

- Japan Clinical Oncology Group: 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) Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kobayashi Y, Taniwaki M, Ogura M, Kinoshita T, Hotta T, Aikawa K, Tsushita K, Hiraoka A, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, on behalf of the IDEC-C2B8 Japan Study Group: Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2004;15: 825-34.
 - 3) Tobinai K, Hotta T: Clinical trials for malignant lymphoma in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34: 369-78.
 - 4) Kobayashi H, Takemura Y, Hayashi T, Ujiye T, Kawase M, Niino Y, Miyachi H, Ohshima T, Hotta T: Expression level of MDR1 message in peripheral blood leukocytes from healthy adults: a competitive nucleic acid sequence-based amplification assay for its determination. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1098-101.
 - 5) Tazume K, Hagihara M, Balgansuren G, Higuchi A, Ueda Y, Hirabayashi K, Hojo M, Tanabe A, Okamoto A, Hotta T: Induction of cytomegalovirus-specific CD4+ cytotoxic T lymphocytes from seropositive or negative healthy subjects or stem cell transplant recipients. *Exp Hematol* 2004; 32: 95-103.
 - 6) 堀田知光: 血液疾患診療をめぐる臨床エビデンス: 悪性リンパ腫の治療ガイドライン作成に向けて. *EBM ジャーナル* 2004; 5: 270-6.
 - 7) 堀田知光: 悪性リンパ腫の診断と治療—最近の進歩: 変貌しつつある悪性リンパ腫の診断と治療. *最新医学* 2004;59: 1135-40.
 - 8) 堀田知光(編・執筆)、吉野正、永井宏和、木下朝博、小口正彦、小椋美知則、畠清彦、島崎千尋、落合直也: 悪性リンパとは／悪性リンパ腫に対する治療フローチャート. 悪性リンパ腫. *インフォームドコンセントのための図説シリーズ* 2004; 6-9/66-68.
 - 9) 堀田知光: 悪性リンパ腫の診療ガイドラインを考える. *臨床血液* 2004;45: 436-42.
 - 10) 堀田知光: EBM に貢献するための臨床試験の進め方. 第 50 回神奈川血液研究会抄録集 2004; 20.
 - 11) 堀田知光: 悪性リンパ腫—標準的治療への新たな動向. *Key Trial《がん》* 2004;3-7.
 - 12) 堀田知光: 骨髄腫に対する新規薬剤: PS341 (Bortezomib), CC-5013 (Revlimid), 抗 IL-6 抗体. *血液フロンティア Hematology Frontier* 2004;14:69-74.
 - 13) 堀田知光: JCOG リンパ腫グループによる多施設共同臨床試験研究／治療効果の判定. 悪性リンパ腫治療マニュアル 2004; 64-67/261-264.
 - 14) 堀田知光: EBM 時代における白血病とリンパ腫の治療. *Modern Physician* 2004;24:1537-8.

15) 堀田知光:悪性腫瘍に伴う貧血に対するエリスロポエチン使用の適応. BIO Clinica 2004;19: 1218-24.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生労働科学研究費補助金 総括・分担研究報告書

【研究分野名】平成 16 年度 疾病・障害対策研究分野

【研究事業名】がん臨床研究

【研究課題名】難治性悪性リンパ腫の治療に関する研究

【報告書区分】分担

【文献番号】200400507A

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1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週間隔の治療法 (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治療法 (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16年度は当施設からは、インフォームドコンセントが得られた症例はいなかったが試験開始から計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。第 II 相部分について効果安全性評価委員会により有効性と安全性が評価され、現在、第 III 相部分での症例を集積中である。

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。試験開始以来、当施設からは 5 例の症例を登録しており、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 相試験を施行中である。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

厚生労働科学研究費補助金 総括・分担研究報告書

【研究分野名】平成 16 年度 疾病・障害対策研究分野

【研究事業名】がん臨床研究

【研究課題名】難治性悪性リンパ腫の治療に関する研究

【報告書区分】分担

【文献番号】200400507A

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: 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(平成 16 年度には 5 症例)登録し、多施設共同研究を実施している。

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

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

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。

CHOP 療法

薬剤	投与量 (投与法)
Cyclophosphamide (CPA)	750 mg/m ² (DIV)
Doxorubicin (DOX)	50 mg/m ² (DIV)
Vincristine (VCR)	1.4 mg/m ² (IV)
Prednisolone (PSL)	100 mg/body (PO)

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。

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 では濾胞性リンパ腫を中心とする進行期低悪性度リンパ腫の初回治療として rituximab と併用する化学療法として従来から用いられている CHOP 療法 (3 週間隔) を 2 週間隔の bi-weekly CHOP 療法と比較している。第 II 相としての安全性・有効性が平成 15 年度に確認され、平成 16 年度は第 III 相部分が実施されている。愛知県がんセンターから平成 16 年度には対象症例を連続的に 5 症例登録することができた。現在のところ重篤な有害事象は生じていない。平成 16 年度後半からは CRC2 名が本臨床試験業務に参画したことにより迅速な対応ができるようになった。

本臨床試験により低悪性度リンパ腫におけるわ

が国でのエビデンスが得られ、標準的治療法が確立されるものと思われる。

E. 結論

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(平成16年度には5症例)登録し、多施設共同研究に積極的に参加している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Li S, Morishima Y, et al.: Association of polymorphic MHC microsatellites with GVHD, survival, and leukemia relapse in unrelated hematopoietic stem cell transplant donor/recipient pairs matched at five HLA loci. *Tissue Antigens* 2004;63:362-8.

2) Iida H, Morishima Y, et al.: Twenty years' experience in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. *Int J Hematol* 2004;79:79-84.

3) Nishida T, Morishima Y, et al.: Clinical relevance of a newly identified HLA-A24-restricted minor histocompatibility antigen epitope derived from BCL2A1, ACC-1, in patients receiving HLA genotypically matched unrelated bone marrow transplant. *Br J Haematol.* 2004;124:629-35.

4) Izutsu K, Morishima Y, et al.: Unrelated bone marrow transplantation for non-Hodgkin

lymphoma: a study from the Japan Marrow Donor Program. *Blood.* 2004;103:1955-60.

5) Kondo E, Morishima Y, et al.: Identification of novel CTL epitopes of CMV-pp65 presented by a variety of HLA alleles. *Blood.* 2004;103:630-8.

6) Morishima Y, et al.: Efficacy and safety of imatinib mesylate for patients in the first chronic phase of chronic myeloid leukemia: results of a Japanese phase II clinical study. *Int J Hematol* 2004;80:261-6.

7) Ogura M, Morishima Y, et al.: Durable response but prolonged cytopenia after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas: results of a Japanese phase II study. *Int J Hematol* 2004;80:267-77.

8) Karnan S, Morishima Y, et al.: 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.

9) Tagawa H, Morishima Y, et al.: Genome-wide array-based comparative genomic hybridization of diffuse large B-cell lymphoma: comparison between CD5-positive and CD5-negative cases. *Cancer Res* 2004;64:5948-55.

10) Akatsuka Y, Morishima Y, et al.: Major and minor histocompatibility antigens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cur Opin Organ Transplant* 2004;9:64-71.

2. 学会発表

1) Morishima Y: Clinical significance of the matching of HLA alleles and NK cell receptors in hematopoietic stem cell transplantation from

unrelated donors. The 2004 Tandem BMT Meetings. 2004 (Orland USA).

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 総括・分担研究報告書

【研究分野名】平成 16 年度 疾病・障害対策研究分野

【研究事業名】がん臨床研究

【研究課題名】難治性悪性リンパ腫の治療に関する研究

【報告書区分】分担

【文献番号】200400507A

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 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 8 例が登録されている。

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 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、第 II 相部分について中間解析の作業が進行中で、全体として試験は順調に進められている。

平成 17 年 2 月現在 138 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に 8 例が登録された。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やドイツをはじめとした世界各国で行われており、Rituximab 併用化学療法が優れているという結果が得られている。しかし、まだ低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する R-CHOP 療法の比較試験の成績は乏しいことなどから、本試験の意義は大きいと考えられる。

DLBCL に対する Bi-weekly CHOP 療法

ドイツでは 61 歳上の高齢者 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 に対して奏効割合、無増悪生存期間、全生存割合で勝り、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 年に Blood 誌に発表された。

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。この結果は 2003 年の第 40 回 American Society of Clinical Oncology において報告された。

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、2005年2月現在で138例が登録された。名古屋大学附属病院でも8例が登録された。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

1. 論文発表

- 1) Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kobayashi Y, Taniwaki M, Ogura M, Kinoshita T, Hotta T, Aikawa K, Tsushita K, Hiraoka A, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y: Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2004;15:821-30.
- 2) Kinoshita T: Epigenetic inactivation of tumor suppressor genes in hematologic malignancies. *Int J Hematol* 2004;80:108-19.
- 3) Kinoshita T, Hotta T, Tobinai K, Kobayashi T, Ishizuka N, Tomonaga M, Sai T, Ohno Y, Kasai M, Ogura M, Mikuni C, Toki H, Sano M, Masaki Y, Ohtsu T, Matsuno Y, Takenaka T, Shirakawa S, Shimoyama M, on behalf of the members of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-LSG):

A randomized controlled trial investigating survival benefit of dose-intensified multidrug combination chemotherapy (LSG9) for intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9002. *Int J Hematol* 2004;80:341-50.

- 4) Mitsuma A, Asano H, Kinoshita T, Murate T, Saito H, Stamatoyannopoulos G, Naoe T: Transcriptional regulation of FKLf-2 (KLF13) gene in erythroid cells. *Biochem Biophys Acta*, in press.
- 5) 大野稔人、木下朝博: 5.4 ホジキンリンパ腫 研修医・看護師・薬剤師・MR のための血液がんの標準的 化学療法の実際 大野竜三編 pp121-127 ティーアンドピー 2004
- 6) 木下朝博: 分子標的治療 8.治療 悪性リンパ腫のすべて 血液腫瘍科特別増刊号 Vol.49 Suppl.4 pp444-449 科学評論社 2004
- 7) 木下朝博: 悪性リンパ腫の治療 内科疾患 Q&A 38 326-327 2004
- 8) 木下朝博: 進行期 aggressive リンパ腫に対する dose intensity の今日的意義 *Modern Physician* 24 1603-1607 2004

2.学会発表

- 1) Kinoshita T, Hanyu K, Yuge M, Nagai H, Naoe T, Morishima Y, Itoh K, Hotta T, Enami J, Tobinai K: Quantification of MRD in rituximab plus CHOP (R-CHOP) therapy in follicular lymphoma (FL): Results of a randomized trial comparing the concurrent and sequential administrations. 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, 2004.
- 2) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Itoh K, Igarashi T, Hotta T, Kinoshita T, Mori S, Ohashi Y: Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab (R) plus CHOP (R-CHOP) in

- untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL). Poster presentation, 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, 2004.
- 3) Hanyu K, Yuge M, Nagai H, Nagata T, Tsukada Y, Sasaki T, Enami J, Kinoshita T: Quantitative measurement of t(14;18)-chromosomal translocation in B-cell lymphoma by real-time PCR: Assay optimization and validation. Poster presentation, 10th Congress of the International Society, Asian-Pacific Division. Nagoya, 2004.
 - 4) Hiraga J, Ohno T, Kinoshita T, Noda N, Ichikawa A, Naoe T: Epigenetic inactivation of MGMT gene is a good prognostic marker in diffuse large B-cell lymphoma. Poster presentation, 10th Congress of the International Society, Asian-Pacific Division. Nagoya, 2004.
 - 5) Li Y, Nagai H, Ohno T, Kinoshita T, Naoe T: Aberrant DNA demethylation of PAX4 gene in hematological malignancies. Poster presentation, 10th Congress of the International Society, Asian-Pacific Division. Nagoya, 2004.
 - 6) 伊藤国明、五十嵐忠彦、渡辺隆、小椋美知則、森島泰雄、堀田知光、木下朝博、松野吉宏、大橋靖雄、飛内賢正: 未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する Rituximab-CHOP 療法同時投与と連続投与のランダム化第 II 相試験 ワークショップ 第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会合同開催 京都 2004
 - 7) 木下朝博、羽生一秀、弓削征章、永井宏和、直江知樹、森島泰雄、伊藤国明、堀田知光、榎並淳平、飛内賢正: 低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する Rituximab-CHOP 同時投与と連続投与の比較試験における MRD 定量 ワークショップ 第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会合同開催 京都 2004
 - 8) 木下朝博、大野稔人、弓削征章、平賀潤二、足立達也、岡本充功、梶口智弘、瀧間綾子、杉崎千穂、浅野治彦、伊藤達也、松下正、安藤幸子、石黒直樹、直江知樹: 再発・治療抵抗性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第 II 相試験 ワークショップ 第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会合同開催 京都 2004
 - 9) 永井宏和、李英花、大野稔人、齋藤英彦、木下朝博: リンパ系腫瘍における PAX4 遺伝子の発現と DNA メチル化 ポスターセッション 第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会合同開催 京都 2004
 - 10) 平賀潤二、大野稔人、木下朝博、直江知樹、野田鎮彦、市川篤: Diffuse large B cell lymphoma における O6-methylguanine DNA methyltransferase のプロモーター領域のメチル化と p53 変異 第 45 回日本リンパ網内系学会 京都 2004
 - 11) 大城綾、鏡味良豊、川瀬孝和、菊池我子、尾山卓、神谷悦功、田地浩史、小椋美知則、森島泰雄、中村栄男、木下朝博: ホジキン病寛解中に EB ウィルス関連リンパ増殖性疾患を発症した一例 45 回日本リンパ網内系学会 京都 2004
 - 12) 木下朝博、大野稔人、弓削征章、平賀潤二、足立達也、神戸栄喜、杉崎千穂、松下正、恵美宣彦、直江知樹、安藤幸子: 再発・治療抵抗性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第 II 相試験 ポスターセッション 第 3 回日本臨床腫瘍学会総会、横浜 2005

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 総括・分担研究報告書

【研究分野名】平成 16 年度 疾病・障害対策研究分野

【研究事業名】がん臨床研究

【研究課題名】難治性悪性リンパ腫の治療に関する研究

【報告書区分】分担

【文献番号】200400507A

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 朝長万左男 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科教授

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/I II 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（JCOG 203-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、マウスノヒトキメラ型抗 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、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

プロトコール改訂に伴い登録ペースが一次停滞したが、その後回復しつつある。第 II 相部分の中間解析が近日中に予定されている。2005 年 2 月までに、R・Bi-CHOP 群 74 例、R・CHOP 群 74 例の計 148 例が登録された。

当施設からは、インフォームドコンセントの得られた 2 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。適格例に対しては、引き続き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

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約 3 年

が経過したが、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てから約 3 年が経過したが、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 細胞リンパ腫に対する、新たな標準治療確立と当該疾患患者の予後改善が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeuchi S, Tomonaga M, et al.: Methylenetetrahydrofolate reductase genotype does not play a role in adult T-cell leukemia/lymphoma pathogenesis among human T-lymphotropic virus type 1 carriers. *Leuk Res* 2004;28:1039-41.
- 2) Mori N, Tomonaga M, et al.: Elevated expression of CCL5/RANTES in adult T-cell leukemia cells: possible transactivation of the CCL5 gene by human T-cell leukemia virus type I tax. *Int J Cancer* 2004; 111:548-57.
- 3) Imaizumi Y, Tomonaga M, et al.: Natural course of HTLV-1 carriers with monoclonal proliferation of T lymphocytes ("pre-ATL") in a 20-year follow-up study. *Blood* 2005;105:903-4.
- 4) Tsukasaki K, Tomonaga M, et al.: Identifying progression-associated genes in adult T-cell leukemia/lymphoma by using oligonucleotide microarrays. *Int J Cancer* 2004;109:875-81.
- 5) Mori N, Tomonaga M, et al.: Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor FR901228 in human T-cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *J Virol* 2004;78:4582-90.
- 6) 宮崎泰司、塚崎邦弘、朝長万左男：白血病・リンパ腫。酒井 紀ほか監修。内科学レビュー2005

2) 学会発表

- 1) Kohno T, Yamada Y, Akamatsu N, Kamihira S, Tomonaga M, Matsuyama T : Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is a malignant counterpart of regulatory/T Cells (Treg). American Society of Hematology (104): (abstract), 2004
- 2) Choi Y-L, Tsukasaki K, Onimaru Y, Yamada Y, Kamihira S, Tomonaga M, Mano H : DNA microarray analysis of stage progression mechanism in adult T-cell leukemia. American Society of Hematology (104): (abstract), 2004
- 3) Akamatsu N, Hasegawa H, Yamada Y, Makabe K, Asano R, Kumagai I, Murata K, Tsukasaki K, Tomonaga M, Tsuruda K, Sugahara K, Kamihira S : Selected IL-21R expression and apoptosis induction by IL-21 in follicular lymphoma. American Society of Hematology (104): (abstract), 2004
- 4) Hasegawa H, Yamada Y, Hayashi M, Ishibashi M, Komiyama K, Murata K, Matsuda M, Takasu N, Tomonaga M, Kamihira S : Dihydroflavonol BB-1, an extract of natural plant *Blumea Balsamifera*, abrogates TRAIL resistance in Adult T-cell leukemia/lymphoma. American Society of Hematology (104): (abstract), 2004
- 5) 崔永林、塚崎邦弘、朝長万左男、間野博行：純化 ATL 細胞の大規模アレイ解析による病期進展機構解明、第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会、平成 16 年 9 月 17 日～19 日（京都）
- 6) 高崎由美、岩永正子、塚崎邦弘、池田柊一、原澤仁美、草野みゆき、山田恭暉、上平憲、朝長万左男：成人 T 細胞白血病／リンパ腫(ATLL)の血液学的異常：好中球増多、好酸球増多、単球増多、血小板減少の臨床的意義、第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会、平成 16 年 9 月 17 日～19 日（京都）
- 7) 俵正幸、山田恭暉、高崎由美、HOGERZEIL SIMON、朝長万左男、上平憲：成人 T 細胞白血病リンパ腫における p 53 遺伝子異常の解析：p 16 欠損解析と併せての検討、第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会、平成 16 年 9 月 17 日～19 日（京都）
- 8) 土屋健史、富永信也、新野大介、対馬秀樹、福島卓也、山田恭暉、塚崎邦弘、上平憲、朝長万左男：NK 細胞腫瘍が疑われた ATLL の 2 例、第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会、平成 16 年 9 月 17 日～19 日（京都）
- 9) 薦田みのり、塚崎邦弘、波多智子、福島卓也、田口潤、澤山靖、吉田真一郎、樺田三郎、朝長万左男：先行する悪性腫瘍への放射線／化学療法施行後に発症した aggressive ATLL の 4 例、第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会、平成 16 年 9 月 17 日～19 日（京都）
- 10) 城達郎、樺田三郎、朝長万左男：再発・難治性 B 細胞性悪性リンパ腫 3 例に対する Rituximab