

- Atlanta, 2012.
- 23) Uike N, Tobinai K, et al.: Phase I dose-escalation study of lenalidomide (CC-5013) in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) or peripheral T-cell lymphoma (PTCL). Poster Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 24) Le P, Tobinai K, et al.: Low dose of ocaratuzumab results in anti-tumor activity in patients with previously treated follicular lymphoma despite low-affinity CD16 polymorphism. Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 25) Ambinder RF, Tobinai K: Virally driven lymphomas. Invited lecture. Education Spotlight Session, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
- 26) Tobinai K: The role of CCR4 in ATL and other PTCL. Invited Oral Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2013.
- 27) Maruyama D, Tobinai K, et al.: Phase I study of lenalidomide in patients with relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma or peripheral T-cell lymphoma. Poster Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2013.
- 28) 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。
- 29) 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・コンシェルジェ) 導入の取り組み。日本疫学会、示説発表、2012 年 1 月、東京。
- 30) 前島亜希子、飛内賢正、ほか：B-cell lymphoma で rituximab (R) 投与後に CD20 が陰性化し、その後の経過の追えた

- 10 例の報告。日本リンパ網内系学会、示説、福島、2012.
- 31) 吉田輝彦、飛内賢正、ほか：疾患ゲノム研究時代における、包括的同意に基づくがんのバイオバンキング。特別企画「バイオバンクの構築と将来」(司会：松村保広、中村祐輔)。日本癌治療学会、横浜、2012.
- 32) 飛内賢正：PAL Meet the Professor 2 (血液がん)。日本癌治療学会、横浜、2012.

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/国立がん研究センター東病院

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ル改正を2010年度に行った。分担研究者は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。前任と現任の所属医療機関での登録は現在11例と25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、最も高頻度な悪性リンパ腫であるCD20陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）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DLBCL患者を対象として、8（ないし6）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ル検討委員会で本臨床試験のプロトコ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

2010 年度のプロトコ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。

プロトコルの規定に従って 2012 年 10 月

に JCOG 効果安全性委員会により中間解析が行われた。完全寛解割合は 85%であり、帰無仮説が棄却され、且つ有害事象は許容範囲内であったことから、試験の継続が妥当と判断された。

プロトコル改正により登録ペースは改善し 2013 年 2 月現在で 296 例が登録されたが、当初の予定よりも未だ遅れているため、登録期間の 1 年延長を計画している。

研究分担者は JCOG リンパ腫班の代表としてプロトコ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。

前任と現任の所属医療機関での登録は、現在 11 例と 25 例である。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とプロトコル治療の実施に努力している。

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、2010 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、2011 年度は適格性・安全性についてのプロトコル改訂を行った。本年度は予定されていた中間解析を行い、完全寛解割合は 85%であり、試験の継続が妥当と

判断された。

E. 結論

改正後のJCOG0601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. Tsukasaki K, Tobinai K. Clinical Trials and Treatment of ATL. *Leuk Res Treatment*, 012;2012:101754.
2. Tsukasaki K, Tobinai K, et al: Lymphoma study group of JCOG. *Jpn J Clin Oncol*,42:85-95,2012.
3. Yamaguchi M, et al: Tsukasaki K, et al: Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol*, 30:4044-6,2012.
4. Ogura M, Tsukasaki K, et al: for the Lymphoma Study Group (LSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG).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*, 54:46-52,2013.
5. Kagami Y, Tsukasaki K, et al: Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. 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*, 96:74-83,2012.

6. Azuma T, Tsukasaki K, et al; Japan Clinical Oncology Group-Lymphoma Study Group (JCOG-LSG), Tokyo, Japan. 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, JCOG9402. *Jpn J Clin Oncol*, 42:394-404,2012.
7. Tsukasaki K. Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Hematology*, 17 Suppl1:S32-5,2012.
8. Katsuya H, Tsukasaki K, et al: Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol*, 30:1635-40,2012.
9. Kamihira S, Tsukasaki K, et al: Heterogeneity in clonal nature in the smoldering subtype of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL. *Int J Hematol*, 5:399-408,2012.
10. Ogura M, Tsukasaki K, et al: Phase I study of BCX1777 (forodesine) in patients with relapsed or refractory peripheral T/natural killer-cell malignancies. *Cancer Sci*,103:1290-5,2012.
11. 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*, 30:837-42,2012.
12. Norimura D, Tsukasaki K, et al: Gastric involvement by mantle cell lymphoma observed by magnified endoscopy with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc*,75:421-2,2012.

和文雑誌

1. 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.
2. 塚崎邦弘：【成人T細胞白血病・リンパ腫の診断と治療】日本臨牀 70 増刊 (2):531-6,2012
 3. 塚崎邦弘：【ATL治療の現状と課題】細胞 44 (8),2012.
 4. 塚崎邦弘：【悪性リンパ腫】2. T細胞リンパ腫と ATL.最新医学 67 増刊 (9) 2297-2314,2012.
 5. 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.
 6. 塚崎邦弘：悪性リンパ腫の薬物療法最前線】新規治療法ならびに新薬開発の展望.臨床腫瘍プラクティス 8(3) 278-281,2012.
 7. 塚崎邦弘：【成人T細胞白血病・リンパ腫】小児科 (12) 1705-14,2012.
 8. 塚崎邦弘：【標本に学ぶ血液疾患症例】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～血液フロンティア創刊20周年刊 113-118,2012.
 9. 塚崎邦弘：【リンパ系腫瘍に対する lenalidomide の抗腫瘍スペクトラムと臨床開発】血液内科 66 (1) :46-53,2013.
- 英文書籍
1. Tsukasaki K, Tobinai K. 【T-cell Lymphomas】 8. HTLV-1-Assorted T-cell Diseases. Editor: Francine Foss. ©Spring Science + Business Media New York 2013.
 2. 学会発表
 1. 中嶋正洋、塚崎邦弘ほか：放射線病理学の現状と展望 原爆被爆者主要組織バンクと分子病理学的研究の現状.第55回日本放射線影響学会,2012
 2. 濱崎典子、塚崎邦弘ほか：HIVのHAART療法中に発症したくすぶり型ATLの一例.日本検査血液学会,2012.
 3. 塚崎邦弘：ATL治療における抗CCR4抗体(モガムリズマブ)の位置づけ.日本リンパ網系学会,2012.
 4. Tsukasaki K. Progress in the treatment of T-cell lymphoma. 第71回日本癌学会学術総会,2012.
 5. Hasegawa H, Tsukasaki K, et al: CD26 antigens acts as a predictive biomarker in the evolution of ATL: continuity from carrier status to smoldering ATL. 第71回日本癌学
- 和文書籍
1. 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.
 2. 塚崎邦弘：【成人T細胞白血病・リンパ腫の診断と治療】日本臨牀 70 増刊 (2):531-6,2012
 3. 塚崎邦弘：【ATL治療の現状と課題】細胞 44 (8),2012.
 4. 塚崎邦弘：【悪性リンパ腫】2. T細胞リンパ腫と ATL.最新医学 67 増刊 (9) 2297-2314,2012.

- 会学術総会,2012.
6. Niino D, Tsukasaki K, et al: Primary T-cell lymphoma of the thyroid gland associated with Autoimmune thyroiditis; 7 cases. 第74回日本血液学会学術集会,2012. (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
 7. Hasegawa H, Tsukasaki K, et al :CD26 antigen act as a predictive biomarker in the evolution from early to overt smoldering ATL. 第74回日本血液学会学術集会,2012.
 8. Imaizumi Y, Tsukasaki K, et al: Lymphoma cases without detectable monoclonal HTLV-1 integration in HTLV-1 carrier. 第74回日本血液学会学術集会,2012.
 9. Ishihara K, Tsukasaki K, et al: Impact of miR-155 and miR-126 as novel biomarkers on the assessment of disease progression in ATL. 第74回日本血液学会学術集会,2012.
 10. Taguchi M, Tsukasaki K, et al: Proliferation of donor-derived HTLV-1 infected cells in an ATL patient after allogeneic PBSCT. 第74回日本血液学会学術集会,2012.
 11. Ishida T, Tsukasaki K, et al: Multicenter Phase II Study of Mogamulizumab (KW-0761), a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, in Patients with Relapsed Peripheral and Cutaneous T-Cell Lymphoma Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2012; 120: 795. 54th ASH Annual Meeting,2012
 12. Uike N, Tsukasaki K, et al: Multicenter Phase I Dose-Escalation Study of Lenalidomide in Patients with Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL) or Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2012; 120: 2737. 54th ASH Annual Meeting,2012
 13. Maruyama D, Tsukasaki K, et al: Phase I Dose -Escalation Study of Lenalidomide in Relapsed Patients with Adult T-cell Leukemia-Lymphoma (ATL) or Peripheral T-cell Lymphoma(PTCL). 5th Annual T-cell Lymphoma Forum, 2013
- 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

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、25 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、再発例に対する救済療法、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
- (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して
- 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) プロトコル治療の内容、薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など。
- 5) 病理中央診断や研究用検体採取について
- 6) プロトコ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 25 年 2 月 1 日現在で 293 例が登録され、当院からは、全施設中 2 番目に多い 25 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

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshitoyo Kagami, Kuniaki Itoh, Kensei Tobinai, Haruhiko Fukuda, Kiyoshi Mukai, Takaaki Chou, Chikara Mikuni, Tomohiro Kinoshita, Noriyasu Fukushima, Yoshio Kiyama, Takayo Suzuki, Tsuneo Sasaki, Yuko Watanabe, Kunihiro Tsukasaki, Tomomitsu Hotta, Masanori Shimoyama, Michinori Ogura, and the members of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Phase II study of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP) therapy for newly diagnosed patients with low- and low-intermediate-risk, advanced, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Final results of the Japan Clinical Oncology Group study, JCOG9508. *Int J Hematol* 96: 74-83, 2012.

Motoko Yamaguchi, Kensei Tobinai, Masahiko Oguchi, Naoki Ishizuka, Yukio Kobayashi, Yasushi Isobe, Kenichi Ishizawa, Nobuo Maseki, Kuniaki Itoh, Noriko Usui, Izumi Wasada, Tomohiro

Kinoshita, Tomomitsu Hotta, Kunihiro Tsukasaki, Kazuo Oshimi: Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: updated analysis of Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0211. J Clin Oncol 30: 4044-4046, 2012.

2. 学会発表

Motoko Yamaguchi, Kensei Tobinai, Masahiko Oguchi, Naoki Ishizuka, Yukio Kobayashi, Yasushi Isobe, Kenichi Ishizawa, Nobuo Maseki, Kuniaki Itoh, Noriko Usui, Izumi Wasada, Satoshi Ishikura, Yoshikazu Kagami, Tomohiro Kinoshita, Tomomitsu Hotta, Kunihiro Tsukasaki, Kazuo Oshimi: Long-term follow-up results of a phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma (NKTCL): JCOG0211. The 48th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (June.1-June.5, 2012, Chicago, USA): Proc of ASCO 30: abst 8050, 2012.

Shigeru Kusumoto, Yasuhito Tanaka, Ritsuro Suzuki, Takashi Watanabe, Masanobu Nakata, Hiroataka Takasaki, Noriyasu Fukushima, Takuya Fukushima, Yukiyoshi Moriuchi, Kuniaki Itoh, Kisato Nosaka, Ilseung Choi, Masashi Sawa, Rumiko Okamoto, Hideki Tsujimura, Toshiki Uchida, Sachiko Suzuki, Masataka Okamoto, Tsutomu Takahashi, Isamu Sugiura, Yasushi Onishi, Mika Kohri, Shinichiro Yoshida, Rika Sakai, Minoru Kojima, Hiroyuki Takahashi, Akihiro Tomita, Dai Maruyama, Yoshiko Atsuta, Eiji Tanaka, Takayo Suzuki, Tomohiro Kinoshita, Michinori Ogura, Masashi Mizokami, Ryuzo Ueda: Prospective Nationwide Observational Study of Hepatitis B Virus (HBV) DNA Monitoring and Preemptive Antiviral Therapy for HBV Reactivation in Patients with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Following Rituximab Containing Chemotherapy: Results of Interim Analysis. The 54th Annual Meeting of American Society of Hematology (December.1- December.5, 2012, Atlanta, USA):

Proc of ASH : abst 2641, 2012.

山口素子、飛内賢正、小口正彦、石塚直樹、小林幸夫、磯部泰司、石澤賢一、柵木信男、伊藤国明、薄井紀子、鈴木孝世、正木康史、野坂生郷、高山信之、福島伯泰、大間知謙、森本浩章、塚本憲史、榮達智、薬師神芳洋、植田いずみ、石倉聡、加賀美芳和、木下朝博、堀田知光、塚崎邦弘、押味和夫：限局期鼻 NK/T 細胞リンパ腫に対する RT-DeVIC 療法の第 I/II 相試験 (JCOG0211-DI): 長期観察結果 (Phase I/II study of RT-DeVIC for localized nasal NK/T-cell lymphoma(JCOG0211 -DI):long-term follow-up). 第 74 回日本血液学会学術集会 (京都)、臨床血液 9: 225, 2012.

矢島陽子、佐々木政興、根津雅彦、伊藤国明：当科において治療を行った頭頸部のびまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫(DLBCL)の臨床的検討. 第 74 回日本血液学会学術集会 (京都)、臨床血液 9: 432, 2012.

佐々木政興、矢島陽子、山口雄、根津雅彦、伊藤国明：Treatment outcome in very elderly patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) . 第74回日本血液学会学術集会 (京都)、臨床血液 9: 441, 2012.

丹田雅明、根津雅彦、松井礼子、市田泰彦、伊藤国明、和泉啓司朗：高齢悪性リンパ腫患者における CHOP ± R 療法施行時の発熱性好中球減少症の予測因子. 第 50 回日本癌治療学会学術集会 (横浜)、日本癌治療学会誌 47(3): 2208, 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。

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：びまん性大細胞型 B リンパ腫（DLBCL）の未治療進行期を対象にした臨床試験 JCOG0601 を実施している。対象は、IPI の低リスク群の症例から全病期の全 IPI リスク群の DLBCL であり、適格かつ同意のえられた症例を登録している。JCOG0601 は、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 療法群のランダム化第 II/III 相試験である。登録可能症例は 3 例であり、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、以後 8 年間 CR を維持している。RW-CHOP 療法の残りの 1 例と R-CHOP 療法の 1 例も順調に経過している。

A. 研究目的

びまん性大細胞型 B リンパ腫 (DLBCL) の未治療進行期の症例に対する標準的治療法を確立する。そのために、CHOP 療法とキメラ型抗 CD20 抗体 (rituximab) の併用における rituximab の至適な投与方法を臨床試験 JCOG0601 により開発する。

B. 研究方法

改訂版 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。対象は、全病期の全 IPI リスク群の症例であり、R-CHOP 療法と RW-CHOP 療法群をランダム化第 II/III 相試験であり、R-CHOP 療法群では、3 週間の CHOP 療法 8 コースの各々に rituximab を計 8 回投与し、RW-CHOP 療法群では、CHOP 療法開始から rituximab を週 1 回連続 8 回投与する。それによって、W-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

適格症例の 3 例の登録が可能であり、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かつ同意が得られた症例はなかったが、引き続きスクリーニングを実施している。

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 DLBCL を対象として、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) Matsumura Y, Kuroda J, Shimura Y, Kiyota M, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Cyclosporine A and reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed angioimmunoblastic T cell lymphoma with hemophagocytic syndrome. *Intern Med.* 51(19):2785-2787, 2012.
- 2) Kobayashi T, Tsutsumi Y, Sakamoto N, Nagoshi H, Yamamoto-Sugitani M, Shimura Y, Mizutani S, Matsumoto Y, Nishida K, Horiike S, Asano N, Nakamura S, Kuroda J, Taniwaki M. Double-hit lymphomas constitute a highly aggressive subgroup in diffuse large B-cell lymphomas in the era of rituximab. *Jpn J Clin Oncol.* 42(11):1035-1042, 2012.
- 3) Liu F, Asano N, Tatematsu A, Oyama T, Kitamura K, Suzuki K, Yamamoto K, Sakamoto N, Taniwaki M, Kinoshita T, Nakamura S. Plasmablastic lymphoma of the elderly: a clinicopathological comparison with age-related Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoproliferative disorder. *Histopathology.* 61(6):1183-1197, 2012.
- 4) Nagoshi H, Taki T, Hanamura I, Nitta M, Otsuki T, Nishida K, Okuda K, Sakamoto N, Kobayashi S, Yamamoto-Sugitani M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Frequent PVT1 rearrangement and novel chimeric genes PVT1-NBEA and PVT1-WWOX occur in multiple myeloma with 8q24 abnormality. *Cancer Res.* 72(19):4954-4962, 2012.
- 5) Yamamoto-Sugitani M, Kuroda J, Shimura Y, Nagoshi H, Chinen Y, Ohshiro M, Mizutani S, Kiyota M, Nakayama R, Kobayashi T, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Comprehensive cytogenetic study of primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma by means of spectral karyotyping and genome-wide single nucleotide polymorphism array. *Cancer Genet.* 205(9):459-464, 2012.
- 6) 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* 119(12):2837-2843, 2012.
- 7) Kondo Y, Nagai K, Nakahata S, Saito Y, Ichikawa T, Suekane A, Taki T, Iwakawa R, Enari M, Taniwaki M, Yokota J, Sakoda S, Morishita K. Overexpression of the DNA sensor proteins, absent in melanoma 2 and interferon-inducible 16, contributes to tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma with p53 inactivation. *Cancer Sci.* 103(4):782-790, 2012.
- 8) Kiyota M, Kobayashi T, Fuchida S,

- Yamamoto-Sugitani M, Ohshiro M, Shimura Y, Mizutani S, Nagoshi H, Sasaki N, Nakayama R, Chinen Y, Sakamoto N, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Shimazaki C, Kuroda J, Taniwaki M. Monosomy 13 in metaphase spreads is a predictor of poor long-term outcome after bortezomib plus dexamethasone treatment for relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol.* 95(5):516-526, 2012.
- 9) Shimura Y, Kuroda J, Ri M, Nagoshi H, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Kiyota M, Nakayama R, Mizutani S, Chinen Y, Sakamoto N, Matsumoto Y, Horiike S, Shiotsu Y, Iida S, Taniwaki M. RSK2(Ser227) at N-terminal kinase domain is a potential therapeutic target for multiple myeloma. *Mol Cancer Ther.* 11(12):2600-2609, 2012.
- 10) 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.
- 11) Gotou M, Hanamura I, Nagoshi H, Wakabayashi M, Sakamoto N, Tsunekawa N, Horio T, Goto M, Mizuno S, Takahashi M, Suganuma 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.
- 12) 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.
2. 学会発表
- 1) Ishida T, Ogura M, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed peripheral and cutaneous T-cell lymphoma. 54th The American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Dec 10, 2012. Atlanta. USA.
- 2) Nagoshi H, Taki T, Nishida K, Kuroda J, Chinen Y, Kobayashi S*, Yokokawa Y, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Identification of the novel chimeric gene, *PVT1-WWOX*, in multiple myeloma with 8q24 abnormality. 54th The American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Dec 8, 2012. Atlanta. USA.
- 3) Kiyota M, Kuroda J, Yamamoto-Sugitani M, Shimura Y, Nakayama R, Nagoshi H, Mizutani S, Chinen Y, Sakamoto N, Kobayashi T, MD, Matsumoto M, Horiike S, Taki T, Taniwaki M. Fingolimod (FTY720)

- overcomes the resistance to tyrosine kinase inhibitors via dual activation of BIM and BID in chronic myelogenous leukemia. 54th The American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Dec 10, 2012. Atlanta. USA
- 4) Shimura Y, Kuroda J, Nagoshi H, M Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Kiyota M, Nakayama R, Mizutani S, Chinen Y, Sakamoto N, Matsumoto Y, Horiike S, Ri M, Shiotsu Y, Iida S, Taki T, Taniwaki M. RSK2^{Ser227} is a therapeutic target of myeloma cells regardless of upstream signalings. 54th The American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Dec 9, 2012. Atlanta. USA.
 - 5) Taki T, Hee-Je Kim, Ohtake S, Byung-Sik Cho, Kiyoi H, Woo-Sung Min, Asou N, So-Young Choi, Yasushi Miyazaki, Yeo-Kyeoung Kim, Sakamaki H, June-Won Cheong, Honda S, Miyawaki S, Taniwaki M, Hyeoung-Joon Kim, Naoe T, Yoo-Hong Min. Incidence and clinical features of core binding factor acute myeloid leukemia: A Collaborative Study of the Japan Adult Leukemia Study Group and the Korean Society of Hematology. 54th The American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Dec 9, 2012. Atlanta. USA.
 - 6) Nakahata S, Ichikawa T, Saito Y, Arai Y, Taki T, Taniwaki M, Morishita K. NDRG2 a novel regulator of phosphorylation of PTEN at S80/T382/T383, works as a tumor suppressor. 第 74 回日本血液学会学術集会. 2012 年 10 月 19 日 : 京都.
 - 7) Matsumoto Y, Chinen Y, Nagoshi H, Nakayama R, Kiyota M, Mizutani S, Shimura Y, Sasaki N, Sugitani M, Kobayashi T, Kuroda J, Taki T, Horiike S, Taniwaki M. Expression of master regulators T-cell differentiation in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. 第 74 回日本血液学会学術集会. 2012 年 10 月 19 日 : 京都.
 - 8) Yokokawa Y, Taki T, Akiama M, Kobayashi S, Nagoshi H, Chinen Y, Ida H, Taniwaki M. Clonality in T-ALL and Langerhans cell histiocytosis cells by TCR rearrangement and NOTCH1 mutation. 第 74 回日本血液学会学術集会. 2012 年 10 月 19 日 : 京都.
 - 9) Kobayashi S, Taki T, Nagoshi H, Chinen Y, Yokokawa Y, Kanegane H, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Nishida K, Taniwaki M. Identification of novel fusion genes with S ribosomal DNA in hematologic malignancies. 第 74 回日本血液学会学術集会. 2012 年 10 月 20 日 : 京都.
 - 10) Chonabayashi K, Tamori S, Taniwaki M, Fujita H, Shimazu Y, Matsui Y, Hisizawa M, Usami K, Takaori-Kondo A. Refractory IG κ /MUM1 (IRF4)-positive DLBCL complicated with PRCA. 第 74 回日本血液学会学術集会. 2012 年 10 月 20 日 : 京都.
 - 11) Matsumura Y, Sugitani M, Kiyota M, Shimura Y, Mizutani S, Sasaki N, Nagoshi H, Nakayama R, Chinen Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Successful RIST for a case with AITL who experienced relapse with HPS shortly autologous PBSCT. 第 74 回日本血液学会学術集会. 2012 年 10 月 20 日 : 京都.

- 12) Mizuno S, Hanamura I, Horio T, Goto M, Goto M, Hiramatsu A, Watarai M, Takahashi E, Ota A, Karna S, Hosokawa M, Taniwaki M, Miwa H, Nitta M. Identification of a 1.4 Mb-amplicon in HSR on 8q24 containing c-MYC and PVT1 in DLBCL: A case of report. 第 74 回日本血液学会学術集会. 2012 年 10 月 20 日: 京都.
- 13) Yamamoto M, Kuroda J, Shimura Y, Nagoshi H, Chinen Y, Ohshiro M, Mizutani S, Kiyota M, Nakayama R, Kobayashi T, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Comprehensive cytogenetic study of primary cutaneous $\lambda\delta$ T-cell lymphoma by SKY and SNP array. 第 74 回日本血液学会学術集会. 2012 年 10 月 20 日: 京都.
- 14) 岩井俊樹, 大城宗生, 隄 康彦, 兼子裕人, 越田全彦, 中川 均, 谷脇雅史. 免疫抑制療法の経過で脳悪性リンパ腫を発症した再生不良性貧血症例. 第 74 回日本血液学会学術集会. 2012 年 10 月 20 日: 京都.
- 15) 小林 覚, 滝 智彦, 名越久朗, 知念良顕, 横川裕一, 金兼弘和, 松本洋典, 黒田純也, 堀池重夫, 西田一弘, 谷脇雅史. 造血器腫瘍における 28S リボゾーム DNA が関与するタイプの融合遺伝子の同定. 第 71 回日本癌学会学術総会. 2012 年 9 月 21 日: 札幌.
- 16) 兼子裕人, 隄 康彦, 岩井俊樹, 古林 勉, 松本洋典, 黒田純也, 堀池重夫, 横田昇平, 谷脇雅史. 高リスク群びまん性大細胞 B リンパ腫に対する初回寛解での自己末梢血幹細胞移植. 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2012 年 7 月 27 日: 大阪.
- 17) 山本英督, 花村一朗, 渡会雅也, 後藤麻友子, 高橋美裕希, 榎本めぐみ, 清水宏伸, 恒川敬和, 高橋恵美子, 彌見雅人, 谷脇雅史, 三輪啓志, 仁田正和. 心嚢液および骨髄浸潤にて発症した $t(3;8;14)(q27;q24;q32)$ と $t(2;18)(p12;q21)$ とを有した triple hit lymphoma の一例. 第 52 回日本リンパ網内系学会総会. 2012 年 6 月 16 日: 福島.
- 18) 水野昌平, 花村一朗, 堀尾知弘, 後藤峰明, 菅沼和人, 後藤麻友子, 平松明人, 若林基弘, 渡会雅也, 清水宏伸, 高橋恵美子, 太田明伸, シバスンダランカルナン, 細川好孝, 彌見雅人, 谷脇雅史, 三輪啓志, 仁田正和. 染色体 8q24 領域の HSR 様増幅により, c-MYC および PVT1 の同時増幅を認めた DLBCL の一例. 第 52 回日本リンパ網内系学会総会. 2012 年 6 月 16 日: 福島.
- 19) 松本洋典, 堀池重夫, 知念良顕, 中山理祐子, 清田実希, 名越久朗, 水谷信介, 志村勇司, 佐々木奈々, 杉谷未央, 大城宗生, 古林 勉, 内山人二, 黒田純也, 谷脇雅史. 関節リウマチの経過中に発症した原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫下肢型. 第 52 回日本リンパ網内系学会総会. 2012 年 6 月 16 日: 福島.

(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
なし

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最適化による
新たな標準的治療の確立に関する研究（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）化学療法部部长）

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）に分子標的薬である R（rituximab：R）を組み合わせた R-CHOP 療法と認識されつつある。

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、適応患者を登録し、プロトコルに沿って治療と経過観察を行っている。また、臨床研究に関する倫理指針（平成 16 年厚生労働省告示第 459 号）および滋賀県立成人病センターで定めた倫理規定等を遵守している。

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、治療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 に対する治療率および 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、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) 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 ² 点滴静注を 3 週間隔で計 8 回
B 群	RW-CHOP 療法)	R375mg. m ² 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。

- 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

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（臨床倫理委員会 CEC および臨床研究の倫理審査委員会 REC の両機能を併せ持つ）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25年3月1日までの臨床試験への登録と、治療並びに経過観察

未治療で症例登録条件を満たす B 細胞型悪性リンパ腫患者に対し、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25年3月1日までに、7症例を登録し、治療計画に従って治療を実施した。3症例が A 群に、4症例が群に割り付けられ、研究計画書に沿ってプロトコール治療を施行し、6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。

治療を終了した症例においては、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かった。

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していきたい。

E. 結論

現在までに7症例を登録している（A群：3症例；B群：4症例）。プロトコールに従い、治療ならびに治療終了後の追跡を行っている。特記すべき有害事象は認めず、治療完了症例においては完全寛解を維持している。

F. 健康危険情報

特記すべき健康危険情報はない。

G. 研究発表

分担研究に直接関与する論文、学会発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

(以上)

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

研究分担者：石澤 賢一 （東北大学病院 特任教授）

研究要旨：進行期びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）に対して、キメラ型抗 CD20 抗体 rituximab と CHOP 療法の併用療法を実施する際、CHOP 療法の各コースに rituximab を併用して 8 コース実施する方法（R-CHOP 療法）を対象に、CHOP 療法開始時に rituximab を毎週 1 回、計 8 回投与する方法（RW+CHOP 療法）の有用性を検討するランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験（JCOG0601）に関して、症例登録を継続。本年度は平成 24 年 1 月末現在 5 症例を登録。前年度まで登録した 16 症例と合わせ計 21 症例に関して、プロトコル治療、追跡を実施した。特に重篤な有害事象は、発現していない。

A. 研究目的

進行期びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する治療法は、キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab の臨床導入により大きく変化した。現在では rituximab 併用 CHOP 療法が標準治療とみなされているが、rituximab の最適併用法に関しては、いまだに結論が得られおらず、今後の重要な検討課題である。JCOG0601 試験は、rituximab のより有効な投与法の検討し、新たな標準治療の確立を目的とした。

B. 研究方法

20 歳-79 歳の未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対

象として、CHOP 療法の各コースに rituximab を併用して 6 あるいは 8 コース実施する方法（R-CHOP 療法）を標準治療群として、6 あるいは 8 コースの CHOP 療法開始時に rituximab を毎週 1 回、計 8 回投与する方法（RW+CHOP 療法）の有用性を、ランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験により検証する。

C. 研究結果

平成 19 年 12 月 17 日に当施設の倫理委員会の承認を得て、試験を開始した。同意取得の際には、倫理委員会で承認された同意説明文書を用いて、十分な時間を確保し説明した上で同意を取得した。平成 20 年度から平成 23 年度までは、計 16 症例同意取得、登録。平成 24 年度は、