

悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立(臨床試験の実施)

分担研究者：鈴木 孝世 (滋賀県立成人病センター 副院長(兼)血液・腫瘍科部長)

研究要旨：B細胞リンパ腫に対する治癒率の高い新たな標準的治療を確立することを目的にCHOP療法とキメラ型抗CD20モノクローナル抗体(リツキシマブ)の併用におけるリツキシマブの投与タイミングについて、CHOP療法開始から週1回連続8回投与する方法が8コースのCHOP療法の各コースに計8回投与する方法に有用性で上回るかどうかをランダム化第II/III相試験で検証する。

A. 研究目的

わが国の中高悪性度非ホジキンリンパ腫の中心的な病型であるDLBCLに対する標準的治療は1970年代に開発されたCHOP療法であったが、2000年代に入り、B細胞に特異的に発現するCD20抗原に対するキメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブ(rituximab)の導入により、CHOP療法との併用より無増悪生存(PFS)期間および全生存(OCS)期間ともに有意に延長し、30年ぶりに標準的治療を更新した。しかし、リツキシマブの最適な併用方法についてはまだ検証されておらず、高額医薬品である本剤の有効な使用法を開発することは、治癒率の向上のみならず、医療経済面においても国民福祉に貢献するものと考えられる。

現在、未治療進行期のDLBCLに対する標準治療は3週ごとのCHOP療法の各コースの第1日目にリツキシマブを計8回投与するものとされている。一方、わが国では2003年9月にB細胞リンパ腫に対して承認されたリツキシマブの用法用量は375mg/m²を1週間隔で8回の投与である(R-CHOP療法)。これは治験で行われた単剤での8週連続投与の有効性と安全性のデータに基づいている。リツキシマブの薬物動態は個体間差が大きく、血中半減期が11～572時間と通常の抗がん剤と違って著しく長くかつバラツキが大きいのが特徴であるが、3週毎の投

与法での薬物動態に関する明確なデータは存在しない。リツキシマブの薬物動態と有効性の関連については、奏効例はリツキシマブの血中濃度が高いこと、血中リツキシマブ濃度が高い例の無増悪生存期間(PFS)が長いことが知られている。これらの報告はリツキシマブの血中濃度を高めに維持すること、化学療法と同時併用することが治療効果の向上をもたらす可能性があることを示唆している。

進行期高悪性度NHLは治療初期の10～12週でCRが得られない場合、それ以降にCRが得られても長期のPFSを得られる可能性が低い。治療初期に集中的にリツキシマブを投与する治療法は、間欠的にリツキシマブを投与するよりも有効性が高いことが期待される。これらを踏まえR-CHOP療法の治療効果向上を目指して、CHOP療法との併用におけるリツキシマブの至適投与方法について検討する。本試験治療は早期の腫瘍増殖を抑えて治療初期でのCR導入率を向上させ、生存率を更に向上させられる可能性があると考えられる。

本試験において主要エンドポイントで試験治療群が標準療法群を上回った場合には、寛解導入療法初期における治療強度の重要性、抗体療法の効果的な使用方法を明らかにすることができるのみでなく、再発例に対する救援療法、自家移植併用の超大量化学療法を行う際のリツキシ

マブの使用法へも応用可能となると考えられる。また、リツキシマブは高額医薬品であり、最適な併用方法を確立することは、治療成績の向上とともに医療経済面でも国民の福祉に貢献できる。

B. 研究方法

わが国の中高悪性度非ホジキンリンパ腫の中心的な病型であるDLBCLに対する治癒率およびQOLの高い新たな標準的治療を確立することを目的として未治療進行期(Ann Arbor臨床病期bulky II, III, IV期)かつ国際予後指数(international prognostic index, IPI)で低リスク群のCD20陽性DLBCL患者を対象に、リツキシマブ(rituximab)とCHOP(シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン)療法の併用において、8コースのCHOP療法の各コースにリツキシマブを計8回投与する方法(R-CHOP療法群)を対照に、CHOP療法開始からリツキシマブを週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法群)の有用性をランダム化第II/III相試験により検証する。

第II相部分の主要エンドポイントは完全奏効(CR)割合、第III相部分の主要エンドポイントは無増悪生存(PFS)割合とする。第II相から第III相への移行の可否については中間解析の結果の評価に基づく。登録期間は3年間で360名を予定する。

A群：(R-CHOP療法)リツキシマブ375mg/m²
点滴静注を3週間隔で計8回

B群：(RW-CHOP療法)リツキシマブ375mg/m²
点滴静注を1週間隔で計8回

[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している。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守している。

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。

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。

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。

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

滋賀県立成人病センターでは、施設IRBで当該臨床試験の承認を得た平成18年12月10日より平成20年2月27日(水)までに、未治療進行期(Ann Arbor臨床病期bulky II, III, IV期)かつ国際予後指数(international prognostic index, IPI)で低リスク群のCD20陽性びまん性大細胞型Bリンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL)患者2症例を登録し、治療計画に従って治療を実施しているが、現在までに報告すべき有害事象は起こっていない。2症例ともB群に割り付けられ、プロトコル治療が予定通り進行中である。現時点での評価はPR以上である。なお、登録症例は下記の主要登録条件を満たしている。

<症例登録条件>

- (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：bulky II、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。

D. 考察 と E. 結論

ある程度期間の入院を余儀なくされた場合、B 群治療は、DPC 環境下においては病院経営上不利になると思われる。リツキシマブのような新規開発抗がん剤においては引き続き出来高払い制にしていただきたい。

有効性の解析については、JCOG データセンターにて症例集積の上施行される予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 鈴木孝世 「専門医の管理・治療が必要な疾患：悪性リンパ腫」 泉 孝英編：ガイドライン外来診療 2007, pp547-549, 2007年(第7版) 日経メディカル開発

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究

分担研究者：木下 朝博 (名古屋大学大学院医学系研究科 准教授)

研究要旨：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に対する治癒率の高い新たな標準的治療を確立することを目的に新規臨床試験、JCOG0601を開始した。本臨床試験はCHOP療法とキメラ型抗CD20モノクローナル抗体(リツキシマブ)の併用におけるリツキシマブの投与タイミングについて、CHOP療法開始から週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法)が8コースのCHOP療法の各コースに計8回投与する方法(R-CHOP療法)に有用性で上回るかどうかを検証するランダム化第II/III相試験である。本研究は2007年10月18日JCOGプロトコル審査委員会で承認されて発効し、同年12月から症例登録が開始された。名古屋大学では2008年1月21日にIRBの承認を得た。2008年2月18日現在5例が登録されている。

A. 研究目的

DLBCLは悪性リンパ腫の約30-40%を占める我が国では最も発生頻度の高い悪性リンパ腫である。近年rituximabの開発によってDLBCLの治療は大きく変革した。現在では欧米で行われたいくつかの臨床試験結果などにに基づき、rituximab併用CHOP(R-CHOP)療法が進行期DLBCLに対する標準的化学療法として確立した。しかし、リツキシマブの最適な併用方法についてはまだ検証されておらず、高額医薬品である本剤の有効な使用法を開発することは、治癒率の向上のみならず、医療経済面においても国民福祉に貢献するものと考えられる。

現在、未治療進行期のDLBCLに対する標準治療は3週ごとのCHOP療法の各コースの第1日目にリツキシマブを計8回投与するものとされている。一方、わが国では2003年9月にB細胞リンパ腫に対して承認されたリツキシマブの用法用量は375mg/m²を1週間隔で8回の投与である(R-CHOP療法)。これは治験で行われた単剤での8週連続投与の有効性と安全性のデータに基づいている。リツキシマブの薬物動態は個体間差が大きく、血中半減期が11～572時間と通常の抗がん剤と違って著しく長く

かつバラツキが大きいのが特徴であるが、3週毎の投与方法での薬物動態に関する明確なデータは存在しない。リツキシマブの薬物動態と有効性の関連については、奏効例はリツキシマブの血中濃度が高いこと、血中リツキシマブ濃度が高い例の無増悪生存期間(PFS)が長いことが知られている。これらの報告はリツキシマブの血中濃度を高めに維持すること、化学療法と同時併用することが治療効果の向上をもたらす可能性があることを示唆している。

進行期高悪性度NHLは治療初期の10～12週でCRが得られない場合、それ以降にCRが得られても長期のPFSを得られる可能性が低い。治療初期に集中的にリツキシマブを投与する治療法は、間欠的にリツキシマブを投与するよりも有効性が高いことが期待される。これらを踏まえR-CHOP療法の治療効果向上を目指して、CHOP療法との併用におけるリツキシマブの至適投与方法について検討する。本試験治療は早期の腫瘍増殖を抑えて治療初期でのCR導入率を向上させ、生存率を更に向上させられる可能性があると考えられる。

本試験において主要エンドポイントで試験治療群が標準療法群を上回った場合には、寛解導入

療法初期における治療強度の重要性、抗体療法の効果的な使用方法を明らかにすることができるのみでなく、再発例に対する救援療法、自家移植併用の超大量化学療法を行う際のリツキシマブの使用法へも応用可能となると考えられる。また、リツキシマブは高額医薬品であり、最適な併用方法を確立することは、治療成績の向上とともに医療経済面でも国民の福祉に貢献できる。

B. 研究方法

JCOGリンパ腫グループにおける新規臨床試験、「未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型Bリンパ腫に対する rituximab と CHOP 療法における rituximab の投与スケジュールの差による有効性の評価を目的としたランダム化第II/III相試験(JCOG0601)」を策定、開始した。

本研究は未治療進行期(Ann Arbor臨床病期: bulky II, III, IV期)、かつ国際予後指数(international prognostic index:IPI)で低リスク群のCD20陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)患者を対象として、キメラ型抗CD20抗体 rituximab と CHOP 療法の併用において、8コースのCHOP療法の各コースに rituximab を計8回投与する方法(R-CHOP療法群)を対照に、CHOP療法開始から rituximab を週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法群)の有用性をランダム化第II/III相試験により検証するものである。

第II相部分のPrimary endpointは完全奏効割合(complete response rate: %CR)、Secondary endpointsは無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)、全生存期間(overall survival: OS)および、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合である。第III相部分のPrimary endpointはPFS、Secondary endpointsはOSおよび有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合である。

対象は以下の通りである。

- (1) 組織学的にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)と診断されている。組織学的進展(Histologic transformation)と判断され

た患者は除く

- (2) 腫瘍細胞のCD20抗原が陽性
- (3) 臨床病期(3.2.1)がbulky massを有するII期、III～IV期のいずれか
- (4) 末梢血液中腫瘍細胞数が10000/mm³以下
- (5) 年齢が20歳以上、79歳以下
- (6) Performance Status (PS): ECOG規準で0-2
- (7) IPI(3.2.2)でlow riskまたはlow-intermediate riskのいずれか
- (8) 中枢神経系浸潤がない
- (9) 測定可能病変を有する
- (10) 以前に化学療法・放射線治療・抗体療法のいずれも受けていない
- (11) 適切な臓器機能が保たれている
- (12) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている

治療方法は以下の通りである。

A群(A法): rituximab (tri-weekly) + standard CHOP療法=R-CHOP療法

rituximab (tri-weekly) 375mg/m² DIV 3週毎
・CHOPも rituximab もコース毎に投与する。

B群(B法): rituximab (weekly) + standard CHOP療法=RW+CHOP療法

rituximab (weekly) 375mg/m² DIV週1回・連続8回
・CHOPはコース毎に投与する。

・rituximabは第1コースのday1(治療開始日)を起算日として、day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50の計8回投与する。(コースに一致させる必要なし。)

standard CHOP療法(A群B群共通)

Cyclophosphamide 750mg/m² (div) day 1

Doxorubicin 50mg/m² (div) day 1

Vincristine 1.4mg/m² (max 2.0mg/body) (iv) day 1

Prednisolone 100mg/body (65才以上では40mg/m²) (po) day 1-5

21日間を1コースとして、以上を計8コース繰り返す。

予定登録例数、登録・追跡期間は以下の通りである。

第II相部分: B群で68例

第III相部分: 各群180例計360例(第II相部分を含む)

登録期間：5年

追跡期間：3年

総研究期間：8年

本試験で用いる腫瘍縮小効果判定としては、JCOGリンパ腫研究グループ「非ホジキンリンパ腫に対する腫瘍縮小効果判定規準」(Chesonらの「NHLの効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート」に準じたJCOG版判定規準)を、原著の改訂にあわせて改訂した判定規準を新たに策定した。

[倫理面への配慮]

ヘルシンキ宣言(日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>)および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第255号：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)に従って本研究を実施する。

本研究は2007年10月18日JCOGプロトコル審査委員会で承認を受けた。名古屋大学では2008年1月21日にIRBの承認を得た。IRBで承認が得られた説明文書を用いた説明と同意に基づいて症例を登録して試験を実施する。

C. 研究結果

JCOG0601は2004年3月27日にJCOG運営委員会でプロトコルコンセプトが承認された。2006年4月19日にはJCOGプロトコル審査委員会一次審査に提出した。その後Chesonらの「NHLの効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート」が改訂されたことを踏まえて、これに準じたJCOG版判定規準の改訂作業を行ってプロトコルに反映した。本研究は2007年10月18日にJCOGプロトコル審査委員会で承認されて発効した。2008年2月18日現在で31施設においてIRB承認が得られ、5例が登録された。名古屋大学では2008年1月21日にIRBで承認が得られた。今後適格症例があれば積極的に登録を進めていく予定である。

D. 考察

DLBCLに対する標準治療はR-CHOP療法であることが複数のランダム化比較試験の結果

によって確立した。R-CHOP療法におけるrituximabの使用法であるが、GELA studyではrituximabの投与は3週毎の8コースのCHOP療法の各コースの第1日目に、米国での第II相試験では2日前に施行されている。一方わが国でのrituximabの保険適応上の用法用量は375mg/m²を1週間隔で8回の投与である。

Rituximabの薬物動態は個体間差が大きく、血中半減期が11～572時間と通常の抗がん剤と違って著しく長くかつバラツキが大きいのが特徴であるが、3週毎の投与方法での薬物動態に関する明確なデータは存在しない。Rituximabの薬物動態と有効性の関連については多数例での検討成績はないが、奏効例はrituximabの血中濃度が高いこと、再発・再燃低悪性度B細胞リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫に対するrituximab単剤の第II相試験では血中rituximab濃度が高い群の無増悪生存期間(PFS)が長いことが報告された。また、in vitroのデータではあるが、rituximabを高濃度に維持してDOXやCPAの化学療法剤と併用することで、薬剤耐性のリンパ腫細胞株に対して相乗の抗腫瘍効果を示すことも報告されている。これらの報告はrituximabの血中濃度を高めに維持すること、化学療法と同時併用することが治療効果の向上をもたらす可能性があることを示唆している。血中濃度と病勢を検討した論文によれば、「末梢血中に循環する腫瘍細胞の量と血中濃度は相関しない」、「bulky massのsizeと血中濃度は負の相関関係にある」、「minimal disease stateとactive diseaseで同様の血中濃度が見られており、pharmacokineticsと病勢は必然的に相関するものではない」と様々な報告があり一定の見解は得られていない。高い血中濃度が得られた場合は効果が高まる可能性がある一方で、腫瘍量が多いために消費されてrituximabの血中濃度が低くなった(腫瘍量が多いために予後不良であった)、つまり、血中濃度の高低は結果にすぎないという可能性もある。しかし、抗原量が多いために血中濃度が上がらないとするならば、それはrituximab sensitiveな腫瘍が多いことを意味し、それに対する現在可能な

rituximabの使用法としては毎週の連続投与が最も効果的と考えられる。また、進行期高悪性度NHLは治療初期の10～12週でCRが得られない場合、それ以降にCRが得られても長期のdisease free survivalを得られる可能性が極めて低いともされており、治療初期に集中的に高濃度のrituximabを投与する治療法は、治療期間中に少しずつrituximabを投与する治療法よりも有効性が高いことが期待される。GELA studyにおいてR-CHOP療法がCHOP療法に優れた理由の一つとして早期の増悪による治療中止が少なかったこともあげられており、治療開始後早期の強力な腫瘍縮小効果を狙った治療法が有望であることを示唆している。

以上の背景を元にして本試験の試験治療、RW+CHOP療法が考案された。RW+CHOP療法はCHOP療法の初期にrituximabを集中的に併用投与することでrituximabの血中濃度を高めることを目的としている。本研究によってrituximabのより有効な投与方法が確立されれば、DLBCLの治療が大きく進歩することが期待できる。さらに近年モノクローナル抗体薬剤の開発が活発化し、各種悪性腫瘍に対する抗体薬剤も増加しているため、これら薬剤のより有効かつ効率的な使用方法に道を切り開くことが期待される。

E. 結 論

本研究によって、進行期低リスクDLBCLに対するリツキシマブとCHOP療法の併用療法においてリツキシマブの有効な投与方法が確立できれば、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。本研究は2007年10月18日にJCOGプロトコル審査委員会で承認されて発効された。現在順次参加各施設がIRB承認手続きを進めている。2007年12月から症例登録が開始され、2008年2月18日現在で5例が登録された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

<英文>

- 1) Tomita A, Hiraga J, Kiyoi H, Ninomiya M, Sugimoto T, Ito M, Kinoshita T, Naoe T; Epigenetic regulation of CD20 protein expression in a novel B-cell lymphoma cell line, RRBL1, established from a patient treated repeatedly with rituximab-containing chemotherapy; *Int J Hematol*; 86; 1; 49-57; 2007
- 2) Oyama T, Yamamoto K, Asano N, Oshiro A, Suzuki R, Kagami Y, Morishima Y, Takeuchi K, Izumo T, Mori S, Ohshima K, Suzumiya J, Nakamura N, Abe M, Ichimura K, Sato Y, Yoshino T, Naoe T, Shimoyama Y, Kamiya Y, Kinoshita T, Nakamura S; Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients; *Clin Cancer Res*; 13; 17; 5124-5132; 2007
- 3) Ninomiya M, Abe A, Katsumi A, Xu J, Ito M, Arai F, Suda T, Ito M, Kiyoi H, Kinoshita T, Naoe T; Homing, proliferation and survival sites of human leukemia cells in vivo in immunodeficient mice; *Leukemia*; 21; 1; 136-142; 2007
- 4) Narimatsu H, Murata M, Sugimoto K, Terakura S, Kinoshita T, Naoe T; Successful umbilical cord blood transplantation using a reduced-intensity preparative regimen without total body irradiation and tacrolimus plus methotrexate for prophylaxis of graft-versus-host disease in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma; *Leuk Lymphoma*; 48; 4; 841-843; 2007
- 5) Nakamura S, Murase T, Kinoshita T; Intravascular large B-cell lymphoma: the heterogeneous clinical manifestations of its

classical and hemophagocytosis-related forms; Haematologica; 92; 4; 434-436; 2007

- 6) Hiraga J, Katsumi A, Iwasaki T, Abe A, Kiyoi H, Matsushita T, Kinoshita T, Naoe T; Prognostic analysis of aberrant somatic hypermutation of RhoH gene in diffuse large B cell lymphoma; Leukemia; 21; 8; 1846-1847; 2007
- 7) Akao Y, Nakagawa Y, Kitade Y, Kinoshita T, Naoe T; Downregulation of microRNAs-143 and -145 in B-cell malignancies; Cancer Sci; 98; 12; 1914-1920; 2007

<和文>

- 1) 木下朝博：Rituximabによる低悪性度B細胞リンパ腫治療の進歩。血液フロンティア 2007；17：1344-6940.
- 2) 木下朝博：がん治療update悪性リンパ腫。日本癌治療学会誌2007；42：973-988.
- 3) 木下朝博：T/NK細胞性リンパ腫の病態と治療(ATLLを除く)。臨床血液2007；48：1269-1276.
- 4) 木下朝博：【がん診療の最前線】悪性リンパ腫 濾胞性リンパ腫に対する治療の進歩。最新医学2007；62：1341-1349.
- 5) 木下朝博：【抗CD20抗体臨床導入後のB細胞リンパ腫治療 現状と将来展望】リツキシマブ導入後のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の予後推定と至適治療。血液・腫瘍科2007；54：6546-553.
- 6) 木下朝博：【造血器腫瘍 基礎・臨床領域における最新の研究動向】臨床編 診断法 腫瘍マーカー。日本臨床2007；65：299-303.

2. 学会発表

- 1) 平賀潤二, 大野稔人, 木下朝博, 直江知樹, 中村栄男, 山下依子, 森尚義：p53遺伝子変異はGCB、non-GCB DLBCL両者にける予後不良因子である。日本血液学会・日本臨床血液学会合同総会, 横浜, 2007.
- 2) 飛内賢正, 木下朝博, 柴田大朗, 向井清, 山口素子, 塚崎邦弘, 鏡味良豊, 笠井正晴, 堀田知光, 下山正徳：均一な治療を受

けたaggressive lymphomaにおけるWHO分類の予後因子としての重要性 JCOG9002 study。日本血液学会・日本臨床血液学会合同総会, 横浜, 2007.

- 3) 富田章裕, 平賀潤二, 清井仁, 木下朝博, 直江知樹：Rituximab使用後CD20陰転化B細胞性悪性リンパ腫細胞におけるCD20陰転化機序の分子生物学的解析。日本血液学会・日本臨床血液学会合同総会, 横浜, 2007.
- 4) 富田章裕, 平賀潤二, 清井仁, 伊藤雅文, 木下朝博, 直江知樹：Rituximab使用後CD20陰転化B細胞性悪性リンパ腫細胞におけるCD20陰転化機序の分子生物学的解析(Antibody Therapy of Cancer Molecular mechanisms of CD20-negative transformation in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab) (英語)。日本癌学会総会、横浜、2007.
- 5) 木下朝博：がん治療update悪性リンパ腫。教育講演 日本癌治療学, 京都, 2007.
- 6) 大野稔人, 鈴木弘太郎, 平賀潤二, 木下朝博, 直江知樹, 中村栄男, 大宮直木, 後藤秀実：小腸内視鏡で多発小腸病変を認めた十二指腸follicular lymphomaの1例。日本リンパ網内系学会、淡路島、2007.
- 7) 木下朝博, 渡辺隆：T細胞性リンパ腫 多施設共同研究からみた病態・治療における諸問題 WHO分類に基づくT細胞リンパ腫の治療成績。シンポジウム 日本リンパ網内系学会, 淡路島, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究

分担研究者：石澤 賢一 (東北大学医学部 講師)

研究要旨：リツキシマブ併用化学療法の検討を行った。再発、難治びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を対象として、リツキシマブと塩酸イリノテカンの併用療法のプロトコルを作成。倫理委員会の承認の後、症例登録を開始した。

A. 研究目的

本邦の悪性リンパ腫の過半数を占めるB細胞性リンパ腫の治療成績は、抗CD20キメラモノクローナル抗体(リツキシマブ)の臨床導入により改善した。リツキシマブは、単剤でもB細胞性リンパ腫に対して抗腫瘍活性を有しており、抗体依存性細胞障害と、補体を介した細胞増殖阻害とアポトーシスの誘導により抗腫瘍効果を発揮する。

しかし多くの場合、リツキシマブ単独での治療効果は限定的であり、治療成績の更なる向上のためには、既存の殺細胞的な抗がん剤との併用が必要である。その際リツキシマブと既存の抗がん剤との毒性の概要は異なるものの、免疫抑制はより高度となるため、併用化学療法ごとに治療効果とともにより慎重な毒性の評価が必要である。

一般に新規薬剤の開発段階では、主に単剤での治療効果判定、毒性評価が中心となるため、リツキシマブの併用に関しては、その評価は主に研究者主体の臨床試験に委ねられているのが実情である。また既存の悪性リンパ腫に対して有効なプロトコルにおいても状況は同じで、プロトコルごとにリツキシマブの併用効果、毒性を研究者主体で評価しなければならない。

以上のような状況をふまえ、びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫(diffuse large B cell lymphoma; DLBCL)を対象に、リツキシマブと塩酸イリノテカンの併用療法の臨床試験を計

画した。

本試験における対象疾患であるDLBCLは、非ホジキンリンパ腫の30~40%を占めるとされ、比較的中高年に多いが全年齢層に発生する。DLBCLが殆どを占めるaggressive lymphomaの初回治療は、いわゆる第2世代、第3世代の化学療法との比較試験の結果、CHOP療法が標準治療とされていた。

再発・難治性のDLBCLを含むaggressive lymphomaを対象としたリツキシマブの多施設第II相試験では、375mg/m²を週1回、8週連続投与を行い、37%の奏成功率が得られた。この結果より、初回治療においてリツキシマブをCHOP療法に追加したR-CHOP療法の有用性が期待され、GELAはR-CHOP療法とCHOP療法の比較試験を実施した。2007年の段階で、追跡期間の中央値が7年の結果が報告されているが、その時点でもR-CHOP療法がCHOP療法を上回っており、現在ではR-CHOP療法が標準治療とされている。またリツキシマブの主な有害事象はアレルギー反応を主体とするinfusion reactionであり、CHOP療法の毒性を増強しないことが示された。

しかし初回化学療法にて完全寛解となった症例のうち30~40%は、3年以内に再発する。そのなかで一般状態が良好な例に関しては、ESHAP療法、ICE療法などのサルベージ療法が行われる。サルベージ療法の奏成功率は約60%であり、奏功例には自家造血幹細胞移

植を併用した大量化学療法の有効性が証明されている。しかし、大量化学療法実施例でも約50%が再発し、その後の治療法に関しては確立されていない。また、年齢等の理由で再発例の約半数は大量化学療法の適応とならず、サルベージ療法不応例についての治療については個別に対応しているのが現状である。したがって、大量化学療法後再発例、サルベージ療法不応例、サルベージ療法実施不可能な症例に対する有効な治療法の探索は、临床上重要である。

塩酸イリノテカン(CPT-11)は広い抗腫瘍活性を有する薬剤で、現在では小細胞肺癌、大腸癌の標準療法に組み込まれている。抗腫瘍効果は、活性代謝物であるSN-38がI型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害することによる。殺細胞効果は細胞周期のS期に特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す薬剤である。悪性リンパ腫に対しても抗腫瘍活性を有しており、再発あるいは難治性のDLBCLについてCPT-11単剤投与にて約30%の奏功率が得られている。CPT-11の主な有害事象は、下痢、血液毒性があげられる。ときに下痢は重篤となり、特に好中球減少症を合併した場合に重症化することがある。悪性リンパ腫に対する投与方法は他の癌種と異なり、総投与量を分割してかつ間欠的に投与するC法と呼ばれる投与方法が実施される。これは1日1回、40mg/m²を3日間連続点滴静注し、これを1週毎に2～3回繰り返す方法である。

CPT-11は、現在のDLBCLの初回治療、サルベージ療法、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法のいずれにも組み込まれていない。したがって、リツキシマブとは作用機序が異なること、毒性が重複しないことより、リツキシマブとCPT-11(C法)の併用療法は、造血幹細胞移植を併用した大量化学療法後の再発症例、サルベージ療法抵抗症例に対して、有効性の期待される治療法である。このような背景により、リツキシマブとCPT-11の併用療法の有効性と安全性を評価する本臨床試験を計画した。

B. 研究方法

(1) 試験の種類

多施設共同第II相試験2段階法

[設定根拠] リツキシマブ・CPT-11併用療法による腫瘍縮小効果を評価するためSimonの2段階法を用いる。第II相試験として、腫瘍縮小効果が得られないと判断した段階で、安全性を考慮し早期に試験を中止するために、2段階法のデザインを採用した。

(2) 対象患者

選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない再発のびまん性大細胞性B細胞リンパ腫患者

(3) 治療内容(用法、用量、投与期間)

第1・8・15・22日目にリツキシマブ375mg/m²を静脈内投与、第1・2・3・8・9・10日目にCPT-11を40mg/m²静脈内投与を併用。その後28日目まで経過観察し、これを1コースとして、2コース実施する。

1コース目、治療開始前7日以内の体重を以ってCPT-11、Rituximabの投与量を算出する。Rituximabの投与量は、変更しない。CPT-11の投与量は、各コースごとに計算する。

(4) 試験のアウトライン

同意取得のあとに、選択除外基準に関する必要な検査を行う。登録後より1週間以内に治療を開始。

治療開始後、採血などの検査を各コースRituximab投与直前と1週間に1回行う。

1コース目終了後(day22のRituximab投与後からday42まで)と2コース目終了後(day22のRituximab投与後からday42まで)にCTにて腫瘍縮小効果判定を行い、その後登録日から起算し1年間まで3ヶ月毎に腫瘍縮小効果判定を継続する。

(5) 評価項目

主要評価項目

最良総合効果の奏効率

副次的評価項目

有効性：一年全生存率、一年無増悪生存率

安全性：有害事象の発現率

(6) 目標症例数及び設定根拠

R・CPT-11併用療法では、各々単剤投与よりも有効性が上回る可能性があるが、有効性が確認できない時点で早期無効中止を行うために、2段階法を用いたサンプルサイズの設定を行った。SimonのMinimaxデザインに従って計画した。

閾値奏功率(P0)を0.2、期待奏功率(P1)を0.4と仮定し、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ とすると、第1段階での必要症例数 n_1 は18例、奏功例数 X_1 が4例以下である場合は、早期無効中止とする。

奏功例数 X_1 が5例以上である場合は、試験を継続し、第2段階へと継続する。

第2段階での必要症例数 n_2 は15例、奏功例数 X_1+X_2 が10例以下である場合に無効中止とする。最終解析必要症例数は $n_1+n_2=33$ 例である。

本試験は病理中央診断を実施するため、登録症例数の10%の解析除外例が生じることが予測される。解析除外例数を約10%と見込んだ場合に登録目標症例数は37例となる。

したがって、第2段階での必要症例数 n_2' は19例となり、目標症例数は $n_1+n_2'=37$ 例となる。

(7) 被験者の試験参加予定期間

登録期間は2年間とする。

上記の期間に登録し、プロトコル治療を終了後、追跡調査を実施する。

追跡期間は登録期間終了後より1年間までとする。

(8) 試験実施施設

秋田大学医学部

岩手医科大学医学部血液内科

東北大学医学部

宮城県立がんセンター

山形大学第三内科

福島県立医科大学第一内科

[倫理面への配慮]

試験の実施に際し、担当医師は倫理審査委員会で承認の得られた下記の①-⑥の事項を含む同意説明文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意志による試験への参加についての同意を文書で得る。被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効

性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、試験に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認する。

その際、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

また症例報告書(case report form, CRF)に同意取得年月日を記載する。

①試験の目的及び方法

②予期される効果及び副作用

③当該疾患に対する他の治療方法の有無及びその内容

④被験者が試験への参加に同意しない場合であっても不利益を受けない

⑤被験者が試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること

⑥その他被験者の人権の保護に関し必要な事項

C. 研究結果

研究課題名：再発または治療抵抗性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫に対する抗CD20キメラモノクローナル抗体Rituximabと塩酸イリノテカン(CPT-11)の併用療法第II相試験で、プロトコルを作成。

東北大学医学部、医学研究科倫理委員会の審査を受け、平成19年9月10日付けで承認を受け、登録を開始した。また現在、他施設の倫理委員会承認後、順次登録を受け付けており、平成20年2月末日現在、登録症例数1例である。

D. 考察

リツキシマブの臨床導入後、治療成績が向上したため、再発、治療抵抗症例数は減少した。更に再発、治療抵抗症例は、リツキシマブが既に使用されているため、以前よりより深い免疫抑制状態にあり一般状態不良のことが多く、これらが症例登録が十分に進んでいない原因と考えられる。しかしリツキシマブとCPT-11の併用療法の検討は、CPT-11が一次療法、二次療法のプロトコルに組み入れられていないため、今

後の悪性リンパ腫の治療成績向上をはかる上で重要と判断される。またCPT-11を二次療法に組み込むためには、その毒性、特にリツキシマブとの併用における毒性の評価が必須であり、本臨床試験の結果が待たれる。

E. 結 論

リツキシマブと塩酸イリノテカンの併用療法のプロトコルを作成。参加施設の倫理委員会の承認の後、症例登録を開始した。今後とも本臨床試験、継続の予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究

分担研究者：大間知 謙（東海大学医学部血液腫瘍科 助教）

研究要旨：未治療進行期、国際予後指数で低リスク群のCD20陽性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を対象として、rituximabとCHOP療法の併用において、国際的な標準療法である8コースのCHOP療法の各コースにrituximabを計8回投与する方法(R-CHOP療法群)を対照に、CHOP療法開始からrituximabを週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法群)の有用性をランダム化第II/III相試験により検証する試験を開始した。

本研究は2007年10月18日JCOGプロトコル審査委員会で承認され、同年12月から症例登録が開始された。2008年2月現在まで、5例の登録がなされている。当方は研究事務局として、プロトコルの作成、JCOG審査委員会への承認申請、承認後はClinicalTrials.govへの登録、各施設への周知、各施設IRB申請の補助を行ってきた。

A. 研究目的

現在の未治療進行期のCD20陽性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(Diffuse Large B-cell Lymphoma: DLBCL)に対する標準的治療は、3週ごとのCHOP療法の各コースの第1日目にrituximabを計8回投与するものとされている(R-CHOP療法)。一方、わが国では2003年9月にB細胞性リンパ腫に対して承認されたrituximabの用法用量は375mg/m²を1週間隔で8回の投与である。これは治験で行われた単剤での8週連続投与の有効性と安全性のデータに基づいている。rituximabの薬物動態は個体間差が大きく、血中半減期が11～572時間と通常の抗がん剤と違って著しく長くかつバラツキが大きいのが特徴であるが、3週毎の投与方法での薬物動態に関する明確なデータは存在しない。rituximabの薬物動態と有効性の関連については、奏効例はrituximabの血中濃度が高いこと、血中rituximab濃度が高い例の無増悪生存期間(PFS)が長いことが知られている。これらの報告はrituximabの血中濃度を高めに維持すること、化学療法と同時併用することが治療効果の向上をもたらす可能性

があることを示唆している。進行期高悪性度非ホジキンリンパ腫は治療初期の10～12週で完全寛解(CR)が得られない場合、それ以降にCRが得られても長期のPFSを得られる可能性が低い。治療初期に集中的にrituximabを投与する治療法は、間欠的にrituximabを投与するよりも有効性が高いことが期待される。そこで、R-CHOP療法の治療効果向上を目指して、CHOP療法との併用におけるrituximabの至適投与方法を多施設共同のランダム化比較試験により検討する。

B. 研究方法

本研究は未治療進行期、国際予後指数(international prognostic index:IPI)で低リスク群のCD20陽性DLBCL患者を対象として、rituximabとCHOP療法の併用において、8コースのCHOP療法の各コースにrituximabを計8回投与する方法(R-CHOP療法群)を対照に、CHOP療法開始からrituximabを週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法群)の有用性をランダム化第II/III相試験により検証するものである。

Primary endpoint

第II相部分：%CR

第III相部分：PFS

Secondary endpoints：PFS、全生存期間(overall survival：OS)、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合
予定登録例数：

第II相部分：RW+CHOP療法群で68例

第III相部分：各群180例、計360例(第II相部分を含む)

登録期間：5年、追跡期間：3年、総研究期間：8年

適格基準：

- (1) 組織学的にDLBCLと診断されている
- (2) 腫瘍細胞のCD20抗原が陽性
- (3) 臨床病期がbulky massを有するII, III, IV期のいずれか
- (4) 末梢血液中腫瘍細胞数が10000/mm³以下
- (5) 年齢が20歳以上、79歳以下
- (6) Performance Status (PS): ECOG 規準で0-2
- (7) IPIでlow riskまたはlow-intermediate riskのいずれか
- (8) 中枢神経系浸潤がない
- (9) 測定可能病変を有する
- (10) 以前に化学療法・放射線治療・抗体療法のいずれも受けていない
- (11) 適切な臓器機能が保たれている
- (12) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている

治療法：

A群(A法)：rituximab (tri-weekly) + standard CHOP療法 = R-CHOP療法

rituximab (tri-weekly) 375mg/m² DIV 3週毎

・CHOPもrituximabもコース毎に投与する。

B群(B法)：rituximab (weekly) + standard CHOP療法 = RW+CHOP療法

rituximab (weekly) 375mg/m² DIV 週1回・連続8回

・CHOPはコース毎に投与する。

・rituximabは第1コースのday1(治療開始日)を起算日として、day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50の計8回投与する。

standard CHOP療法(A群、B群共通)

Cyclophosphamide 750mg/m² (div) day 1

Doxorubicin 50mg/m² (div) day 1

Vincristine 1.4mg/m² (max 2.0mg/body) (iv) day 1

Prednisolone 100mg/body (65才以上では40mg/m²) (po) day 1-5

21日間を1コースとして、以上を計8コース繰り返す。

[倫理面への配慮]

ヘルシンキ宣言(日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>)および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第255号：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)に従って本研究を実施する。

東海大学医学部では、2008年2月16日にIRBの承認を得た。IRBで承認が得られた説明文書を用いた説明と同意に基づいて患者を登録し、試験を実施する。

C. 研究結果

JCOG0601は2004年3月27日にJCOG運営委員会プロトコルコンセプトが承認された。その後プロトコル作成を行い、改訂を繰り返した後の2006年4月19日に、JCOGプロトコル審査委員会一次審査に提出した。その後、「NHLの効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート」が改訂されたことを踏まえて、これに準じたJCOG版判定規準の改訂作業を行い、これを反映したプロトコルを作成した。本研究のプロトコルは2007年10月18日にJCOGプロトコル審査委員会で承認され、同年12月より登録が開始された。2008年3月現在、5例が登録されている。

D. 考察

DLBCLに対する標準治療はR-CHOP療法であることが複数のランダム化比較試験の結果によって確立した。R-CHOP療法におけるrituximabの使用法であるが、これまで報告された海外の試験では、rituximabの投与は

CHOP療法の各コースの第1日目または2日前に、計8コース行われている。一方わが国でのrituximabの保険適応上の用法用量は375mg/m²を1週間隔で8回の投与である。我が国で行われたrituximabの治験から、奏効例はrituximabの血中濃度が高いこと、血中rituximab濃度が高い例のPFSが長いことが報告された。これらの知見は、rituximabの血中濃度を高めに維持することが治療効果の向上をもたらす可能性があることを示唆している。本研究における試験治療であるRW+CHOP療法は、CHOP療法の初期にrituximabを集中的に併用投与することでrituximabの血中濃度を高めることを目的としている。本研究によって化学療法と併用する場合のrituximabのより有用な投与方法が確立されれば、DLBCLに対する初回治療の他にもCD20陽性の悪性リンパ腫の寛解導入療法、再発時の治療法への応用も期待できる。

E. 結 論

本研究によって、進行期低リスクDLBCLに対するリツキシマブとCHOP療法の併用療法においてリツキシマブの有効な投与方法が確立できれば、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。本研究は科学的にも倫理的にも適切にデザインされた、大規模な多施設共同の臨床試験として開始された。本試験を完遂することで、我が国の血液領域における臨床試験の基盤がより一層整備されることが期待できる。また本研究では、悪性リンパ腫の治療効果の判定にPETを用いた初めての臨床試験であり、本研究を通してPETの標準化の一助になることが期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 進行期びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の治療法は？, EBM 血液疾患の治療 2008-2009, 2007年10月

- 2) 多発性骨髄腫に対するボルテゾミブの国外臨床試験の実施状況, 血液・腫瘍科, vol.55 No.3, 294-297, 2007年9月

2. 学会発表

- 1) 病期診断：実地診療と臨床試験, 第47回リンパ網内系学会 特別企画, 2007年6月
- 2) Dose dense chemotherapyの有用性に関する検討, 第69回日本血液学会・第49回臨床血液学会合同総会 合同シンポジウム, 2007年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鈴木 孝世	専門医の管理・治療が必要な疾患：悪性リンパ腫	泉 孝英	ガイドライン 外来診療2007	日経メディカル開発	東京都	2007	547-549
大間知 謙	進行期びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の治療法は？	押味和夫 他	EBM血液疾患の治療 2008-2009	中外医学社	東京	2007	345-351

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
堀田 知光	悪性リンパ腫に対する標準的治療の動向.	医療	61(1)	5-10	2007
Hagiwara,K., Hotta,T., et al.	Frequent DNA methylation but not mutation of the ID4 gene in malignant lymphoma.	J Clin and Exp Hematol	47(1)	15-18	2007
Miyazaki,T., Hotta,T., et al.	Remission of lymphoma after withdrawal of methotrexate in rheumatoid arthritis: Relationship with type of latent Epstein-Barr virus infection.	Am J Hematol	92	1106-1109	2007
Terasawa,T., Hotta,T., et al.	F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A systematic review.	J Nuclear Med	49(1)	13-21	2008
Narimatsu H, Tobinai K, et al.	Clinicopathological features of pyothorax-associated lymphoma; a retrospective survey involving 98 patients	Ann Oncol	18	122-8	2007
Tobinai K.	Antibody therapy for malignant lymphoma.	Intern Med	46	99-100	2007
Cheson BD, Tobinai K, et al.	The International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma.	J Clin Oncol	10(25)	579-86	2007
Kusumoto S, Tobinai K, et al.	T-cell large granular lymphocyte leukemia of donor origin after cord blood transplantation.	Clin Lymphoma Myeloma	7	475-9	2007
Tobinai K.	Proteasome inhibitor, bortezomib, for myeloma and lymphoma.	Int J Clin Oncol	12	318-26	2007
Ogawa Y, Tobinai K, et al.	Phase I and II pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma.	Cancer Sci	99	140-4	2008

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugisaki, K., <u>Itoh, K.</u> , et al	Acquired C1-esterase inhibitor deficiency and positive lupus anticoagulant accompanied by splenic marginal zone B-cell lymphoma	Clin and Exp Rheumatol	25	627-629	2007
<u>伊藤 国明</u>	悪性リンパ腫の最新の治療法は？	JOHNS (Journal of otolaryngology, Head and Neck Surgery)	23	473-475	2007
Chinen Y, Taki T, Nishida K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, Hayashi Y, <u>Taniwaki M.</u>	Identification of the novel AML1 fusion partner gene, LAF4, a fusion partner of MLL, in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with t(2;21)(q11;q22) by bubble PCR method for cDNA.	Oncogene			2007
Matsumoto Y, Horiike S, Fujimoto Y, Shimizu D, Kudo-Nakata Y, Kimura S, Sato M, Nomura K, Kaneko H, Kobayashi Y, Shimazaki C, <u>Taniwaki M.</u>	Effectiveness and limitation of gamma knife radiosurgery for relapsed central nervous system lymphoma: a retrospective analysis in one institution.	Int J Hematol	85 (4)	333-7	2007
Matsuhashi Y, Tasaka T, Kakazu N, Nagai M, Sadahira K, Nishida K, <u>Taniwaki M.</u> Abe T, Ishida T.	Establishment and characterization of the new splenic marginal zone lymphoma-derived cell line UCH1 carrying a complex rearrangement involving t(8;14) and chromosome 3.	Leuk Lymphoma	48 (4)	767-73	2007
Fujimoto Y, Nomura K, Fukada S, Shimizu D, Shimura K, Matsumoto Y, Horiike S, Nishida K, Shimazaki C, Abe M, <u>Taniwaki M.</u>	Immunoglobulin light chain gene translocations in non-Hodgkin's lymphoma as assessed by fluorescence in situ hybridisation.	Eur J Haematol	80 (2)	143-50	2008

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tomita A, Kinoshita T, et al.	Epigenetic regulation of CD20 protein expression in a novel B-cell lymphoma cell line, RRBL1, established from a patient treated repeatedly with rituximab-containing chemotherapy	Int J Hematol	86(1)	49-57	2007
Oyama T, Kinoshita T, et al.	Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients	Clin Cancer Res	13(17)	5124-5132	2007
Nakamura S, Kinoshita T, et al.	Intravascular large B-cell lymphoma: the heterogeneous clinical manifestations of its classical and hemophagocytosis-related forms	Haematologica	92(4)	434-436	2007
Hiraga J, Kinoshita T, et al.	Prognostic analysis of aberrant somatic hypermutation of RhoH gene in diffuse large B cell lymphoma	Leukemia	21(8)	1846-1847	2007
Akao Y, Kinoshita T, et al.	Downregulation of microRNAs-143 and -145 in B-cell malignancies	Cancer Sci	98(12)	1914-1920	2007
木下 朝博	【がん診療の最前線】悪性リンパ腫 濾胞性リンパ腫に対する治療の進歩	最新医学	62	1341-1349	2007
木下 朝博	【抗CD20抗体臨床導入後のB細胞リンパ腫治療 現状と将来展望】リツキシマブ導入後のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の予後推定と至適治療	血液・腫瘍科	54	6546-6553	2007
Kurita M., Shimozuma K., Morita S., Fujiki Y., Ishizawa K., et al	Clinical validity of the Japanese version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia Scale	Support Care Cancer	15	001-005	2007
Yokoyama H., Yamada M.F., Ishizawa K., et al	Successful Treatment of Advanced Extranodal NK/T Cell Lymphoma with Unrelated Cord Blood Transplantation	Tohoku J Exp. Med	211	395-399	2007
石澤 賢一	未治療進行期濾胞性リンパ腫に対する治療の現状	血液・腫瘍科	54	56-62	2007
大間知 謙	多発性骨髄腫に対するボルテゾミブの国外臨床試験の実施状況	血液・腫瘍科	55	294-297	

研究成果の刊行物・別刷