

9) 堀田知光:悪性リンパ腫に対する標準的治療の動向. 医療 2007: 61(1): 5-10.

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
分担研究者 伊藤国明 国立がんセンター東病院 病棟部 8F病棟医長

研究要旨

キメラ型抗 CD20 抗体である rituximab(R)と非ホジキンリンパ腫に対する標準的化学療法の CHOP 療法との併用療法 (R-CHOP 療法)について、進行期末治療低悪性度リンパ腫を対象に、新たな標準治療確立をめざして比較試験を施行した。すなわち、従来の 3 週間隔の治療法 (R・Standard-CHOP)を比較対照として、用量強度の増強と G-CSF の併用による抗体療法の効果増強を期待して、2 週間隔で R-CHOP 療法を施行する R・Biweekly-CHOP 療法の有用性をランダム化比較第 II/III 相試験によって比較した。

A. 研究目的

低悪性度 B 細胞リンパ腫では、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いない。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療法を確立することを目的に、rituximab(R)と standard CHOP 療法 (R・S-CHOP) を対照群として、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を期待して 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 相試験により評価した。

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し、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である。

B. 研究方法 (倫理面への配慮)

以下のプロトコールに定義された適格条件を満たし、除外条件に該当しない患者を対象とした。

(1) 病理組織診断、および免疫組織染色または flow cytometry により CD20 陽性低悪性度 B 細胞

リンパ腫と診断された症例。

(2) Ann Arbor 臨床病期 : III 期および IV 期。

(3) 年齢は 20 歳以上、74 歳以下。

(4) 全身状態は Eastern Cooperative Oncology Group の performance status 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) Rituximab 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。

治療は、3 週間毎または 2 週間毎に Rituximab を併用して 6 コースの R-CHOP 療法を行う。Biweekly CHOP 群の場合は、次コースの biweekly CHOP 開始予定日の前々日、すなわちリツキシマブ投与当日まで G-CSF を使用する。

(倫理面への配慮)

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、臨床試験およびランダム化比較

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。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

症例集積は順調であったが、登録期間を予定より延長して、平成19年2月末で必要症例数 300 例が登録された。当施設からは、平成18年度はインフォームドコンセントが得られた症例はなかったが試験開始から計5名を登録し、プロトコールに従って治療を施行した。

D. 考察

進行期低悪性度リンパ腫は、治癒が困難であり、緩徐な臨床経過で進行して致死的な経過をたどる疾患であるが、標準的療法は未だに確立していない。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分化抗原である 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、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 単独に比べて抗腫瘍効果が優れていることも報告されており、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行った。低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する Bi-weekly CHOP 療法の成績は報告されておらず、3週間隔の R-CHOP 療法との比較試験の成績もないことなどから、本試験の意義は大きいと考えられる。

E. 結論

未治療進行期 CD20 抗原陽性低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象に、rituximab と CHOP 療法を、3週間毎または2週間毎に行う R-CHOP 療法 (R・S-CHOP 療法または R・Bi-CHOP 療法) のランダム化比較第 II/III 相試験を行い、2007年2月末に 300 例を登録し終了した。

本研究の今後の解析によって、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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Minami H, Kawada K, Sasaki Y, Igarashi T, Saeki T, Tahara M, Itoh K, Fujii H: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of protein-unbound docetaxel in cancer patients. *Cancer Science* 2006;97: 235-241.
- 2) 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 Science* 2006;97: 305-312.
- 3) Yoh K, Tahara M, Kawada K, Mukai H, Nakata M, Itoh K, Kawashima M, Nishimura H, Hayashi R, Ogino T, Minami M: Chemotherapy in the treatment of advanced or recurrent olfactory neuroblastoma. *Asia-Pacific J Clin Oncol* 2006;2: 180-184.

2. 学会発表

- 1) Tobinai K, Watanabe T, Ogawa Y, Ogura M, Morishima Y, Minami H, Itoh K, Hotta T: Pharmacokinetic (PK) and Pharmacodynamic (PD) Profiles of Bortezomib (B) in Patients (Pts) with Relapsed Multiple Myeloma (MM): A Phase I/II Study in Japan. American Society of Hematology, Orlando, 2006.
- 2) Ogura M, Morishima Y, Watanabe T, Hotta T, Ishizawa K, Itoh K, Okamoto S, Taniwaki M, Endo K, and Tobinai K: ⁹⁰Y Ibritumomab Tiuxetan (Y2B8, Zevalin®) Radioimmunotherapy (RIT) is Highly Effective for Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (B-NHL) Pretreated with Rituximab-Containing Chemotherapy (R-Chemo): Japanese Multicenter phase II

study. American Society of Hematology, Orlando, 2006.

- 3) Minami H, Kawada K, Sasaki Y, Tahara M, Igarashi T, Itoh K, Fujii H, Saeki T: Population Pharmacokinetics of Docetaxel in Patients treated in an oncology practice: a proposal for dose adjustment in hepatic dysfunction. European Society for Medical Oncology Congress, Istanbul, 2006.
- 4) 駒形小夜香、中島美紀、藤木勇人、金田祥弘、加藤美紀、衣斐寛倫、伊藤国明、南 博信、横井 毅: 抗癌薬シクロホスファミドの体内動態および副作用発現に及ぼす薬物代謝酵素の遺伝子多型の影響. 日本薬学会総会, 仙台, 2006.
- 5) 藤原 豊、喜多川浩一、河田健司、向井博文、伊藤国明、南 博信: Cyclophosphamide 併用による Doxorubicin の薬物動態、日本臨床腫瘍学会総会, 大阪, 2006.
- 6) 飛内賢正、山口素子、小口正彦、柵木信男、鈴木孝世、正木康史、伊藤国明、松野文彦、薄井紀子、植田いずみ、加賀美芳和、中村栄男、堀田知光、押味和夫: 限局期鼻NK/T細胞リンパ腫に対する放射線治療とDeVIC療法同時併用の第I/II相試験(JCOG0211-DI): 第I相の結果. 日本血液・臨床血液学会合同総会, 福岡, 2006.

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 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

【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 鏡味良豊 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）を多施設共同研究として実施した。愛知県がんセンター中央病院では 25 症例登録し、現在までに、重篤な有害事象は認めていない。全体として 300 症例の登録が 2006 年 2 月で終了した。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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 (投与方法)
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)

d3-7

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。

C. 結果

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・治療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は対象症例を連続的に 25 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 17 年度から CRC 3 名が本臨床試験業務に参画したことにより迅速で

確実なデータの収集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。

濾胞性リンパ腫では、本プロトコールで用いられている化学療法以外に、再発・何治性の濾胞性リンパ腫には、アイソトープ結合CD20モノクローナル抗体、フルダラビン、自家末梢血幹細胞移植、同種移植などの臨床試験が実施され、その安全性と有効性が確認されている。どの治療法をどの時期に実施すべきかの治療指針の作成が重要であり、本臨床試験で得られる結果はその基礎データになると考えられる。

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) に現在までに 25 症例を登録し、多施設共同研究に積極的に参加し、全体としての症例登録を終了した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Kato K, Morishima Y, et al. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 Jan;13(1):90-9.

2: Morishima Y, et al. 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 Oct;36(10):655-61.

3: Asano N, Morishima Y, et al. Prognostic significance of T-cell or cytotoxic molecules phenotype in classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 1;24(28):4626-33.

4: Suguro M, Morishima Y, et al. Expression profiling analysis of the CD5+ diffuse large B-cell lymphoma subgroup: development of a CD5 signature. *Cancer Sci.* 2006 Sep;97(9):868-74.

5: Ogura M, Morishima Y, et al. Randomized phase II study of concurrent and sequential rituximab and CHOP chemotherapy in untreated indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2006 Apr;97(4):305-12.

2. 学会発表

1: 山本一仁、鏡味良豊、田地浩史、加藤春美、辻村朱音、大木康弘、小椋美知則、森島泰雄。初発高危険群 CD20 陽性中・高度悪性度 B 細胞性リンパ腫への R-CHOP/CHASER・自家 PBSCT 併用 LEED 療法の feasible study。第 5 回日本臨床腫瘍学会総会。2007 年 3 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

葛島清隆、出町文子、伊藤嘉規、赤塚美樹、森島泰雄。「エプスタイン-バーウイルス感染細胞を特異的に攻撃する細胞傷害性 T 細胞エピトープペプチド及びその用途」：平成 17 年 10 月 28 日出願（特願 2005-315306）

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。その後も症例登録は順調に進み、2007 年 2 月 28 日で予定症例数である 300 例が登録されて登録が終了した。名古屋大学医学部附属病院では 2006 年度に 3 例、合計 13 例が登録された。

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。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、および症例数を 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なった。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ール改定を申請して、2005 年 9 月 21 日に承認された。その後も症例登録は順調に進み、2007 年 2 月 28 日で予定症例数である 300 例が登録されて登録が終了した。名古屋大学医学部附属病院では 2006 年度に 3 例、合計 13 例が登録された。今後も引き続き登録症例のフォローや調査を通じて試験の円滑な遂行に努めていく。

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 に対する標準的治療とされる。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。

CHOP-14 を報告したドイツでは 61 歳上の高齢者 DLBCL を対象とした R-CHOP-14 と CHOP-14 のランダム化試験が施行され、R-CHOP-14 が CHOP-14 に勝ることが報告された。

以上のように rituximab 併用 CHOP 療法や 2 週間隔で行う CHOP 療法に関する臨床試験はいくつも報告されている。しかし、これまで R-CHOP-14 と R-CHOP-21 の比較試験は indolent B-NHL および DLBCL ともに報告されていない。DLBCL については現在 GELA が高齢者 DLBCL を対象とする R-CHOP-14 と R-CHOP-21 のランダム化試験を施行中だが、結果は未発表である。

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。その後も症例登録は順調に進み、2007 年 2 月 28 日で予定症例数である 300 例が登録されて登録が終了した。名古屋大学医学部附属病院では 2006 年度に 3 例、合計 13 例が登録された。

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) Asano, N., Oshiro, A., Matsuo, K., Kagami, Y., Ishida, F., Suzuki, R., Kinoshita, T., Shimoyama, Y., Tamaru, J., Yoshino, T., Kitamura, K., Fukutani, H., Morishima, Y., Nakamura, S. Prognostic significance of T-cell or cytotoxic molecules phenotype in classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study. *J Clin Oncol*, 2006;24:4626-4633.
- 2) Hiraga, J., Kinoshita, T., Ohno, T., Mori, N., Ohashi, H., Fukami, S., Noda, A., Ichikawa, A., Naoe, T. Promoter hypermethylation of the DNA-repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase and p53 mutation in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol*, 2006;84:248-255.
- 3) Li, Y., Nagai, H., Ohno, T., Ohashi, H., Murohara, T., Saito, H., Kinoshita, T. Aberrant DNA demethylation in promoter region and aberrant expression of mRNA of PAX4 gene in hematologic malignancies. *Leuk Res*, 2006;30:1547-1553.
- 4) Ninomiya, M., Abe, A., Katsumi, A., Xu, J., Ito, M., Arai, F., Suda, T., Ito, M., Kiyoi, H., Kinoshita, T.

- Naoe, T. Homing, proliferation and survival sites of human leukemia cells in vivo in immunodeficient mice. *Leukemia*, 2007;21:136-142.
- 5) Ninomiya, M., Kajiguchi, T., Yamamoto, K., Kinoshita, T., Emi, N., Naoe, T. Increased oxidative DNA products in patients with acute promyelocytic leukemia during arsenic therapy. *Haematologica*, 2006;91:571-1572.
- 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;97:305-312.
- 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 protein expression is a favorable prognostic marker in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol*, 2006;83:341-347.
- 8) Suzuki, M., Abe, A., Kiyoi, H., Murata, M., Ito, Y., Shimada, K., Morishita, Y., Kinoshita, T., Naoe, T. Mutations of N-RAS, FLT3 and p53 genes are not involved in the development of acute leukemia transformed from myeloproliferative diseases with JAK2 mutation. *Leukemia*, 2006;20:1168-1169.
- 9) Yanada, M., Matsushita, T., Suzuki, M., Kiyoi, H., Yamamoto, K., Kinoshita, T., Kojima, T., Saito, H., Naoe, T. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. *Eur J Haematol*, 2006;77:282-287.
- 10) 木下朝博: 造血器腫瘍の診断と治療のトピックス, *medicina*, 43, 1072-1074, 2006
- 11) 直江知樹、木下朝博: 造血器腫瘍の治療と最近の進歩, *日本内科学会雑誌*, 95, 534-537, 2006
- 12) 木下朝博: 腫瘍マーカー 造血器腫瘍ー基礎・臨床における最新の研究動向ー, *日本臨床増刊号*, 65, 299-303, 2007
2. 学会発表
- 1) Katsumi A, Hiraga J, Iwasaki T, Abe A, Kiyoi H, Matsushita T, Kinoshita T, Naoe T. Prognostic Analysis of Aberrant Somatic Hypermutation of RhoH in Diffuse Large B Cell Lymphoma. Poster Session, American Society of Hematology, Atlanta, 2006.
- 2) 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) JCOG9002 with Multidrug Combination Chemotherapy for Aggressive Lymphoma. Poster Session, American Society of Hematology, Atlanta, 2006.

- 3) Naoe T, Ninomiya M, Abe A, Katsumi A, Xu J, Kiyoi H, Kinoshita T. Homing, Proliferating and Surviving Sites of Human Leukemia Cells In Vivo in Immunodeficient Mice. Publication Only American Society of Hematology, Atlanta, 2006.
- 4) Tomita A, Hiraga J, Kiyoi H, Kinoshita T, Naoe T. Restoration of Rituximab Sensitivity in CD20 Negative B-Cell Lymphoma Cells; Epigenetic Change of CD20 Expression after Treatment of Rituximab. Publication Only, American Society of Hematology, Atlanta, 2006.
- 5) 富田章裕, 平賀潤二, 清井仁, 伊藤雅文, 木下朝博, 直江知樹: CD20 陰性 B 細胞性リンパ腫細胞における CD20 表面抗原の再発現。日本癌学会総会、横浜、2006.
- 6) 大野稔人, 木下朝博, 直江知樹: 再発・難治性低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対する rituximab 維持療法の後方視的解析。日本癌学会総会、横浜、2006.
- 7) 二宮学, 安部明弘, 伊藤雅文, 新井文用, 須田年生, 伊藤守, 清井仁, 木下朝博, 直江知樹: NOG マウスへの白血病移植 4) 白血病細胞のホーミング、増殖、生残部位の病理学的解析。日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 8) 鈴木百子, 安部明弘, 清井仁, 村田誠, 伊藤由恵, 島田和之, 森下剛久, 木下朝博, 直江知樹: 骨髄増殖性疾患ならびにその続発性白血病における分子細胞学的特徴の解析。日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 9) 勝見章, 平賀潤二, 岩崎年宏, 大野稔人, 清井仁, 松下正, 木下朝博, 直江知樹: DLBCL における RhoH の somatic hypermutation に関する検討。日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 10) 許京蘭, 安部明弘, 丹羽洋介, 長坂徹郎, 中村栄男, 伊藤雅文, 清井仁, 木下朝博, 直江知樹: 急性白血病と MDS における β -catenin の核移行。日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 11) 平賀潤二, 富田章裕, 清井仁, 二宮学, 伊藤雅文, 木下朝博, 直江知樹: CD20 陰性 B 細胞性リンパ腫細胞における CD20 表面抗原の再発現。日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 12) 平賀潤二, 富田章裕, 杉本恭子, 大野稔人, 木下朝博, 直江知樹: R-CHOP 療法後に PTCL-U として早期再発した DLBCL の 1 例。日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 13) 服部登代子, 平賀潤二, 大野稔人, 木下朝博, 直江知樹: 再生不良性貧血の経過中に著明な低蛋白血症で発症した小腸 MALT リンパ腫の 1 例。日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 14) 大野稔人, 平賀潤二, 木下朝博, 直江知樹, 榊原綾子, 中村栄男: 非 HIV 者の副鼻腔に発症した plasmablastic lymphoma の一例。日本リンパ網内系学会総会、名古屋、2006.

- | | |
|--|------------------------------------|
| 15) 片山良仁, 松山幸弘, 吉原永武, 酒井義人, 中村博司, 伊藤全哉, <u>木下朝博</u> , 石黒直樹: 多発性骨髄腫の脊椎病変について。日本脊椎脊髄病学会、東京、2006. | 1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。 |
| 16) <u>木下 朝博</u> : 教育講演 3「Aggressive lymphoma に対する治療の進歩」 日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006. | 3. その他
なし。 |

H. 知的財産権の出願・登録状況

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た。長崎大学医学部附属病院も倫理委員会の承認を受け、臨床試験の実施を担当してきた。2007 年 2 月 28 日をもって 300 例が登録され、本試験の登録は終了した。長崎大学医学部附属病院では 2005 年度に 1 例、これまでに合計 4 例が登録されている。今後フォローアップを行って本試験の研究成果をまとめる。

A. 研究目的

本研究の目的は、近年開発され臨床に導入された分子標的治療薬を用いて、難治性悪性リンパ腫のより有効な薬物療法を確立して、当該疾患患者の生命予後と生活の質を改善させることにある。以下、本臨床試験における研究目的を述べる。

未治療進行期 CD20 陽性・低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象として、マウス/ヒトキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブ と CHOP 療法の併用療法を対照群 (R・CHOP) とし、化学療法の用量強度増強および顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor; G-CSF) 併用による抗体療法の効果増強が期待される biweekly CHOP 療法とリツキシマブの併用療法 (R・Bi-CHOP) とのランダム化比較第 II/III 相試験を行う。

第 II 相部分の primary endpoint は完全奏効割合 [complete response (CR) rate]、secondary endpoints は (1) 奏効率、(2) 無増悪生存、(3) 生存、(4) 治療の短期安全性とする。第 III 相部分の primary endpoint は無増悪生存、secondary endpoints は生存および安全性とする。第 II 相から第 III 相部分への移行の可否は、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) データセンターに

よる中間解析結果に基づいて、JCOG 効果・安全性評価委員会による評価と判断に従う。

B. 研究方法

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た。当施設も倫理委員会の承認を受けた。
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た。
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、登録を継続した。

(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 2007 年 2 月 28 日をもって 300 例が登録されたので登録終了となった。

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 4 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。

今後フォローアップを行って、プライマリーエンドポイントである無増悪生存期間ほかの結果を確定する。

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、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。

高齢者びまん性大細胞型 B リンパ腫に対する R-CHOP と R-Bi-CHOP の比較試験で後者が優れていることが 2005 年の第 47 回 American Society of Hematology においてドイツから報告された。一方、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する R-Bi-CHOP の成績はこれまで報告されていない。

本臨床研究はプロトコール改訂を複数回要したが、登録ペースは順調であった。

E. 結論

本臨床試験は、予定のペースを上回って登録を終了できた。本研究のフォローアップ後の最終解析によって、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する、新たな標準的治療法の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) Harasawa H, Yamada Y, Hieshima K, Jin Z, Nakayama T, Yoshie O, Shimizu K, Hasegawa H, Hayashi T, Imaizumi Y, Ikeda S, Soda H, Soda H, Atogami S, Takasaki Y, Tsukasaki K, Tomonaga M, Murata K, Sugahara K, Tsuruda K, Kamihira S. : Survey of chemokine receptor expression reveals frequent co-expression of skin-homing CCR4 and CCR10 in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk & Lympho.* 2006; 47(10) : 2163-73.
- 2) Takasaki Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, Kusano M, Sugahara K, Yamada Y,

Kamihira S, Ikeda S, Tomonaga M. Impact of visceral involvements and blood cell count abnormalities on survival in adult T-cell leukemia/lymphoma(ATLL). Leuk Res 2006: Dec21:[Epub ahead of print].

3) Choi YL, Tsukasaki K, O'Neill MC, Yamada Y, Onimaru Y, Matsumoto K, Ohashi J, Yamashita Y, Tsutsumi S, Kaneda R, Takada S, Aburatani H, Kamihira S, Nakamura T, Tomonaga M, Mano H. : A genomic analysis of adult T-cell leukemia. Oncogene 2007: 22:26(8):1245-55.

4) 朝長万左男 : 原子爆弾後障害研究の将来の展望—これからの10年間に期待される成果— 血液疾患のリスク—白血病・MDS・多発性骨髄腫—. 広島医学 2006 59(4) : 302-306.

5) 朝長万左男 : II. 染色体異常の臨床 1. [解説] WHO 分類 : 造血・リンパ組織の腫瘍—疾患単位と染色体異常—. (イラスト解説 WHO 分類 ; 造血・リンパ組織の腫瘍) 染色体異常の基礎と臨床, 48-75, 朝長万左男編集, (株)医薬ジャーナル社(大阪), 2006

6) 朝長万左男 : 2. 血液疾患のリスク—白血病・MDS・多発性骨髄腫. 第46回原子爆弾後障害研究会講演集, 2006 10-14, (財)広島原爆障害対策協議会編集.

2. 学会発表

1) Masako Iwanaga, Masuko Tagawa, Kunihiro Tsukasaki, Shimeru Kamihira, Masao Tomonaga. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) and Its Malignant Progression in Radiation-Exposed Population. American Society of Hematology, Orland, 2006.

2) Naokuni Uike, Ryuji Tanosaki, Atae Utsunomiya, Iiseung Choi, Masato Masuda, Yoshio Saburi, Masao Tomonaga, Tetsuya Etoh, Michihiro Hidaka, Mari Kannagi, Mine Harada, Jun Okamura. Reduced-intensity Stem Cell Transplantation for Adult T-Cell Leukemia : The Results of a Second Multi-Center Prospective Study and the Impact of Anithymocyte Globulin on Early Relapse . American Society of Hematology, Orland, 2006.

3) 谷川寛雄、山田恭暉、菅原和行、鶴田一人、塚崎邦弘、朝長万左男、上平憲 : 健常人末梢血細胞と ATLL 細胞における TRAIL レセプター発現 : 第16回日本サイトメトリ学会, 長崎, 2006.

4) 森脇裕司、高崎由美、堀尾謙介、薦田み