

- 2) 2003年9月にリツキシマブの適応拡大とともに低悪性度B細胞リンパ腫に対して375 mg/m²の8回までの投与が承認された。この結果を受けてCHOP療法6コースの各コースにリツキシマブを併用するというプロトとコース改訂を行った。
- 3) 2004年3月31日現在の登録数は95例である。
- 4) 試験開始後はプロトコール規定に基づき、有害事象報告とグループ班会議での検討、定期モニタリングレポートに基づきグループ内のモニタリング検討小委員会で研究の進捗状況、有害事象やプロトコール不遵守の検討を行い、安全かつ適正な臨床試験の実施に努めた。
- 5) 長寿科学振興財団「JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル 第1版」を作成し、病理組織分類、病期分類、予後分類、効果判定、放射線治療などについて規定し、適切な臨床試験の遂行を図った。

D. 考察

本臨床試験で対象とする低悪性度B細胞リンパ腫はわが国で近年増加傾向にあるとは言え、欧米に比較すると数分の一程度の発生頻度であり、生存率をエンドポイントとするランダム化第III相試験の遂行は容易ではない。低悪性度リンパ腫の標準的治療はまだ確立しておらず、病勢が進行するまで無治療で経過を観察しても生存に不利はないとされている本疾患について介入的な実験的治療研究は十分なインフォームドコンセントのもとに行われなければならない。その点においてJCOG臨床研究は適切な症例選択規準と治療中止基準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保する体制をとっている。悪性リンパ腫は病理組織分類、病期分類やリスク分類が治療反応性や患者の生命予後に重要であり、治療方針を大きく左右する。また、悪性リンパ腫における治療効果判定は他の固形腫瘍とは異なることなどから、正確なデータを集積するにはこれらの取扱いを標準化する必要がある。その目的のために「リンパ腫・骨髄腫マニュアル」は貢献すると期待される。

E. 結論

JCOG-LSG が遂行しているランダム化第II/III相比較試験(JCOG0203MF)はほぼ予定の登録集

積状況にあり、第 II 相部分はまもなく解析の段階にある。この試験によってリツキシマブと biweekly CHOP の併用療法がよりすぐれていることが証明されれば、新たな標準的治療の確立と患者の予後改善に寄与することともに、国際的な情報発信となる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Int J Hematol 2003;77:164-70.
- 2) カレントセラピー(編). 21, 2003
- 3) B 細胞非ホジキンリンパ腫のストラテジー, (編) 先端医学社. 2-5, 2003
- 4) 臨床血液 2003;44:129-38.
- 5) Medical Practice 2003;20:1110-5.
- 6) Int J Hematol 2004;79:165-73.

2. 学会発表

- 1) 第 65 会日本血液学会・第 45 会臨床血液学会合同総会:, シンポ: 血液疾患の EBM/ガイドライン, 2003
- 2) ASCO, 22, 565, # 2271, 2003

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

分担研究者 中田匡信 国立がんセンター東病院外来部造血器科医師

研究要旨

B 細胞性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬である rituximab と非ホジキンリンパ腫に対する標準的化学療法の一つである CHOP 療法との併用療法 (R-CHOP 療法) の有用性を、進行期低悪性度リンパ腫を対象に検討する。従来の 3 週間隔の療法 (R・S-CHOP) を比較対照とし、2 週間隔で同治療を施行することにより用量強度を増強させ更に G-CSF を併用することにより抗体療法の効果増強を期待した療法 (R・Bi-CHOP) の有効性をランダム化比較第 II/III 相試験により評価する。

A. 研究目的

未治療進行期 (Ann Arbor 臨床病期 III/IV 期) の CD20 抗原陽性低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象に、より有効性の高い標準的治療法を確立することを目的に、rituximab と standard CHOP 療法 (R・S-CHOP) を対照群とし、化学療法の用量強度増強と G-CSF 併用による抗体療法の効果増強が期待される bi-weekly CHOP 療法と rituximab の併用療法 (R・Bi-CHOP) の有効性をランダム化比較第 II/III 相試験により評価する。

第 II 相部分の primary endpoint は完全奏効割合、secondary endpoint は(1)奏効割合、(2)無増悪生存期間、(3)全生存期間、(4)治療の短期安全性とする。

第 III 相部分の primary endpoint は無増悪生存期間、secondary endpoint は全生存期間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中間解析の結果に基づいて決定する。

B. 研究方法

プロトコールに定義された適格条件を満たし除外条件に当てはまらない患者に対して、悪性リンパ腫という病気と治療について説明し理解を得た上で、臨床試験について、ランダム化比較試験について、本臨床試験の目的、治療内容、試験参加に伴い予想される利益と不利益、副作用対策、他の治療法との比較、同意されなくても不利益を受けないこと、同意をいつでも撤回できることを説明し、同意が得られた場合に限り、本臨床試験に登録しプロトコールに従って治療を行う。倫理面への配慮として、本臨床試験の実施計画書はあらかじめ当施設の institutional review board により、患者に対する倫理面などについて審査され承認されている。

C. 研究結果

平成15年度は当施設からは、インフォームドコンセントの得られた4名（試験開始から計5名）を本臨床試験に登録し、プロトコールに従って治療を施行した。

D. 考察

進行期低悪性度リンパ腫は、標準療法は未だ確立されておらず、治癒が困難な疾患であり、緩徐ではあるが疾患の進行により致死的な経過をたどる。Rituximab は低悪性度リンパ腫を含む B 細胞性リンパ腫の腫瘍細胞表面に発現している CD20 抗原を標的とした、ヒト化マウスキメラ抗体であり、B 細胞リンパ腫に対する有効性が既に知られており、世界で広く使用されている。この Rituximab を非ホジキンリンパ腫の標準的化学療法である CHOP 療法と併用する R-CHOP 療法が、従来の CHOP 療法単独あるいは rituximab 単得に比べて抗腫瘍効果が優れていることが報告されており、低悪性度リンパ腫に対しても R-CHOP 療法の有効性が期待されている。さらに従来の3週間隔で治療を繰り返す R・S-CHOP 療法に対して、2週間隔で同治療を繰り返す R・Bi-CHOP 療法は、化学療法の用量強度増大による効果の増強、そして G-CSF を併用することによる抗体療法の効果増強の2つの点において期待されている治療法である。進行期低悪性度リンパ腫を対象に、R・S-CHOP 療法を比較対照として R・Bi-CHOP 療法の有効性を評価する臨床第 II/III 相試験を多施設共同研究として開始した。当施設からは平成15年度に4例を登録し治療

を開始したが、今後も適格症例に対しては十分なインフォームドコンセントのもと順次登録する予定である。

E. 結論

進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法+化学療法(R・S-CHOP療法 vs R・Bi-CHOP療法)のランダム化比較第II/III相試験を開始した。現在第III相試験へ移行しており、今後も症例登録を継続する予定である。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

分担研究報告書

分担研究課題：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

分担研究者 森島泰雄 愛知県がんセンター

研究協力者 小椋美知則 愛知県がんセンター

研究協力者 鏡味良豊 愛知県がんセンター

研究協力者 田地浩史 愛知県がんセンター

研究要旨：（1）未治療進行性低悪性度リンパ腫における Rituximab + standard CHOP vs. Rituximab + bi-weekly CHOP とのランダム化比較試験（JCOG0203-MF）を現在までに 9 症例登録し、多施設共同研究を実施するとともに、（2）再発進行性低悪性度リンパ腫症例を対象として Rituximab + CHASER 併用療法の臨床試験を実施し、その安全性と有効性、ならびに良好な末梢血造血幹細胞動因効果が得られた。

A. 研究目的

悪性リンパ腫に対し、分子標的治療薬である抗 CD20 モノクローナル抗体（ヒト・キメラ型：Rituximab）と抗がん剤とを用いた併用療法をわが国で確立することを目的とする。

B. 研究方法

（1）未治療進行性低悪性度リンパ腫を対象とした Rituximab + standard CHOP vs. Rituximab + bi-weekly CHOP とのランダム化比較試験（JCOG0203-MF）プロトコール

（2）再発進行性低悪性度リンパ腫症例を対象とした Rituximab + CHASER 併用療法の臨床試験

Primary endpoint は安全性、secondary endpoint は%CR および in vivo purging 効果とした。対象と方法は再発進行期の CD20 陽性 B 細胞リンパ腫(follicular lymphoma, mantle cell lymphoma)・年齢：20—74 才・PS：0—1・主要臓器の障害がないことなどを適格条件として満たす症例に CHASER 療法を実施した。

CHASER療法は3週間毎に4コース実施する。
Rituximab 365mg/m² IV (day 1),
cyclophosphamide 1,200mg/m² 2 hrs IV (day 3),
cytosine arabinoside 2g/m² 2 hrs IV (day 4,

5), etoposide 100mg/m² 2hrs (day 3, 4, 5),
dexamethasone 40mg/body IV (day 3, 4, 5).

C. 研究結果

（1）2004 年 3 月までに本臨床試験に 9 症例登録し、臨床試験を継続中である。現在までに重篤な有害事象は認められていない。なお、2004 年 3 月から本研究事業における臨床試験支援チームが当センターで発足し、臨床支援体制が強化されている。

（2）再発進行性低悪性度リンパ腫症例を対象とした Rituximab + CHASER 併用療法の臨床試験

1) 症例：登録症例は 13 例で、男 3 例女 8 例であった。年齢の中央値 55 歳（26—65 歳）で、病期は stage III が 2 例、stage IV が 11 例であった。試験開始前の臨床病態は初回再発 8 例、2 回目再発 3 例、初回治療で部分寛解（PR）2 例であった。病型は濾胞性リンパ腫 11 例、マントルリンパ腫 2 例で、濾胞性リンパ腫の 1 例はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫への移行が認められた。

2) 安全性：NCI-CTC 基準で判定した。Grade 3/4 の好中球減少、血小板減少は 13 例全例に認められたが、その減少期間は短期間であり、好中球減少期間は中央値 13 日（7—15 日）で

あり、最低値からの回復は 4 日と速やかであった。血小板減少は治療開始後 10-17 日であり、最低値から 5 日には回復した。

1 症例の第 2 コースにおいて血小板減少が 14 日間持続したため、次コースの開始が遅延した以外には全例予定どおり治療は実施できた。

Grade 3 の好中球減少性発熱が 3 症例に各 3 回生じたが、抗生剤投与にて軽快した。

非血液毒性では、grade1/2 の肝機能障害が半数に認められた他、1 例に一過性の grade3/4 の GPT と total bilirubin の上昇が見られた。

3) 有効性：治療開始からの追跡期間中央値 347 日の時点で、完全寛解率 100%であった。

13 例中 12 例が生存しており、生存率は 92.3%であった。1 例は同種移植後の肺炎で死亡した。

4) 末梢血造血幹細胞 (PBSC) 動因効果：

PBSC 採取は 9 例で実施され、7 例で移植に十分量の CD34 陽性細胞が採取された。

採取された CD34 陽性細胞数の中央値は $2.2 \times 10^6/\text{kg}$ (1.4-8.7)であった。

D. 考察

Rituximab は B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療薬として単剤でも著効を示しており、Rituximab と抗がん剤との併用化学療法を確

立することにより患者の延命・治癒が得られると考えられる。JCOG0203-MF に加えて、再発救療療法として愛知県がんセンターにおいて開発した CHASE 療法 (Int J Hematol 2003;77:503-11) に Rituximab を併用した CHASER 療法の安全性と有効性、末梢血幹細胞動因効果を早期の臨床試験として確認することができた。低悪性度のみならず、B 細胞性の aggressive リンパ腫にたいする救療療法を確立するためのエビデンスとなろう。今後、第 2 相試験として CHASER 療法の有効性を検証したい。

E. 結論

再発・難治性低悪性度リンパ腫症例を対象として Rituximab + CHASER 併用療法の臨床試験を実施し、その安全性と有効性、ならびに良好な末梢血造血幹細胞動因効果が得られた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Izutsu K, Kanda Y, Ohno H, Sao H, Ogawa H, Miyazaki Y, Kawa K, Kodera Y, Kato S,

Morishima Y, Hirai H: Unrelated bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a study from the Japan Marrow Donor Program. Blood 2004;103:1955-60.

2) Karnan S, Tagawa H, Suzuki R, Suguro M, Yamaguchi M, Okamoto M, Morishima Y, Nakamura S, Seto M: Analysis of chromosomal imbalances in de novo CD5-positive diffuse large-B-cell lymphoma detected by comparative genomic hybridization. Genes Chromosomes Cancer 2004;39:77-81.

3) Hishida A, Matsuo K, Hamajima N, Ito H, Ogura M, Kagami Y, Taji H, Morishima Y, Emi N, Tajima K: Polymorphism in the hMSH2 gene (g1VS 12-6T-->C) and risk of non-Hodgkin lymphoma in a Japanese population. Cancer Genet Cytogenet 2003;147:71-4.

4) Ogura M, Kagami Y, Taji H, Suzuki R, Miura K, Takeuchi T, Morishima Y. Pilot phase I/II study of new salvage therapy (CHASE) for refractory or relapsed malignant lymphoma. Int J Hematol 2003;77:503-11.

5) Ichimura K, Kagami Y, Suzuki R, Kojima M, Yoshino T, Ohshima K, Koike K, Kondo E, Taji H, Ogura M, Morishima Y, Akagi T, Takahashi T, Nakamura S: Phenotypic analysis of peripheral T/NK cell lymphoma: study of 408 Japanese cases with special reference to their anatomical sites. Pathol Int 2003;53:333-44.

6) 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.

7) 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.

2. 学会発表

1. Morishima Y, Yabe T, et al. The clinical significance of killer Ig-like receptor (KIR) on acute GVHD, rejection and leukemia relapse in patients transplanted non-T cell depleted marrow from unrelated donor; roles of inhibitory KIR epitope matching and activating KIR genotype. The 45th annual meeting of the American Society of Hematology. Dec. 2003, San Diego, USA.

H. 知的財産権の出願・登録

なし

厚生科学研究費補助金（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
(H15-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 講師

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計画作成に貢献してきた。

本試験は 2002 年 7 月に JCOG 臨床試験審査委員会によって承認された（JCOG0203-MF）。名古屋大学医学部附属病院でも 2002 年 8 月に IRB で承認された。また、リツキシマブが保険で 8 回投与可能になったことを踏まえて、本試験でもリツキシマブ投与回数を 4 回から 6 回に変更するプロトコール改訂が行われたが、名古屋大学でも 2003 年 11 月に IRB にて承認されて試験が継続中である。名古屋大学附属病院ではこれまでに 5 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。プロトコールコンセプトは 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、各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

各コースの各 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 | 投与量 (投与法) | 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) (Max. 2.0 mg) | 3 |
| Prednisolone | 100 mg/body (PO) | 3-7 |

予定症例数と研究期間

[第 II 相部分]

各群 41 例、計 82 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 100 例、計 200 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う。

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。またプロトコル改訂についても 2003 年 11 月 17 日の IRB で承認されて試験が継続されている。本試験は現在症例登録中であり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。

平成 16 年 3 月 31 日現在 95 例が登録されており症例登録は順調である。名古屋大学でもこれまで 5 例が登録された。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に努力している。

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。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 4 回投与が認可され、また 2003 年 9 月には中高悪性度非ホジキンリンパ腫を含む B 細胞リンパ腫に対して 8 回投与が承認され、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。中でも悪性リンパ腫に対する代表的な化学療法である CHOP 療法との併用が数多く検討されている。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。

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。また同様な試験が米国の ECOG を中心とした研究グループにて行われ、R-CHOP が CHOP に勝るという結果が得られている。

DLBCL に対する Bi-weekly CHOP 療法

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。この結果は 2004 年 3 月に Blood's First Edition Papers に On Line 掲載された。

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。また、indolent B-NHL に対する Bi-weekly CHOP 療法の成績はこれまで報告されていない。

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ル検討小委員会のメンバーとしてプロトコ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、2004 年 3 月 31 日現在で 95 例が登録された。名古屋大学附属病院でも 5 例が登録され、プロトコル治療を完了した。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) Nagai H, Li Y, Hatano S, Toshihito O, Yuge M, Ito E, Utsumi M, Saito H, Kinoshita T: Mutations and aberrant DNA methylation of the PROX1 gene in hematologic malignancies. Genes Chromosomes Cancer 2003;38:13-21.
- 2) Terasawa T, Ohashi H, Utsumi M, Tsushita K, Kinoshita T, Nakamura S, Saito H: Case of Epstein-Barr virus-associated transformation of mantle cell lymphoma.

- Am J Hematol 2003;73:194-9.
- 3) Kinoshita T: Epigenetic inactivation of tumor suppressor genes in hematological malignancies. Int J Hematol, in press.
 - 4) 木下朝博: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫—diffuse large B-cell lymphoma—, カレントセラピー2003; 21:447-51.
 - 5) 木下朝博: 単クローン性免疫グロブリン血症をみつけたら。 Medicina 2003;40:802-4.
 - 6) 木下朝博: 造血器腫瘍とエピジェネティクス。 分子細胞治療 2003;2:496-502.
 - 7) 木下朝博: DLBCL に対する新しい抗体療法 1. DLBCL に対するリツキシマブの可能性 C. CHOP 療法+リツキシマブの有効性 B 細胞非ホジキンリンパ腫 治療のストラテジー 堀田知光編 pp 41-47, 先端医学社, 2003
 - 8) 木下朝博: 新たな分子標的治療 (小分子物質): B 細胞非ホジキンリンパ腫: 治療のストラテジー。 堀田知光編 pp 224-231, 先端医学社, 2003
 - 9) 木下朝博: 2. 病型別治療方針—標準的治療、研究的治療 D.高悪性度リンパ腫 1. リンパ芽球性リンパ腫 悪性リンパ腫治療マニュアル 改訂第 2 版 平野正美、飛内賢正 堀田知光 編 pp154-156, 南江堂, 2003
 - 10) 木下朝博 3. 治療レジメンと治療遂行上の注意点 B.ホジキンリンパ腫 1.ABVD 療法 悪性リンパ腫治療マニュアル 改訂第 2 版 平野正美、飛内賢正 堀田知光 編 pp 239-242, 南江堂, 2003
- ## 2. 学会発表
- 1) Ogura M, Morishima Y, Itoh K, Tobinai K, Kinoshita T, Okamoto M, Ueda R, Ishizuka N, Hotta T, Shimoyama M for the Japan Clinical Oncology Group: Dacarbazine (DTIC) cannot be deleted from ABVD therapy for advanced Hodgkin lymphoma (HL): Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study 9705, American Society of Clinical Oncology, 39th annual meeting, May, 2003
 - 2) Ito T, Kinoshita T, Naoe T, Yuge M, Saito H: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin suppresses expansion of murine long term reconstituting hematopoietic stem cells in vivo and in Vvtro. 45th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, 2003.
 - 3) 満間綾子、浅野治彦、木下朝博、直江知樹、村手隆: GATA-1 は FKLf-2 遺伝子プロモーターの活性化因子である。日血・臨血合同総会、2003, 大阪市。

- 4) 満間綾子、浅野治彦、木下朝博、直江知樹、村手隆：GATA-1 は FKL-2 遺伝子プロモーターの活性化因子である。日血・臨血合同総会、2003, 大阪市。
- 5) 伊藤達也、木下朝博、直江知樹、弓削征章、齋藤英彦：内分泌攪乱物質のマウス造血幹細胞に及ぼす影響についての検討。日血・臨血合同総会、2003, 大阪市。
- 6) 安藤幸子、木ノ下智康、村岡勲、石黒直樹、大野稔人、浅野治彦、伊藤達也、木下朝博、直江知樹、弓削征章：多発性骨髄腫に対するサリドマイド+デキサメサゾン併用療法の臨床試験における臨床治験管理センターの関与。日血・臨血合同総会、2003, 大阪市。
- 7) 菱田朝陽、松尾恵太郎、濱嶋信之、森島泰雄、木下朝博、恵美宣彦、田島和雄、直江知樹：日本人における hMSH2 遺伝子多型(g1VS 12-6T>C)と悪性リンパ腫発症のリスク。日血・臨血合同総会、2003, 大阪市。
- 8) 平賀潤二、大野稔人、杉崎千穂、木下朝博、直江知樹、森尚義、野田鎮彦、市川篤：MGMT と MMR 遺伝子のメチル化による DLBCL の予後層別化。日血・臨血合同総会、2003, 大阪市。
- 9) 杉崎千穂、森尚義、大野稔人、平賀潤二、木下朝博、直江知樹：Diffuse Large B-cell

Lymphoma(DLBL)における血管新生の解析。日血・臨血合同総会、2003, 大阪市。

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

(H15-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

分担研究者は平成 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いる。

平成 15 年にリツキシマブの保険適応が 4 回から 8 回使用まで可能と変更になったのを受け、本試験計画では CHOP 療法 6 コースのうちリツキシマブを 1, 2, 4, 6 コースのみに併用していたところを、全 6 コースにリツキシマブを併用するように変更した。これを受け当施設でも倫理委員会へ報告の上、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。当施設もすでに倫理委員会の承認を受けている。
9. 2003年にリツキシマブの保険適応が4回から8回使用まで可能と変更になったのを受け、本試験計画では standard または bi-weekly CHOP 療法 6 コースのうち rituximab を 1,2,4,6 コースのみに併用していたところを、CHOP 療法全 6 コースに rituximab を併用するように変更すべく、本試験研究事務局より日本臨床腫瘍研究グループの効果安全性評価委員会に申請され、承認された。これを受け当施設でも倫理委員会へ報告の上、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。

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

2004年3月までに、R・Bi-CHOP 群 48例、R・CHOP 群 47例の計 95例が登録された。

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2年にならないが、今年度までに95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、

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takenaka T, Tomonaga M, et al.: Phase III study of ranimustine, cyclophosphamide, vincristine, melphalan, and prednisolone (MCNU-COP/MP) versus modified COP/MP in multiple myeloma: a Japan clinical oncology group study, JCOG 9301. Int J Hematol 2004;79:165-73.
- 2) Tsuchiya T, Tomonaga M, et al.: Th1, Th2, and activated T-cell marker and clinical prognosis in peripheral T-cell lymphoma, unspecified: comparison with AILD, ALCL, lymphoblastic lymphoma, and ATLL. Blood 2004;103:236-41.
- 3) Isomoto H, Tomonaga M, et al.: A case of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the ampulla of Vater: successful treatment with radiation therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:1037-41.

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。