

14 指一 1 高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究

主任研究者 東海大学医学部 堀 田 知 光

研究成果の要旨

本研究の成果については、成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATLL)に対する JCOG9303 の成績を踏まえて実施した mLSG15 (VCAP-AMP-VECP)と mLSG19(biweekly CHOP)との第 III 相 RCT (JCOG9801)は最終解析結果を 2005 年 ASH に発表予定。CR 率、MST、OS は marginal ではあるが mLSG15 が上回り、現時点での標準的治療と評価された。高齢者中高悪性度リンパ腫に対する併用化学療法(LSG12)の第 II 相試験成績を国内学会で発表した。鼻 NK/T リンパ腫に対する放射線と DeVIC 療法の I/II 相試験を進行中である。進行再発乳がんに対する併用内分泌・化学療法(3-TM)(JCOG9114)は奏効率 54%、5 年 OS 13%であった。転移性乳がんに対する CA と Docetaxel の投与順位の RCT (9802)は 2005 年 ASCO に発表を予定している。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名		
堀 田 知 光	東海大学医学部 教授	田 村 元	北海道がんセンター 医長
飛 内 賢 正	国立がんセンター中央病院 医長	田 部 井 敏 夫	埼玉県立がんセンター 部長
中 田 匡 信	国立がんセンター東病院 医師	安 藤 二 郎	栃木県立がんセンター 医長
森 島 泰 雄	愛知県がんセンター 部長	佐 野 宗 明	新潟県立がんセンター新潟病院 副 院長
木 下 朝 博	名古屋大学医学部 講師	木 村 盛 彦	群馬県立がんセンター 部長
朝 長 万 左 男	長崎大学医学部 教授	池 田 正	慶應義塾大学医学部 講師
上 田 龍 三	名古屋市立大学医学部 教授	向 井 清	東京医科大学 教授
張 高 明	新潟県立がんセンター新潟病院 部 長		
魚 住 公 治	鹿児島大学医学部 講師	総括研究報告	
笠 井 正 晴	札幌北楡病院 副院長	1 研究目的	
相 川 啓 子	北海道がんセンター 医長	本研究の目的は、化学療法および放射線に感受性が高いリンパ系悪性腫瘍および乳がんを対象に悪性度、病期、 予後因子に則した有効な新治療法を開発し、これを適正な臨床試験により評価し、治療率の高い標準的治療を確立することにある。具体的にはリンパ系腫瘍としてホジキンリンパ腫(HL)および非ホジキンリンパ腫(NHL)、成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATLL)、多発性骨髄腫(MM)、進行乳がんおよび転移性乳がんに対して JCOG(Japan Clinical Oncology Group)の多施設共同のランダム化割	
河 野 文 夫	熊本医療センター 部長		
山 口 素 子	三重大学医学部 助手		
溝 呂 木 ふ み	東京慈恵会医科大学第三病院 助教 授		
鈴 木 孝 世	滋賀県立成人病センター 部長		
高 嶋 成 光	四国がんセンター 院長		
藤 原 康 弘	国立がんセンター中央病院 医長		
南 博 信	国立がんセンター東病院 医長		

付試験を含む臨床試験を JCOG データセンターの協力の下に科学的・倫理的に行い、がんの治療率の向上を目指す。

2 研究成果

本年度の成果をグループ別に記す。

1. リンパ腫グループ：

1) ホジキンリンパ腫(HL)；進行期症例に対する ABVD 療法に対して、毒性の軽減を目的とした ABV 療法と局所放射線照射との併用の第 II 相試験(JCOG 9705)は中間解析の結果、JCOG 9305 に比較して無増悪生存率の有意な低下のため効果・安全性評価委員会の勧告に従って試験を中止した。この成績は HL に DITC が key drug であることを示唆するものであり、2003 年 ASCO に発表し、国際的な注目を集めた。現在最終解析報告書および論文作成中である。

2) 中高悪性度 NHL の high/high-intermediate リスク群に対して強化 CHOP 療法としての有効性が認められた biweekly CHOP 療法 (LSG19: JCOG9505) が標準的 CHOP を上回るか否かを検証する第 III 相 RCT(JCOG 9809)は 2002 年 12 月に予定中間解析 (286 例) をにおいて、biweekly CHOP 群の PFS が CHOP 群をわずかに下回り、登録を継続しても上回る可能性が小さいと推計され、試験を中止した。実行可能性および毒性には問題はなかったが、dose-dens 化学療法の意義に再考を迫る結果と手国際的に注目された。現在、総括報告書および論文作成中である。

3) NK/T 細胞リンパ腫：限局期鼻 NK/T リンパ腫に対する化学療法と放射線療法の同時併用の実行可能性、安全性および有能性を評価するための第 I/II 相試験 (JCOG0211-DI: 計画研究班との共同) を 2003 年 9 月に登録開始した。現在、第 I 相部分を終了し、第 II 相に移行準備中である。

4) 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATLL)；わが国特有の予後不良のリンパ系腫瘍 ATLL に対する多剤併用共通プロトコール(JCOG 9303)の良好な成績を受けた次期プロトコールとして同共通プロトコール (mLSG15) と Biweekly CHOP(mLSG19)とのランダム化第 III 相試験 (JCOG 9801)は 1998 年 7 月に開始し、2 年間の期間延長を含めて 2003 年 10 月末に 180 例で登録終了した。grade4 の白血球減少は mLSG15 が 82.0%、mLSG19 が 56.9%で、全例の 2 年 OS および 2 年 PFS はそれぞれ 23.3% (95%CI: 15.1-31.6)、12.8% (95%CI: 6.4-19.2)である。2005 年

ASH に発表予定である。

5) 多発性骨髄腫；MP(メルファラン+プレドニゾロン)療法あるいは VAD (ビンクリスチン、アドリアマイシン、デキサメサゾン) 療法で CR+PR に至った患者を対象に支持療法としてインターフェロン α とプレドニゾロン併用とプレドニゾロン単独のいずれが有用かを検証するためのランダム化第 III 相試験 (JCOG0112; MM-RCT01)は 2002 年 11 月に開始した。しかし、海外データから IFN 上乗せ効果に対する期待が薄れたこと、若年者については自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法の有用性が示され、本療法が国際的な標準的と認識されるにおよんで登録状況はで予定を大幅に下回った。2004 年 7 月のプロトコール検討小委員会およびグループ班会議において登録一時停止して大幅な改正新制を行なうこととした。改正の骨子は維持療法のランダム化をやめて、維持療法をプレドニゾロンに固定し、寛解導入療法の MP と VAD の有効性・安全性評価を主たる目的とする第 II 相試験とする。

2. 乳がんグループ：

1) 閉経後腋窩リンパ節転移 1-9 個の乳癌症例に対する標準的術後補助療法を確立するため TAM 療法と ACT(ADM, CPA, TAM)療法のランダム化比較試験 (JCOG 9401)は 220 例を目標に 1994 年より開始し、1999 年まで延長したが、17 施設 129 例で登録中止となった。最終解析において TAM 療法の 3 年/5 年 OS が 90.5%/76.9%、ACT 療法が 95.3%/85.0%と有意差を認めなかったが、3 年/5 年 RFS が TAM 療法 63.3%/54.9%、ACT 療法 82.0%/76.7%であり、ACT 療法の TAM 療法に対するハザード比が 0.451 (95%CI 0.237-0.857) と有意差を認めた。

2) 閉経前腋窩リンパ節転移 1-9 個の乳がん症例に対する標準的術後補助療法を確立するため TUFT(TAM+UFT)1)療法と ACT 療法のランダム化比較試験 (JCOG9404)は 330 例を目標に 1994 年に開始した。1999 年 6 月の中間解析で症例集積不可能かつイベント数が少なくし検出力不足のため、効果・安全性評価委員会の勧告をうけて試験を中止した。最終解析において TUFT 療法の 3 年/5 年生存率が 90.3%/79.7%、ACT 療法が 90.6%/83.0%、3 年/5 年 RFS が TUFT 療法 74.0%/66.1%、ACT 療法 76.7%/70.6%で、両群間に有意差は認められなかった。

3) 内分泌療法耐性転移性乳がん症例に対して、CA(CPA, ADM)療法を 6 サイクル行った後に二次治療として Docetaxel を 6 サイクル投与する方法(A 群)に対し、Docetaxel を 6 サイクル投与し二次治療として CA を 6 サイクル投与する方法 (B 群)、および一次・二次治療とし

て CA/ Docetaxel を交互に合計 6 サイクル投与する方法 (C 群) の CA と Docetaxel の投与順位に関する 3 群間ランダム化比較試験(JCOG9802)は治療成功期間(TTF)をプライマリーエンドポイントとし、登録期間 3 年、追跡期間 3 年を設定して 1999 年 1 月より 26 施設で開始された。2003 年 5 月 31 日まで登録期間を延長、441 例で登録終了 (A 群 146 例、B 群 147 例、C 群 148 例)。主な毒性は血液毒性で一次治療については grade4 の好中球減少を A 群 2.2%, B 群 23.6%, C 群 19.3%、二次治療でそれぞれ 17.0%, 4.1%, 11.4%であった。2004 年 11 月の主たる解析レポートで生存データがオープンにされた。TTF は 3 群間で差はなく 1 年 TTF 割合はそれぞれ 12.8% (7.3-18.4%), 12.2% (6.9-17.5%), 14.3% (8.6-19.9%)であった。一方、20S 割合は A 群 48.1% (39.6%), B 群 53.1% (44.5-61.6%), C 群 52.7% (44.3-61.1)と B 群が上回る傾向がみられた。この結果から Docetaxel は 1st line から使うと考えられた。2005 年 ASCO に口頭発表する。

4) Anthracycline 耐性の転移性乳がんを対象として、Paclitaxel 3 週 1 回 (1 回投与量 175mg/m²) を 8 サイクル投与するレジメンと Paclitaxel 1 週 1 回 (1 回投与量 80mg/m², 3 週連続投与、1 週休薬) を 6 サイクル投与するレジメンの有効性を評価するためのランダム化比較試験 (JCOG0111) を予定症例数 220 例、登録期間 2 年、追跡期間 1 年を般定して 2002 年 6 月より 28 施設で開始した。2003 年 1 月 (登録開始より 6 ヶ月) の時点で登録数は 5 例と不良であったため、anthracycline 耐性の定義を変更する等のプロトコル改訂を行ったが、登録集積は停滞し 2004 年 2 月 10 日に登録終了した。

現在、アンソラサイクリン系薬剤の前治療のある HER2 陰性乳がん症例におけるパクリタキセルおよびカルボプラチン併用療法の有用性の評価を目的とする第 II 相試験を計画中である。

3 倫理面への配慮

倫理面への配慮については、本研究における倫理面への配慮については JCOG ガイドラインに準拠してプロトコル作成、インフォームド Consent、臨床安全性確保などを実行している。プロトコルは JCOG 臨床試験審査委員会の承認を必要とし、かつ研究の実施にあたっては施設の臨床試験審査委員会もしくは倫理審査委員会の承認後に研究を開始している。プロトコルには適格規程、減量規定、中止規程を明確にし、有害事象発生を未然に防ぐとともに、これが生じた場合にも適切に対処す

る方法を明記し、対象患者に対して開示文書をもって十分な説明と文書での同意を得た上で実行する。また対象患者のプライバシーに関する配慮として成績の評価や発表にあたって個人を特定できる一切のデータを公表しない。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Tobinai K, Chou T. Phase II study of Cladribine(2-CdA) in relapsed or refractory Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol* 77:512-517, 2003
2. Takeyama K, Chou T. A dose-finding study of glycosylated G-CSF(Lenograstim) combined with CHOP therapy for stem cell mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 33(2):78-85, 2003
3. Hayashi T, Hotta T, et al. A competitive nucleic acid sequence-based amplification assay for the quantification of human MDR1 transcript in leukemia cells. *Clinica Chimica Acta*. 342: 115-126, 2004
4. Kobayashi H, Hotta T, et al. Expression level of MDR1 message in peripheral blood leukocytes from healthy adults: a competitive nucleic acid sequence-based amplification assay for its determination. *Clin Chem Lab Med* 42,(10): 1098-1101, 2004
5. Ogura M, Morishima Y, Chou T, Kasai M, Tobinai K, Members of the Cladribine Study Group, Durable Response but Prolonged Cytopenia after Cladribine Treatment in Relapsed Patients with Indolent non-Hodgkin's Lymphomas: Results of a Japanese Phase II Study. *International Journal of Hematology* 80: 267-277, 2004
6. Tobinai K, Hotta T. Clinical trials for malignant lymphoma in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 34: 369-378, 2004
7. Tobinai K, Kinoshita T, Hotta T, et al. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol* ,15: 821-830, 2004

8. Kinoshita T, Tobinai K, Hotta T, et al. A Randomized Controlled Trial Investigating Survival Benefit of Dose-intensified Multidrug Combination Chemotherapy (LSG9) for Intermediate- or High-grade Non-Hodgkin's Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9002. *Int J Hematol*, 80: 341-350, 2004
9. Takeuchi S, Tomonaga M, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase genotype does not play a role in adult T-cell leukemia/lymphoma pathogenesis among human T-lymphotrophic virus type 1 carriers. *Leuk Res*; 28(10):1039-41, 2004
10. Mori N, Tomonaga M, et al. Elevated expression of CCL5/RANTES in adult T-cell leukemia cells: possible transactivation of the CCL5 gene by human T-cell leukemia virus type I tax. *Int J Cancer* 10; 111(4): 548-57, 2004
11. Tsukasaka K, Tomonaga M, et al. Identifying progression-associated genes in adult T-cell leukemia/lymphoma by using oligonucleotide microarrays. *Int J Cancer*; 109(6): 875-81, 2004
12. Mori N, Tomonaga M, et al. Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor FR901228 in human T-cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *J Virol* 78(9): 4582-90, 2004
13. Takenaka T, Chou T, et al. Phase III study of Ranimustine, cyclophosphamide, vincristine, melphalan and prednisolone (MCNU-COP/MP) versus modified COP/MP in multiple myeloma: A Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9301 *International J Hematol* 79: 165-173, 2004
14. Ogawa S, Yamaguchi M, et al. CD21S antigen expression in tumour cells of diffuse large B-cell lymphomas is an independent prognostic factor indicating better overall survival. *Br J Haematol* 125: 180-186, 2004
15. Kameoka Y, Yamaguchi M, Morishima Y, et al. Contig array CGH at 3p14.2 points to the FRA3B/FHIT common fragile region as the target gene in diffuse large B-cell lymphoma. *Oncogene* 23: 9148-9154, 2004
16. Tagawa H, Yamaguchi M, Morishima Y, et al. Genome-wide array-based comparative genomic hybridization of diffuse large B-cell lymphoma: comparison between CD5-positive and CD5-negative cases. *Cancer Res* 64:5948-55, 2004
17. Nishimura R, Kimura M, et al. Combination chemotherapy with docetaxel and doxifluridine showed a beneficial outcome in advanced or recurrent breast cancer patients with longer disease-free interval. *Anticancer Res*.24(3b): 2085-91. 2004
18. Tominaga T, Kimura M, et al. 1-hexylcarbonyl-5-fluorouracil + cyclophosphamide + tamoxifen versus CMF+tamoxifen in women with lymph node-positive breast cancer after primary surgery: A randomized controlled trial.
19. Saeki T, Takashima S, Kimura M, et al. A phase II study of S-1 in patients with metastatic breast cancer. A phase II study of S-1 in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 11:194-202, 2004
20. Kusama M, Kimura M, et al. Effects of Toremifen(TOR) and Tamoxifen(TAM) on Serum Lipids in Postmenopausal Patients with Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* 88: 1-8, 2004
21. Imaizumi Y, Tomonaga M, et al. Natural course of HTLV-1 carriers with monoclonal proliferation of T lymphocytes ("pre-ATL") in a 20-year follow-up study. *Blood* 105(2):903-4, 2005
22. Sase T, Yamaguchi M, et al. Hemostatic abnormalities and thrombotic disorders in malignant lymphoma. *Thromb Haemost* 93: 153-9, 2005
23. Yoshioka T, Yamaguchi M, et al. Cytogenetic features of de novo CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: Chromosome aberrations affecting 8p21 and 11q13 constitute major subgroups with different overall survival. *Genes Chromosomes Cancer* 42: 149-57, 2005

日本語論文

1. 堀田知光 特集 悪性リンパ腫の診断と治療－最

- 近の進歩ー変貌しつつある悪性リンパ腫の診断と治療 最新医学 59,(6):7(1135)-12(1140), 2004
2. 堀田知光 悪性リンパ腫の診療ガイドラインを考える 臨床血液 45,(6):436-442, 2004
3. 堀田知光 悪性リンパ腫ー標準的治療への新たな動向 Key Trial 《がん》:3-7, 2004
4. 張 高明 特集 入院治療から外来治療へ 血液悪性腫瘍に対する外来化学療法. 成人病と生活習慣病 33 (2)、157-161, 2003
5. 張 高明 多発性骨髄腫の基礎と臨床・多発性骨髄腫における臨床試験. 血液・腫瘍科 47(5);430-437, 2003
6. 木下朝博 悪性リンパ腫の治療,内科疾患Q&A,38:326-327, 2004
7. 木下朝博 進行期 aggressive リンパ腫に対するdose intensity の今日的意義, Modern Physician,24: 1603-1607, 2004
8. 木下朝博 分子標的治療 8.治療 悪性リンパ腫のすべて 血液腫瘍科特別増刊号, 2004
9. 張 高明 特集:造血器腫瘍治療の検討課題と本邦の臨床試験 多発性骨髄腫治療における維持療法の役割と本邦の臨床試験. 血液・腫瘍科 48(1);53-57, 2004
10. 張 高明 特集:がんの化学療法(知っておきたい標準的化学療法) 推薦処方とその解説 白血病・悪性リンパ腫. 今日の治療 12 (2) 92-94, 2004
11. 山口素子 頭頸部領域の悪性リンパ腫の治療 : S1-06 鼻 NK/T 細胞リンパ腫の治療. 頭頸部癌 30 : 358-62, 2004
12. 鈴木孝世 進行期ホジキンリンパ腫に対する標準的治療法開発の新たな動向. Modern Physician, 24:1575-1579, 2004
13. 木村盛彦,他(JECBC-2) HER2 過剰発現を呈する転移性乳がんに対するドセタキセルとトラスツズマブ併用療法の検討. 32 (3):癌と化学療法, in press 2005
14. 堀田知光 血液疾患診療をめぐる臨床エビデンスー悪性リンパ腫の治療ガイドライン作成に向けて EBM ジャーナル 5(3):22(270)-28(276), 中山書店、2004
15. 堀田知光、木下朝博、他 悪性リンパ腫 インフォームドコンセントのための図説シリーズ 1-69, 医薬ジャーナル社、2004
16. 堀田知光 骨髄腫に対する新規薬剤: PS341(Bortezomib), CC-5013(Revimid), 抗 IL-6 抗体 血液フロンティア Hematology Frontier 14,(10):69-74, 医薬ジャーナル社、2004
17. 堀田知光 JCOG リンパ腫グループによる多施設共同臨床試験研究/治療効果の判定 悪性リンパ腫治療マニュアル 64-67/261-264, 南江堂、2004
18. 堀田知光 EBM 時代における白血病とリンパ腫の治療 Modern Physician 24(10):1537-1538, 新興医学出版社、2004
19. 堀田知光 悪性腫瘍に伴う貧血に対するエリスロポエチン使用の適応 BIO Clinica 19(14):86(1218)-92(1224), 北隆館、2004
20. 大野稔人、木下朝博 5.4 ホジキンリンパ腫 研修医・看護師・薬剤師・MR のための血液がんの標準的化学療法の実際 大野竜三編 121-127, ティーアンドピー、2004
21. 張 高明 Highly aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma, CODOX-M/IVAC 療法. B 細胞非ホジキンリンパ腫治療のストラテジー 209-216, 先端医学社
22. 木村盛彦 乳癌とテロメラーゼ、別冊・医学のあゆみ 乳癌疾患-state of arts、伊藤良則・戸井雅和(編集)、医歯薬出版株式会社、2004
23. 木村盛彦 weekly PAC 療法、CEF 療法(外来)、エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック、有吉 寛(監修)、メディカルレビュー社、2004
24. 木村盛彦 乳癌の外来化学療法-QOLの向上を目指してー、乳癌診療二頁の秘訣、光山昌珠(編集)、金原出版、2004
25. 木村盛彦 進行・再発乳癌の治療指針についてーホルモン療法・化学療法の新しい展開、乳癌治療のコツと落とし穴、霞 富士雄(編集)、中山書店、2004