

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 17 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

厚生労働省科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進事業）

分担研究報告

難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立（研究組織運営と試験の精度管理）

分担研究者 堀田知光 東海大学医学部 教授

研究要旨：

当研究班の研究課題である難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立を目的として遂行中である多施設共同ランダム化比較試験(JCOG0203)について JCOG リンパ腫研究グループ(LSG)の代表者として組織運営とグループ研究の質の向上、臨床試験の精度管理を分担するとともに臨床試験に参加した。合同班会議、プロトコル検討小委員会、モニタリング検討小委員会を開催し、臨床試験の精度向上に寄与した。また病理中央判定のためのリンパ腫病理パネルを組織して、プロトコル研究の精度管理を推進した。

A. 研究目的

難治性 B 細胞リンパ腫に対して生存率をエンドポイントとするランダム化比較試験によってより有効な治療法を検討し、当該疾患に対する標準的治療法を確立することを目的とする。具体的には未治療進行期低悪性度 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(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) 奏効割合、(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、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。これを実施するための多施設共同臨床試験グループ(JCOG-LSG)運営の統括と臨床試験の精度管理を担当し、グループ臨床研究の質の向上を図る。

B. 研究方法

- 1) 本プロトコル研究は JCOG 臨床試験審査委員会にて審査・承認の上、JCOG データセンターにおいて症例登録を開始した。
- 2) 承認されたプロトコルは各施設での倫理審査委員会の承認を経たのちに、承認文書の写しを研究事務局に送付し、事務局はこれをデータセンターに通知することとした。
- 3) 研究事務局は有害事象報告を収集し JCOG ガイドラインに準拠して研究代表者、グループ代表者に報告し、その指示のもとに JCOG 効果安全性評価委員会に提出して審査を受け、必要な対策を含めて施設への周知を行っている。
- 4) データセンターによって作成される 6 ヶ月毎の定期モニタリングレポートに基づき、グループのモニタリングレポート検討委員会において進捗状況、有害事象やプロトコ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ている。

<倫理面への配慮>

JCOG ガイドラインに準拠してプロトコル作成、インフォームドコンセント、臨床安全性確保などを実行している。プロトコルは JCOG 臨床試験審査委員会の承認を必要とし、かつ研究の実施にあたっては施設の臨床試験審査委員会もしくは倫理審査委員会の承認後に研究を開始している。プロトコルには適格規準、減量規定、中止規準を明確にし、有害事象発生を未然に防ぐとともに、これが生じた場合にも適切に対処する方法を明記するとともに対象患者に対して開示文書をもって十分な説明と文書での同意を実行する。また対象患者のプライバシーに関する配慮として成績の評価や発表にあたって個人を特定でき

る一切のデータを公表しない。

C. 研究結果

- 1) JCOG0203 は 2002 年 9 月 1 日に症例登録を開始した。第 II 相部分は 73 例で終了し、現在第 III 部分を進行中である。
- 4) 2006 年 3 月 14 日現在の登録数は 233 例（東海大学医学部は 8 例登録）で、ほぼ予定症例集積ペースである。
- 2) プロトコール改訂：リツキシマブの用法・用量拡大承認に伴う投与回数（2003 年 10 月 21 日）、登録症例数に関する統計的記述（2005 年 6 月 24 日）、G-CSF 注射の施設外委託（2006 年 3 月 15 日）に関する改訂が承認された。
- 5) これまでに報告のあった有害事象は急送報告 2 件(Unlikely)、通常報告 3 件であるが、治療関連死とされた例はない。

D. 考察

低悪性度 B 細胞リンパ腫はわが国で増加傾向にあるが、標準的治療はまだ確立していない。近年、リツキシマブの導入により、化学療法との併用が寛解割合、無増悪生存割合の著しい改善が得られており、全生存の延長が期待されている。リツキシマブは高額な抗体医薬品であり、より有効な治療法、投与方法の開発は国民医療の観点からも重要である。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、有害事象報告、モニタリング検討とグループへの周知をはかり、被験者の安全性を最大限に確保する体制をとり科学的で倫理的な研究を遂行している。また、症例集積ペースが予定通りに進捗しているのは研究事務局の施設に対する積極的な情報提供が功を奏していると評価できる。

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 III 相部分を進行中である。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) 白杉由香理, 堀田知光: 最近のリンパ腫治療における大規模スタディ. 医学のあゆみ

- 2005;212: 411-14.
- 2) Mori M, Kitamura K, Masuda M, Hotta T, Miyazaki T, B Miura A, Mizoguchi H, Shibata A, Saito H, Matsuda T, Masaoka T, Harada M, Niho Y, Takaku F, The Japanese Clinical Study Group of THP Lymphomas in the Elderly (JGTLE): Long-term result of a multicenter randomized, comparative trial of modified CHOP versus THP-COP versus THP-COPE regimens in elderly patients with Non-Hodgkin's lymphoma. Int J Hematol 2005;81:246-54.
 - 3) Imai Y, Chou T, Tobinai K, Tanosaki R, Morishima Y, Ogura M, Shimazaki C, Taniwaki M, Hiraoka A, Tanimoto M, Koike T, Kogawa K, Hirai H, Yoshida T, Tamura K, Kishi K, Hotta T (Members of the CliniMACS Study Group in Japan): Isolation and transplantation of highly purified autologous peripheral CD34+ progenitor cells: purging efficacy, hematopoietic reconstitution in non-Hodgkin's lymphoma(NHL): result of Japanese phase II study. Bone Marrow Transplant 2005;35:479-87.
 - 4) Hotta T: Treatment of T-cell lymphoma. Hematology 2005;10,supplement1:193-6.
 - 5) Ogawa Y, Hotta T, Tobinai K, Watanabe T, Sasaki Y, Minami H, Morishima Y, Ogura M, Seriu T: Phase I and pharmacokinetic study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2005;17:330-3.
 - 6) 堀田知光: 3. 濾胞性リンパ腫に対する国際予後指標(FLIPI). Annual Review 血液 2006, 2006;147-61.

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 17 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17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。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、治療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例の症例に登録しており、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相試験での症例を集積中であり、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

- 1) Mizoroki F, Hirose Y, Sano M, Fukuda H, Tobinai K, Nakata M, Taniwaki M, Kawano F, Uozumi K, Sawada K, Fukuhara S, Nasu K, Ohno Y, Toki H, Togawa A, Kikuchi M, Hotta T, Shimoyama M; Japan Clinical Oncology Group-Lymphoma Study Group (JCOG-LSG): A phase II study of VEPA/FEPP chemotherapy for aggressive lymphoma in elderly patients: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9203. Int J Hematol 2006;83:55-62.
- 2) Watanabe T, Terui S, Itoh K, Terauchi T, Igarashi T, Usubuchi N, Nakata M, Nawano S, Sekiguchi N, Kusumoto S, Tanimoto K, Kobayashi Y, Endo K, Seriu T, Hayashi M, Tobinai K: Phase I study of radioimmunotherapy with an anti-CD20 murine radioimmunoconjugate (^{90}Y -ibritumomab tiuxetan) in relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. Cancer Sci 2005;96:903-10.

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 17 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中央病院

研究協力者 小椋美知則 愛知県がんセンター中央病院

研究協力者 山本一仁 愛知県がんセンター中央病院

研究協力者 田地浩史 愛知県がんセンター中央病院

研究要旨：未治療進行性低悪性度リンパ腫における CD20 抗体を併用する標準的治療法確立を目的として 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 23 症例（平成 17 年度には 7 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)
	3-7

予定症例数と研究期間

[第Ⅲ 相部分]

各群 150 例、計 300 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 3 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 年度からは第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 17 年度には対象症例を連続的に 7 症例登録することができ、本臨床試験の登録数は 23 症例に達した。現在のところ重篤な有害事象は生じていない。平成 17 年度には CRC 3 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 23 症例 (平成 17 年度には 7 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) Suzuki T, Matsuo K, Ito H, Hirose K, Wakai K, Saito T, Sato S, Morishima Y, Nakamura S, Ueda R, Tajima K: A past history of gastric ulcers and Helicobacter pylori infection increase the risk of gastric malignant lymphoma. Carcinogenesis 2006 Jan 7; [Epub ahead of print].
- 2) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Ogawa Y, Ishizawa K, Minami H, Utsunomiya A, Taniwaki M, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Hayashi M, Seriu T, Hotta T: Phase II study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-Cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:174-80.
- 3) Kasugai Y, Tagawa H, Kameoka Y, Morishima Y, Nakamura S, Seto M: Identification of CCND3 and BYSL as candidate targets for the 6p21 amplification

in diffuse large B-cell lymphoma. Clin Cancer Res 2005;11:8265-72.

- 4) Ogawa Y, Hotta T, Tobinai K, Watanabe T, Sasaki Y, Minami H, Morishima Y, Ogura M, Seriu T. Phase I and pharmacokinetic study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2006;17:330-3.
- 5) Asano N, Suzuki R, Kagami Y, Ishida F, Kitamura K, Fukutani H, Morishima Y, Takeuchi K, Nakamura S: Clinicopathologic and prognostic significance of cytotoxic molecule expression in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Am J Surg Pathol 2005;10:1284-93.
- 6) Nakashima Y, Tagawa H, Suzuki R, Karnan S, Karube K, Ohshima K, Muta K, Nawata H, Morishima Y, Nakamura S, Seto M: Genome-wide array-based comparative genomic hybridization of natural killer cell lymphoma/leukemia: different genomic alteration patterns of aggressive NK-cell leukemia and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Genes Chromosomes Cancer 2005;44:247-55.
- 7) Tagawa H, Suguro M, Tsuzuki S, Matsuo K, Karnan S, Ohshima K, Okamoto M, Morishima Y, Nakamura S, Seto M: Comparison of genome profiles for identification of distinct subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2005;106:1770-7.
- 8) Imai Y, Chou T, Tobinai K, Tanosaki R, Morishima Y, Ogura M, Shimazaki C, Taniwaki M, Hiraoka A, Tanimoto M, Koike T, Kogawa K, Hirai H, Yoshida T, Tamura K, Kishi K, Hotta T; CliniMACS Study Group: Isolation and transplantation of highly purified autologous peripheral CD34+

progenitor cells: purging efficacy,
hematopoietic reconstitution in non-
Hodgkin's lymphoma (NHL): results of
Japanese phase II study. Bone Marrow
Transplant 2005;35:479-87.

- 9) Tagawa H, Karnan S, Suzuki R, Matsuo K,
Zhang X, Ota A, Morishima Y, Nakamura S,
Seto M: Genome-wide array-based CGH for
mantle cell lymphoma: identification of
homozygous deletions of the proapoptotic
gene BIM. Oncogene 2005;24:1348-58.

2. 学会発表

- 1) 加藤春美、田地浩史、辻村朱音、山本一仁、
鏡味良豊、神谷悦功、森島泰雄：再発・難
治性ホジキンリンパ腫に対する造血幹細胞
移植。第 28 回日本造血細胞移植学会総会
2006 年 2 月 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

難治性悪性リンパ腫の治療に関する研究

(H16-がん臨床-037)

分担研究者 木下朝博 名古屋大学大学院医学系研究科 助教授

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。第 II 相部分の中間解析結果について JCOG 効果・安全性評価委員会では審査が行われた結果、試験の続行が承認された。さらに症例数を 300 例、登録期間を半年延長するプロトコール改定が 2005 年 9 月 21 日に JCOG 効果安全性評価委員会によって承認された。名古屋大学医学部附属病院では 2005 年度に 2 例、これまでに合計 10 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ル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。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ル改訂、および症例数を 300 例、登録期間を半年延長するプロトコル改定が行われた。

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 150 例、計 300 例。登録期間 4 年 6 ヶ月 (第 II 相部分の 2 年に追加して第 III 相部分で 2 年 6 ヶ月)、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。

第 II 相部分の中間解析結果について JCOG 効果・安全性評価委員会で審査が行われた結果、試験の続行が承認された。本試験は当初の予定よりも症例集積ペースが速く、臨床仮説の再検討、並びにそれに伴う必要例数、試験期間の再設計を行った。その結果、臨床的に意味のある無増悪生存率の差として 10 数%程度が適当であり、仮にこの差を 12%とすると $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ の条件下で必要症例数が 300 例と計算された。以上から症例数を 300 例、登録期間を半年延長することとして JCOG 効果安全性評価委員会にプロトコル改定を申請して、2005 年 9 月 21 日に承認された。現在も引き続き症例登録を継続中である。

平成 17 年 3 月 2 日現在 231 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 10 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

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。

高齢者 DLBCL を対象とした R-CHOP 療法と CHOP 療法の無作為化比較試験が Group d' Etude des Lymphomes de l' Adulte (GELA)によって行われた。この試験では奏効率、生存期間などで R-CHOP 療法が CHOP 療法に勝った。同様の試験結果は米国やドイツからも報告されている。これらの結果から現在では R-CHOP 療法が CHOP 療法に替わって進行期 DLBCL に対する標準的化学療法とされる。しかし、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 (bi-weekly CHOP 療法) 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。

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、無事故生存割合において 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、第 III 相部分の primary endpoint は無増悪生存である。

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。

本研究のフルプロトコルは 2002 年 7 月 19 日に JCOG 臨床試験審査委員会に承認され、2002 年 9 月 1 日から症例登録を開始した。

保険用法の改正に伴い、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ル改訂が行われた。第 II 相部分の中間解析結果について JCOG 効果・安全性評価委員会で審査が行われた結果、試験の続行が承認された。さらに症例数を 300 例、登録期間を半年延長するプロトコル改定が 2005 年 9 月 21 日に JCOG 効果安全性評価委員会によって承認された。2006 年 3 月 2 日現在の症例登録数は 231 例で、名古屋大学附属病院でも 10 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) Hiraga J, Kondoh Y, Taniguchi H, Kinoshita T, Naoe T : A case of interstitial pneumonia induced by rituximab therapy. Int J Hematol 2005;81:169-70.
- 2) Iwai M, Kiyoi H, Ozeki K, Kinoshita T, Emi N, Ohno R, Naoe T : Expression and methylation status of the FHIT gene in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Leukemia 2005;19:1367-75.
- 3) 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 2005;1727:125-33.
- 4) Suzuki T, Kiyoi H, Ozeki K, Tomita A, Yamaji S, Suzuki R, Kodaera Y, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Yagasaki F, Shimazaki C, Akiyama H, Nishimura M, Motoji T, Shinagawa K, Takeshita A, Ueda R, Kinoshita T, Emi N, Naoe T : Clinical characteristics and prognostic implications of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia. Blood 2005;106:2854-61.
- 5) Yanada M, Suzuki M, Kawashima K, Kiyoi H, Kinoshita T, Emi N, Saito H, Naoe T : Long-term outcomes for unselected patients with acute myeloid leukemia categorized according to the World Health Organization classification: a single-center experience. Eur J Haematol 2005;74:418-23.

6) Ogura M, Morishima Y, Kagami Y, Watanabe T, Itoh K, Igarashi T, Hotta T, Kinoshita T, Ohashi Y, Mori S, Terauchi T, Tobinai K : Randomized phase II study of concurrent and sequential rituximab and CHOP chemotherapy in untreated indolent B-cell lymphoma. Cancer Sci 2006;97:305-12.

7) Ohno T, Hiraga J, Ohashi H, Sugisaki C, Li E, Asano H, Ito T, Nagai H, Yamashita Y, Mori N, Kinoshita T, Naoe T : Loss of O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) protein expression is a favorable prognostic marker in diffuse large B-cell lymphoma. Int J Hematol, in press

8) 木下朝博 : 細胞内分子を標的とした分子標的療法。内科 2005;96:316-20.

9) 木下朝博、弓削征章、大野稔人 : 多発性骨髄

腫治療におけるサリドマイドの役割。血液・腫瘍科 2005;50:374-81.

10) 木下朝博、直江知樹 : 悪性リンパ腫 : 内科診療最前線—この1年の動向を踏まえて。内科 2005;96:1037-45.

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

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（JCOG0203-MF：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。

本臨床試験は平成 14 年 7 月に 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。さらには第 1 回中間解析が第 II 相部分の症例数を達成後に各群の有効性と安全性を評価する目的で平成 17 年 8 月になされ、試験の続行が承認された。

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

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。
10. 第 1 回中間解析が第Ⅱ相部分の症例数を達成後に各群の有効性と安全性を評価する目的で平成 17 年 8 月になされ、「試験の続行を認める」という審査結果で承認された。

11. 登録ペースが予定を上回っていることから試験の質を高めることを目的に、予定症例数を 200 から 300 へ増す改訂が平成 17 年 9 月に承認された。

(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、その後回復しており 2006 年 2 月までに、231 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適格例 3 名を本臨床試験に登