

201119037A

厚生労働科学研究補助金

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木下 朝博

(愛知県がんセンター中央病院)

平成 24(2012)年 3 月

厚生労働科学研究補助金

(がん臨床研究事業)

平成 23 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	・・・25
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	・・・29
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	・・・34
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	・・・38
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	・・・41
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	・・・45
IV.研究成果の刊行に関する一覧表	・・・・・・・・・・・・・・・・	49
V.研究成果の刊行物・別刷	・・・・・・・・・・・・・・・・	51

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 23 年度名簿

	氏名	所属・職名
研究代表者	木下 朝博	愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部 部長
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 化学療法科 科長
	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	東海大学病院 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. 総括研究報告

総括研究報告書

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

研究代表者：木下 朝博 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部 部長

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。プロトコル改正後に患者登録ペースが大幅に改善し、2012年3月1日現在の登録総数は216例で目標360例の60%に達した。

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) $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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) $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $750\text{mg}/\text{m}^2$ (div) day 1

Doxorubicin $50\text{mg}/\text{m}^2$ (div) day 1

Vincristine $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ (max $2.0\text{mg}/\text{body}$) (iv) day 1

Prednisolone $100\text{mg}/\text{body}$ (65才以上では $40\text{mg}/\text{m}^2$) (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ルコンセプトが承認され、2007年10月18日にJCOG プロトコ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同年9月16日に発効した。2012年3月1日現在参加47施設中45施設においてIRB手続きが完了した。月平均で約3例だった患者登録ペースはプロトコル改正後に約7例となり、2倍以上に増加した。2012年3月1日現在の患者登録総数は216例で、目標360例の60%に達している。

現在まで JCOG0601 登録例において以下のような重篤な有害事象を認めた。すなわち、小腸穿孔 G4 1 例 (A 群)、消化管穿孔 (十二指腸) G4 1 例 (A 群) (消化管に隣接した腫瘍が化学療法により縮小して発生)、febrile neutropenia/低血圧 G4 1 例 (B 群)、血清尿酸値上昇 G4 1 例 (B 群) (高腫瘍量患者に対する治療で腫瘍が崩壊したため)、vincristine による低ナトリウム血症 G4 1 例 (B 群)。これらはすべて既知の有害事象で、支持療法などによって回復・改善しており、治療関連死は認めていない。

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、患者登録ペースが大幅に改善した。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い登録ペースが大幅に改善した。現在まで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。

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, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N,

Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T. Phase II/III Study of R-CHOP-21 Versus R-CHOP-14 for Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: JCOG 0203 Trial. *J Clin Oncol.* 29: 3990-3998, 2011.

- 2) Tanaka T, Shimada K, Yamamoto K, Hirooka Y, Niwa Y, Sugiura I, Kitamura K, Kosugi H, Kinoshita T, Goto H, Nakamura S. Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan. *Ann Hematol.* 2011.
- 3) Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, Takahashi N, Yamaguchi M, Takayama N, Kinoshita T, Motoji T, Ohyashiki K, Kosugi H, Matsuda S, Ohnishi K, Omachi K, Hotta T. Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol.* 86: 117-123, 2011.
- 4) Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, Kobayashi Y, Maeshima AM, Niitsu N, Ennishi D, Tamaru JI, Ishizawa K, Kashimura M, Kagami Y, Sunami K, Yamane H, Nishikori M, Kosugi H, Yujiri T, Hyo R, Katayama N, Kinoshita T, Nakamura S. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol.* 22: 1601-1607, 2011.
- 5) Fukuhara S, Watanabe T, Munakata O, Mori M, Maruyama D, Kim S-W, Kobayashi Y, Taniguchi H, Maeshima A, Matsuno Y, Tobinai K. Bulky disease has an impact on outcomes in primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a retrospective analysis at a single institution. *Eur J*

Haematol 2011;87:434-40.

- 6) Tsukasaki K, Tobinai K, Hotta T, Shimoyama M: Lymphoma Study Group of JCOG. Jpn J Clin Oncol. 42(2):85-95, 2012.
- 7) 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 2011;22:1382-91.

Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Tsukasaki K, Hotta T, Tobinai K. Phase II/III trial of RCHOP-21 vs. RCHOP-14 in untreated advanced indolent B-cell lymphoma: JCOG0203. Phase II/III trial of R-CHOP-21 vs. R-CHOP-14 in untreated advanced indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL): JCOG0203. Plenary Session, Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.

- 5) Tobinai K: How to improve the efficacy of R-CHOP for indolent B-cell lymphoma? Symposium: New Trends in Diagnosis and Treatment of B-Cell Lymphoid Malignancies. Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.

<和文>

- 1) 島田和之、木下朝博：血管内大細胞型B細胞リンパ腫の治療、白血病リンパ腫骨髄腫 今日の診断と治療 第4版：413-418,2011
- 2) 木下朝博：悪性リンパ腫-最近の診断と治療の進展、総合臨床第60巻3号：459-460,2011

2. 学会発表

- 1) B細胞リンパ腫に対する治療の進歩 木下朝博 2011.04.第28回日本医学会総会 東京 [シンポジウム]
- 2) 造血器腫瘍薬物療法における今年のエビデンス 木下朝博 2011.07 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会 横浜[口演]
- 3) Watanabe T, Tobinai K: Phase II/III study of R-CHOP-21 vs. R-CHOP-14 in untreated indolent B-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0203 trial. International Session 5: Hematological Malignancies. Jpn Soc Med Oncol, Yokohama, 2011.
- 4) Yamamoto K, Watanabe T, Shibata T, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N,

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

分担研究報告書

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

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、2010年9月に適格規準に係るプロトコルの改訂を行った。これにより登録ペースは当初計画に復して順調に伸びつつある。2012年3月1日現在の登録数は目標の360例中216例で、予定の中間解析を準備中である

A. 研究目的

本研究の目的は、未治療びまん性大細胞型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)の化学療法との併用における至適投与法について、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診療実態調査実施した結果、収集された887例で適格条件を満たすのは63例(7%)のみであった。
- 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) プロトコル改正後の登録状況は順調に向上し、ほぼ当初の計画ペースになった。2012年3月1日現在で登録症例数は216例である。
- 5) 本年度に新たに報告された有害事象は、予期されるgrade4の消化管穿孔(十二指腸)1例が発生した。適切な対応により速やかに軽快したが、プロトコルに記載がなかったので、必要な改訂を行った。現在までに治療関連死亡はない。

D. 考察

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。当初の適格規準による登録症例集積は症例組み入れ規準の緩和により、登録が飛躍的に向上しつつあるので予定研究期間内に試験が完了することが期待される。

E. 結論

全施設に対する診療実態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などの適格規準の見直しに関わるプロトコルの改正を行ったことによって急速に症例登録が促進され、当初計画の集積ペースを上回る状況にある。この登録ペースを維持して予定の登録期間内に登録の完了を目指す。

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, Hotta T, et al.: Phase II/III Study of R-CHOP-21 Versus R-CHOP-14 for Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: JCOG 0203 Trial. J Clin Oncol 2011;

29(30): 3990-3998.

- 2) Uchida T, Hotta T, et al.: Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. Cancer Sci 2011; 102(9): 1680-1686.
- 3) Ohmachi K, Hotta T, et al. On behalf of the members of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-LSG): 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 2011; 22(6): 1382-1391 doi: 10.1093/annonc/mdq619.
- 4) Chou T, Hotta T, et al. and the Lymphoma Study Group of Japan Clinical Oncology Group: 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; 41(4): 586-589 doi:10.1093/jjco/hyq245.

3. その他
なし

<和文>

- 1) 堀田 知光: 序～B細胞性悪性リンパ腫治療のパラダイムシフト～、血液フロンティア、 21(10) : 17-18、2011

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

分担研究報告書

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：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に対する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) 併用 (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 週毎の CHOP 療法各コース計 8 回投与 (標準的 R-CHOP 療法) に無増悪生存で上回るか否かを検証するための第 II/III 相試験 (JCOG0601) のプロトコルを作成し、JCOG プロトコル審査委員会と参加施設 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。登録開始後の登録ペースが予定の約 50%にとどまったため、参加施設における DLBCL 患者の診療実態を調査し、それに基づいて適格条件緩和などのプロトコル改正を行い、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ルに基づく患者登録を再開した。プロトコル改正以降、月間登録症例数が平均約 3 例から平均約 7 例と 2 倍以上に増加し、2012 年 2 月 26 日現在、累積登録症例数は 215 例と目標 360 例の 60%に達している。

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 2011 年に Journal of Clinical Oncology (JCO) 誌に論文報告した。Primary endpoint である無増悪生存における研究的治療群 (R-CHOP-14) の優越性は認められなかったものの、両群の抗腫瘍効果と全生存は極めて良好であり、R-CHOP 療法による寛解到達後の寛解後療法の検討の必要性が示唆された。本論文は JCO 誌の Editorial でも論評され、リンパ腫治療に関する重要な evidence を世界に提供したと考えられる。

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) 患者に対する治療率と QOL の高い新たな標準治療を確立する。

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 回投与群 (R-CHOP 療法群:A 群) を対照として、CHOP 療法開始時からリツキシマブを週 1 回連続 8 回投与群 (RW+CHOP 療法群 : B

群)の有用性を、無増悪生存を primary endpoint としてランダム化第 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最大限の確保を図る。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。プロトコールの改正・改訂に関しては JCOG 効果安全性評価委員会の審査・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十分に確保し、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 を導入したリンパ腫効果判定規準改訂版作成に際し、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。

- 3) 1), 2)を含めて、JCOG0601 のフルプロトコールを作成して JCOG プロトコール審査委員会に提出し、2007-10-18 付けで承認。
- 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 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、当初の予定集積ペースの 50%弱にとどまった。
- 6) そこで、全参加施設において診療対象となった未治療 DLBCL 患者に関する調査を実施し、2007 年 10 月 17 日~2008 年 11 月 30 日に全参加施設で診療対象となった DLBCL 759 例中本プロトコール適格例は 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した。
患者登録を改善させるための方策を検討し、以下のプロトコール改正を決定した：
 - 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)改正した JCOG0601 プロトコールが 2010-9-2 付で JCOG 効果安全性評価委員会により審査・承認。
- 8) JCOG0601 プロトコール改訂版について、参加施設における IRB 審査を進め、参加 46 施設中 45 施設(98%)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ール改正点を周知した。
- 10) プロトコール改正後に JCOG0601 への月別患者登録数が平均約 3 例から平均約 7 例と 2 倍以上に増加した。2012 年 2 月 26 日現在、累積登録症例数は 215 例と目標 360 例の 60%に達している。
- 11) 本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 JCOG0601 への登録患者数累計は 28 例で、登録患者数は参加施設中第一位である。

12) 現在まで JCOG0601 登録例において以下の重篤な有害事象を認めた：

小腸穿孔 G4 1 例 (A 群)、消化管穿孔 (十二指腸) G4 1 例 (A 群)：消化管に隣接した腫瘍が化学療法により縮小して発生、febrile neutropenia/低血圧 G4 1 例 (B 群)、血清尿酸値上昇 G4 1 例 (B 群)：高腫瘍量患者に対する治療で腫瘍が崩壊したため、vincristine による低ナトリウム血症 G4 1 例 (B 群)。これらはすべて既知の有害事象で、支持療法などによって回復・改善しており、治療関連死は認めていない。

13) 一方、未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する JCOG0203 については、プロトコールで規定した経過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) に最終解析結果を口演発表し、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の official journal である Journal of Clinical Oncology 誌に論文発表した。Primary endpoint である無増悪生存 (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。

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 例中本プロトコール適格例は 61 例 (8%) 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した。患者登録を改善のための方策を検討し、以下のプロトコール改正を実施した：

- 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。

プロトコール改正後に月間登録症例数が平均約 3 例から平均約 7 例と 2 倍以上に増加し、本プロトコールで計画した登録ペースに復活した。2012 年 2 月 26 日現在、累積登録症例数は 215 例と目標 360 例の 60%に達している。

本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 28 例で、登録患者数は参加施設中第一位である。

2) JCOG0203 については primary endpoint である無増悪生存における研究的治療群 (R-CHOP-14) の優越性が認められなかったものの、両群の抗腫瘍効果と全生存は極めて良好であり、R-CHOP 療法による寛解到達後の寛解後療法の今後の検討の必要性が示唆された。本論文は JCO 誌の Editorial でも論評され、negative results ではあるものの、リンパ腫治療に関する重要な evidence を世界に提供したと考える。

3) JCOG0203 と類似の設定 (dose-dense chemotherapy の有効性検討目的) 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 (Ann Oncol 2011)。JCOG0203 は低悪性度 B 細胞リンパ腫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ール改正を行い、研究を継続中である。

E. 結論

1) JCOG0601 は登録開始後の登録ペースが予定の約 50%にとどまったため、参加施設の診療実態を調査し、それに基づいて適格条件緩和などのプロトコール改正を行った。プロトコール改正以降、月間登録症例数が平均約 3 例から平均約 7 例と 2 倍以上に増加し、本プロトコールで計画した登録ペース

に復活した。2012年2月26日現在、累積登録症例数は215例と目標360例の60%に達している。

2) JCOG0203 については primary endpoint である無増悪生存における研究的治療群 (R-CHOP-14) の優越性は認められなかったものの、両群の抗腫瘍効果と全生存は極めて良好であり、R-CHOP 療法による寛解到達後の寛解後療法の検討の必要性が示唆された。

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) Azuma T, Tobinai K, et al.: Phase II study of intensive post-remission chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study 9402. *Jpn J Clin Oncol*, in press.
- 2) Tsukasaki K, Tobinai K: Clinical trials and treatment of ATL. In Special Issue on HTLV-1 Infection and Its Associated Diseases. *Leuk Res Treat* 2012, Volume 2012, Article ID 101754, doi:10.1155/2012/101754.
- 3) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of anti-CD22 immunoconjugate inotuzumab ozogamicin plus rituximab in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci*. 2012 Feb 15. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02241.x. [Epub ahead of print]
- 4) Ishida T, Tobinai K, et al.: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 6. [Epub ahead of print]
- 5) Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Lymphoma Study Group of JCOG. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:85-95.
- 6) Weisenburger DD, Tobinai K, et al. for the International Peripheral T-cell Lymphoma Project: Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;117:3402-8.
- 7) Yamada K, Tobinai K, et al.: Follicular lymphoma with marked monocytoid or plasmacytoid differentiation and tiny or indistinct follicles: a case study of 4 patients. *Leuk Lymphoma* 2011;52:804-13.
- 8) Tsuboi K, Tobinai K, et al.: A phase I study to assess the safety, pharmacokinetics and efficacy of barasertib (AZD1152), an Aurora B kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2011;35:1384-9.
- 9) Tobinai K, et al.: Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Sci* 2011;102:1698-705.
- 10) 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.
- 11) 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* 2011;41:586-9.
- 12) Ogura M, Tobinai K, et al.: A phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci* 2011;102:1687-92.
- 13) Delabie J, Tobinai K, et al.: Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histology findings from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;118:148-55.
- 14) Tobinai K: Third annual forum on T-cell lymphoma: meeting report. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:693-5.
- 15) Watanabe T, Tobinai K, et al.: Phase II/III study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) compared to two-week R-CHOP in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0203 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3990-8.
- 16) Uchida T, Tobinai K, et al.: Japanese phase I/II study of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci* 2011;102:1680-6.
- 17) Fukuhara S, Tobinai K, et al.: Bulky disease has an impact on outcomes in primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a retrospective analysis at a single institution. *Eur J Haematol* 2011;87:434-40.
- 18) Foss FM, Tobinai K, et al.: Peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011;117:6756-67.
- 19) 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* 2011;102:414-8.
- 20) 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* 2011;22:1382-91.
- 21) 飛内賢正: 低悪性度 B 細胞リンパ腫/マントル細胞リンパ腫に対するベンダムスチン. *Annual Review 血液* 2012, IV. リンパ球系, 中外医学社, pp. 151-8, 2012.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 飛内賢正: 悪性リンパ腫治療の最近の動向。東京都医師会雑誌 2011;64:41-7.
- 25) 飛内賢正: B 細胞リンパ腫治療の最新のキーエビデンス。血液フロンティア 2011;21:1399-410.
- 26) 棟方 理、飛内賢正: 悪性リンパ腫と類縁疾患の病因・病態: 最新の知見。特集: リンパ系腫瘍: 診断と治療の進歩, 日本内科学会雑誌 2011;100:1765-72.
- 27) 棟方 理、飛内賢正: 再発・治療抵抗性ホジキンリンパ腫と未分化大細胞リンパ腫に対する抗 CD30 chemoimmunoconjugate (SGN-35) の有効性。血液内科 2011;63:75-80.
- 28) 飛内賢正: 悪性リンパ腫: 診療と新薬開発の現状。日本医事新報社 2011;4533:73-8.