

201020055A

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最適化されたモノクローナル
抗体併用療法の開発による標準的治療法の確立

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木下朝博

(名古屋大学大学院医学系研究科)

平成23 (2011) 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22年度 総括・分担研究報告書

目 次

I. 研究組織	-----	1
II. 総括研究報告		
悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による標準的治療法の確立	研究代表者 木下 朝博-----	3
III. 分担研究報告		
1. 悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による標準的治療法の確立に関する研究	堀田 知光-----	9
2. 悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による標準的治療法の確立に関する研究	飛内 賢正-----	12
3. 悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による標準的治療法の確立に関する研究	塚崎 邦弘-----	20
4. 悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による標準的治療法の確立に関する研究	伊藤 國明-----	29
5. 悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による標準的治療法の確立に関する研究	谷脇 雅史-----	34
6. 悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による標準的治療法の確立に関する研究	鈴木 孝世-----	38
7. 悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による標準的治療法の確立に関する研究	石澤 賢一-----	41
8. 悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による標準的治療法の確立に関する研究	大間知 謙-----	45
9. 悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による標準的治療法の確立に関する研究	楠本 茂-----	49
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	55
V. 研究成果の刊行物・別刷	-----	59

I. 研 究 組 織

【悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の
開発による標準的治療法の確立】 平成 22 年度名簿

	氏名	所属・職名
研究代表者	木下 朝博	名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 准教授
分担研究者	堀田 知光	国立病院機構名古屋医療センター 院長
	飛内 賢正	国立がん研究センター中央病院 副院長
	塚崎 邦弘	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 原研内科 准教授
	伊藤 國明	国立がん研究センター東病院 乳腺科・血液化学療法科 医長
	谷脇 雅史	京都府立医科大学医学部医学科 血液・腫瘍内科学教授
	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 血液免疫病学分野血液分子治療学寄付講座 准教授
	大間知 謙	東海大学医学部 血液・腫瘍内科 講師
	楠本 茂	名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 講師

II. 總括研究報告

悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による
標準的治療法の確立

研究代表者：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。本試験は進行期低リスク DLBCL を対象として 2007 年 12 月 4 日に登録を開始したが、症例登録が予定を下回っていたため、全病期の全 IPI リスク群に対象を拡大するプロトコル改正を行った。改正は 2010 年 9 月 2 日に JCOG 効果・安全性評価委員会で承認され 9 月 16 日に発効した。2011 年 3 月 1 日現在参加 47 施設中 41 施設において IRB 手続きが完了した。改正後には月別患者登録数が増加傾向を示しており、2011 年 3 月 1 日現在の登録総数は 124 例で目標 360 例の 34%に達している。

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所属

堀田知光・名古屋医療センター 院長
飛内賢正・国立がん研究センター 副院長
塚崎邦弘・長崎大学 准教授
伊藤國明・国立がん研究センター東病院 医長
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 准教授
大間知謙・東海大学医学部 講師
楠本 茂・名古屋市立大学 講師

A.研究目的

B 細胞リンパ腫に対する抗体医薬品であるリ

ツキシマブと化学療法の併用における R の最適投与法を、多施設共同によるランダム化比較試験で検証し、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。

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。

本試験によって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

本研究は、JCOGリンパ腫グループにおける臨床試験、「未治療のCD20陽性びまん性大細胞型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 (JCOG0601)」として実施した。

本研究は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。

主な適格規準は以下の通りである。

- (1) 組織学的にDLBCLと診断されている。ただし組織学的進展と判断された患者は除く
- (2) 腫瘍細胞のCD20抗原が陽性
- (3) I期 non-bulky の場合、局所放射線照射と化学療法の併用療法が適応ではない

- (4) 末梢血液中腫瘍細胞数が $10000/\text{mm}^3$ 以下
 - (5) 年齢が20歳以上、79歳以下
 - (6) Performance Status (PS) : ECOG 0-2
 - (7) 中枢神経系浸潤がない
 - (8) 測定可能病変を有する
 - (9) 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
 - (10) 適切な臓器機能が保たれている
 - (11) 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。ただしbulky massを有さないI期はCHOPを6コースまで (rituximabは8コース) とする。

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

(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) JCOG ポリシーに従って研究実施計画書を作成し、JCOG プロトコール審査委員会による審査・承認を得る。
- 2) 研究実施計画書について各参加施設の institutional review board (IRB)による審査を受け、承認が得られた施設のみが患者を登録する。
- 3) IRB による審査・承認を受けた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。
- 4) 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。
- 5) JCOG 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に関する第三者的監視を受ける。

C. 研究結果

JCOG0601は2004年3月27日にJCOG 運営委員会プロトコールコンセプトが承認され、2007年10月18日にJCOG プロトコール審査委員会承認されて発効した。

本試験は当初未治療進行期低リスク群（国際予後指標 IPI の Low/Low intermediate risk）の DLBCL を対象として開始した。しかし 2008 年末での登録が 37 例と予定登録集積を下回った。このため、登録期間中に参加施設で取り扱った未治療 DLBCL 全例の実態調査を実施した。その結果 887 例が収集されたが、本試験の適格例はわずか 63 例(7.1%)であった。IPI のリスク別頻度は IPI 報告当時の 1990 年台前半と変わっていないにもかかわらず、病期は限局期の割合が大きく増えていた。この原因は明らかではないが、第 1 に新規患者の臨床病期分布が従来考えられていたより早

期にシフトしていた可能性がある。本試験で当初対象としたのは進行期の患者だが、画像検査などの診断技術の進歩により従来に比べてより早期の段階で発見・診断されることが増えたためと考えられる。第 2 に、そもそも「進行期かつ低リスク」に相当する患者は割合として多くないと考えられた。すなわち病期とリスクにはある程度相関があるとすると、進行期であるものは高リスクであることが多く、限局期であるものは低リスクであることが多いと考えられ、進行期低リスク患者は少数派であるということは十分了解可能であると考えられた。

本試験の臨床的仮説は、病期および年齢、risk factor によって本来変わるものではないと考えられる。JCOG リンパ腫グループでの検討の結果、全病期の全 IPI リスク群の患者を対象を拡大して試験を継続することが妥当であるとの合意に達した。このため対象に限局期および高リスク群を含めるようなプロトコール改正を行い、2010年9月2日にJCOG 効果・安全性評価委員会で承認され 9月16日に発効した。2011年3月1日現在参加 47 施設中 41 施設において IRB 手続きが完了した。プロトコール改正後に月別患者登録数が増加傾向を示しており、2011年3月1日現在の患者登録総数は124例で、目標360例の34%に達している。現在まで登録例において、本プロトコール遂行に関わるような重大な有害事象は報告されていない。

D. 考察

DLBCL に対する標準治療は 3 週毎に施行する R-CHOP 療法である。しかしリツキシマブと CHOP 療法の最適な併用スケジュールは確定していない。これを確立する目的で本試験での試験治療、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、高い抗腫瘍効果を得ることを企図している。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。

本試験では当初未治療進行期低リスク DLBCL を対象として開始したが、症例登録が予定を下回ったためプロトコル改正を実施した。改正後は月別患者登録数が増加傾向を示しており、今後症例登録が促進して試験を完遂することが十分に期待できる。今後も被験者の安全性確保に留意しながら積極的に症例集積を進めて試験の完遂を目指す。

E. 結論

リツキシマブと化学療法の至適併用投与方法を検証し、新たな標準的治療を確立する目的で JCOG 多施設共同臨床第 II/III 相試験 (JCOG0601) を実施した。本試験は当初進行期低リスク DLBCL を対象に開始したが、症例登録が予定を下回ったため、対象を全病期の全 IPI リスク群に拡大するプロトコル改正を行った。改正後には月別登録数が増加傾向を示している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

<英文>

- 1) Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, Yoshimura K, Ogura M, Kagami Y, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaki K, Kasai M, Tobinai K, Kaba H, Mukai K, Nakamura S, Ohshima K, Hotta T, Shimoyama M. Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 51: 813-821, 2010.
- 2) Itoh K, Kinoshita T, Watanabe T, Yoshimura K, Okamoto R, Chou T, Ogura M, Hirano M, Asaoku H, Kurosawa M, Maeda Y, Omachi K, Moriuchi Y, Kasai M, Ohnishi K, Takayama N, Morishima Y, Tobinai K, Kaba H, Yamamoto S, Fukuda H, Kikuchi M, Yoshino T, Matsuno Y, Hotta T, Shimoyama M. Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. *Int J Hematol*. 91: 446-455, 2010.
- 3) Ohmachi K, Tobinai K, Kobayashi Y, Itoh K, Nakata M, Shibata T, Morishima Y, Ogura M, Suzuki T, Ueda R, Aikawa K, Nakamura S, Fukuda H, Shimoyama M, Hotta T: Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Ann Oncol*, in press.
- 4) Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, Kagami Y, Tobinai K, Okamoto M, Asaoku H, Sasaki T, Mikuni C, Hirano M, Chou T, Ohnishi K, Ohno H, Nasu K, Okabe K, Ikeda S, Nakamura S, Yoshino T, Ohshima K, Matsuno Y, Hotta T, Shimoyama M: Phase II study of ABVd (doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine) therapy for previously untreated advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9305). *Int J Hematol*, in press.
- 5) Tobinai K, Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Hotta T, Watanabe T, Morishima Y, Igarashi T, Terauchi T, Ohashi Y. Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) chemotherapy in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: 7-year follow-up results. *Cancer Sci*. 2010.
- 6) Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Uchida T, Kasai M, Oyama T, Suzuki T, Kobayashi Y, Watanabe T, Azuma T, Mori M, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Ono C, Ohata J: Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients

- with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy. *Cancer Sci* 2010;101:1840-5. Epub 2010 Apr 23.
- 7) Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, Ishizawa K, Yamamoto J, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K of the Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group: Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2010 ;101:2059-2064.
- 8) Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Yamaguchi K, Yamada Y, Hanada S, Tamura K, Nakamura S, Inagaki H, Oshima K, Kiyoi H, Ishida T, Shitara K, Akinaga S, Ogura M, Tomonaga M, Ueda R: Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1591-8
- 9) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, Tawara M, Joh T, Kohno T, Yamada Y, Kamihira S, Ikeda S, Miyazaki Y, Tomonaga M, Tsukasaki K: Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). *Blood* 115(22): 4337-43. 2010
- <和文>
- 1) 木下朝博、満間 綾子：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、血液疾患最新の治療：195-198、2011-2013。
- 2) 木下朝博：初発限局期 DLBCL に対する標準的治療と最新の治療動向、臨床血液 51; 1395-1401, 2010
- 3) 伊藤国明：話題、Hodgkin リンパ腫の新たな予後因子、血液腫瘍科 61 (6)： 719-725、2010.
- 4) 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, 2010.
- 5) 大間知謙。初発進行期・低リスク群のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対する治療。臨床血液 51; 1402-1408, 2010
- 6) 橋本茂、上田龍三：リツキシマブ治療における B 型肝炎ウイルスの再活性化血液・腫瘍科 (科学評論社) 2010 ; 60:36-40.
2. 学会発表
- 1) Takashi Watanabe, Yasuo Morishima, Taro Shibata, Nobuo Maseki, Tomohiro Kinoshita, Takayo Suzuki, Motoko Yamaguchi, Kiyoshi Ando, Michinori Ogura, Masafumi Taniwaki, Naokuni Uike, Kengo Takeuchi, Shigeru Nawano, Takashi Terauchi, Kunihiro Tsukasaki, Tomomitsu Hotta, and Kensei Tobinai: Phase II/III Study of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone with Rituximab(R-CHOP) Versus Biweekly CHOP with Rituximab(R-Bi-CHOP) In Untreated Advanced-Stage Indolent B-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group(JCOG)0203 Trial, The 52nd American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, 2010
- 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

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による
標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 堀田 知光 国立病院機構名古屋医療センター

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療法における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ための多施設共同ランダム化第II/III相比較試験を本研究班代表者の指揮の下でJCOG0601研究代表者として実施した。本試験は2007年12月に登録を開始したが、症例集積ペースが予定を下回ったため、参加施設へのDLBCL全症例に関する実態調査の結果を踏まえ、適格基準を全リスク患者に拡大し、治療前PETを必須としないとの見直しを図った。2010年9月より改訂プロトコールのIRB承認申請を開始し、2011年1月末現在で39施設の承認を得た。現在の登録数は目標の360例中115例である。

A. 研究目的

本研究の目的は、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)に対する抗体医薬品であるリツキシマブ(R)の化学療法の併用における至適投与方法について、多施設共同によるランダム化比較試験で検証し、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。本研究は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。

予定登録症例数、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

総研究期間：8年

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言および臨床研究に

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

本研究班代表者の指揮の下でJCOG0601試験を研究代表者として実施した。

- 1) 2007年12月4日に登録開始。
- 2) 2008年末時点で登録症例数が予定を下回ったために本試験登録開始以後に診療した全未治療DLBCL患者実態調査アンケートを実施した。その結果、収集された887例で適格条件を満たす進行期（病期III, IV）かつ低リスク症例は63例(7%)のみであった。不適格の理由として主なものは病期対象外、IPI対象外、年齢対象外、PS対象外、合併症などであり、その他に、登録前のPET検査施行不可などもあった。アンケート結果をもとに適格規準の見直しの検討を行った。
- 3) 2010年9月2日に適格規準を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検査を必須としない、とするプロトコル改正がJCOG効果・安

全性評価委員会で承認された。

- 4) 改訂プロトコルの施設IRB承認は2011年1月末現在で39施設、登録症例数は115例である。
- 5) 本年度に新たに報告された有害事象は、grade4の血清尿酸値上昇1例であり、適切な対応により速やかに軽快した。現在までに治療関連死亡はない。

D. 考察

登録開始後2年を経過した2010年3月現在で78例と登録集積ペースは予定の半数であった。登録遅延の理由を把握するための全施設に対するアンケート調査の結果に基づき、適格規準を限局期を含む全リスク群でR-CHOP療法が適応となる患者とし、かつ治療前PET検査を非必須化とするプロトコルの改正を行った。

適格規準を拡大した理由として、限局期DLBCLに対する従来の標準治療である3コースのCHOP療法+病巣区域放射線治療(IF-RT)は長期追跡の結果、9年で生存曲線が交差することが示され、現在ではリスク因子を持つ限局期症例についてはR-CHOP療法が標準的治療のオプションの一つとなっていることが挙げられる。

一方、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R-CHOP療法の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(JCOG0908)を平行して実施中である。JCOG0601試験では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。また、治療前PET検査はプロトコル作成時には評価が確定

であったが、国際的な効果判定規準において DLBCL では必須としないことに合わせることにした。

これらの適格規準や検査の見直しを含むプロトコール改正により症例登録が促進され、予定の登録期間内に集積を完了し、臨床試験を完遂すべくリンパ腫グループ内での結束を強化している。

E. 結論

進行期 DLBCL に対する標準的治療は、複数のランダム化比較試験の成績により世界的に、R-CHOP 療法であると認識されている。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。本研究によって、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。症例組み入れ規準の緩和により、登録が飛躍的に向上して予定研究期間内に試験が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) Nagai H, Hotta T, et al.: Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Euro J Haematol.* 86: 117-123, 2010
- 2) Omachi K, Hotta T, et al.: Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's Lymphoma: final results of the Japan Clinical

Oncology Group Study, JCOG 9809. *Annals Oncol.* doi: 10.1093/annonc/mdq619, 2010

- 3) Tobinai K, Hotta T, et al.: Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) chemotherapy in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: 7-year follow-up results. *Cancer Sci.* 101(12): 2579-2585, 2010
- 4) Watanabe T, Hotta T, et al.: Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. *Leukemia & Lymphoma.* 51(5): 813-821, 2010
- 5) Itoh K, Hotta T, et al.: Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin Lymphoma in Japan. *Int J Hematol.* 91: 446-455, 2010
- 6) Hagiwara K, Hotta 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.* 34:50-54, 2010

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

分担研究報告書

悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による
標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者： 飛内賢正 国立がん研究センター中央病院

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) のプロトコールを作成し、JCOG プロトコール審査委員会と全 45 参加施設 IRB による審査・承認を経て多施設共同臨床試験を実施中である。しかし、登録ペースが予定の約 50%にとどまっているため、参加施設の DLBCL 患者の実態調査を実施し、それに基づいて登録ペースを改善させるために、適格条件緩和などのプロトコール改正作業を、JCOG データセンターの担当者とともに実施した。JCOG 効果安全性評価委員会と参加施設 IRB の審査・承認を経て改正後プロトコールに基づく患者登録を再開した。

併せて、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する R-CHOP-21 vs. R-CHOP-14 の第 II/III 相試験 (JCOG0203) に登録された全 300 例の経過観察を行い、最終解析結果を 2010 年の米国血液学会に報告した。Primary endpoint である無増悪生存 (PFS) に関して研究的治療群 (R-CHOP-14) の優越性は認められなかった。

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患者 QOL の高い新たな標準治療を確立する。

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。

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、3 週毎 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

- 1) JCOG ポリシーに従って研究実施計画書を作成し、JCOG プロトコル審査委員会による審査・承認を得る。
- 2) 研究実施計画書について各参加施設の institutional review board (IRB) による審査を受け、承認が得られた施設のみが患者を登録する。
- 3) IRB による審査・承認を受けた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。
- 4) 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。
- 5) JCOG 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に関する第三者的監視を受ける。

C. 研究結果

- 1) FDG-PET 検査を導入したリンパ腫効果判定規準の改訂版作成に際し、International Harmonization Project (IHP) からの要請に呼応して JCOG リンパ腫グループとしての意見を集約して伝え、共著論文として公表 (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、JCOG0601 を含む今後の JCOG リンパ腫グループの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 のフルプロトコルを作成して JCOG プロトコル審査委員会に提出し、2007-10-18 付けで承認された。
- 4) JCOG リンパ腫グループの参加施設において、JCOG0601 の IRB による審査・承認を得た。
- 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が、2010-2-1 時点の登録患者総数は 75 名と、当初の予定集積ベースの 50%弱にとどまっていた。
- 6) 全参加施設において診療対象となった未治療 DLBCL 患者に関するアンケート調査を実施し、以下が判明：
2007 年 10 月 17 日～2008 年 11 月 30 日に全参加

施設で診療された未治療 DLBCL 患者総数は計：
796 例

- ・年齢：<20 歳： 2 例 (2%)
 - 20-79 歳： 673 例 (85%)
 - >80 歳： 105 例 (13%)
 - ・病期 I 期： 193 例 (25%)
 - conti. II： 108 例 (14%)
 - non-conti. II： 42 例 (5%)
 - bulky II 期： 47 例 (6%)
 - III 期： 161 例 (20%)
 - IV 期： 230 例 (29%)
 - ・IPI low： 254 例 (32%)
 - low-int.：179 例 (23%)
 - high-int.： 162 例 (22%)
 - high： 178 例 (22%)
 - ・JCOG 0601 適格例： 61 例 (8%)
 - ・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： 310 例 (39%)
 - IPI： 288 例 (36%)
 - 年齢： 95 例 (12%)
 - PS>=3： 59 例 (7%)
 - 治療前 PET 施行不可： 41 例 (5%)
 - 臓器障害、合併症： 84 例 (11%)
- 以上より、参加全施設において診療対象となった DLBCL 759 例中本プロトコル適格例は 61 例 (8%)、同意が取得できたのは 25 例 (3%) に過ぎず、不適格の主たる要因は病期と IPI が合致しないためであることが判明。
- 患者登録を改善させるための方策を検討し、以下のプロトコル改正を決定：
- a) 限局期も対象に含める。
 - b) IPI 高危険群も対象に含める。
 - c) 治療開始前 FDG-PET 検査を必須ではなく努力目標とする。
 - 7) JCOG データセンターの全面的な協力を得て改正した JCOG0601 プロトコルが 2010-9-2 付で JCOG 効果安全性評価委員会により審査・承認された。

8) JCOG 効果安全性評価委員会により承認された JCOG0601 プロトコル改正版について、参加施設における IRB 審査が進められ、2011-2-17 までに参加予定 46 施設中 41 施設 (89%) で承認された。

9) 2010-10-2 に JCOG リンパ腫グループの Re-start up meeting を開催し、参加施設の研究者に対してプロトコル改正点が周知された。

10) プロトコル改正後に JCOG0601 への月別患者登録数が増加傾向を示しており、2011 年 3 月 1 日現在の JCOG0601 への患者登録総数は 124 例で、目標 360 例の 34% に達している。尚、分担研究者が所属する国立がん研究センター中央病院からの登録患者数累計は 16 例であり、参加施設中の登録患者数は第一位である。

11) 現在まで JCOG0601 登録例において、本プロトコル遂行に関わるような重大な有害事象は報告されていない。

12) 一方 JCOG0203 については、プロトコルで規定した観察期間における観察結果に基づき、2010 年 12 月の米国血液学会 (ASH) に JCOG0203 の最終解析結果を口演発表した。Primary endpoint である PFS において研究的治療群 R-CHOP-14 の標準治療群 R-CHOP-21 の優越性は認められなかった。論文投稿中。

D. 考察

1) JCOG0601 の登録患者数が予定集積ペースの 50% 弱にとどまっていたため、参加全施設において診療対象となった DLBCL 例に関する実態調査を実施し、DLBCL 759 例中本プロトコル適格例は 61 例 (8%)、同意が取得できたのは 25 例 (3%) に過ぎず、不適格の主たる要因は病期と IPI の不一致であることが判明。

患者登録を改善のための方策を検討し、以下のプロトコル改正を合意：

- a) 限局期も対象に含める。
 - b) IPI 高危険群も対象に含める。
 - c) 治療開始前 FDG-PET 検査を必須ではなく努力目標とする。
- 2) JCOG0203 については primary endpoint の無増悪生存において研究的治療群 R-CHOP-14 の標準治

療群 R-CHOP-21 の優越性は認められなかった。

E. 結論

1) JCOG0601 はプロトコル承認を経て患者登録を開始したが、患者登録が予定集積ペースを下回っているため、参加施設の実態調査に基づいて、適格条件を拡大するべくプロトコル改正作業を実施中。

2) JCOG0203 は病理中央診断が終了し、第 2 回中間解析結果に基づいて経過観察を継続中であるが、2010 年末に最終解析結果を米国血液学会報告し、論文作成作業を行う予定。

JCOG0203 と類似の設定の第 III 相試験である未治療進行期 aggressive NHL に対する CHOP-14 vs CHOP-21 の比較第 III 相試験 JCOG9809 においては研究的治療群である CHOP-14 群に治療関連白血病・骨髄異形成症候群を含む二次がんの発生が多いことを論文報告した (Ohmachi K, et al.: Ann Oncol 2011)。JCOG0203 は低悪性度 B-NHL に対してわが国で最初に施行された大規模臨床試験であり、二次がんを含めて、10 年、15 年といった長期間の経過観察を行うべくプロトコル改訂を予定している。

F. 健康危険情報

JCOG0601 では特記すべき有害事象は報告されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy. Cancer Sci 2010;101:1840-5.
- 2) Ohmachi K, Tobinai K, et al.: Phase II multicenter study of bendamustine for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. Cancer Sci 2010;101:2059-64.

- 3) Watanabe T, Tobinai K, et al.: Schwann cell autophagy induced by SAHA, 17-AAG, or clonazepam can reduce bortezomib-induced peripheral neuropathy. *Br J Cancer* 2010;103:1580-7.
- 4) Hashimoto K, Tobinai K, et al.: Incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with B-cell malignant lymphoma with chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1816-21.
- 5) Kato R, Tobinai K, et al.: Multiple mesenteric artery pseudoaneurysms in a patient with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Case Report, Images 246. *BloodMed* 2010; <http://www.bloodmed.com/education/case1.asp?id=416>.
- 6) Tobinai K: Clinical trials for human T-lymphotropic virus type I-associated peripheral T-cell lymphoma in Japan. *Semin Hematol* 2010;47:S5-S7.
- 7) Watanabe T, Tobinai K, et al.: Pretreatment serum total protein is a significant prognostic factor to predict outcome of peripheral T/NK-cell lymphoma patients as well as histologic subtype. *Leuk Lymphoma* 2010;51:813-21.
- 8) Tobinai K, et al.: Phase I study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in Japanese patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol* 2010;92:563-70.
- 9) Yamamoto K, Tobinai K, et al.: Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1591-8.
- 10) Yamamoto K, Tobinai K, et al.: Reply to R Suzuki. *J Clin Oncol* 2010;28:e406.
- 11) Ogura M, Tobinai K, et al.: A phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci* 2010;101:2054-8.
- 12) Watanabe T, Tobinai K, et al.: Potential efficacy of oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in phase I trial in follicular and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci* 2010;101:196-200.
- 13) Itoh K, Tobinai K, et al.: Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. *Int J Hematol* 2010;91:446-55.
- 14) Maruyama D, Tobinai K, et al.: Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and high-dose methotrexate (CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab is highly effective and well-tolerated in Japanese adult patients with Burkitt/Burkitt-like lymphoma. *Int J Hematol* 2010;92:732-43.
- 15) Tateishi U, Tobinai K, et al.: Nodal status of malignant lymphoma in pelvic and retroperitoneal lymphatic pathways: PET/CT. *Abdom Imaging* 2010;35:232-40.
- 16) Tobinai K, et al.: Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP chemotherapy in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: seven-year follow-up results. *Cancer Sci* 2010;101:2579-85.
- 17) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase II study of ABVd (doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine) therapy for previously untreated advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9305). *Int J Hematol* 2010;92:713-24.
- 18) Ohmachi K, Tobinai K, et al.: Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Ann Oncol.* 2010 Dec 31. [Epub ahead of print].
- 19) Tanosaki R, Tobinai K: Adult T-cell

- leukemia-lymphoma: current treatment strategies and novel immunologic approaches. *Expert Rev Hematol* 2010;3:743-53.
- 20) Mori M, Tobinai K, et al.: An indolent course and high incidence of t(14;18) in primary duodenal follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21:1500-5.
- 21) Yokoyama H, Tobinai K, et al.: Hematopoietic stem cell transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute leukemia: a single-center analysis of 47 patients. *Int J Hematol* 2010;92:334-41.
- 22) Yachida S, Tobinai K, et al.: Successful treatment of a primary gastric T-cell lymphoma lacking the human T-cell leukemia virus type 1. *Hepatogastroenterol* 2010;57:383-7.
- 23) Tobinai K, et al.: A phase I trial of LY2469298, an Fc-engineered anti-CD20 monoclonal antibody, in Japanese patients with previously treated follicular lymphoma. *Cancer Sci* 2011;102:432-8
- 24) Ishitsuka K, Tobinai K, et al.: Is zidovudine and interferon-alpha the gold standard for adult T-cell leukemia-lymphoma? *J Clin Oncol*, Dec 2010;28:e765.
- 25) Tateishi U, Tobinai K, et al.: Relevance of monitoring metabolic reduction in patients with relapsed or refractory follicular and mantle cell lymphoma receiving bendamustine: a multicenter trial. *Cancer Sci*. 2010 Nov 19. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01802.x. [Epub ahead of print]
- 26) Weisenburger DD, Tobinai K: Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood First Edition Paper*, prepublished online January 26, 2011; DOI 10.1182/blood-2010-09-310342.
- 27) Yamada K, Tobinai K: Follicular lymphoma with marked monocytoid or plasmacytoid differentiation and tiny or indistinct follicles: a case study of 4 patients. *Leuk Lymphoma*. 2011 Feb 21. [Epub ahead of print].
- 28) Chou T, Tobinai K, et al.: Melphalan-prednisolone, and vincristine-doxorubicin-dexamethasone chemotherapy followed by prednisolone/interferon maintenance therapy for multiple myeloma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0112. *Jpn J Clin Oncol*, first published online January 19, 2011 / doi:10.1093/jjco/hyq245.
- 29) 飛内賢正：プロテアソーム阻害薬。『血液疾患 最新の治療 2011-2013』、直江知樹、小澤敬也、中尾真二（編）、pp. 56-61, 南江堂、東京、2010.
- 30) 飛内賢正：難治性リンパ腫に対する我が国における新薬の開発動向。血液フロンティア 2010;20:211-8.
- 31) 飛内賢正：HDAC 阻害剤と骨髄腫増殖。カレントセラピー2010;28:311-2.
- 32) 飛内賢正：リツキシマブ導入後のB細胞腫瘍治療：overview. 血液・腫瘍科 2010;60:1-5.
- 33) 飛内賢正：悪性リンパ腫治療における層別化因子、予後因子、分子標的治療、抗体医薬。がん分子標的治療 2010;8:39-45.
- 34) 飛内賢正：ボルテゾミブ。抗悪性腫瘍薬コンサルトブック、南 博信編集、pp. 73-6, 南江堂、東京、2010.
- 35) 飛内賢正：T/NK 細胞腫瘍研究の新展開：Overview. 血液・腫瘍科 2010;60:539-44.
- 37) 飛内賢正：新規薬剤。B. 悪性リンパ腫の治療方法、悪性リンパ腫診療ハンドブック、新津 望（編集）、pp. 58-62, 南江堂、東京、2010.
- 38) 飛内賢正：リンパ系腫瘍の分子標的治療：B細胞リンパ腫の抗体療法を中心に。『がん分子病理診断の新展開』、分子病理診断と分子標的治療、別冊医学のあゆみ、pp. 97-102, 医歯薬出版、2010.
- 39) 飛内賢正：『血液診療エキスパート』第3