

14 指 - 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、リンパ腫グループでは進行期中高悪性度リンパ腫に対する標準的な CHOP 療法の日本人における評価(JCOG9506, JCOG9508)を行ない、治療強度を高めた biweekly CHOP の意義についてのランダム化比較試験(JCOG9505, JCOG9809)を実施し、dose-dens 治療戦略の意義に関して国際的に評価を得た。成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATLL)は mLSG15 が biweekly CHOP との比較(JCOG9801)において標準的治療と評価し得る成績を得た。現在、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。進行再発乳がんに対する併用内分泌・化学療法(3-TM)(JCOG9114)の。転移性乳がんに対する CA と Docetaxel の投与順位の RCT (JCOG9802)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	渡 辺 亨 * ³ 国立がんセンター中央病院 医長
飛 内 賢 正	国立がんセンター中央病院 医長	* ⁴ 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 教授
中 田 匡 信	国立がんセンター東病院 医師	
森 島 泰 雄	愛知県がんセンター 部長	藤 原 康 弘 * ⁵ 国立がんセンター中央病院 医長
木 下 朝 博	名古屋大学医学部 講師	荻 田 征 美 * ⁶ 北海道がんセンター 副院長
朝 長 万 左 男	長崎大学医学部 教授	田 村 元 * ⁷ 北海道がんセンター 医長
上 田 龍 三	名古屋市立大学医学部 教授	田 部 井 敏 夫 埼玉県立がんセンター 部長
張 高 明	新潟県立がんセンター新潟病院 部長	安 藤 二 郎 栃木県立がんセンター 医長
魚 住 公 治	鹿児島大学医学部 講師	佐 野 宗 明 新潟県立がんセンター新潟病院 副院長
笠 井 正 晴	札幌北楡病院 副院長	木 村 盛 彦 群馬県立がんセンター 部長
相 川 啓 子	北海道がんセンター 医長	池 田 正 慶應義塾大学医学部 講師
河 野 文 夫	熊本医療センター 部長	向 井 清 東京医科大学 教授
佐 野 雅 之	* ¹ 佐賀医科大学医学部 講師	* 1 : 平成14年4月1日～平成16年3月31日
山 口 素 子	* ² 三重大学医学部 助手	* 2 : 平成16年4月1日～平成17年3月31日
溝 呂 木 ふ み	東京慈恵会医科大学第三病院 助教授	* 3 : 平成14年4月1日～平成15年8月31日
鈴 木 孝 世	滋賀県立成人病センター 部長	* 4 : 平成15年9月1日～平成16年3月31日
高 嶋 成 光	四国がんセンター 院長	* 5 : 平成16年4月1日～平成17年3月31日
南 博 信	国立がんセンター東病院 医長	* 6 : 平成14年4月1日～平成15年3月31日
		* 7 : 平成15年4月1日～平成17年3月31日

総括研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、薬物療法および放射線に感受性の高い悪性腫瘍であるリンパ系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、治癒率の高い標準的治療を確立することにある。研究期間において、新たな標準的治療となる可能性のある治療法とともに新規抗がん剤や既存の薬剤の新たな組み合わせによる有望な治療法について生存率をエンドポイントとしたランダム化比較試験(RCT)を含む科学的・倫理的に適正な臨床試験をJCOG (Japan Clinical Oncology Group)の多施設共同研究としてデータセンターの協力の下に実施し、がんの治癒率の向上を目指す。

2 研究成果

<リンパ腫グループ>

1) ホジキンリンパ腫(HL);欧米で進行期症例に対する標準的治療と認識される ABVD 療法がわが国の HD に対しても標準的と評価できる JCOG9305 の成績を得た。これを踏まえて化学療法の毒性軽減を目的としてアルキル化剤である DTIC を除いて ADM を増量する ABV 療法と局所放射線照射との併用の第 I 相試験(JCOG 9705)を実施した。半数登録での予定中間解析の結果、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。この試験により、HL には DTIC が key drug として働いている可能性が示唆された。この成績は 2003 年 ASCO に発表し、国際的な注目を集めた。現在、総括報告書および論文作成中である。

2) Low/Low-intermediate リスク群の aggressive NHL に対して CHOP が標準的治療であるか否かを検証するための第 II 相試験(JCOG 9508)は 1995 年 6 月から 1999 年 5 月に 46 施設で 213 例の登録で終了した。Grade 4 の好中球減少 65%で、4 年生存割合は 73%であった。日本人における CHOP 療法の標準的な成績として 2004 年 ASCO で発表した。進行期 aggressive NHL に対する標準的治療である CHOP を上回る治療法を開発する目的で CHOP に対抗する試験 arm を選択するための high/high-intermediate リスク群に対する biweekly CHOP 療法 (LSG19:A)) と CPA および ADM を増量した High CHOP 療法 (LSG20:B))の第 II 相 RCT (JCOG 9505)の成績を踏まえた進行期 aggressive NHL に対する CHOP と biweekly CHOP の第 III 相 RCT(JCOG 9809)は 1999 年 2 月に開始し、2002 年 12 月に予定中間

解析 (286 例) を実施した。PFS において Biweekly CHOP が CHOP 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、効果・安全性評価委員会より勧告を受けて登録を中止した。毒性には差はなかった。この成績は dose-dens 化学療法の意義にインパクトを与える研究として 2003 年 ASCO に発表し、国際的な注目を集めた。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: 鼻 NK/T リンパ腫に対する化学療法(devVIC 療法)と放射線療法の同時併用の第 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 相に移行予定である。

4) 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL); 予後不良の ATL に対する併用化学療法(LSG15: JCOG 9303))は 3 年 OS が 21%と、過去にに実施されたデオキシコホルマイシン (DCF) を含む化学療法 (JCOG9109)の 14%を上回る成績を得た(Br J Haematol)。この研究成果をふまえた 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。有害事象として grade4 の白血球減少は mLSG15 が 82.1%, mLSG19 が 62.1%、grade4 の感染はそれぞれ 7.%, 5.2%であった。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。

6) リンパ腫マニュアルの作成; 定期モニタリング検討に際し、病理組織診断、臨床病期判定、予後因子測定、放

射線治療の照射野や照射方法、効果判定などについて施設間での不一致がしばしば観察されることが判明した。そこでこれら項目について施設間における診断や取扱いの一致を図り、臨床試験の科学的な遂行を保证するためにリンパ腫マニュアルを作成し、臨床試験の質の向上に成果をあげた。

2. 乳がんグループ：

1) 腋窩リンパ節転移 10 個以上の術後乳がんを対象とし、標準的化学療法に対して標準的化学療法に引き続く自家骨髄移植を併用した大量化学療法が、無再発生存(RFS)期間を延長するかどうかを検証するための第Ⅲ相試験(JCOG 9208)は 1993 年 5 月より 1999 年 3 月までに 8 施設より 97 例が登録され、2 例が不適格症例であった。49 例が大量化学療法に割り付けられたが、15 例は治療前再発等の理由で大量化学療法が行われなかった。4 年 RFS は標準的治療群 43%、大量化学療法群 61%で両群間に有意差は認められなかった($p=0.12$)。治療期間中または治療終了後 30 日以内の死亡例はなかった。最終解析結果は 2001 年 ASCO で発表し、現在論文作成中である。

2) 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。

3) 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)I) 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。JCOG 9401、9404 は Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group(EBCTCG)の overview に参加した。

4) 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 から使いいうると思われた。2005 年 ASCO で口頭発表する。

5) 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 年を設定して 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、インフォームドコンセント、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

14 指 - 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

準、減量規定、中止規準を明確にし、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。