

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

研究代表者: 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 院長

堀田知光

1. 本年度の研究成果

B 細胞リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化を図り、治癒率および QOL の高い標準的治療を確立するために以下の JCOG 多施設共同研究を実施した。低リスク群(国際予後指標 IPI の Low/Low intermediate risk)のび慢性大細胞型B 細胞リンパ腫(Diffuse large B-cell Lymphoma, DLBCL)に対するリツキシマブと CHOP(シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン)療法の併用において、CHOP 療法開始からリツキシマブを週 1 回連続 8 回投与する方法(RW+CHOP 療法群)が現在の標準的投与方法である 8 コースの CHOP 療法の各コースにリツキシマブを計 8 回投与する方法(R-CHOP 療法群)と比較して有用性が上回るかどうかを検証するためのランダム化第 II/III 相試験(JCOG0601)である。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期間(PFS)とし、予定登録例数は第 II 相部分が B 群で 68 例、第 III 相部分が各群 180 例の計 360 例と設定した。登録期間5年、追跡期間3年で総研究期間は8年である。

A) IRB 承認状況

2007 年 10 月 18 日に臨床試験実施計画書が JCOG 臨床試験審査委員会の承認を受けリンパ腫グループ参加全 47 施設において IRB の承認手続きに入った。その結果、2008 年 6 月 27 日までに 46 施設において承認が得られたが、1 施設は未承認であった。事前取り決めに従って 2008 年 7 月 26 日の班会議において未承認の当該施設は inactive 施設に移行し、同年 9 月 6 日の JCOG 運営委員会にて入れ替えが承認された新規参加施設の IRB 承認手続き中である。

B) 症例登録状況

2007 年 12 月 4 に登録開始から 2008 年 11 月 10 日現在で登録症例数は 24 例である。登録症例集積ペースは予定を大きく下回るために施設へのアンケートで登録上の問題点を調査したところ、①適格条件として IPI の L/LI リスクで限局期症例を除外すると全 DLBCL 症例の 20%に満たないこと、②登録前に PET 検査を義務づけているが、PET 装置を持たない施設でタイミングを失う場合があるなどの意見が出された。これらに基づき期間中の DLBCL 全症例についての実態調査を実施し、適格規準の見直しを含めた検討を開始した。

C) 安全性(有害事象報告)

試験開始より有害事象報告対象となった事例は R-CHOP 療法 1 コース目に発生した消化管(小腸)穿孔の 1 例である。DLBCL では消化管病変を有する割合が 30%あり、化学療法中に 5%未満が穿孔を生じるが、外科的対応ができる状態での化学療法は実施可能であるが、「予想される副作用や合併症」に記載がなかったためプロトコル改定時に加筆した。

2. 前年までの研究成果

本研究の臨床試験実施計画書は2006年4月19日に第1回審査に提出し、2007年10月18日にJCOG臨

床試験審査委員会の承認を受けた。2007年11月19日にJCOGリンパ腫グループのスタートアップミーティングを開催し、試験実施上の留意点や症例記録様式 (CRF)の記入方法などの確認を行った。臨床試験実施計画書のIRB承認第1号をもってJCOGデータセンターからUMIN-CTRに試験を公開し、登録開始した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

DLBCL に対する現在の標準的治療はリツキシマブと CHOP 療法との併用療法(R-CHOP)であるが、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。

4. 倫理面への配慮

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針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 IRB 承認が得られた説明文書を渡し、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。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 Nagai H, Hotta T, et al.: Remission induction therapy containing rituximab markedly improved the outcome of untreated mature B cell lymphoma. Br J Haematol. 143: 672-680, 2008
- ② Terasawa T, Hotta T, et al.: Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Mid-Therapy Response Assessment of Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Systematic Review. J Clin Oncol. 2008 in press
- ③ Miyagi-Maeshima A, Tobinai K, et al.: Histologic and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin lymphoma after rituximab therapy. Cancer Sci, in press.
- ④ Miyagi-Maeshima A, Tobinai K, et al.: Nine cases of secondary CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma not due to transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (Richter syndrome). Am J Clin Pathol, in press.
- ⑤ Fujimoto Y, Taniwaki M, et al. Immunoglobulin light chain gene translocations in non-Hodgkin's lymphoma as assessed by fluorescence in situ hybridisation. Eur J Haematol. 80(2):143-150, 2008
- ⑥ Shimada, K., Kinoshita, T., et al., Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan; J Clin Oncol; 26; 19; 3189-3195; 2008
- ⑦ Shimada, K., Kinoshita, T., et al. Sustained remission after rituximab-containing chemotherapy for intravascular large B-cell lymphoma; J Clin Exp Hematop; 48; 1; 25-28; 2008

- ⑧ Fujiwara T, Ishizawa K, et al.: Aggressive B-cell lymphoma with dual surface immunoglobulin light-chain expression. Intern Med.46(17):1458-1461, 2007
- ⑨ Ken Ohmachi, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in patient with chronic myeloid leukemia in accelerated phase. The Tokai Journal of experimental and clinical Medicine 2008, 33, 146-149
- ⑩ 大間知謙, 堀田知光 研究事務局の立場から見た多施設共同研究 JCOG 臨床試験において 臨床血液、2006年7月、Vol.47 No.7、571-578

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・ 昭和54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・ 昭和51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 血液・腫瘍科	副院長
石澤賢一	症例登録、治療、追跡	東北大学・ 平成2年卒・医博	東北大学病院・ 血液免疫学	講師
木下朝博	症例登録、治療、追跡	名古屋大学・ 昭和57年卒・医博	名古屋大学大学院・ 血液・腫瘍内科	准教授
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