

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

本研究は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ことを目的とする。具体的には進行期低リスク群(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 R-CHOP(リツキシマブ、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、リツキシマブをCHOP療法開始から週1回連続8回投与方法(RW+CHOP療法群)が、現在の標準的投与方法であるCHOP療法の各コースにリツキシマブを計8回投与方法(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)をJCOG多施設共同研究として実施した。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期間(PFS)とし、予定登録症例数は第II相部分がB群で68例、第III相部分が各群180例の計360例、登録期間5年、追跡期間3年で総研究期間を8年と設定し、2007年12月4日に登録を開始した。

1) 症例登録状況とプロトコール改訂作業

2009年11月24日現在での登録症例数は72例である。2008年末での登録が37例と予定登録集積を下回ったことについて、班会議において適格規準が狭いと指摘があったため、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%)であった。不適格の理由は病期対象外356例(40%)、IPI高リスク323例(36%)、年齢対象外108例(12%)、PS対象外75例(8%)、治療前PET施行不可77例(9%)、臓器障害・合併症95例(11%)、その他31例(3%)であった。適格例の65%はインフォームド・コンセントを得て登録されていたことが判明した。本試験の症例集積予測は先行するJCOG9508およびJCOG9809試験の登録実績に従ったが、今日では悪性リンパ腫の早期診断が普及して限局期症例が増えたこと、R-CHOP療法が一般病院で実施可能となり、JCOG施設への紹介が減少したことなどが影響しているものと考えられた。本調査結果をもとに試験の進め方をプロトコール検討小委員会および班会議で協議を重ねた結果、2009年7月の班会議においてRW-CHOPの検証はすべてのDLBCLに対しても重要なテーマであり、症例組み入れ規準について以下の見直しを行うことを決定した。①限局期症例に拡大する(CHOP療法は6コース)、②IPI高リスクで自己造血幹細胞移植の適応のない患者を含める、③治療前PETを必須としない。現在、JCOGデータセンターとの共同でプロトコール改訂作業中である。

2) 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例のみである。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ール改定時に加筆した。その他の重篤な有害事象の報告はなく、臨床試験は安全に実施されている。

2. 前年までの研究成果

JCOGリンパ腫グループでは本試験のプロトコール作成に当たって、Chesonらの「NHLの効果判定基準の標準化国際ワークショップレポート」に準拠した「JCOGリンパ腫グループ「非ホジキンリンパ腫に対する腫瘍縮小効果判定規準」について、国際ワークショップレポートがPET導入による改訂となったため、これに準拠してJCOG版の改訂を行った。

本研究の臨床試験実施計画書は「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、UMIN-CTRに公開した。

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いない。RW-CHOP 療法の有用性の検証はすべての DLBCL に対して重要な研究課題であり、対象を限局期および高リスク群に拡大するプロトコール改訂によって、登録が飛躍的に進捗することが期待される。JCOG0601 試験は、国際的にも注目されており、世界的標準治療への情報発信が可能となる。

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 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 2009; 27; 1906-1914
- ② Tobinai K, Ishizawa K, Itoh K, et al.: Japanese multicenter phase II study of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma mainly pretreated with rituximab-containing chemotherapy. Cancer Sci 2009; 100:158-64.
- 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* 2009; 100:54–61.

- ④ Gregory SA, Tobinai K, et al.: Harnessing the energy: Development of radioimmunotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2009; 14:4–16.
- ⑤ Tateishi U, Tobinai K, et al.: Nodal status of malignant lymphoma in pelvic and retroperitoneal lymphatic pathways: PET/CT. *Abdominal Imaging*. 2009 Apr 16. [Epub ahead of print]
- ⑥ Tobinai K, Ishizawa K, Itoh K, Taniwaki M, Hotta T, et al.: Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci* 2009; 100:1951–6 / Early View, July 2009, doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01247.x.
- ⑦ Miyagi-Maeshima A, Tobinai K, et al.: Secondary CD5+ diffuse large B-cell lymphoma not associated with transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (Richter syndrome). *Am J Clin Pathol* 2009; 131:339–46.
- ⑧ Kato M, Tobinai K, et al.: Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature* 2009; 459(7247):712–6 / Epub 2009 May 3.
- ⑨ Sakai T, Suzuki T, et al.: B cells carrying the *BCL2* translocation compose a cell population that serves as a reservoir for lymphoma of germinal center type. *Cancer Science* 2009 (in press).
- ⑩ Sugimoto T, Kinoshita T, et al. Escape mechanisms from antibody therapy to lymphoma cells: downregulation of CD20 mRNA by recruitment of the HDAC complex and not by DNA methylation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 390; 48–53.
- ⑪ Shimada K, Kinoshita T, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. 2009; 10; 895–902.
- ⑫ Hiraga J, Kinoshita T, et al. Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. *Blood*. 2009; 113; 4885–4893.
- ⑬ Hagiwara K, Kinoshita T, et al. Aberrant DNA methylation of the p57KIP2 gene is a sensitive biomarker for detecting minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Res*. 2009

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