研究課題：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
課題番号：H19-がん臨床－一般-020
主任研究者：国立病院機構名古屋医療センター　院長
堀田知光

1. 本年度の研究成果

悪性リンパ腫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、び漫性大細胞型 B 細胞リンパ腫(Diffuse large B-cell Lymphoma, DLBCL)の低リスク群患者を対象に CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）とキメラ型抗 CD20 抗体（リツキシマブ）の併用(R-CHOP 療法)に関するランダム化第 II/III 相試験の多施設共同研究(JCOG0601)を計画した。本研究ではリツキシマブを CHOP 療法開始から週 1 回連続 8 回投与する方法が現在の標準治療である 3 週ごと 8 コースの R-CHOP 療法に無増悪生存期間(PFS)で上回るかどうかを検証することを目的としている。試験計画書は平成 19 年 10 月 18 日付けで JCOG 臨床試験審査委員会の承認を得た。同年 11 月 19 日に JCOG リンパ腫グループにおけるスタートアップミーティングを経て登録を開始した。現在、各施設の IRB 承認申請中である。本試験は 3 年間で 360 名の症例集積を予定している。

2. 前年までの研究成果

JCOG リンパ腫グループでは標準的 CHOP 療法に対して、投与間隔を２週毎に短縮した dose-dense CHOP 療法が生存率で上回るかどうかのランダム化比較試験を実施し、CHOP 療法が引き続き標準的治療と認識される結果を得た。低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する R-CHOP 療法 vs. R-biweekly CHOP 療法のランダム化第 II/III 相試験(JCOG0203)は 2003 年に開始し 300 例で登録を予定終了し現在追跡中である。これら研究の成果を踏まえて JCOG0601 研究を立案計画した。JCOG0601 研究はプロトコール検討委員会および班会議の検討を経てコンセプト(PC401)は平成 16 年 3 月に承認された。フルプロトコールは平成 17 年 4 月 19 日に第 1 回審査に提出したが、効果判定の国際規準の大幅な改訂が予定されたため、その確定を待って完成をする必要が生じた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

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リツキシマブの導入により、CHOP 療法との併用より無増悪生存期間(PFS)および全生存期間(OS)ともに有意に延長し、30 年ぶりに標準的治療が更新された。しかし、リツキシマブの最適な併用方法についてはまだ検証されておらず、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。

4. 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：http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html）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（付表のモデル説明文書または施設で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、詳しく説明し、文書での同意を取得する。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。同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテに保管する登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

5. 発表論文

1. Ogawa Y, Tobinai K, Morishima Y, Hotta T, et al. Phase I and pharmacokinetic study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin’s lymphoma. Ann Oncol 2006;17:330-333

2. Yahata T, Hotta T, et al. Clonal analysis of thymus-repopulating cells presents direct evidence for self-renewal division of human hematopoietic stem cells. Blood 2006;108:2446-2454

3. Ogura M, Tobinai K, Morishima Y, Itoh K, Hotta T, et al. Randomized phase II study of concurrent and sequential rituximab and CHOP chemotherapy in untreated indolent B-cell lymphoma. Cancer Sci 2006;97:305-312

4. Mizorogi F, Tobinai K, Y, Hotta T. A phase II study of VEPA/FEPP chemotherapy for aggressive lymphoma in elderly patients: Japan Clinical Oncology Group study JCOG9203. Int J Hemato*l* 2006;83:55-62

5. Kim S, Tobinai K, Hotta T, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin’s lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood* 108: 382-389, 2006

6. Machii T, Hotta T, et al. Phase II clinical study of cradribine in the treatment of hairy cell leukemia. Int J Hematol 2005;82:230-235

7. Mori M, Kitamura K, Hotta T, et al. Long-term result of a multicenter randomized, comparative trial of modified CHOP versus THP-COP versus THP-COPE regimens in elderly patients with non-Hodgkin’s lymphoma. Int J Hematol 2005;81:246-254

8. Kawada H, Hotta T, et al. Nonhematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. Blood 2004;104:3581-3587

9. Ogura M, Hotta T, et al. Durable response but prolonged cytopenia after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin’s lymphomas: results of a Japanese phase II study. Int J Hemato*l* 2004;80:267-277

10. Tobinai K, Hotta T, et al. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. Ann Onco*l* 2004;15:825-834

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属施設及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
堀田知光	研究計画の立案 多施設共同試験の統括	名古屋大学・ 昭和 44 年卒・医博	国立病院機構名古屋 医療センター　内科	院長
飛内賢正	研究計画の作成 臨床試験の実施	東北大学・ 昭和 51 年卒・医博	国立がんセンター 中央病院・内科	部長
伊藤國明	研究計画の作成 症例登録、治療、追跡	千葉大学・ 昭和 49 年卒・医博	国立がんセンター 東病院・化学療法科	医長
柵木信男	症例登録、治療、追跡	福島県立医科大学・ 年卒・医博、	埼玉県がんセンター・ 血液科	部長
谷脇雅史	症例登録、治療、追跡 病態研究	京都府立医科大学・ 年卒・医博、	京都府立医科大学 血液内科	教授
鈴木孝世	症例登録、治療、追跡	京都大学・ 昭和 51 年卒・医博	滋賀県立成人病センター ・腫瘍科	副院長
木下朝博	症例登録、治療、追跡	名古屋大学・ 昭和 57 年・医博	名古屋大学大学院・ 血液・腫瘍内科	准教授
石澤賢一	症例登録、治療、追跡	東北大学・ 平成 2 年卒・医博	東北大学医学部・ 血液病理学	講師
大間知謙	研究事務局 症例登録、治療、追跡	東海大学・ 平成 7 卒	東海大学医学部 血液・腫瘍内科	助教