200925020B

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

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

平成19年度〜21年度 総合研究報告書

研究代表者　堀　田　知　光
(国立病院機構名古屋医療センター)

平成22(2010)年3月

厚生労働科学研究費補助金
（がん臨床研究事業）

平成19～21年度 総合研究報告書

目　　次

Ⅰ. 総合研究報告

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　　研究代表者　堀田　知光 ………… 1

参考資料

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R-CHOP療法における
Rituximabの投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第II / III相試験実施計画書Ver 1.2 …… 10

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ………………………… 85

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷 ………………………… 93

Ⅰ. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書

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

研究代表者：堀田　知光　（国立病院機構名古屋医療センター　院長）

研究要旨：低リスク進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）に対するキメラ型抗CD20抗体リツキシマブ（R）-CHOP療法のRの併用療法の最適化を図り、治癒率およびQOLの高い免疫化学療法を確立することを目的として多施設共同ランダム化第II/III相試験（JCOG0601）を実施した。本がん臨床研究事業の初年度である2007年10月18日に試験実施計画書がJCOG臨床試験審査委員会で承認され、2007年12月4日に登録を開始した。登録1年後の登録例数が37例と予定集積ペースを下回ったため、2008年末に全施設を対象に未治療DLBCL全症例に対する実態調査を実施した。その結果、適格症例は予測の20%を下回り、7%にとどまることが判明したため、対象を限局期症例およびハイリスク症例に拡大する適格基準の見直しを含むプロトコール改正作業に着手した。これにより集積ペースが飛躍的に向上し、予定研究期間内に研究が完了することが期待される。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

飛内賢正・国立がんセンター中央病院　部長
伊藤國明・国立がんセンター東病院　医長
柵木信男・埼玉県がんセンター　部長
谷脇雅史・京都府立医科大学　教授
鈴木孝世・滋賀県立成人病センター　副院長
石澤賢一・東北大学病院　講師
木下朝博・名古屋大学大学院　准教授
大間知謙・東海大学医学部　講師

A. 研究目的

本研究の目的は、悪性リンパ腫に対して近年臨床に導入された分子標的治療薬である抗体医薬品と化学療法薬を用いて、より治癒率の高い治療法を確立して、当該患者の生命予後と生活の質を改善することにある。
未治療進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（Diffuse large B-cell Lymphoma,　DLBCL）に対する今日の標準的治療はマウス/ヒトキメラ型抗CD20抗体リツキシマブ（R）とCHOP療法の併用療法（R-CHOP）であるが、リツキシマブとCHOP療法の最適な併用スケジュールは確定していない。本研究では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するランダム化比較試験をJapan Clinical Oncology Group（JCOG）リンパ腫グループの多施設共同研究として実施する。

B. 研究方法

進行期び漫性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象として、CHOP療法（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3週ごとに8コース繰り返す）の各コースの第1日目にリツキシマブを計8回併用投与する標準的なR-CHOP療法に対して、リツキシマブをCHOP療法の第1サイクル開始日から週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。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期間（PFS）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。第II相から第III相部分への移行の可否は、JCOGデータセンターによる中間解析に基づいて、JCOG効果・安全性評価委員会による評価と判断に従う。

予定登録例数、登録期間・追跡期間は以下である。

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
相研究期間：8年

本試験で用いる腫瘍縮小効果判定にはJCOGリンパ腫グループ「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）を用いるが、原著の改訂に合わせて新たにJCOG版を改訂した。

〔倫理面への配慮〕

本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針を遵守し実施する。適切な症例選択規準と治療中止規準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保する。

1) IRBによる研究実施計画書の審査・承認が得られた施設のみが登録可能とする。
2) 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患者本人に渡し、詳しく説明し、自由意志に基づく文書での同意を取得する。
3) 直接個人が識別できる情報を用いず、データのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
4) 本臨床試験研究はJCOGの臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会による第三者的監視を実施する。
5) 本臨床試験研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

C. 研究結果

JCOG0601試験はJCOGリンパ腫グループの多施設共同研究として以下のステップを経て作業を進めてきた。

1) 2006年年4月19日フルプロトコール(第5版)を一次審査に提出。
2) 2006年7月14日のプロトコール検討小委員会にてFDG-PET検査を全面的に導入した効果判定に関する国際規準（IWC）の大幅な改定に際し、JCOGリンパ腫グループとしての意見を集約して具申し、共著論文として公表（Cheson BD, Tobinai K, et al,: J Clin Oncol 25;579-86)。これに準拠してJCOG-LSG版の新効果判定規準の実施細則を作成。
3) 2007年6月29日の班会議において試験実施計画書の最終確認と効果判定規準の最終版を承認し、二次審査に提出。
4) 2007年10月18日に試験実施計画書がJCOG臨床試験審査委員会で承認。
5) 2007年11月19日にJCOGリンパ腫グループにおけるスタートアップミーティング開催。
6) 2007年12月4日にJCOGデータセンターより登録開始可能の通知あり、患者登録を開始。
7) 2008年7月26日の第一回班会議までに46施設においてIRB承認が得られたが、1施設は未承認。事前取り決めに従って未承認施設は協力施設に移行し、新規参加施設との入れ替えが同年9月6日のJCOG運営委員会にて承認。
8) 2008年末時点で登録症例集積ペースが予定を下回ったために試験参加全施設への実態調査アンケートを実施した。調査対象は施設IRB承認日より2008年11末までに各施設で診療した未治療DLBC患者の全症例とした。

＜調査結果＞

未治療DLBCL患者総計：	887例	
・年齢：＜20歳：	2例	(0.2%)
20～79歳：	751例	(85%)
≧80歳：	118例	(13%)

・病期I期：	216例	(24%)
conti. II:	117例	(13%)
non-conti. II:	54例	(6%)
bulky II期：	49例	(5%)
III期：	174例	(20%)
IV期：	259例	(29%)
・IPI low：	287例	(32%)
low-int.:	199例	(22%)
high-int.:	186例	(21%)
high：	189例	(21%)
・JCOG 0601適格例：	63例	(7%)
・IC施行例：	40例	(5%)
同意取得例：	25例	(3%)
同意拒否例：	13例	(2%)
・JCOG 0601不適格の理由		
病期：	356例	(40%)
IPI：	323例	(36%)
年齢：	108例	(12%)
PS≧3：	75例	(8%)
治療前PET施行不可：	77例	(9%)
臓器障害、合併症：	95例	(11%)
その他	31例	(3%)

参加全施設において診療対象となったDLBCL 887例中で本プロトコール適格例は63例(7%)であり、最終的に同意取得できたのは25例(3%)であった。

9) 2009年1月10日の第2回合同班会議において施設実態調査結果の検討を行った。適格症例が当初の推定の20%を大きく下回ったことから、適格規準の大幅な見直しの必要性が議論された。その結果、①限局期症例に拡大する、②IPI高リスク群で造血幹細胞移植適応のない患者を含める、③治療前のPET検査を必須とせず、努力目標とするとの意向が示された。

10) 2009年7月10日の第1回合同班会議において適格規準を①限局期症例に拡大するが、治療はR-CHOP 6コースとする、②IPI高リスク群でR-CHOPの適応がある患者のうち造血幹細胞移植適応のない患者を対象に含める、③治療前のPET検査を必須としない方向でプロトコール改正の方針を決定し、JCOGデータセンターの協力を得て改訂作業を開始した。

11) 2010年1月16日第2回合同班会議においてプロトコール改訂作業の進捗状況が報告され、確認事項の協議がなされた。まもなく、臨床試験審査委員会への審査申請を予定している。

12) 安全性の問題で有害事象報告対象となった事例[R-CHOP療法1コース目に発生した消化管穿孔(非血液毒性grade 3)]は、プロトコール改訂で「予想される副作用や合併症」への追加記載をした。また、RW-CHOP群においてgrade 4の発熱性好中球減少症が1例に発生したが速やかに回復した。現在までに治療関連死亡はない。

D. 考　察

1) 登録進捗状況について

本研究は、R-CHOP療法におけるリツキシマブの併用を治療開始早期に集中させて治療強度を高めることによって、DLBCL患者の生存率の向上をもたらすことができるかどうかを多施設共同のランダム化第II/III相比較試験で検証するものである。試験は標準治療のR-CHOP療法におけるRの投与タイミングのみを比較するきわめてシンプルなデザインであり、インフォームドコンセントが得られやすい設定である。しかし、登録開始から約1年後の2008年末で登録例数が37例と停滞し、2年後の2010年1月時点で78例と予定の集積ペースの約1/2であった。2008年末に実施した全施設に対する未治療DLBCLの実態調査結果では、適格規準と治療前PET検査の義務化の問題が登録遅延の原因としてクローズアップされた。

JCOG試験の目標症例の設定根拠は先行するJCOG9809試験のサブグループ解析の結果から推計した。すなわち、JCOG9809ではBiweekly CHOP群における高齢者での成績が低めであったものの、CHOP群の3年PFSは60歳未満45.6%に対し、61歳以上45.0%であり、さらにリスクグループに関しては、CHOP群の3年PFSはH/HIリスクグループで30.8%、

L/LIリスクグループで53.7%であった。本試験は70～79歳 の高齢者も対象に含めているもののIPIでL/LIリスク群を対象としていることから、A群すなわちR-CHOP療法の3年PFSを65%と仮定した。B群により3年PFSで10%の上乗せを見込み、α =0.05(片側)、β =0.2とすると、登録期間5年、追跡期間3年とした場合各群165例、計330例の登録が必要と推計された。これに10%の不適格例を見込み、各群180例、計360例と設定した。未治療DLBCLに対するCHOP療法の有効性と安全性を評価するためのJCOG9508およびJCOG9809試験の登録実績に基づき、JCOG0601試験での登録予定患者は5年間で360例の集積は可能と考えられた。

登録が予定集積ペースの50%弱に停滞した原因は施設実態調査結果に見るように、進行期かつIPIのL/LI リスクを満たす例が予想の15～20%を大きく下回って、7%に留まったことにある。予想を下回った理由は、①悪性リンパ腫の早期診断が普及し、限局期に診断される症例の割合が増えた、②R-CHOP療法は一般病院で施行可能なためJCOG施設に紹介されることが少なくなった、③グループの活動性の低下などが考えられた。

2)適格規準について

JCOG0601試験の本来の目的はR-CHOP療法が適応となるDLBCL患者において、Rの至適な投与スケジュールを明らかにすることにある。限局期症例や高リスク症例でもR-CHOP療法が適応となる患者は少なくない。従来、限局期DLBCLに対する標準治療はSMOG studyの結果から3コースのCHOP療法+病巣区域放射線治療(IF-RT)であったが、同studyの長期追跡では9年で生存曲線が交差することが示されたことから、リスク因子を持つ限局期症例についてはリツキシマブ時代における標準的治療とは見なされなくなりつつある。一方、R-CHOP療法は比較的若年のIPIのH/HIリスク群については治癒指向性の治療としてパワー不足が否めないため、自己造血幹細胞移植を併用する大量化学療法が臨床試験として世界的に取り組まれている。JCOGリンパ腫グループにおいても次期臨床試験でH/HIリスク患者を対象に自己造血幹細胞移植を組み込む大量化学療法の第II相試験が間もなく開始予定である。

JCOG0601試験では対象の重複を避けるためにH/HIリスクを適格外としたが、高齢その他の条件で移植適応がない、もしくは希望しない患者にはR-CHOP療法が標準的対応であることから適格条件をこれらの患者に拡大することは妥当であると判断した。規定の適格条件で試験を継続する選択肢もあるが、登録期間の大幅な延長と試験結果の遅延が予想される。試験の目的を考慮すればできるだけ早期に結論を出すことが肝要と考えられため、プロトコール改訂に踏み切った。

3)治療前FDG-PET検査について

治療効果判定へのFDG-PET検査の導入について、JCOGリンパ腫グループの参加施設のうち自施設で検査可能なのは約1/3で、他は近隣の検査施設に委託している状況である。そのため当初より治療前PET検査の義務化は実行上の困難さが予想された。しかし、当時は悪性リンパ腫の効果判定におけるPET検査の意義が確定していないとの判断から、本研究の副次的研究として、治療前後のPET検査を把握することによって効果判定における意義を明らかにするために全例に治療前PET検査を実施することにした。しかし、保険診療におけるDPC-PPSによる包括支払い方式が一般化し、検査は外来で行う傾向の中で、治療前にタイミング良く検査を実施することが困難なケースが生じた。このことが登録停滞の一因となっていると考えられた。

判定に当たって判定のブレを最小化するために、JCOGで組織された画像診断委員会の下に腫瘍縮小効果に関する中央判定を行うこととし、第II相部分のみPETまたはPET/CTおよび　CTの施設外検閲を行うこととした。CT、PETの施設外検閲は、研究代表者が指名する2名の放射線診断医とともに効果判定中央診断を

行うこととした。CRと判定された症例のうち最初の20例で中央判定診断を行い、PETまたはPET/CTを組み込んだ効果判定規準の精度について検討する。

E. 結　論

進行期DLBCLに対する標準治療は2000年代になってキメラ型抗CD20抗体リツキシマブが臨床導入されることによってR-CHOP療法となった。しかし、リツキシマブの最適な併用方法については確定していない。本研究ではR-CHOP療法におけるリツキシマブの併用を治療開始早期に集中させて治療強度を高めることによって生存率の向上をもたらすことができるかどうかを多施設共同のランダム化第II/III相比較試験で検証するものである。

本研究によってR-CHOP療法におけるリツキシマブの併用について、治療開始早期に集中させて治療強度を高めることが生存率の向上をもたらすことを証明できれば、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。また、高額医薬品であるリツキシマブの有効利用にもつながり、国民福祉に貢献できる。しかし、登録集積ペースが予定を下回ったため、全施設に対する登録期間内の未治療DLBCLに関する全例調査を行ったところ、適格症例が7%にとどまることが判明した。この結果を踏まえ、適格規準を①限局期症例に拡大する、②IPI高リスク群で造血幹細胞移植適応のない患者を含める、③治療前のPET検査を必須とせず、努力目標とする方向でのプロトコール改訂作業中である。これにより登録が飛躍的に向上し、予定登録期間中に完了することが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

＜英文＞

1) Hagiwara K, Hotta T, et al: Frequent DNA Methylation but not Mutation of the ID4 Gene in Malignant Lymphoma. J Clin and Exp Hematol 47 (1) :15-18, 2007

2) Suzuki R, Hotta T, et al: Preferential hypermethylation of the Dickkopf-1 promoter in core-binding factor leukemia. Br J Haematol 138: 624-631, 2007

3) Miyazaki T, Hotta T, et al: Remission of lymphoma after withdrawal of methotrexate in rheumatoid arthritis: Relationship with type of latent Epstein-Barr virus infection. Am J Hematol 92: 1106-1109, 2007.

4) Tsukasaki K, Tobinai K, Hotta T, et al: VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study JCOG9801. J Clin Oncol 25 (34) : 5458-5464, 2007

5) Narimatsu H, Tobinai K, et al.: Clinicopathological features of pyothorax-associated lymphoma; a retrospective survey involving 98 patients. Ann Oncol. 18: 122-8, 2007

6) Tobinai K: Antibody therapy for malignant lymphoma. Intern Med. 46: 99-100, 2007

7) Cheson BD, Tobinai K, et al.: The International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 10(25): 579-586, 2007

8) Kusumoto S, Tobinai K, et al.: T-cell large granular lymphocyte leukemia of donor origin after cord blood transplantation. Clin Lymphoma Myeloma. 7: 475-479, 2007

9) Tobinai K: Proteasome inhibitor, bortezomib, for myeloma and lymphoma. Int J Clin Oncol. 12: 318-326, 2007

10) Sugisaki, K, Itoh K, et al : Acquired C1-esterase inhibitor deficiency and positive lupus anticoagulant accompanied by splenic marginal zone B-cell lymphoma. Clin and Exp Rheumatol. 25: 627-629, 2007

11) Matsumoto Y, Taniwaki M, et al:

Effectiveness and limitation of gamma knife radiosurgery for relapsed central nervous system lymphoma: a retrospective analysis in one institution. Int J Hematol. 85 (4) : 333-337, 2007

12) Matsuhashi Y, Taniwaki M, et al: 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) : 767-773, 2007

13) Tomita A, Kinoshita T, et al. : Epigenetic regulation of CD20 protein expression in a novel B-cell lymphoma cell line, RRBL1, established from a patient treated repeatedly with rituximab-containing chemotherapy. Int J Hematol. 86 (1) : 49-57, 2007

14) Oyama T, Kinoshita T, et al.: Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. Clin Cancer Res. 13(17): 5124-5132, 2007

15) Nakamura S, Kinoshita T, et al.: Intravascular large B-cell lymphoma: the heterogeneous clinical manifestations of its classical and hemophagocytosis-related forms. Haematologica. 92 (4) : 434-436, 2007

16) Hiraga J, Kinoshita T, et al.: Prognostic analysis of aberrant somatic hypermutation of RhoH gene in diffuse large B cell lymphoma. Leukemia. 21 (8) : 1846-1847, 2007

17) Akao Y, Kinoshita T, et al.: Downregulation of microRNAs-143 and -145 in B-cell malignancies. Cancer Sci. 98 (12) : 1914-1920, 2007

18) Kurita M, Ishizawa K, et al: Clinical validity of the Japanese version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia Scale. Support Care Cancer. 15:1-5, 2007

19) Yokoyama H, Ishizawa K, et al: Successful Treatment of Advanced Extranodal NK/T Cell Lymphoma with Unrelated Cord Blood Transplantation. Tohoku J Exp.Med. 211: 395-399, 2007

20) Fujiwara T, Ishizawa K, et al: Aggressive B-cell lymphoma with dual surface immunoglobulin light-chain expression. Int Med.46: 1458-1461, 2007

21) Terasawa T, Hotta T, et al: F-FDG PET for post therapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A systematic review. J Nuclear Med 49 (1) :13-21, 2008

22) Nagai H, Hotta T, et al.: Remission induction therapy containing rituximab markedly improved the outcome of untreated mature B cell lymphoma. Br J Haematol. 143: 672-680, 2008

23) Ogawa Y, Tobinai K, Itoh K, Hotta T, et al.: Phase I/II study of the proteasome inhibitor, bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Cancer Science. 99: 140-144, 2008

24) Chinen Y, Taniwaki M, et al: 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: 2249-2256, 2008

25) Fujimoto Y, Taniwaki M. et al: 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

26) Tobinai K, et al.: Adult T-cell leukemia-lymphoma. Clinical Oncology, 4th edition: 2425-2441, Churchill Livingstone / Elsevier. 2008

27) Tokuda Y, Tobinai K, et al.: 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.99: 145-51, 2008
28) Miyagi-Maeshima A, Tobinai K, et al.: Diffuse large B-cell lymphoma after transformation from low-grade follicular lymphoma: morphological, immunohistochemical, and FISH analyses. Cancer Sci.99: 1760-1768, 2008
29) Sentani K, Tobinai K, et al.: Follicular lymphoma of the duodenum: clinicopathologic analysis of 26 cases. Jpn J Clin Oncol.38: 547-552, 2008
30) Yokoyama H, Tobinai K, et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. Int J Hematol. 288: 443-447, 2008
31) Chinen Y, Taniwaki M, et al.: 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) : 2249-2256, 2008
32) Hidaka T, Taniwaki M, et al.: Down-regulation of TCF8 is involved in the leukemogenesis of adult T-cell leukemia/ lymphoma. Blood. 112 (2) : 383-393, 2008
33) Yamaguchi M, Taniwaki M, et al.: De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. Haematologica. 93 (8) : 1195-1202, 2008
34) Fujimoto Y, Taniwaki M, et al.: 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
35) Suzuki N, Ishizawa K, et al.: Cytogeneticabnormality 46, XX, add (21) (q11.2) in a patient with follicular dendritic cell sarcoma. Cancer Genet Cytogenet. 186 (1) : 54-57, 2008
36) 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, in press.
37) Shimada K, Kinoshita T, et al.: Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. J Clin Onco l .26: 3189-3195, 2008
38) Shimada K, Kinoshita T, et al.: Sustained remission after rituximab-containing chemotherapy for intravascular large B-cell lymphoma. J Clin Exp Hematol.48: 25-28, 2008
39) Tobinai K, Hotta T, Ishizawa K, et al.: Japanese phase II study of (90) Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. Cancer Sci.100: 158-164, 2009
40) Terasawa T, Hotta T, et al.: Fluorien-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Mid-Therapy Response Assessment of Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Systematic Review. J Clin Oncol. 27; 1906-1914, 2009
41) Tobinai K, Ishizawa.K, Itoh K, Taniwaki M, Hotta T, et al.: Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer Sci; 2009、100: 1951-1956, 2009.
42) Hagiwara K, Kinoshita T, Hotta T, et al.: Aberrant DNA methylation of the p57KIPS2 gene is a sensitive biomarker for detecting minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma. Leuke Res.34: 50-54, 2009
43) Tobinai K, et al.:Human T-cell leukemia

virus type I - associated adult T-cell leukemia-lymphoma. In Non-Hodgkin's Lymphoma, second edition, (EDT) Armitage J/ Coiffier B, Lippincott Williams and Wilkins, Lippincott Williams and Wilkins,2009.

44) Suzumiya J, Tobinai K, et al.: for the International Peripheral T-cell Lymphoma Project: The international prognostic index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Ann Oncol, 20 (4) :715-721, 2009

45) Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. J Clin Oncol. 27: 453-9, 2009

46) Kato M, Tobinai K, et al.: Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. Nature 2009; 459 (7247) :712-716 / Epub 2009 May 3.

47) Miyagi Maeshima A, Tobinai K, et al.: Histologic and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin lymphoma after rituximab therapy. Cancer Sci 2009; 100:54-61.

48) Miyagi-Maeshima A, Tobinai K, et al.: Secondary CD5+ diffuse large B-cell lymphoma not associated with transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (Richter syndrome). Am J Clin Pathol 2009; 131:339-346.

49) Tateishi U, Tobinai K, et al.: Nodal status of malignant lymphoma in pelvic and retroperitoneal lymphatic pathways: PET/CT. Abdominal Imaging. 2009 Apr 16. [Epub ahead of print]

50) 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 Sci 2009; 100: 2361-2367,2009.

51) 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

52) Shimada K, Kinoshita T, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. Lancet Oncol. 10; 895-902, 2009

53) 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

＜和文＞

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

2) 堀田知光：未承認薬および適応外医薬品問題の現状と課題. 腫瘍内科 1 (1): 94-103

3) 堀田知光：未承認薬をめぐる最近の動向. 月刊ファームステージ 第7巻 第8号：56-59, 2007

4) 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) ; 23: 473-475, 2007

5) 鈴木孝世：専門医の管理・治療が必要な疾患：悪性リンパ腫. [編] 泉　孝英. ガイドライン　外来診療2007. 日経メディカル開発. 547-549, 2007

6) 木下朝博：【がん診療の最前線】悪性リンパ腫　濾胞性リンパ腫に対する治療の進歩. 最新医学. 62: 1341-1349, 2007

7) 木下朝博：【抗CD20抗体臨床導入後のB細胞リンパ腫治療　現状と将来展望】リツ

キシマブ導入後のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の予後推定と至適治療. 血液・腫瘍科. 54: 6546-6553, 2007
8) 石澤賢一：未治療進行期濾胞性リンパ腫に対する治療の現状. 血液・腫瘍科. 54: 56-62, 2007
9) 大間知 謙：進行期びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の治療法は？[編] 押味和夫 他. EBM 血液疾患の治療2008-2009. 中外医学社. 345-51, 2007
10) 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. 101-108. 永井書店. 2008
11) 木下朝博：限局期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の治療 現在の標準治療と今後の課題. 血液・腫瘍科. 5-4: 441-447, 2008
12) 木下朝博：抗体療法の薬剤耐性に関わるエピジェネティック機構. 血液フロンティア. 18: 69-76, 2008
13) 木下朝博：リツキシマブ使用後のCD20陰性転化. 血液・腫瘍科. 56: 466-471, 2008
14) 大間知 謙：中悪性度リンパ腫の治療. よくわかる悪性リンパ腫のすべて. 永井書店 166-181, 2008
15) 大間知 謙：各病理型に基づく治療法：ホジキンリンパ腫. 内科102: 330-336, 2008
16) 堀田知光：適応外医薬品・未承認薬を用いた臨床試験 日本臨牀増刊号 がん薬物療法学 67(増刊号1): 465-468. 2009
17) 松本洋典, 西田一弘, 谷脇雅史：抗CD20抗体rituximabによるB細胞腫瘍の治療. 堀田知光(編). 造血器腫瘍アトラス 形態、免疫、染色体と遺伝子 改訂第4版. 日本医事新報社. 486-491.2009.
18) 石澤賢一：精巣のリンパ腫. [編] 飛内賢正・木下朝博・堀田知光. 悪性リンパ腫治療マニュアル. 南江堂212-214, 2009
19) 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
20) 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. [編] 高久史麿, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉 譲, 小島勢二. Annual Review血液 2010. 中外医学社. 119-123. 2010
21) 木下朝博：非ホジキリンパ腫. 日本臨床腫瘍学会. [編] 新臨床腫瘍学. 南江堂. 719－730, 2009
22) 木下朝博：予後予測因子と予後予測モデル. [編] 木下朝博, 飛内賢正, 堀田知光. 悪性リンパ腫 治療マニュアル. 南江堂. 69-73. 2009.
23) 木下朝博：抗体療法の実際 Rituximab. [編] 木下朝博, 飛内賢正, 堀田知光. 悪性リンパ腫 治療マニュアル. 南江堂103-107. 2009
24) 大間知 謙：CHOP+/-R療法. [編] 飛内賢正・木下朝博・堀田知光. 悪性リンパ腫治療マニュアル. 南江堂 239-243, 2009
25) 大間知 謙：進行期中悪性度非ホジキンリンパ腫. [編] 飛内賢正、木下朝博、堀田知光. 悪性リンパ腫治療マニュアル. 南江堂. 160-167. 2009

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

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

Japan Clinical Oncology Group（日本臨床腫瘍研究グループ）
リンパ腫グループ

厚生労働科学研究費による効果的医療技術の確立推進臨床研究事業（主任研究者：堀田知光）
厚生労働省がん研究助成金指定研究20指-1
「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班（主任研究者：堀田知光）

JCOG 0601 ver 1.2

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
R-CHOP療法におけるRituximabの投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第II/III相試験実施計画書 ver1.2
NHL-R-CHOP-P2/3

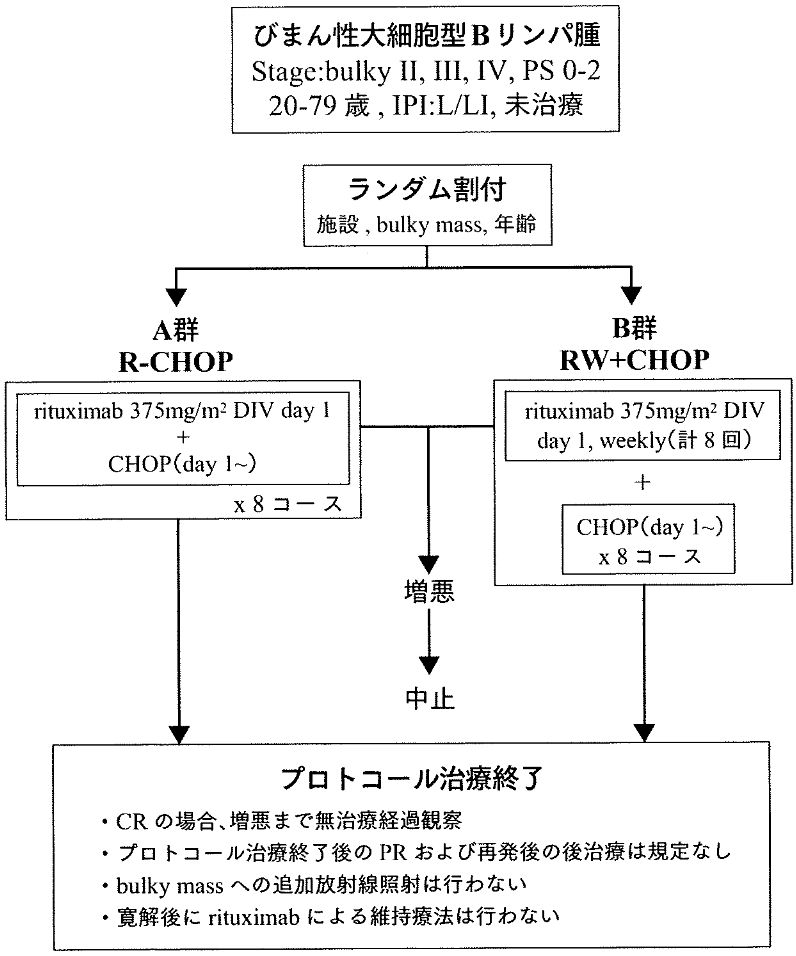
グループ代表者：堀田 知光
国立病院機構名古屋医療センター
研 究 代 表 者：堀田　知光
国立病院機構名古屋医療センター
〒460-0001　愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1
TEL：052-951-1111（内線2200）
FAX：052-951-0559
E-mail：hottat@nnh.hosp.go.jp

研 究 事 務 局：大間知　謙
東海大学医学部　血液腫瘍リウマチ内科
〒259-1193　神奈川県伊勢原市下糟屋143
TEL：0463-93-1121（内線2230）
FAX：0463-92-4511
E-mail：8jmmd004@is.icc.u-tokai.ac.jp

2004年　3月27日　JCOG運営委員会プロトコールコンセプト承認（PC401）
2007年10月18日　JCOGプロトコール審査委員会承認・発効
2008年　5月16日　JCOG効果・安全性評価委員会承認・発効（第1回改訂v1.1）
2008年　8月25日　JCOG効果・安全性評価委員会承認・発効（第2回改訂v1.2）

0. 概要

0.1. シェーマ



CHOP

CPA	750mg/m²	DIV	day 1
DXR	50mg/m²	DIV	day 1
VCR	1.4mg/m²	DIV	day 1
PDN	100mg/body	PO	day 1-5

(65歳以上では PDN 40mg/m²)

3週1コース

0.2. 目的

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。

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

0.3. 対象

(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/mm^{3}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

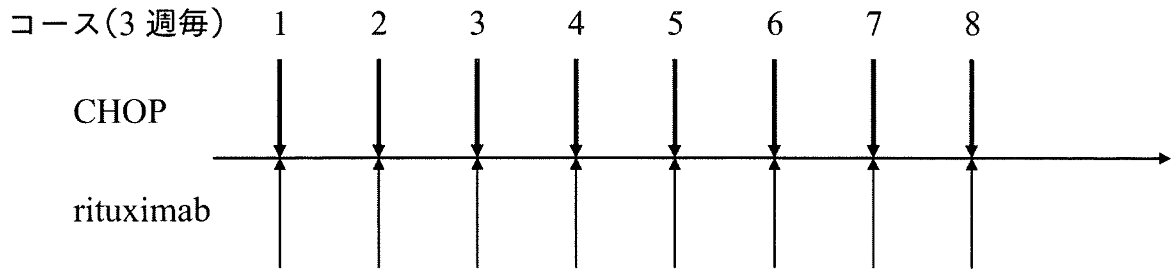
(12) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている

0.4. 治療

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

rituximab (tri-weekly)　375mg/m^2　DIV　3週毎

・CHOPもrituximabもコース毎に投与する。

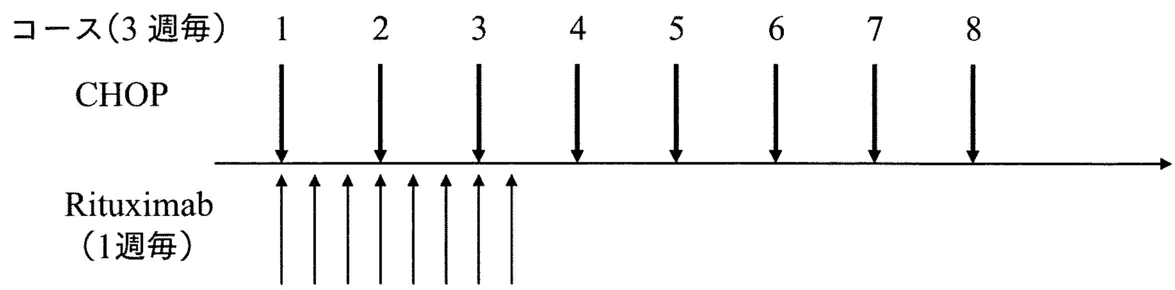


B群(B法): rituximab (weekly) + standard CHOP療法 = RW+CHOP療法

rituximab (weekly)　375mg/m^2　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）

薬剤	用量	用法	投与日（day）
Cyclophosphamide	750mg/m²	(div)	1
Doxorubicin	50mg/m²	(div)	1
Vincristine	1.4mg/m²(max 2.0mg/body)	(iv)	1
Prednisolone	100mg/body(65才以上では40mg/m²)	(po)	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。

0.5. 予定登録例数、登録・追跡期間

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

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの：研究事務局（表紙、16.6.）

登録手順、記録用紙（CRF）記入など：JCOGデータセンター（16.13.）

有害事象報告：JCOG効果・安全性評価委員会事務局（16.11.）

目　次

0. 概要 ………… 11
- 0.1. シェーマ ………… 11
- 0.2. 目的 ………… 11
- 0.3. 対象 ………… 12
- 0.4. 治療 ………… 12
- 0.5. 予定登録例数、登録・追跡期間 ………… 12
- 0.6. 問い合わせ先 ………… 12

1. 目的 ………… 17

2. 背景と試験計画の根拠 ………… 17
- 2.1. 対象 ………… 17
- 2.2. 対象に対する標準的治療 ………… 18
- 2.3. 治療計画の設定根拠 ………… 20
- 2.4. 試験デザイン ………… 23
- 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約 ………… 27
- 2.6. 本試験の意義 ………… 28

3. 本臨床試験で用いる規準や定義 ………… 28
- 3.1. 病理診断規準 ………… 28
- 3.2. 臨床病期分類 ………… 29
- 3.3. 評価項目・臨床検査の定義 ………… 31

4. 患者選択規準 ………… 32
- 4.1. 適格規準 ………… 32
- 4.2. 除外規準 ………… 33

5. 登録・割付 ………… 33
- 5.1. 登録の手順 ………… 33
- 5.2. ランダム割付と割付調整因子 ………… 34

6. 治療計画と治療変更規準 ………… 34
- 6.1. プロトコール治療 ………… 34
- 6.2. プロトコール治療中止・完了規準 ………… 37
- 6.3. 治療変更規準 ………… 37
- 6.4. 併用療法・支持療法 ………… 41
- 6.5. 後治療 ………… 42

7. 薬剤情報と予期される有害反応…… 42
7.1. 薬剤情報 …… 42
7.2. 予期される有害反応 …… 42
7.3. 有害事象／有害反応の評価 …… 45

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール …… 46
8.1. 登録前の評価項目 …… 46
8.2. 治療期間中の検査と評価項目 …… 48
8.3. 治療中止／完了後の検査と評価項目 …… 49
8.4. スタディカレンダー …… 51

9. データ収集 …… 52
9.1. 記録用紙（CASE REPORT FORM:CRF） …… 52

10. 有害事象の報告 …… 53
10.1. 報告義務のある有害事象 …… 54
10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順 …… 54
10.3. 研究代表者／研究事務局の責務 …… 55
10.4. 効果・安全性評価委員会での検討 …… 55

11. 効果判定とエンドポイントの定義…… 56
11.1. 効果判定 …… 56
11.2. 解析対象集団の定義 …… 63
11.3. エンドポイントの定義 …… 63

12. 統計学的事項 …… 65
12.1. 主たる解析と判断規準 …… 65
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間 …… 65
12.3. 中間解析と試験の早期中止 …… 63
12.3.3. 中間解析結果の報告と審査…… 67
12.4. Secondary endpointsの解析 …… 67
12.4.1. 安全性のSecondary endpointsの解析…… 68
12.4.2. 有効性のSecondary endpointsの解析…… 68
12.5. 最終解析 …… 68

13. 倫理的事項…… 68
13.1. 患者の保護 …… 68
13.2. インフォームドコンセント …… 68
13.3. 個人情報の保護と患者識別 …… 69
13.4. プロトコールの遵守 …… 70
13.5. 医療機関の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認 …… 70
13.6. プロトコールの内容変更について …… 71

14. モニタリングと監査 ………… 72
14.1. 定期モニタリング ………… 72
14.2. 施設訪問監査 ………… 73

15. 特記事項 ………… 74
15.1. 病理中央診断 ………… 74
15.2. 効果判定中央診断 ………… 74

16. 研究組織 ………… 74
16.1. 本試験の主たる研究班 ………… 74
16.2. JCOG (Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ) ………… 74
16.3. JCOG代表者 ………… 75
16.4. 研究グループとグループ代表者 ………… 75
16.5. 研究代表者 ………… 75
16.6. 研究事務局 ………… 76
16.7. 病理中央診断事務局 ………… 76
16.8. 病理判定委員 ………… 76
16.9. 参加施設 ………… 76
16.10. プロトコール審査委員会 ………… 78
16.11. JCOG効果・安全性評価委員会 ………… 78
16.12. JCOG監査委員会 ………… 79
16.13. データセンター／運営事務局 ………… 79
16.14. プロトコール作成 ………… 80

17. 研究結果の発表 ………… 80

18. 参考文献 ………… 80

19. 付表APPENDIX ………… 83