

- 4) Ohnita K, Tomonaga M, et al.: Two cases of adult T-cell leukemia/lymphoma involving the terminal ileum. Leuk Lymphoma 2003;44:973-6
- 5) Takasaki Y, Tomonaga M, et al.: Interruption of p16 gene expression in adult T-cell leukaemia/lymphoma: clinical correlation. Br J Haematol 2003;122:253-9.
- 6) Tawara M, Tomonaga M, et al.: Aberrant processing of Fas transcripts in adult T-cell leukemia: a possible role in tumor cell survival. Cancer Lett 2003;193:235-42.
- 7) 塚崎邦弘、朝長万左男：リンパ腫 I - 診断の意義と生物学的因子 - 新WHO分類：成熟リンパ球系白血病。病理と臨床 2003;21:166-72.
- 8) 朝長万左男、陣内逸郎、塚崎邦弘：白血病・リンパ腫。酒井 紀ほか監修。内科学レビュー2002 - 最新主要文献と解説 -、pp 199-2003、総合医学社、東京、2003

## 2) 学会発表

- 1) Fukushima T, Tomonaga M, et al.: Standard allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia provides long-term survival in some patients possibly by graft-versus ATL effect; a retrospective analysis. American Society of Clinical Oncology (22): 3366 (abstract), 2003
- 2) Okamura J, Tomonaga M, et al.: Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. American Society of Hematology (102): 731 (abstract), 2003
- 3) Tawara M, Tomonaga M, et al.: Impact of the two main cell-cycle regulatory pathways on the survival of ATLL patients. American Society of Hematology (102): 830 (abstract), 2003
- 4) Hasegawa H, Tomonaga M, et al.: Restricted sensitivity of adult T-cell leukemia/lymphoma cells to TRAIL induced apoptosis. American Society of Hematology (102): 886 (abstract), 2003

- 5) Harasawa H, Tomonaga M, et al.: Regulated Ubiquitin ligase expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. American Society of Hematology (102): 3366 (abstract), 2003
- 6) 対馬秀樹、福島卓也、田口潤、澤山靖、本多幸、波多智子、宮崎泰司、陣内逸郎、朝長万左男、栗山一孝：骨髓非破壊的造血幹細胞移植を行なった成人 T 細胞白血病(ATL)症例 3 例、第 65 回日本血液学会総会・第 45 回日本臨床血液学会総会同時期開催、8 月 28 日～31 日(大阪)
- 7) 岡村純、宇都宮與、田野崎隆二、鶴池直邦、園田俊郎、神奈木真理、朝長万左男、原田実根、木村暢宏、増田昌人、河野文夫、油布祐二、服部浩佳、菊池博、佐分利能生：成人 T 細胞白血病(ATL)に対する骨髓非破壊的同種末梢血幹細胞移植術の検討、第 65 回日本血液学会総会・第 45 回日本臨床血液学会総会同時期開催、8 月 28 日～31 日(大阪)
- 8) 原澤仁美、山田恭暉、池田柊一、早田央、跡上直、高崎由美、村田健、馬場公文、長谷川寛雄、朝長万左男、上平憲：ユビキチンリガーゼの発現と成人 T 細胞白血病 (ATL)、第 65 回日本血液学会総会・第 45 回日本臨床血液学会総会同時期開催、8 月 28 日～31 日(大阪)
- 9) 木場隆司、福島卓也、鯉田智、澤山靖、松尾江美、山崎励至、田口潤、本多幸、対馬秀樹、波多智子、宮崎泰司、塚崎邦弘、陣内逸郎、朝長万左男：治療難反応性成人 T 細胞白血病(ATL) に対する塩酸イリノテカン+シスプラチンによる salvage 療法の成績、第 65 回日本血液学会総会・第 45 回日本臨床血液学会総会同時期開催、8 月 28 日～31 日(大阪)
- 10) 澤山靖、山崎励至、土屋健史、福島卓也、塚崎邦弘、草野みゆき、大島孝一、菊池昌弘、朝長万左男：CLL より lymphoplasmacytic lymphoma を経て DLBCL へ進展した一例、第 65 回日本血液学会総会・第 45 回日本臨床血液学会総会同時期開催、8 月 28 日～31 日(大阪)
- 11) 高崎由美、塚崎邦弘、原澤仁美、草野みゆき、池田柊一、山田恭暉、上平憲、朝長万左男：赤芽球瘍を合併した成人 T 細胞白血病／リンパ腫の一例、第 65 回日本血液学会総会・第 45 回日本臨床血液学会総会同時期開催、8 月 28 日～31 日(大阪)

## 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：上田龍三 名古屋市立大学大学院医学研究科教授

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 (臨床試験の実施)

平成15年度分担研究報告書

1. 本研究班全体で取り組む JCOG0203-MF 「未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法+化学療法[Rituximab + standard CHOP(R・CHOP) vs Rituximab + bi-weekly CHOP(R・bi-CHOP)]のランダム化比較臨床第 II/III 相試験」：施設内 IRB および倫理委員会の承認が平成14年11月21日に得られこれまでに参加同意取得後に適格症例2例の登録を行い全治療を完了した。さらにリツキシマブの8回投与が保険診療認可されたことに伴う本研究でのリツキシマブの6回投与への変更に関する施設内 IRB の承認を平成16年2月13日に得た。
2. 成人T細胞性白血病・リンパ腫(adult T-cell leukemia/lymphoma; ATLL)におけるケモカイン受容体発現の意義についての検討：ATLL は本邦において発生率の高い難治性T細胞性腫瘍であり長期間にわたる human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)感染によって引き起こされる疾患である。比較的若年者において同種造血幹細胞移植を受けた症例においてのみ治癒の可能性が得られるが患者は強い免疫抑制状態にあり日和見感染症を繰り返し急性型やリンパ腫型の ATLL の生存期間中央値は1年未満である。近年 CD4 陽性Tリンパ球上に存在するケモカイン受容体である CXCR3 および CCR4 は一般に Th1 ならびに Th2 マーカーである事が示されてきたが、我々を含む幾つかの研究室から ATLL 細胞や HTLV-1 で不死化したTリンパ球表面に CCR4 の発現が見られることが報告された。そこで CCR4 発現の ATLL 細胞における発現の臨床的意義を検討し新たな治療標的分子となりえるか否か検討した。方法：103例の ATLL 症例の生検パラフィン標本を 1C6 抗体および KM2160

抗体を用いてそれぞれ CXCR3 および CCR4 の免疫染色を行った。また凍結標本を用いて RT-PCR 法で CCR4 およびそのリガンドである MDC, TARC の発現の検討を行った。診断時の臨床的パラメーターおよび Kaplan-Meier 法を用いて描出した全生存期間について CCR4 陽性群、陰性群間で差があるか否かについて統計学的解析を行った。結果：103 例中 93 例 (88.3%) で CCR4 陽性、5 例 (4.9%) で CXCR3 陽性であった。CCR4 陽性例は有意に皮膚浸潤病変と関連が認められた ( $P < 0.05$ )。その理由として凍結皮膚病変検体を用いた検討から皮膚においては CCR4 のリガンドである MDC や TARC の発現が認められるため CCR4 陽性の ATLL 細胞が遊走してくるものと考えられた。それ以外の診断時の臨床的パラメーターとの相関は認めなかった。さらに興味深いことに生存解析において CCR4 陽性は B 症状や 2 カ所以上の節外病変とともに予後不良因子として抽出された。これは急性型とリンパ腫型の予後不良病型における解析でも同様の結果であった。さらに多変量解析においても CCR4 陽性は有意な独立した予後不良因子として同定された ( $P < 0.05$ )。結論：この研究を通して大多数の ATLL 細胞の表面に CCR4 が発現しており腫瘍細胞の皮膚浸潤と関連しており且つ予後不良因子となっている事が示された。したがって CCR4 分子を標的とした抗体療法もしくは小分子療法の開発が ATLL 患者の予後を改善する可能性が示唆された。現在これらの結果を踏まえて CCR4 分子に対する抗体療法の前臨床レベルでの検討を開始している。

#### 発表論文 2003 - 2004

- 1) Ding J, Ueda R, et al.: Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. Blood 2004 [Epub ahead of print].
- 2) Ozeki K, Ueda R, et al.: Biological and clinical significance of the FLT3 transcript level in acute myeloid leukemia. Blood 2003 [Epub ahead of print].
- 3) Ishida T, Ueda R, et al.: Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: its close association with skin involvement and unfavorable outcome. Clin Cancer Res 2003;9:3625-34.
- 4) Hayami Y, Ueda R, et al.: Inactivation of the E3/LAPTm5 gene by chromosomal

- rearrangement and DNA methylation in human multiple myeloma. *Leukemia* 2003;17:1650-7.
- 5) Minami Y, Ueda R, et al.: Different antiapoptotic pathways between wild-type and mutated FLT3: insights into therapeutic targets in leukemia. *Blood* 2003;102:2969-75.
  - 6) Tsuboi K, Ueda R, et al.: T-cell acute lymphoblastic leukemia as a secondary leukemia after a 3-year remission of acute myelocytic leukemia. *Int J Hematol* 2003;77:518-21.
  - 7) Miura K, Ueda R, et al.: Frequent occurrence of CCND1 deregulation in patients with early stages of plasma cell dyscrasia. *Cancer Sci* 2003;94:350-4.
  - 8) Ohbayashi K, Ueda R, et al.: A xeno-transplantable plasma cell leukemia line with a split translocation of the IgH gene. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;144:31-5.
  - 9) Miyazaki M, Ueda R, et al.: Potential limitations in using minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T cells for targeting solid tumor cells. *Clin Immunol* 2003;107:198-201.
  - 10) Iida S, Ueda R, et al.: Multistep tumorigenesis of multiple myeloma: its molecular delineation. *Int J Hematol* 2003;77:207-12.
  - 11) Okabe M, Ueda R, et al.: API2-MALT1 fusion defines a distinctive clinicopathologic subtype in pulmonary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 2003;162:1113-22.
  - 12) Ito H, Ueda R, et al.: Monoamine oxidase polymorphisms and smoking behaviour in Japanese. *Pharmacogenetics* 2003;13:73-9.
  - 13) Nomura K, Ueda R, et al.: Detection of t(11;18)(q21;q21) in marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphocytic tissue type on paraffin-embedded tissue sections by using fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;140:49-54.
  - 14) Luo JM, Ueda R, et al.: Possible dominant-negative mutation of the SHIP gene in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2003;17:1-8.
  - 15) Niwa R, Ueda R, et al.: Defucosylated chimeric anti-CC chemokine receptor 4 IgG1 with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity shows potent therapeutic activity to T-cell leukemia and lymphoma. *Cancer Res* 2004;64:2127-33.

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）

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) 分担研究報告書

分担研究者 鈴木孝世 滋賀県立成人病センター 第2内科主任部長

分担研究項目 難治性B細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立（臨床試験の実施）

### 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。

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・作成作業を行ない、フルプロトコールがJCOG臨床試験審査委員会による承認が得られた。これを受け、滋賀県立成人病センター倫理委員会（IRB）においても、リツキシマブとCHOP療法併用のランダム化臨床第II/III相試験実施の承認を得た。現在までに5症例を登録し臨床試験を行っている。

### 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リツキシマブを用いて、難治性悪性リンパ腫の有効な薬物療法を確立することであり、ひいては難治性悪性リンパ腫患者の生命予後と生活の質を改善させることを目指す。

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している。プロトコルの作成には以下の過程を経て作業を進めて来た。

- 1) JCOG リンパ腫グループのプロトコ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ルを 2002 年 3 月 4 日に JCOG 臨床試験審査委員会に提出し、承認が得られた。
- 8) 2002 年 7 月 31 日に滋賀県立成人病センターの倫理委員会による審査・承認を経た。
- 9) start-up meeting に参加した後、1 症例を登録し臨床試験を開始した。
- 10) プロトコルの改訂（リツキシマブ 4 回投与→6 回投与）を受け、滋賀県立成人病センターにおいても迅速審査の結果、2003 年 12 月 1 日に IRB 承認となった。



## 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している。

また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守している。

- 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

滋賀県立成人病センターでは5症例を登録し、A群（3週間毎のCHOP療法群）3例、B群（2週間毎のCHOP療法群）2例に割り付けられている。治療計画に従って治療を行っているが、現在までに報告すべき有害事象は起こっていない。有効性の解析については、JCOGデータセンターにて症例集積の上施行される予定である。登録症例は下記の登録条件を満たしている。

### 症例登録条件

- (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 2 または 3 週間毎に行い各コースでリツキシマブを計 6 回併用する。

リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> の 1 回点滴静注は各 CHOP 療法施行予定日の 2 日前 (day 1) に投与する。

#### CHOP 療法

薬剤	投与量 (投与法)	投与日 (day)
Cyclophosphamide (CPA)	750 mg/m <sup>2</sup> (DIV)	3
Doxorubicin (DOX)	50 mg/m <sup>2</sup> (DIV)	3
Vincristine (VCR)	1.4 mg/m <sup>2</sup> (IV) (Max. 2.0 mg)	3
Prednisolone (PSL)	100 mg/body (PO)	3-7

#### D. 考察と E. 結論

臨床試験の症例登録中のため、現在は本研究の結論を導き出せる状況ではない。しかし、進行期中高悪性度 B 細胞リンパ腫においてリツキシマブと CHOP 療法併用の有効性が CHOP 療法単独の有効性を凌駕することを示したランダム化第 III 相比較試験の成績が公表されるなど、B 細胞リンパ腫全体においてリツキシマブと CHOP 療法併用が標準治療もしくは基準治療と見なされつつある状況を考慮すると、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もリツキシマブと 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。実際、登録 5 症例についても良好な治療効果が得られている。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 鬼頭敏幸、鈴木孝世、長藤宏司、原田実根、森 清、押味和夫、山口素子、珠久 洋、中村栄男、Sheldon M Schuster : L-Asparaginase に感受性を持つ Nasal NK/NK-Like T Lymphoma : Asparagine Synthetase 免疫染色法の有用性について。血液・腫瘍科 2003;46:108-9.
- 2) Ohno T, Ueda Y, Nagai K, Takahashi T, Konaka Y, Takamatsu T, Suzuki T, Sasada M, Uchiyama T, and the Members of the Kyoto University Hematology/Oncology Study Group: The serum cytokine profiles of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a comparative analysis between B- and T/NK-cell lymphomas. Int J Hematol 2003;77:286-94.
- 3) Takenaka T, Kuniaki I, Suzuki T, et al.: A randomized phase III trial of Ranimustine-COP-MP as induction therapy in multiple myeloma; Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9301). Int J Hematol 2004;79:165-73.

## 2. 学会発表

- 1) Hotta T, Shimakura Y, Ishizuka N, Fukuda H, Itoh K, Morishima Y, Suzuki T, Ueda U, Shimoyama M, Tobinai K, JCOG-LSG, Japan: Randomized phase III study of standard CHOP(s-CHOP) versus biweekly CHOP(Bi-CHOP) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9809. The 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2003.
- 2) 飛内賢正、島倉康仁、石塚直樹、福田治彦、伊藤国明、森島泰雄、鈴木孝世、上田龍三、下山正徳、堀田知光 : 中高悪性度リンパ腫に対する CHOP 療法と Biweekly CHOP 療法の第 III 相比較試験 : JCOG9809. 日本血液学会・日本臨床血液学会合同総会, 2003 年、ワークショップ発表。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

20030433

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。