

- 8) Haioun C, Lepage E, Reyes F, et al : Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol—a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol.* 18: 3025-30, 2000
- 9) McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Dallaire BK, et al : Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 16: 2825-33, 1998
- 10) Igarashi T, Kobayashi Y, Tobinai K, et al : Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol.* 13: 928-43, 2002
- 11) Coiffier B, Haioun C, Reyes F, et al : Rituximab (Anti-CD20 Monoclonal Antibody) for the Treatment of Patients With Relapsing or Refractory Aggressive Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. *Blood* 92: 1927-1932, 1998
- 12) Demidem A, Lam T, Bonavida B, et al : Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm.* 12: 177-86, 1997
- 13) Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, Varns C, et al : Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 17: 268-76, 1999
- 14) Vose JM, Link BK, Fisher RI, et al : Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 19: 389-97, 2001
- 15) Coiffier B, Lepage E, Gisselbrecht C, et al : CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 346: 235-42, 2002
- 16) Habermann TM, Waller EA, Horning SJ, et al : Rituximab-CHOP vs. CHOP alone or with maintenance Rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 19: 3121-27, 2006
- 17) Pfreundschuh M, Trümper L, Loeffler M, et al : CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MinT) Group. *Lancet Oncol.* 7: 379-91, 2006
- 18) Miller TP, Dahlberg S, Fisher RI, et al : Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 239: 21-6, 1998
- 19) Itoh K, Ohtsu T, Sasaki Y, ET AL : Dose-escalation study of CHOP with or without prophylactic G-CSF in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 11: 1241-7, 2000
- 20) Itoh K, Ohtsu T, Tobinai K, et al : Randomized phase II study of biweekly CHOP and dose-escalated CHOP with prophylactic use of lenograstim (glycosylated G-CSF) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9505. *Ann Oncol.* 13: 1347-55, 2002
- 21) Hotta T, Shimakura Y, Tobinai K, et al : Randomized phase III study of standard CHOP (S-CHOP) versus biweekly CHOP (Bi-CHOP) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL): Japan Clinical Oncology Group study, JCOG9809. *Proc ASCO* 2003; 22: 565, #2271
- 22) Pfreundschuh M, Treumper L, Loeffler M, et al : Two-weekly vs. 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphoma: results of the NHL-B-2 Trial of the DSHNHL. *Blood.* 104: 634-41, 2004
- 23) Pfreundschuh M, Treumper L, Loeffler M, et al : Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood.* 104: 626-33, 2004
- 24) Igarashi T, Itoh K, Tobinai K, et al : Phase II and pharmacokinetic study of rituximab with eight weekly infusions in

- relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) . Proc ASCO 2002; 21:286a, #1142
- 25) Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Levy R, et al : IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 15: 3266-74, 1997
 - 26) Tobinai K, Kobayashi Y, T, Murate T, et al : Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 9: 527-34, 1998
 - 27) Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Levy R, et al : IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 90: 2188-95, 1997
 - 28) Berinstein NL, Grillo-Lopez AJ, Shen D et al : Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 9: 995-1001, 1998
 - 29) Ghetie MA, Bright H, Vitetta ES : Homodimers but not monodimers of Rituxan (chimeric anti-CD20) induce apoptosis in human B-lymphoma cells and synergize with a chemotherapeutic agent and an immunotoxin. *Blood* 97: 1392-98, 2001
 - 30) Davis TA, White AJ, Levy R, et al : Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II trial of Rituximab. *J Clin Oncol.* 17: 1851-57, 1999
 - 31) Mangel J, Buckstein R, Berinstein NL, et al : Pharmacokinetic study of patients with follicular or mantle cell lymphoma treated with rituximab as 'in vivo purge' and consolidative immunotherapy following autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 14. : 758-65, 2003
 - 32) Haq R, Sawka CA, Berinstein NL, et al : Significance of a partial or slow response to front-line chemotherapy in the management of intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: literature review. *J Clin Oncol* 12: 1074-84, 1994
 - 33) Foran JM, Rohatiner AZS, Cunningham D, et al : European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 18: 317-324, 2000
 - 34) Byrd JC, Waselenk JK, Maneatis TJ, et al : Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol* 17: 791-795, 1999
 - 35) Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al : Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8) . *Blood* 94: 2217-2224, 1999
 - 36) Dervite I, Hober D, Morel P : Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *New Engl J Med* 344: 68-69, 2001
 - 37) Law JK, Ho JK, Yoshida EM, et al : Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient : potential implications for suture prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma* 46. : 1085-1089, 2005
 - 38) World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (edited by Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al) , IARC Press, Lyon, France, 2001
 - 39) AJCC cancer staging manual. Sixth Edition (Springer) . 393, 2002
 - 40) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31: 1860-1861, 1971
 - 41) Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. London: RCP, 2002

- 42) Japanese Red Cross Non-A, Non-B Hepatitis Research Group: Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis. *Lancet* 338: 1040-1041, 1991
- 43) Weeks JC, Yeap BY, Canellos GP, et al: Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. *J Clin Oncol* 9:1196-203, 1991
- 44) Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, et al: The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 44:123-5, 2003
- 45) Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, et al: Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol* 17:909-13, 2006
- 46) Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 17: 1244-1253, 1999
- 47) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25:579-86, 2007
- 48) Babgerter M, Moog F, Bergmann L, et al : Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 38; 799-804, 1999
- 49) Weihrauch MR, Re D, Tesch H, et al : Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood* 98; 2930-4, 2001
- 50) Castellucci P, Nanni C, Rubello D, et al : Potential pitfalls of 18F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: prevalence and scan interpretation. *Nucl Med Commun* 26; 689-94, 2005
- 51) Lan K, Demets L: Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 70: 659-663, 1996

19. 付表 Appendix

- ・ 説明文書・同意書
- ・ 薬剤添付文書
- ・ 付表6・付表7
- ・ Performance status scale (ECOG) ※
- ・ 体表面積表 ※
- ・ 毒性規準 (CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版) ©
- ・ ケースレポートフォーム一式 ※ (一次審査提出時は CRF ドラフトを添付)

※印の資料は一次審査では添付不要。

分 担 研 究 報 告

悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究

分担研究者：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：進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に対する、より有効性の高い新たな標準治療確立を目的として、CHOP療法とキメラ型抗CD20抗体(リツキシマブ)の併用療法(R-CHOP療法)におけるリツキシマブの投与スケジュールに関して、CHOP療法開始時からの週1回連続8回投与が、3週毎8コースのCHOP療法の各コースに計8回投与(標準的R-CHOP療法)に有用性で上回るか否かを検証するための第II/III相試験(JCOG0601)のプロトコルを完成し、JCOGプロトコル審査委員会による審査・承認を経て患者登録を開始した。併せて、低悪性度B細胞リンパ腫に対するR-CHOP療法 vs. R-biweekly CHOP療法の第II/III相試験(JCOG0203)の患者登録終了後の経過観察を行い、第2回中間解析結果に関してJCOG効果・安全性評価委員会の審査を受け、試験継続が承認された。複数の血液病理医により、全登録例の97%(292/300)の病理中央診断作業を終了した。

A. 研究目的

進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)患者に対する治癒率とQOLの高い新たな標準治療を確立する。

B. 研究方法

キメラ型抗CD20抗体(リツキシマブ)とCHOP療法の併用において、8コース、3週毎のCHOP療法の各コースにリツキシマブを計8回投与する方法(R-CHOP療法群)を対照として、CHOP療法開始からリツキシマブを週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法群)の有用性をランダム化第II/III相試験(JCOG0601)により検証する。

[倫理面への配慮]

適切な患者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、個人情報保護を徹底する。
- 4) プロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会などによる、多施設共同臨床試験研究の第三者的監視を実施する。

C. 研究結果

- 1) FDG-PET検査を全面的に導入したリンパ腫効果判定規準の改訂版作成に際し、本プロジェクトの主体となったInternational Harmonization Project (IHP)からの要請に対応してJCOGリンパ腫グループとしての意見を集約して伝え、2007年のJournal of Clinical Oncology誌に共著論文として公表した(Cheson BD, Tobinai K, et al.: J Clin

Oncol 2007;25:579-86)。

- 2) J Clin Oncolに掲載された上記効果判定規準改訂版のJCOG臨床試験への適用に際しての諸問題を解決するための検討会議を開催して細部を詰め、JCOG0601を含む今後のJCOG臨床試験に適用する効果判定規準の実施細則を作成した。
- 3) 1), 2)を含めて、JCOG0601のフルプロトコールを作成してJCOGプロトコール審査委員会に提出し、2007-10-18付けで承認された。
- 4) ただちに、JCOGリンパ腫グループの参加全施設にJCOG0601のIRB承認を得るための手続開始を指示し、2008-2-29時点のIRB承認施設数は38施設である。
- 5) 2007-12-4にJCOGデータセンターにおいてJCOG0601の患者登録を開始した。2008-2-29時点の登録患者数は5名である。
- 6) 2007-9-27～9-28, 2007-10-31～11-1, 2007-12-26～27と計3回に渡って、3名の血液病理医(吉野、竹内、松野)によるJCOG0203登録例の病理中央診断会議を開催し、登録300例中292例(97%)の病理中央診断作業を終了した。残りの例について2008年に第4回病理中央診断会議を開催して、JCOG0203の病理中央診断作業を終了する予定である。
- 7) JCOG0203に登録された300例のCRFのモニタリング作業と施設への照会・確認を踏まえて、第2回中間解析を実施し、2008-3-1にJCOG効果・安全性評価委員会による審査を受けて、試験継続が承認された。引き続き、登録患者のfollow-up dataを収集・解析する。

D. 考 察

- 1) リンパ腫効果判定規準の改訂作業が進められていたこともあって、JCOG0601試験のフルプロトコール完成が若干遅れたが、JCOGデータセンターの全面的な協力を得て、効果判定規準改訂版を組込んだ形でフルプロトコールを完成し、JCOGプロトコール

ル審査委員会による審査承認と参加施設IRBによる審査承認を経て、JCOGデータセンターによる患者登録を開始できた。

- 2) 現在までのJCOG0601の患者登録状況は必ずしも順調とは言えないため、研究事務局とも協力の上、積極的に患者登録を行う必要がある。
- 3) JCOG0203については、第2回中間解析において試験継続が承認されたことを踏まえて、follow-up dataの収集と解析を継続する。リンパ腫の一般診療にFDG-PET検査が急速に導入されつつあるが、本試験のprimary endpointの無増悪生存のeventであるprogressionはFDG-PET検査ではなく従来のCT検査で判定することを参加施設に周知徹底させ、質の高い無増悪生存データを得るべく努力したい。

E. 結 論

- 1) JCOG0601はプロトコール承認を経て患者登録を開始した。
- 2) JCOG0203では病理中央診断が終了しつつあり、第2回中間解析結果に基づいて経過観察を継続することになった。

F. 健康危険情報

JCOG0601では特記すべき有害事象はまだ報告されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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* 2007; 13:932-41.
- 5) 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* 2007; 37:337-44.
- 6) 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 Myeloma* 2007; 7:475-9.
- 7) 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.
- 8) Fuji S, Kim S-W, Mori S, Fukuda T, Kamiya S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara F, Honda O, Kuwahara S, Tanosaki R, Heike Y, Tobinai K, Takaue Y: Hyperglycemia during the neutropenic period following conditioning is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2007; 84:814-20.
- 9) 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.
- 10) Tobinai K: Antibody therapy for malignant lymphoma. *Int Med* 2007; 46:99-100.
- 11) Tobinai K, Arima F, Takeyama K, Aikawa K, Kobayashi T, Hanada S, Kasai M, Ogura M, Sueoka E, Mukai K, Tajima K, Fukuda H, Shirakawa S, Hotta T, Shimoyama M: Phase II study of chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study 9004. *Cancer Sci* 2007; 98:1350-7.
- 12) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, Ikeda S, Imaizumi Y, Masuda M, Tomoyose T, Nagoshi H, Ohmachi K, Ueda R, Suzuki T, Tamura K, Sakai Y, Sano M, Momita S, Yamaguchi K, Kawano F, Saburi Y, Hanada S, Tobinai K, Shimoyama M, Hotta T, Tomonaga M: Randomized controlled trial of VCAP-AMP-VECP vs. biweekly CHOP in aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATLL): Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007;

- 25:5458-64.
- 13) Tobinai K: Proteasome inhibitor, bortezomib, for myeloma and lymphoma. *Int J Clin Oncol* 2007; 12:318-26
 - 14) Morita-Hoshi Y, Heike Y, Kawakami M, Sugita T, Miura O, Kim S-W, Mori S-I, Fukuda T, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y: Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant advance online publication*, November 19, 2007; doi:10.1038/sj.bmt.1705932.
 - 15) Ogawa Y, Tobinai K, Ogura M, Ando K, Tsuchiya T, Kobayashi Y, Watanabe T, Maruyama D, Morishima Y, Kagami Y, Taji H, Minami H, Itoh K, Nakata M, Hotta T: A phase I/II and pharmacokinetic/pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor, bortezomib, in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci* 2008; 99:140-4.
 - 16) Tokuda Y, Tajima T, Narabayashi M, Takeyama K, Watanabe T, Fukutomi T, Chou T, Sano M, Igarashi T, Sasaki Y, Ogura M, Miura S, Okamoto S, Ogita M, Kasai M, Kobayashi T, Ishizuka N, Takashima S, Tobinai K: Phase III study to evaluate the use of high-dose chemotherapy as consolidation of treatment for high-risk postoperative breast cancer: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 9208. *Cancer Sci* 2008; 99:145-51.
 - 17) Yamasaki S, Heike Y, Mori S, Fukuda T, Maruyama D, Kato R, Usui E, Koido K, Kim S, Tanosaki R, Tobinai K, Teshima T, Takaue Y: Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens. *Transplant Infect Dis* 2008 Jan 7; [Epub ahead of print].
 - 18) Tobinai K, Watanabe T: Adult T-cell leukemia-lymphoma. In Abeloff MD, et al. (eds), *Clinical Oncology*, 4th edition, Elsevier, in press.
 - 19) 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.
 - 20) 飛内賢正: B細胞腫瘍に対する次世代抗体医薬の臨床開発. *血液腫瘍科* 2007;54:571-9.
 - 21) 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.
 - 22) 飛内賢正: 抗CD20抗体療法. *The Word on Hematology* 2007, No. 1, pp. 2-3, Excerpta Medica, 東京.
 - 23) 飛内賢正: RI標識抗CD20抗体によるB細胞リンパ腫の治療. *臨床放射線* 2007;52:863-72.
 - 24) 飛内賢正: プロテアソーム阻害剤 bortezomibの臨床導入の臨床腫瘍学における意義. *血液腫瘍科* 2007;55:279-86.
 - 25) 松岡雅雄, 飛内賢正, 渡邊俊樹, 神奈木真理: 成人T細胞白血病発見から30年: 研究・臨床の展望. *Virus Report* 2007; 4:10-22.
 - 26) 飛内賢正, 小椋美知則, 楠本 茂, 田中靖人, 渡辺 隆: B型肝炎ウイルス (HBV) キャリア悪性リンパ腫患者に対する治療戦略: B型肝炎の発症・再活性化への対応について. *血液・腫瘍科* 2007;54:743-8.
 - 27) 飛内賢正: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫. *がん診療の最前線(後編)*. *最新医学* 2007;62:1350-9.
 - 28) 飛内賢正: 非ホジキンリンパ腫と抗体医薬. 造血器腫瘍に対する最新治療. *最新医学* 2007;62:2622-8.
 - 29) 飛内賢正: 海外臨床報告: 持続性, 進行性, 治療抵抗性皮膚T細胞リンパ腫患者に対するVorinostatの多施設共同臨床第IIb相試験. *Front Wave in Hematology* 2007; 23:10-1.

- 30) 飛内賢正: Hodgkinリンパ腫。内科学第9版, pp. 1665-8, 朝倉書店, 2007.
- 31) 飛内賢正: 非Hodgkinリンパ腫。内科学第9版, 朝倉書店, pp.1668-73, 2007.
- 32) 飛内賢正: 悪性リンパ腫の疾患特異的治療: 標準治療のめざましい進展。Medical Practice 2007; 24:1882-8.
- 33) 飛内賢正: 造血器腫瘍に対する新規抗体薬の開発動向。血液フロンティア 2007;17:1845-54.
- 34) 飛内賢正: Ibritumomab tiuxetan, 経口フルダラペンに続くB細胞リンパ腫に対する新薬開発。血液・腫瘍科 2008;56:46-54.
- 35) 谷本一樹, 金子明博, 鈴木茂伸, 関口直宏, 丸山 大, 金 成元, 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: 眼付属器原発MALTリンパ腫。臨床血液 2008;49:10-7.
- 36) 飛内賢正: 骨髄腫・リンパ腫治療へのプロテアソーム阻害剤bortezomibの導入: 薬物動態に基づく投与方法再検討の可能性。シンポジウム10.ゲノム薬理学の時代における, がん薬物療法。臨床薬理 2008;39, 印刷中.
- 37) 飛内賢正: 消化管follicular lymphomaの治療——私はこう考える。胃と腸, 印刷中.
2. 学会発表
- 1) Tobinai K, Watanabe T, Kobayashi Y, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Yokoyama H, Morishima Y, Kato H, Otsuski 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, Abstract - No. 18521.
- 2) 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, Abstract - No. 17515.
- 3) 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. Tandem BMT Meetings, 2007.
- 4) 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. EBMT, 2007.
- 5) Tanosaki R, Mori M, Yamasaki S, Ohara F, Fuji S, Hoshi Y, Kim S-W, Fukuda T, Mori S, Heike Y, Tobinai K, Takaue Y: Unique relapse pattern and outcome of treatment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. 13th International Conference on Human Retrovirology, Hakone, 2007.
- 6) Tanosaki R, Kim S-W, Fukuda T, Yamasaki S, Hoshi Y, Mori S, Heike Y, Tobinai K, Takaue Y: Reduced-intensity stem cell transplantation is relatively safe and effective in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). 13th International Conference on Human Retrovirology, Hakone, 2007.
- 7) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Masuda M, Yamada Y, Tobinai K,

- Tomonaga M, Shimoyama M, Hotta T: Clinical trials for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). 13th International Conference on Human Retrovirology, Hakone, 2007.
- 8) Ishizawa K, Tobinai K, Ogura M, Ito K, Morishima Y, Ando K, Yamamoto J, Watanabe T, Uchida T, Nakata M, Hayashi M, Hotta T: Phase II study of oral fludarabine (FAMP) in combination with rituximab in indolent B-cell non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2007; 110:1287.
- 9) Uike N, Tobinai K, Tsukasaki K, Utsunomiya A, Morishima Y, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S, Ueda R: Phase I study of KW-0761, a humanized anti-CCR4 antibody, in patients (pts) with relapsed or refractory adult T-cell leukemia-lymphoma (ATLL) and peripheral T-cell lymphoma (PTCL): preliminary results. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2007; 110:4492.
- 10) Yokoyama H, Fukuda T, Kobayashi Y, Kim S-W, Maruyama D, Mori S, Watanabe T, Tanosaki R, Tajima K, Tobinai K, Takaue Y: Hematopoietic cell transplantation (HCT) for chemoradiotherapy-related myelodysplastic syndrome and acute leukemia: a single-center analysis of 47 patients. *Amer Soc Hematol, Atlanta, 2007.*
- 11) Kagami Y, Kinoshita T, Watanabe T, Itoh K, Kaba H, Yoshimura K, Tobinai K, Matsuno Y, Mukai K, Hotta T, Shimoyama M: Low serum total protein and unfavorable pathological subtype are independent unfavorable factors in peripheral T-cell lymphoma (PTCL) treated in prospective clinical trials; Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0108A study. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2007; 110:3450.
- 12) Kurosawa S, Fukuda T, Mori S, Kim S-W, Fuji S, Saito B, Takahashi T, Yokoyama H, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y: Effect of interventions for relapse or progression following allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single center experience of 93 patients. *Amer Soc Hematol, Atlanta, 2007.*
- 13) Asakura Y, Ogawa S, Kato M, Yamamoto G, Maeshima A, Matuno Y, Suzuki S, Kaneko A, Sekiguchi N, Tanimoto K, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Tobinai K, Kobayashi Y: High frequency of loss of heterozygosity due to uniparental disomy or allele deletion of in ocular adnexal MALT-type lymphoma. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2007; 110:2624.
- 14) Fuji S, Kim S-W, Fukuda T, Mori S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara-Waki F, Heike Y, Tobinai K, Tanosaki R, Takaue Y: Pre-engraftment serum C-reactive protein (CRP) value as a predictor of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality. *Amer Soc Hematol, Atlanta, 2007.*
- 15) Fuji S, Tateishi U, Fukuda T, Ohara-Waki F, Kusumoto S, Kurosawa S, Onishi Y, Kim S-W, Mori S, Tobinai K, Tanosaki R, Terauchi T, Takaue Y: FDG-PET/CT as a valuable tool to detect extramedullary relapse of acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT). *Amer Soc Hematol, Atlanta, 2007.*
- 16) Fuji S, Fukuda T, Kim S-W, Usui E, Kurosawa S, Yokoyama Y, Saito B, Takahashi T, Mori S, Heike Y, Tobinai K, Tanosaki R, Takaue Y: Low-dose ATG-F reduces non-relapse mortality after reduced-intensity bone marrow transplantation from an unrelated donor: a single-center analysis of 65 patients. *Amer Soc Hematol, Atlanta, 2007.*
- 17) Fukuda T, Takahashi T, Iisaka Y, Ohara-Waki F, Kim S-W, Mori S, Tanosaki R, Makimoto

- A, Tobinai K, Takaue Y: Primary treatment for acute graft-versus-host disease (GVHD): A single-center analysis of 458 Japanese patients. Amer Soc Hematol, Atlanta, 2007.
- 18) Yokoyama H, Fukuda T, Kobayashi Y, Kim S-W, Maruyama D, Mori S, Watanabe T, Tanosaki R, Tajima K, Tobinai K, Takaue Y: Hematopoietic cell transplantation (HCT) for chemoradiotherapy-related myelodysplastic syndrome and acute leukemia: a single-center analysis of 47 patients. BMT Tandem Meetings, San Diego, 2008.
- 19) 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. 日本造血細胞移植学会, 福岡, 2007.
- 20) 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. 日本臨床腫瘍学会, 札幌, 2007.
- 21) 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. 日本臨床腫瘍学会, 札幌, 2007.
- 22) 飛内賢正: B 細胞腫瘍に対する次世代の抗体医薬の臨床開発. シンポジウム 3: B 細胞リンパ腫に対する抗体療法の動向, 日本リンパ網内系学会, 淡路, 2007.
- 23) 森 正和, 田野崎隆二, 藤 重夫, 金 成元, 森 慎一郎, 飛内賢正, 高上洋一: 同種末梢血幹細胞移植が奏効した多発性治療抵抗性髄外病変を有する形質転換後の濾胞性リンパ腫. 第 159 回臨床血液学会例会, 東海大学, 2007.
- 24) Watanabe T, Kobayashi Y, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Yokoyama H, Kato H, Morishima Y, Nishio K, Arao T, Frankel SR, Otsuki T, Tobinai K; Phase I trial of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in Japanese pts with non-Hodgkin lymphoma (NHL). 日本癌学会, 横浜, 2007.
- 25) Maruyama D, Watanabe T, Heike Y, Nagase K, Yokoyama H, Kim S-W, Kobayashi Y, Tobinai K: Pro-inflammatory cytokines from bone marrow stromal cells (BMSCs) by bortezomib administration in multiple myeloma (MM), 日本癌学会, English Workshop, 横浜, 2007.
- 26) Kobayashi Y, Sekiguchi N, Tanimoto K, Ohta T, Nomoto J, Yokota Y, Kim S-W, Watanabe T, Matsuno Y, Kaneko A, Suzuki S, Ogawa S, Tobinai K: Oligonucleotide microarray analysis of ocular adnexal MALT lymphoma (OAL). 日本癌学会, 横浜, 2007.
- 27) Oguchi M, Yamaguchi M, Tobinai K, Kagami Y, Ishikura S, Horia T, Oshimi K: Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma (JCOG0211): a phase I/II study. International Session, 日本癌学会, 横浜, 2007.
- 28) Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Morishima Y, Uozumi K, Tomonaga M, Ueda R, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S: Phase I trial of KW-0761, a humanized anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed ATLL and PTCL: preliminary results. 日本癌学会, 横浜, 2007.
- 29) 丸山 大, 渡辺 隆, 平家勇司, 長瀬久美子, 高橋典子, 山崎 聡, 大原房子, 横山洋紀, 金正元, 小林幸夫, 相澤 信, 飛内賢正: 多発性骨髄腫患者における bortezomib 投与後の発熱とサイトカインとの関連と機序の検討. 日本血液学会・臨床血液学会合同総会, 横浜, 2007.
- 30) 横山洋紀, 渡辺 隆, 丸山 大, 金 成元, 小林幸夫, 飛内賢正: リツキシマブ併

用CHOP (R-CHOP)療法施行中に進行性多巣性白質脳症を合併したB細胞リンパ腫。日本血液学会・臨床血液学会合同総会，横浜，2007。

- 31) 菊地我子，堀田知光，渡辺 隆，小椋美知則，森島泰雄，石澤賢一，伊藤國明，岡本真一郎，谷脇雅史，塚本憲史，奥村廣和，林 正樹，遠藤啓吾，飛内賢正：再発・再燃低悪性度B細胞リンパ腫(B-NHL)に対するSHL749 (90Y- ibritumomab tiuxetan) の第II相試験。日本血液学会・臨床血液学会合同総会，横浜，2007。
- 32) 飛内賢正，木下朝博，柴田太郎，向井 清，山口素子，塚崎邦弘，鏡味良豊，笠井正晴，堀田知光，下山正徳，JCOGリンパ腫グループ：均一な治療を受けたaggressive lymphomaにおけるWHO分類の予後因子としての重要性 - JCOG9002 study。日本血液学会・臨床血液学会合同総会，横浜，2007。
- 33) 坂巻 壽，谷脇雅史，石澤賢一，藤澤 信，森島泰雄，飛内賢正，岡田昌也，安藤 潔，薄井紀子，宮脇修一，宇都宮 與，魚嶋伸彦，永井 正，直江知樹，泉二登志子，陣内逸郎，谷本光音，宮崎泰司，大西一功，飯田真介，岡本真一郎，芹生 卓，大野竜三：ダサチニブの慢性骨髄性白血病及びPh染色体陽性急性リンパ性白血病に対する臨床第I/II相試験。日本血液学会・臨床血液学会合同総会，横浜，2007。
- 34) 星百合子，平家勇司，大崎由佳，志和美重子，増岡和宏，和氣 敦，森慎一郎，福田隆浩，金 成元，田野崎隆二，東田修二，奈良信雄，飛内賢正，高上洋一，谷口修一：臍帯血移植後pre-engraftment immune reactionに伴って上昇する分子マーカーserum amyloid A (SAA) の同定。日本血液学会・臨床血液学会合同総会，横浜，2007
- 35) 田野崎隆二，小井戸啓一，藤 重夫，山崎 聡，星百合子，森慎一郎，金 成元，福田隆浩，田島絹子，飛内賢正，高上洋一：高齢者ミニ移植における経口シクロスポリン(ネオーラル)の至適開始投与量に関

する前方視的検討。日本血液学会・臨床血液学会合同総会，横浜，2007。

- 36) 飛内賢正：抗体薬。教育シンポジウム2. 分子標的薬剤の臨床。日本癌治療学会総会，京都，2007。
- 37) 飛内賢正：骨髄腫・リンパ腫治療へのプロテアソーム阻害剤bortezomibの導入：薬物動態に基づく投与方法再検討の可能性。シンポジウム10. ゲノム薬理学の時代における，がん薬物療法。日本臨床薬理学会年会，宇都宮，2007。
- 38) 飯田真介，大屋敷一馬，飛内賢正，岡本真一郎，小椋美知則，石川隆之，畠 清彦，堀田知光，ベルケイド適正使用ガイド監修委員会：多発性骨髄腫治療薬ベルケイドの特定使用成績調査：中間報告。日本骨髄腫研究会，2007。
- 39) 飛内賢正：悪性リンパ腫の抗体療法。日本薬理学会年会，シンポジウム3. 「抗体医薬の最前線とポテンシャル」：悪性リンパ腫の抗体療法，横浜，2008。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究

分担研究者：伊藤 國明 (国立がんセンター東病院 病棟部医長)

研究要旨：未治療進行期、国際予後指数で低リスク群のCD20陽性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を対象として、キメラ型抗CD20抗体rituximabとCHOP療法の併用において、8コースのCHOP療法の各コースにrituximabを計8回投与する方法(R-CHOP療法群)を対照に、CHOP療法開始からrituximabを週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法群)の有用性をランダム化第II/III相試験により検証する試験を開始した。

本試験により、寛解導入療法初期における治療強度の重要性、抗体療法の効果的な使用方法が明らかとなり、再発例に対する救援療法、自家移植併用大量化学療法を行う際のrituximabの使用法への応用も可能となることが期待される。また、このようなrituximabの有効な使用法の開発は、治癒率向上のみならず、医療経済面における国民福祉への貢献も期待できると考えられる。

A. 研究目的

現在の未治療進行期のCD20陽性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(Diffuse Large B-cell Lymphoma: DLBCL)に対する標準的治療は3週ごとのCHOP療法の各コースの第1日目にrituximabを計8回投与するものとされている。一方、わが国では2003年9月にB細胞性リンパ腫に対して承認されたrituximabの用法用量は375mg/m²を1週間隔で8回の投与である(R-CHOP療法)。これは治験で行われた単剤での8週連続投与の有効性と安全性のデータに基づいている。rituximabの薬物動態は個体間差が大きく、血中半減期が11～572時間と通常の抗がん剤と違って著しく長くかつバラツキが大きいのが特徴であるが、3週毎の投与方法での薬物動態に関する明確なデータは存在しない。rituximabの薬物動態と有効性の関連については、奏効例はrituximabの血中濃度が高いこと、血中rituximab濃度が高い例の無増悪生存期間(PFS)が長いことが知られている。これらの報告はrituximabの血中濃度を高めに維持すること、化学療法と同時併用することが治療効果の向上をもたらす可能性があることを示唆

している。

進行期高悪性度非ホジキンリンパ腫は治療初期の10～12週で完全寛解(CR)が得られない場合、それ以降にCRが得られても長期のPFSを得られる可能性が低い。治療初期に集中的にrituximabを投与する治療法は、間欠的にrituximabを投与するよりも有効性が高いことが期待される。そこで、R-CHOP療法の治療効果向上を目指して、CHOP療法との併用におけるrituximabの至適投与方法について検討する。

B. 研究方法

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) 組織学的にDLBCLと診断されている症例
- (2) 腫瘍細胞のCD20抗原が陽性
- (3) 臨床病期がbulky massを有するII, III, IV期のいずれか
- (4) 末梢血液中腫瘍細胞数が10000/mm³以下
- (5) 年齢が20歳以上、79歳以下
- (6) Performance Status(PS): ECOG規準で0-2
- (7) 国際予後指数(international prognostic index: IPI)でlow riskまたはlow-intermediate risk

のいずれか

- (8) 中枢神経系浸潤がない
- (9) 測定可能病変を有する
- (10) 以前に化学療法・放射線治療・抗体療法のいずれも受けていない
- (11) 適切な臓器機能が保たれている
- (12) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている

これらの未治療進行期、かつIPIで低リスク群のCD20陽性DLBCL患者を対象として、キメラ型抗CD20抗体rituximabとCHOP療法の併用において、8コースのCHOP療法の各コースにrituximabを計8回投与する方法(R-CHOP療法群)を対照に、CHOP療法開始からrituximabを週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法群)の有用性をランダム化第II/III相試験により検証する。

<第II相部分>

primary endpoint：完全奏効割合(complete response rate：% CR)

secondary endpoints：無増悪生存期間(progression-free survival：PFS)、全生存期間(overall survival：OS)および有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

<第III相部分>

primary endpoint：PFS

secondary endpoints：OSおよび有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

第II相から第III相への移行の可否については中間解析の結果の評価に基づき、登録期間は5年間で360名を予定する。

臨床試験はJCOG(Japan Clinical Oncology Group)データセンターの協力の下にJCOGリンパ腫グループ47施設の多施設共同研究として実施する。

[倫理面への配慮]

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>)および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第255号：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)に従って本試験

を実施する。

登録に先立って、担当医は患者本人に施設のIRB承認が得られた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験がJCOG臨床試験であること
- 3) 本試験のデザインおよび根拠など
- 4) プロトコル治療の内容、薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など。
- 5) 病理中央診断や研究用の検体採取について
- 6) プロトコル治療により期待される効果、延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
- 7) 治療関連死を含む予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
- 8) 費用負担と補償
- 9) 代替治療を選択した場合の利益と不利益、現在の一般的治療法(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性など
- 10) 試験に参加することで予想される利益と可能性のある不利益
- 11) 病歴の直接閲覧について
- 12) 試験参加に先立っての同意拒否や、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- 13) 氏名や個人情報の守秘などの人権保護
- 14) JCOG委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること
- 15) 試験や治療内容について自由に質問できること

これらの説明を行った翌日以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

C. 研究結果

上記のようなプロトコルが承認されて試験が

開始され、平成20年2月現在で5例が登録された。当院での倫理委員会の承認は、2月15日であったため、まだ症例登録は行われていないが、対象症例は多いので今後積極的に登録の予定である。

D. 考 察

わが国の中高悪性度非ホジキンリンパ腫の中心的な病型であるDLBCLに対する標準的治療は1970年代に開発されたCHOP療法であったが、2000年代に入り、B細胞に特異的に発現するCD20抗原に対するキメラ型モノクローナル抗体であるrituximabの導入により、CHOP療法との併用よりPFSおよび全生存期間ともに有意に延長し、30年ぶりに標準的治療を更新した。しかし、rituximabの最適な併用方法についてはまだ検証されていない。

今回の試験治療では早期の腫瘍増殖を抑えて治療初期でのCR導入率を向上させ、生存率の更なる向上を期待している。このように高額医薬品であるrituximabの有効な使用方法を開発することは、治癒率の向上のみならず、医療経済面においても国民福祉に貢献するものと考えられる。さらに、本試験において主要エンドポイントで試験治療群が標準療法群を上回った場合には、寛解導入療法初期における治療強度の重要性、抗体療法の効果的な使用方法を明らかにするのみでなく、再発例に対する救援療法、自家移植併用の超大量化学療法を行う際のrituximabの使用法への応用も可能となると考えられる。

E. 結 論

未治療進行期、IPIで低リスク群のCD20陽性DLBCLを対象として、キメラ型抗CD20抗体rituximabとCHOP療法の併用において、8コースのCHOP療法の各コースにrituximabを計8回投与する方法(R-CHOP療法群)を対照に、CHOP療法開始からrituximabを週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法群)の有用性をランダム化第II/III相試験により検証する試験を開始した。

本試験により、寛解導入療法初期における治

療強度の重要性、抗体療法の効果的な使用方法が明らかとなり、再発例に対する救援療法、自家移植併用の超大量化学療法を行う際のrituximabの使用法への応用も可能となることが期待される。このようなrituximabの有効な使用方法の開発は、治癒率向上のみならず、医療経済面における国民福祉への貢献も期待できると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakajima M, Komagata S, Fujiki Y, Kanada Y, Ebi H, Itoh K, Mukai H, Yokoi T, Minami H: Genetic polymorphisms of CYP2B6 affect the pharmacokinetics/pharmacodynamics of cyclophosphamide in Japanese cancer patients. *Pharmacogenetics and Genomics* 2007; 17: 431-445.
- 2) Sugisaki K, Itoh K, Tamaru J: Acquired C1-esterase inhibitor deficiency and positive lupus anticoagulant accompanied by splenic marginal zone B-cell lymphoma. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25: 627-629.
- 3) 伊藤国明: 悪性リンパ腫の最新の治療法は? *JOHNS (Journal of otolaryngology, Head and Neck Surgery)* 2007; 23: 473-475.

2. 学会発表

- 1) Kagami Y, Kinoshita T, Watanabe T, Itoh K, Kaba H, Yoshimura K, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaki K, Kasai M, Tobinai K, Matsuno Y, Mukai K, Hotta T, Shimoyama M: Low serum total protein and unfavorable pathological subtype are independent unfavorable factors in peripheral T-cell lymphoma (PTCL) treated in prospective clinical trials; Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0108A study. *American Society of*

Hematology, Atlanta, 2007.

- 2) Ishizawa K, Tobinai K, Ogura M, Itoh K, Morishima Y, Ando K, Yamamoto J, Watanabe T, Uchida T, Nakata M, Hayashi M, Hotta T: Phase II Study of Oral Fludarabine (FAMP) in Combination with Rituximab in Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL). American Society of Hematology, Atlanta, 2007.
- 3) 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 (Cladribine研究グループ): 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. 日本臨床腫瘍学会総会, 札幌, 2007.
- 4) 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 [bortezomib研究グループ]: 再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とした bortezomib の臨床第I / II相試験. 日本臨床腫瘍学会総会, 札幌, 2007.
- 5) 菊地我子, 堀田知光, 渡辺隆, 小椋美知則, 森島泰雄, 石澤賢一, 伊藤國明, 岡本真一郎, 谷脇雅史, 塚本憲史, 奥村廣和, 林正樹, 遠藤啓吾, 飛内賢正: 再発・再燃低悪性度B細胞リンパ腫 (B-NHL) に対する SHL749 (⁹⁰Y- ibritumomab tiuxetan) の第II相試験. 日本血液・臨床血液学会総会, 横浜, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

悪性リンパ腫の免疫化学療法に関する研究

分担研究者：柵木 信男（埼玉県立がんセンター血液科 部長）

研究要旨：JCOG リンパ腫グループ共同研究で行われた臨床試験の追跡調査を行った。また再発・難治例に対する rituximab 付加自己末梢血幹細胞移植併用超大量化学療法と同種造血幹細胞移植を実施して有用性と安全性を検討した。

A. 研究目的

悪性リンパ腫に対する新たな標準的免疫化学療法を確立するため、JCOG 多施設共同研究に参加し臨床試験を実施する。再発例に対する救済化学療法の検討を行う。また、院内がん登録システムを活用し、新規共同研究の開発に有用となる臨床所見の集積分析を行う。

B. 研究方法

- 1) JCOG 9809, JCOG 0203, JCOG 0211 登録例について予後調査を実施する。
- 2) 再発びまん性B細胞型リンパ腫(DLBL)に対して rituximab 付加自己末梢血幹細胞移植(PBSCT)併用超大量化学療法(HDC)を行い、安全性と治療効果を検討する。
- 3) 再発・難治悪性リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植を行い、有用性と安全性を検討する。

[倫理面への配慮]

臨床研究審査委員会で承認を受けた研究のみ実施する。実施にあたり被験者には十分な説明を行い文書での同意を得ている。

C. 研究結果

- 1) JCOG 9809登録13例、JCOG 0203登録19例、JCOG 0211登録2例の追跡調査を行った。JCOG 9809登録例は平成19年末の時点で全例生存中で、4例が再発していた。JCOG

0203登録例のうち6例が再発し2例が死亡した。JCOG 0211登録2例中1例は無再発生存中であった。

- 2) これまで16例の再発DLBLに対して rituximab 付加PBSCT併用HDCを行ってきたが(臨床血液, 2006; 47: 1204)本年度は更に6例に実施した。これまで7例が再発で死亡し15例が生存中である(うち3例再発)。PBSCT後の遷延性低 γ グロブリン血症を計7名に認めている。
- 3) 骨髄浸潤を伴う再発・難治悪性リンパ腫に対して、これまで16例に同種造血幹細胞移植を行ってきたが(臨床血液, 2006; 47: 1202)今年度は更に5例(血縁2、非血縁3)に実施した。治療関連死3例、再発死6例を除く12例(骨髄破壊的前処置2例、骨髄非破壊的前処置10例)が生存中である。

D. 考察

追跡調査の結果、JCOG 0203登録例のうち既に6例が再発しており、進行期低悪性度群悪性リンパ腫の予後改善のためには更なる新規化学療法剤の追加などの工夫が必要と思われた。こうした再発例も含めて実施してきたPBSCT併用HDCや同種造血幹細胞移植は、長期生存を期待できる例も認められ、今後、多施設共同研究に発展させる異意義があると思われる。ただし、PBSCT例では遷延性低 γ グロブリン血症による感染症が、同種造血幹細胞移植例で

は治療関連死やGVHDによるQOL低下が問題となる例が認められることから合併症対策も含めた治療法の確立が急務と考えられる。

E. 結 論

追跡調査の結果から低悪性度群悪性リンパ腫の再発率低減には新規化学療法剤の追加が必要と予想される。また再発後の救済治療法を確立する必要があり、自己末梢血幹細胞併用超大量化学療法や同種造血幹細胞移植の導入を検討すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究

分担研究者：谷脇 雅史 (京都府立医科大学 教授)

研究要旨：進行期びまん性大細胞型Bリンパ腫(DLBCL)の標準的治療法を確立のための臨床試験に適格例を登録している。DLBCLの分子病態を解析するために検体を収集中である。

A. 研究目的

進行期びまん性大細胞型Bリンパ腫(DLBCL)の標準的治療法を確立する。さらに、病型診断や予後推定に有用な指標を同定できるように分子病態を解析する。

B. 研究方法

本研究で計画した臨床試験における選択基準に合致する症例を連続的に登録する。一方、診断のために採取された検体を用いて分子遺伝学的に病態を解析する。

[倫理面への配慮]

本学医学倫理審査委員会の承認を受けている(京都府立医科大学指令6京医学第202号ならびに第C-286)。

C. 研究結果

平成19年10月に倫理審査委員会の承認を受けて以来、臨床試験には適格症例を既に1例を登録し、RW-CHOP療法に割り付けられ治療中である。一方、分子病態の解析のために、現在、検体を収集しているところである。

D. 考察

臨床試験には3例の候補があったが、登録は1例で可能であった。1例は肝機能異常のため、1例はDLBCLの診断が細胞遺伝学的検討によってt(14;18)とBCL2-IGH再構成を検出し、診断が濾胞性リンパ腫grade 3と修正されたた

めに登録できなかった。検体はリンパ節であることが殆どであり、表面抗原解析と病理診断に多くを用いるので、充分量の組織片の採取が必要である。

E. 結論

臨床試験には適格症例を連続的に登録する。DLBCL症例の検体を引き続き収集する。比較のために、限局期のDLBCLの症例の検体も集積する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chinen Y, Taki T, Nishida K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, Hayashi Y, Taniwaki M. Identification of the novel AML1 fusion partner gene, LAF4, a fusion partner of MLL, in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with t(2;21)(q11;q22) by bubble PCR method for cDNA. Oncogene 2007
- 2) Kuroda J, Kimura S, Strasser A, Andreeff M, O'Reilly LA, Ashihara E, Kamitsuji Y, Yokota A, Kawata E, Takeuchi M, Tanaka R, Tabe Y, Taniwaki M, Maekawa T. Apoptosis-based dual molecular targeting by INNO-406, a second-generation Bcr-Abl inhibitor, and ABT-737,

- an inhibitor of antiapoptotic Bcl-2 proteins, against Bcr-Abl-positive leukemia. *Cell Death Differ* 14 (9):1667-77, 2007
- 3) Matsumoto Y, Horiike S, Fujimoto Y, Shimizu D, Kudo-Nakata Y, Kimura S, Sato M, Nomura K, Kaneko H, Kobayashi Y, Shimazaki C, Taniwaki M. Effectiveness and limitation of gamma knife radiosurgery for relapsed central nervous system lymphoma: a retrospective analysis in one institution. *Int J Hematol* 85 (4):333-7, 2007
- 4) Shimizu D, Taki T, Utsunomiya A, Nakagawa H, Nomura K, Matsumoto Y, Nishida K, Horiike S, Taniwaki M. Detection of NOTCH1 mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *Int J Hematol* 85 (3):212-8, 2007
- 5) Matsuhashi Y, Tasaka T, Kakazu N, Nagai M, Sadahira K, Nishida K, Taniwaki M, Abe T, Ishida T. Establishment and characterization of the new splenic marginal zone lymphoma-derived cell line UCH1 carrying a complex rearrangement involving t(8;14) and chromosome 3. *Leuk Lymphoma* 48 (4):767-73, 2007
- 6) Uchida R, Ashihara E, Sato K, Kimura S, Kuroda J, Takeuchi M, Kawata E, Taniguchi K, Okamoto M, Shimura K, Kiyono Y, Shimazaki C, Taniwaki M, Maekawa T. Gamma delta T cells kill myeloma cells by sensing mevalonate metabolites and ICAM-1 molecules on cell surface. *Biochem Biophys Res Commun* 354 (2):613-8, 2007
- 7) Wakui M, Kuriyama K, Miyazaki Y, Hata T, Taniwaki M, Ohtake S, Sakamaki H, Miyawaki S, Naoe T, Ohno R, Tomonaga M. Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol. *Int J Hematol*, 2008
- 8) Kuroda J, Kimura S, Andreeff M, Ashihara E, Kamitsuji Y, Yokota A, Kawata E, Takeuchi M, Tanaka R, Murotani Y, Matsumoto Y, Tanaka H, Strasser A, Taniwaki M, Maekawa T. ABT-737 is a useful component of combinatory chemotherapies for chronic myeloid leukaemias with diverse drug-resistance mechanisms. *Br J Haematol* 140 (2):181-90, 2008
- 9) Fujimoto Y, Nomura K, Fukada S, Shimizu D, Shimura K, Matsumoto Y, Horiike S, Nishida K, Shimazaki C, Abe M, Taniwaki M. Immunoglobulin light chain gene translocations in non-Hodgkin's lymphoma as assessed by fluorescence in situ hybridisation. *Eur J Haematol* 80 (2):143-50, 2008
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし