

2. 学会発表

- 1) Ogura M, Itoh K, et al.: Phase I and pharmacokinetic (PK) study of Everolimus (RAD001) in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). The 2009 Annual Meeting of the American Society of Hematology (New Orleans, USA), 2009. No. 1712.
- 2) Azuma T, Itoh K, et al.: Phase II study of chemotherapy (Cx) and stem cell transplantation (SCT) for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic lymphoma (LBL): Long-term follow-up results of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study 9402. The 2009 Annual Meeting of the American Society of Hematology (New Orleans, USA), 2009. No.19891
- 3) Ogura M, Itoh K, et al.: Bendamustine is highly effective for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mantle cell lymphoma (MCL): Final results of a Japanese multicenter phase II study. The 2009 Annual Meeting of the American Society of Hematology (New Orleans, USA), 2009. No.3694.
- 4) Isobe Y, Itoh K, et al.: 限局期鼻NK/T細胞リンパ腫に対するRT-DeVIC療法の第I/II相試験 (JCOG0211-DI). 第71回日本血液学会総会(京都)臨床血液 50: 996, 2009.
- 5) 宮崎香奈, 伊藤国明 ほか: CD5陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫におけるリツキシマブ併用化学療法の後方視的検討. 第71回日本血液学会総会(京都)臨床血液 50: 1017, 2009.
- 6) 宇津欣和, 伊藤国明 ほか: 悪性リンパ腫の骨髄病変に対するFDG-PET/CTの有用性の検討. 第71回日本血液学会総会(京都)臨床血液 50: 1039, 2009.
- 7) 柴田祥宏, 伊藤国明 ほか, およびその他: フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病を発症した遺伝性ポリポーシス

大腸癌の一例. 第71回日本血液学会総会(京都)臨床血液 50: 1167, 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：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)と、進行期マンツル細胞リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法の有用性を検討する臨床試験(JCOG0406)を開始した。

A. 研究目的

悪性リンパ腫の病型病態毎に最適化した新たな標準的免疫化学療法を確立するための多施設共同研究を行う。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) 進行期びまん性大細胞型B細胞型リンパ腫(DLBCL)分子標的薬である抗CD20抗体(rituximab)の血中濃度を高め維持しながら化学療法を同時併用することによる治療効果の改善の有無を検証する(JCOG0601)。
- 2) 進行期マンツル細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体(rituximab)併用寛解導入療法(R-high-CHOP/CHASER)と自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法(LEED)の有用性を検討する(JCOG0406)。
- 3) JCOG9809, JCOG0203, JCOG0211登録例について予後に関する追跡調査を実施する。

[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

- 1) JCOG0601とJCOG0406は院内のIRBの承認を得られている。JCOG0601は、症例選

択基準に問題があることが多くの参加施設から指摘されており、現在基準の見直しが行われている。JCOG0406は比較的稀な病型を対象としており、未だ適格な受診例がない。

- 2) JCOG9809登録13例、JCOG0203登録19例、JCOG0211登録2例の追跡調査を行った。JCOG9809登録例は平成21年末の時点で全例生存中で、再発は4例のままで5年間増加していない。JCOG0203登録例のうち7例が再発し3例が死亡した。JCOG0211登録2例中1例は無病生存を維持していた。
- 3) 当院で実施した成人T細胞白血病(ATL)8例に対する同種骨髄移植の効果を検討した。骨髄非破壊的前処置(RIST)を行った6例(全例51歳以上、同朋ドナー2例、非血縁ドナー4例)のうち5例が再発で死亡していたのに対し、骨髄破壊的前処置(CY+TBI)を行った2例(いずれもリンパ腫型で同朋ドナーからの移植例)は無再発生存中(3年,11年)であった。

D. 考察

悪性リンパ腫の中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は、自施設の受診例についての検討で臨床病期とIPIの不適合例が半数近く認められた。適格基準の見直しにより適格例の増加が見込めるため、今後は積極的に登録を

行う予定である。

JCOG9809登録自験例は5年間再発の増加がみられず高い治癒率が期待できる治療法と考えられる。

JCOG 0203登録例の再発例は7名に増加しており、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。

成人T細胞白血病(ATL)に対する同種骨髄移植の結果からは、高齢者にも可能とされる骨髄非破壊的前処置(RIST)ではATLクローンの根絶が困難であると思われた。したがって、今後予定される臨床試験では年齢の上限を下げて骨髄破壊的前処置を加える移植法を採用すべきと考えられる。

E. 結 論

JCOG001の適格条件の改定を受けて、症例登録を再開する予定である。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思われる。成人T細胞白血病の造血幹細胞移植を含む臨床試験には骨髄破壊的前処置を採用すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi M, Maseki N, et al.: Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. J Clin Oncol. 27 (33):5594-600, 2009

2. 学会発表

- 1) Isobe Y, Maseki N, et al. : Phase I/II study of RT-DeVIC therapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma (JCOG0211-DI). 日本血液学会, 京都, 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：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に、本研究班の臨床試験JCOG0601に適格例を登録している。キメラ型抗CD20抗体(rituximab)をCHOP療法の併用療法において、DLBCLの症例を、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療法群に割り付けるランダム化第II/III相試験である。平成20年2月3日に京都府立医科大学医学倫理審査委員会で承認後を受け、JCOG0601の適格条件に合致し、登録できた症例は2例のみであった。不適格で登録できなかった理由は、病期、IPI、年齢が多かった。

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2例を登録し、RW-CHOP療法に割り付けられ1例は治療中であり、もう1例では治療が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月以降に多数例のDLBCLを治療した。本研究の適格条件に合致した症例は2例のみであり、いずれも患者の同意がえられ登録が可能であった。

不適格で登録できなかった理由は、病期、IPI、年齢が多かった。同意取得不能あるいは撤回は主たる理由ではなかった。

E. 結論

JCOG0601の適格基準について再考を要すると考えられるが、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

特記すべきものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto M, Taniwaki M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation with fludarabine/busulfan16 conditioning regimen and dasatinib maintenance therapy for elderly Philadelphia-positive acute/advanced leukemia patients. *Leuk Res.* 192(3):901-902, 2010.
- 2) Harada H, Taniwaki M, et al. Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5q abnormality. *Int J Hematol.* 90(3):353-360, 2009
- 3) Zen K, Taniwaki M, et al. Defective expression of polarity protein PAR-3 gene (PAR3) in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene.* 28(32):2910-2918, 2009
- 4) Tobinai K, Taniwaki M, et al. Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 100(10):1951-1956, 2009
- 5) Taniguchi K, Taniwaki M et al. Tocilizumab is effective for pulmonary hypertension associated with multicentric Castleman's disease. *Int J Hematol.* 90(1):99-102, 2009
- 6) Nakahata S, Taniwaki M, et al.. Alteration of enhancer of polycomb 1 at 10p11.2 is one of the genetic events leading to development of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 48(9):768-776, 2009
- 7) Matsumoto Y, Taniwaki M. et al. Early ultrasonographic diagnosis and clinical follow-up of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Intern Med.* 48(10):831-835, 2009

- 8) Matsumoto Y, Taniwaki M. Monosomies 7p and 12p and FLT3 internal tandem duplication: possible markers for diagnosis of T/myeloid biphenotypic acute leukemia and its clonal evolution. *Int J Hematol.* 89(3):352-358, 2009
- 9) Sakamaki H, Taniwaki M, et al. Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 89(3):332-341, 2009

2. 学会発表

- 1) 兼子裕人, 谷脇雅史ほか. 難治性悪性リンパ腫に対する救済化学療法 of 検討. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会, 名古屋, 2009
- 2) 森下和弘, 谷脇雅史, 中畑新吾. 染色体ゲノム解析によるATL癌抑制遺伝子の同定. 第68回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.
- 3) 松本洋典, 谷脇雅史ほか. 末梢血T細胞リンパ腫の正常対応細胞の同定. 第49回日本リンパ網内系学会総会, 兵庫, 2009.
- 4) 濱崎 誠, 谷脇雅史ほか. NDRG2は成人T細胞白血病のがん抑制遺伝子候補である. 第68回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009
- 5) 小林 覚, 谷脇雅史ほか. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫にみられた6q-の切断点におけるIGHD-BACH2再編成の同定. 第68回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.
- 6) Nagoshi H, Taniwaki M, et al.. Alteration of DCC gene in multiple myeloma cell lines. 第71回日本血液学会学術集会, 京都, 2009.
- 7) 隄 康彦, 谷脇雅史ほか. 病理組織診断のGrade2とGrade3aで付加的染色異常に差が認められた濾胞性リンパ腫. 第71回日本血液学会学術集会, 京都, 2009
- 8) 志村勇司, 谷脇雅史ほか. 再発・難治性CNSリンパ腫, 二次性CNSリンパ腫に対しAuto-PBSCTを施行した4症例. 第71回日本血液学会学術集会, 2009.
- 9) Kobayashi S, Taniwaki M, et al. Novel

fusion of the immunoglobulin heavy chain with BACH2 genes in diffuse large B-cell lymphoma. 第71回日本血液学会学術集会, 京都, 2009.

10) Matsumoto Y, Taniwaki M et al. Immunohisto-chemistry of master regulators of helper T-cell differentiation in PTCL-NOS. 第71回日本血液学会学術集会, 京都, 2009.

11) 名越久朗, 谷脇雅史ほか. 多発性骨髄腫細胞株のDCC遺伝子異常, 新潟, 2009.

12) 志村勇司, 谷脇雅史ほか. 再発性低悪性度非ホジキンリンパ腫に対する経口フルダラビン・リタキシマブ併用療法. 第92回近畿血液学地方会, 京都, 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(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：これまで、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、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンを用いる多剤化学療法(CHOP療法)であった。近年臨床使用が可能となった分子標的薬であるR(rituximab:R)を併用したCHOP療法(R-CHOP療法)が、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DLBCLに対する標準的治療法とされている。

しかしながら、当該療法において、治療効果を最大限に発揮できるRの至適投与時期については明らかではない。

この研究においては、Rの至適投与時期を解析し、より治癒率の高い新たな標準的治療を確立することを目的とする。即ち、R-CHOP療法におけるRの投与タイミングについて、

①CHOP療法開始時点からR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Rを投与する方法に

有用性において上回るか否かを、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】

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R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(OCS)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、R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R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R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。R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。Rの薬物動態と有効性の関連については、奏効例はRの血中濃度が高いこと、血中R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R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Rを投与する治療法は、間欠的にR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R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。

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Rの使用法へも応用可能となると考えられる。また、R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に対する治癒率および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、RとCHOP(シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン)療法の併用において、8コースのCHOP療法の各コースにRを計8回投与方法(R-CHOP療法群)を対照に、CHOP療法開始からRを週1回連続8回投与方法(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)R375mg/m²点滴静注を3週間隔で計8回

B群:(RW-CHOP療法)R375mg/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-celllymphoma: DLBCL)患者3症例を登録し、治療計画に従って治療を実施した。3症例ともB群に割り付けられ、研究計画書に沿ってプロトコール治療を施行し、全ての症例において治療は終了している。終了理由は、プロトコール治療の終了である。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。

登録治療した3症例のうち2症例においては治療終了後2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。他の1症例は治療効果の判定時期にあるが、完全寛解を得ている。

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) R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

平成21年における当該研究の登録条件を満たす患者は1名であり、研究発足当初の予想に反して少ない。

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。現在プロトコルを改訂し、本来の研究目的と大きな乖離を生じない範囲で、登録条件の緩和を計画している。

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。Rのような新規抗がん剤においては導入当初に引き続き出来高払い制にしていきたい。

E. 結論

治療計画に基づいて3例の症例を登録した。3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、完全寛解を維持している。

F. 健康危険情報

特段の健康危険情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakai T, Suzuki T, et al.: B cells carrying the BCL2 translocation compose a cell population that serves as a reservoir for lymphoma of germinal center type. Cancer Science 2009;100:2361-2367.
- 2) 鈴木孝世：「胃のリンパ腫」悪性リンパ腫治療マニュアル改訂第3版，飛内賢正，堀田知光，木下朝博編集，南江堂 208-211，2009年12月25日発刊

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

研究分担者：石澤 賢一（東北大学病院 講師）

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、症例登録を継続。5例の症例を登録し、昨年度登録の1例を含め、計6症例に関してプロトコル治療、追跡を実施した。

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。同意取得の際には、倫理委員会で承認された同意説明文書を用

いて、十分な時間を確保し説明した上で同意を取得した。平成20年度に1名同意取得、登録。平成21年度は平成22年2月末日現在、5例同意取得後に登録した。現在計6名に対してプロトコル治療、追跡実施中である。プロトコル治療実施上、特に大きな問題無く、また現在までのところ重篤な有害事象は発生していない。

D. 考察

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫治療におけるリツキシマブの有用性は確立しているものの、リツキシマブの最適投与法に関しては、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、治療初期にリツキシマブの血中濃度を高値に維持することにより、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いる。この結果で、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。

平成21年度の当院のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の新患は、平成22年2月末日現在56名であるが、本試験の登録に至ったのは5名と、約1割弱であった。登録に至らなかった理由としては、年齢、一般状態不良などの患者側の要

因のほかに、比較的限局期が多かったなど、当施設の特異性、プロトコルの適格条件等の問題もあるが、本試験の適格症例集積は重要な課題であり、当地域の他施設との連携強化を図り、今後とも症例集積に努めることが必要である。

E. 結論

JCOG0601のプロトコル承認後、症例登録を継続。本年度計5名を登録し、昨年度登録の1名を含め計6名に対して、プロトコル治療、追跡を実施した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tobinai K, Ishizawa K, Ogura M, Itoh K, Morishima Y, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Yamamoto J, Uchida T, Nakata M, Terauchi T, Nawano S, Matusako M, Hayashi M, Hotta T. Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma Cancer Sci 2009 Oct;100 (10):1951-6.
- 2) Yamaguchi.M, Tobinai.K, Oguchi.M, Ishizuka.N, Kobayashi.Y, Isobe.Y, Ishizawa.K, Maseki.N, Itoh.K, Usui.N, Wasada.I, Kinoshita.T, Oshima.K, Matuno.Y, Terauchi.T, Nawano.S, Ishikura.S, Kagami.Y, Hotta.T, Oshimi.K. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211 J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27 (33):5594-600
- 3) Ichikawa S, Kohata K, Okitsu Y, Suzuki M, Nakajima S, Yamada MF, Onishi Y, Yamamoto J, Suzuki S, Ishizawa K, Kameoka J, Harigae H. Acquired hemophilia A with sigmoid colon cancer: successful treatment with rituximab followed by sigmoidectomy.

Int J Hematol. 2009 Jul;90 (1):33-6.

- 4) Abe M, Yokoyama H, Tohmiya Y, Okitsu Y, Ohguchi H, Kohata K, Yamamoto J, Onishi Y, Ishizawa K, Kameoka J, Harigae H. Plasma cell leukemia maintaining complete remission by syngeneic stem cell transplantation combined with low-dose thalidomide maintenance therapy. Intern Med. 2009;48 (20):1833-5.
 - 5) 石澤賢一：精巣のリンパ腫，悪性リンパ腫治療マニュアル．南江堂 212-214, 2009
 - 6) 石澤賢一：B細胞性リンパ腫とB細胞性慢性リンパ性白血病に対するベンダムスチンの有用性．血液・腫瘍科 60(1):57-64, 2009
 - 7) 石澤賢一：リンパ腫の「疑い」から「診断」へー生検のタイミングと病理報告の理解ー．Medical Practice 27 (2):287-291, 2009
- ### 2. 学会発表
- 1) 藤巻慎一，鈴木智恵，佐藤光子，関修，長澤光章，石澤賢一，賀来満夫，張替秀郎：IgM型多発性骨髄腫の一例．第10回日本検査血液学会，7/4-5, 2009, 山梨大学甲府キャンパス．
 - 2) 鈴木智恵，藤巻慎一，佐藤光子，関修，長澤光章，石澤賢一，賀来満夫，張替秀郎：Diffuse large B-cell lymphoma 治療・経過観察中に AML M4 Eoを発症した1例．第10回日本検査血液学会，7/4-5, 2009, 山梨大学甲府キャンパス．
 - 3) 木幡桂，三浦由希子，大口裕人，沖津庸子，福原規子，大西康，山本讓司，石澤賢一，亀岡淳一，張替秀郎，横山寿行，一迫玲，安久美子，賀来満夫：FISH法によるIgH転座解析を用いた濾胞性リンパ腫骨髄浸潤の検出．第71回日本血液学会学術集会，2009/10/23-25, 京都．
 - 4) 鎌田真弓，山本讓司，市川聡，中畠真治，鈴木真紀子，小林匡洋，沖津庸子，福原規子，木幡桂，大西康，石澤賢一，亀岡淳一，一迫玲，張替秀郎：Bortezomibが著効した

IgM型多発性骨髄腫の1例. 第71回日本血液学会学術集会, 2009/10/23-25, 京都.

- 5) Masahiro Abe, Hisayuki Yokoyama, Yasuo Tohmiya, Katsura Kohata, Hiroto Ohguchi, Yasush Ohnishi, Joji Yamamoto, Kenichi Ishizawa, Junichi Kameoka, Hideo Harigae: A case of plasma cell leukemia maintaining CR by syngeneic SCT with thalidomide maintenance therapy. The 71st Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2009/10/23-25, Kyoto.
- 6) 山本讓司, 鎌田真弓, 渡部龍, 小林匡洋, 市川聡, 中畷真治, 鈴木真紀子, 井上あい, 三浦由希子, 沖津庸子, 木幡桂, 福原規子, 大西康, 山田実名美, 石澤賢一, 亀岡淳一, 張替秀郎: フルダラビン, メルファランを用いた造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植-当科における経験. 第71回日本血液学会学術集会, 2009/10/23-25, 京都.
- 7) 三浦由希子, 鎌田真弓, 小林匡洋, 中畷真治, 市川聡, 鈴木真紀子, 井上あい, 沖津庸子, 大口裕人, 福原規子, 木幡桂, 大西康, 山本讓司, 横山寿行, 石澤賢一, 亀岡淳一, 一迫玲, 張替秀郎. 宮城県における悪性リンパ腫の臨床および病理学的特徴. 第71回日本血液学会学術集会, 2009/10/23-25, 京都.
- 8) Masahiro Kobayashi, Erika Irie, Yuko Shirota, Chihiro Suzuki, Yasushi Ohnishi, Youko Okitsu, Joji Yamamoto, Kenichi Ishizawa, Junichi Kameoka, Tomoniri Ishii, Hideo Harigae: Severe hypogammaglobulinemia after rituximab chemotherapy due to the arrest of B cell differentiation. The 71st Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2009/10/23-25, Kyoto.
- 9) M. Ogura, T. Uchida, K. Ando, K. Ohmachi, K. Itoh, N. Kubota, K. Ishizawa, J. Yamamoto, T. Watanabe, N. Uike, I. Choi, Y. Terui, K. Usuki, H. Nagai, N. Uoshima, K. Tobinai: Bendamustine is highly effective for relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma

(B-NHL) and mantle cell lymphoma (MCL): final results of a Japanese multicenter phase II study. The 51st American Society of Hematology Annual meeting, Dec 5-8, 2009.

- 10) M. Ogura, T. Uchida, D. Maruyama, N. Uike, I. Choi, K. Ishizawa, K. Itoh, K. Ando, M. Taniwaki, N. Shimada, K. Kobayashi, K. Tobinai. Phase 1 and pharmacokinetic study of everolimus (RAD001) in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). The 51st American Society of Hematology Annual meeting, Dec 5-8, 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：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)に対する治癒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を行った。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。2010年2月1日現在75例が登録され、当院からも2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づき、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。

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だが、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。

進行期中高悪性度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

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

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。2010年2月1日現在75登録され、当院からも2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。

JCOG0601はR-CHOPの治療初期にRITを集中的に投与することで治療効果を高めることを目指す試験だが、これはすべてのDLBCLに適用しうる重要な研究課題である。このため対象に限局期および自家造血幹細胞移植の試験対象とならない高リスクDLBCLを含めるプロトコル改正を予定している。この改正で登録が進捗することが期待される。

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、2010 年 2 月 1 日現在で 75 例が登録され、当院からも 2 例が登録された。現在限局期および自家造血幹細胞移植の試験対象とならない高リスク DLBCL を含めるプロトコル改正を予定しており、この改正で登録が進捗することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

<英文>

- 1) Yamaguchi M, Kinoshita T, et al., Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. J Clin Oncol. 27: 5594-5600, 2009.
- 2) Suzuki R, Kinoshita T, et al., Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. Ann Oncol. 2009.
- 3) Sugimoto T, Kinoshita T, et al., Escape mechanisms from antibody therapy to

lymphoma cells: downregulation of CD20 mRNA by recruitment of the HDAC complex and not by DNA methylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 390: 48-53, 2009.

- 4) Shimada K, Kinoshita T, et. al., Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 10: 895-902, 2009.
- 5) Hiraga J, Kinoshita T, et al., Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. *Blood.* 113: 4885-4893, 2009.
- 6) Hagiwara K, Kinoshita T, et al., Aberrant DNA methylation of the p57KIP2 gene is a sensitive biomarker for detecting minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Res.* 2009.
- 7) Asano N, Kinoshita T, et al., Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood.* 113: 2629-2636, 2009.

<和文>

- 1) 島田和之, 木下朝博: リンパ球系 血管内大細胞型B細胞リンパ腫の治療, *Annual Review血液* 2010巻: 119-123, 2010.
- 2) 富田章裕, 木下朝博ほか: 【造血器腫瘍における薬剤耐性の機序とその対策】悪性リンパ腫における抗CD20抗体の薬剤耐性機序, *血液フロンティア* (1344-6940) 20巻1号: 61-69, 2009.
- 3) 安藤雄一, 木下朝博ほか: 「がんプロフェッショナル養成プラン」の実態調査と満足度の解析, *腫瘍内科* (1881-6568) 4巻2号: 175-182, 2009.
- 4) 堀田知光, 木下朝博, 岡元るみ子: 限局期症例にどう対処するのか 限局期の定義, リスク因子, 放射線治療の意義, 再発例へ

の対処: カレントセラピー (0287-8445) 27巻8号, 728-737, 2009.

- 5) 木下朝博, 直江知樹: 【知っておきたい分子標的治療】悪性リンパ腫, *コンセンサス 癌治療* (1347-4618) 8巻2号: 102-105, 2009.
- 6) 木下朝博: 【がんの分子標的治療の現状】びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL), *MEDICO* (0288-8114) 40巻6号: 224-227, 2009.
- 7) 片山良仁, 木下朝博ほか: 悪性リンパ腫における脊椎病変の発生頻度と治療, *整形外科* (0030-5901) 60巻5号: 401-405, 2009.
- 8) 木下朝博: 低悪性度リンパ腫, *血液疾患診療ハンドブック-診療の手引きと臨床データ集 改訂版-*: 363-386, 2009.
- 9) 満間綾子, 木下朝博: 中悪性度非ホジキンリンパ腫, 現場で役立つ血液腫瘍治療プロトコール集: 114-122, 2009.
- 10) 木下朝博: 濾胞性リンパ腫の治療成績はリツキシマブ時代になって向上しているか?, *EBM血液疾患の治療*: 283-288, 2009.
- 11) 木下朝博: 非ホジキリンパ腫, 今日の治療方針 私はこう治療している: 555-557, 2009.
- 12) 木下朝博: 非ホジキリンパ腫, *新臨床腫瘍学*: 719-730, 2009.
- 13) 木下朝博: 予後予測因子と予後予測モデル, *悪性リンパ腫 治療マニュアル*: 69-73, 2009.
- 14) 木下朝博: 抗体療法の実際 Rituximab, *悪性リンパ腫 治療マニュアル*: 103-107, 2009.
- 15) 木下朝博: 限局期中悪性度リンパ腫, *悪性リンパ腫 治療マニュアル*: 157-160, 2009.

2. 学会発表

<海外>

- 1) Maeda Y, Kinoshita T, et al. The Impact of Outcome and Hepatic Toxicity in HCV-

- Infected Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Rituximab Plus CHOP Therapy; A Retrospective Multicenter Japanese Analysis. American Society of Hematology, New Orleans, 2009.
- 2) Sugimoto T, MD, Kinoshita T, et al. MS4A1 (CD20) Gene Expression Is Down-Regulated by Recruiting the Histone Deacetylase Protein Complex to the Promoter in the CD20-Negative B-Lymphoma Cells After Treatment with Rituximab. American Society of Hematology, New Orleans, 2009.
- 3) Tamaru J, Kinoshita T, et al. PhD and Shigeo Nakamura, MD, PhD. Cytotoxic Molecule (CM)-Positive Classical Hodgkin Lymphoma: a Clinicopathologic Study in Comparison with Nodal Peripheral T-Cell Lymphoma of Not Otherwise Specified Type Possessing CM Expression. American Society of Hematology, New Orleans, 2009.
- 4) Miyazaki K, Kinoshita T, et al. CD5+DLBCL in the R-era Project; Retrospective analysis of CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma (CD5+DLBCL) treated with chemotherapy with or without rituximab. American Society of Clinical Oncology, Orlando, Florida, 2009.

<日本>

- 1) 杉浦勇, 木下朝博ほか：C-VAD療法を寛解導入とする多発性骨髄腫に対する自己末梢血幹細胞移植の有効性と安全性の検討（臨床第II相試験）C-SHOT0401. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会, 名古屋, 2009.
- 2) 久保田亜希, 木下朝博ほか：R-CHOPパス入院における病棟担当薬剤師の役割. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会, 名古屋, 2009.
- 3) 勝見章, 木下朝博ほか：急性骨髄性白血病におけるRhoH遺伝子発現と予後の関連. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会, 名古屋, 2009.
- 4) 富田章裕, 木下朝博ほか：B細胞性悪性リ

- ンパ腫細胞におけるCD20発現量の免疫染色とフローサイト解析における乖離, 臨床血液(0485-1439)50巻9号:1260, 2009.
- 5) 島田和之, 木下朝博ほか：慢性骨髄性白血病由来樹立細胞株におけるTEL/EVI1融合遺伝子の機能解析, 臨床血液(0485-1439)50巻9号:1219, 2009.
- 6) 森島聡子, 木下朝博ほか：加齢性EBV関連リンパ増殖性疾患の発症に関する免疫学的な病態の解明, 臨床血液(0485-1439)50巻9号:1010, 2009.
- 7) 木下朝博：悪性リンパ腫 WHO病理分類の改訂(2008年)と臨床におよぼす影響 B細胞リンパ腫の臨床, 日本癌治療学会誌(0021-4671)44巻2号:366, 2009.
- 8) 島田和之, 木下朝博, 直江知樹：CD20抗原の発現量と抗CD20モノクローナル抗体感受性との関連：日本リンパ網内系学会会誌(1342-9248)49巻:112, 2009.
- 9) 木下朝博：B細胞リンパ腫の臨床. 第47回日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2009.
- 10) 木下朝博：Rituximab eraにおけるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)診療の実際. 第71回日本血液学会学術集会, 京都, 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：大間知 謙 (東海大学医学部血液腫瘍科 講師)

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、rituximabとCHOP療法の併用において、国際的な標準療法である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。

本研究は2007年12月から症例登録が開始された。2010年2月現在まで、75例の登録がなされている。当方は研究事務局としてプロトコルの改訂、各施設からの問い合わせに対する対応、病理中央診断のための標本回収、年2回のデータマネジャーとのCase Report Formのレビューを行ってきた。また、試験参加施設として、これまでに4名の適格基準を満たした患者に対してインフォームド・コンセントを行い、試験へ登録した。

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(R-CHOP療法)。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。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の至適投与方法を多施設共同のランダム化比較試験により検討する。

B. 研究方法

本研究は未治療進行期、国際予後指数(international prognostic index:IPI)で低リスク群のCD20陽性DLBCL患者を対象として、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。

Primary endpoint

第II相部分：%CR

第III相部分：PFS

Secondary endpoints：PFS、全生存期間(overall survival：OS)、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合
予定登録例数：

第II相部分：RW+CHOP療法群で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

適格基準：

- (1) 組織学的にDLBCLと診断されている
- (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) 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

治療法：

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。

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。

[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。

東海大学医学部では、2008年2月16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患者を登録し、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。と研究事務局として、その後プロトコル作成を行い、改訂を繰り返した後の2006年4月19日に、JCOGプロトコル審査委員会一次審査に提出した。その後、「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い、これを反映したプロトコルを作成した。本研究のプロトコルは2007年10月18日にJCOGプロトコル審査委員会で承認され、同年12月より登録が開始された。試験開始後、2回のプロトコル改訂を行い、現在も試験継続中である。2010年2月現在、75例が登録されている。当施設は、試験参加施設としても09年度中に2名、これまでに計4名の適格条件を満たした患者に対してインフォームド・コンセントを行い、同意を