

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事 業 名 : (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英 語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名 : (日本語) びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の新規難治性病型に対する治療研究
(英 語) Clinical trial for a newly recognized intractable subtype of diffuse large B-cell lymphoma

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人三重大学 医学部附属病院血液内科
講師 山口 素子

所属 役職 氏名 : (英 語) Motoko Yamaguchi

実 施 期 間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

CD5 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は日本での継続的な研究により確立された難治性 DLBCL である。CD5 陽性 DLBCL に対する有効な治療法の確立を目的として、初発 II-IV 期 CD5 陽性 DLBCL 患者を対象とした新規治療法 (DA-EPOCH-R/HD-MTX) の臨床試験 (PEARL5 試験) を実施している。2015 年 11 月 10 日に計 47 例の登録を終了し、2017 年 11 月に主たる解析を実施する。重篤有害事象報告はこれまで 1 件 (腫瘍崩壊症候群 Grade 4) である。試験は安全に実施されている。追跡不能例はない。

平成 28 年度班会議を 2016 年 6 月 24 日に三重大学医学部附属病院で開催した。病理中央診断のための免疫組織化学を終了している。総合的に検討を行い、全例適格と判定した。免疫組織化学により Hans の方法で腫瘍細胞起源 (cell of origin) に関する検討を行い、中間解析に向けてデータが提供された。データ管理を行う三重大学病院 臨床研究開発センターが定期モニタリングを実施し、班会議の中でモニタリングレポート検討会を開催した。2016 年 7 月に実施した中間解析において、試験治療により優れた完全奏効割合 (91%) が得られ、毒性は許容範囲内であることが示された。これらの結果を同年 12 月の米国血液学会年次総会で研究事務局が発表した (Miyazaki K, et al. ASH2016, #3029)。

平成 28 年度には登録例数第 3 位の施設を対象に施設訪問監査がみえ治験医療ネットにより実施され、問題なしと判定された。

2016年10月の日本血液学会学術集会（女性医師・研究者シンポジウム）で研究開発代表者が本研究班の研究内容を紹介した。また、CD5+ DLBCL で特徴的な遺伝子変異およびタンパク発現に関する研究代表者施設での予備的検討結果に関する論文を発表した (Takeuchi T, Yamaguchi M, et al. Cancer 2016 Dec 4 [Epub]; Kobayashi K, Yamaguchi M, et al. Cancer Med 5 (8): 1802-9, 2016)。

nCounterTM Analysis System によるホルマリン固定パラフィン包埋検体での遺伝子発現解析を含めた PEARL5 試験の付随研究の研究計画書を作成し、付随研究代表者施設 IRB により承認された。現在、患者登録施設での IRB 審査中である。

PEARL5 試験治療の診療実態を知るため、日常診療での DA-EPOCH (-/+R) 療法の実態に関する調査研究（略称: COPEARL5）の研究計画書を作成し調査研究を開始した。また、DA-EPOCH-R/HD-MTX に含まれる薬物と関連が報告されている遺伝子多型についての検討を引き続き実施している。

試験治療の安全性が確認されたことから、日常診療で DA-EPOCH-R 療法を受ける患者を対象とした PDF 版小冊子の編集を開始した。

CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma is an intractable subtype of DLBCL established by continuous studies in Japan. To establish a more effective treatment for CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma (CD5+ DLBCL), we are conducting a phase II study (PEARL5) of DA-EPOCH-R/HD-MTX for patients with newly diagnosed stage II-IV CD5+ DLBCL. We completed patient registration on November 10, 2015 with 47 patients. The primary analysis will be done in November 2017. There was only one severe adverse event report (grade 4 tumor lysis syndrome). There is no problem in safety of the study. There is no patient who was lost to follow-up.

The group meeting in FY2016 was held on June 24, 2016 in Mie University Hospital. Immunohistochemical analysis for central pathology review was completed. We concluded that all 47 patients were eligible for the primary analysis. Information on the cell of origin was obtained by immunohistochemistry using Hans' criteria and was provided for interim analysis. After data monitoring in 2016 by the Clinical Trial Supporting Center, Mie University Hospital, the contents of the monitoring report were discussed by core members and participating investigators of PEARL5 at the group meeting. Interim analysis in July, 2016 demonstrated an excellent complete response rate (91%) and acceptable toxicity by DA-EPOCH-R/HD-MTX. These results were presented at the ASH annual meeting 2016 by the study coordinator (Miyazaki K, et al. ASH2016, #3029).

In FY2016, an audit of PEARL5 was performed at one participating institute by members of the Mie Clinical Trial Medical Net. There was no problem in the results of the audit.

The primary investigator of PEARL5 introduced these activities at the 2016 annual meeting of the Japanese Society of Hematology. Results of two preliminary analyses for a concomitant study of PEARL5 in Mie University were published in 2016 [Takeuchi T, Yamaguchi M, et al. Cancer 2016 Dec 4 [Epub]; Kobayashi K, Yamaguchi M, et al. Cancer Med 5 (8): 1802-9, 2016].

A study protocol of a concomitant study of PEARL5 including gene expression analysis using the nCounter™ Analysis System was approved by the IRB of the central institute of the concomitant study. It is under examination by IRBs at participating institutes of PEARL5.

To know the current status of DA-EPOCH-R in clinical practice in Japan, we initiated a retrospective, observational study of DA-EPOCH (-/+R) in clinical practice in Japan (COPEARL5). Moreover, analysis of gene polymorphism associating drugs included in DA-EPOCH-R/HD-MTX is ongoing.

As the interim analysis demonstrated the safety of the protocol treatment, we initiated editing of a PDF brochure for patients who receive DA-EPOCH-R in clinical practice.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 3 件)

1. Miyazaki K. Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*, 2016, 56, 79–88.
2. Kobayashi K, Yamaguchi M, Miyazaki K, Imai H, Yokoe K, Ono R, Nosaka T, Katayama N. Expressions of SH3BP5, LM03, and SNAP25 in diffuse large B-cell lymphoma cells and their association with clinical features. *Cancer Medicine*. 2016, 5, 1802–9.
3. 山口素子. DLBCL のゲノム異常と免疫/分子標的療法. *血液内科*, 2016, 73, 630–6.
4. Takeuchi T, Yamaguchi M, Kobayashi K, Miyazaki K, Tawara I, Imai H, Ono R, Nosaka T, Tanaka K, Katayama N. MYD88, CD79B, and CARD11 gene mutations in CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2016 Dec 4 [Epub ahead of print]

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Treatment of DLBCL in elderly patients: a retrospective survey in Mie prefecture, 口頭, Miyazaki K, Takeuchi T, Yamaguchi M, Usui E, Kawakami K, Umino A, Mizutani M, Watanabe Y, Ikeda T, Matsuoka N, Tsukada T, Nakase K, Fukutome T, Katayama N, 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016/10/13, 国内.
2. 致死性と呼ばれた疾患の治癒をめざして, 女性医師・研究者シンポジウム, 山口素子, 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016/10/15, 国内.
3. Clinical impact of early progression in patients with DLBCL after R-CHOP based therapy, 口頭, Kato H, Yamamoto K, Saito T, Tange N, Taji H, Yatabe Y, Nakamura S, Kinoshita T, 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016/10/15, 国内.
4. MYD88, CD79B, and CD79A Gene Mutations in CD5-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma, ポスター, Takeuchi T, Yamaguchi M, Kobayashi K, Miyazaki K, Imai H, Ono R, Tawara I, Nosaka T, Tanaka K, Katayama N, 58th ASH Annual Meeting & Exposition, 2016/12/3, 国外.
5. Dose-Adjusted (DA) – EPOCH-R with High-Dose Methotrexate for Newly Diagnosed CD5-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (CD5+ DLBCL): Interim Results from a Phase II Study, ポスター, Miyazaki K, Asano N, Yamada T, Takasaki H, Igarashi T, Nishikori M, Ohata K, Sunami K, Yoshida I, Niitsu N, Okamoto M, Yano H, Nishimura Y, Tamari S, Izutsu K, Kinoshita T, Suzumiya J, Nishikawa M, Katayama N, Yamaguchi M, 58th ASH Annual Meeting & Exposition, 2016/12/4, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. リンパ腫, 伊豆津宏二, NPO 法人血液情報広場つばさ定例フォーラム, 2016/7/31, 国内.
2. リンパ腫・慢性リンパ性白血病の治療—組織型によって大きく違う臨床像と治療, 伊豆津宏二, Japan Cancer Forum 2016, 2016/8/7, 国内.

(4) 特許出願

なし