

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 18 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

【文献番号】 200622015A

主任研究者 飛内賢正 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 部長

平成 19 (2007) 年 4 月 9 日

【報告書区分】 総括

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 18 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

【文献番号】 200622015A

主任研究者 飛内賢正 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 部長

#### 研究要旨

本研究の目的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、キメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブ(R)と standard CHOP 療法併用を対照群 (R・S-CHOP)とし、化学療法用量強度増強と G-CSF 併用による抗体療法効果増強が期待される R と biweekly CHOP 療法併用群 (R・Bi-CHOP)とのランダム化第 II/III 相試験を施行して標準治療確立をめざす。

- 1) 平成 18 年度は 60 例 (月平均 5.5 例) を登録し、プロトコル改正時の予定通りに 2007 年 2 月 28 日までに目標症例数の 300 例を登録。
- 2) 199 例の調査票について研究事務局が最終コース後の効果判定のレビューを終了。
- 3) 登録 300 例中 288 例(96%)の病理中央診断用未染色病理標本を収集し、中央診断を予定。
- 4) 二次性白血病発生の 1 名を除いて治療関連死を含む重篤な有害事象報告はなく、被験者の安全性はほぼ確保されている。
- 6) 病理中央診断、抗腫瘍効果のレビューなどにより、正確かつ科学的に評価する予定。

目標を上回るペースの症例登録を踏まえて実施したプロトコル改正通りに、目標の 300 例の症例登録を予定研究期間内に達成できた。治療関連死はなく、二次性白血病を発生した 1 例を除いて被験者の安全性は確保されている。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、世界的標準療法である R-CHOP 療法に比し R-biweekly CHOP 療法が優れていることが検証できれば国際的にも高い医学的貢献が期待できる。

研究班の構成と各分担研究者の分担する研究項目

国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 部長 飛内 賢正

難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立 (研究計画作成と総括)

名古屋医療センター 院長 堀田 知光

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)

国立がんセンター東病院 病棟部 医長 中田 匡信

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)

愛知県がんセンター中央病院 血液細胞療法部 部長/副院長 森島 泰雄

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)

名古屋大学医学部 第一内科 助教授 木下 朝博

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)

長崎大学医学部 内科 教授 朝長万左男

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)

名古屋市立大学医学部 第二内科 教授 上田 龍三

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)

滋賀県立成人病センター 副院長 鈴木 孝世

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)

## A. 研究目的

本研究の目的は、近年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、本臨床試験の研究目的を述べる。

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(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中であり、以下のステップを踏んで作業を進めて来た。

- 1) 2000 年 9 月 1 日に開催された 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、2000 年 12 月 23 日に承認された。
- 4) 厚生労働科学研究費による 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提出し、研究課題として採択された。
- 5) JCOG Protocol Review Committee において、臨床腫瘍医、統計学者、データマネージャーが参加してプロトコール細部を検討した。
- 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、数次にわたる審査を受けた後、2002 年 7 月 19 日にフルプロトコールが承認された。
- 8) 全参加施設の倫理委員会による審査・承認を得るべく関連書類を送付。
- 9) 2002 年 7 月 5 日に参加予定の全施設の研究者が参集して start-up-meeting を開催。
- 10) 2002 年 9 月 1 日に JCOG データセンターにおいて症例登録を開始。
- 11) プロトコール細部を改訂し、2003 年 2 月 19 日に JCOG 効果・安全性評価委員会より承認。

- 12) 2003年9月のリツキシマブの用法・用量拡大承認に伴い、投与回数を4回から6回とするプロトコール改訂をJCOG 効果安全性評価委員会に申請し、2003年10月21日付で承認。
- 13) 2004年1月7日に効果判定に関する case report form (CRF)を改訂。
- 14) 平成18年度は60例(月平均5.5例)を登録し、プロトコール改正時の予定通りに2007年2月28日までに目標症例数の300例を登録。
- 15) 199例の調査票について研究事務局が最終コース後の効果判定のレビューを終了。
- 16) 登録300例中288例(96%)の病理中央診断用未染色病理標本を収集し、未提出標本のあたる9施設に対して標本提出を督促→免疫染色後に病理中央診断を予定。
- 17) リツキシマブによる grade 3 の輸注関連毒性を発現した7例の臨床データについて検討したが、明らかな予測因子は見いだされず。
- 18) 二次性白血病発生の1名を除いて治療関連死を含む重篤な有害事象報告はなく、被験者の安全性はほぼ確保されている。
- 19) 病理中央診断、抗腫瘍効果のレビューなどにより、本臨床試験結果を正確かつ科学的に評価する予定。

#### 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患者を登録する。
- 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

臨床試験研究計画の概要を以下に示す。

##### 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患者。
- (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患者。
- (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患者。

- (7) 緑内障の既往のない患者。
- (8) 十分な骨髄・肝・腎・心・肺機能を有する患者。
- (9) リツキシマブ の第 1 回目投与時に入院可能な患者。
- (10) 文書による同意が得られた患者。

#### 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、全6コースでリツキシマブを併用する。リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> 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)	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

#### 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)。

以上が本臨床試験開始時点での予定登録症例数であるが、保険適応内で投与可能なリツキシマブの回数が従来の 4 回から 8 回まで増えたことに伴い、本試験でのリツキシマブの投与回数を全コース投与の計 6 回とし、第II相試験部分の対象症例をプロトコール改訂までの登録例 73 例と変更した。

##### [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。

以上が本臨床試験開始時点での予定登録症例数であるが、症例登録が順調に進み、予定全登録期間 4 年の 3/4 の 3 年で目標の 200 例に到達見込みであることを踏まえて、primary endpoint である無増悪生存期間のより小さな差を検出できる設定にすべく、目標症例数を 300 例に増やすことの妥当性を JCOG 効果安全性評価委員会に諮問し、2005 年 9 月 20 日付けで、プロトコール改正が承認された。

#### D. 考察

進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫では、現在まで、他の治療法に比し生存期間を有意に延長

する標準的初期治療が確立されておらず、至適治療をめぐってこれまで議論が多かった。全身症状や巨大腫瘍がなく、診断までの経過が緩慢な患者では、診断後病勢進行まで無治療経過観察 **watchful waiting** を選択しても生存に不利益はないとされてきた。治療法としては、アルキル化剤単独、**doxorubicin** を含まない併用化学療法、**doxorubicin** を含む併用化学療法、化学療法とインターフェロンの併用、自家あるいは同種造血幹細胞移植など多種類の治療法が検討されてきたが、これらの治療間の優劣は明らかでなく、標準治療が確立されていない。**Doxorubicin** 追加の生存への寄与の証拠が乏しいことから、日常診療では、**CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone)** 療法や **C-MOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone)** 療法などの、より毒性の低い治療法がしばしば選択されてきた。

最近フルダラビン (**fludarabine**)やキメラ型抗 **CD20** 抗体リツキシマブが臨床に導入され、それらの新規薬剤を含む併用療法の奏効割合が高いことが判明しつつあり、生存期間延長が期待されている。特にリツキシマブは、従来のがん剤と作用機作が全く異なり、他のがん剤と非交叉耐性である。リツキシマブは、単独使用での奏効割合が高く、安全性も高いことが明らかとなっており、今後、低悪性度 **B** 細胞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において第一に検討すべき薬剤と考えられる。

#### 1) 対照治療レジメンの選択：リツキシマブ と **CHOP** 療法の併用療法

これまで進行期低悪性度 **B** 細胞リンパ腫では標準治療がないとされてきたが、リツキシマブと **CHOP** 療法の併用療法の奏効割合は過去に報告された薬物療法のいずれよりも高く、血液中または骨髄中の微量残存腫瘍が腫瘍特異的変異遺伝子の **polymerase chain reaction (PCR)** 法での増幅による検出法にても高頻度に消失していたことは、進行期低悪性度 **B** 細胞リンパ腫に対する過去の治療法において例をみない。したがって、リツキシマブと **CHOP** 療法の併用は本研究において検討すべき第一候補の治療法と考えられ、近い将来、進行期低悪性度 **B** 細胞リンパ腫に対する標準治療になる可能性が高いと考えられる。現在、日常臨床においては、**doxorubicin** の有用性が確認されないことから、**CVP** 療法あるいは **C-MOPP** 療法が広く行われている。このため **CVP** 療法 vs. **CVP** 療法と リツキシマブの併用療法 (あるいは **C-MOPP** 療法 vs. リツキシマブと **C-MOPP** 療法との併用療法) の第 III 相試験も検討対象となりうる臨床試験である。しかし、リツキシマブと **doxorubicin** を含まない化学療法とを併用した臨床試験結果は未発表であり、リツキシマブと **CHOP** 療法との併用療法が唯一高い奏効割合が報告されている。

#### 2) **CHOP** 療法単独 vs. リツキシマブと **CHOP** 療法との併用療法

進行期低悪性度 **B** 細胞リンパ腫患者に対する リツキシマブ と **CHOP** 療法の併用療法の奏効割合は **CHOP** 療法単独の奏効割合を明らかに上回っている。また、進行期低悪性度 **B** 細胞リンパ腫においては、**CHOP** 療法単独ではほぼ全例に治癒が得られないことが判明している。両者の比較は、化学療法へのリツキシマブ追加が進行期低悪性度 **B** 細胞リンパ腫患者に治癒をもたらさうか否かという医学上の重要な課題に回答を与えうるものであるが、被験者の立場を考慮すると、同意の取得は極めて困難と予想される。

### 3) リツキシマブ単独療法 vs. リツキシマブと CHOP 療法の併用療法

進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象に初回治療としてリツキシマブ単独投与を施行した成績も報告されているが、奏効割合が 73% (36/49)、完全奏効割合は 27% (13/49) であった。このことからリツキシマブ単独療法に比してリツキシマブと CHOP 療法との併用療法の奏効割合が勝ることは明らかである。

### 4) 試験治療レジメンの選択：リツキシマブと biweekly CHOP 療法との併用療法

一方わが国においては、JCOG リンパ腫グループによるランダム化第 II 相試験 (JCOG9505)の結果から、未治療中・高悪性度リンパ腫において high CHOP 療法 (CPA と DOX を増量) より biweekly CHOP 療法が、CHOP 療法と比較すべき試験治療レジメンとして選択された。全適格例数を分母にした場合の両群の、完全奏効割合はそれぞれ 55%、59% であった。引き続き、未治療中・高悪性度リンパ腫を対象に biweekly CHOP 療法 vs. CHOP 療法のランダム化比較第 III 相試験 (JCOG9809) が施行された。

そこで、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象に、数年先に標準治療となる確率の高いと予想されるリツキシマブと CHOP 療法の併用療法 (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 療法とリツキシマブを併用する併用療法 (R-Bi-CHOP)を試験治療群として採択する形のランダム化第 II/III 相比較試験を計画した。

### 5) CHOP 療法のコース数

中・高悪性度リンパ腫に対する CHOP 療法の標準的な施行回数は 6-8 コースである。米国で行われたリツキシマブと CHOP 療法の併用療法では 6 コースが採用されたが、高い奏効割合が得られた。低悪性度 B 細胞リンパ腫患者は進行期においても全身状態が良いことが多く、短い治療期間のほうが実地臨床上実地的である。これら 2 点を考慮し、CHOP 療法のコース数は 6 コースとした。

### 6) リツキシマブ投与のタイミング

悪性リンパ腫の化学療法中の G-CSF 投与方法は、G-CSF による増殖刺激を受けた正常造血細胞に対する抗がん剤の影響を考慮し、化学療法施行当日と前日には G-CSF を中止することが一般に行われている。Coiffier らの方法と同様に、CHOP 療法投与日にリツキシマブを投与する方法も考えられた。しかし、リツキシマブ投与実施に少なくとも 3.5 時間かかり、CHOP 療法を含めた、計 6 時間以上の点滴治療は、外来治療を想定すると実施上の困難が予想される。a) 米国での低悪性度 B 細胞リンパ腫を対象として行われたリツキシマブと CHOP 療法との併用の第 II 相試験における第 3・4 コースの併用方法、および Vose らの中・高悪性度 B 細胞性リンパ腫を対象として行われたリツキシマブと CHOP 療法との併用療法臨床第 II 相試験、我が国で未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して行われたリツキシマブと CHOP 療法との併用療法のランダム化第 II 相試験の同時投与群のいずれにおいても、CHOP 療法 2 日前にリツキシマブを投与していること、b) biweekly CHOP 群では連日 G-CSF を



注射して G-CSF の効果が最大限に現れると期待される G-CSF 投与最終日にリツキシマブを同日投与できること、c) *in vitro* では B 細胞リンパ腫株の抗がん剤に対する感受性を高めるためにはリツキシマブによる数日間の incubation time が必要なこと、d) リツキシマブの半減期が長いことなどを考慮した。これらに基づき、CHOP 療法の 2 日前にリツキシマブを投与する併用レジメンを採択した。

#### E. 結論

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 相試験成績が公表され、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。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、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。共同研究に参加する研究者間で治療計画について十分な検討の上で合意を形成し、プロトコール審査過程を経て、質の高いプロトコールを完成した。

2002 年 9 月 1 日の症例登録開始以来、プロトコール改正時の予定通りに 2007 年 2 月 28 日までに目標症例数の 300 例を登録した。1 例の治療関連白血病を除いて重大な有害事象は発生していない。病理中央診断、臨床データのモニタリングなどにより、臨床試験の質を確保し、正確かつ科学的に研究結果を解析していく予定。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表（主任研究者分のみ）

##### 1. 論文発表

- 1) Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, Sekiguchi N, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Kagami Y, Maeshima A, Matsuno Y, Tobinai K: Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma. Ann Oncol 2006;17:135-40.
- 2) Ogawa Y, Hotta T, Tobinai K, Watanabe T, Sasaki Y, Minami H, Morishima Y, Ogura M, Seriu T: Phase I study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2006;17:330-3.
- 3) 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 lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:174-80.
- 4) Tanimoto K, Sekiguchi N, Yokota Y, Kaneko A, Suzuki S, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Maeshima A, Matsuno Y, Tobinai K, Kobayashi Y: Primary ocular adnexal MALT lymphoma with trisomy 18. BMC Cancer. 2006 Oct 20;6(1):249

- 5) Morita Y, Heike Y, Hosokawa M, Miura O, Nakatsuka S, Ebisawa M, Kami M, Mori S, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y: Monitoring of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Cancer* 2006;119:1360-7.
- 6) Morishima Y, Yoneda S, Tobinai K, Nishiwaki Y, Minami H, Hotta T, Ezaki K, Ohe Y, Yokoyama A, Tsuboi M, Mori K, Watanabe K, Ohashi Y, Hirashima K, Saijo N: One-weekly epoetin beta improves hemoglobin levels in cancer patients with chemotherapy-induced anemia: a randomized, double-blind, dose-finding study. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:655-61.
- 7) 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 for 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 9203. *Int J Hematol* 2006;83:55-62.
- 8) Yoshino T, Nakamura S, Matsuno Y, Ochiai A, Yokoi T, Kitadai Y, Suzumiya J, Tobinai K, Kobayashi Y, Oda I, Mera K, Ohtsu A, Ishikura S: Epstein-Barr virus involvement is a predictive factor for the resistance to chemoradiotherapy of gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 2006;97:163-6.
- 9) Ogura M, Morishima Y, Kagami Y, Watanabe T, Itoh K, Igarashi T, Hotta T, Kinoshita T, Ohashi Y, Tobinai K: Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP in untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci* 2006;97:305-12.
- 10) Imataki O, Nakatani S, Hasegawa T, Kondo M, Ichihashi K, Araki M, Ishida T, Kim SW, Mori SI, Fukuda T, Tobinai K, Tanosaki R, Makimoto A, Takaue Y: Nutritional support for patients suffering from intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2006;81:747-52.
- 11) Ohara F, Kobayashi Y, Akabane D, Maruyama D, Tanimoto K, Kim S-W, Watanabe T, Tobinai K: Severe abdominal pain and SIADH as a presenting symptom of visceral varicella-zoster virus infection after chemoradiotherapy of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2006 Nov 28; [Epub ahead of print].
- 12) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Horning SJ, Coiffier B, Specht L, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
- 13) Maruyama D, Watanabe T, Beppu Y, Chuman H, Kobayashi Y, Kim S-W, Tanimoto K, Makimoto A, Kagami Y, Terauchi T, Matsuno Y, Tobinai K: Primary bone lymphoma: a new and detailed characterization of 28 patients in a single-institution

- study. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:216-23.
- 14) Onishi Y, Mori S, Kusumoto S, Sugimoto K, Akahane D, Morita Y, Kim S-W, Fukuda T, Heike Y, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y: Unrelated donor bone marrow transplantation with a conditioning regimen including fludarabine, busulfan and 4 Gy total body irradiation. *Int J Hematol* 2007;85:256-63.
  - 15) Nishida H, Yoshimizu N, Ueno H, Kato T, Park JW, Ikeda Y, Tobinai K, Yano T: Ph-positive acute lymphoblastic leukemia after long-term remission of Ph-positive acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2007;31:417-8.
  - 16) Narimatsu H, Ota Y, Kami M, Takeuchi K, Suzuki R, Matsuo K, Matsumura T, Yuji K, Kishi Y, Hamaki T, Sawada U, Miyata S, Sasaki T, Tobinai K, Kawabata M, Atsuta Y, Tanaka Y, Ueda R, Nakamura S: Clinicopathological features of pyothorax-associated lymphoma; a retrospective survey involving 98 patients. *Ann Oncol* 2007;18:122-8.
  - 17) Kusumoto S, Mori S, Nosaka K, Katayama Y, Morita Y, Onishi Y, Fukuhara N, Kim S-W, Watanabe T, Maeshima A-M, Tanosaki R, Matsuno Y, Mineishi S, Takaue Y, Tobinai K:  $\gamma\delta$  T-cell large granular lymphocyte leukemia of cord blood donor origin following transplantation for acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma and Myeloma*, in press.
  - 18) Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, Sekiguchi N, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Kagami Y, Maeshima AM, Matsuno Y, Tobinai K: Primary ocular adnexal MALT lymphoma: a long-term follow up study of 114 patients. *Jpn J Clin Oncol*, in press.
  - 19) Tobinai K, Watanabe T: Adult T-cell leukemia-lymphoma. In Abelloff MD, et al. (eds), *Clinical Oncology*, 4th edition, Elsevier, in press.
  - 20) Maruyama D, Fukuda T, Kato R, Yamasaki S, Usui E, Hoshi-Morita Y, Kim S-W, Mori S, Heike Y, Makimoto A, Tajima K, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y: Comparable anti-leukemia/lymphoma effect in non-remission patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with a conventional cytoreductive or reduced-intensity regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*, in press.
  - 21) Tobinai K: Antibody therapy for malignant lymphoma. *Int Med* 2007;46:99-100.
  - 22) 飛内賢正 : 16. 抗悪性腫瘍薬の臨床薬理学、12) 抗体薬、i) 総論、ii) rituximab, tositumomab, ibritumomab tiuxetan, etc., 新臨床腫瘍学、日本臨床腫瘍学会編集委員会、pp. 301-7, 南江堂、東京、2006.
  - 23) 飛内賢正 : 抗体を用いた分子標的療法。総合臨床 2006;55:1595-600.
  - 24) 飛内賢正 : B細胞リンパ腫のRI標識抗体療法 : 未治療濾胞性リンパ腫に対する131I-Tositumomabの臨床効果。Annual Review 血液 2006, pp. 148-155, 中外医学社、東京、2006.
  - 25) 福岡正博、大津 敦、戸井雅和、飛内賢正 : Round Table Meeting 「抗体を用いた分子標的治療」。がん分子標的治療 2006;4:85-95.

- 26) 飛内賢正：悪性リンパ腫の抗体療法。Biotherapy 2006;20:123-31.
- 27) 飛内賢正：RI 標識抗体による B 細胞リンパ腫の治療。臨床血液 2006;47:463-70.
- 28) 飛内賢正：リンパ増殖性疾患総論、悪性リンパ腫。内科学、金澤一郎、北原光夫、山口 徹、小俣政男（編）、pp. 1991-9, 医学書院、東京、2006.
- 29) 金 成元、飛内賢正：未治療骨髄腫に対する大量化学放射線療法の役割に関する米国 Intergroup Trial (S9321). 血液・腫瘍科 2007;54:7-13.
- 30) 飛内賢正：からだの新事典。Part 2. がんにはどんなものがあるか：白血病・悪性リンパ腫。からだの科学 2007;253:81-6.
- 31) 飛内賢正：抗 CD20 抗体療法。The Word on Hematology 2007, No. 1, pp. 2-3, Excerpta Medica, 東京.

## 2. 学会発表

- 1) Morita Y, Heike Y, Kawakami M, Miura O, Mori S, Tanosaki R, Fukuda T, Kim S-W, Tobinai K, Takaue Y: Monitoring of WT1-specific Cytotoxic T Lymphocytes (CTL) after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (SCT). Oral presentation in EBMT, Hamburg, 2006.
- 2) Oguchi M, Kagami Y, Ishikura S, Nihei K, Ito Y, Imai A, Yamaguchi M, Tobinai K, Wasada I, Hotta T, Oshimi K: Quality assurance of radiotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial 0211-DI concerning concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T cell lymphoma: the individual case review. American Society of Clinical Oncology, Atlanta, 2006
- 3) Watanabe M, Esaki K, Tobinai K, Tsuboi M, Ohashi Y, Hirashima K, Saijo N, Japan Erythropoietin Study Group: Once weekly epoetin beta for chemotherapy-induced anemia in cancer patients: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study by the Japan Erythropoietin Study Group. European Society of Medical Oncology, 2006.
- 4) Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, Sekiguchi N, Kobayashi Y, Watanabe T, Kagami Y, Maeshima A, Matsuno Y, Tobinai K: Primary ocular adnexal MALT lymphoma: a long-term follow up study of 114 patients at a single institution. Poster presentation in American Society of Clinical Oncology, Atlanta, 2006.
- 5) Ogura M, Morishima Y, Watanabe T, Hotta T, Ishizawa K, Itoh K, Okamoto S, Taniwaki M, Endo K, Tobinai K: <sup>90</sup>Y Ibritumomab tiuxetan (Y2B8, Zevalin®) radioimmunotherapy (RIT) is highly effective for patients (pts) with relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) pretreated with rituximab-containing chemotherapy (R-Chemo): Japanese multicenter phase II study. Poster presentation in American Society of Hematology, Orlando, 2006.
- 6) Maruyama D, Watanabe T, Ohara F, Tanimoto K, Kim S-W, Yamasaki S, Morita Y, Kobayashi Y, Tobinai K: Fever following bortezomib administration correlated with serum cytokine levels in patients with multiple myeloma (MM). American Society of

Hematology, Orlando, 2006.

- 7) Tobinai K, Watanabe T, Ogawa Y, Ogura M, Morishima Y, Minami H, Ito K, Hotta T: Unique pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A phase I/II study in Japan. American Society of Hematology, Orlando, 2006.
- 8) Sakamaki H, Fujisawa S, Tobinai K, Taniwaki M, Miyawaki S, Jinnai I, Utsunomiya A, Tanimoto M, Morishima Y, Okada M, Miyazaki Y, Seriu T, Ohno R: Dasatinib (SPRYCEL, BMS-354825) phase-I/II study of patients with CML resistant or intolerant to imatinib: results of the CA180031 study in Japan (phase I portion). American Society of Hematology, Orlando, 2006.
- 9) Sekiguchi N, Tanimoto K, Ohta C, Nomoto J, Yokota Y, Kim S-W, Watanabe T, Maeshima A, Matsuno Y, Tobinai K, Kobayashi Y: Oligonucleotide microarray analysis of primary ocular adnexal MALT lymphoma (POAML) with trisomy 18. Poster presentation in American Society of Hematology, Orlando, 2006.
- 10) Fukuda T, Iisaka Y, Ohara F, Fujieda A, Yamasaki S, Kim SW, Mori S, Tanosaki R, Heike Y, Makimoto A, Tobinai K, Takaue Y: Age-related risk of non-relapse mortality associated with acute graft-versus-host disease. Oral presentation in American Society of Hematology, Orlando, 2006 (abstr #40).
- 11) Morita-Hoshi Y, Heike Y, Ohsaki Y, Shiwa M, Masuoka K, Taniguchi S, Tobinai K, Takaue Y: Serum amyloid A (SAA) as a molecular marker for pre-engraftment immune reactions (PIR) after cord blood transplantation. Poster presentation in American Society of Hematology, Orlando, 2006.
- 12) Morita Y, Heike Y, Yamagata S, Tajima K, Taniguchi S, Tobinai K, Takaue Y: Evaluation of pre-transplantation T-cell receptor excision circles (TREC) in reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) Recipients. Poster presentation in American Society of Hematology, Orlando, 2006.
- 13) Fujieda A, Fukuda T, Ohara F, Yamasaki S, Kim SW, Mori S, Tanosaki R, Heike Y, Makimoto A, Tobinai K, Takaue Y: Impact of hepatic toxicities on survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT): Comparison of reduced-intensity versus conventional conditioning regimens at a single center. Poster presentation in American Society of Hematology, Orlando, 2006.
- 14) Ohara F, Fukuda T, Kato R, SW Kim, Mori S, Tanosaki R, Makimoto A, Tobinai K, Takaue Y: Comparison of outcomes after reduced-intensity versus myeloablative stem cell transplantation in 128 patients with acute myeloid leukemia: a single-center analysis. Poster presentation in American Society of Hematology, Orlando, 2006.
- 15) Heike Y, Yang Z, Ma H, Hoffman R, Morita Y, Soeda A, Makiyama H, Tobinai K, Takaue Y: Imaging the differential engraftment of GFP-expressing spleen and bone marrow cells in various organs after reduced-intensity stem cell transplantation in mice model. Poster presentation in American Society of Hematology, Orlando, 2006.

- 16) Tanosaki R, Kim S-W, Yamasaki S, Fukuda T, Mori S, Heike Y, Tobinai K, Takaue Y: A retrospective single institute analysis of 127 lymphoma patients who underwent allogeneic stem cell transplantation: impact on peripheral T-cell lymphoma (PTCL) including ATLL. Poster presentation in American Society of Hematology, Orlando, 2006.
- 17) Kinoshita T, Hotta T, Shibata T, Mukai K, Yamaguchi M, Tsukasaki K, Kagami Y, Kasai M, Tobinai K, Shimoyama M: Peripheral T-cell lymphoma-unspecified (PTCL-U) and NK/T-cell lymphoma showed a significantly poor prognosis in a randomized controlled trial (RCT) with multidrug combination chemotherapy for aggressive lymphoma. Poster presentation in American Society of Hematology, Orlando, 2006.
- 18) Tobinai K, Watanabe T, Kobayashi Y, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Yokoyama H, Morishima Y, Kato H, Otsuki T, Frankel S: Phase I study of vorinostat (oral suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients (pts) with malignant lymphoma (ML) in Japan. American Society of Clinical Oncology, Chicago, 2007.
- 19) Sakamaki H, Ishizawa K, Taniwaki M, Fujisawa S, Morishima Y, Tobinai K, Okada M, Ando K, Usui N, Miyawaki S, Utsunomiya A, Uoshima N, Nagai N, Naoe T, Motoji T, Jinnai I, Tanimoto M, Miyazaki Y, Ohnishi K, Iida S, Okamoto S, Ueda K, Ohno R: Dasatinib (SPRYCEL®, BMS-354825) phase-I/II study of patients with chronic myeloid leukemia (CML) resistant or intolerant to imatinib: results of the CA180031 study in Japan. American Society of Clinical Oncology, Chicago, 2007.
- 20) Yamasaki S, Maeshima A, Kakugawa Y, Heike Y, Fukuda T, Kim S-W, Kobayashi Y, Mori S, Tanosaki R, Matsuno Y, Shimoda T, Tobinai K, Takaue Y: Immunohistological evaluation for of intestinal GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with conventional or reduced-intensity regimens. In preparation for submitting to Tandem BMT Meetings, 2007.
- 21) Fuji S, Kim S-W, Mori S, Fukuda T, Tanosaki R, Heike Y, Tobinai K, Takaue Y: Pre-engraftment serum C-reactive protein value may predict acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality in patients undergoing allogeneic myeloablative haematopoietic stem cell transplantation. Poster Presentation in EBMT, 2007.
- 22) 村山佳予子、五十嵐忠彦、小島 勝、飛内賢正 : Rituximab 治療により late infusion reaction を呈した splenic marginal zone lymphoma. 日本臨床腫瘍学会、大阪、2006.
- 23) 谷本一樹、金子明博、鈴木茂伸、関口直宏、渡辺 隆、小林幸夫、加賀美芳和、前島亜希子、松野吉宏、飛内賢正 : 眼付属器 MALT リンパ腫患者における診断後即時治療群と無治療経過観察群の後方視的比較検討。日本臨床腫瘍学会、Poster Discussion, 大阪、2006
- 24) 松野吉宏、中村栄男、森 茂郎、小椋美知則、五十嵐忠彦、飛内賢正 : 多施設共同臨床研究における低悪性度 B 細胞リンパ腫の病理診断精度。日本リンパ網内系学会、名古屋、2006.
- 25) 飛内賢正 : RI 標識抗 CD20 抗体による B 細胞リンパ腫の治療。日本リンパ網内系学会、シンポジウム、名古屋、2006.

- 26) 渡辺 隆、飛内賢正、坪井正博、江崎幸治、大橋靖雄、西條長宏：がん化学療法に伴う貧血患者を対象とした **epoetin beta** 皮下投与の検討：プラセボ対照二重盲検比較試験。日本癌学会、口演、横浜、2006。
- 27) 飛内賢正、山口素子、小口正彦、柵木信男、鈴木孝世、正木康史、中田匡信、松野文彦、薄井紀子、種田いずみ、加賀美芳和、中村栄男、堀田知光、押味和夫：未治療限局期鼻NK/T 細胞リンパ腫に対する放射線治療と DeVIC 療法の同時併用第 I/II 相試験 (JCOG0211-DI)：第 I 相部分の結果。日血臨血合同総会、ワークショップ 18-1、福岡、2006。
- 28) 丸山 大、渡辺 隆、別府保男、牧本 敦、小林幸夫、金 成元、谷本一樹、加賀美芳和、寺内隆司、松野吉宏、飛内賢正：骨原発悪性リンパ腫患者 28 名の臨床病理学的検討。日血臨血合同総会、口演 10-3、福岡、2006。
- 29) 成松宏人、上 昌弘、竹内賢吾、鈴木律朗、松尾恵太郎、沢田海彦、青笹克之、宮田左門、濱木珠恵、佐々木常雄、飛内賢正、川端雅照、熱田由子、田中裕次、中村栄男、上田龍三：膿胸関連リンパ腫の臨床像および治療。日血臨血合同総会、ワークショップ 17-5、福岡、2006。
- 30) 森田百合子、平家勇治、河上麻美、田野崎隆二、森 慎一郎、福田隆浩、金 成元、飛内賢正、高上洋一：造血細胞移植後のサイトメガロウイルス(CMV)特異免疫回復モニタリング。日血臨血合同総会、口演 15-1、福岡、2006。
- 31) 横山和明、森 慎一郎、加藤るり、丸山 大、大原房子、金 成元、福田隆浩、平家勇司、田野崎隆二、飛内賢正、高上洋一：拒絶が切迫した混合キメラ状態の解消に Fludarabine (Flu) 併用非血縁者ドナーリンパ球輸注 (DLI) が有効であった AML の 1 例。日血臨血合同総会、示説 2-118、福岡、2006。
- 32) 福田隆浩、金成元、森慎一郎、田野崎隆二、平家勇司、飛内賢正、高上洋一：高齢者では急性GVHD発症後の非再発死亡が増加する。日血臨血合同総会、ワークショップ 14-3、福岡、2006。
- 33) 田野崎隆二、丸山 大、横山和明、加藤るり、大原房子、山崎 聡、金 成元、福田隆浩、森 慎一郎、平家勇治、飛内賢正、高上洋一：悪性リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植：当院における 127 例の解析。日血臨血合同総会、Plenary session1-4、福岡、2006。
- 34) 山崎 聡、福田 隆浩、金 成元、森 慎一郎、平家 勇司、田野崎 隆二、飛内 賢正、高上 洋一：非血縁者間 HLA 一致と遺伝子型一座不一致：同種骨髓移植後の早期非再発死亡に関する検討。日血臨血合同総会、示説 3-108、福岡、2006。
- 35) 大原房子、福田隆浩、森田百合子、山崎 聡、藤 重夫、藤枝敦史、金 成元、森 慎一郎、平家勇治、田野崎隆二、飛内賢正、高上洋一：同種造血幹細胞移植後の生着不全に対する臍帯血ミニ移植の有用性。日血臨血合同総会、示説 1-126、福岡、2006。
- 36) 田野崎隆二、楠本 茂、金 成元、丸山 大、森田百合子、森 慎一郎、福田隆浩、高上洋一、飛内賢正：難治性悪性リンパ腫に対する「自己+血縁骨髓非破壊的移植 (RIST、ミニ移植)」療法の第 I 相試験。日本造血細胞移植学会、ワークショップ WS12-7, 2006, 東京。

- 37) 丸山 大、福田隆浩、加藤るり、山崎 聡、臼井英治、森田百合子、大原房子、横山和明、金 成元、森慎一郎、田野崎隆二、田島絹子、平家勇司、牧本 敦、飛内賢正、高上洋一：非寛解期造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植：RIST とフル移植との比較。日本造血細胞移植学会、2006, 東京。
- 38) 山崎 聡、福田 隆浩、加藤るり、丸山 大、臼井英治、金 成元、森 慎一郎、平家勇司、高上 洋一、飛内賢正、田野崎 隆二：HLA 一致血縁および非血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植後の感染症・非再発死亡に関する検討。日本造血細胞移植学会、2006, 東京。
- 39) 臼井英治、福田隆浩、丸山 大、加藤るり、山崎 聡、森田百合子、大原房子、横山和明、金 成元、森 慎一郎、田島絹子、平家勇司、牧本 敦、高上洋一、飛内賢正、田野崎隆二：同種造血幹細胞移植(allo-HCT)後の graft-versus-leukemia(GVL)効果：315 名における多変量解析結果。日本造血細胞移植学会、ワークショップ WS8-6, 2006, 東京。
- 40) 加藤るり、福田隆浩、丸山 大、山崎 聡、臼井英治、森田百合子、大原房子、横山和明、金 成元、森 慎一郎、田島絹子、平家勇司、牧本 敦、高上洋一、飛内賢正、田野崎隆二：同種造血幹細胞移植 (HCT) 前の Comorbidity index (HCT-CI)は同種移植後の予後を予測する。日本造血細胞移植学会、ワークショップ WS-11-6, 2006, 東京。
- 41) 大原房子、加藤るり、福田隆浩、丸山 大、臼井英治、山崎 聡、森田百合子、横山和明、金 成元、森慎一郎、平家勇司、牧本 敦、高上洋一、飛内賢正、田野崎隆二：同種造血幹細胞移植による急性骨髄性白血病患者の治療成績：120 症例の後方視的研究。日本造血細胞移植学会、ワークショップ WS11-1, 2006, 東京。
- 42) 森田百合子、平家勇司、河上麻美、森 慎一郎、田野崎隆二、福田隆浩、金 成元、臼井英治、加藤るり、丸山 大、飛内賢正、高上洋一：造血幹細胞移植後の腫瘍抗原特異的 CTL の解析。日本造血細胞移植学会、ワークショップ WS5-6, 2006, 東京。
- 43) 小口正彦、加賀美芳和、石倉 聡、二瓶圭二、伊藤芳則、今井 敦、山口素子、飛内賢正、種田いずみ、堀田知光、押味和夫：鼻 NK/T 細胞リンパ腫に対する RT-DeVIC 療法：臨床試験 JCOG-0211 における放射線治療の品質保証。第 30 回日本頭頸部癌学会、示説発表、2006。
- 44) 森田百合子、平家勇司、山形静香、田島絹子、金正元、福田隆浩、森慎一郎、田野崎隆二、飛内賢正、高上洋一：ミニ移植患者における移植前 TREC 測定の意義。造血細胞移植学会、福岡、2007。
- 45) 鏡味良豊、小椋美知則、田地浩史、森島泰雄、小川吉明、安藤 潔、土屋貴秀、飛内賢正、小林幸夫、渡辺隆、丸山 大、南 博信、伊藤國明、中田匡信、堀田知光：再発難治性多発性骨髄腫に対する bortezomib の第 I/II 相試験。臨床腫瘍学会、Poster Discussion, 札幌、2006。
- 46) 中田匡信、伊藤國明、渡辺 隆、谷本一樹、丸山 大、森島泰雄、小椋美知則、薄井紀子、笠井正晴、飛内賢正：低悪性度 B 細胞リンパ腫患者における cladribine の 2 時間静注・5 日間連日投与方法による第 I/II 相試験と薬物動態の検討。Poster Discussion, 臨床腫瘍学会、札幌、2007。



## 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

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

分担研究者 堀田知光 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 院長

研究要旨：

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、未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象としてキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブ と CHOP を 3 週ごとに併用する標準的な R・S-CHOP 療法と、治療強度の増強と G-CSF 併用による抗体療法の効果増強を目指して 2 週ごとに投与する R・Bi-CHOP とのランダム化第 II/III 相試験（JCOG0203）の JCOG 多施設共同研究に参加するとともに、多施設共同研究グループの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した。班会議、プロトコール検討小委員会、モニタリング検討小委員会を定期的に開催するとともに、病理中央判定のためのリンパ腫病理パネルを組織して、プロトコール研究の精度管理を推進した。

## A. 研究目的

難治性 B 細胞リンパ腫に対する効果的な分子標的治療を確立するために、未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象としてキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブ と CHOP を 3 週ごとに併用する R・S-CHOP 療法と、治療強度の増強と G-CSF 併用による抗体療法の効果増強を目指して 2 週ごとに投与する R・Bi-CHOP とのランダム化第 II/III 相試験を実施した。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) 治療の短期安全性である。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った。

分担研究者は本臨床試験を実施するため

の多施設共同臨床試験グループ (JCOG-LSG) の代表者として組織運営と臨床試験の進捗管理を担当し、グループ臨床研究の質の向上を図ることを目標とした。

## 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 2002 年 9 月 1 日に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た。
- 4) データセンターによって 6 ヶ月毎に作成される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を開催し、試験の進捗状況、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た。

### <倫理面への配慮>

プロトコルはヘルシンキ宣言および臨床研究の倫理指針に準拠して作成され JCOG 臨床試験審査委員会の承認を得た。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た。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した。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こととした。

## C. 研究結果

- 1) JCOG0203 は 2002 年 7 月 19 日に審査承認、2002 年 9 月 1 日に症例登録を開始した。
- 2) リツキシマブの用法・用量適応拡大の承認に伴い、リツキシマブの投与回数を 4 回から 6 回とするプロトコル改訂が 2003 年 10 月 21 日に承認された。
- 3) 第 II 相部分は 73 例で終了し、中間解析レポートに基づいて、試験継続の妥当性に関して JCOG 効果安全第 III 部分に移行した。
- 4) 第 II 相部分登録症例について、複数回にわたって、放射線診断専門医のパネルによる、CT 画像の効果中央判定会を開催し、第 II 相部分の完全奏効割合を確定した。
- 5) 症例登録が順調に進み、予定登録期間 4 年の 3/4 の 3 年で目標の 200 例に到達見込みであることを考慮して、無増悪生存期間のより小さな差を検出できる設定にすべく、目標症例数を 300 例に増やすプロトコル改訂が JCOG 効果安全性評価委員会にて 2005 年 9 月 20 日に承認された。
- 5) リツキシマブによる免疫抑制に起因する B 型肝炎の増悪を回避するために登録時に HB(c, e) 抗体測定を 2006 年 3 月 15 日に追加した。
- 6) 間質性肺炎予防のためにバクタの予防投与を行うことにした (2006 年 8 月 31 日)
- 4) 2007 年 2 月 28 日に予定の 300 例を達成して登録を完了した。分担研究者が 2006 年 3 月末まで在籍した東海大学医学部の登録症例数は 10 例であった。
- 5) 安全性の評価において治療関連死と報告された例はなく、治療期間中もしくは治療終了 30 日以内の

死亡は原病死および自殺の2例で、いずれも因果関係は unlikely と判定された。Grade 4 の非血液毒性例はなかった。

#### 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。これまで低悪性度リンパ腫の標準的治療はまだ確立しておらず、化学療法が生存期間を延長したという明らかな根拠がないために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きた。しかし、近年のリツキシマブの導入によって本疾患の予後の改善が期待され、精力的な治療開発研究が行われている。本試験はわが国から新たな標準的治療の開発の EBM に貢献することができる重要な臨床試験である。本臨床試験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ってきた。それにより治療関連死や grade 4 の非血液毒性を発生することなく安全に登録を完了することでできた。

#### 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) はほぼ予定を上回る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。

本臨床試験は安全に遂行され、症例集積ペースが予定通りに進捗したのは研究事務局の施設に対する積極的な情報提供と注意の喚起が適切に行われたことの成果であるとともに JCOG リンパ腫グループの多施設共同研究の質の高さをしめすものと評価できる。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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(4): 305-312.
- 2) Ando K, Yahata T, Sato T, Miyatake H, Matsuzawa H, Oki M, Miyoshi H, Tsuji T, Kato S, Hotta T: Direct evidence for ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells. *Blood* 2006; 107(8): 3371-3377.
- 3) 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: 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.
- 4) Kim S, Tanimoto T, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S, Uchida T, Kishi K, Tanaka Y, Kohno A, Kasai M, Higuchi M, Mori S, Fukuda T, Izutsu K, Sato H, Ichikawa T, Ichinohe T, Takeuchi K, Tajima K, Tanosaki R, Harada M, Taniguchi S, Tobinai K, Hotta T, Takaue Y: Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan *Blood* 2006; 108(1): 386-389.
- 5) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, 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 lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:174-180
- 6) Yahata T, Yumino S, Seng Y, Miyatake H, Uno T, Muguruma Y, Ito M, Miyoshi H, Kato S, Hotta T, Ando K: Clonal analysis of thymus-repopulating cells presents direct evidence for self-renewal division of human hematopoietic stem cells. *Blood* 2006; 108(7): 2446-2454..
- 7) Morishima Y, Ogura M, Yoneda S, Sakai H, Tobinai K, Nishiwaki Y, Minami H, Hotta T, Ezaki K, Ohe Y, Yokoyama A, Tsuboi M, Mori K, Watanabe K, Ohashi Y, Hirashima K, Saijo N: Once-weekly epoetin-beta improves hemoglobin levels in cancer patients with chemotherapy-induced anemia: a randomized, double-blind, dose-finding study. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36(10): 655-661.
- 8) 堀田知光: 濾胞性リンパ腫に対する国際予後指標 (FLIPI). *Annual Review* 2006. 中外医学社 20-22: 2006.