

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) Interim PET に基づく初発進行期ホジキンリンパ腫に対する ABVD 療法
および ABVD/増量 BEACOPP 療法の非ランダム化検証的試験：
JCOG1305 試験
(英語) Non-randomized confirmatory study of interim PET-guided ABVD or
ABVD/escalated BEACOPP regimen for previously untreated
advanced stage Hodgkin lymphoma (JCOG1305)
- 研究開発担当者 (日本語) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 部長 永井宏和
所属 役職 氏名： (英語) Hirokazu Nagai, Director, Clinical Research Center, National Hospital
Organization Nagoya Medical Center,
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 研究事務局、医学的管理、進捗管理、有害事象発症時の対応、モニタリ
ングレポートの対応、case report form レビュー、患者登録・治療・評
価、検体保存 (BBJ)
- 開発課題名： (英語) Administration and management of JCOG1305 study, Review of case
report forms, Patients' registration/treatment/evaluation, Storage of
patient's materials (BBJ)
- 研究開発分担者 (日本語) 名古屋市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍内科 講師 楠本茂
所属 役職 氏名： (英語) Shigeru Kusumoto, Assistant Professor, Department of Hematology
and Oncology, Nagoya City University Graduate School of Medical
Sciences

分担研究 (日本語) 患者登録・治療・評価、検体 保存 (BBJ)
開発課題名 : (英語) Patients' registration/treatment/evaluation, storage of patient's materials (BBJ)

研究開発分担者 (日本語) 三重大学大学院医学系研究科 血液腫瘍内科学 助教 宮崎香奈
所属 役職 氏名 : (英語) Kana Miyazaki, Assistant Professor, Department of Hematology and Oncology, Mie University School of Medicine

分担研究 (日本語) 患者登録・治療・評価、検体 保存 (BBJ)
開発課題名 : (英語) Patients' registration/treatment/evaluation, storage of patient's materials (BBJ)

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構九州医療センター 血液内科 医長 山崎聡
所属 役職 氏名 : (英語) Satoshi Yamazaki, Chief, Department of Hematology, National Hospital Organization Kyushu Medical Center,

分担研究 (日本語) 患者登録・治療・評価、検体 保存 (BBJ)
開発課題名 : (英語) Patients' registration/treatment/evaluation, storage of patient's materials (BBJ)

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院、血液腫瘍科 医長 瀬尾幸子
所属 役職 氏名 : (英語) Sachiko Seo, Chief, Department of Hematology, National Cancer Center Hospital East

分担研究 (日本語) PET の QA/QC、PET 中央診断、登録時の PET 診断、Interim PET 診断、PET 中央診断標準化、観察者間 variability 検討、QC 持続性試験と診断法の検証
開発課題名 : (英語) Quality assurance /quality control of PET, Central review of PET (at diagnosis and interim), Standardization of PET diagnosis, Evaluation of variability among reviews, Evaluation of sustainability and validation of QC test.

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科画像診断・核医学分野・教授・立石宇貴秀
所属 役職 氏名 : (英語) Ukihide Tateishi, Professor, Department of Diagnostic Radiology, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences

分担研究 (日本語) 病理中央診断、登録患者の病理診断、病理診断標準化
開発課題名: (英語) Pathological reviews, Standardization of pathological diagnosis of Hodgkin lymphoma

研究開発分担者 (日本語) 埼玉医科大学総合医療センター 病理部 教授 田丸淳一
所属 役職 氏名: (英語) Jun-ichi Tamaru, Professor, Department of Pathology, Saitama Medical Center

分担研究 (日本語) 放射線治療管理、局所放射線療法の QA/QC、ISRT 標準化
開発課題名: (英語) Supervise of radiation therapy, Quality assurance /quality control of local radiation therapy, Standardization of involved site radiation therapy

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人がん研究会有明病院・放射線治療部・部長 小口正彦
所属 役職 氏名: (英語) Masahiko Oguchi, Director, Department of Radiation Oncology, The Cancer Institute Hospital of JFCR

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究開発では、日本臨床腫瘍研究グループのリンパ腫グループ (JCOG-LSG) にて平成 27 年 11 月より患者登録を開始した初発進行期ホジキンリンパ腫を対象とした非ランダム化検証的試験 (JCOG1305) を実施している。本試験は進行期ホジキンリンパ腫の標準療法である ABVD 療法 (アドリアマイシン+ブレオマイシン+ビンブラスチン+ダカルバジン) に対する抵抗患者を interim PET (治療の中間時点で治療効果を評価する目的で行う PET 検査) により早期に同定し、治療強度が高い増量 BEACOPP 療法 (ブレオマイシン+エトポシド+アドリアマイシン+シクロフォスファミド+オンコビン+プロカルバジン+プレドニゾロン) に変更することによる患者予後の改善を目的としている。また化学療法終了後の残存病変に対して行う局所放射線療法に、晩期毒性の発症を低減することを目的とし、照射範囲を縮小した involved site radiation therapy (ISRT) を採用した。ISRT の精度管理を行い、ホジキンリンパ腫治療における ISRT の標準化を行う。進行期ホジキンリンパ腫治療の最適化を行う。

平成 28 年 9 月までに JCOG-LSG 参加 49 全施設で IRB 承認が得られた。当試験は 105 症例の登録が必要であり、3 年の登録期間を予定している。年間 35 例の登録が必要であるが、平成 28 年度は 18 例の登録であった。症例登録の進捗を改善するため、JCOG-LSG 施設およびその近隣施設への訪問による研究説明、全国血液教育研修施設への周知活動を行った。試験進捗状況は月 1 回、参加施設と情報を共有している。登録患者のプロトコル治療実施状況、有害事象の詳細な把握のため年 2 回の定期モニタリングを行った。重大なプロトコル違反は認められず、有害事象は適切に報告されていた。年 2 回の班会議 (平成 28 年 7 月、平成 29 年 1 月) にて JCOG-LSG 全施設間で情報共有を行った。

本研究は、interim PET 検査が適切に行われることが重要である。進行期ホジキンリンパ腫における interim PET の臨床的意義と実施可能性は、海外からは多くの報告があるが、本邦ではこれまでに前方向の研究が行われておらず、本研究で検証が必要な重要課題である。Interim PET の中央判定をリアルタイムに 3 人の放射線専門医により実施し、担当施設に通知する新規システムの運用を確立した。症例毎に、放射線診断医、臨床試験参加施設担当医、研究事務局、研究代表者間で情報を共有し適切に運用した。全例で、予定されたスケジュールで interim PET 中央判定結果の通知が可能であり、全例で判定結果に基づいた治療法が選択された。運用上の問題点は、症例毎に検討した。Interim PET の結果判定の標準化のため、放射線中央判定医全員による JCOG1305 画像中央判定コンセンサスミーティングを 2 回実施した。PET 放射線診断を全症例で再検討を行い、放射線診断医間でのコンセンサス形成を行った。

ホジキンリンパ腫の残存病変に対する放射線療法は海外では ISRT が推奨されているが、本邦では標準化が行われていない。そのため海外の放射線治療関連の理事会やガイドライン検討委員会にて情報収集を行い、JCOG1305 試験の ISRT に関する Quality Assurance /Quality Control にフィードバックできるようにした。

病理中央診断に使用する各症例のパラフィン切片を逐次収集した。病理中央診断での染色パネルを選定した。

The Japan Clinical Oncology Group's Lymphoma Study Group (JCOG-LSG) has been conducting this research and development as a non-randomized confirmatory study (JCOG 1305) of previously untreated advanced-stage Hodgkin's lymphoma, for which patient registration was started in November 2015. The objective of the study is to improve the prognosis of patients who are resistant to ABVD therapy (adriamycin + bleomycin + vinblastine + dacarbazine), which is the standard therapy for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Those patients are identified early by means of interim positron emission tomography (PET) (PET examination performed to evaluate the therapeutic effect at the midpoint of treatment) and the treatment is then switched to a high-intensity regimen of escalating-dose BEACOPP therapy (bleomycin + etoposide + adriamycin + cyclophosphamide + oncovin + procarbazine + prednisolone). In addition, to reduce the late toxicity of irradiation of residual lesions after completion of the chemotherapy, we adopted involved-site radiation therapy (ISRT) with the minimized irradiated area. Quality control of ISRT is carried out to standardize it in the treatment of Hodgkin lymphoma. The goal of this study is to optimize treatment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma.

As of September 2016, approval was obtained from the institutional review boards (IRBs) of all 49 institutions participating in JCOG-LSG. At least 105 patients must be enrolled in this study, and a three-year registration period is planned. This means that about 35 patients must be enrolled per year; however, in the fiscal year 2016, eighteen patients were enrolled. In order to improve the registration, we visited the JCOG-LSG institutions and their neighboring facilities to present an explanation of this study, and we also carried out publicity activities at the all national hematology education and training centers of Japan. Information on the progress of the study is shared with the participating institutions once a month. Regular monitoring is conducted

twice a year in order to catch the details of the performed treatments as protocol and the adverse events in the registered patients. No serious protocol violations have been observed, and the adverse events have been adequately reported. We shared these information among all the JCOG-LSG institutions at a group meeting (July 2016, January 2017).

In this study, it is important that interim PET examination be performed properly. There have been numerous overseas reports regarding the clinical significance and feasibility of interim PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma. However, no prospective research in that regard has been conducted so far in Japan, and therefore it is an important issue which needs to be verified in this study. Three radiologists performed centralized assessment of interim PET in real time and notified the results to responsible institution. For each patient, information was shared among the radiology diagnostician, the physician in charge, the study secretariat, and the study representative. Operational problems were investigated for each patient. This system was confirmed to work efficiently for all patients registered, and their treatments after interim PET were selected based on the assessment result. In order to standardize assessment of the interim PET results, JCOG 1305 image centralized assessment consensus meetings were held twice of all the centralized assessment radiologists. The PET radiology diagnoses for all patients were reviewed, and a consensus was reached among the radiology diagnosticians.

ISRT is the recommended irradiation method for treatment of residual lesions of Hodgkin lymphoma oversea, but standardization of the technique has not been performed in Japan. Therefore, we gathered information on overseas Radiation Therapy Boards of Directors and Guideline Review Committees, which made it possible to perform feedback on Quality Assurance/Quality Control in regard to ISRT in the JCOG 1305 study.

Paraffin sections to be used for centralized pathological diagnosis were sequentially collected from each patient. A staining panel was selected in the centralized pathological diagnosis.

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 3件、国際誌 2件）

1. 永井宏和、早期ホジキンリンパ腫に対する中間 PET による治療変更の有効性に関する比較研究 PET directed therapy for early stage Hodgkin lymphoma、血液内科、2016, 72, 409-12
2. 永井宏和、ホジキンリンパ腫に対する免疫療法 Immunotherapies for Hodgkin lymphoma、血液内科、2016, 73, 625-9
3. Miyazaki K. Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Exp Hematop. 2016, 56, 79-88.
4. Kobayashi K, Yamaguchi M, Miyazaki K, et al. Expressions of SH3BP5, LMO3, and SNAP25 in diffuse large B-cell lymphoma cells and their association with clinical features. Cancer Med. 2016, 5, 1802-9.
5. 田丸淳一. ホジキンリンパ腫の分子病態. 日本医事新報. 2016, 4836, 55.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Poorer prognosis of EBV+ HIV+ Hodgkin lymphoma patients despite of younger onset、四本美保子、伊藤良和、萩原蔭太郎、照井康仁、永井宏和、太田泰典、味澤篤、上平朝子、田沼順子、大屋敷一馬、岡田誠治、第 78 回日本血液学会学術総会、2016/10/13、国内。
2. AYA 世代造血器腫瘍患者における治療による就労状況の変化、宮田泰彦、永井宏和、第 14 回臨床腫瘍学会学術集会、2016/7/29、国内。
3. Hodgkin リンパ腫の微小環境 (シンポジウム ; 免疫系の制御によるがん治療の進歩) . 口頭、田丸淳一、百瀬修二、東守洋. 第 56 回日本リンパ網内系学会、2016/9/2,国内。
4. Hodgkin lymphoma. 口頭、田丸淳一. 日本リンパ網内系学会教育委員会後援企画. 2017/1/28, 国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当特許出願なし