

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

難治性悪性リンパ腫の治療に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 飛内賢正

平成17(2005)年4月8日

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

難治性悪性リンパ腫の治療に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 飛内賢正

平成 17 (2005) 年 4 月 8 日

目 次

I. 総括研究報告書	
難治性悪性リンパ腫の治療に関する研究	
飛内賢正	1
II. 分担研究報告	
1. 難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立 (研究組織運営と試験の精度管理)	
堀田知光	15
2. 難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究 (臨床試験の実施)	
中田匡信	20
3. 難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究 (臨床試験の実施)	
森島泰雄	23
4. 難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究 (臨床試験の実施)	
木下朝博	27
5. 難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究 (臨床試験の実施)	
朝長万左男	33
6. 難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究 (臨床試験の実施)	
上田龍三	39
7. 難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究 (臨床試験の実施)	
鈴木孝世	42
II. 研究成果の刊行に関する一覧	
総括報告書および各分担報告書内に記載	
III. 研究成果の刊行物・別刷	48

【報告書区分】 総括

厚生労働科学研究費補助金 総括・分担研究報告書

【研究分野名】 平成 16 年度 疾病・障害対策研究分野

【研究事業名】 がん臨床研究

【研究課題名】 難治性悪性リンパ腫の治療に関する研究

【文献番号】 200400507A

主任研究者 飛内賢正 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 13B 病棟医長

研究要旨

再発・再燃 B リンパ腫に対するキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブの第 I 相および第 II 相試験における有効性と安全性の確認に基づいて、リツキシマブが 2001 年 9 月に厚生労働省に承認された。平成 13 年度より、本臨床試験プロトコルの立案・作成作業を行い、2002 年 7 月 19 日に JCOG 臨床試験審査委員会によりフルプロトコルが承認され、2002 年 9 月 1 日に JCOG データセンターにおいて症例登録が開始された。2003 年 9 月のリツキシマブの用法・用量拡大承認に伴い、リツキシマブの投与回数を 4 回から 6 回とするプロトコル改訂を、JCOG 効果安全性評価委員会に申請し、2003 年 10 月 21 日付けで承認された。2004 年 1 月 7 日に効果判定に関する case report form (CRF) を改訂し、第 II 相部分の中間解析に向けて中央効果判定を実施中である。2005 年 3 月 31 日現在、156 例を登録（目標症例の 78%：症例登録状況は目標を上回るペース）。重篤な有害事象報告はなく被験者の安全性は確保されている。中間解析を見据えて、モニタリング作業、病理中央診断、効果中央判定作業を進めている。

研究班の構成と各分担研究者の分担する研究項目

国立がんセンター中央病院特殊病棟部 13B 病棟医長 飛内 賢正

難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立(研究計画作成と総括)

東海大学医学部血液・腫瘍・リウマチ内科教授 堀田 知光

難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立(研究組織運営と試験の精度管理)

国立がんセンター東病院外来部医師 中田 匡信

難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立(臨床試験の実施)

愛知県がんセンター病院血液細胞療法部 部長 森島 泰雄

難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立(臨床試験の実施)

名古屋大学医学部第 1 内科講師 木下 朝博

難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立(臨床試験の実施)

長崎大学医学部内科教授 朝長万左男

難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立(臨床試験の実施)

名古屋市立大学医学部第 2 内科教授 上田 龍三

難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立(臨床試験の実施)

滋賀県立成人病センター内科部長 鈴木 孝世

難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立(臨床試験の実施)

A. 研究目的

本研究の目的は、近年開発され臨床に導入された分子標的治療薬を用いて、難治性悪性リンパ腫の、より有効な薬物療法を確立して、当該疾患患者の生命予後と生活の質を改善させることにある。以下、本臨床試験における研究目的を述べる。

未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象として、マウス/ヒトキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブ と CHOP 療法の併用療法 (R・CHOP) を対照群とし、化学療法の用量強度増強および顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor; G-CSF) 併用による抗体療法の効果増強が期待される biweekly CHOP 療法とリツキシマブの併用療法 (R・Bi-CHOP) とのランダム化第 II/III 相試験を行う。

第 II 相部分の primary endpoint は完全奏効割合 [complete response (CR) rate]、secondary endpoints は (1) 奏効割合、(2) 無増悪生存、(3) 生存、(4) 治療の短期安全性とする。第 III 相部分の primary endpoint は無増悪生存、secondary endpoints は生存および安全性とする。第 II 相から第 III 相部分への移行の可否は、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) データセンターによる中間解析結果に基づいて、JCOG 効果・安全性評価委員会による評価と判断に従う。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

本研究は JCOG との共同研究として施行中であり、以下のステップを踏んで作業を進めて来た。

- 1) 2000 年 9 月 1 日に開催された JCOG リンパ腫グループのプロトコール検討委員会で本臨床試験の基本方針を検討し、合意を得た。
- 2) プロトコールコンセプトを作成し、JCOG リンパ腫グループの全施設に送付してアンケート調査を行った上で、JCOG リンパ腫グループの班会議においてグループ全体の合意を得た。
- 3) JCOG 臨床試験審査委員会と JCOG 運営委員会にプロトコールコンセプトを提出して審査を受け、2000 年 12 月 23 日に承認された。
- 4) 21 世紀型医療開拓推進研究の応募課題として本臨床試験の研究計画書を厚生労働省に提出し、研究課題として採択された。
- 5) JCOG Protocol Review Committee において、他分野の臨床腫瘍医、統計学者、データマネージャーが参加して、臨床試験研究としてプロトコールの細部を検討した。
- 6) 2001 年 9 月 7 日にリツキシマブの本邦での発売が開始された。
- 7) JCOG Protocol Review Committee における検討に基づいて完成したフルプロトコールを 2002 年 3 月 4 日に JCOG 臨床試験審査委員会に提出し、数次にわたる審査を受け、2002 年 7 月 19 日にフルプロトコールが承認された。
- 8) JCOG によるフルプロトコールの承認を踏まえて、全参加施設の倫理委員会による審査・承認を得るべく関連書類を送付した。
- 9) 2002 年 7 月 5 日に参加予定の全施設の研究者が参集して Start-up-meeting を開催した。
- 10) 2002 年 9 月 1 日に JCOG データセンターにおいて症例登録を開始した。
- 11) 2003 年 2 月 19 日に、プロトコールの細部を改訂し、JCOG 効果・安全性評価委員会の審査・承認を得た。
- 12) 2003 年 9 月のリツキシマブの用法・用量拡大承認に伴い、リツキシマブの投与回数を 4 回から 6 回とするプロトコール改訂を JCOG 効果安全性評価委員会に申請し、2003 年 10 月 21 日付けで承認さ

れた。

- 13) 2003年11月15日に、完全奏効例の抗腫瘍効果の第1回の中央判定を実施した。
- 14) 2004年1月7日に効果判定に関する case report form (CRF)を改訂した。
- 15) 2004年3月31日現在、95例を登録(目標症例の48%: 症例登録状況は目標を上回るペース)。

重篤な有害事象報告はなく被験者の安全性は確保されている。中間解析を見据えて、モニタリング作業、病理中央診断、効果中央判定作業を進めている。

倫理面への配慮

適切な症例選択規準と治療中止規準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保する。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書の institutional review board (IRB)による審査・承認が得られた施設のみが症例を登録する。
- 2) 説明文書を用いて十分な説明を行い考慮の時間を設けた後、自由意志に基づく同意を患者本人より文書で得る。
- 3) 直接個人が識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
- 4) 臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会による、臨床試験研究の第三者的監視を実施する。

C. 研究結果

臨床試験研究計画の概要を以下に示す。

対象症例

- (1) 病理組織診断にて悪性リンパ腫と診断され、免疫組織染色もしくは flow cytometry 法により CD20 陽性の低悪性度 B 細胞リンパ腫と診断された症例。
- (2) Ann Arbor 臨床病期 : III 期もしくは IV 期。
- (3) 年齢は 20 歳以上、74 歳以下。
- (4) Eastern Cooperative Oncology Group の performance status (PS) 0-2。
- (5) 測定可能病変を有する症例。
- (6) 以前に化学療法・放射線治療・インターフェロン・抗体療法を受けていない症例。
- (7) 緑内障の既往のない症例。
- (8) 十分な骨髄・肝・腎・心・肺機能を有する症例。
- (9) リツキシマブ の第 1 回目投与時に入院可能な症例。
- (10) 文書による同意が得られた症例。

治療計画

6コースの CHOP 療法は 3 週間毎または 2 週間毎に行い、規定の 4 コースでリツキシマブを併用する。
リツキシマブ 375 mg/m² の 1 回点滴静注は第 1, 2, 4, 6 コースの各 CHOP 療法施行予定日の

2 日前 (day 1) に投与する。

- Biweekly CHOP 群の場合は、各コースday 8 (CPA・DOX・VCR 投与日を day 3とする) より次コースの biweekly CHOP 開始予定日の前々日 (リツキシマブ併用コースではリツキシマブ投与当日) まで G-CSF を使用する。

- CHOP 療法

薬剤	投与量 (投与法)	投与日 (day)
Cyclophosphamide (CPA)	750 mg/m ² (DIV)	3
Doxorubicin (DOX)	50 mg/m ² (DIV)	3
Vincristine (VCR)	1.4 mg/m ² (IV) (Max. 2.0 mg)	3
Prednisolone (PSL)	100 mg/body (PO)	3-7

予定症例数と研究期間

[第 II 相部分]

各群 41 例、計 82 例。予定登録期間 2 年、第 II 相で終了の場合、追跡期間 5 年 (総研究期間 7 年)。

[第 III 相部分]

各群 100 例、計 200 例。登録期間 4 年 (第 II 相部分の 2 年に追加して第 III 相部分で 2 年)、登録終了後の追跡期間 3 年。総研究期間 7 年。

D. 考察

進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫では、現在まで、他の治療法に比し生存期間を有意に延長する標準的初期治療が確立されておらず、至適治療をめぐってこれまで議論が多かった。全身症状や巨大腫瘍がなく診断までの経過が緩慢な症例では、診断後病勢進行まで無治療経過観察 watchful waiting を選択しても生存に不利益はないとされてきた。治療法としては、アルキル化剤単独、doxorubicin を含まない併用化学療法、doxorubicin を含む併用化学療法、化学療法とインターフェロン- α の併用、自家あるいは同種造血幹細胞移植など多種類の治療法が検討されてきたが、これらの治療間の優劣は明らかでなく、現在に至るまで標準治療は確立されていない。Doxorubicin 追加の生存への寄与の証拠が乏しいことから、日常診療では、CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) 療法や C-MOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone) 療法などのより毒性の低い治療法が選択されることも多い。しかし、標準治療は上記のいずれとも認められていない。

最近フルダラビン (fludarabine) やキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブが臨床に導入されて以来、それらの薬剤を含む併用療法の奏効割合が高いことが判明しつつあり、生存期間延長が期待されている。特にリツキシマブは、従来の抗がん剤と非交叉耐性で、かつ作用機作が全く異なる。単独使用での奏効割合が高く、安全性も高いことが明らかとなっており、今後、低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究において第一に取り上げるべき薬剤と考えられる。

1) 対照治療レジメンの選択: リツキシマブ と CHOP 療法との併用療法

これまで進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫では標準治療がないとされてきたが、リツキシマブと CHOP 療

法との併用療法の奏効率は過去に報告された薬物療法のいずれよりも高く、血液中または骨髄中の微量残存腫瘍が腫瘍特異的変異遺伝子の polymerase chain reaction (PCR)法での増幅による検出法にて高頻度に消失していたことは、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する過去の治療法において例をみない。したがって、リツキシマブとCHOP 療法との併用は本研究において検討すべき第一候補の治療法と考えられ、近い将来、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する標準治療になる可能性が高いと考えられる。現在、日常臨床においては、doxorubicin の有用性が確認されないことから、CVP 療法あるいは C-MOPP 療法が広く行われている。このため CVP 療法 vs. CVP 療法と リツキシマブの併用療法(あるいは C-MOPP 療法 vs. リツキシマブと C-MOPP 療法との併用療法)の第 III 相試験も検討対象となりうる臨床試験である。しかし、リツキシマブと doxorubicin を含まない化学療法とを併用した臨床試験結果は未発表であり、リツキシマブと CHOP 療法との併用療法が唯一高い奏効割合が報告されている。

2) CHOP 療法単独 vs. リツキシマブと CHOP 療法との併用療法

進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫症例に対する リツキシマブ と CHOP 療法との併用療法の奏効割合は CHOP 療法単独の奏効割合を明らかに上回っている。また、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫においては、CHOP 療法単独ではほぼ全例に治癒が得られないことが判明している。両者の比較は、化学療法へのリツキシマブ追加が進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫患者に治癒をもたらさうかという医学上の重要な課題に回答を与えうるものであるが、被験者の立場を考慮すると、同意の取得は極めて困難と予想される。米国の Southwest Oncology Group (SWOG)では、未治療濾胞性リンパ腫症例を対象に CHOP 療法 vs. リツキシマブと CHOP 療法との併用療法 vs. CHOP 療法施行後に放射性同位元素標識抗体療法 Iodine-131-tositumomab 投与のランダム化第 III 相比較試験が開始されたが、被験者が CHOP 療法単独への割り付けを嫌い、症例登録が進まなかったために、CHOP 単独群への登録が中止された。

3) リツキシマブ単独療法 vs. リツキシマブと CHOP 療法との併用療法

進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫症例を対象に初回治療としてリツキシマブ単独投与を施行した成績も報告されているが、奏効割合が 73% (36/49)、完全奏効割合は 27% (13/49) であった。このことからリツキシマブ単独療法に比してリツキシマブと CHOP 療法との併用療法の奏効割合が勝ることは明らかである。

4) 試験治療レジメンの選択:リツキシマブと biweekly CHOP 療法との併用療法

一方わが国においては、JCOG9505 のランダム化第 II 相試験の結果から、未治療中・高悪性度リンパ腫において high CHOP 療法 (CPA と DOX を増量) より biweekly CHOP 療法が、CHOP 療法と比較すべき試験治療として選択された。全適格例数を分母にした場合の両群の、完全奏効割合はそれぞれ、55%、59%であった。引き続き、未治療中・高悪性度リンパ腫を対象に biweekly CHOP 療法 vs. CHOP 療法のランダム化比較第 III 相試験 (JCOG9809) が施行された。

そこで、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象に、数年先に標準治療となる確率の高いリツキシマブと CHOP 療法との併用療法 (R-CHOP)を対照治療群とし、化学療法の用量強度増強と G-CSF 併用によるリツキシマブの効果増強が期待される biweekly CHOP 療法をリツキシマブに併用する併用療法 (R・Bi-CHOP)を試験治療群として採択する形のランダム化比較試験を計画した。

5) CHOP 療法のコース数

中・高悪性度リンパ腫に対する CHOP 療法の標準施行回数は 6-8 コースである。米国で行われたリツキシマブと CHOP 療法との併用療法は 6 コースであったが、高い奏効割合が得られた。低悪性度 B 細胞リンパ腫患者は進行期においても全身状態が良いことが多く、短い入院期間のほうが実地臨床上実際的である。これら 2 点を考慮し、CHOP 療法のコース数は 6 回とした。

6) リツキシマブの投与のタイミング

悪性リンパ腫の化学療法中の G-CSF 投与方法は、G-CSF による増殖刺激を受けた正常造血細胞に対する抗がん剤の影響を考慮し、化学療法施行当日と前日には G-CSF を中止することが一般に行われている。Coiffier らの方法と同様に、CHOP 療法投与日にリツキシマブを投与する方法も考えられた。しかし、リツキシマブ投与完了に少なくとも 3.5 時間かかり、CHOP 療法を含めた、計 6 時間以上の点滴治療は、外来治療を想定すると困難が予想される。a) 米国での低悪性度 B 細胞リンパ腫を対象として行われたリツキシマブと CHOP 療法との併用の臨床第 II 相試験における第 3・4 コースの併用方法、および Vose らの中・高悪性度 B 細胞性リンパ腫を対象として行われたリツキシマブと CHOP 療法との併用療法臨床第 II 相試験、我が国で未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して行われたリツキシマブと CHOP 療法との併用療法のランダム化第 II 相試験の同時投与群のいずれにおいても、CHOP 療法 2 日前にリツキシマブを投与していること、b) biweekly CHOP 群では連日 G-CSF を注射して G-CSF の効果が最大限に現れると期待される G-CSF 投与最終日にリツキシマブを同日投与できること、c) *in vitro* では B 細胞リンパ腫株の抗がん剤に対する感受性を増すためにはリツキシマブによる数日間の incubation time が必要なこと、d) リツキシマブの半減期が長いことなどを考慮した。これらにより CHOP 療法 2 日前にリツキシマブを投与する方法を採択した。

E. 結論

進行期中高悪性度 B 細胞リンパ腫においてリツキシマブと CHOP 療法併用の有効性が CHOP 療法単独の有効性を凌駕することを示したランダム化第 III 相試験成績が公表され、B 細胞リンパ腫全体においてリツキシマブと CHOP 療法併用が標準治療もしくは基準治療と見なされつつある。本研究によって、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫においてリツキシマブと biweekly CHOP 療法の併用がより優れていることが証明できれば、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。共同研究に参加する研究者間で治療計画について十分な検討の上で合意を形成し、プロトコル審査過程を経て、質の高いプロトコルを完成した。2002 年 9 月 1 日の症例登録開始以来、症例登録状況(2004 年 3 月 31 日現在で 95 例)は目標を上回るペースである。重篤な有害事象報告はなく被験者の安全性は確保されている。中間解析を見据えて、モニタリング作業、病理中央診断、効果中央判定作業を進め、質の高い臨床試験実施に向けて努力したい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表(主任研究者分のみ)

1. 論文発表

- 1) Onishi Y, Matsuno Y, Tateishi U, Maeshima AM, Kusumoto M, Terauchi T, Kusumoto S, Sekiguchi N, Tanimoto K, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K: Two entities of precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma based on radiologic and immunophenotypic findings. *Int J Hematol* 2004;80:43-51.
- 2) Sekiguchi N, Nishimoto J, Taniguchi K, Kusumoto S, Kobayashi Y, Watanabe T, Asamura H, Kagami Y, Matsuno Y, Tobinai K: Primary mediastinal large B-cell Lymphoma: a single institution clinicopathologic study in Japan. *Int J Hematol* 2004;79:465-71.
- 3) Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kobayashi Y, Taniwaki M, Ogura M, Kinoshita T, Hotta T, Aikawa K, Tsushita K, Hiraoka A, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, and Members of the IDEC-C2B8 Study Group in Japan: Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2004;15:821-30.
- 4) Sekiguchi N, Nishimoto J, Tanosaki R, Kobayashi Y, Watanabe T, Kami M, Mineishi S, Takaue Y, Matsuno Y, Tobinai K: EBV-positive Burkitt lymphoma as a late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2004;79:387-9.
- 5) Armitage JO, Tobinai K, Hoelzer D, Rummel MJ: Treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma with cladribine as single-agent therapy and in combination with mitoxantrone. *Int J Hematol* 2004;79:311-21.
- 6) Tobinai K, Watanabe T, Jaffe ES: Human T-cell leukemia virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma. In *Non-Hodgkin's Lymphomas*, eds. by Mauch PM, Armitage JO, Harris NL, Coiffier B, Dalla-Favera R, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 295-305, 2004.
- 7) Kusumoto S, Kobayashi Y, Tanimoto TE, Hasegawa T, Tanimoto K, Sekiguchi N, Narabayashi M, Watanabe T, Matsuno Y, Tobinai K: T(11;18)-bearing pulmonary MALT lymphoma responding to cladribine. *Int J Hematol* 2004;80:70-4.
- 8) Kinoshita T, Hotta T, Tobinai K, Kobayashi T, Ishizuka N, Tomonaga M, Sai T, Ohno Y, Kasai M, Ogura M, Mikuni C, Toki H, Sano M, Masaki Y, Niimi M, Matsuno Y, Takenaka T, Shirakawa S, Shimoyama M: 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* 2004;80:341-50.
- 11) Tobinai K, Hotta T: Clinical trials for malignant lymphoma in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:369-78.
- 12) Hamaki T, Kim S-W, Onishi Y, Kishi Y, Murashige N, Hori A, Kojima R, Sakiyama M, Imataki O, Heike Y, Tanosaki R, Masuo S, Miyakoshi S, Taniguchi S, Tobinai K, Takaue Y: Reduced-intensity stem-cell transplantation from an HLA-identical sibling donor in elder patients with refractory myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:891-900.
- 13) Ogura M, Morishima Y, Kobayashi Y, Uike N, Sugai S, Cho K, Kasai M, Murayama T,

- Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Tobinai K, and Members of the Cladribine Study Group: Durable response but prolonged cytopenia and myelodysplastic syndrome after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas: results of a Japanese phase II study. *Int J Hematol* 2004;80:267-77.
- 14) Tobinai K, Watanabe T: Adult T-cell leukemia-lymphoma. In *Clinical Oncology*, 3rd edition, eds. by Drs. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, USA, pp. 3109-3130, 2004.
- 15) Tateishi U, Mueller NL, Johkoh T, Onishi Y, Moriyama N, Satake M, Matsuno Y, Tobinai K: Primary mediastinal lymphoma: characteristic features of the various histological subtypes on CT. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:782-9.
- 16) Ishikura S, Tobinai K, Ohtsu A, Nakamura S, Yoshino T, Takagi T, Tamaki Y, Kinoshita T, Mera K, Ito K, Suzumiya J, Taniwaki M, Yamamoto S: Japanese multicenter phase II study of CHOP followed by radiotherapy in stage I-II1, diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Cancer Sci*, in press.
- 17) Kouno T, Watanabe T, Umeda T, Beppu Y, Kojima R, Kobayashi Y, Tobinai K, Hasegawa T, Matsuno Y: CD56-positive small round cell tumor: Osseous plasmacytoma manifested in osteolytic tumors of the iliac bone and femora. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:90-3.
- 18) Imai Y, Chou T, Tobinai K, Tanosaki R, Morishima Y, Ogura M, Shimazaki C, Taniwaki M, Hiraoka A, Tanimoto M, Koike T, Kogawa K, Hirai H, Yoshida T, Tamura K, Kishi K, Hotta T (Members of the CliniMACS Study Group in Japan): Isolation and transplantation of highly purified autologous peripheral CD34+ progenitor cells: purging efficacy, hematopoietic reconstitution in non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). *Bone Marrow Transplant* 2005;35:479-87.
- 19) Sekiguchi N, Kobayashi Y, Yokota Y, Kusumoto S, Tanimoto K, Watanabe T, Matsuno Y, Tobinai K: Follicular lymphoma sub-grouping by fluorescence in situ hybridization analysis. *Cancer Sci* 2005;96:77-82.
- 20) 飛内賢正:治療の歴史:悪性リンパ腫の抗体療法。治療学 2004;38:113-6.
- 21) 飛内賢正:造血器腫瘍に対する抗体療法の現状と将来展望。臨床血液 2004;45:125-31.
- 22) 飛内賢正:Aggressive 非ホジキンリンパ腫に対する R-CHOP 療法と CHOP 療法の比較。Key Trial[がん]悪性リンパ腫 2004, pp. 8-12, 先端医学社、東京、2004.
- 23) 飛内賢正:抗 CD20 抗体による Bリンパ腫治療:キメラ抗体と放射性同位元素標識抗体。血液・腫瘍科 2004;48:501-7.
- 24) 飛内賢正:プロテアソーム阻害剤(骨髄腫ほか)。Mebio Oncology 2004;1:49-51.
- 25) 飛内賢正:悪性リンパ腫の抗体療法。内科診療 Q&A 第 38 号, 内 38: 304-307, 六法出版、東京、2004.
- 26) 飛内賢正:悪性リンパ腫の分類。白血病・リンパ腫・骨髄腫:今日の診断と治療。第 3 版。pp. 170-184, 中外医学社、東京、2004.
- 27) 飛内賢正:4. 外来化学療法のクリニカルパス。(3) 悪性リンパ腫。コンセンサス癌治療 2004;3:140-2.

- 28) 飛内賢正: プリン誘導体のリンパ系腫瘍治療における役割と本邦での臨床試験。血液・腫瘍科 2004;49:333-40.
- 29) 飛内賢正: 造血器腫瘍に対する抗体療法の現状。今井浩三編、医学のあゆみ 2004;211:737-40.
- 30) 大西 康、松野吉宏、飛内賢正: Rituximab: 表面抗原 CD20. Mebio Oncology 2004;1:40-50.
- 31) 飛内賢正: Rituximab: 臨床開発の現状と今後の展望。Mebio Oncology 2004;1:51-5.
- 32) 飛内賢正: 抗体を用いた治療法。血液の事典。pp. 233-234, 朝倉書店、東京、2004.
- 33) 飛内賢正: 抗体療法。血液・腫瘍科 2004;49(特別増刊号):392-8.
- 34) 飛内賢正: プロテアソーム阻害剤 bortezomib (PS-341). がん分子標的治療 2005;3:33-7.
- 35) 飛内賢正: 内科診療の controversy: 濾胞性リンパ腫に対する watch & wait または 積極治療: 積極治療の立場から。内科 2005;95 367-72.
- 36) 飛内賢正: 抗体療法の現状と今後の展開: 抗体医薬の将来は? 第5土曜特集「悪性リンパ腫 up-to-date: 混沌よりあらたなエビデンスを求めて」、金倉 謙編、医学のあゆみ 2005;212:377-81.
- 37) 飛内賢正: 放射性同位元素標識抗 CD20 抗体。血液・腫瘍科 2005;50:59-67.
- 38) 飛内賢正: 『がん治療における分子標的薬』: リツキシマブ (リツキサン) について教えてください。薬局 2005;56:1766-9.

2. 学会発表

- 1) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Itoh K, Igarashi T, Hotta T, Kinoshita T, Matsuno Y, Ohashi Y: Randomized phase II study of concurrent vs sequential combination of rituximab plus CHOP in untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. General Poster Session, 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, 2004, Abstract No. 6577.
- 2) Kinoshita T, Hanyu K, Yuge M, Nagai H, Naoe T, Morishima Y, Itoh K, Hotta T, Enami J, Tobinai K: Quantification of minimal residual disease (MRD) after rituximab with CHOP in indolent B-cell lymphoma: Results of a randomized trial of CHOP combined with concurrent or sequential rituximab. 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, 2004, Abstract No. 6704.
- 3) Ishikura S, Tobinai K, Ohtsu A, Nakamura S, Yoshino T, Takagi T, Tamaki Y, Kinoshita T, Mera K, Yamamoto S, et al.: Japanese multicenter phase II study of CHOP followed by radiotherapy (RT) in stage I-II1, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the stomach. Poster Discussion, 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, 2004, Abstract No. 6527.
- 4) Sekiguchi N, Nishimoto J, Tanimoto K, Ohnishi Y, Watanabe T, Kobayashi Y, Asamura H, Kagami Y, Matsuno Y, Tobinai K: A clinicopathologic study of primary mediastinal large B-cell lymphoma (MLBCL) at a single institution in Japan. 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, 2004, Abstract No. 6686.

- 5) Ogura M, Kagami Y, Itoh K, Tobinai K, Chou T, Aikawa K, Ishizuka N, Hotta T, Shimoyama M, and the members of the Lymphoma Study Group of the JCOG (JCOG-LSG): Standard CHOP therapy for low (L) or low-intermediate (L-I) risk patients (pts) with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL): A multicenter phase II study by Japan Clinical Oncology Group (JCOG 9508). 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, 2004, Abstract No. 6703.
- 6) Tobinai K: Phase II and pharmacokinetic study of rituximab with eight weekly infusions in relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Hematology Symposium on Aggressive Lymphoma in Tokyo, 2004.
- 7) Morita Y, Hosokawa M, Heike Y, Mori S, Tanosaki R, Kami M, Nosaka K, Ohnishi M, Tobinai K, Takaue Y: Evaluation of cytomegalovirus (CMV)-specific cytotoxic T lymphocyte (CTL) monitoring procedures with tetramer and intracellular IFN- γ assay after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (SCT). Poster Presentation in the 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, 2004.
- 8) Morita Y, Hosokawa M, Heike Y, Mori S, Tanosaki R, Kami M, Nosaka K, Ohnishi M, Tobinai K, Takaue Y: Monitoring of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL) with tetramer-based analysis in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) who underwent allogeneic stem cell transplantation (SCT). Poster Presentation in the 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, 2004.
- 9) Kojima R, Heike Y, Narumi J, Yamagata S, Chizuka A, Nosaka K, Kami M, Mori S, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y: Analysis of chimerism induction following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with a reduced-intensity regimen. 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, 2004.
- 10) Onishi Y, Mori S, Kusumoto S, Akahane D, Sugimoto K, Terada Y, Kim S-W, Heike Y, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y: Attenuated preemptive therapy against cytomegalovirus (CMV) disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with an HLA-identical sibling donor. 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, 2004.
- 11) Kusumoto S, Kobayashi Y, Sekiguchi N, Tanimoto K, Onishi Y, Yokota Y, Watanabe T, Maeshima A, Ishida T, Inagaki H, Matsuno Y, Ueda R, Tobinai K: Diffuse large B-cell lymphoma with extra bcl-2 gene signals detected by FISH analysis is associated with "non-germinal center phenotype" defined by immunohistochemistry. Poster Presentation in the 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, 2004.
- 12) Kusumoto S, Tanosaki R, Onishi Y, Akahane D, Sugimoto K, Terada Y, Kim S-W, Kami M, Mori S, Heike Y, Takaue Y, Tobinai K: High frequency of engraftment fever in patients with malignant lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen. 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, 2004.
- 13) Akahane D, Onishi Y, Kim S-W, Kami M, Mori S, Heike Y, Takaue Y, Tobinai K, Tanosaki R: Hematopoietic recovery after allogeneic transplantation using G-CSF-mobilized and

- cryopreserved peripheral blood stem cells (PBSC). 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, 2004.
- 14) Sugimoto K, Onishi Y, Kusumoto S, Kim S-W, Kami M, Mori S, Heike Y, Takaue Y, Tobinai K, Tanosaki R: Reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) for non-Hodgkin lymphoma (NHL): a single-institute experience of 52 patients. 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, 2004.
 - 15) Onishi Y, Mori S, Kusumoto S, Sugimoto K, Akahane D, Kim S, Heike Y, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y: Conditioning with fludarabine and busulfan combined with 4 Gy of total body irradiation for unrelated bone marrow transplantation. Poster Presentation in EBMT 2005, Prague, Czech, 2005.
 - 16) Morita Y, Heike Y, Hosokawa M, Tanosaki R, Mori S, Kim S, Kami M, Miura O, Tobinai K, Takaue Y: Evaluation of cytomegalovirus-specific cytotoxic T-lymphocytes in patients with HLA-A*02 or HLA-A*24 phenotypes undergoing haematopoietic stem cell transplantation. Oral Presentation in EBMT 2005, Prague, Czech, 2005.
 - 17) Tobinai K: Japanese multicenter trials of rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. ASCO-JSMO Joint Symposium "Clinical Evaluation of Molecular Target Agents in Malignancies", Yokohama, 2005.
 - 18) 伊藤国明、五十嵐忠彦、渡辺 隆、小椋美知則、森島泰雄、堀田知光、木下朝博、松野吉宏、大橋靖雄、飛内賢正、Rituximab 研究グループ:未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する Rituximab-CHOP 同時投与と連続投与のランダム化第 II 相試験。日血・臨血合同総会、プレナリーセッション、京都、2004。
 - 19) 木下朝博、羽生一秀、弓削征彰、永井宏和、直江知樹、森島泰雄、伊藤国明、堀田知光、榎並淳平、飛内賢正、Rituximab 研究グループ:未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する Rituximab-CHOP 同時投与と連続投与のランダム化第 II 相試験における MRD の定量的評価。日血・臨血合同総会、ワークショップ、京都、2004。
 - 20) 小椋美知則、鏡味良豊、伊藤国明、飛内賢正、張高明、相川啓子、石塚直樹、福田治彦、堀田知光、下山正徳、JCOG リンパ腫グループ (JCOG-LSG): Low (L), low-intermediate (LI) risk 群の aggressive NHL に対する CHOP 療法の臨床第 II 相試験 (JCOG 9508)。日血・臨血合同総会、ワークショップ、京都、2004。
 - 21) 溝呂木ふみ、飛内賢正、廣瀬優子、佐野雅之、中田匡信、谷脇雅史、河野文夫、魚住公治、下山正徳、堀田知光:高齢者進行期 NHL に対する VEPA/FEPP 療法の多施設共同第 II 相試験 (JCOG9203): 最終解析報告。日血・臨血合同総会、ワークショップ、京都、2004。
 - 22) 楠本 茂、森 慎一郎、野坂生郷、片山雄太、大西 康、白淵規子、岸 友紀子、村重直子、田野崎隆二、上 昌広、平家勇司、渡辺 隆、飛内賢正、高上洋一:急性骨髄性白血病に対し、2 回の臍帯血移植施行後に $\gamma \delta$ 型 LGL 白血病を発症した 1 例。日血・臨血合同総会、口演発表、京都、2004。
 - 23) 飛内賢正:遺伝子治療・細胞治療・分子標的治療の現状と展開:6. 分子標的治療-抗体医薬。第 13 回日本癌病態治療研究会シンポジウム、幕張、2004。
 - 24) 関口直宏、西本潤子、谷本一樹、楠本 茂、大西 康、渡辺 隆、小林幸夫、浅村尚生、加賀美芳和、松野吉宏、飛内賢正:Primary mediastinal large B-cell lymphoma (Med-DLBCL) 28 例の臨

- 床的検討。第 44 回日本リンパ網内系学会、示説発表、京都、2004.
- 25) 楠本 茂、小林幸夫、谷本哲也、長谷川達朗、横田由希子、谷本一樹、関口直宏、奈良林 至、渡辺 隆、松野吉宏、飛内賢正:白血化と骨髄浸潤をきたし、cladribine が奏効した t(11;18)陽性の肺 MALT リンパ腫。第 44 回日本リンパ網内系学会、示説発表、京都、2004.
- 26) 飛内賢正:造血器腫瘍の抗体療法:現状の到達点と将来展望。第 63 回日本癌学会総会シンポジウム「新時代のがん抗体療法」、福岡、2004.
- 27) 伊藤國明、渡辺 隆、五十嵐忠彦、白淵規子、中田匡信、関口直宏、楠本 茂、谷本一樹、小林幸夫、芹生 卓、飛内賢正:Indolent B 細胞性リンパ腫(B-NHL)に対する免疫放射線療法 90Y-ibritumomab tiuxetan (Y2B8)の第 I 相試験。第 63 回日本癌学会総会、示説発表、福岡、2004.
- 28) 関口直宏、小林幸夫、楠本茂、谷本一樹、渡辺 隆、松野吉宏、飛内賢正:組織 FISH 法による濾胞性リンパ腫の subgrouping の意義。第 63 回日本癌学会総会、ワークショップ、福岡、2004.
- 29) 飛内賢正:RI 標識抗体による悪性リンパ腫の治療。第 44 回日本核医学会総会ランチョンセミナー、京都、2004.
- 30) 飛内賢正:B 細胞リンパ腫の RI 標識抗 CD20 抗体療法。第 44 回日本核医学会総会ファイアサイドシンポジウム 3「アイトープ治療の将来を語る」、京都、2004.
- 31) 照井頌二、寺内隆司、渡辺 隆、飛内賢正、縄野 繁、村上康二、伊藤國明、遠藤啓吾:非ホジキンリンパ腫に対する免疫放射線治療薬 90Y ibritumomab tiuxetan 第 I 相試験:画像診断及び線量評価。第 44 回日本核医学会総会、京都、2004.
- 32) 飛内賢正:RI 標識モノクローナル抗体を用いた治療。第 40 回日本医学放射線学会秋季臨床大会。シンポジウム 3「分子医学の放射線治療への寄与」、東京、2004.
- 33) 目良清美、石倉 聡、飛内賢正ほか:限局期胃原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する CHOP 療法と放射線治療の多施設共同第 II 相試験。日本癌治療学会、京都、2004.
- 34) 石倉 聡、目良清美、飛内賢正ほか:限局期胃原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する CHOP 療法と放射線治療の多施設共同第 II 相試験。日本放射線腫瘍学会、2004.
- 35) 金子明博、飛内賢正:生検後に無治療で経過観察した眼部悪性リンパ腫の転帰について。第 19 回眼窩シンポジウム、福岡、2004.
- 36) 飛内賢正:悪性リンパ腫の疾患特異的治療。第 19 回冬季札幌がんセミナー、2005.
- 37) 目良清美、石倉 聡、飛内賢正、大津 敦、中村栄男、吉野 正、高木敏之、玉木義雄、木下 平、山本精一郎:限局期胃 aggressive リンパ腫に対する非外科的治療:多施設共同 prospective study. 第 3 回日本臨床腫瘍学会総会、横浜、2005.
- 38) 飛内賢正:悪性リンパ腫の抗体療法。第 102 回日本内科学会講演会シンポジウム「悪性腫瘍に対する分子標的治療法」、2005 年 4 月、大阪。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金 総括・分担研究報告書

【研究分野名】平成 16 年度 疾病・障害対策研究分野

【研究事業名】がん臨床研究

【研究課題名】難治性悪性リンパ腫の治療に関する研究

【報告書区分】分担

【文献番号】200400507A

難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立（研究組織運営と試験の精度管理）

分担研究者 堀田知光 東海大学医学部 教授

研究要旨：

難治性 B 細胞リンパ腫に対するキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブと化学療法 (CHOP) との併用療法の多施設共同のランダム化第 II/III 相比較試験 (JCOG0203MF) を遂行するために JCOG リンパ腫研究グループ (LSG) の代表者として組織運営とグループ研究の質の向上、臨床試験の精度管理を分担するとともに臨床試験に参加した。合同班会議、プロトコール検討小委員会、モニタリング検討小委員会を開催し、臨床試験の精度向上に寄与した。また病理中央判定のためのリンパ腫病理パネルを組織して、プロトコール研究の精度管理を推進している。グループ内でのプロトコール研究を推進するためにグループデータセンターを担当した。

A. 研究目的

難治性 B 細胞リンパ腫に対して生存率をエンドポイントとするランダム化比較試験によってより有効な治療法を検討し、当該疾患に対する標準的治療法を確立することを目的とする。具体的には未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象として、マウス/ヒトキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブ と CHOP 療法の併用療法 (R・CHOP) を対照群とし、化学療法の用量強度増強および顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor; G-CSF) 併用による抗体療法の効果増強が期待される biweekly CHOP 療法とリツキシマブの併用療法 (R・Bi-CHOP) とのランダム化第 II/III 相試験を行う。第 II 相部分の primary endpoint は完全奏効割合 [complete response (CR) rate]、secondary endpoints は (1) 奏効割合、(2) 無増悪生存、(3) 生存、(4)

治療の短期安全性とする。第 III 相部分の primary endpoint は無増悪生存、secondary endpoints は生存および安全性、第 III 相部分への移行の可否は、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) データセンターによる中間解析結果に基づいて、JCOG 効果・安全性評価委員会による評価と判断に従う。これを実施するための多施設共同臨床試験グループ (JCOG-LSG) 運営の統括と臨床試験の精度管理を担当し、グループ臨床研究の質の向上を図る。

B. 研究方法

- 1) プロトコール研究の開始：2000 年 9 月の JCOG リンパ腫グループのプロトコール検討委員会で本臨床試験の基本方針を決定し、班会議での合意を得たプロトコールコンセプトはグループ代表者の承認の下に JCOG 臨床試験審査委員会と JCOG 運営委員会に提出され、2002 年 12 月 23 日に審査・承認を得た。その後、JCOG Protocol Review Committee の援助とグループ内での検討を経てプロトコールを完成し、JCOG 臨床試験審査委員会に提出し、2002 年 7 月 19 日に審査承認を得た。2002 年 9 月 1 日に JCOG データセンターにおいて症例登録を開始した。
- 2) 承認されたプロトコールは各施設での倫理審査委員会の承認を経たのちに、承認文書の写しを研究事務局に送付し、事務局はこれをデータセンターに通知することとした。
- 3) 研究事務局は有害事象報告を収集し JCOG ガイドラインに準拠して研究代表者、グループ代表者に報告し、その指示のもとに JCOG 効果安全性評価委員会に提出して審査を受け、必要な対策を含めて施設への周知を行っている。
- 4) データセンターによって作成される 6 ヶ月毎の定期モニタリングレポートに基づき、グループのモニタリングレポート検討委員会において進捗状況、有害事象やプロトコール不遵守の検討を行い、安全かつ適正な臨床試験の実施に努めている。

<倫理面への配慮>

JCOG ガイドラインに準拠してプロトコール作成、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。プロトコールは 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。プロトコールには適格規準、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するとともに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。

C. 研究結果

- 1) JCOG0203 は 2002 年 7 月 19 日に審査承認、2002 年 9 月 1 日に症例登録を開始した。
- 2) リツキシマブの用法・用量拡大承認に伴い、リツキシマブの投与回数を 4 回から 6 回とするプロトコール改訂が 2003 年 10 月 21 日に承認された。
- 3) 第 II 相部分は 73 例で終了し、第 III 部分に移行した。
- 4) 2005 年 3 月 1 日現在の登録数は 148 例（東海大学医学部は 7 例登録）で、予定症例集積ペースを上回っている。
- 5) これまでに報告のあった有害事象は急送報告 1 件、通常報告 3 件であるが、治療関連死とされた例はない。

D. 考察

本臨床試験で対象とする低悪性度 B 細胞リンパ腫はわが国で近年増加傾向にあるとは言え、欧米に比較すると数分の一程度の発生頻度であり、生存率をエンドポイントとするランダム化第 III 相試験の遂行は容易ではない。低悪性度リンパ腫の標準的治療はまだ確立しておらず、病勢が進行するまで無治療で経過を観察しても生存に不利はないとされている本疾患について介入的な実験的治療研究は十分なインフォームドコンセントのもとに行われなければならない。その点において JCOG 臨床研究は適切な症例選択規準と治療中止基準の設定、有害事象報告、モニタリング検討とグループへの周知をはかり、被験者の安全性を最大限に確保する体制をとっている。悪性リンパ腫は病理組織分類、病期分類やリスク分類が治療反応性や患者の生命予後に重要であり、治療効果判定は他の固形腫瘍とは異なる。悪性リンパ腫の取扱いを標準化するために、昨年度に作成した「リンパ腫・骨髄腫マニュアル」はこれらの目的を達成するのに寄与した。

E. 結論

JCOG-LSG が遂行しているランダム化第 II/III 相比較試験 (JCOG0203MF) はほぼ予定を上回る登録集積状況にあり、第 III 相部分を進行中である。この試験によってリツキシマブと biweekly CHOP の併用療法がよりすぐれていることが証明されれば、新たな標準的治療の確立と患者の予後改善に寄与することともに、国際的な情報発信となる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takenaka T, Itoh K, Suzuki T, Utsunomiya A, Matsuda S, Chou T, Sai T, Sano M, Konda S, Ohno T, Mikuni C, Deura K, Yamada T, Mizorogi F, Nagoshi H, Tomonaga M, Hotta T, Kawano K, Tsushita K, Hirano M, Shimoyama M, for the Lymphoma Study Group of the