

- 32) 平本展大, 小林幸夫, 渡辺 隆, 金 成元, 丸山 大, 別府保男, 飛内賢正: Diffuse large B-cell lymphomaの化学療法後に発症したEwing肉腫. 日本血液学会, 京都, 2008.
- 33) 朝倉義崇, 田野崎隆二, 金 成元, 東 光久, 黒澤彩子, 薬師神公和, 森 正和, 丸山 大, 森 慎一郎, 福田隆浩, 渡辺 隆, 小林 夫, 飛内賢正, 高上洋一: 悪性リンパ腫に対する当院単施設における自家末梢血幹細胞移植を併用したMCEC療法の検討. 日本血液学会, 京都, 2008.
- 34) Utsunomiya A, Tobinai K, Yamamoto K, Tsukasaki K, Uike N, 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 with relapsed ATL and PTCL. 日本癌学会, ワークショップ, 名古屋, 2008.
- 35) 朝倉義崇, 小川誠司, 加藤元博, 山本 剛, 前島亜希子, 松野吉宏, 鈴木茂伸, 金子明博, 野本順子, 谷本一樹, 関口直宏, 丸山 大, 金 成元, 渡辺 隆, 飛内賢正, 小林幸夫: SNP array analysis using CNAG/AsCNAR algorithm of primary ocular adnexal MALT lymphoma. CNAG/AsCNAR を用いたSNPアレイ解析による眼付属器原発MALTリンパ腫症例の検討. 日本癌学会, English Workshop, 名古屋, 2008.
- 36) 飛内賢正: Y-90抗CD20抗体の本邦での治療成績: Phase I and II studies of radioimmunotherapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. シンポジウム1. 悪性リンパ腫の診断と治療 - 核医学の役割 -. 日本核医学会, 幕張, 2008.
- 37) 野本順子, 樋口晶子, 佐藤友香, 古田 耕, 飛内賢正, 小林幸夫: Major bcr-abl遺伝子分子遺伝学的モニタリングの検討. 日本検査血液学会, 口演, 名古屋, 2008.
- 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: 中間解析結果の報告. 日本骨髄腫研究会, 広島, 2008.
- 39) 田野崎隆二, 金 成元, 朝倉義崇, 黒澤彩子, 薬師神公和, 東 光久, 森 慎一郎, 福田隆浩, 飛内賢正, 高上洋一: 同種造血幹細胞移植後に再発した難治性悪性リンパ腫51例の解析. 日本造血細胞移植学会, ワークショップ, 札幌, 2009.
- 40) 畠 清彦, 小椋美知則, 飛内賢正, 横山雅大, 照井康仁, 内田俊樹, 笠井雅信, 小林幸夫, 渡辺 隆, 小野知穂, 秋山政直, 大畑順子: リツキシマブ既治療B-NHLにおけるInotuzumab Ozogamicin (CMC-544)の国内第I相試験. 日本臨床腫瘍学会, 名古屋, 2009.
- 41) 飛内賢正: 日本血液学会との合同シンポジウム「血液腫瘍の新薬開発と固形がん治療への応用の可能性」, プロテアソーム阻害剤. 日本臨床腫瘍学会, 名古屋, 2009.
- 42) 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: 中間解析結果の報告. 第5回アジア血液学連合総会, 神戸, 2009.

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

研究分担者：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、治療率向上のみならず、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 基準で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ールが承認されて試験が開始された。当院での倫理委員会の承認は、2月15日であったが、平成21年1月末現在で37例が登録され、当院からは5例が症例登録された。

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の有効な使用法を開発することは、治療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、再発例に対する救済療法、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、再発例に対する救済療法、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の有効な使用法の開発は、治療率向上のみならず、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) Yoshiaki Ogawa, Kensei Tobinai, Michinori Ogura, Takashi Watanabe, Yasuo Morishima, Hironobu Minami, Kuniaki Itoh & Tomomitsu Hotta: Phase I/II study of the proteasome inhibitor, bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Science* 99: 140-144, 2008.
- 2) 伊藤国明: 臨床試験とインフォームドコンセント, よくわかる悪性リンパ腫のすべて, p101-108, 飛内賢正編, 永井書店 2008.9.1 第1版
- 3) 布施弘恵, 伊藤国明: 原発不明がんの診断と治療 *Medicina* 45: 1434-1436, 2008.

2. 学会発表

- 1) K.Itoh, T.Igarashi, M.Ogura, Y.Morishima, T.Hotta, T.Kinoshita, Y.Ohashi, T.Watanabe, K.Tobinai: Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab (R) plus CHOP (R-CHOP) in untreated indolent B-NHL: a 7-year follow-up results. The 44th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (May.30-June.3, 2008, Chicago, USA): *Proc of ASCO* 26: 482p (No 8616), 2008.
- 2) T.Watanabe, T.Kinoshita, K.Itoh, H.Kaba,

- K.Yoshimura, M.Ogura, Y.Kagami, M.Yamaguchi, M.Kurosawa, K.Tsukasaki, M.Kasai, K.Tobinai, K.Mukai, S.Nakamura, K.Ohshima, T.Hotta, M.Shimoyama. A new prognostic model for peripheral T/NK-cell lymphomas (PTCLS) from prospective multicenter clinical trials. 10th International Conference on Malignant Lymphoma (4-7 June, 2008: Lugano) Ann Oncol 19 (Suppl 4): iv114p (93), 2008.
- 3) R.Okamoto, K.Itoh, T.Kinoshita, T.Watanabe, K.Yoshimura, T.Chou, M.Ogura, M.Hirano, H.Asaoku, M.Kurosawa, Y.Maeda, K.Omachi, Y.Moriuchi, M.Kasai, K.Ohnishi, N.Takayama, Y.Morishima, K.Tobinai, H.Kaba, S.Yamamoto, H.Fukuda, M.Kikuchi, T.Yoshino, Y.Matsuno, T.Hotta, M.Shimoyama. Prognostic Analysis of Hodgkin Lymphoma in JAPAN. The 50th Annual Meeting of American Society of Hematology (December 6-9, 2008: San Francisco), Proc of ASH 112: No 4830. p, 2008.
- 4) 塚崎邦弘, 渡辺 隆, 吉村健一, 木下朝博, 鏡味良豊, 伊藤国明, 小椋美知則, 加幡晴美, 山口素子, 黒澤光俊, 笠井正晴, 飛内賢正, 向井 清, 中村栄男, 大島孝一, 堀田知光, 下山正徳: 前向き多施設共同臨床試験の併合解析による末梢性T/NK細胞リンパ腫の新たな予後予測モデル(JCOG0108A). 第70回日本血液学会総会(京都)臨床血液 49: 856, 2008.
- 5) 張 高明, 伊藤國明, 渡辺 隆, 吉村健一, 木下朝博, 小椋美知則, 平野正美, 麻奥英毅, 黒澤光俊, 岡元るみ子, 大間知謙, 森内幸美, 笠井正晴, 大西一功, 高山信之, 森島泰雄, 飛内賢正, 加幡晴美, 山本精一郎, 福田治彦, 菊池昌弘, 吉野 正, 松野吉宏, 堀田知光, 下山正徳: JCOG臨床試験登録症例の病理中央診断に基づくHodgkin Lymphomaの予後解析(JCOG0108A). 第70回日本血液学会総会(京都)臨床血液 49: 935, 2008.
- 6) 小椋美知則, 石澤賢一, 飛内賢正, 伊藤国明, 森島泰雄, 安藤 潔, 山本譲司, 渡辺 隆, 内田俊樹, 中田匡信, 林 正樹, 堀田知光: 再発・難治性indolent B-NHLに対する経口フルダラビンとリツキシマブ併用の多施設共同臨床第II相試験. 第70回日本血液学会総会(京都)臨床血液 49: 864, 2008.
- 7) 森島泰雄, 小椋美知則, 渡辺 隆, 伊藤国明, 五十嵐忠彦, 堀田知光, 木下朝博, 大橋靖雄, 飛内賢正: 未治療進行期低悪性度B-NHLに対するR-CHOP療法のランダム化第II相試験: 7年追跡結果. 第70回日本血液学会総会(京都)臨床血液 49: 864, 2008.
- 8) 布施弘恵, 伊藤國明, 宇津欣和, 柴田祥宏, 石原幹也, 長井俊治, 久保田靖子: びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)における消化管病変と合併症の後方視的検討. 第70回日本血液学会総会(京都)臨床血液 49: 1071, 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最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究

研究分担者：柵木 信男 (埼玉県立がんセンター血液科 部長)

研究要旨：進行期びまん性大細胞型B細胞悪性リンパ腫(DLBCL)の標準的治療法を確立するための臨床試験(JCOG0601)を開始した。症例集積を速やかに行い研究を進展させるため適格条件の改訂が必要と考えられた。

A. 研究目的

進行期びまん性大細胞型B細胞悪性リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)に対する新たな標準的免疫化学療法を確立する。抗CD20抗体rituximabの血中濃度を高めに維持しながら化学療法を同時併用することが治療効果を向上させる可能性を臨床研究により検証する。

B. 研究方法

未治療進行期DLBCLに対して行うrituximab併用CHOP療法において、8コースのCHOP療法の各コースにrituximabを投与する方法(R-CHOP療法群)と、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)とにランダム化して有用性を比較する第Ⅱ/Ⅲ相試験(JCOG0601)を行う。Rituximab併用化学療法を行った胃悪性リンパ腫について後方視的検討を行い、胃悪性リンパ腫におけるrituximabの有用性を検証する。辺縁帯リンパ腫(MZL)についてはPCR法を用いてAPI2-MALT1転座の有無を検出し治療効果との相関を検討する。

[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る。

C. 研究結果

登録期間中に40例の未治療DLBCLが当院を受診した。このうち適格条件に一致した例は1例のみで、症例登録には至らなかった。不適格となった理由は、年齢3例、臨床病期18例、国際予後指数(IPI)17例、PS 7例、合併症・臓器障害10例であった。なお治療前のPET検査施行不可能例は37例であった。

1997年から2007年までに当院を受診した未治療胃悪性リンパ腫81例のうち、78例がB細胞リンパ腫(MZL 41例、DLBCL 33例、濾胞性リンパ腫1例、マンツル細胞リンパ腫3例)であった。PCR法による検討を行ったMZL 20例のうち、API2-MALT1転座を認めなかった15例中12例でピロリ菌除菌療法で寛解が得られたのに対し、転座を認めた5例全例が除菌療法は無効であった($p>0.01$)。Rituximab併用化学療法を行ったDLBCL 28例の5年無病生存率は90%で、rituximabを用いない化学療法を行ったDLBCL 6例の31%に比べ有意($p>0.05$)に優れていた。Rituximab併用化学療法群の3例で病変部位での高度の消化管狭窄が生じたため手術を必要とした。

D. 考 察

悪性リンパ腫の中ではわが国で最も多い病型であるDLBCLの標準的治療の確立を目的として計画されたJCOG0601プロトコルは、自施設の受診例についての適格条件の検討の結果、

予想以上に適格例が少なく症例登録には至らなかった。特に臨床病期とIPIの不適格例が半数近く認められるため、研究の迅速な進展のためには適格基準の改訂が必要と考えられた。

胃悪性リンパ腫自験例の後方視的検討では、rituximab併用化学療法は極めて優れた治療成績を示していた。今後は病型別のみならず原発部位など病態別での治療効果の解析により、治療法の適格化を検証する必要があると考えられた。また、API2-MALT1転座の有無が除菌療法の効果予測に有用であったことから、治療効果を予測し治療法選択に利用可能な新たな遺伝子診断法の開発が必要と思われた。

3. その他
なし

E. 結 論

Rituximab併用によるDLBCLに対する化学療法の最適化のための多施設共同研究であるJCOG001臨床試験の推進のためには適格基準の改訂が必要である。適格条件の改定を待って、症例登録を再開する予定である。悪性リンパ腫の治療法を選択する上で遺伝子診断法は有用であり、rituximab併用療法の効果予測に有用な新たな遺伝子診断法の開発が望まれる。

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

- 1) 小林泰文, 柵木信男, 田中洋一, 川島吉之, 出雲俊之, 金子安比古: 当院における胃悪性リンパ腫の検討, 日本血液学会, 京都, 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

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

研究分担者：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するため、本研究班の臨床試験JCOG0601に適格例を登録している。計画した臨床試験は、キメラ型抗CD20抗体（rituximab）とCHOP療法の併用療法において、8コース、3週間のCHOP療法の各コースにrituximabを計8回投与するR-CHOP療法群と、CHOP療法開始からrituximabを週1回連続8回投与するRW-CHOP療法群のランダム化第II/III相試験である。京都府立医科大学医学倫理審査委員会承認後の平成20年2月～11月の間に当科では15例のDLBCLを治療した。JCOG0601の適格条件に合致した1例のみで登録が可能であった。不適格の理由は、病期が7例、IPIが8例、年齢が5例であった。

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。そのために、キメラ型抗CD20抗体（rituximab）とCHOP療法の併用療法におけるrituximabの有効な投与方法を臨床試験JCOG0601により開発する。

B. 研究方法

本研究班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。計画した臨床試験は、キメラ型抗CD20抗体（rituximab）とCHOP療法の併用療法において、8コース、3週間のCHOP療法の各コースにrituximabを計8回投与するR-CHOP療法群と、CHOP療法開始からrituximabを週1回連続8回投与するRW-CHOP療法群をランダム化第II/III相試験により比較検討し、RW-CHOP療法の有用性を検証する。

〔倫理面への配慮〕

ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従って臨床試験を遂行する。本学では、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20年2月3日に倫理審査委員会の承認を受けて以来、当科では適格症例の1例を登録し、RW-CHOP療法に割り付けられ治療は終了し経過追跡中である。

D. 考 察

本年度、京都府立医科大学医学倫理審査委員会の承認後の平成20年2月～11月に15例のDLBCLを治療した。本研究の適格条件に合致した1例のみで登録が可能であった。

内訳は以下のとおりである。

年齢 (歳)	例数	IPI	例数
<20	0	Low	0
20-79	10	Low Intermediate	7
>80	5	High Intermediate	5
		High	3

病期	例数
I期	4
contiguous II期	3
non contiguous II期	0
bulky II期	0
III期	8
IV期	0

JCOG0601に不適格の理由は、病期が7例、IPIが8例、年齢が5例であった。

E. 結 論

JCOG0601の適格基準について再考を要すると思われるが、臨床試験には適格症例を連続的に登録する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hidaka T, Nakahata S, Hatakeyama K, Hamasaki M, Yamashita K, Kohno T, Arai Y, Taki T, Nishida K, Okayama A, Asada Y, Yamaguchi R, Tsubouchi H, Yokota J, Taniwaki M, Higashi Y, Morishita K. Down-regulation of TCF8 is involved in the leukemogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 112 (2):383-393, 2008
- 2) 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* 27 (15):2249-56, 2008
- 3) Wang SF, Aoki M, Nakashima Y, Shinozuka Y,

Tanaka H, Taniwaki M, Hattori M, Minato N. Development of Notch-dependent T-cell leukemia by deregulated Rap1 signaling. *Blood* 111 (5):2878-2886, 2008

- 4) Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, Kagami Y, Okamoto M, Ichinohasama R, Yoshino T, Suzumiya J, Murase T, Miura I, Ohshima K, Nishikori M, Tamaru J, Taniwaki M, Hirano M, Morishima Y, Ueda R, Shiku H, Nakamura S. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica* 93 (8):1195-1202, 2008
- 5) Ohnishi H, Taki T, Yoshino H, Takita J, Ida K, Ishii M, Nishida K, Hayashi Y, Taniwaki M, Bessho F, Watanabe T. A complex t(1;22;11) (q44;q13;q23) translocation causing MLL-p300 fusion gene in therapy-related acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 81 (6):475-480, 2008 Sep 6. [Epub ahead of print]
- 6) Nakajima T, Yasui K, Zen K, Inagaki Y, Fujii H, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arai S, Inazawa J, Okanoue T. Activation of B-Myb by E2F1 in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 38 (9):886-895, 2008
- 7) Tanaka R, Kuroda J, Stevenson W, Ashihara E, Ishikawa T, Taki T, Kobayashi Y, Kamitsuji Y, Kawata E, Takeuchi M, Murotani Y, Yokota A, Hirai M, Majima S, Taniwaki M, Maekawa T, Kimura S. Fully automated and super-rapid system for the detection of JAK2V617F mutation. *Leuk Res* 32 (9):1462-1467, 2008
- 8) 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* 87 (2):144-151,

2008

- 9) Inagaki Y, Yasui K, Endo M, Nakajima T, Zen K, Tsuji K, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S, Okanoue T. CREB3L4, INTS3, and SNAPAP are targets for the 1q21 amplicon frequently detected in hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 180 (1):30-36, 2008
- 10) Fujimoto Y, Nomura K, Fukada S, Shimizu D, Shimura K, Matsumoto Y, Horiiike 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):143-150, 2008
- 11) 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):181-190, 2008
- 12) Kuroda J, Kamitsuji Y, Kimura S, Ashihara E, Kawata E, Nakagawa Y, Takeuchi M, Murotani Y, Yokota A, Tanaka R, Andreeff M, Taniwaki M, Maekawa T. Anti-myeloma effect of homoharringtonine with concomitant targeting of the myeloma-promoting molecules, Mcl-1, XIAP, and beta-catenin. *Int J Hematol* 87 (5):507-515, 2008

2. 学会発表

- 1) 兼子裕人, 山下美穂子, 大城宗生, 松本洋典, 野村憲一, 堀池重夫, 横田昇平, 谷脇雅史, 木村貴文, 藺田精昭, 大川原康夫. 高リスク群回腸原発びまん性大細胞型Bリンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植. 第30回日本造血細胞移植学会総会, 大阪, 2008.

- 2) 松本洋典, 谷脇雅史, 小椋美知則, 安藤潔, 渡辺 隆, 清水大介, 内田俊樹, 笠井雅信, 小川吉明, 大間知謙, 横山洋紀, 飛内賢正. 再発・難治低悪性度B細胞リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫に対する塩酸ベンダムスチンの臨床第I相試験. 第70回日本血液学会総会, 京都, 2008.
- 3) 山口素子, 中村直哉, 鈴木律朗, 鏡味良豊, 岡本昌隆, 一迫 玲, 吉野 正, 鈴宮淳司, 村瀬卓平, 三浦偉久男, 大島孝一, 錦織桃子, 田丸淳一, 谷脇雅史, 平野正美, 森島泰雄, 上田龍三, 珠玖 洋, 中村栄男. De novo CD5陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫: 120例における詳細な臨床病理学的検討の結果. 第70回日本血液学会総会, 京都, 2008.
- 4) 園木孝志, 采田志麻, 後藤美奈子, 栗本美和, 花岡伸佳, 松岡 広, 谷脇雅史, 中熊秀喜. 複雑なc-MYC転座を示すCD5陽性大細胞型Bリンパ腫細胞株の樹立. 第70回日本血液学会総会, 京都, 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(臨床試験の実施)

研究分担者: 鈴木 孝世 (滋賀県立成人病センター 副院長(兼)血液・腫瘍科部長)

研究要旨: 従来、CD20陽性のびまん性大細胞B細胞型リンパ腫(DLBCL)に対する標準的治療法は、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンを用いる多剤併用療法(CHOP療法)であった。

近年開発され臨床応用が可能となった分子標的薬であるリツキシマブ(rituximab: R)を組み込んだCHOP多剤併用化学療法(R-CHOP療法)により、DLBCLに対してより優れた臨床効果をもたらすことが証明されてからはR-CHOP療法がCHOP療法の標準的治療法とされている。

しかしながら、R-CHOP療法において、治療効果を最大限に発揮できるリツキシマブの至適投与時期については明らかではない。

より治療率の高い新たな標準的治療を確立することを目的に、8コースのR-CHOP療法におけるリツキシマブの投与タイミングについて、①CHOP療法開始時点からリツキシマブを週1回連続8回投与する方法が②CHOP療法の各コース毎1回の計8回リツキシマブを投与する方法に有用性において上回るかを、ランダム化第II/III相試験で検証する。

A. 研究目的

【研究の背景】

地球環境の悪化並びに高齢化に伴い、我が国におけるリンパ系腫瘍の罹患率は年々増加の一端をとっている。なかでも悪性リンパ腫患者数の増加は著しいものがある。

わが国の悪性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リツキシマブの導入により、CHOP療法との併用より無増悪生存(PFS)期間および全生存(OS)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。しかしながら、リツキシマブの最適な併用方法については用法、用量ともにまだ検証されていない。

【研究の目的】

現在、未治療進行期のDLBCLに対する標準治

療は3週ごとのCHOP療法の各コースの第1日目にリツキシマブを計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細胞リンパ腫に対して承認されたリツキシマブの用法用量は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。リツキシマブ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患者毎の個体差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。リツキシマブの薬物動態と有効性の関連については、奏効例はリツキシマブの血中濃度が高いこと、血中リツキシマブ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。これらの報告はリツキシマブの血中濃度を高めに維持すること、化学療法と同時に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NHL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リツキシマブを投与する治療法は、間欠的にリツキシマブを投与するよりも有効性が高いことが期待される。これらを踏まえ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リツキシマブの至適投与方法について検討する。本試験治療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、生存率を更に向上させられる可能性があると考えられる。加えて、高額医薬品である本剤の有効な使用法を開発することは、治療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。

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ことができるのみでなく、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リツキシマブの使用法へも応用可能となると考えられる。また、リツキシマブは高額医薬品であり、最適な併用方法を確立することは、治療成績の向上とともに医療経済面でも国民の福祉に貢献できる。

B. 研究方法と倫理面への配慮

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に対する治療率およびQOLの高い新たな標準的治療を確立することを目的として未治療進行期(Ann Arbor臨床病期bulky II, III, IV期)かつ国際予後指数(international prognostic index, IPI)で低リスク群のCD20陽性DLBCL患者を対象に、リツキシマブとCHOP(シクロホスファミド、ドキシルビシン、ビンクリスチン、ブレドニゾロン)療法の併用において、8コースの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)を対照に、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相試験により検証する。

第II相部分の主要エンドポイントは完全奏効(CR)割合、第III相部分の主要エンドポイントは無増悪生存(PFS)割合とする。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く。登録期間は3年間で360名を予定する。

A群：(R-CHOP療法)リツキシマブ375mg/m²点滴静注を3週間隔で計8回

B群：(RW-CHOP療法)リツキシマブ375mg/m²点滴静注を1週間隔で計8回

〔倫理面への配慮〕

適切な症例選択基準と治療中止基準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保している。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守している。

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。

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。

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。

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

滋賀県立成人病センターでは、平成18年12月10日に倫理委員会(施設IRB)において当該臨床試験JCOG0601の承認を得た。

平成21年2月23日(月)までに、未治療進行期(Ann Arbor臨床病期bulky II, III, IV期)かつ国際予後指数(international prognostic index, IPI)で低リスク群のCD20陽性びまん性大細胞型Bリンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma :

DLBCL)患者2症例を登録し、治療計画に従って治療を実施した。2症例ともB群に割り付けられ、研究計画に沿ってプロトコル治療を施行し、両症例とも治療は終了している。終了理由は、プロトコル治療の終了であり、予期しない有害事象やGrade3以上の非血液毒性は観察されていない。

治療終了後ほぼ半年が経過したが、2次発がん等の晩発性有害事象は認めず、完全寛解を維持している。

なお、登録症例は下記の主要登録条件を満たしている。

〈症例登録条件〉

- (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:bulky II、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。

D. 考察

1)登録可能症例数について

当院においては未治療悪性リンパ腫患者(新規患者)は例年約50名を数え、これまで各種のJCOG臨床試験に積極的に症例登録を行っているが、当該研究の登録条件を満たす患者は1年間で2名と非常に少ない。

これは全ての症例登録施設においても同様のことであるという。即ち当該研究の対象症例ボリュームは予測よりかなり小さく、計画した研

究期間内に予定症例数が確保されない懸念が生じている。現在班会議等において症例登録に関わる諸条件を見直し、当初の研究目的と大きな齟齬を生じない範囲で、登録条件の緩和を計画しているところである。

2)保険診療について

ある程度期間の入院を余儀なくされた場合、B群治療は、DPC環境下においては病院経営上不利になると思われる。リツキシマブのような新規開発抗がん剤においては引き続き出来高払い制にしていきたい。

E. 結論

治療計画の基づいて2例の症例を登録した。2例ともB群に割り付けられ、プロトコル治療を行った。特段の有害事象は認めず、臨床効果も完全寛解であり、治療6ヶ月後も完全寛解を維持している。

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最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究

研究分担者：石澤 賢一（東北大学病院 助教）

研究要旨：進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に対して、キメラ型抗CD20抗体 rituximab とCHOP療法の併用療法を実施する際、CHOP療法の各コースに rituximab を併用して8コース実施する方法(R-CHOP療法)を対象に、CHOP療法開始時に rituximab を毎週1回、計8回投与する方法(RW+CHOP療法)の有用性を検討するランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験(JCOG0601)に関して倫理審査委員会の承認を得て、症例登録を開始した。

A. 研究目的

進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に対する治療法は、キメラ型抗CD20モノクローナル抗体の臨床導入により大きく変化し、現在では rituximab 併用CHOP療法が標準治療とみなされている。しかし rituximab の最適併用法に関しては、いまだに結論が得られおらず、今後の重要な検討課題であり、JCOG0601試験は、rituximab のより有効な投与法の検討し、新たな標準治療の確立を目的とした。

B. 研究方法

20歳～79歳の未治療、進行期(臨床病期Ⅱ bulky、Ⅲ、Ⅳ)、かつ国際予後指数で低リスク群(IPI L/LI)のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象として、CHOP療法の各コースに rituximab を併用して8コース実施する方法(R-CHOP療法)を対象に、CHOP療法開始時に rituximab を毎週1回、計8回投与する方法(RW+CHOP療法)の有用性を、ランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験により検証する。

C. 研究結果

平成19年12月17日に当施設の倫理委員会の承認を得て、試験を開始した。平成20年に当施設で治療を実施したびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の患者数は、16名。平成21年2月末

日現在、当施設の登録症例数1例である。プロトコル治療は順調に進行しており、重篤な有害事象は発生していない。

D. 考察

リツキシマブのびまん性大細胞型B細胞リンパ腫治療における有用性は確立しているものの、リツキシマブの投与法に関しては、いまだ十分な検討が行われていない。リツキシマブの血中濃度と治療効果との相関を示唆する報告もあるが、明確な結論は得られていない。本臨床試験では、化学療法と併用時のリツキシマブの血中濃度と治療効果との関係の検証を目的としており、より有用なリツキシマブの投与法が確立されることが期待され、その結果が待たれる。当院で平成20年に実際に治療した、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者数は16名であったが、臨床病期不適格10名、IPI不適格5名であった。当施設の特長等のバイアスもあるが、適格症例集積は重要な課題であり、当地域の他施設の協力も仰ぎながら、今後とも症例集積に努めたい。

E. 結論

JCOG0601のプロトコル承認を得て、患者登録を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuchiya H, Okuyama R, Ogawa E, Inoue A, Ishizawa K, Harigae H, Aiba S. Ecthyma gangrenosum with *Citrobacter freundii* infection. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008 Aug 27. (Epub ahead of print)
- 2) Suzuki N, Katsushima H, Takeuchi K, Nakamura S, Ishizawa K, Ishii S, Moriya T, DeCoteau JF, Miura I, Ichinohasama R. Cytogenetic abnormality 46,XX, add (21)(q11.2) in a patient with follicular dendritic cell sarcoma. Cancer Genet Cytogenet.; 186(1):54-7. 2008
- 3) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Hotta T, Ishizawa K, Itoh K, Okamoto SI, Taniwaki M, Tsukamoto N, Okumura H, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Hayashi M, Endo K. Japanese phase II study of (90)Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. Cancer Sci. 2009; 100: 158-164
- 4) Ishizawa K, Ogura M, Hamaguchi M, Hotta T, Ohnishi K, Sasaki T, Sakamaki H, Yokoyama H, Harigae H, Morishima Y. Safety and efficacy of rasburicase (SR29142) in a Japanese phase II study Cancer Sci. 2009; 100: 357-362
- 5) 谷脇雅史, 坂巻 壽, 石澤賢一, 藤澤 信, 森島泰雄, 飛内賢正, 宇都宮與, 岡田昌也, 安藤 潔, 薄井紀子, 宮脇修一, 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, 芹生 卓, 大野竜三: ダサチニブの慢性期慢性骨髄性白血病に対する臨床第I/II相試験の長期投与成績. 第70回日本血液学会総会 京都 10/10-12, 2008
- 6) 小林幸夫, 坂巻 壽, 藤澤 信, 安藤 潔, 山本一仁, 岡田昌也, 石澤賢一, 永井 正, 宮脇修一, 泉二登志子, 薄井紀子, 飯田真介, 谷脇雅史, 魚嶋伸彦, 上田享司, 大野竜三: OS-1-7イマチニブに対し不耐容のCML及びPh+ALL患者に対するダサチニブの安全性の検討(シンポジウム). 第70回日本血液学会総会 京都 10/10-12, 2008
- 7) 石澤賢一, 坂巻 壽, 藤澤 信, 岡田昌也, 安藤 潔, 谷脇雅史, 森島泰雄, 飛内賢正, 薄井紀子, 宮脇修一, 魚嶋伸彦, 永井 正, 直江知樹, 泉二登志子, 大西一功, 飯田真介, 岡本真一郎, 芹生 卓, 大野竜三: ダサチニブの移行期/急性期CML及びPh+ALLに対する臨床第I/II相試験の長期投与成績. 第70回日本血液学会総会 京都 10/10-12, 2008
- 8) 藤澤 信, 森島泰雄, 坂巻 壽, 岡田昌也, 石澤賢一, 谷脇雅史, 安藤 潔, 飛内賢正, 宇都宮與, 泉二登志子, 直江知樹, 魚嶋伸彦, 宮脇修一, 薄井紀子, 永井 正, 大西一功, 陣内逸郎, 谷本光音, 飯田真介, 宮崎泰司, 岡本真一郎, 上田享司, 大野竜三: ダサチニブのBCR-ABL変異を有するCML及びPh+ALLに対する有効性の検討. 第70回日本血液学会総会 京都 10/10-12, 2008
- 9) 山本讓司, 石澤賢一, 五十嵐和彦, 一迫玲, 張替秀郎: 濾胞性リンパ腫における

2. 学会発表

- 1) 小椋美知則, 石澤賢一, 飛内賢正, 伊藤国明, 森島泰雄, 安藤 潔, 山本讓司, 渡辺 隆, 内田俊樹, 中田匡信, 林 正樹, 堀田知光: 再発・難治性indolent B-NHL に対する経口フルダラビンとリツキシマブ併用の多施設共同臨床第II相試験. 第70回日本血液学会総会 京都 10/10-12, 2008
- 2) 中嶋真治, 市川 聡, 鈴木真紀子, 高橋太郎,

転写抑制因子BACH2の発現. 日本癌学会 10/28-30, 2008

- 8) 大西 康, 鈴木真紀子, 市川 聡, 中嶋真治, 高橋太郎, 沖津庸子, 木幡 桂, 山本譲司, 山田実名美, 石澤賢一, 亀岡淳一, 張替秀郎: 自家末梢血幹細胞移植後再燃ホジキンリンパ腫に対して Reduced intensity Conditioning を用いて非血縁者間臍帯血移植を施行した一例. 第31回日本造血幹細胞移植学会総会 2009/2/5-6, 札幌
- 9) 市川 聡, 中嶋真治, 鈴木真紀子, 高橋太郎, 井上あい, 沖津庸子, 木幡 桂, 藤原 亨, 福原規子, 大西 康, 山本譲司, 山田実名美, 石澤賢一, 佐々木治, 遠宮靖雄, 原崎頼子, 奥田光崇, 亀岡淳一, 張替秀郎: 東北大学グループで施行した寛解期 Philadelphia 染色体陽性急性リンパ性白血病に対する同種臍帯血移植成績—非血縁者間同種骨髄移植との比較. 第31回日本造血幹細胞移植学会総会 2009/2/5-6, 札幌
- 10) 鈴木真紀子, 大西 康, 市川 聡, 中嶋真治, 高橋太郎, 沖津庸子, 木幡 桂, 山本譲司, 山田実名美, 石澤賢一, 亀岡淳一, 張替秀郎: Reduced-intensity Conditioning を用いて拒絶方向HLA血清学的二座不一致ドナーから末梢血幹細胞移植を施行した骨髓異形成症候群の一例. 第31回日本造血幹細胞移植学会総会 2009/2/5-6, 札幌

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

研究分担者：木下 朝博 (名古屋大学大学院医学系研究科 准教授)

研究要旨：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に対する治療率の高い新たな標準的治療を確立することを目的に新規臨床試験、JCOG0601を開始した。本臨床試験はCHOP療法とキメラ型抗CD20モノクローナル抗体(リツキシマブ)の併用におけるリツキシマブの投与タイミングについて、CHOP療法開始から週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法)が8コースのCHOP療法の各コースに計8回投与する方法(R-CHOP療法)に有用性で上回るかどうかを検証するランダム化第II/III相試験である。本研究は2007年10月18日JCOGプロトコル審査委員会承認・発効し、同年12月から症例登録が開始された。名古屋大学では2008年1月21日にIRBの承認を得た。2009年1月31日現在37例が登録され、当院からも1例が登録された。

A. 研究目的

DLBCLは悪性リンパ腫の約30-40%を占める我が国では最も発生頻度の高い悪性リンパ腫である。近年rituximabの開発によってDLBCLの治療は大きく変革した。現在では欧米で行われたいくつかの臨床試験結果などに基き、rituximab併用CHOP(R-CHOP)療法が進行期DLBCLに対する標準的化学療法として確立した。しかし、リツキシマブの最適な併用方法についてはまだ検証されておらず、高額医薬品である本剤の有効な使用法を開発することは、治療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。

現在、未治療進行期のDLBCLに対する標準治療は3週ごとのCHOP療法の各コースの第1日目にリツキシマブを計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細胞リンパ腫に対して承認されたリツキシマブの用法用量は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。リツキシマブ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。リツキシマブの薬物動態と有効性の関連については、奏効例はリツキシマブの血中濃度が高いこと、血中リツキシマブ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。これらの報告はリツキシマブ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を示唆している。

進行期高悪性度NHLは治療初期の10～12週で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リツキシマブを投与する治療法は、間欠的にリツキシマブを投与するよりも有効性が高いことが期待される。これらを踏まえ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リツキシマブの至適投与方法について検討する。本試験治療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、生存率を更に向上させられる可能性があると考えられる。

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ことができるのみでなく、再発例に対する救済療法、自家移植併用の超大量化学療法を行う際のリツキシマブの使用法へも応用可能となると考えられる。また、リツキシマブは高額医薬品であり、最適な併用方法を確立することは、治療成績の向上とともに医療経済面でも国民の福祉に貢献できる。

B. 研究方法

JCOGリンパ腫グループにおける新規臨床試験、「未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型Bリンパ腫に対するrituximabとCHOP療法におけるRituximabの投与スケジュールの差による有効性の評価を目的としたランダム化第II/III相試験(JCOG0601)」を策定、開始した。本研究は未治療進行期(Ann Arbor臨床病期:bulky II, III, IV期)、かつ国際予後指数(international prognostic index:IPI)で低リスク群のCD20陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma: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ものである。

第II相部分のPrimary endpointは完全奏効割合(complete response rate:%CR)、Secondary endpointsは無増悪生存期間(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である。第III相部分のPrimary endpointはPFS、Secondary endpointsはOSおよび有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合である。

対象は以下の通りである。

(1)組織学的にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)と診断されている。組織学的

進展(Histologic transformation)と判断された患者は除く

- (2)腫瘍細胞のCD20抗原が陽性
- (3)臨床病期(3.2.1)がbulky massを有するII期, 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)IPI(3.2.2)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・放射線療法・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

治療方法は以下の通りである。

A群(A法): rituximab(tri-weekly) + standard CHOP療法=R-CHOP療法

rituximab(tri-weekly) 375mg/m² DIV 3週毎
・CHOPもrituximabもコース毎に投与する。

B群(B法): rituximab(weekly) + standard CHOP療法=RW+CHOP療法

rituximab(weekly) 375mg/m² DIV 週1回・連続8回

・CHOPはコース毎に投与する。

・rituximabは第1コースのday1(治療開始日)を起算日として、day 1,8,15,22,29,36,43,50の計8回投与する。(コースに一致させる必要なし。)

standard CHOP療法(A群B群共通)

Cyclophosphamide 750mg/m² (div) day 1

Doxorubicin 50mg/m² (div) day 1

Vincristine 1.4mg/m² (max 2.0mg/body) (iv) day 1

Prednisolone 100mg/body (65才以上では40mg/m²) (po) day 1-5

21日間を1コースとして、以上を計8コース繰り返す。

予定登録例数、登録・追跡期間は以下の通りである。

第II相部分：B群で68例

第III相部分：各群180例計360例(第II相部分を含む)

登録期間：5年

追跡期間：3年

総研究期間：8年

本試験で用いる腫瘍縮小効果判定としては、JCOGリンパ腫研究グループ「非ホジキンリンパ腫に対する腫瘍縮小効果判定規準」(Chesonらの「NHLの効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート」に準じたJCOG版判定規準)を、原著の改訂にあわせて改訂した判定規準を新たに策定した。

[倫理面への配慮]

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>)に従って本研究を実施する。

本研究は2007年10月18日JCOGプロトコル審査委員会で承認を受けた。名古屋大学では2008年1月21日にIRBの承認を得た。IRBで承認が得られた説明文書を用いた説明と同意に基づいて症例を登録して試験を実施する。

C. 研究結果

JCOG0601は2004年3月27日にJCOG運営委員会プロトコルコンセプトが承認された。2006年4月19日にはJCOGプロトコル審査委員会一次審査に提出した。その後Chesonらの「NHLの効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート」が改訂されたことを踏まえて、これに準じたJCOG版判定規準の改訂作業を行ってプロトコルに反映した。本研究は2007年10月18日にJCOGプロトコル審査委員会で承認されて発効した。名古屋大学では2008年1月21日にIRBの承認を得た。2009年1月31日現在37例が登録され、当院からも1例が登録された。

現在症例登録の進捗が予定を下回っている

ため、JCOGリンパ腫グループで各施設のDLBCLに関するアンケート調査を行った。2007年10月17日～2008年11月30日までにLSG参加施設で加療した未治療のDLBCL患者数は796例で、そのうちJCOG0601適格例は61例(7.7%)にとどまっていた。この結果を踏まえ、症例登録を促進する目的で限局期DLBCLや高齢者高リスクDLBCLを対象を含める適格条件の見直しについて検討を開始した。

D. 考察

DLBCLに対する標準治療はR-CHOP療法であることが複数のランダム化比較試験の結果によって確立した。R-CHOP療法におけるrituximabの使用法であるが、GELA studyではrituximabの投与は3週毎の8コースのCHOP療法の各コースの第1日目に、米国での第II相試験では2日前に施行されている。一方わが国でのrituximabの保険適応上の用法用量は375mg/m²を1週間隔で8回の投与である。

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多数例での検討成績はないが、奏効例はrituximabの血中濃度が高いこと、再発・再燃低悪性度B細胞リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫に対するrituximab単剤の第II相試験では血中rituximab濃度が高い群の無増悪生存期間(PFS)が長いことが報告された。また、in vitroのデータではあるが、rituximabを高濃度に維持してDOXやCPAの化学療法剤と併用することで、薬剤耐性のリンパ腫細胞株に対して相乗の抗腫瘍効果を示すことも報告されている。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。血中濃度と病勢を検討した論文によれば、「末梢血中に循環する腫瘍細胞の量と血中濃度は

相関しない」、「bulky mass」のsizeと血中濃度は負の相関関係にある」、「minimal disease state」とactive diseaseで同様の血中濃度が見られており、pharmacokineticsと病勢は必然的に相関するものではない」と様々な報告があり一定の見解は得られていない。高い血中濃度が得られた場合は効果が高まる可能性がある一方で、腫瘍量が多いために消費されてrituximabの血中濃度が低くなった(腫瘍量が多いために予後不良であった)、つまり、血中濃度の高低は結果にすぎないという可能性もある。しかし、抗原量が多いために血中濃度が上がらないとするならば、それはrituximab sensitiveな腫瘍が多いことを意味し、それに対する現在可能なrituximabの使用法としては毎週の連続投与が最も効果的と考えられる。また、進行期高悪性度NHLは治療初期の10~12週でCRが得られない場合、それ以降にCRが得られても長期のdisease free survivalを得られる可能性が極めて低いともされており、治療初期に集中的に高濃度のrituximabを投与する治療法は、治療期間中に少しずつrituximabを投与する治療法よりも有効性が高いことが期待される。GELA studyにおいてR-CHOP療法がCHOP療法に優れた理由の一つとして早期の増悪による治療中止が少なかったこともあげられており、治療開始後早期の強力な腫瘍縮小効果を狙った治療法が有望であることを示唆している。

以上の背景を元にして本試験の試験治療、RW+CHOP療法が考案された。RW+CHOP療法はCHOP療法の初期にrituximabを集中的に併用投与することでrituximabの血中濃度を高めることを目的としている。本研究によってrituximabのより有効な投与方法が確立されれば、DLBCLの治療が大きく進歩することが期待できる。さらに近年モノクローナル抗体薬剤の開発が活発化し、各種悪性腫瘍に対する抗体薬剤も増加しているため、これら薬剤のより有効かつ効率的な使用方法に道を切り開くことが期待される。

E. 結 論

本研究によって、進行期低リスクDLBCLに対するリツキシマブとCHOP療法の併用療法においてリツキシマブの有効な投与方法が確立できれば、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。共同研究に参加する研究者間で治療計画について十分な検討の上で合意を形成し、プロトコル審査過程を経て質の高いプロトコルを完成した。本研究は2007年10月18日にJCOGプロトコル審査委員会で承認されて発効された。現在順次参加各施設がIRB承認手続きを進めている。2007年12月から症例登録が開始され、2009年1月31日現在で37例が登録され、当院からも1例が登録された。症例登録を促進する目的で限局期DLBCLや高齢者高リスクDLBCLを対象に含める適格条件の見直しについて検討を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

<英文>

- 1) Asano, N., Kinoshita, T., et al., Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classical Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood*. First Edition Paper, republished online December 15, 2008
- 2) Xu, J., Kinoshita, T., et al., Clinical significance of nuclear non-phosphorylated beta-catenin in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2008; 140:394-401.
- 3) Shimoyama, Y., Kinoshita, T., et al., Age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: special references to lymphomas surrounding this newly recognized clinicopathologic disease. *Cancer Sci*. 2008; 99:1085-91.
- 4) Shimada, K., Kinoshita, T., et al., Retrospective analysis of intravascular large