, Miura Y, Ikeda Y, Nomura T, Nagao T, Saitou H, Shirakawa S, Ohkuma M, Matsuda T, Nakamura T, Horiuchi A, Kuramoto A, Kimura I, Irino S, Niho Y, Takatsuki K, Tomonaga M, Uchino H, Takaku F: Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute myelogenous leukaemia: a multicentre randomized study. *Br J Haematol* 2002; 116: 103-12.
17. Mori N, Sato H, Hayashibara T, Senba M, Hayashi T, Yamada Y, Kamihira S, Ikeda S, Yamasaki Y, Morikawa S, Tomonaga M, Geleziunas R, Yamamoto N: Human T-cell leukemia virus type I Tax transactivates the matrix metalloproteinase-9 gene: potential role in mediating adult T-cell leukemia invasiveness. *Blood* 2002; 99: 1341-9.
18. Imaizumi Y, Sugita S, Yamamoto K, Imanishi D, Kohno T, Tomonaga M, Matsuyama T: Human T cell leukemia virus type-I Tax activates human macrophage inflammatory protein-3 alpha/ CCL20 gene transcription via the NF-kappa B pathway. *Int Immunol* 2002; 14: 147-55.
19. Ikeda Y, Masuzaki H, Nakayama D, Maeda T, Newaz Khan K, Okita Y, Doi E, Tomonaga M, Ishimaru T: Successful management and perinatal outcome of pregnancy complicated with myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2002; 26: 255-60.
20. Nagai K, Tomonaga M: Hypocellular myelodysplastic syndromes and hypocellular acute myeloid leukemia:

relationship to aplastic anemia. In: *The Myelodysplastic Syndromes*, Bennett JM (ed), USA: Marcel Dekker, Inc., pp121-138 (2002)

21. 朝長万左男：急性骨髄性白血病の治療戦略。臨床血液 2002; 43: 424-6.
 22. 朝長万左男：FAB 分類と WHO 分類。日本検査血液学会雑誌 2002; 3: 302-8.
 23. 長井一浩、栗山一孝、朝長万左男：急性白血病；紛らわしい芽球の形態観察と病型診断。日本検査血液学会雑誌 2002; 3: 327-32.
 24. 鶴田和人、淵上健吾、野上小民、陣内逸郎、朝長万左男、原澤仁美、山田恭顕、上平憲：形態から見た MDS の標準化(2) 赤芽球・巨核球。日本検査血液学会雑誌 3: 2002; 317-26.
 25. 高崎由美、森内幸美、対馬秀樹、池田栄一郎、小浦節子、田口潤、福島卓也、朝長万左男、池田終一：悪性貧血およびビタミン B12 欠乏性貧血に対するビタミン B12 製剤の経口投与の有用性。臨床血液 2002; 43: 165-9.
- 2) 学会発表
1. Miyazaki Y, Matsuo T, Kuriyama K, Yoshida S, Tomonaga M, Emi N, Kobayashi T, Miyawaki S, Matsushima T, Shinagawa K, Honda S, Ohno R: The Percentage of Myeloperoxidase-positive Blast Cell Is a Strong Independent Prognostic Factor in Acute Myeloid Leukemia, Even in the Patients with Normal Karyotype -JALSG-AML92 Study-. American Society of Hematology, Philadelphia, 2002, poster.
 2. Tomonaga M, Kuriyama K, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohtake S, Sakamaki H, Matsuo T, Emi N, Kobayashi T, Shinagawa K, Matsushima T, Ohno R: Cytogenetic Heterogeneity of Acute Myeloid Leukemia with Trilineage Dysplasia -JALSG-AML92 Study-. American Society of Hematology, Philadelphia, 2002, poster.
 3. Tsutsumi C, Miyazaki Y, Ueda M, Yamashita Y, Ozawa K, Tomonaga M, Mano H: DNA Chip Analysis of Blast Bank Samples for AML with Trilineage Dysplasia. American Society of Hematology, Philadelphia, 2002, poster.
 4. 福島卓也、宮崎泰司、河野文夫、森内幸美、増田昌人、田野崎隆二、宇都宮興、鵜池直邦、吉田真一郎、栗山一孝、朝長万左男：男成人 T 細胞白血病に対する骨