

巻「悪性リンパ腫」、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の治療。中外医学社、東京、pp. 168-175, 2010。

40) 飛内賢正：T 細胞リンパ腫に対する新薬開発：現状と今後の展望。第 72 回日本血液学会総会教育講演(2010年9月、パシフィコ横浜)、臨床血液 2010;51:1579-86。

41) 飛内賢正：リンパ系腫瘍研究における最近のわが国からの情報発信：overview。血液・腫瘍科 2010;61:1-6。

42) 森 正和、飛内賢正：十二指腸原発濾胞性リンパ腫の臨床的特徴。血液・腫瘍科 2010;61:52-8。

43) 飛内賢正：Bendamustine。医学のあゆみ第 5 土曜特集『悪性リンパ腫 Update』2010;235:557-62。

44) 飛内賢正：抗体療法。みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床。押味和夫編集、pp. 206-213, 医薬ジャーナル社、大阪、2011。

45) 飛内賢正：悪性リンパ腫診療の最近の展開。特集『悪性リンパ腫』、クリニシャン 2011;58:121-7。

2. 学会発表

1) Tobinai K: Monoclonal antibodies – II. T-Cell Lymphoma Forum, Maui, Hawaii, USA, January, 2010.

2) Tobinai K: Asian cooperative group trials in T-cell lymphoma. T-Cell Lymphoma Forum, Maui, Hawaii, USA, January, 2010.

3) Tobinai K, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of a novel anti-CD20 antibody, RO5072759 (GA101), in Japanese patients (pts) with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) pretreated with rituximab. Am Soc Clin Oncol, June 2010, Chicago.

4) Igarashi T, Tobinai K, et al.: Eight-weekly infusions of rituximab (R) for relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma as a single agent therapy: a Japanese multicenter phase II

study. Am Soc Clin Oncol, June 2010, Chicago.

5) Taniwaki M, Tobinai K, et al.: Phase I study of bendamustine combined with rituximab in relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). Am Soc Clin Oncol, June 2010, Chicago.

6) Terui Y, Tobinai K, et al.: Phase I study of ofatumumab (OFA) in Japanese patients (JPN pts) with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic lymphoma (SLL). Am Soc Clin Oncol, June 2010, Chicago.

7) Watanabe T, Tobinai K, et al.: Phase II/III study of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone with rituximab (R-CHOP) versus biweekly CHOP with rituximab (R-Bi-CHOP) in untreated indolent B-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0203 trial. Oral presentation, Am Soc Hematol, December 2010, Orlando.

8) Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Forodesine (BCX1777), an oral PNP inhibitor is tolerable and clinically active in recurrent/refractory T/NK malignancies: results of a phase I study in Japan. Poster presentation, Am Soc Hematol, December 2010, Orlando

9) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of LY2469298 in Japanese patients (pts) with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) pretreated with rituximab-containing chemotherapy. Poster presentation, Am Soc Hematol, December 2010, Orlando.

10) Goy A, Tobinai K, et al.: Inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in patients with indolent NHL that is refractory to rituximab alone, rituximab and chemotherapy, or radioimmunotherapy: preliminary safety and efficacy from a phase 2 trial. Oral presentation, Am Soc Hematol, December 2010, Orlando.

11) Hatake K, Tobinai K, et al.: Phase 1 study of anti-CD22 immunoconjugate inotuzumab

- ozogamicin (CMC-544) plus rituximab in Japanese patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. Poster presentation, Am Soc Hematol, December 2010, Orlando.
- 12) Ishida T, Tobinai K, et al.: Phase II study of KW-0761, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). Oral presentation, Am Soc Hematol, December 2010, Orlando.
- 13) Tada K, Tobinai K, et al.: Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HCT) for follicular lymphoma (FL), transformed follicular lymphoma (TL), and de novo diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): favorable outcome for TL comparable to FL. Poster presentation, Am Soc Hematol, December 2010, Orlando.
- 14) Kobayashi Y, Ogura M, Ando K, Tobinai K, Uchida T, Ogawa Y, Ishikawa T, Ohashi H, Hata T, Usui N, Taniwaki M, Ohnishi K, Akiyama H, Ozawa K, Ohyashiki K, Okamoto S, Tomita A, Nakao S, Hotta T: Phase I/II and pharmacokinetic study of azacitidine administered by subcutaneously or intravenously in Japanese patients with myelodysplastic syndrome. Publication in Abstract Proceedings only, Am Soc Hematol, December 2010, Orlando.
- 15) Ogura M, Tobinai K, et al.: Comparison of single agent GA101 in Japanese and European patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) - results from two phase I studies. Am Soc Hematol, December 2010, Orlando.
- 16) Maeda T, Tobinai K, et al.: Engraftment syndrome (ES) after reduced-intensity stem cell transplantation (RIST): ES may have a negative impact on survival in standard-risk patients (pts). Poster presentation, Am Soc Hematol, December 2010, Orlando.
- 17) Itoh K, Tobinai K, et al.: Durable responses with bendamustine monotherapy in patients with relapsed/refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mantle-cell lymphoma (MCL): updated follow-up data from a Japanese multicenter phase II study. Am Soc Hematol, December 2010, Orlando.
- 18) Uike N, Tobinai K, et al.: Phase I and pharmacokinetic (PK) study of everolimus (RAD001) in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma (NHL). Oral presentation, Jpn Soc Hematol, September 2010, Yokohama.
- 19) Ishizawa K, Tobinai K, et al.: Phase 2 study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). Oral presentation, Jpn Soc Hematol, September 2010, Yokohama.
- 20) Tobinai K, et al.: Phase I study of ofatumumab in Japanese patients with relapsed or refractory B-CLL/SLL. Oral presentation, Jpn Soc Hematol, September 2010, Yokohama.
- 21) 大間知謙、飛内賢正ほか: Phase I study of bendamustine combined with rituximab in relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). Oral presentation, Jpn Soc Hematol, September 2010, Yokohama.
- 22) Hidaka M, Tobinai K, et al.: Phase II study of chemotherapy (Cx) and SCT for adult ALL and LBL: long-term follow-up results of JCOG study 9402. Oral presentation, Jpn Soc Hematol, September 2010, Yokohama.
- 23) Hatake K, Tobinai K, et al.: Phase I study of RO5072759 (GA101) in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) pretreated with rituximab. Oral presentation, Jpn Soc Hematol, September 2010, Yokohama.
- 24) Itoh K, Tobinai K, et al.: Eight weekly infusions

- of rituximab (R) monotherapy for relapsed patients (pts) with indolent B-cell lymphoma. Oral presentation, Jpn Soc Hematol, September 2010, Yokohama.
- 25) Tateishi U, Tobinai K, et al.: PET/CT allows stratification of responders to bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory lymphoma: a prospective multicenter phase II study. Radiol Soc North America, November 2010, Chicago.
- 26) 島井健一郎、飛内賢正ほか：病院情報システム内のログデータからのカウンターサイン状況の分析。第36回日本診療情報管理学会、示説発表、2010、長野。
- 27) 島井 健一郎、飛内賢正ほか：ログデータを用いた診療録カウンターサイン向上の取り組み。第30回医療情報学連合大会、2010。
- 28) 堀之内秀仁、飛内賢正ほか：国立がん研究センター中央病院における腫瘍内科研修。日本医学教育学会、示説発表、東京、2010。
- 29) Tobinai K: Treatment strategies for adult T-cell leukemia-lymphoma. T-Cell Lymphoma Forum, Oral Presentation, San Francisco, 2011.
- 30) Maruyama D, Tobinai K, et al.: Phase I study of forodesine (BCX1777), an oral purine nucleoside phosphorylase inhibitor, in patients with relapsed or refractory T/NK-cell malignancies. Poster Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2011.
- 31) Yakushijin K, Tobinai K, et al.: Day +11 methotrexate (MTX) might reduce the risk of engraftment syndrome (ES) and acute graft versus-host disease (GVHD) after unrelated bone marrow transplantation (U-BMT) with reduced-intensity conditioning regimens. BMT Tandem Meetings, Honolulu, Hawaii, 2011.

2. 実用新案登録
該当事項なし。
3. その他
該当事項なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当事項なし。

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 氏名 塚崎邦弘 所属 長崎大学

研究要旨：分担研究者は、2004年の本臨床試験（JCOG00601：未治療進行期低リスクの 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）プロトコールコンセプト作成時から本研究にかかわってきた。0601 試験は、予想よりも適格症例が少なく、登録の進捗が予定の約半分と大幅に下回っていたため、当初の研究目的を保持しつつ適格規準を緩め、試験名を「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」と変更するプロトコール改正を今年度に行った。研究分担者は昨年度より JCOG リンパ腫班の代表としてこの改正にかかわっており、9月の改正承認後、10月にはリスタートアップ会議を開催し、安全かつ可及的速やかな試験遂行のために参加施設での共通認識を持った。その後の登録ペースは改善しており、発生した予期できる重篤な有害事象は、参加施設へ早期に周知した。所属医療機関での登録は現在4例である。

平成22年度当初より、実施に参加してきた。

本臨床試験は平成14年7月にJCOG臨床試験審査委員会による承認が得られたので、倫理委員会による審査・承認を受けた施設から症例登録を開始している。当施設も倫理委員会の承認を受け、臨床試験の実施を担当している。

平成15年にリツキシマブの保険適応が4回から8回使用まで可能と変更になったのを受け、本試験計画ではCHOP療法6コースのうちリツキシマブを1,2,4,6コースのみに併用していたところを、全6コースにリツキシマブを併用するように変更した。これを受け当施設でも倫理委員会へ報告の上、臨床試験の実施を担当して他の施設とともに研究を進めている。さらには第1回中間解析が第II相部分の症例数を達成後に各群の有効性と安全性を評価する目的で平成17年8月になされ、試験の続行が承認された。

A. 研究目的

本研究の目的は、近年開発され臨床に導入され

た分子標的治療薬の至適投与法を検証することにより、難治性悪性リンパ腫のよりよい薬物療法を確立して、当該疾患患者の生命予後と生活の質

を改善させることにある。以下、本臨床試験における研究目的を述べる。

未治療の 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、8 コースの CHOP 療法の各コースに抗 CD20 抗体 rituximab を計 8 回投与する方法 R-CHOP : 標準治療) を対照に、CHOP 療法開始時点から rituximab を週 1 回連続 8 回投与する方法 (RW+CHOP : 試験治療) の有用性をランダム化第 II/III 相試験により検証する。

B. 研究方法

本研究は JCOG との共同研究として、以下のステップを踏んで作業を進めて来た。

1. JCOG リンパ腫グループのプロトコール検討委員会で本臨床試験のプロトコールコンセプトを作成し、2004 年 3 月に JCOG で承認された。
2. 2007 年 10 月に本試験が JCOG で承認され試験開始となった。
3. 登録の進捗が予定の約半分と大幅に下回っていたため、アンケート調査を行ったところ、適格例が参加施設を受診した初発 DLBCL 患者のわずか 7.1%と予想よりも少ないことが明らかとなった。
4. そこで、当初の研究目的を保持しつつ適格規準を緩め、試験名を「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」と変更するプロトコール改正を今年度に行った。この改正では、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 を含めることとした。
5. プロトコール改正は今年 9 月に JCOG で承認され、その後に施設 IRB で承認された参加施設から登録を再開している。

(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する。また、

ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守する。

1. 研究実施計画書の institutional review board (IRB) による審査・承認が得られた施設のみが症例を登録する。
2. 説明文書を用いて十分な説明を行い考慮の時間を設けた後、自由意志に基づく同意を患者本人より文書で得る。
3. 直接個人が識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
4. 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

プロトコール改正に伴い登録ペースが一次停滞したが、その後は改善しており 2011 年 2 月までに、124 例が登録された。

研究分担者は昨年度より JCOG リンパ腫班の代表としてこの改正にかかわっており、今年 9 月の改正承認後、10 月にはリスタートアップ会議を開催し、安全かつ可及的速やかな試験遂行のために、参加施設での共通認識を持った。その後の登録ペースは改善しており、発生した予期できる重篤な有害事象は、参加施設へ早期に周知した。

当施設からは、インフォームドコンセントの得られた適格例 4 名を本臨床試験に登録し、プロトコールに従って治療を施行した。適格例に対しては、引き続き積極的に説明と同意を進め症例登録に努力している。

D. 考察

JCOG0601 試験は R-CHOP の治療初期に rituximab を集中的に投与することによって治療効果を高めることを目指す試験であり、これはすべての DLBCL 治療に適用しうる重要な研究課題である。しかし適格規準を満たす患者数は当初の予想よりも少なかったため、対象を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行った。この改正によって登録が飛躍的に進捗することが期待される。

E. 結論

JCOG0601 試験のプロトコル改正を行い、試験の安全かつ速やかな遂行を目指している。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chou T, Tobinai K, Uike N, Asakawa T, Saito I, Fukuda H, Mizoroki F, Ando K, Iida S, Ueda R, Tsukasaki K, Hotta T; the Lymphoma Study Group (LSG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG), Japan. 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*. 2011 Jan 19. [Epub ahead of print]
- 2) Hieshima K, Nagakubo D, Shigeta A, Tanaka Y, Hoshino H, Tsukasaki K, Yamada Y, Yoshie O. c-Maf suppresses human T-cell leukemia virus type 1 Tax by competing for CREB-binding protein. *Cancer Sci*. 2011 Jan 18. [Epub ahead of print]
- 3) Hasegawa H, Yamada Y, Tsukasaki K, Mori N, Tsuruda K, Sasaki D, Usui T, Osaka A, Atogami S, Ishikawa C, Machijima Y, Sawada S, Hayashi T, Miyazaki Y, Kamihira S. LBH589, a deacetylase inhibitor, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via activation of a novel RAIDD-caspase-2 pathway. *Leukemia*. 2011 Jan 18. [Epub ahead of print]
- 4) Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, Choi YL, Mano H, Marquez V, Hayashi T, Yanagihara K, Moriwaki Y, Miyazaki Y, Kamihira S, Yamada Y. Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. *Haematologica*. 2011 Jan 12. [Epub ahead of print]
- 5) Tobinai K, Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Hotta T, Watanabe T, Morishima Y, Igarashi T, Terauchi T, Ohashi Y; All Collaborators of the IDEC-C2B8 Study Group in Japan. 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 Dec;101(12):2579-85.
- 6) Ishitsuka K, Fukushima T, Tsukasaki K, Tobinai K. Is Zidovudine and Interferon-Alfa the Gold Standard for Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma? *J Clin Oncol*. 2010 Oct 4. [Epub ahead of print].
- 7) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh KR, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, Yamaguchi K, for the Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*. 116(8):1211-1219. 2010.
- 8) Masuda M, Maruyama T, Ohta T, Ito A, Hayashi T, Tsukasaki K, Kamihira S, Yamaoka S, Hoshino H, Yoshida T, Watanabe T, Stanbridge EJ, Murakami Y. CADM1 interacts with Tiam1 and promotes invasive phenotype of human T-cell leukemia virus type I-transformed cells and adult T-cell leukemia cells. *J Biol Chem*.;285(20):15511-22. 2010.
- 9) Sasaki D, Doi Y, Hasegawa H, Yanagihara K, Tsukasaki K, Iwanaga M, Yamada Y, Watanabe T, Kamihira S. High Human T Cell Leukemia Virus

- Type-1(HTLV-1) Provirus Load in Patients with HTLV-1 Carriers Complicated with HTLV-1-unrelated disorders. *Virol J.* 2010 Apr 28;7(1):81. [Epub ahead of print].
- 10) 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(5):813-821. 2010.
 - 11) 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): 4337-4343. 2010.
 - 12) Yanagihara K, Kitagawa Y, Tomonaga M, Tsukasaki K, Kohno S, Seki M, Sugimoto H, Shimazu T, Tasaki O, Matsushima A, Ikeda Y, Okamoto S, Aikawa N, Hori S, Obara H, Ishizaka A, Hasegawa N, Takeda J, Kamihira S, Sugahara K, Asari S, Murata M, Kobayashi Y, Ginba H, Sumiyama Y, Kitajima M. Evaluation of pathogen detection from clinical samples by real-time polymerase chain reaction using a sepsis pathogen DNA detection kit. *Crit Care.* 14(4):R159,2010 [Epub 2010 Aug 24].
 - 13) 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.* 28(9):1591-1598.2010.
 - 14) Seki R, Ohshima K, Nagafuji K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H, Makino S, Eto T, Moriuchi Y, Taguchi F, Kamimura T, Tsuda H, Ogawa R, Shimoda K, Yamashita K, Suzuki K, Suzushima H, Tsukazaki K, Higuchi M, Utsunomiya A, Iwahashi M, Imamura Y, Tamura K, Suzumiya J, Yoshida M, Abe Y, Matsumoto T, Okamura T. Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Japan: a retrospective analysis of 1,057 cases from Kyushu Lymphoma Study Group. *Int J Hematol.* 2010 Mar;91(2):258-66.
- 和文一雑誌
1. 塚崎邦弘 : [特集・難治性悪性リンパ腫の治療戦略] 5. 成人T細胞白血病・リンパ腫. *血液フロンティア* 20(2), 187-195, 2010
 2. 塚崎邦弘 : [特集 T/NK 細胞腫瘍研究の新展開] T細胞腫瘍に対する新薬開発の現状. *血液・腫瘍科* 60(5) : 608-613, 2010
 3. 塚崎邦弘 : 「特集 白血病の治療」成人T細胞白血病リンパ腫に対する薬物療法の進歩. *Medical Science Digest* 36(7) : 876-879, 2010.
 4. 塚崎邦弘 : [白血病治療の進歩]成人T細胞白血病に対する新規治療. *Bio Clinica* 25(7) : 602-607, 2010
 5. 塚崎邦弘 : [特集 : リンパ系腫瘍研究におけるわが国からの情報発信と今後の課題] ATL診療に関する国際的合意形成と ATL 臨床研究の今後の方向性. *血液・腫瘍科* 61(1) : 7-14, 2010
 6. 塚崎邦弘 : [第 71 回日本血液学会学術集会 シンポジウム 3 Recent Progress in Pathogenesis and Treatment for T/NK-cell Malignancies] ATL診療に関する国際的合意. *臨床血液* 51(7) : 493-499, 2010
 7. 塚崎邦弘 : [血液疾患における分子標的治療 ドラッグラグ解消に向けて] II. 悪性リンパ腫 B. 我が国で開発中もしくは開発予定の新規分子標的薬 11. IMiD (レナリドミド)によるATLを含むT細胞リンパ腫の

- 治療と開発状況. 血液フロンティア別冊 20(S1) : 1635-1640, 2010
8. 塚崎邦弘 : [第 72 回日本血液学会学術集会教育講演 プログレッシブ P-4]ATL. 臨床血液 51(10) : 1595-1606, 2010
 9. 今泉芳孝、塚崎邦弘 : [エビデンスに基づくリンパ腫の治療とあらたな展開]成人 T 細胞白血病リンパ腫. 医学のあゆみ 235(5) : 531-536, 2010
 8. 塚崎邦弘 : [印象記]Hematologic Malignancy. ASCO 2010 Highlight News (第 46 回米国臨床腫瘍学会). p42. 2010
 9. 今泉芳孝、塚崎邦弘 : [Ⅲ. 血液腫瘍の治療・予後の現状]3. 慢性リンパ性白血病と成人 T 細胞白血病・リンパ腫. 血液疾患の病診連携. (鈴宮淳司、竹尾高明、伊豆津宏二編集、㈱医薬ジャーナル社 (大阪・東京) , p78-88 所収) 2010
 10. 塚崎邦弘 : [Ⅱ. T 細胞リンパ腫]3. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫の臨床病態と治療法の選択. 血液診療エキスパート 悪性リンパ腫. (金倉讓監修、鈴木律朗、伊豆津宏二、山口素子編集、㈱中外医学社 (東京) , pp176-184 所収) 2010.
 11. 塚崎邦弘 : 50 歳の ATL リンパ腫型. 血清カルシウム値が 16ml/dl ある. さてどうしよう? 造血器腫瘍治療 2 版 これは困ったぞ、どうしよう! (押味和夫監修、木崎昌弘、松村 到編集、㈱中外医学社 (東京) , pp158-159 所収) 2010.
 12. 塚崎邦弘 : [Ⅵ. 造血器がんB. リンパ腫]6. ATL に対する治療のエビデンス. 日本独自のエビデンスは? 2011-2012 EBM がん化学療法・分子標的治療法(西條長宏監修、大津 敦、古瀬純司、中川和彦、徳田 裕、南 博信、畠 清彦、田村和夫編集、㈱中外医学社 (東京) , pp521-525 所収) 2010.
 13. 塚崎邦弘 : [Ⅸ章 血液・造血器系の症状・徴候と疾患 2. 血液・造血器系疾患]I. 伝染性単核球症. NURSING 看護学テキスト 疾病と治療Ⅱ (総編集 松田 暉、萩原俊男、難波光義、鈴木久美、林 直子総編集、(金倉 讓担当編集) 、㈱南江堂 (東京) , pp257-258 所収) 2010.
 14. 塚崎邦弘 : [Ⅸ章 血液・造血器系の症状・徴候と疾患 2. 血液・造血器系疾患]M. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL/ATLL) . NURSING 看護学テキスト 疾病と治療Ⅱ (総編集 松田 暉、萩原俊男、難波光義、鈴木久

和文一書籍

1. 塚崎邦弘、朝長万左男 : 【2 白血球系疾患】5. 慢性リンパ性白血病. 臨床病態学 第一巻 第四版 (北村聖総編集, ヌーヴェルヒロカワ (東京) , p617-618 所収) 2010
2. 塚崎邦弘、朝長万左男 : 【2 白血球系疾患】6. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫. 臨床病態学 第一巻 第四版 (北村聖総編集, ヌーヴェルヒロカワ (東京) , p618-619 所収) 2010
3. 塚崎邦弘、朝長万左男 : 【2 白血球系疾患】9. 白血球機能異常症. 臨床病態学 第一巻 第四版 (北村聖総編集, ヌーヴェルヒロカワ (東京) , p621-622 所収) 2010
4. 塚崎邦弘、朝長万左男 : 【2 白血球系疾患】11. 伝染性単核球症. 臨床病態学 第一巻 第四版 (北村聖総編集, ヌーヴェルヒロカワ (東京) , p622-623 所収) 2010
5. 塚崎邦弘、朝長万左男 : 【2 白血球系疾患】12. 類白血病反応. 臨床病態学 第一巻 第四版 (北村聖総編集, ヌーヴェルヒロカワ (東京) , p624 所収) 2010
6. 塚崎邦弘、今泉芳孝 : 16CASE 皮疹と白血球増多を指摘された 56 歳男性. 血液疾患 BLOOD DISEASES (嘉数直樹、岡本真一郎編集, 日本医事新報社 (東京) , p 160-167 所収) 2010
7. 今泉芳孝、塚崎邦弘 : XⅢ-3 リンパ腫. 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2010-2011 (門脇 孝、小室一成、宮地良樹監修、㈱メディカルレビュー社 (大阪) , p609-615 所収) 2010

美、林 直子総編集、(金倉 譲担当編集)、
榊南江堂(東京)、pp267-268 所収)2010.

和文一書籍

15. 塚崎邦弘、朝長万左男：【2 白血球系疾患】
5. 慢性リンパ性白血病. 臨床病態学 第一
巻 第四版(北村聖総編集, ヌーヴェルヒロ
カワ(東京), p617-618 所収) 2010
16. 塚崎邦弘、朝長万左男：【2 白血球系疾患】
6. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫. 臨床病態
学 第一巻 第四版(北村聖総編集, ヌーヴ
ェルヒロカワ(東京), p618-619 所収) 2010
17. 塚崎邦弘、朝長万左男：【2 白血球系疾患】
9. 白血球機能異常症. 臨床病態学 第一巻 第
四版(北村聖総編集, ヌーヴェルヒロカワ
(東京), p621-622 所収) 2010
18. 塚崎邦弘、朝長万左男：【2 白血球系疾患】
11. 伝染性単核球症. 臨床病態学 第一巻 第
四版(北村聖総編集, ヌーヴェルヒロカワ
(東京), p622-623 所収) 2010
19. 塚崎邦弘、朝長万左男：【2 白血球系疾患】
12. 類白血病反応. 臨床病態学 第一巻 第四
版(北村聖総編集, ヌーヴェルヒロカワ(東
京), p624 所収) 2010
20. 塚崎邦弘、今泉芳孝：16CASE 皮疹と白血球
増多を指摘された 56 歳男性. 血液疾患 BLOOD
DISEASES (嘉数直樹、岡本真一郎編集, 日本
医事新報社(東京), p 160-167 所収) 2010
21. 今泉芳孝、塚崎邦弘：XIII-3 リンパ腫. 診
療ガイドライン UP-TO-DATE 2010-2011 (門
脇 孝、小室一成、宮地良樹監修、(株)メディ
カルレビュー社(大阪), p609-615 所収) 2010
22. 塚崎邦弘：[印象記] Hematologic Malignancy.
ASCO 2010 Highlight News(第 46 回米国臨床
腫瘍学会). p42. 2010
23. 今泉芳孝、塚崎邦弘：[III. 血液腫瘍の治療・
予後の現状]3. 慢性リンパ性白血病と成人 T
細胞白血病・リンパ腫. 血液疾患の病診連携.
(鈴宮淳司、竹尾高明、伊豆津宏二編集、(株)

医薬ジャーナル社(大阪・東京), p78-88 所
収) 2010

24. 塚崎邦弘：[II. T 細胞リンパ腫]3. 成人 T
細胞白血病・リンパ腫の臨床病態と治療法
の選択. 血液診療エキスパート 悪性リンパ腫.
(金倉譲監修、鈴木律朗、伊豆津宏二、山口
素子編集、(株)中外医学社(東京), pp176-184
所収) 2010.
 25. 塚崎邦弘：50 歳の ATL リンパ腫型. 血清カ
ルシウム値が 16ml/dl ある. さてどうしよ
う? 造血器腫瘍治療 2 版 これは困ったぞ,
どうしよう! (押味和夫監修、木崎昌弘、松
村 到編集、(株)中外医学社(東京), pp158-159
所収)2010.
 26. 塚崎邦弘：[VI. 造血器がんB. リンパ腫]6. ATL
に対する治療のエビデンス. 日本独自のエビ
デンスは? 2011-2012 EBM がん化学療
法・分子標的治療法(西條長宏監修、大津 敦
古瀬純司、中川和彦、徳田 裕、南 博信、
島 清彦、田村和夫編集、(株)中外医学社(東
京)、pp521-525 所収) 2010.
 27. 塚崎邦弘：[IX章 血液・造血器系の症状・
徴候と疾患 2. 血液・造血器系疾患]I. 伝
染性単核球症. NURSING 看護学テキスト 疾
病と治療 II (総編集 松田 暉、萩原俊男、
難波光義、鈴木久美、林 直子総編集、(金
倉 譲担当編集)、(株)南江堂(東京)、
pp257-258 所収) 2010.
 28. 塚崎邦弘：[IX章 血液・造血器系の症状・
徴候と疾患 2. 血液・造血器系疾患]M. 成
人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL/ATLL).
NURSING 看護学テキスト 疾病と治療 II (総編
集 松田 暉、萩原俊男、難波光義、鈴木久
美、林 直子総編集、(金倉 譲担当編集)、
(株)南江堂(東京)、pp267-268 所収) 2010.
2. 学会発表
- 1) Tsukasaki Kunihiro, Ogura Michinori,
Nagai Hirokazu, Taguchi Jun, Suzuki
Tatsuya, Maruyama Dai, Uchida Tshiki,
Oyama Takashi, Hotta

- Tomomitsu, Tobinai kensei : Orlando, FL, 52th American Society of Hematology Annual Meeting : Phase I Study of Forodesine (BCX1777), An Oral PNP Inhibitor In Patients with Relapsed or Refractory T/NK Malignancies. Blood 116(21):750,2010
- 2) Akira Umino, Masao Nakagawa, Aatae Utsunomiya, Kunihiro Tsukasaki, Naoyuki Katayama, and Masao Seto : Orlando, FL, 52th American Society of Hematology Annual Meeting Array Comparative Genomic Hybridization Revealed Polyclonality In Acute Type Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma and PTCL NOS. Blood 116(21):1277,2010
- 3) Ishida Takashi, Joh Tatsuro, Uike Naokuni, Yamamoto Kazuhito, Utsunomiya Aatae, Yoshida Shinichiro, Saburi Yoshio, Miyamoto Toshihiro, Takamoto Shigeki, Suzushima Hitoshi, Tsukasaki Kunihiro, Nosaka Kisato, Fujiwara Hiroshi, Ishitsuka Kenji, Inagaki Hiroshi, Ogura Michinori, Akinaga Shiro, Tomonaga Masao, Tobinai Kensei, Ueda Ryuzo : Orlando, FL, 52th American Society of Hematology Annual Meeting : Multicenter Phase II Study of KW-0761, a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, In Relapsed Patients with Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma(ATL). Blood 116(21):129,2010
- 4) 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 : Orlando, FL, 52th American Society of Hematology Annual Meeting : 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. Blood 116(21):193,2010
- 5) 渡邊俊樹、森内浩幸、塚崎邦弘、土居 浩、石母田 衆、宮村庸剛、小林行治：地域間連携シンポジウム 2010in 長崎 ATL(成人 T細胞白血病・リンパ腫)研究の推進にむけて：パネルディスカッション「ATL の最新情報 今後の課題」長崎,2010.
- 6) 塚崎邦弘：第8回日本臨床腫瘍学会学術集会：ランチョンセミナー6：T細胞リンパ腫に対する新薬の開発動向。東京,2010
- 7) 塚崎邦弘：第50回日本リンパ網内系学会総会シンポジウム3 CLLと鑑別を要する疾患。新潟,2010.
- 8) 渡邊俊樹、中内啓光、濱口 功、長谷川秀樹、小川誠司、塚崎邦弘：第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議：東京,2010
- 9) 塚崎邦弘：第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議：厚生労働科学研究費・文部科学省科学研究費研究班合同班会議 研究班報告「高度医療評価制度による ATL に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の有用性の検証」。東京,2010
- 10) 渡邊俊樹、塚崎邦弘、出雲周二、山野嘉久、齊藤 滋、徳留信寛、馬場昌範、菅付加代子、山越里子：第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議：東京,2010
- 11) 佐々木大介、今泉芳孝、山田恭暉、尾坂明美、長谷川寛雄、塚崎邦弘、鶴田一人、森沙耶香、土井裕子、臼井哲也、柳原克紀、上平 憲：第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議：東京,2010
- 12) 石塚賢治、福島卓也、塚崎邦弘：第3回

- HTLV-1 研究会・合同班会議：東京,2010
- 13) 高崎由美、岩永正子、今泉芳孝、俵 正幸、城 達郎、山田恭暉、上平 憲、河野友子、池田柊一、宮崎泰司、朝長万左男、塚崎邦弘：第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議：東京,2010
- 14) 谷口広明、今泉芳孝、土屋健史、今西大介、田口 潤、波多智子、福島卓也、新野大介、塚崎邦弘、大島孝一、宮崎泰司：第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議：東京,2010
- 15) 佐々木大介、今泉芳孝、山田恭暉、尾坂明美、長谷川寛雄、塚崎邦弘、鶴田一人、森沙耶香、土井裕子、臼井哲也、柳原克紀、上平 憲：第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議：東京,2010
- 16) 糸永英弘、福島卓也、田口 潤、今泉芳孝、今西大介、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司：平成22年8月28日(土)：日本内科学会第290回九州地方会：骨髓線維化を来した成人T細胞性白血病・リンパ腫の1例。佐賀,2010
- 17) Yoshinori Murakami, Mari Masuda, Tomoko Maruyama, Tsutomu Ohta, Akihiko Ito, Tomayoshi Hayashi, Kunihiro Tsukasaki, Shimeru Kamihira, Shoji Yamaoka, Hiroo Hoshino, Teruhiko Yoshida, Toshiki Watanabe. : 第69回日本癌学会学術総会：Invasion and metastasis(1)(浸潤・転移(1))：EW-025 A Cell adhesion molecule CADM1 interacts with Tiam1 and promotes invasive phenotype of human adult T-cell leukemia cells. 大阪,2010.
- 18) Akira Umino, Masao Nakagawa, Atae Utsunomiya, Kunihiro Tsukasaki, Naoyuki Katayama, Masao Seto. : 第69回日本癌学会学術総会：Oligoarray CGH revealed similarity of genomic profiles between clinically defined acute type ATLL and PTCL, NOS. 大阪,2010.
- 19) 塚崎邦弘：第72回日本血液学会学術集会：教育講演 P-4：ATL. 横浜,2010
- 20) Junya Makiyama, Jun Taguchi, Hidehiro Itonaga, Yoshitaka Imaizumi, Daisuke Imanishi, Takuya Fukushima, Tomoko Hata, Kunihiro Tsukasaki, Yasushi Miyazaki, Yuuji Ishimatsu, Tomayoshi Hayashi : 第72回日本血液学会学術集会：Progressive metastatic pulmonary calcification associated with adult T-cell leukemia/lymphoma(ATL). 横浜,2010
- 21) Michihiro Hidaka, kensei Tobinai, Teruhisa Azuma, Kunihiro Takeyama, Taro Shibata, Haruhiko Fukuda, Keiko Aikawa, Masaharu Kasai, Takaaki Chou, Masayuki Sano, Kuniaki Itoh, Toshiaki Sai, Hisashi Yamada, Kiyoshi Mukai, Tomomitsu Hotta, Kunihiro Tsukasaki, Masanori Shimoyama : 第72回日本血液学会学術集会：P-II study of chemotherapy(Cx) and SCT for adult ALL/LBL : long-term follow up results of JCOG9402. 横浜,2010
- 22) Masataka Taguchi, Jun Taguchi, Daisuke Imanishi, Yoshitaka Imaizumi, Tomoko Hata, Takuya Fukushima, Kunihiro Tsukasaki, Yasushi Miyazaki : 第72回日本血液学会学術集会：Coexistence of renal AL amyloidosis and gastrointestinal AA amyloidosis in multiple myeloma patient. 横浜,2010
- 23) Masako Iwanaga, Toshiki Watanabe, Atae Utsunomiya, Akihiko Okayama, Kaoru Uchimaru, Ki-Ryang Koh, Masao Ogata, Hiroshi Kikuchi, Yasuko Sagara, Kimiharu Uozumi, Manabu Mochizuki, Kunihiro Tsukasaki, Yoshio Saburi, Masaomi Yamamura, Junji Tanaka, Yuki Yoshi Moriuchi, Shigeo Hino, Shimeru Kamihira, Kazunari Yamaguchi (JSPFAD investigators) : 第72回日本血液学会学術集会：HTLV-1 proviral load and the relation to disease progression in carriers : a

nationwide cohort study. 横浜,2010

- 24) Yumi Takasaki, Masako Iwanaga,
Yoshitaka Imaizumi, Masayuki Tawara,
Tatsuro Joh, Yasuaki Yamada, Shimeru
Kamihira, Tomoko Kohno, Shuichi Ikeda,
Yasushi Miyazaki, Masao Tomonaga,
Kunihiro Tsukasaki : 第 72 回日本血液学会
学術集会 : Chronic / smoldering ATL :
long-term follow-up and prognostic factor
analysis. 横浜,2010
- 25) 原田直樹、田口潤、今泉芳孝、今西大介、波
多智子、福島卓也、塚崎邦弘、宮崎泰司 : 日
本内科学会第 291 回九州地方会 : 特発性血
小板減少性紫斑病の発症 15 ヶ月に自己免疫
性溶血性貧血を発症した Evans 症候群の 1
例. 鹿児島 2010

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

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

氏名 伊藤 國明

所属 国立がん研究センター東病院

研究要旨: 未治療 CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を対象に、キメラ型抗 CD20 抗体 rituximab と CHOP 療法の併用療法について、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行っており、当施設からは、8 例が登録されている。

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

A. 研究目的

わが国では、2003 年 9 月に B 細胞リンパ腫に対して rituximab 375mg/m² を 1 週間隔で 8 回投与する用法用量が承認された。現在の未治療 CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse Large B-cell Lymphoma : DLBCL) に対する標準的治療は 3 週毎の CHOP 療法の各コースの第 1 日目に rituximab を計 8 回投与するものである (R-CHOP 療法)。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より著しく長く、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。

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く、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している。

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) 登録日前 28 日以内の画像診断にて臨床病期が評価されている
- (4) I 期 non-bulky の場合、局所放射線照射と化学療法との併用療法が適応でない
- (5) 末梢血液中腫瘍細胞数が 10000/mm³ 以下
- (6) 年齢が 20 歳以上、79 歳以下

- (7) Performance Status (PS) : ECOG 規準で0-2
- (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。

当初は、臨床病期がbulky mass を有するII, III, IV 期のいずれかで、国際予後因子が2個以内のLow-Low Intermediateを対象としていたが、適格症例が少ないため、局所放射線照射と化学療法との併用療法が適応となるnon-bulky I 期の場合と、国際予後因子3個以上のPoor riskで自家移植対象例を除く、全ての病期を対象に広げて、試験の実効性を改善して実施している。

(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) 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) プロトコール治療の内容、薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコー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) プロトコー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、試験が行われており、平成 22 年 12 月 24 日現在で 111 例が登録され、当院からは 8 例が参加している。

D. 考察

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

今回の試験治療では早期の腫瘍増殖を抑えて治療初期での CR 導入率を向上させ、生存率の更なる向上を期待している。このように高額医薬品である rituximab の有効な使用法を開発することは、治癒率の向上のみならず、医療経済面においても国民福祉に貢献するものと考えられる。

さらに、本試験において主要エンドポイントで試験治療群が標準療法群を上回った場合には、寛解導入療法初期における治療強度の重要性、抗体療法の効果的な使用方法を明らかにするのみでなく、再発例に対する救済療法、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行っている。

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、治癒率向上のみならず、医療経済面における国民福祉への貢献も期待できると考えられる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Kuniaki Itoh, Tomohiro Kinoshita, Takashi Watanabe, Kenichi Yoshimura, Rumiko Okamoto, Takaaki Chou, Michinori Ogura, Masami Hirano, Hideki Asaoku, Mitsutoshi Kurosawa, Yoshiharu Maeda, Ken Omachi, Yukiyooshi Moriuchi, Masaharu Kasai, Kazunori Ohnishi, Nobuyuki Takayama, Yasuo Morishima, Kensei Tobinai, Harumi Kaba, Seiichiro Yamamoto, Haruhiko Fukuda, Masahiro Kikuchi, Tadashi Yoshino, Yoshihiro Matsuno, Tomomitsu Hotta, Masanori Shimoyama: Prognostic Analysis and a New Risk Model for Hodgkin Lymphoma in Japan. *Int J Hematol* 91: 446-455, 2010.

Takashi Watanabe, Tomohiro Kinoshita, Kuniaki Itoh, Kenichi Yoshimura, Michinori Ogura, Yoshitoyo Kagami, Motoko Yamaguchi, Mitsutoshi Kurosawa, Kunihiro Tsukasaki, Masaharu Kasai, Kensei Tobinai, Harumi Kaba, Kiyoshi Mukai, Shigeo Nakamura, Koichi Ohshima, Tomomitsu Hotta, Masanori Shimoyama: Pretreatment serum total protein is a significant prognostic factor to predict outcome of peripheral T/NK-cell lymphoma patients. *Leukemia Lymphoma* 51: 813-821, 2010.

Kensei Tobinai, Michinori Ogura, Kuniaki Itoh, Tomohiro Kinoshita, Tomomitsu Hotta, Takashi Watanabe, Yasuo Morishima, Tadahiko Igarashi, Takashi Terauchi and Yasuo Ohashi: 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 Science* 101: 2579-2585, 2010.
Kensei Tobinai, Michinori Ogura, Dai Maruyama,

Toshiki Uchida, Naokuni Uike, Ilseung Choi, Kenichi Ishizawa, Kuniaki Itoh, Kiyoshi Ando, Masafumi Taniwaki, Naomi Shimada, Ken Kobayashi: 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* 92: 563-570, 2010.

Ken Omachi, Kiyoshi Ando, Michinori Ogura, Toshiki Uchida, Kuniaki Itoh, Nobuko Kubota, Kenichi Ishizawa, Joji Yamamoto, Takashi Watanabe, Naokuni Uike, Ilseung Choi, Yasuhito Terui, Kensuke Usuki, Hirokazu Nagai, Nobuhiko Uoshima, Keisei Tobinai of the Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group: Multicenter Phase II Study of Bendamustine for Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma. *Cancer Science* 101: 2059-2064, 2010. Michinori Ogura Kuniaki Itoh, Tomohiro Kinoshita, Haruhiko Fukuda, Takeaki Takenaka, Tomoko Ohtsu, Yoshitoyo Kagami, Kensei Tobinai, Masao Okamoto, Hideki Asaoku, Tsuneo Sasaki, Chikara Mikuni, Masami Hirano, Takaaki Chou, Kazuyuki Ohnishi, Hitoshi Ohno, Kaori Nasu, Kenichi Okabe, Shuichi Ikeda, Shigeo Nakamura, Tomomitsu Hotta, Masanori Shimoyama, and the members of the Lymphoma Study Group of JCOG (JCOG-LSG): Phase II study of ABVD therapy for previously untreated advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *Int J Hematol* 92: 713-724, 2010.

伊藤国明: 「特集」内科疾患の診断基準・病型分類・重症度、悪性リンパ腫、内科 105(No6): 1424-1428, 2010、南江堂、東京

伊藤国明: 我が国で開発中もしくは開発予定の新規分子標的薬: mTOR 阻害薬

(Everolimus, RAD001) による B 細胞リンパ腫の治療と開発状況、悪性リンパ腫、血液疾患における分子標的治療-ドラッグラグ解消に向けて、血液フロンティア別冊 20: S-1, 173-178, 2010. 医薬ジャーナル、大阪

伊藤国明: 分子標的薬、14-タミバロテン、15-ボル

テゾミブ、プロフェッショナルがんナーシング 1: 98-101, 2010、メディカ出版、大阪

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. 科学評論社、東京

2. 学会発表

Shunji Nagai, Yutaka Fujiwara, Naoki Ishizuka, Mikiya Ishihara, Kuniaki Itoh, Naomi Ogasawara, Hikaru Nakajima, Hiroe Fuse, Nobuaki Matsubara, Hirofumi Mukai, Takeshi Yamaguchi, Toru Mukohara, Hironobu Minami: Effect of green tea intake on pharmacokinetics of oral etoposide in cancer patients. The 101 Annual Meeting of the American Association of Cancer Research (Washington, USA), 2010.

T. Igarashi, K. Murayama, K. Itoh, M. Kurosawa, H. Nagai, T. Watanabe, K. Tobinai, and IDEC-C2B8 Japan Study Group: Eight-weekly infusions of rituximab (R) for relapsed patients (pts) with indolent B-cell lymphoma mostly pretreated with R: a Japanese multicenter phase II study. The 46th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (Chicago, USA), 2010.

Kuniaki Itoh, Nobuko Kubota, Kiyoshi Ando, Ken Ohmachi, Michinori Ogura, Toshiki Uchida, Kenichi Ishizawa, Joji Yamamoto, Takashi Watanabe, Naokuni Uike, Ilseung Choi, Yasuhito Terui, Kensuke Usuki, Hirokazu Nagai, Nobuhiko Uoshima, Kensei Tobinai; The Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Durable Responses with Bendamustine Monotherapy in Patients with Relapsed/ Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) and Mantle-Cell Lymphoma (MCL): Up-dated Follow-up data of a Japanese Multicenter Phase II Study. The Annual Meeting of the American Society of Hematology (Orland, USA), 2010.

Naokuni Uike, Kensei Tobinai, Michinori Ogura, Ilseung Choi, Dai Maruyama, Toshiki Uchida, Kenichi Ishizawa, Kuniaki Itoh, Kiyoshi Ando, Masafumi Taniwaki, Naomi Shimada, Ken Kobayashi: 再発又

は難治性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたエベロリムスの第I相用量漸増試験 (A phase I dose escalation study of everolimus in patients with relapsed or refractory NHL) 第72回日本血液学会総会 (横浜) 臨床血液 51: 345, 2010.

Kenichi Ishizawa, Joji Yamamoto, Kiyoshi Ando, Ken Ohmachi, Michinori Ogura, Toshiki Uchida, Kuniaki Itoh, Nobuko Kubota, Takashi Watanabe, Naokuni Uike, IseungChoi, Yasuhito Terui, Kensuke Usuki, Hirokazu Nagai, Nobuhiko Uoshima, Kensei Tobinai: 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ベンダムスチンの第2相試験 (Phase 2 Study of Bendamustine for Relapsed or Refractory Indolent B-NHL and Mantle Cell Lymphoma). 第72回日本血液学会総会 (横浜) 臨床血液 51: 316, 2010.

K. Itoh, T. Igarashi, M. Kurosawa, H. Nagai, T. Watanabe, K. Tobinai, IDEC-C2B8 Japan Study Group; Eight weekly infusions of rituximab (R) monotherapy for relapsed pts with indolent B-cell lymphoma (再発再燃indolent B細胞リンパ腫患者に対するリツキシマブ単剤療法の第II相試験). 第72回日本血液学会総会 (横浜) 臨床血液 51: 969, 2010.

Michihiro Hidaka, Teruhisa Azuma, Kensei Tobinai, Kunihiro Takeyama, Taro Shibata, Haruhiko Fukuda, Keiko Aikawa, Masaharu Kasai, Takaaki Chou, Masayuki Sano, Kuniaki Itoh, Toshiaki Sai, Hisashi Yamada, Kiyoshi Mukai, Tomomitsu Hotta, Masanori Shimoyama: P-II Study of Chemotherapy (Cx) and SCT for Adult ALL/LBL: Long-Term Follow-up Results of JCOG 9402 (成人 ALL およびリンパ芽球性リンパ腫に対する化学療法と造血幹細胞移植の第II相試験 JCOG9402 の長期観察結果). 第72回日本血液学会総会 (横浜) 臨床血液 51: 987, 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。

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 氏名 谷脇雅史 所属 京都府立医科大学

研究要旨：進行期のびまん性大細胞型 B リンパ腫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) と CHOP 療法の併用療法において、標準的 CHOP 療法 (3 週間) 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 療法群に症例を割り付けるランダム化第 II/III 相試験である。3 例が登録できた。2 例が RW-CHOP 療法、1 例が R-CHOP 療法に割り付けられた。RW-CHOP 療法の 2 例中 1 例は血液毒性のため、第 8 コースの CHOP が実施できず脱落となった。他 2 例は順調に経過している。

A. 研究目的

進行期びまん性大細胞型 B リンパ腫 (DLBCL) の標準的治療法を確立する。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 3 例を登録し、2 例が RW-CHOP 療法、1 例が R-CHOP 療法に割り付けられた。RW-CHOP 療法に割り付けられた 2 例中 1 例は、血液毒性が強く 3 週間の開始延長期間内に白血球数が基準に達せず、第 8 コースの CHOP が実施できず脱落となった。

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 3 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。脱落症例は高齢者であり、年齢的には適格基準を満たしていたが、治療経過中に骨髄抑制が遷延する傾向があった。一般に高齢者で骨髄機能が低下していると考えられるの

で、プロトコール実施に際しては、注意が必要であると考えられた。

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) Kobayashi T, Kuroda J, Ashihara E, Oomizu S, Terui Y, Taniyama A, Adachi S, Takagi T, Yamamoto M, Sasaki N, Horiike S, Hatake K, Yamauchi A, Hirashima M, Taniwaki M. Galectin-9 exhibits anti-myeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways. *Leukemia*. 24(4):843-850, 2010.
- 2) Kuroda J, Kobayashi T, Tsutsumi Y, Yamamoto M, Ohshiro M, Sasaki N, Shimura Y, Mizutani S, Nagoshi H, Kiyota M, Nakayama R, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Shimazaki C, Taniwaki M. Bortezomib for post-allogeneic hematopoietic stem transplantation relapse and GVHD in multiple myeloma: a single institute experience. *Int J Hematol*. 92(4):669-672, 2010.
- 3) Tobinai K, Ogura M, Maruyama D, Uchida T, Uike N, Choi I, Ishizawa K, Itoh K, Ando K, Taniwaki M, Shimada N, Kobayashi K. 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*, 92(4):563-570, 2010.
- 4) Kobayashi T, Kuroda J, Shimura K, Akaogi T, Kawata E, Kiyota M, Tanaka T, Kamitsuji Y, Murakami S, Hatsuse M, Okano A, Iwai T, Ueda S, Koshida M, Uchiyama H, Matsumoto Y, Kaneko H, Uoshima N, Ueda Y, Kobayashi Y, Shimazaki C, Horiike S, Taniwaki M. Bortezomib plus dexamethasone for relapsed or treatment refractory multiple myeloma: the collaborative study at six institutes in Kyoto and Osaka. *Int J Hematol*. 92(4):579-586, 2010.
- 5) Yamamoto M, Kuroda J, Uchiyama H, Kobayashi T, Tsutsumi Y, Ohshiro M, Sasaki N, Shimura Y, Mizutani S, Matsumoto Y, Shimazaki C, Horiike S, Taniwaki M, Shimazaki C. Allogenic bone marrow transplantation with fludarabine/busulfan16 conditioning regimen and dasatinib maintenance therapy for elderly Philadelphia-positive acute/advanced leukemia patients. *Leuk Res*. 34(4): e111-112, 2010.
- 6) Ogura M, Uchida T, Taniwaki M, Ando K, Watanabe T, Kasai M, Matsumoto Y, Shimizu D, Ogawa Y, Ohmachi K, Yokoyama H, Tobinai K; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci*. 101(9):2054-2058, 2010.
- 7) Kuroda J, Yamamoto M, Nagoshi H, Kobayashi T, Sasaki N, Shimura Y, Horiike S, Kimura S, Yamauchi A, Hirashima M, Taniwaki M. Targeting activating transcription factor 3 by Galectin-9 induces apoptosis and overcomes various types of treatment resistance in chronic myelogenous leukemia. *Mol Cancer Res*. 8(7):994-1001, 2010.
- 8) Watanabe M, Nakahata S, Hamasaki M, Saito Y, Kawano Y, Hidaka T, Yamashita K, Umeki K, Taki T, Taniwaki M, Okayama A, Morishita K. Downregulation of CDKN1A in adult T-cell leukemia/lymphoma despite overexpression of CDKN1A in human T-lymphotropic virus 1-infected cell lines. *J Virol*. 84(14):6966-6977, 2010.
- 9) Kanbayashi Y, Nomura K, Okamoto K, Matsumoto Y, Horiike S, Takagi T, Taniwaki M. Statistical examination to determine whether

- only 48-h value for serum concentration during high-dose methotrexate therapy is a predictor for clinical adverse events using ordered logistic regression analysis. *Ann Hematol.* 89(10):965-969, 2010.
- 10) Matsumoto Y, Horiike S, Ohshiro M, Yamamoto M, Sasaki N, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Shimizu D, Uchiyama H, Kuroda J, Nomura K, Shimazaki C, Taniwaki M. Expression of master regulators of helper T-cell differentiation in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, by immunohistochemical analysis. *Am J Clin Pathol.* 133(2):281-290, 2010.
- 11) Uchiyama H, Sowa Y, Wakada M, Yogosawa M, Nakanishi R, Horinaka M, Shimazaki C, Taniwaki M, Sakai T. Cyclin-dependent kinase inhibitor SU9516 enhances sensitivity to methotrexate in human T-cell leukemia Jurkat cells. *Cancer Sci.* 101(3):728-734, 2010.
2. 学会発表
- 1) Uchiyama H, Sowa Y, Wakada M, Yogosawa M, Nakanishi R, Horinaka M, Shimazaki C, Taniwaki M, Sakai T. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors Enhance Sensitivity to Methotrexate In Human T-Cell Leukemia Jurkat Cells. 52th ASH Annual Meeting. Orlando, USA, Dec 6, 2010.
- 2) Nagoshi H, Taki T, Kuroda J, Nishida K, Gotoh M, Okuda K, Kobayashi S, Yamamoto M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Otsuki T, Taniwaki M. Identification and Functional Significance of Novel Type of Structurally Aberrant Transcripts of DCC In B-Cell Malignancies. 52th ASH Annual Meeting. Orlando, USA, Dec 6, 2010.
- 3) 兼子裕人, 松本洋典, 堀池重夫, 横田昇平, 谷脇雅史, 志村和穂, 西田康一, 大川原康夫. Rituximab は B 細胞非ホジキンリンパ腫の脳再発を抑制しない. 第 8 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 東京, 2010.
- 4) 水谷信介, 黒田純也, 中山理祐子, 志村勇司, 大城宗生, 山本未央, 佐々木奈々, 隄 康彦, 古林 勉, 内山人二, 松本洋典, 堀池重夫, 谷脇雅史. サイクロスポリン A・メチルプレドニゾン併用療法が著効した血球貧食症候群合併皮下脂肪織炎様 T 細胞性リンパ腫. 第 50 回日本リンパ網内系学会総会, 新潟, 2010.
- 5) 松本洋典, 中山理祐子, 松本洋典, 水谷信介, 志村勇司, 名越久朗, 大城宗生, 隄 康彦, 佐々木奈々, 山本未央, 古林 勉, 内山人二, 黒田純也, 堀池重夫, 谷脇雅史. 眼瞼腫脹を契機に診断し得た IgG4 ミクリッツ病の 1 例. 第 50 回日本リンパ網内系学会総会, 新潟, 2010.
- 6) Shimura Y, Kuroda J, Kobayashi T, Tsutsumi Y, Sasaki N, Mizutani S, Ohshiro M, Yamamoto M, Nakayama R, Uchiyama H, Matsumoto Y, Shimazaki C, Horiike S, Taniwaki M. PBSCC with low-dose cyclophamide pretreatment in multiple myeloma. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.
- 7) Kaneko H, Shimura K, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Yokota S, Nishida K, Ohlawara Y, Taniwaki M. Clinical analyses of de novo CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma-signal institute study. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.
- 8) 大間知謙, 安藤 潔, 小椋美智則, 内田俊樹, 谷脇雅史, 松本洋典, 渡辺 隆, 飛内賢正. 再発・難治、中悪性度 B 細胞リンパ腫に対するベンダムスチンとリツキシマブ併用第 1 相試験. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.
- 9) Kobayashi Y, Tanaka T, Kawata E, Akaogi T, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Taniwaki M. Combination therapy of rituximab and cladribine for follicular lymphoma. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010, 横浜.
- 10) Uike N, Tobinai K, Ogura M, Choi I, Maruyama D, Uchida T, Ishikawa K, Itoh K, Ando K, Taniwaki M, Shimada N, Kobayashi K. Phase I