

- 29) 加藤元博、飛内賢正、ほか：B細胞性悪性リンパ腫におけるA20の遺伝子変異による不活性化。臨床血液 2011;52:313-9.
- 30) 堀部敬三、飛内賢正、ほか：再発・難治性T細胞性急性リンパ性白血病およびT細胞性リンパ芽球性リンパ腫に対するネララビンの第I相試験。臨床血液 2011;52:406-15.
- 31) 飛内賢正：学会印象記：第51回日本リンパ網内系学会。血液フロンティア 2011;21:1502-5.
- 32) 宮崎泰司、飛内賢正、ほか：難治性血液疾患の現状と将来。ヒューマンサイエンス 2011;22:4-13.
- 33) 飛内賢正：悪性リンパ腫。新「名医」の最新治療。完全読本。週刊朝日MOOK, pp. 202-5, 朝日新聞出版、東京、2011.
- 34) 飛内賢正、ほか：Round Table Discussion: 低悪性度B細胞リンパ腫診療の現状と展望。Trends in Hematological Malignancies 2011;3:120-5.

## 2. 学会発表

- 1) Tobinai K: Treatment strategies for adult T-cell leukemia-lymphoma. T-Cell Lymphoma Forum, Oral Presentation, San Francisco, 2011.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Utsunomiya A, Tobinai K, et al.: Promising results of an anti-CCR4 antibody, KW-0761, for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). Oral Presentation, 15th International Conference on Human Retrovirology, June 5-8, 2011 at Leuven, Belgium.
- 5) Tobinai K, et al.: Promising results of an anti-CCR4 antibody, KW-0761 for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). Plenary Presentation, 11th International Conference on Malignant Lymphoma (11-ICML) in Lugano, 2011.
- 6) Goy A, Tobinai K, et al.: Inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in patients (pts) with indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL) refractory to rituximab, rituximab plus chemotherapy, or radioimmunotherapy (RIT). Oral Presentation, 11th International Conference on Malignant Lymphoma (11-ICML) in Lugano, 2011.
- 7) Kamiyama Y, Tobinai K, et al.: Incidental malignant lymphoma (ML) detected by cancer surveillance program. 11th International Conference on Malignant Lymphoma (11-ICML) in Lugano, 2011.
- 8) Suzuki K, Tobinai K, et al.: A phase I/II study of bortezomib in combination with melphalan and prednisolone in Japanese subjects with newly diagnosed hematopoietic stem cell transplant ineligible multiple myeloma. Am Soc Hematol, San Diego, USA.
- 9) Ogura M, Tobinai K, et al.: An open-label, phase 1 study of R-CVP in combination with inotuzumab ozogamicin in patients with CD22-positive non-Hodgkin's lymphoma. Poster Presentation, Am Soc Hematol, San Diego, USA.

- 10) Fukushima T, Tobinai K, et al.: Characterization of long-term survivors and a predictive model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. Oral Presentation, Am Soc Hematol, San Diego, USA.
- 11) Tobinai K: Treatment strategies for ATL. T-Cell Lymphoma Forum, Oral Presentation, San Francisco, 2012.
- 12) Fukushima T, Tobinai K, et al.: Characterization of long-term survivors and a predictive model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. Oral Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2012.
- 13) Yakushijin K, Tobinai K, et al.: Hyperglycemia during the early phase after hematopoietic stem cell transplantation is associated with insulin resistance. Poster Presentation, EBMT, 2012.
- 14) 森川哲行、飛内賢正、ほか：初回化学療法施行中にアメーバ性肝膿瘍を併発した悪性リンパ腫の2例。内科学会関東地方会、2011.
- 15) 飛内賢正：T細胞リンパ腫の治療最前線。第28回日本医学会総会シンポジウム：白血病・リンパ腫・骨髄腫の治療最前線。東京、2011.
- 16) 丸山 大、飛内賢正：末梢 T/NK 細胞腫瘍診療の問題点：臨床医の立場から。リンパ網内系学会シンポジウム3. T/NK 細胞腫瘍：診療と研究の新たな展開、福岡、2011.
- 17) 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.
- 18) 多田耕平、飛内賢正、ほか：再発・難治 B 細胞リンパ腫(B-NHL)に対する同種造血幹細胞移植の成績。日本臨床腫瘍学会、口演、横浜、2011.
- 19) 竹野伸洋、飛内賢正、ほか：ドキソルビシン液体製剤導入に伴う injection site reaction(ISR)発現頻度の評価。日本臨床腫瘍学会、示説、横浜、2011.
- 20) Yamamoto K, Tobinai K, et al.: 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.
- 21) Nagai H, Tobinai K, et al.: Phase I study of forodesine in patients with relapsed or refractory T/NK-cell malignancies. Oral Session, Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.
- 22) Ogura M, Tobinai K, et al.: Inotuzumab (INO) in B-cell NHL refractory to rituximab (R), R + chemotherapy, or radioimmunotherapy. Oral Session, Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.
- 23) Ohashi H, Tobinai K, et al.: The final results of phase I/II study of azacitidine in Japanese patients with MDS. Oral Session, Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.
- 24) 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.
- 25) Kamiyama Y, Tobinai K, et al.: Incidental malignant lymphoma (ML) by cancer surveillance program. Oral Session, Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.

26) Yakushijin K, Tobinai K, et al.: Day 11  
MTX might reduce the risk of engraftment  
syndrome (ES) after unrelated BMT  
(U-BMT) with RIC. Oral Session, Jpn Soc  
Hematol, Nagoya, 2011.

27) 森川哲行、飛内賢正、ほか：再発・難  
治性びまん型性大細胞性大細胞型 B 細胞  
リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植  
を併用した MCEC 療法の後方視的検討：  
日本造血細胞移植学会、2012 年 2 月、大阪。

28) 山上須賀、飛内賢正、ほか：バイオバ  
ンクの体制整備と研究協力説明担当者：  
(リサーチ・コンシェルジュ) 導入の取り  
組み。日本疫学会、示説発表、2012 年 1  
月、東京。

#### 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。
2. 実用新案登録  
該当事項なし。
3. その他  
該当事項なし。

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 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昨年度に行った。研究分担者はJCOGリンパ腫班の代表者として今年度の定例グループ会議を開催し、参加施設とともに本試験の登録を進めた。プロトコール改正後の登録ペースは改善しており、発生した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5例である。

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。すなわち未治療の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。第II相部分のprimary endpointは完全奏効割合。第III相部分のprimary endpointは無増悪生存期間。登録期間は5年間で360名を予定

する。

B. 研究方法

本研究は日本臨床腫瘍研究グループ（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%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昨年度に行った。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 を対象に含めることとした。

5. プロトコール改正は 2010 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

昨年度のプロトコール改正には参加施設での IRB 再承認に時間を要し登録ペースが一次停滞したが、その後は改善して当初に予定していた月 10 例程度が登録されている。2012 年 1 月までに、参加 47 施設中 45 施設で IRB 再承認が済み、209 例が登録された。研究分担者は JCOG リンパ腫班の代表としてプロトコール改正後も安全かつ可及的速やかな試験遂行のために定例グループ会議

を開催し、参加施設と協議した。そして潜在的 HBV キャリアに対する取り扱い、適格規準のうちプロトコール治療開始前のステロイド投与についての修正、予期される有害事象のうち消化管穿孔についての追記を行い、2011 年 10 月にプロトコールを改訂した。発生した有害事象は参加施設へ早期に周知した。

所属医療機関からは、インフォームドコンセントの得られた適格例 5 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、昨年度に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 を含めるプロトコール改正を行った。この改正後の登録ペースは改善しており、本年度は適格性・安全性についてのプロトコール改訂を行い、試験への患者登録を継続している。

#### E. 結論

JCOG0601 試験のプロトコール改訂を行い、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

総括研究報告書にまとめて記入

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
英文雑誌

1. Ishida T, Tsukasaki 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*. [Epub ahead of print], 2012.
  2. Tsukasaki K, Tobinai K, Clinical Trials and Treatment of ATL in “HTLV-1 Infection and Its Associated Diseases”, *Leukemia Research and Treatment*, 2012.
  3. Norimura D, Tsukasaki K, et al. Gastric involvement by mantle cell lymphoma observed by magnified endoscopy with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc*. 75(2):421-2, 2012.
  4. Tsukasaki K, et al. Lymphoma Study Group of JCOG. *Jpn J Clin Oncol*. 42(2):85-95, 2012.
  5. Hasegawa H, Tsukasaki K, et al. LBH589, a deacetylase inhibitor, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via activation of a novel RAIDD-caspase-2 pathway. *Leukemia*, 25(4) : 575-587,2011.
  6. Chou T, Tsukasaki K, et al. 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*, 41(4):586-589.2011.
  7. Hieshima K, Tsukasaki K, et al. c-Maf suppresses human T-cell leukemia virus type 1 Tax by competing for CREB-binding protein. *Cancer Sci*, 102(4) : 890-894,2011.
  8. Umino A, Tsukasaki K, et al. Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in lymph node. *Blood*, 117(20):5473-5478,2011.
  9. Sasaki D, Tsukasaki K, et al. 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*;96(5): 712-719,2011.
  10. Hasegawa H, Tsukasaki K, et al. Aberrant overexpression of membrane-associated mucin contributes to tumor progression in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Leuk Lymphoma*. 52(6):1108-17,2011.
  11. Ishitsuka K, Tsukasaki K, et al. Interferon alfa and antiretroviral agents: a treatment option for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Drugs Today (Barc)*.47(8):615-23,2011.
  12. Watanabe T, Tsukasaki K, 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 Oct 20;29(30):3990-3998.
- Chagan-Yasutan H, Tsukasaki K, et al. Involvement of osteopontin and its signaling molecule CD44 in clinicopathological features of adult T cell leukemia. *Leuk Res*. 35(11):1484-90,2011.

#### 和文雑誌

1. 塚崎邦弘：【悪性リンパ腫（かかりつけ医から専門医への質問）】成人T細胞白血病リンパ腫の抗がん剤治療について教えて下さい。治療 93(4月増刊号)：1156-1158,2011.
2. 塚崎邦弘：HTLV-1母子感染予防対策について ATL について。日本医師会雑誌 140(4)：805-807,2011..
3. 塚崎邦弘：【トピックスⅠ. 病因・病態—最近の知見】4. リンパ系腫瘍とウイルス。日本内科学会雑誌 100(7)：1781-1786,2011.
4. 高崎由美、塚崎邦弘ほか：【特集 リンパ系腫瘍診療の research questions】くすぶり型・慢性型成人 T 細胞白血病リンパ腫に

- 対する無治療経過観察は適切な選択か？  
血液内科 63(1) : 40-45,2011.
5. 塚崎邦弘 : 【特集(1) : HTLV-1 感染の検査と臨床】 4. ATL の病態と治療. 医療と検査機器・試薬 34(4):467-471, 2011.
  6. 塚崎邦弘 : 【特集 身近になる血液疾患の治療—専門医から実地医家へ】 成人 T 細胞白血病／リンパ腫と抗体薬治療. 日本医師会雑誌 140(7) : 1465-1469,2011.
  7. 塚崎邦弘 : 【73 回日本血液学会学術集会教育講演 S-2 基本シリーズ】 ATL に対する臨床試験の現状と患者参加促進. 臨床血液 52(10)別冊 : 1448-1453,2011.
  8. 今泉芳孝、塚崎邦弘 : 【特集 ウィルス感染による造血器疾患の病態と治療】 ATL の予後による層別化と治療の進歩. 血液内科 63(4) : 399-405,2011.
  9. 糸永英弘、塚崎邦弘ほか : 【症例報告】 顆粒リンパ球増多症に続発した急性単芽球形白血病 臨床血液 52(12):1870-1875,2011.
  10. 塚崎邦弘 : 【特集 成人 T 細胞白血病 (ATL)】 6. ATL に対する化学療法. 血液フロンティア 22(2) : 215-221, 2012.
  11. 森脇裕司、塚崎邦弘 : 【特集 成人 T 細胞白血病 (ATL)】 8. 症例提示 1)CCR4 抗体投与後の late and long responder. 血液フロンティア 22(2) : 231-233, 2012.

#### 和文書籍

1. 上平 憲、塚崎邦弘ほか : 成人 T 細胞白血病(ATL)の深まる理解と新たなる謎. (上平 憲編著者,仲井里枝,越智康浩,田中千晶編集,(株)シスメックス(神戸))2011.
  2. 今泉芳孝、塚崎邦弘 : 成人 T 細胞白血病・リンパ腫. 専門医のための薬物療法 Q&A 血液(小松則夫,片山直之,富山佳昭編集,(株)中外医学社(東京),265-272,2011.
  3. 福島卓也、塚崎邦弘 : IV. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫. 現場で役立つ 血液腫瘍プロトコール集 改訂版 (直江知樹編集,(株)医薬ジャーナル社(大阪・東京),95-101,2011.
  4. 塚崎邦弘 : [II. 白血病と白血球異常] 8. 成人 T 細胞白血病／リンパ腫～その白血病細胞形態の多様性～ (溝口秀昭,齊藤英彦,吉田彌太郎,小澤敬也編集,私のこの一枚 標本に学ぶ血液疾患症例 (株)医薬ジャーナル社 (大阪) ,113-118,2012.
- #### 2. 学会発表
1. 牧山純也、塚崎邦弘ほか : 骨髄の再検査で診断した Hepatosplenic T cell lymphoma (HSTL). 第 51 回日本リンパ網内系学会総会, 2011
  2. Ishida T, Tsukasaki K, et al : A Multicenter Phase II Study of KW-0761 for Relapsed ATL, 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集解, 2011
  3. 塚崎邦弘 : ATL に対する臨床試験の現状と患者参加促進. 第 73 回日本血液学会学術集会, 2011
  4. Nagai H, , Tsukasaki K, et al : 第 73 回日本血液学会学術集会 : Phase I Study of Forodesine in Patients with Relapsed or Refractory T/NK-Cell Malignancies,2011
  5. Taniguchi H, , Tsukasaki K, et al : Outcome of adult T-cell leukemia-lymphoma(ATL)after salvage therapy, 第 73 回日本血液学会学術集会, 2011
  6. Uchimaru K, , Tsukasaki K, et al : Nation-wide survey of the management of adult T-cell leukemia and HTLV-1 carrier, 第 73 回日本血液学会学術集会, 2011.
  7. Yamamoto K, Tsukasaki K, et al. : Plenary Session. Phase II /III trial of RCHOP-21 vs. RCHOP-14 in untreated advanced indolent B-cell lymphoma : JCOG0203, 第 73 回日本血液学会学術集会, 2011
  8. Makiyama J, Tsukasaki K, et al : Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis, 第 73 回日本血液学会学術集会, 2011
  9. Maruyama D, Tsukasaki 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, T-CELL LYMPHOMA FORUM, 2011.
10. Tsukasaki K : Pathogenesis of Adult T cell Leukemia-Lymphoma. XI Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil, 2011.
  11. Tsukasaki K : International consensus on the management of ATL. XI Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil, 2011.
  12. Tsukasaki K : Clinical Trials for the Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). XI Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil, 2011.
  13. Utsunomiya A, Tsukasaki K, et al : Promising Results of an Anti-CCR4 Antibody, KW-0761, for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma(ATL). 15th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, 2011
  14. K. Tobinai , Tsukasaki K, et al: Promising Results of an Anti-CCR4 Antibody, KW-0761, for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma(ATL), 11th International Conference on Malignant Lymphoma, 2011.
  15. Katsuya H, Tsukasaki K, et al: A Prognostic Index for Acute and Lymphoma Type Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. 53<sup>rd</sup> ASH Annual Meeting, 2011.
  16. Fukushima T, Tsukasaki K, et al. Characterization of Long Term Survivors and a Predictive Model for Aggressive Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma(ATL):An Ancillary Study by the Japan Clinical Oncology Group,JCOG0902A. 4<sup>th</sup> Annual T-cell Lymphoma Forum, 2012.
  17. Fukushima T, Tsukasaki K, et al. Characterization of Long Term Survivors and a Predictive Model for Aggressive Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma(ATL):An Ancillary Study by the Japan Clinical Oncology Group,JCOG0902A. 53<sup>rd</sup> ASH Annual Meeting, 2011.
  18. Tsukasaki K, et al. JCOG studies for ATL. 4<sup>th</sup> Annual T-cell Lymphoma Forum, 2012.  
(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)  
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 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）の有効性をランダム化第 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、15 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/m<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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24年2月1日現在で209例が登録され、当院からは15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の有効な使用方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、再発例に対する救援療法、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、再発例に対する救援療法、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の有効な使用方法の開発は、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

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ken Ohmachi, Kensei Tobinai, Yukio Kobayashi, Kuniaki Itoh, Masanobu Nakata, Taro Shibata, Yasuo Morishima, Michinori Ogura, Takayo Suzuki, Ryuzo Ueda, Keiko Aikawa, Shigeo Nakamura, Haruhiko Fukuda, Masanori Shimoyama, Tomomitsu Hotta, 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. Ann Oncol 22: 1382-1391, 2011.

Kensei Tobinai, Tadahiko Igarashi, Kuniaki Itoh, Mitsutoshi Kurosawa, Hirokazu Nagai, Akira Hiraoka, Tomohiro Kinoshita, Naokuni Uike, Michinori Ogura, Shigeru Nawano, Shigeo Mori, Yasuo Ohashi: 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 Science 102 (9): 1698-1705, 2011.

Ruriko Tanaka, Shinya Kimura, Eishi Ashihara, Mariko Yoshimura, Naoto Takahashi, Hisashi Wakita, Kuniaki Itoh, Kaichi Nishiwaki, Kenshi Suzuki, Rina Nagao, Hisayuki Yao, Yoshihiro Hayashi, Sakiko Satake, Hideyo Hirai, Ken-ichi Sawada, Oliver G Ottmann, Junia V. Melo, Taira Maekawa: Rapid automated detection of ABL kinase domain mutations in imatinib-resistant patients. Cancer letter 312(2): 228-234, 2011

## 2. 学会発表

Yoshiko Nishimura, Reiko Matsui, Takeshi Yamaguchi, Nobuaki Matsubara, Shunji Nagai, Kuniaki Itoh, Keishiro Izumi: Clinical presentation and outcome of CHOP like regimen in elderly patients with malignant lymphoma. 第9回日本臨床腫瘍学会総会（横浜）抄録集 p389, 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。

### 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療法の開発による標準的治療の  
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：未治療進行期びまん性大細胞型 B リンパ腫（DLBCL）の標準的治療法を確立するために、本研究班の臨床試験 JCOG0601 に適格例を登録している。対象は、IPI の低リスク群の症例から全病期の全 IPI リスク群に拡大された。JCOG0601 はキメラ型抗 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 例が登録可能であり、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 75 歳と高齢であり血液毒性のため、第 8 コースの CHOP が実施できず脱落となったが、7 年間 CR を維持している。他 2 例も順調に経過している。

A. 研究目的

未治療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

本研究班で改訂された JCOG0601 の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。JCOG0601 臨床試験は、全病期の全 IPI リスク群の症例を対象として、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

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 例は登録時に 75 歳高齢者であり、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。変更された適格基準に合致し同意が得られ登

録された症例はない。

#### D. 考察

RW-CHOP 療法に登録された 1 例は 75 歳であり、治療経過中に骨髄抑制が遷延した。高齢者では骨髄機能が低下している可能性があることから、血液毒性には注意が必要であると考えられた。

#### E. 結論

全病期の全 IPI リスク群の症例を対象に JCOG0601 臨床試験の適格基準に合致する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) Ohshiro M, Kuroda J, Kobayashi Y, Akaogi T, Kawata E, Uoshima N, Kamitsuji Y, Kaneko H, Shimura K, Shimazaki C, Murakami S, Hatsuse M, Okano A, Kobayashi T, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. ADAMTS-13 activity can predict the outcome of disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies treated with recombinant human soluble thrombomodulin. *Am J Hematol.* 87(1):116-119, 2012.
- 2) Gotou M, Hanamura I, Nagoshi H, Wakabayashi M, Sakamoto N, Tsunekawa N, Horio T, Goto M, Mizuno S, Takahashi M, Sukanuma K, Yamamoto H, Hiramatsu A, Watarai M, Shikami M, Imamura A, Mihara H, Taki T, Taniwaki M, Nitta M. Establishment of a novel human myeloid leukemia cell line, AMU-AML1, carrying t(12;22)(p13;q11) without chimeric MN1-TEL and with high expression of MN1. *Genes Chromosomes Cancer.* 51(1):42-53, 2012.
- 3) Tokunaga T, Shimada K, Yamamoto K, Chihara D, Ichihashi T, Oshima R, Tanimoto M, Iwasaki T, Isoda A, Sakai A, Kobayashi H, Kitamura K, Matsue K, Taniwaki M, Tamashima S, Saburi Y, Masunari T, Naoe T, Nakamura S, Kinoshita T. Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan. *Blood.* 2012 Feb 2. [Epub ahead of print]
- 4) Kobayashi T, Kuroda J, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Successful treatment of chemotherapy-refractory angioimmunoblastic T cell lymphoma with cyclosporin A. *Acta Haematol.* 127(1):10-15, 2012.
- 5) Yamamoto-Sugitani M, Kuroda J, Ashihara E, Nagoshi H, Kobayashi T, Matsumoto Y, Sasaki N, Shimura Y, Kiyota M, Nakayama R, Akaji K, Taki T, Uoshima N, Kobayashi Y, Horiike S, Maekawa T, Taniwaki M. Galectin-3 (Gal-3) induced by leukemia microenvironment promotes drug resistance and bone marrow lodgment in chronic myelogenous leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(42):17468-17473, 2011.
- 6) 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(30):3990-3998, 2011.
- 7) Asano N, Kinoshita T, Tamaru J, Ohshima K, Yoshino T, Niitsu N, Tsukamoto N, Hirabayashi K, Izutsu K, Taniwaki M, Morishima Y, Nakamura S. Cytotoxic molecule-positive classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathological comparison with cytotoxic molecule-positive peripheral T-cell lymphoma of not otherwise specified type. *Haematologica.* 96(11):1636-1643, 2011.
  - 8) Kaneko H, Shimura K, Horiike S, Kuroda J, Matsumoto Y, Yokota S, Nishida K, Ohkawara Y, Taniwaki M. Cytogenetic analysis of de novo CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 7(4):346-350, 2011.
  - 9) Matsuda A, Taniwaki M, Jinnai I, Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yanagita S, Suzuki T, Yoshida Y, Kimura A, Tsudo M, Tohyama K, Takatoku M, Ozawa K. Morphologic analysis in myelodysplastic syndromes with del(5q) treated with lenalidomide. A Japanese multiinstitutional study. *Leuk Res.* 2011 Dec 13. [Epub ahead of print]
  - 10) Chinen Y, Nakao M, Sugitani-Yamamoto M, Kiyota M, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Intravascular B-cell lymphoma with hypercalcemia as the initial presentation. *Int J Hematol.* 94(6):567-70, 2011.
2. 学会発表
- 1) Kuroda J, Yamamoto M, Ashihara E, Nagoshi H, Kobayashi T, Matsumoto Y, Sasaki N, Shimura Y, Kiyota M, Nakayama R, Horiike S, Maekawa T, Taniwaki M. Leukemia Microenvironment-Specific Galectin-3 Expression of Leukemic Cells Promotes Malignant Niche Formation and Bone Marrow Lodgment of leukemic Cells in Chronic Myelogenous Leukemia. 53th ASH Annual Meeting. San Diego. USA, Dec 10, 2011.
  - 2) Mizutani S, Taniwaki M, Okuda T. Biological Analysis of AML1/RUNX1 Arginine-Mutants by Means of Hematopoietic Rescue Experiments of *Runx1*-deficient Mouse Embryonic Stem Cells. 53th ASH Annual Meeting. San Diego. USA., Dec 12, 2011.
  - 3) Yamamoto M, Kuroda J, Kobayashi T, Sasaki N, Nagoshi H, Shimura Y, Kiyota M, Nakayama R, Horiike S, Ashihara E, Akaji K, Taniwaki M. Galectin-3 Is the Molecular Target for Overcoming Multidrug Resistance Due to the Cell Protection by Bone Marrow Leukemia Microenvironment in Chronic Myeloid Leukemia. 53th ASH Annual Meeting. San Diego. USA, Dec 12, 2011.
  - 4) Nagoshi H, Taki T, Hanamura I, Nitta M, Otsuki T, Nishida K, Okuda K, Sakamoto N, Kobayashi S, Yamamoto M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Frequent Involvement of *PVT1* in Multiple Myeloma Carrying 8q24 Rearrangement and Identification of Novel *PVT1-NBEA* Chimeric Gene. 53th ASH Annual Meeting. San Diego. USA, Dec 12, 2011.
  - 5) 古林 勉, 黒田純也, 隄 康彦, 山下美穂子, 山本未央, 大城宗生, 内山人二, 松本洋典, 堀池重夫, 谷脇雅史. シクロスポリンが著効した化学療法抵抗性血管免疫芽

- 球性 T 細胞リンパ腫. 第 95 回近畿血液学地方会, 尼崎, 2011.
- 6) 中山理祐子, 松本洋典, 小林 覚, 名越久朗, 隄 康彦, 黒田純也, 内山人二, 滝 智彦, 稲葉 亨, 西田一弘, 横田昇平, 堀池重夫, 柳澤昭夫, 谷脇雅史. Analysis of B-cell clonality and chromosomal abnormality characteristic of MALT lymphoma in IgG4-related disease. 第 51 回日本リンパ網内系学会総会, 福岡, 2011.
  - 7) 志村勇司, 松本洋典, 中山理祐子, 清田実希, 水谷信介, 佐々木奈々, 山本未央, 大城宗生, 山下美穂子, 隄 康彦, 古林 勉, 内山人二, 黒田純也, 堀池重夫, 谷脇雅史. 再発・難治, 二次性中枢神経悪性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法. 第 51 回日本リンパ網内系学会総会, 福岡, 2011.
  - 8) Kaneko H, Shimura K, Nishida K, Ohkawara Y, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Yokota S, Taniwaki M. Clinical outcomes of gastrointestinal tract B-cell lymphoma. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.
  - 9) Yamamoto K, Watanabe T, Shibata T, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, 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. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.
  - 10) Tsutsumi Y, Chinen Y, Nakayama R, Kiyota M, Mizutani S, Shimura Y, Oshiro M, Yamamoto M, Kobayashi S, Nagoshi H, Taki T, Kobayashi T, Uchiyama H, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Taniwaki M. Genome array and spectral karyotyping analysis of highly aggressive B-cell leukemia/lymphomas. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.
  - 11) Nakayama R, Matsumoto Y, Chinen Y, Kiyota M, Kobayashi S, Nagoshi H, Mizutani S, Shimura Y, Oshiro M, Sasaki N, Yamamoto M, Yamashita M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Shimura K, Kaneko H, Kuroda J, Uchiyama H, Inaba T, Taki T, Nishida K, Horiike S, Yokota S, Yanagisawa A, Taniwaki M. Analysis of B-cell clonality and chromosomal abnormalities in IgG4-related disease. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.
  - 12) Kobayashi S, Taki T, Tsutsumi Y, Nagoshi H, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Nishida K, Taniwaki M. Analysis of *BACH2*-related genes in B-cell malignancies. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.
  - 13) Sasaki N, Kuroda J, Nagoshi H, Yamamoto M, Kobayashi S, Tsutsumi Y, Shimura Y, Nakayama R, Kobayashi T, Matsumoto Y, Taki T, Nishida K, Horiike S, Akao Y, Taniwaki M. Bcl-2 is a better target compared to c-Myc in novel DLBCL cell lines with Bcl-2/c-Myc overexpression. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.
  - 14) Nagoshi H, Taki T, Hanamura I, Nishida K, Kuroda J, Okuda K, Kobayashi S, Yamamoto M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Ootsuki T, Nitta M, Taniwaki M. Frequent rearrangements of *PVT1* and a novel *PVT1-NBEA* chimeric gene in multiple myeloma. 第 73 回日本血液



学会学術集会, 名古屋, 2011.

- 15) 小林 覚, 滝 智彦, 名越久朗, 松本洋典, 黒田純也, 堀池重夫, 西田一弘, 谷脇雅史. B 細胞腫瘍における *BACH2* 関連遺伝子の発現解析. 第70回日本癌学術総会, 名古屋, 2011.
- 16) 名越久朗, 滝 智彦, 花村一朗, 仁田正和, 大槻剛己, 西田一弘, 奥田恵子, 小林 覚, 山本未央, 隄 康彦, 古林 勉, 松本洋典, 堀池重夫, 黒田純也, 谷脇雅史. 8q24 異常を伴う多発性骨髄腫における *PVT1* の関与および新規キメラ遺伝子 *PVT1-NBEA* の同定. 第70回日本癌学術総会, 名古屋, 2011.

(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  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他3  
なし

# 平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

## 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（臨床試験の実施）

分担研究者：鈴木孝世（滋賀県立成人病センター 副院長（兼）化学療法部部長

### 研究要旨

CD20 陽性のびまん性大細胞 B 細胞型リンパ腫（DLBCL）に対する標準的治療法は、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンを用いる多剤化学療法（CHOP 療法）であった。近年臨床使用が可能となった分子標的薬である R（rituximab：R）を併用した CHOP 療法（R-CHOP 療法）が、より優れた臨床効果をもたらすことが証明されてからは、R-CHOP 療法が DLBCL に対する標準的治療法とされている。

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

この研究においては、R の至適投与時期を解析し、より治癒率の高い新たな標準的治療を確立することを目的とする。即ち、R-CHOP 療法における R の最良投与タイミングについて下記の 2 法を、ランダム化第 II/III 相試験で検証する。

② CHOP 療法開始時点から R を週 1 回連続 8 回投与する方法

② CHOP 療法の各コース毎 1 回の計 8 回 R を投与する方法

分担研究においては、インフォームド・コンセントを得た後、適応患者を本研究の基盤となる臨床研究プロトコールに登録し、治療と経過観察を行っている。

### A. 研究目的

#### 【研究の背景】

悪性リンパ腫の中心的な病型である DLBCL に対する標準的治療は 1970 年代に開発された CHOP 療法であったが、2000 年代に入り、B 細胞に特異的に発現する CD20 抗原に対するキメラ型モノクローナル抗体である R の導入により、CHOP 療法との併用より無増悪生存（PFS）期間および全生存（OS）期間ともに有意に延長し、30 年ぶりに標準的治療を更新した。しかしながら、R の最適な併用方法については用法、用量ともにまだ検証され

ていない。

#### 【研究の目的】

現在、未治療進行期の DLBCL に対する標準治療は 3 週ごとの CHOP 療法の各コースの第 1 日目に R を計 8 回投与するものとされている。一方、わが国では 2003 年 9 月に B 細胞リンパ腫に対して承認された R の用法用量は  $375\text{mg}/\text{m}^2$  を 1 週間隔で 8 回の投与である（R-CHOP 療法）。これは治験で行われた単剤での 8 週連続投与の有効性と安全性のデータに基づいている。R の薬物動態は個体間差が大きく、血中半減期が 11～572 時間と通常の抗がん剤と違って著しく長くかつ患者毎の個体差が

大きいのが特徴であるが、3週毎の投与方法での薬物動態に関する明確なデータは存在しない。Rの薬物動態と有効性の関連については、奏効例はRの血中濃度が高いこと、血中R濃度が高い例の無増悪生存期間(PFS)が長いことが知られている。これらの報告はRの血中濃度を高めに維持すること、化学療法と同時併用することが治療効果の向上をもたらす可能性があることを示唆している。

進行期高悪性度NHLは治療初期の10～12週で完全寛解(CR)が得られない場合、それ以降にCRが得られても長期のPFSを得られる可能性が低い。治療初期に集中的にRを投与する治療法は、間欠的にRを投与するよりも有効性が高いことが期待される。これらを踏まえR-CHOP療法の治療効果向上を目指して、CHOP療法との併用におけるRの至適投与方法について検討する。本試験治療は早期の腫瘍増殖を抑えて治療初期でのCR導入率を向上させ、生存率を更に向上させられる可能性があると考えられる。加えて、高額医薬品である本剤の有効な使用法を開発することは、治癒率の向上のみならず、医療経済面においても国民福祉に貢献するものと考えられる。

本試験において主要エンドポイントで試験治療群が標準療法群を上回った場合には、寛解導入療法初期における治療強度の重要性、抗体療法の効果的な使用方法を明らかにすることができるのみでなく、再発例に対する救援療法、自家移植併用の超大量化学療法を行う際のRの使用法へも応用可能となると考えられる。また、Rは高額医薬品であり、最適な併用方法を確立することは、治療成績の向上とともに医療経済面でも国民の福祉に貢献できる。

## B. 研究方法と倫理面への配慮

わが国の中高悪性度非ホジキンリンパ腫の中心的な病型であるDLBCLに対する治癒率およびQOLの高い新たな標準的治療を確立することを目的として【当初プロトコール】未治療進行期(Ann Arbor臨床病期bulky II, III, IV期)かつ国際予後指数(international prognostic index, IPI)で低リスク群のCD20陽性DLBCL患者を対象に、RとCHOP(シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン)療法の併用において、8コースのCHOP療法の各コースにRを計8回投与する方法(R-CHOP療法群)を対照に、CHOP療法開始からRを週1回連続8回投与する方法(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。【対象患者の適応拡大】改訂プロトコールでは対象は”CD20陽性のB細胞リンパ腫”となった。

第II相部分の主要エンドポイントは完全奏効(CR)割合、第III相部分の主要エンドポイントは無増悪生存(PFS)割合とする。第II相から第III相への移行の可否については中間解析の結果の評価に基づく。登録期間は3年間で360名を予定する。

A群(R-CHOP療法) R375mg/m<sup>2</sup> 点滴静注を3週間隔で計8回  
B群(RW-CHOP療法) R375mg. m<sup>2</sup> 点滴静注を1週間隔で計8回

### 【倫理面への配慮】

適切な症例選択規準と治療中止規準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保している。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守している。

研究実施計画書のinstitutional review board (IRB)による審査・承認が得られた

施設のみが症例を登録する。  
説明文書を用いて十分な説明を行い考慮の時間を設けた後、自由意志に基づく同意を患者本人より文書で得る。  
直接個人が識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。  
臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会による、臨床試験研究の第三者的監視を実施する。

### C. 研究結果

滋賀県立成人病センターでは、平成18年12月10日に倫理委員会（施設 IRB）において当該臨床試験 JCOG0601ver1.0の承認を得た。下記に述べる改訂プロトコール JCOG0601ver2.0の本院 IRB 承認日は、平成22年9月24日である。現在、最新プロトコール JCOG0601ver2.1にて臨床研究を行っている。

#### 平成24年2月29日までの臨床試験への登録と、治療並びに経過観察

未治療で下記の症例登録条件を満たす B 細胞型悪性リンパ腫患者 4 症例に対し、プロトコール治療並びに経過の観察について詳細に説明し、質問には分かり易く応答した。かかるインフォームド・コンセントを取得した後、文書で当臨床試験に参加する意志を明確にいただき、症例登録を行った。

平成24年2月29日までに、4 症例を登録し、治療計画に従って治療を実施した。3 症例とも B 群に割り付けられ、研究計画書に沿ってプロトコール治療を施行し、全ての症例において治療は終了している。終了理由は、プロトコール治療の終了である。予期しない有害事象や Grade3 以上の非血液毒性は観察されていない。

登録治療した症例においては、3 年が

経過したが、2 次発がん等の晩発性有害事象は認めず、完全寛解を維持している。

現在、引き続き改訂プロトコールによる症例を登録中である。

### D. 考察

#### 1) 登録可能症例数について

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

これは全ての症例登録施設においても同様のことであるという。即ち当該研究の対象症例ボリュームは予測よりかなり小さく、計画した研究期間内に予定症例数が確保されない懸念が生じていた。本来の研究目的と大きな乖離を生じない範囲で、登録条件が変更（JCOG0601ver2.0）された。

#### 2) 保険診療について

ある程度期間の入院を余儀なくされた場合、B 群治療は、DPC 環境下においては病院経営上不利になると思われる。R のような新規抗がん剤においては導入当初に引き続き出来高払い制にさせていただきたい。

### E. 結論

治療計画に基づいて、4 症例を登録している。4 例とも B 群に割り付けられ、プロトコール治療を行った。特段の有害事象は認めず、完全寛解を維持している。改訂プロトコールのもとで、症例登録に努めていく。

### F. 健康危険情報

特段の健康危険情報はない。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表