

201221013A

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 24 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 25(2013)年 4 月

厚生労働科学研究補助金

(がん臨床研究事業)

平成 24 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	飛内 賢正	・・・・・・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	塚崎 邦弘	・・・・・・17
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	伊藤 國明	・・・・・・22
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	谷脇 雅史	・・・・・・26
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	鈴木 孝世	・・・・・・31
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	石澤 賢一	・・・・・・35
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	永井 宏和	・・・・・・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	・・・・・・43
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	・・・・・・47
IV.研究成果の刊行に関する一覧表	・・・・・・・・・・・・・・・・	51
V.研究成果の刊行物・別刷	・・・・・・・・・・・・・・・・	53

# 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 24 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	飛内 賢正	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 科長
	塚崎 邦弘	国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科 科長
	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 特任教授
	永井 宏和	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 部長
	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、2013年3月1日現在の登録総数は296例で目標360例の82%に達し、2013年中には症例登録が完了できる見込みである。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における所属

飛内賢正・国立がん研究センター 科長  
塚崎邦弘・国立がん研究センター東病院 科長  
伊藤國明・国立がん研究センター東病院 科長  
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 特任教授  
永井宏和・名古屋医療センター 部長  
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の至適投与法を、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

るリツキシマブの投与スケジュールに関するランダム化比較試験を Japan Clinical Oncology Group(JCOG)リンパ腫グループの多施設共同研究として実施する。

本試験によって寛解導入療法初期における治療強度の重要性、抗体療法の効果的な使用方法を明らかにすることができるのみでなく、再発例に対するリツキシマブの使用法へも応用可能となると考えられる。また、リツキシマブは高額医薬品であり、最適な併用方法を確立することは、治療成績の向上とともに医療経済面でも国民の福祉に貢献できる。

## B. 研究方法

本研究は、JCOGリンパ腫グループにおける臨床試験、「未治療のCD20陽性びまん性大細胞型B リンパ腫に対するR-CHOP 療法におけるRituximab の投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第II/III相試験 (JCOG0601)」として実施した。

本研究はCD20 陽性DLBCL患者を対象として、キメラ型抗CD20 抗体rituximab とCHOP 療法の併用において、8 コースのCHOP 療法の各コースにrituximab を計8 回投与する方法 (R-CHOP 療法群) を対照に、CHOP 療法開始からrituximab を週1 回連続8 回投与する方法 (RW+CHOP 療法群) の有用性をランダム化第II/III相試験により検証するものである。

第II 相部分のPrimary endpointは完全奏効割合 (complete response rate : %CR)、Secondary endpointsは無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS)、全生存期間 (overall survival : OS)および、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合である。第III 相部分のPrimary endpointはPFS、Secondary endpointsはOS および有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合である。

主な適格規準は以下の通りである。

(1) 組織学的にDLBCLと診断されている。ただし組織学的進展と判断された患者は除く

(2) 腫瘍細胞のCD20 抗原が陽性

(3) I 期 non-bulky の場合、局所放射線照射と化学療法の併用療法が適応ではない

(4) 末梢血液中腫瘍細胞数が $10000/\text{mm}^3$  以下

(5) 年齢が20 歳以上、79 歳以下

(6) Performance Status (PS) : ECOG 0-2

(7) 中枢神経系浸潤がない

(8) 測定可能病変を有する

(9) 以前に化学療法・放射線治療・抗体療法のいずれも受けていない

(10) 適切な臓器機能が保たれている

(11) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている

治療方法は以下の通りである。

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

rituximab (tri-weekly) 375mg/m<sup>2</sup> DIV 3 週毎  
・CHOP もrituximab もコース毎に投与する。

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

rituximab (weekly) 375mg/m<sup>2</sup> DIV 週1 回・連続 8 回

・CHOP はコース毎に投与する。

・rituximab は第1 コースのday1を起算日として、day 1,8,15,22,29,36,43,50 の計8 回投与する。

standard CHOP 療法 (A 群B 群共通)

Cyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup> (div) day 1

Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> (div) day 1

Vincristine 1.4mg/m<sup>2</sup> (max 2.0mg/body) (iv) day 1

Prednisolone 100mg/body (65 才以上では40mg/m<sup>2</sup>) (po) day 1-5

21 日間を1 コースとして、以上を計8 コース繰り返す。ただしbulky massを有さないI期はCHOPを6コースまで (rituximabは8コース) とする。

予定登録例数、登録・追跡期間は以下の通りである。

第II 相部分 : B 群で68 例

第III 相部分 : 各群180 例 計360 例 (第II 相



部分を含む)

登録期間：5年、追跡期間：3年、総研究期間：8年

(倫理面への配慮)

適切な患者選択規準と治療中止規準の設定により、被験者の安全性を確保する。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守する。

- 1) JCOG ポリシーに従って研究実施計画書を作成し、JCOG プロトコ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。2013年3月1日現在の患者登録総数は296例で、目標360例の約82%に達している。

本年度は第II相部分に登録された患者の治療が完了したためプロトコルに規定された第1回の間解解析を行った。全適格例(B群)68例が対象となり、その解析結果から帰無仮説「真の%CRが55%以下である」は片側P値<0.0001で棄却された。中間解析に基づいてJCOG 効果・安全性評価委員会の審査が行われ、帰無仮説が棄却されかつ有害事象は許容範囲内と判断されて2012年10月30日に試

験の継続が認められた。

2012年には重篤な有害事象として grade 4 の心筋梗塞(A群)、grade 4 の消化管穿孔一回腸(A群)、grade 4 の発熱性好中球減少-低血圧(B群)がそれぞれ1例に認められた。心筋梗塞は糖尿病合併患者でプロトコール治療完了1ヶ月後に発症した。消化管穿孔一回腸は小腸病変が存在したと思われる部位での合併、発熱性好中球減少-低血圧は敗血症に伴うものだった。これらはすべて既知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。

これまでに二次がん/重複がんをA群で4例(骨髄異形成症候群、甲状腺がん、膵臓がん2例)、B群で2例(急性骨髄性白血病、急性単球性白血病)認めている。

2013年中には症例登録が完了できる見込みであり、現在登録期間を1年延長するプロトコール改訂を計画中である。

#### 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ール改正を実施し、患者登録ペースが大幅に改善した。本年度はプロトコールに規定された第1回の中間解析を行った。その結果に基づいてJCOG効果・安全性評価委員会の審査が行われ試験の継続が認められた。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ー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ール遂行に関わるような重大な有害事象は報告されていない。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

<英文>

- 1) Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Maseki N, Itoh K, Usui N, Wasada I, Kinoshita T, Hotta T, Tsukasaki K, Oshimi K. Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(32):4044-6.
- 2) Kagami Y, Itoh K, Tobinai K, Fukuda H, Mukai K, Chou T, Mikuni C, Kinoshita T, Fukushima N, Kiyama Y, Suzuki T, Sasaki T, Watanabe Y, Tsukasaki K, Hotta T, Shimoyama M, Ogura M, Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology G Phase II study of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP) therapy for newly diagnosed patients with low- and low-intermediate risk,

- aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9508. *Int J Hematol.* 2012;96(1):74-83. Epub 2012/06/05.
- 3) Ogura M, Itoh K, Ishizawa K, Kobayashi Y, Tobinai K, Kinoshita T, Hirano M, Ueda R, Shibata T, Nakamura S, Tsukasaki K, Hotta T, Shimoyama M, Morishima Y, Lymphoma Study Group of Japan Clinical Oncology G Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9705). *Leuk Lymphoma.* 2013;54(1):46-52. Epub 2012/06/21.
  - 4) 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.* 2012;91(3):383-90. Epub 2011/08/09.
  - 5) Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, Watanabe R, Shimazu Y, Masaki Y, Tsunoda S, Hashimoto C, Murayama K, Yano T, Okamoto R, Kikuchi A, Tamura K, Sato K, Sunami K, Shibayama H, Takimoto R, Ohshima R, Hata Y, Moriuchi Y, Kinoshita T, Yamamoto M, Numata A, Ishigatsubo Y, Takeuchi K. Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer science.* 2012;103(2):245-51. Epub 2011/11/03.
  - 6) 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* 2012;42:394-404.
  - 7) Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Lymphoma Study Group of JCOG *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:85-95.
  - 8) Tobinai K: Guest editorial: Management of malignant lymphoma is continuously improving. *Int J Hematol* 2012;96:533-4.
  - 9) Tsukasaki K, Tobinai K, Hotta T, Shimoyama M: Lymphoma Study Group of JCOG *Jpn J Clin Oncol.* 42(2):85-95, 2012.
- <和文>
- 1) 木下朝博. 【臨床血液学 今後の展望 (2012年版)-リンパ系疾患-】 悪性リンパ腫(ホジキンリンパ腫・非ホジキンリンパ腫). *臨床血液*.;53(2):145-54. 2012
  - 2) 木下朝博. 【造血器腫瘍学-基礎と臨床の最新研究動向-】 リンパ系腫瘍の臨床 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(初発例)の治療. *日本臨床*.;70(増刊2 造血器腫瘍学):503-8. 2012
  - 3) 木下朝博. 【血液腫瘍の標準治療 2012-非専門医のための生涯教育】 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫. *成人病と生活習慣病*.;42(6):720-5. 2012
  - 4) 木下朝博. 【悪性リンパ腫の薬物療法最前線】 総論 悪性リンパ腫の薬物療法をめぐって. *臨床腫瘍プラクティス*.;8(3):206-9. 2012
  - 5) 飛内賢正: Overview. *臨床血液学:今後の展望 (2012年版):リンパ系疾患*. *臨床血液*.;53:143-4. 2012
  - 6) 飛内賢正: 低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する R-CHOP 療法の有効性を如何に改善するか? *臨床血液*.;53:609-17. 2012
  - 7) 飛内賢正: 悪性リンパ腫. 門脇 孝ほか監修、診療ガイドライン Up-To-Date 2012-2013、XIV. 血液疾患、メディカル

- レビュー社、大阪、pp. 689-694, 2012.
- 8) 飛内賢正: 非ホジキンリンパ腫の診療の進歩と動向: これからの診療指針。Medical Practice;29:1250-7. 2012
  - 9) 塚崎邦弘: 【日本人リンパ系腫瘍患者の標準治療確率のための JCOG リンパ湯グループの取り組み】血液内科 65 (1) :144-156,2012.
  - 10) 塚崎邦弘: 【リンパ腫診療の基本-最良の治療を選ぶための基礎知識】日本から発信されたリンパ腫治療のエビデンス. 内科 110(2):170-177,2012.
  - 11) 永井宏和. 非ホジキンリンパ腫. 「今日の診療指針 2013 年版」山口徹、北原光夫、福井次矢編、医学書院 pp612-617, 2013
  - 12) 楠本茂: 癌化学療法による B 型肝炎ウイルス再活性化の対策と問題点 医学のあゆみ 242(5), 437-442, 2012
2. 学会発表
    - 1) 木下朝博 リンパ腫診療ガイドライン作成のポイントと take home message 第 74 回 日本血液学会学術集会 京都[パネルディスカッション] 2012.10
    - 2) 木下朝博 悪性リンパ腫の現状と将来 第 50 回 日本癌治療学会学術集会 横浜[シンポジウム] 2012.10
    - 3) 木下朝博 Recent progress in treatment of B-cell lymphoma B 細胞リンパ腫: 治療の進歩と課題 第 71 回 日本癌学会学術総会 札幌[シンポジウム] 2012.09
    - 4) 木下朝博、富田章裕 Treatment strategies for malignant lymphoma based on biomarkers 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会 大阪[シンポジウム] 2012.07.
    - 5) Phase I/II study of RT-DeVIC for localized nasal NK/T-cell lymphoma(JCOG0211-DI): Long-term follow-up Yamaguchi, M Tobinai, K, Oguchi, M, Ishizuka, N, Kobayashi, Y, Isobe, Y, Ishizawa, K, Maseki, N, Itoh, K, Usui, N, Suzuki, T, Masaki, Y, Nosaka, K, Takayama, N, Fukushima, N, Ohmachi, K, Morimoto, H, Tsukamoto, N, Sakai, T, Yakushijin, Y, Wasada, I, Ishikura, S, Kagami, Y, Kinoshita, T, Hotta, T, Tsukasaki, K, Oshimi, K 第 74 回 日本血液学会学術集会 京都 [Plenary session] 2012.10
    - 6) Tobinai K: Clinical trials for malignant lymphoma in Japan. 2012 Annual Meeting of Taiwan Society of Blood and Marrow Transplantation, Invited Lecture, Taipei, 2012.
- 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至適投与スケジュール確立を目指して、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)のプロトコールを作成し、JCOG プロトコー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 患者の診療実態調査結果に基づいて、2011 年 10 月に適格条件などに関するプロトコール改正を行い、JCOG 効果安全性評価委員会と参加施設 IRB の審査・承認を経て患者登録を再開した。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、2013 年 2 月 26 日現在、累積登録症例数は 296 例と目標 360 例の 82%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 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検討の必要性が示唆された。追跡期間を最終患者登録から 15 年にプロトコールを改訂して、二次がん、晩期毒性を含めて長期経過観察中である。

**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)患者に対する治癒率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 プロトコル審査委員会による審査・承認を得る。プロトコルの改正・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 JCOG データセンターに登録する。

3) 各施設 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) 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、リンパ腫に対する今後の 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 のフルプロトコルを作成して JCOG プロトコル審査委員会に提出し、2007 年 10 月 18 日付けで承認。

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 年 12 月 4 日に JCOG0601 の患者登録を開始したが、約 2 年 2 ヶ月を経過した 2010 年 2 月 1 日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、JCOG リンパ腫グループ全参加施設において未治療 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未治療 DLBCL 759 例中本プロトコル適格例は 61 例(8%)、同意が取得できたのは 25 例(3%)に過ぎず、不適格の主たる要因は病期と IPI が合致しないためであることが判明した。

患者登録を改善させるための方策を検討し、以下のプロトコル改正を決定：

a) 限局期も対象に含める。

b) IPI 高危険群も対象に含める。

c) 治療開始前 FDG-PET を必須としない。

7) 改正した JCOG0601 プロトコルが 2010 年 9 月 2 日付で JCOG 効果安全性評価委員会により審査・承認。

8) JCOG0601 プロトコル改訂版について、参加施設における IRB 審査を受け、参加 46 施設中 45 施設(98%)で承認。

9) 2010 年 10 月 2 日に JCOG0601 の Re-start up meeting を開催し、参加施設の研究者に対してプロトコル改正点を周知。

10) プロトコル改正後に 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。2013年2月26日現在、累積登録症例数は296例と目標360例の82%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37例と全体の13%を占め、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を行い、最終解析結果を論文発表した (J Clin Oncol 2011;29:3990-8)。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検討の必要性が示唆された。追跡期間を最終患者登録から 15 年にプロトコールを改訂して、二次がん、晩期毒性を含めて長期経過観察中である。

#### 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 PET 検査を必須としない。

プロトコール改正後に月間登録症例数が倍増し、当初に計画した登録ペースに復活した。2013年2月26日現在、累積登録症例数は296例と目標360例の82%に達している。

2) 未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する第 II/III 相試験 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 (J Clin Oncol 2011;29:3954-6)、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;22:1382-91)。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を改正し、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。2013 年 2 月 26 日現在、累積登録症例数は 296 例と目標 360 例の 82% 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) Tobinai K, et al.: Targeting chemokine receptor CCR4 in adult T-cell leukemia-lymphoma and other T-cell lymphomas. *Curr Hematol Malig Rep* 2012;7:235-40.
- 2) Mitrovic Z, Tobinai K, et al.: The prognostic significance of lymphopenia in peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphomas: a study of 826 cases from the International Peripheral T Cell Lymphoma Project. *Am J Hematol* 2012;87:790-4.
- 3) 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, 12 pages, doi:10.1155/2012/101754.
- 4) Tada K, Tobinai K, et al.: Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma, diffuse large B-cell

lymphoma associated with follicular lymphoma, or de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2012;87:770-5.

5) Tada K, Tobinai K, et al.:

*Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: high mortality due to pulmonary hemorrhage. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:74-9.

6) Ishida T, Tobinai K, et al.: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:837-42.

7) 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* 2012;42:394-404.

8) Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Lymphoma Study Group of JCOG. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:85-95.

9) Wada H, Tobinai K, et al.: Phase I study of oral histone deacetylase (HDAC) inhibitor vorinostat in Japanese patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *J Dermatol* 2012;39:1-6.

10) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9705). *Leuk Lymphoma* 2013;54:46-52.

11) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of BCX1777 (forodesine), an oral purine nucleoside phosphorylase inhibitor,

- in patients with relapsed or refractory T/NK-cell malignancies. *Cancer Sci* 2012;103:1290-5.
- 12) Yamaguchi M, Tobinai K, et al.: Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0211. *J Clin Oncol* 2012;30:4044-6.
- 13) Maeshima A-M, Tobinai K, et al.: Bcl-2 positivity, Bcl-6 negativity, and high International Prognostic Index are significant poor prognostic parameters in 285 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated by chemotherapy with rituximab. *Cancer Sci* 2012;103:1898-904.
- 14) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of anti-CD22 immunoconjugate inotuzumab ozogamicin (CMC-544) plus rituximab in Japanese patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci* 2012;103:933-8.
- 15) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of obinutuzumab (GA101) in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci* 2013;104:105-10.
- 16) Munakata W, Tobinai K, et al.: Carcinoma of donor origin after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1376-84.
- 17) Nomoto J, Tobinai K, et al.: Deletion of the TNFAIP3/A20 gene detected by FICTION analysis in classical Hodgkin lymphoma. *BMC Cancer* 2012, 12:457 doi:10.1186/1471-2407-12-457.
- 18) Kagami Y, Tobinai K, et al.: CHOP therapy in newly diagnosed Japanese patients with lower risk aggressive lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG9508. *Int J Hematol* 2012;96:74-83.
- 19) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of ofatumumab in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. *Jpn J Clin Oncol*, in press.
- 20) Maeshima AM, Tobinai K, et al.: Follow-up data of 10 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma with CD20-negative phenotypic change after rituximab-containing therapy. *Am J Surg Pathol*, in press.
- 21) Ohmachi K, Tobinai K, et al.: Phase II, multicenter, open-label clinical trial of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, in press.
- 22) Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Adult T-cell leukemia-lymphoma. Chapter 114, *Clinical Oncology 5th Edition*, Elsevier, in press.
- 23) Hiramoto N, Tobinai K, et al.: Ewing sarcoma arising after treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Jpn J Clin Oncol*, in press.
- 24) Tobinai K: Guest editorial: Management of malignant lymphoma is continuously improving. *Int J Hematol* 2012;96:533-4.
- 25) Yamaguchi M, Tobinai K: NK-cell neoplasms. *T-Cell Lymphomas*. Foss F (ed.), pp.87-104, Humana Press/Springer, 2013.
- 26) Tsukasaki K, Tobinai K: HTLV-1-associated T-cell diseases. *T-Cell Lymphomas*. Foss F (ed.), pp.113-136, Humana Press/Springer, 2013.
- 27) 飛内賢正: Overview. *臨床血液学: 今後の展望 (2012年版): リンパ系疾患*. *臨床血液* 2012;53:143-4.

- 28) 飛内賢正: 低悪性度 B 細胞リンパ腫/マント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.
- 29) 飛内賢正: 低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する R-CHOP 療法の有効性を如何に改善するか? 臨床血液 2012;53:609-17.
- 30) 飛内賢正、ほか: Round Table Discussion; 中・高悪性度 B 細胞リンパ腫診療の現状と展望。Trends in Hematological Malignancies 2012;4:8-13.
- 31) 飛内賢正: 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の診断と治療。日本臨床増刊号「造血器腫瘍学: 基礎と臨床の最新研究動向」2012;70 (増刊号 2) :525-30.
- 32) 飛内賢正: 悪性リンパ腫の薬物治療。クリニシャン (2012 年 6 月号)、特集『がん薬物治療を考える』、pp. 66-72, 2012.
- 33) 飛内賢正: 悪性リンパ腫。門脇 孝ほか監修、診療ガイドライン Up-To-Date 2012-2013, XIV. 血液疾患、メディカルレビュー社、大阪、pp. 689-694, 2012.
- 34) 飛内賢正: ATL に対する新薬開発の現状。臨床血液 2012;53:1665-74.
- 35) 飛内賢正: 非ホジキンリンパ腫の診療の進歩と動向: これからの診療指針。Medical Practice 2012;29:1250-7.
- 36) 飛内賢正、ほか: 濾胞性リンパ腫に対する治療戦略 (座談会)。血液内科 2012;65:165-76.
- 37) 飛内賢正: 血液腫瘍に対して開発中の注目すべき新薬: Overview. 血液内科 2013;66:1-6.
- 38) 福原 傑、飛内賢正: B 細胞性慢性リンパ性白血病に対する抗体薬の臨床開発: alemtuzumab と ofatumumab. 血液内科 2013;66:26-32.

## 2. 学会発表

- 1) Tobinai K: Treatment strategies for ATL. T-Cell Lymphoma Forum, Oral

Presentation, San Francisco, 2012.

- 2) 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. Poster Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2012.
- 3) 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.
- 4) Tobinai K: Clinical trials for malignant lymphoma in Japan. 2012 Annual Meeting of Taiwan Society of Blood and Marrow Transplantation, Invited Lecture, Taipei, 2012.
- 5) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase II study of bendamustine and rituximab in relapsed or refractory aggressive B-NHL. Poster Discussion Session, Am Soc Clin Oncol, Chicago, 2012.
- 6) Ando K, Tobinai K, et al.: Asian phase II study of vorinostat for relapsed or refractory follicular lymphoma. Poster Discussion Session, Am Soc Clin Oncol, Chicago, 2012.
- 7) Yamaguchi M, Tobinai K, et al.: Long-term follow-up results of a phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0211. General Poster Session, Am Soc Clin Oncol, Chicago, 2012.
- 8) Goy A, Tobinai K, et al.: Inotuzumab ozogamicin in patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma relapsed/refractory to rituximab and

- chemotherapy or radioimmunotherapy. Poster Presentation, Eur Hematol Assoc, Amsterdam, 2012.
- 9) Tobinai K: Update on treatment of ATL and NK/T-cell lymphomas. Pan Pacific Lymphoma Conference, Oral Presentation, Maui, 2012.
- 10) Ogura M, Tobinai K, et al.: Inotuzumab ozogamicin in B-cell non-Hodgkin's lymphoma refractory to rituximab + chemotherapy or radioimmunotherapy. Jpn Soc Med Oncol, 2012 (臨床腫瘍学会)、Workshop, 大阪、2012.
- 11) Kim WS, Tobinai K, et al.: A multicenter phase II study of bendamustine with rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Jpn Soc Med Oncol, 2012 (臨床腫瘍学会)、Workshop, 大阪、2012.
- 12) Maruyama D, Tobinai K: How we improve further the therapeutic outcomes of patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma in the rituximab-era? Jpn Soc Med Oncol, 2012 (臨床腫瘍学会)、シンポジウム 7: 新しい分子標的治療薬と臨床試験の動向 (指定)、大阪、2012.
- 13) Iida S, Tobinai K, et al.: A phase I/II study of bortezomib plus melphalan and prednisolone as initial treatment for multiple myeloma in Japan. 日本血液学会、口演、京都、2012.
- 14) Tobinai K, et al.: Phase II study of bendamustine with rituximab (R) in relapsed/refractory DLBCL. 日本血液学会、口演、京都、2012.
- 15) Moriuchi Y, Tobinai K, et al.: Characterization of long-term survivors and a prognostic model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. 日本血液学会、口演、京都、2012.
- 16) Nakaseko C, Tobinai K, et al.: A Japanese phase I study of anti-CD52 alemtuzumab in relapsed or refractory B-cell CLL. 日本血液学会、口演、京都、2012.
- 17) Ishizawa K, Tobinai K, et al.: Phase II study of vorinostat for relapsed or refractory indolent B-NHL or mantle cell lymphoma. 日本血液学会、京都、2012.
- 18) Yamaguchi M, Tobinai K, et al.: Phase I/II study of RT-DeVIC for localized nasal NK/T-cell lymphoma (JCOG0211-DI): long-term follow-up. 日本血液学会、Plenary Session, 京都、2012.
- 19) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I/II study of anti-CD20 ofatumumab in patients with relapsed/refractory B-CLL in Japan and Korea. 日本血液学会、口演、京都、2012.
- 20) Ishida T, Tobinai K, et al.: Phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with peripheral and cutaneous T-cell lymphomas. Oral Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 21) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase 1 study of R-CVP in combination with inotuzumab ozogamicin in patients with CD22-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: preliminary safety and efficacy data. Poster Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 22) Fukuhara S, Tobinai K, et al.: Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma (FL) with coexisting diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) undergoing rituximab-containing regimen. Poster Presentation, Am Soc Hematol,