

20122/013B

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 22 年度～平成 24 年度 総合研究報告書

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 22 年度～24 年度 総合研究報告書

# 目次

## I.総合研究報告書

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・・・1

### 参考資料

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相試験実施計画書Ver.2.1・・・・・・・・・・11

II.研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・109

III.研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・111

# I. 総合研究報告

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 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 の最適投与法を、多施設共同によるランダム化比較試験で検証し、より治癒率の高い治療法を確立して当該患者の生命予後と生活の質を改善することにある。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(Diffuse large B-cell Lymphoma, DLBCL)に対する今日の標準的治療は、マウス/ヒトキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブ(R)と CHOP 療法の併用療法(R-CHOP)であるが、リツキシマブと CHOP 療法の最適な併用スケジュールは確定していない。本研究では R-CHOP 療法におけ

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

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

## B. 研究方法

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

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

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

主な適格規準は以下の通りである。

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

- (2) 腫瘍細胞のCD20抗原が陽性
- (3) I期 non-bulky の場合、局所放射線照射と化学療法の併用療法が適応ではない
- (4) 末梢血液中腫瘍細胞数が $10000/\text{mm}^3$ 以下
- (5) 年齢が20歳以上、79歳以下
- (6) Performance Status (PS) : ECOG 0-2
- (7) 中枢神経系浸潤がない
- (8) 測定可能病変を有する
- (9) 以前に化学療法・放射線治療・抗体療法のいずれも受けていない
- (10) 適切な臓器機能が保たれている
- (11) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている

治療方法は以下の通りである。

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

rituximab (tri-weekly)  $375\text{mg}/\text{m}^2$  DIV 3週毎  
・CHOPもrituximabもコース毎に投与する。

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

rituximab (weekly)  $375\text{mg}/\text{m}^2$  DIV 週1回・連続8回

・CHOPはコース毎に投与する。

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

standard CHOP療法 (A群B群共通)

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

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

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

Prednisolone  $100\text{mg}/\text{body}$  (65才以上では $40\text{mg}/\text{m}^2$ ) (po) day 1-5

21日間を1コースとして、以上を計8コース繰り返す。ただしbulky massを有さない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で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。

2012年には第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回の中間解析を行った。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。

これまでに重篤な有害事象として小腸穿孔 G4 1 例 (A 群)、grade 4 の心筋梗塞(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)、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)、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) が認められた。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。現在症例登録期間を 1 年間延長するプロトコール改訂を計画中であり、2013 年中には症例登録が完了できる見込みである。

#### 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) 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;119(12):2837-43.
  - 5) 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.
  - 6) 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, Hatta 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.
  - 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) 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.
  - 10) Tobinai K: Guest editorial: Management of malignant lymphoma is continuously improving. *Int J Hematol* 2012;96:533-4.
  - 11) 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.
  - 12) Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T. Phase

- II/III Study of R-CHOP-21 Versus R-CHOP-14 for Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: JCOG 0203 Trial. *J Clin Oncol*. 29: 3990-3998, 2011.
- 13) Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, Takahashi N, Yamaguchi M, Takayama N, Kinoshita T, Motoji T, Ohyashiki K, Kosugi H, Matsuda S, Ohnishi K, Omachi K, Hotta T. Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol*. 86: 117-123, 2011.
  - 14) Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, Kobayashi Y, Maeshima AM, Niitsu N, Ennishi D, Tamaru JI, Ishizawa K, Kashimura M, Kagami Y, Sunami K, Yamane H, Nishikori M, Kosugi H, Yujiri T, Hyo R, Katayama N, Kinoshita T, Nakamura S. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol*. 22: 1601-1607, 2011.
  - 15) Fukuhara S, Watanabe T, Munakata O, Mori M, Maruyama D, Kim S-W, Kobayashi Y, Taniguchi H, Maeshima A, Matsuno Y, Tobinai K: Bulky disease has an impact on outcomes in primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a retrospective analysis at a single institution. *Eur J Haematol* 2011;87:434-40.
  - 16) Tsukasaki K, Tobinai K, Hotta T, Shimoyama M: Lymphoma Study Group of JCOG Jpn J Clin Oncol. 42(2):85-95, 2012.
  - 17) Ohmachi K, Tobinai K, Kobayashi Y, Itoh K, Nakata M, Shibata T, Morishima Y, Ogura M, Suzuki T, Ueda R, Aikawa K, Nakamura S, Fukuda H, Shimoyama M, Hotta T: Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Ann Oncol* 2011;22:1382-91.
  - 18) Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, Yoshimura K, Ogura M, Kagami Y, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaki K, Kasai M, Tobinai K, Kaba H, Mukai K, Nakamura S, Ohshima K, Hotta T, Shimoyama M. Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 51: 813-821, 2010.
  - 19) Itoh K, Kinoshita T, Watanabe T, Yoshimura K, Okamoto R, Chou T, Ogura M, Hirano M, Asaoku H, Kurosawa M, Maeda Y, Omachi K, Moriuchi Y, Kasai M, Ohnishi K, Takayama N, Morishima Y, Tobinai K, Kaba H, Yamamoto S, Fukuda H, Kikuchi M, Yoshino T, Matsuno Y, Hotta T, Shimoyama M. Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. *Int J Hematol*. 91: 446-455, 2010.
  - 20) Ohmachi K, Tobinai K, Kobayashi Y, Itoh K, Nakata M, Shibata T, Morishima Y, Ogura M, Suzuki T, Ueda R, Aikawa K, Nakamura S, Fukuda H, Shimoyama M, Hotta T: Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Ann Oncol*. 2011;22(6):1382-91. Epub 2011/01/05.
  - 21) Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, Kagami Y, Tobinai K, Okamoto M, Asaoku H, Sasaki T, Mikuni C, Hirano M, Chou T, Ohnishi K, Ohno H, Nasu K, Okabe K, Ikeda S, Nakamura S, Yoshino T, Ohshima K, Matsuno Y, Hotta T, Shimoyama M: Phase II study of ABVd (doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine) therapy for previously

- untreated advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9305). *Int J Hematol.* 2010;92(5):713-24. Epub 2010/11/16.
- 22) Tobinai K, Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Hotta T, Watanabe T, Morishima Y, Igarashi T, Terauchi T, Ohashi Y. Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) chemotherapy in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: 7-year follow-up results. *Cancer Science.* 2010;101(12):2579-85.
- 23) Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Uchida T, Kasai M, Oyama T, Suzuki T, Kobayashi Y, Watanabe T, Azuma T, Mori M, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Ono C, Ohata J: Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy. *Cancer Sci* 2010;101:1840-5. Epub 2010 Apr 23.
- 24) Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, Ishizawa K, Yamamoto J, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K of the Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group: Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2010 ;101:2059-2064.
- 25) Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Yamaguchi K, Yamada Y, Hanada S, Tamura K, Nakamura S, Inagaki H, Oshima K, Kiyoi H, Ishida T, Shitara K, Akinaga S, Ogura M, Tomonaga M, Ueda R: Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1591-8
- 26) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, Tawara M, Joh T, Kohno T, Yamada Y, Kamihira S, Ikeda S, Miyazaki Y, Tomonaga M, Tsukasaki K: Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). *Blood* 115(22): 4337-43. 2010
- <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細胞リンパ腫の分類. *日本臨床*.;70(増刊 2 造血器腫瘍学):497-502. 2012
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 木下朝博. 【造血器腫瘍 白血病・リンパ腫・骨髄腫の現地診療に不可欠の最新情報とその活用】 セミナー/最新の臨床的知識を活かした造血器腫瘍の現地診療の実際 リンパ腫の最近の診療のキーポイント 胃悪性リンパ腫の病態・病期分類と治療の考えかた. *Medical Practice*.;29(8):1316-8. 2012

- 6) 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
  - 7) 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
  - 8) 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
  - 9) 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.
  - 10) 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
  - 11) 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.
  - 12) 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.
  - 13) 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.
  - 14) 永井宏和. 悪性リンパ腫—治療のポイント. 日本内科学会誌 101(8): 2322-2329, 2012
  - 15) 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
  - 16) 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
  - 17) 木下朝博. 【悪性リンパ腫】 疾患各論 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫. クリニシアン.;58(2):200-5. 2011
  - 18) 木下朝博. 診断の指針 治療の指針 悪性リンパ腫 最近の診断と治療の進展. 総合臨床.;60(3):459-60. 2011
  - 19) 木下朝博, 富田章裕. 分子標的治療薬 Rituximab. Biotherapy. 2010;24(1):67-70.
  - 20) 木下朝博. 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と最新の治療動向 初発限局期 DLBCL に対する標準的治療と最新の治療動向. 臨床血液.;51(10):1395-401. 2010
  - 21) 木下朝博, 満間 綾子: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、直江知樹、小澤敬也、中尾真二編 血液疾患最新の治療 2011-2013 : pp195-198、2010
  - 22) 木下朝博: 初発限局期 DLBCL に対する標準的治療と最新の治療動向、臨床血液 51; 1395-1401, 2010
  - 23) 伊藤国明: 話題、Hodgkin リンパ腫の新たな予後因子、血液腫瘍科 61 (6) : 719-725、2010.
  - 24) 石澤賢一: B 細胞性リンパ腫と B 細胞性慢性リンパ性白血病に対するベンダムスチンの有用性、血液・腫瘍科 60(1): 57-64, 2010.
  - 25) 大間知謙. 初発進行期・低リスク群のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対する治療. 臨床血液 51; 1402-1408, 2010
  - 26) 楠本茂、上田龍三: リツキシマブ治療における B 型肝炎ウイルスの再活性化 血液・腫瘍科 (科学評論社) 2010 ; 60:36-40.
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.
  - 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) 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.
  - 9) Tsukasaki K. Progress in the treatment of T-cell lymphoma. 第 71 回日本癌学会学術総会[シンポジウム],2012.
  - 10) 木下朝博 B 細胞リンパ腫に対する治療の進歩 第 28 回日本医学会総会 東京 [シンポジウム] 2011.04.
  - 11) 木下朝博 造血器腫瘍薬物療法における今年のエビデンス 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会 横浜[教育講演] 2011.07
  - 12) 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.
  - 13) 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. 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.
  - 14) 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.
  - 15) Watanabe, T, Morishima, Y, Shibata, T, Maseki, N, Kinoshita, T, Suzuki, T, Yamaguchi, M, Ando, K, Ogura, M.

Taniwaki, M. Uike, N. Takeuchi, T. Nawano, S. Terauchi, T. Tsukasaki, K. Hotta, T. and Tobinai, K. : Phase II/III Study of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone with Rituximab(R-CHOP) Versus Biweekly CHOP with Rituximab(R-Bi-CHOP)In Untreated Advanced-Stage Indolent B-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group(JCOG)0203 Trial, The 52nd American Society of Hematology Annual Meeting, Orlando, 2010

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費による効果的医療技術の確立推進臨床研究事業(班研究代表者:堀田知光)

「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」

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業 H22-がん臨床-一般-014)(班研究代表者:木下朝博)

「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」

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-17(班研究代表者:飛内賢正)

「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」

# JCOG0601

## 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 相試験実施計画書 ver 2.1

### NHL-R-CHOP-P2/3

グループ代表者: 塚崎 邦弘

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 附属原爆後障害医療研究施設  
分子医療部門分子治療研究分野(原研内科)

研究代表者: 堀田 知光

国立病院機構名古屋医療センター  
〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1  
TEL: 052-951-1111 (内線 2200)  
FAX: 052-951-0559  
E-mail: hottat@nnh.hosp.go.jp

研究事務局: 大間知 謙

東海大学医学部 血液腫瘍リウマチ内科  
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143  
TEL: 0463-93-1121 (内線 2230)  
FAX: 0463-92-4511  
E-mail: 8jmmd004@is.icc.u-tokai.ac.jp

安藤 潔

東海大学医学部 血液腫瘍リウマチ内科  
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143  
TEL: 0463-93-1121 (内線 2230)  
FAX: 0463-92-4511  
E-mail: andok@keyaki.cc.u-tokai.ac.jp

2004年 3月 27日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC401)

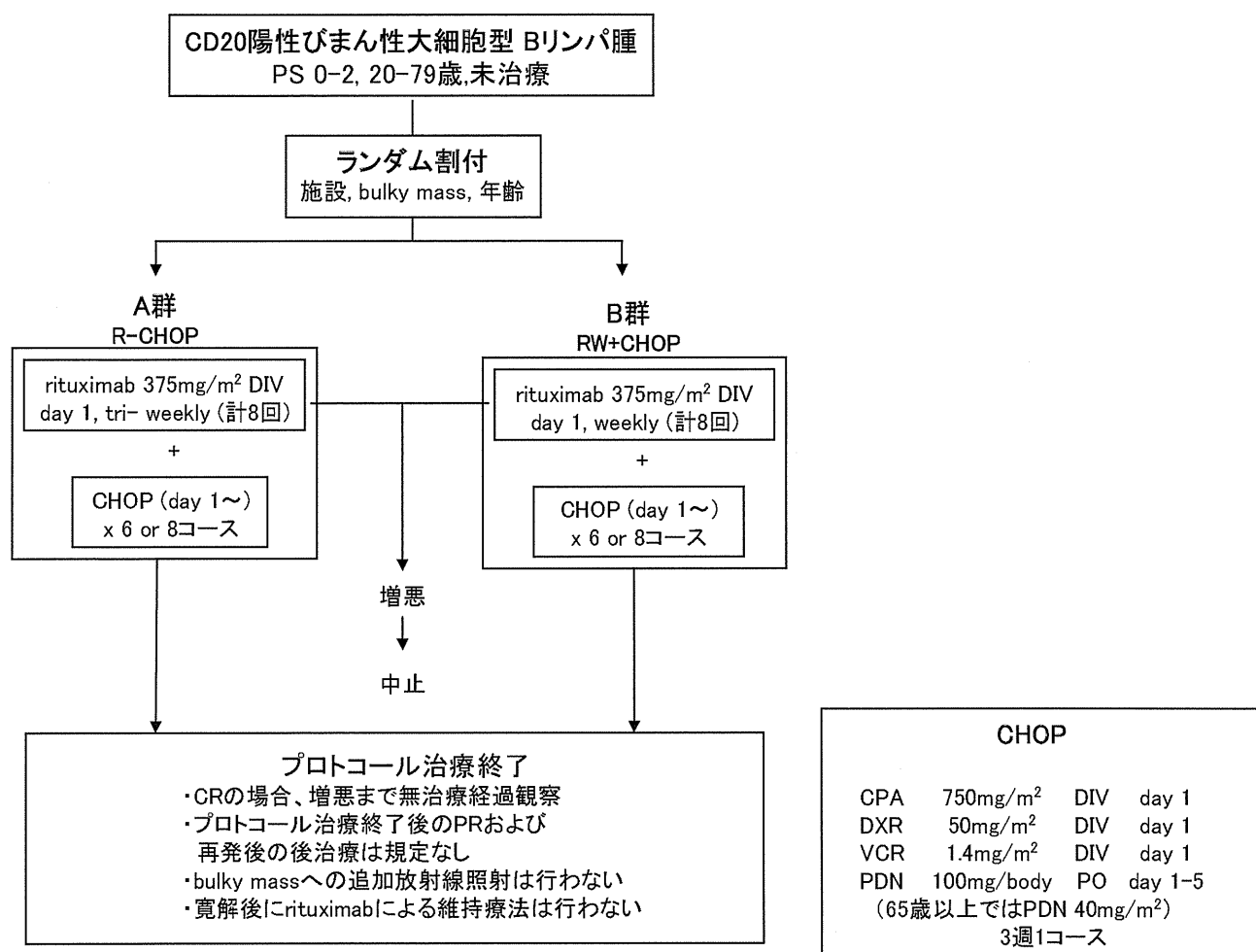
2007年 10月 18日 JCOG プロトコール審査委員会承認・発効

2008年 5月 16日	ver1.1 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2008年 8月 25日	ver1.2 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	8月 25日 発効
2010年 9月 2日	ver2.0 改正	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	9月 16日 発効
2011年 10月 18日	ver2.1 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	10月 21日 発効



## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

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、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

### 0.3. 対象

- (1) 組織学的にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) と診断されている。組織学的進展 (Histologic transformation) と判断された患者は除く
- (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 (3.2.) が評価されている。臨床病期は CT にて抽出された病変で判断し、PET または PET/CT の所見のみで up-stage しない。
- (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  $10000/\text{mm}^3$  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

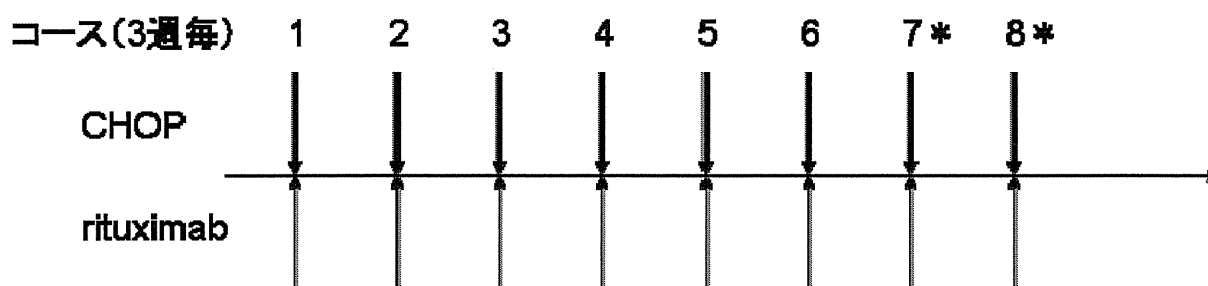
### 0.4. 治療

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

rituximab (tri-weekly)  $375\text{mg}/\text{m}^2$  DIV 3 週毎・計 8 回

・CHOP も rituximab もコース毎に投与する。

\* I 期 non-bulky は CHOP を 6 コースまでとするが、rituximab (tri-weekly) は計 8 回実施する。(CHOP がなく、rituximab のみを投与するコースが 2 コースある。)



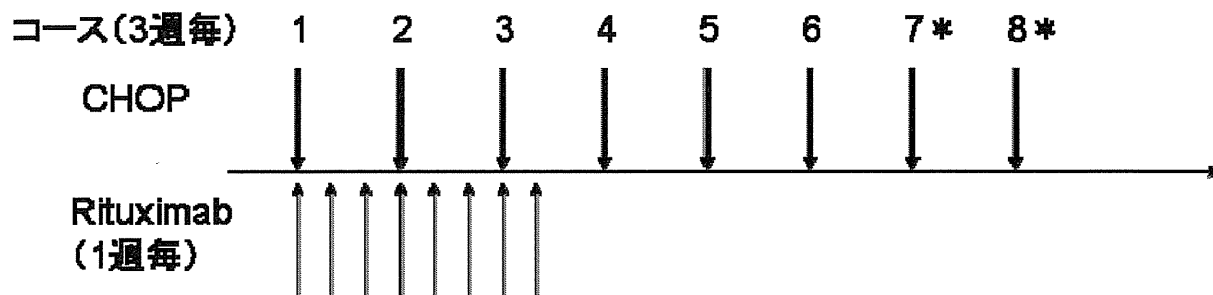
B 群 (B 法): rituximab (weekly) + standard CHOP 療法 = RW+CHOP 療法

rituximab (weekly)  $375\text{mg}/\text{m}^2$  DIV 週 1 回・連続 8 回

・CHOP はコース毎に投与する。

\* I 期 non-bulky は CHOP を 6 コースまでとするが、rituximab (weekly) は計 8 回実施する。

・rituximab は第 1 コースの day1 (治療開始日) を起算日として、day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 の計 8 回投与する。(コースに一致させる必要なし。)



#### standard CHOP 療法(A 群 B 群共通)

薬剤	用量	用法	投与日(day)
Cyclophosphamide	750mg/m <sup>2</sup>	(div)	1
Doxorubicin	50mg/m <sup>2</sup>	(div)	1
Vincristine	1.4mg/m <sup>2</sup> (max 2.0mg/body)	(iv)	1
Prednisolone	100mg/body(65 才以上では 40mg/m <sup>2</sup> )	(po)	1-5

21 日間を 1 コースとして I 期 non-bulky は計 6 コース、I 期 bulky および II 期以上は計 8 コース繰り返す。

#### 0.5. 予定登録例数、登録・追跡期間

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

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

#### 0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.13.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.11.)

## 目次

0.	概要	3
0.1.	シエーマ	3
0.2.	目的	3
0.3.	対象	4
0.4.	治療	4
0.5.	予定登録例数、登録・追跡期間	5
0.6.	問い合わせ先	5
1.	目的	9
2.	背景と試験計画の根拠	10
2.1.	対象	10
2.2.	対象に対する標準的治療	10
2.3.	治療計画の設定根拠	15
2.4.	試験デザイン	19
2.5.	試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	23
2.6.	本試験の意義	24
2.7.	HBV-DNA モニタリングを基にしたHBV キャリア再活性化予防についての観察研究への同時登録を許容しないことについて	25
3.	本臨床試験で用いる規準や定義	26
3.1.	病理診断規準	26
3.2.	臨床病期分類	27
3.3.	評価項目・臨床検査の定義	29
4.	患者選択規準	30
4.1.	適格規準	30
4.2.	除外規準	31
5.	登録・割付	32
5.1.	登録の手順	32
5.2.	ランダム割付と割付調整因子	33
6.	治療計画と治療変更規準	34
6.1.	プロトコール治療	34
6.2.	プロトコール治療中止・完了規準	36
6.3.	治療変更規準	37
6.4.	併用療法・支持療法	41
6.5.	後治療	43
7.	予期される有害反応	45
7.1.	薬剤情報	45