

- 52) 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
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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：臈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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) 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：同種骨髄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.
- 64) 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。
- 65) 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+血縁骨髄非破壊的移植 (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。
- 66) 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。
- 67) 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。
- 68) 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。
- 69) 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。
- 70) 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。
- 71) 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。
- 72) 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、植田いずみ、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。
- 73) 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。
- 74) 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。
- 75) 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。

- 75) 飛内賢正:悪性リンパ腫の疾患特異的治療。第 19 回冬季札幌がんセミナー、2005.
- 76) 目良清美、石倉 聡、飛内賢正、大津 敦、中村榮男、吉野 正、高木敏之、玉木義雄、木下 平、山本精一郎:限局期胃 aggressive リンパ腫に対する非外科的治療:多施設共同 prospective study. 第 3 回日本臨床腫瘍学会総会、横浜、2005.
- 77) 飛内賢正:悪性リンパ腫の抗体療法。第 102 回日本内科学会講演会シンポジウム「悪性腫瘍に対する分子標的治療法」、2005 年 4 月、大阪。
- 78) 小椋美知則、竹山邦彦、木下朝博、笠井正晴、大西一功、吉野 正、下山正徳、堀田知光、飛内賢正:高 risk 群、初発進行期 aggressive NHL への auto-HSCT 併用大量化学療法が多施設共同第 II 相試験(JCOG9506)。日血・臨血合同総会、ワークショップ、横浜、2005
- 79) 小川吉明、飛内賢正、渡辺 隆、森島泰雄、小椋美知則、伊藤國明、南 博信、石澤賢一、林 正樹、堀田 知光:再発・再燃低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する経口リン酸フルダラビンの多施設共同第 II 相試験。日血・臨血合同総会、plenary session, 横浜、2005
- 80) 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、前島亜紀子、松野吉宏、飛内賢正:無治療経過観察を行った眼付属器 MALT リンパ腫 36 例の臨床的検討。日血臨血合同総会、ワークショップ、横浜、2005.
- 81) 関口直宏、小林幸夫、楠本 茂、谷本一樹、大西 康、横田由希子、金 成元、渡辺 隆、前島亜紀子、石田高司、稲垣宏、松野吉宏、上田龍三、飛内賢正:DLBCL の”GCB-type”と”non GCB-type”における Bcl2 蛋白発現と染色体・遺伝子異常。日血臨血合同総会、横浜、2005.
- 82) 丸山 大、小林幸夫、大原房子、谷本一樹、山崎 聡、関口直弘、中野篤也、佐戸由紀子、金 成元、渡辺 隆、前島亜希子、松野吉宏、飛内賢正:Cladribine が奏効し、染色体異常を認めた typical Hairy Cell Leukemia の 1 例。日血臨血合同総会、示説発表、横浜、2005.
- 83) 大原房子、小林幸夫、杉本恭子、山崎 聡、丸山 大、谷本一樹、金 成元、渡辺 隆、飛内賢正:激的な腹痛と SIADH を主徴とする内臓播種性 VZV 感染症を合併した DLBCL。日血臨血合同総会、示説発表、横浜、2005.
- 84) 宇都宮 與、塚崎邦弘、福島卓也、池田終一、増田昌人、河野文夫、田村和夫、飛内賢正、福田治彦、下山正徳、堀田知光、朝長万左男:aggressive ATLL に対する VCAP-AMP-VECP 療法と biweekly CHOP 療法のランダム化第 III 相比較試験:JCOG9801。日血臨血合同総会、ワークショップ、横浜、2005.
- 85) 吉場史朗、堀田知光、飛内賢正、松田 信、森島泰雄、別所正美、内藤健助、土橋史明、三谷絹子、竹内 仁、宮脇修一、直江知樹、薄井紀子、大野竜三:急性骨髄性白血病(AML)に対する CMA-676 の有効性と安全性の評価:第 II 相臨床試験の報告。日血臨血合同総会、横浜、2005.
- 86) 菅 規久子、西田浩子、朴 載源、上野博則、藤田あゆみ、吉水夏子、加藤貴康、飛内賢正、矢野尊啓:Ph 陽性急性骨髄性白血病にて発症し、12 年の寛解を経て Ph 陽性急性リンパ性白血病で再発した一例。日血臨血合同総会、横浜、2005.
- 87) 田野崎隆二、森慎一郎、金成元、上昌広、福田隆浩、飛内賢正、高上洋一:成人 T 細胞白血病リンパ腫 13 例に対する減量前処置法による同種造血幹細胞移植の検討(単施設の成績)。日血臨血合同総会、横浜、2005
- 88) 飛内賢正:RI 標識抗体による B 細胞リンパ腫の治療(Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma)。合同シンポジウム 1.「抗体療法」。日血臨血合同総会、横浜、2005.

- 89) 谷本一樹、小林幸夫、関口直宏、横田由希子、渡辺 隆、金子明博、鈴木茂伸、松野吉宏、飛内賢正:組織 FISH 法による眼付属器 MALT リンパ腫の染色体異常と病態の解析。日本癌学会総会、ワークショップ、札幌、2005.
- 90) 小椋美知則、飛内賢正、渡辺 隆、伊藤国明、石澤賢一、森島泰雄、:再発、治療抵抗性低悪性度非ホジキンリンパ腫に対する Consensus IFN (YM643) の第 I / II 相試験。日本癌学会総会、ワークショップ、札幌、2005.
- 91) 平家勇治、森田百合子、細川麻美、森 慎一郎、金 成元、福田隆浩、田野崎隆二、飛内賢正、三浦 修、若杉 尋、高上洋一:同種造血幹細胞移植後の腫瘍抗原特異的免疫回復解析。日本癌学会総会、ワークショップ、札幌、2005.
- 92) 飛内賢正:シンポジウム S-25:「抗体療法の現状と今後」:Introduction. 日本癌学会総会、札幌、2005.
- 93) 飛内賢正:シンポジウム S-25:「抗体療法の現状と今後」:B 細胞リンパ腫の抗体療法における最近の進展。日本癌学会総会、札幌、2005.
- 94) 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、Rituximab 研究グループ:未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する Rituximab-CHOP 同時投与と連続投与のランダム化第 II 相試験。日血・臨血合同総会、プレナリーセッション、京都、2004.
- 95) 木下朝博、羽生一秀、弓削征彰、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、Rituximab 研究グループ:未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する Rituximab-CHOP 同時投与と連続投与のランダム化第 II 相試験における MRD の定量的評価。日血・臨血合同総会、ワークショップ、京都、2004.
- 96) 小椋美知則、鏡味良豊、伊藤国明、飛内賢正、張高明、相川啓子、石塚直樹、福田治彦、堀田知光、下山正徳、JCOG リンパ腫グループ (JCOG-LSG): Low (L), low-intermediate (LI) risk 群の aggressive NHL に対する CHOP 療法の臨床第 II 相試験 (JCOG 9508)。日血・臨血合同総会、ワークショップ、京都、2004.
- 97) 溝呂木ふみ、飛内賢正、廣瀬優子、佐野雅之、中田匡信、谷脇雅史、河野文夫、魚住公治、下山正徳、堀田知光:高齢者進行期 NHL に対する VEPA/FEPP 療法の多施設共同第 II 相試験 (JCOG9203): 最終解析報告。日血・臨血合同総会、ワークショップ、京都、2004.
- 98) 楠本 茂、森 慎一郎、野坂生郷、片山雄太、大西 康、臼渕規子、岸 友紀子、村重直子、田野崎隆二、上 昌広、平家勇司、渡辺 隆、飛内賢正、高上洋一:急性骨髄性白血病に対し、2 回の臍帯血移植施行後に  $\gamma$   $\delta$  型 LGL 白血病を発症した 1 例。日血・臨血合同総会、口演発表、京都、2004.
- 99) 飛内賢正:遺伝子治療・細胞治療・分子標的治療の現状と展開:6. 分子標的治療-抗体医薬。第 13 回日本癌病態治療研究会シンポジウム、幕張、2004.
- 100) 関口直宏、西本潤子、谷本一樹、楠本 茂、大西 康、渡辺 隆、小林幸夫、浅村尚生、加賀美芳和、松野吉宏、飛内賢正:Primary mediastinal large B-cell lymphoma (Med-DLBCL) 28 例の臨床的検討。第 44 回日本リンパ網内系学会、示説発表、京都、2004.
- 101) 楠本 茂、小林幸夫、谷本哲也、長谷川達朗、横田由希子、谷本一樹、関口直宏、奈良林 至、渡辺 隆、松野吉宏、飛内賢正:白血化と骨髄浸潤をきたし、cladribine が奏効した t(11;18)陽

性の肺 MALT リンパ腫. 第 44 回日本リンパ網内系学会、示説発表、京都、2004.

- 102) 飛内賢正:造血器腫瘍の抗体療法:現状の到達点と将来展望. 第 63 回日本癌学会総会シンポジウム「新時代のがん抗体療法」、福岡、2004.
- 103) 伊藤國明、渡辺 隆、五十嵐忠彦、白渕規子、中田匡信、関口直宏、楠本 茂、谷本一樹、小林幸夫、芹生 卓、飛内賢正:Indolent B 細胞性リンパ腫(B-NHL)に対する免疫放射線療法 90Y-ibritumomab tiuxetan (Y2B8)の第 I 相試験. 第 63 回日本癌学会総会、示説発表、福岡、2004.
- 104) 関口直宏、小林幸夫、楠本茂、谷本一樹、渡辺 隆、松野吉宏、飛内賢正:組織 FISH 法による濾胞性リンパ腫の subgrouping の意義. 第 63 回日本癌学会総会、ワークショップ、福岡、2004.
- 105) 飛内賢正:RI 標識抗体による悪性リンパ腫の治療. 第 44 回日本核医学会総会ランチョンセミナー、京都、2004.
- 106) 飛内賢正:B 細胞リンパ腫の RI 標識抗 CD20 抗体療法. 第 44 回日本核医学会総会ファイアサイドシンポジウム 3「アイソトープ治療の将来を語る」、京都、2004.
- 107) 照井頌二、寺内隆司、渡辺 隆、飛内賢正、縄野 繁、村上康二、伊藤國明、遠藤啓吾:非ホジキンリンパ腫に対する免疫放射線治療薬 90Y ibritumomab tiuxetan 第 I 相試験:画像診断及び線量評価. 第 44 回日本核医学会総会、京都、2004.
- 108) 飛内賢正:RI 標識モノクローナル抗体を用いた治療. 第 40 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. シンポジウム 3「分子医学の放射線治療への寄与」、東京、2004.
- 109) 目良清美、石倉 聡、飛内賢正ほか:限局期胃原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する CHOP 療法と放射線治療の多施設共同第 II 相試験. 日本癌治療学会、京都、2004.
- 110) 石倉 聡、目良清美、飛内賢正ほか:限局期胃原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する CHOP 療法と放射線治療の多施設共同第 II 相試験. 日本放射線腫瘍学会、2004.
- 111) 金子明博、飛内賢正:生検後に無治療で経過観察した眼部悪性リンパ腫の転帰について. 第 19 回眼窩シンポジウム、福岡、2004.

#### 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。

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) 本プロトコール研究は JCOG 臨床試験審査委員会で審査・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ー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ー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>

プロトコー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。プロトコールには適格規準、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 回とするプロトコール改訂が 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ール改訂が JCOG 効果安全性評価委員会で 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 EBМ 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, Mугuruma 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) 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.
- 9) 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: 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.
- 10) Hotta T: Treatment of T-cell lymphoma. Hematology 2005;10,supplement1:193-6.
  - 11) 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.
  - 12) Takenaka T, Itoh K, Suzuki T, Utsunomiya A, Matsuda S, Chou T, Sai T, Sano M, Konda S, Ohno T, Mikuni C, Deura K, Yamada T, Mizoroki F, Nagoshi H, Tomonaga M, Hotta T, Kawano K, Tsushita K, Hirano M, Shimoyama M, for the Lymphoma Study Group of the 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.
  - 13) 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.
  - 14) Tobinai K, Hotta T: Clinical trials for malignant lymphoma in Japan. Jpn J Clin Oncol 2004;34: 369-78.
  - 15) Kobayashi H, Takemura Y, Hayashi T, Ujiie 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.
  - 16) 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.
  - 17) 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.
  - 18) 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.
  - 19) 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.
  - 20) 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.
  - 21) 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.
  - 22) 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.
  - 23) 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、島清彦、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.
  - 24) 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.
  - 25) 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.
  - 26) 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.
  - 27) 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.
  - 28) 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.
  - 29) 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.
  - 30) 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。

#### 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治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 療法は行う。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い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、治療が困難であり、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 単得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: <sup>90</sup>Y 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 16～17 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 of 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 of 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 (<sup>90</sup>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16～18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/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 (投与方法)
Cyclophosphamide (CPA)	750 mg/m <sup>2</sup> (DIV)
Doxorubicin (DOX)	50 mg/m <sup>2</sup> (DIV)
Vincristine (VCR)	1.4 mg/m <sup>2</sup> (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.

6: 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.

7: 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.

8: 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.

- 9: 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.
- 10: 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.
- 11: 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.
- 12: 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.
- 13: 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.
- 14: 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.
- 15: 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.
- 16: 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.
- 17: 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.
- 18: 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.
- 19: 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.

20: 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.

21: 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.

22: 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 (Orlando, USA).

2: 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

3: 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

3:

## 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）