

200925020A

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

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

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀田知光
(国立病院機構名古屋医療センター)

平成22(2010)年3月

厚生労働科学研究費補助金
(がん臨床研究事業)

平成21年度 総括・分担研究報告書

目 次

総括研究報告

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	研究代表者	堀田 知光……………	1
--	-------	------------	---

分担研究報告

1. 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		飛内 賢正……………	7
2. 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		伊藤 國明……………	14
3. 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		柵木 信男……………	18
4. 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		谷脇 雅史……………	20
5. 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)		鈴木 孝世……………	23
6. 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		石澤 賢一……………	26
7. 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		木下 朝博……………	29
8. 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		大間知 謙……………	35

研究成果の刊行に関する一覧表		……………	39
----------------	--	-------	----

研究成果の刊行物・別刷		……………	41
-------------	--	-------	----

総括研究報告

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

研究代表者：堀田 知光 (国立病院機構名古屋医療センター 院長)

研究要旨：低リスク進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に対するキメラ型抗CD20抗体リツキシマブ(R)-CHOP療法のRの併用療法の最適化を図り、治癒率およびQOLの高い免疫化学療法を確立するための多施設共同のランダム化第III相比較試験を計画した。現在の標準治療である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)の有用性を検証する。2007年12月4日に登録を開始し、2010年3月現在で78例が登録されたが、症例集積ペースが予定を下回っている。2008年末に実施した参加施設へのDLBCL全症例に関する実態調査の結果によると、適格症例は予測の20%を下回り、7%にとどまることが判明した。この結果を踏まえて適格基準の見直しを含むプロトコル改訂作業中である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属 研究機関における職名

飛内賢正・国立がんセンター中央病院 部長
伊藤國明・国立がんセンター東病院 医長
柵木信男・埼玉県がんセンター 部長
谷脇雅史・京都府立医科大学 教授
鈴木孝世・滋賀県立成人病センター 副院長
石澤賢一・東北大学病院 講師
木下朝博・名古屋大学大学院 准教授
大間知謙・東海大学医学部 講師

A. 研究目的

本研究の目的は、B細胞リンパ腫に対する抗体医薬品であるリツキシマブ(R)の化学療法の併用におけるRの至適投与法を、多施設共同によるランダム化比較試験で検証し、より治癒率の高い治療法を確立して当該患者の生命予後と生活の質を改善することにある。

未治療低リスク進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(Diffuse large B-cell Lymphoma, DLBCL)に対する今日の標準的治療は、マウス/ヒトキメラ型抗CD20抗体リツキシマブ

(R)とCHOP療法の併用療法(R-CHOP)であるが、リツキシマブとCHOP療法の最適な併用スケジュールは確定していない。本研究ではR-CHOP療法におけるリツキシマブの投与スケジュールに関するランダム化比較試験をJapan Clinical Oncology Group(JCOG)リンパ腫グループの多施設共同研究として実施する。

B. 研究方法

進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)患者を対象として、CHOP療法(シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンを3週ごとに8コース繰り返す)の各コースの第1日目にリツキシマブを計8回併用投与する標準的なR-CHOP療法に対して、リツキシマブをCHOP療法の第1サイクル開始日から週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(JCOG0601)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期間(PFS)とする。第II相から第III相部分への移行の可否は、JCOGデータセ

ンターによる中間解析に基づいて、JCOG 効果・安全性評価委員会による評価と判断に従う。

予定登録例数、登録期間・追跡期間は以下である。

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

相研究期間：8年

[倫理面への配慮]

本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針を遵守し実施する。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。

- 1) IRBによる研究実施計画書の審査・承認が得られた施設のみが登録可能とする。
- 2) 登録に先立って、担当医は患者本人に施設のIRB承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、詳しく説明し、自由意志に基づく文書での同意を取得する。
- 3) 直接個人が識別できる情報を用いず、データのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
- 4) 本臨床試験研究はJCOGの臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会による第三者的監視を実施する。
- 5) 本臨床試験研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

C. 研究結果

JCOG0601試験はJCOGリンパ腫グループの多施設共同研究として以下のステップを経て作業を進めてきた。

- 1) 2007年10月18日に試験実施計画書がJCOG臨床試験審査委員会承認。
- 2) 2007年12月4日に登録開始。
2008年末時点で登録症例が40例と集積ペースが予定を下回ったために施設への実態調査アンケートで実施。調査対象は施設IRB

承認日より2008年11月末までに全施設で診療した未治療DLBCL症例とした。その結果、未治療DLBCL患者887例が集計された。年齢は20歳未満：2例(0.2%)、20～79歳：751例(85%)、80歳以上：118例(13%)で、病期はII期：216例(24%)、II期：171例(19%)、III期：174例(20%)、IV期：259例(29%)であり、国際予後指数(IPI)はlow：287例(32%)、low-int.: 199例(22%)、high-int.: 186例(21%)、high：189例(21%)であった。これらのうち、JCOG0601試験の適格条件を満たす進行期(病期III,IV)かつ低リスク(IPIでlow/low-intermediate)症例は63例(7%)であった。不適格の理由として主なものは病期対象外：356例(40%)、IPI対象外：323例(36%)、年齢対象外：108例(12%)、PS対象外：75例(8%)、臓器障害、合併症：95例(11%)であり、その他に、適格規準には適合したが登録前のPET検査施行不可能が77例(9%)あった。ただし、適格例に対する同意取得率は65%と良好であり、登録停滞の理由は研究者側の臨床試験に対する理解や熱意の問題ではなく、適格条件が当初の想定と異なったことにあるものと考えられた。

- 3) 2009年7月10日の第1回班会議においてアンケート調査結果に基づき、適格規準を①限局期症例に拡大する、②IPI高リスク群で造血幹細胞移植適応のない患者を含める、③治療前のPET検査を必須とせず、努力目標とする方向でプロトコル改正の方針を決定し、JCOGデータセンターの協力を得て改訂作業を開始した。
- 4) 安全性の問題で有害事象報告対象となった事例[R-CHOP療法1コース目に発生した消化管穿孔(非血液毒性grade 3)]は、プロトコル改訂で「予想される副作用や合併症」への追加記載をした。また、RW-CHOP群においてgrade 4の発熱性好中球減少症が1例に発生したが、速やかに回復した。現在までに治療関連死亡はない。

D. 考 察

登録開始後1年での集積は37例に留まり、2年を経過した2010年3月現在で78例と登録集積ペースは予定の半数である。登録遅延の理由を把握するために2008年末に実施した未治療DLBCL全症例についての全施設に対するアンケート調査の結果により、適格規準と治療前PET検査の義務化の問題が登録遅延の原因としてクローズアップされた。

JCOG0601試験の症例数設定は、先行するJCOG9809試験のサブグループ解析の結果から推計し、予定登録期間中に360例の集積は可能と考えられた。しかし、登録開始後1年の実績は予定集積ペースの1/2にとどまった。その原因は施設アンケート調査結果に見るように、進行情況かつIPIのL/LIリスクを満たす例が予想の15～20%を大きく下回って、7%に留まったことにある。予想を下回った理由は、①悪性リンパ腫の早期診断が普及し、限局期に診断される症例の割合が増えた、②R-CHOP療法は一般病院で施行可能なためJCOG施設に紹介されることが少なくなった、③グループの活動性の低下などが考えられた。

従来、限局期DLBCLに対する標準治療はSMOG studyの結果から3コースのCHOP療法+病巣区域放射線治療(IF-RT)であったが、同studyの長期追跡では9年で生存曲線が交差することが示されたことから、臨床現場では、リスク因子を持つ限局期症例についてはR-CHOP療法が標準的治療のオプションの一つとなっている。

一方、比較的若年のIPIのH/Hiリスク群については治癒指向性の治療としてR-CHOP療法のパワー不足が否めないため、自己造血幹細胞移植を併用する大量化学療法が臨床試験として世界的に取り組みされている。JCOGリンパ腫グループにおいても次期臨床試験でH/Hiリスク患者を対象に自己造血幹細胞移植を組み込む大量化学療法の第II相試験をまもなく開始予定である。

JCOG0601試験では対象の重複を避けるためにH/Hiリスクを適格外としたが、高齢その他

の条件で移植適応がない、もしくは希望しない患者にはR-CHOP療法が標準的対応であることから、適格条件をこれらの患者に拡大することは妥当であると判断した。

今日、DLBCLのようにFDGが高率に取り込まれるタイプの腫瘍に対して治療効果判定には国際的にFDG-PET検査が導入されている。試験開始当時は悪性リンパ腫の効果判定におけるPET検査の意義が確定していないとの判断から、本研究の副次的研究として、治療前後のPET検査を把握することによって効果判定における意義を明らかにするために、全例に治療前PET検査を実施することにした。しかし、施設調査の結果では保険診療におけるDPC-PPSによる包括支払い方式が一般化し、検査は外来で行う傾向の中で、治療前にタイミング良く検査を実施することが困難なケースが少なくないことが判明した。JCOGリンパ腫グループの参加施設のうち自施設で検査可能なのは約1/3で、他は近隣の検査施設に委託している状況である。

E. 結 論

進行期DLBCLに対する標準的治療は、複数のランダム化比較試験の成績により世界的に、R-CHOP療法であると認識されている。しかし、リツキシマブの最適な併用方法については確定していない。本研究によって、R-CHOP療法におけるリツキシマブの併用を治療開始早期に集中させて治療強度を高めることが生存率の向上をもたらすことを証明できれば、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。また、高額医薬品であるリツキシマブの有効利用にもつながり、国民福祉に貢献できる。しかし、登録集積ペースが予定を下回ったため、全施設に対する登録期間内の未治療DLBCLに関する全例調査を行ったところ、適格症例が7%にとどまることが判明した。この結果を踏まえ、適格規準を①限局期症例に拡大する、②IPI高リスク群で造血幹細胞移植適応のない患者を含める、③治療前のPET検査を必須とせず、努力目標とする方向でのプロトコル改訂作業中である。

これにより登録が飛躍的に向上し、予定登録期間中に完了することが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

<英文>

- 1) Terasawa T, Hotta T, et al.: Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Mid-Therapy Response Assessment of Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Systematic Review. J Clin Oncol 2009; 27; 1906-1914
- 2) Tobinai K, Ishizawa K, Itoh K, Taniwaki M, Hotta T, et al.: Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer Sci; 2009; 100: 1951-1956, 2009.
- 3) Hagiwara K, Kinoshita T, Hotta T, et al.: Aberrant DNA methylation of the p57KIP2 gene is a sensitive biomarker for detecting minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma. Leuke Res.34: 50-54, 2009
- 4) Kato M, Tobinai K, et al.: Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. Nature 2009; 459 (7247):712-716 / Epub 2009 May 3.
- 5) Miyagi Maeshima A, Tobinai K, et al.: Histologic and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin lymphoma after rituximab therapy. Cancer Sci 2009; 100:54-61.
- 6) Miyagi-Maeshima A, Tobinai K, et al.: Secondary CD5+ diffuse large B-cell lymphoma not associated with transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (Richter syndrome). Am J Clin Pathol 2009;

131:339-346.

- 7) Tateishi U, Tobinai K, et al.: Nodal status of malignant lymphoma in pelvic and retroperitoneal lymphatic pathways: PET/CT. Abdominal Imaging. 2009 Apr 16. [Epub ahead of print]
- 8) Sakai T, Suzuki T, et al.: B cells carrying the BCL2 translocation compose a cell population that serves as a reservoir for lymphoma of germinal center type. Cancer Sci 2009; 100: 2361-2367,2009.
- 9) Sugimoto T, Kinoshita T, et al. Escape mechanisms from antibody therapy to lymphoma cells: downregulation of CD20 mRNA by recruitment of the HDAC complex and not by DNA methylation. Biochem Biophys Res Commun. 2009; 390; 48-53
- 10) Shimada K, Kinoshita T, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. Lancet Oncol. 2009; 10; 895-902.
- 11) Hiraga J, Kinoshita T, et al. Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. Blood. 2009; 113; 4885-4893.

<和文>

- 1) 松本洋典, 西田一弘, 谷脇雅史: 抗CD20抗体 rituximab によるB細胞腫瘍の治療. 堀田知光(編). 造血器腫瘍アトラス 形態, 免疫, 染色体と遺伝子 改訂第4版. 日本医事新報社. 486-491, 2009.
- 2) 石澤賢一: 精巣のリンパ腫. [編] 飛内賢正・木下朝博・堀田知光. 悪性リンパ腫治療マニュアル. 南江堂. 212-214, 2009
- 3) 石澤賢一: B細胞性リンパ腫とB細胞性慢性リンパ性白血病に対するベンダムスチンの有用性. 血液・腫瘍科. 60(1): 57-64. 2009

- 4) 島田和之, 木下朝博: リンパ球系 血管内大細胞型B細胞リンパ腫の治療. [編] 高久史磨, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉 讓, 小島勢二. Annual Review血液 2010. 中外医学社. 119-123, 2010
- 5) 木下朝博: 非ホジキリンパ腫. 日本臨床腫瘍学会. [編] 新臨床腫瘍学. 南江堂. 719-730, 2009
- 6) 木下朝博: 予後予測因子と予後予測モデル. [編] 木下朝博, 飛内賢正, 堀田知光. 悪性リンパ腫 治療マニュアル. 南江堂. 69-73, 2009.
- 7) 木下朝博: 抗体療法の実際 Rituximab. [編] 木下朝博, 飛内賢正, 堀田知光. 悪性リンパ腫 治療マニュアル. 南江堂. 103-107, 2009
- 8) 大間知謙: CHOP+/-R療法. [編] 飛内賢正・木下朝博・堀田知光. 悪性リンパ腫治療マニュアル. 南江堂. 239-243, 2009
- 9) 大間知謙: 進行期中悪性度非ホジキンリンパ腫. [編] 飛内賢正, 木下朝博, 堀田知光. 悪性リンパ腫治療マニュアル. 南江堂. 160-167, 2009

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

分 担 研 究 報 告

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

研究分担者：飛内 賢正 (国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 部長)

研究要旨：進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に対する有効性の高い新たな標準治療確立を目的として、CHOP療法とキメラ型抗CD20抗体(リツキシマブ)の併用療法(R-CHOP療法)におけるリツキシマブの投与スケジュールに関して、CHOP療法開始時からの週1回連続8回投与(RW + CHOP療法)が、3週毎8コースのCHOP療法の各コースに計8回投与(標準的R-CHOP療法)に有用性で上回るか否かを検証するための第II/III相試験(JCOG0601)のプロトコルを完成し、JCOGプロトコル審査委員会と全45参加施設IRBによる審査・承認を経て多施設共同臨床試験を開始した。しかし、登録ペースが予定の約50%弱にとどまっているため、参加施設のDLBCL患者の実態調査を実施し、それに基づいて登録ペースを改善させるためのプロトコル改正作業を、JCOGデータセンターの担当者とともに実施中である。

併せて、進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対するR-CHOP療法 vs. R-biweekly CHOP療法の第II/III相試験(JCOG0203)の全300例の患者登録終了後の経過観察を継続中である。実施した病理中央診断などを踏まえて、2010年末に最終解析結果の公表を予定している。

A. 研究目的

進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)患者に対する治癒率と患者QOLの高い新たな標準治療を確立する。

B. 研究方法

キメラ型抗CD20抗体(リツキシマブ)とCHOP療法の併用において、3週毎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)を対照として、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)の有用性について、無増悪生存期間(PFS)をprimary endpointとするランダム化第II/III相試験(JCOG0601)により検証する。

[倫理面への配慮]

適切な患者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) JCOGポリシーに従って研究実施計画書を作成し、JCOGプロトコル審査委員会による審査・承認を得る。
- 2) JCOGプロトコル審査委員会によって承認された研究実施計画書について、各参加施設のinstitutional review board (IRB)による審査を受け、承認が得られた施設のみが患者を登録する。
- 3) IRBによる審査・承認を受けた説明文書を用いて対象となる患者に十分な説明を行い、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。
- 4) 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、個人情報保護を徹底する。
- 5) JCOG効果・安全性評価委員会、監査委員会などによる、多施設共同臨床試験研究の第三者的監視を受け、質の確保を図る。

C. 研究結果

1. JCOG0601

1) FDG-PET検査を全面的に導入したリンパ腫効果判定規準の改訂版作成に際し、International Harmonization Project (IHP) からの要請に対応してJCOGリンパ腫グループとしての意見を集約して伝え、共著論文として公表 (Cheson BD, Tobinai K, et al.: J Clin Oncol 2007;25:579-86)。

2) J Clin Oncolに掲載された上記効果判定規準改訂版のJCOG臨床試験への適用に際しての諸問題を解決するための検討会議を複数回開催し、JCOG0601を含む今後のJCOGリンパ腫グループの臨床試験に適用する効果判定規準の実施細則を作成。

3) 1), 2) を含めた形で、JCOG0601のフルプロトコールを作成してJCOGプロトコール審査委員会に提出し、2007-10-18付けで承認。

4) JCOGリンパ腫グループの参加全施設において、JCOG0601のIRB承認を得るための手続きを開始。2010-2-1時点のIRB承認施設数は45施設。

5) 2007-12-4にJCOGデータセンターにおいてJCOG0601の患者登録を開始。

6) 2010-2-1時点の登録患者総数は75名と、当初の予定集積ペースの50%弱にとどまっている。尚、分担研究者が所属する国立がんセンター中央病院からの登録患者数は9名で参加全45施設中、最多の登録患者数である。

7) 全参加施設において診療対象となった未治療DLBCL患者に関するアンケート調査を実施し、以下が判明：

2007年10月17日～2008年11月30日に全参加施設で診療された未治療DLBCL患者総数は計796例

・年齢：< 20歳：	2例	(2%)
20～79歳：	673例	(85%)
> 80歳：	105例	(13%)
・病期 I期：	193例	(25%)
conti. II:	108例	(14%)
non-conti. II:	42例	(5%)

bulky II期：	47例	(6%)
III期：	161例	(20%)
IV期：	230例	(29%)
・ IPI low：	254例	(32%)
low-int.:	179例	(23%)
high-int.:	162例	(22%)
high：	178例	(22%)

・ JCOG 0601 適格例：	61例	(8%)
・ IC施行例：	40例	(5%)
同意取得例：	25例	(3%)
同意拒否例：	13例	(2%)

・ JCOG 0601 不適格の理由		
病期：	310例	(39%)
IPI：	288例	(36%)
年齢：	95例	(12%)
PS>=3：	59例	(7%)
治療前PET施行不可：	41例	(5%)
臓器障害、合併症：	84例	(11%)

以上より、JCOGリンパ腫グループの参加全施設において診療対象となったDLBCL 759例中、本プロトコール適格例は61例(8%)、同意が取得できたのは25例(3%)に過ぎず、不適格の主たる要因は病期とIPIが合致しないためであることが判明した。

患者登録を改善させるための方策がプロトコール検討委員会と合同班会議で複数回にわたり検討され、以下のプロトコール改正を行うことが合意された：

- a) 限局期も対象に含める。
- b) IPI高危険群も対象に含める。
- c) 治療開始前FDG-PET検査を必須ではなく努力目標とする。

2. JCOG0203

1) 計4回に渡って、3名の血液病理医(吉野、竹内、松野)によるJCOG0203登録例の病理中央診断会議を開催し、登録300例の病理中央診断作業を終了。

2) JCOG0203に登録された300例のCRFのモニタリング作業を踏まえて第2回中間解析を実施し、2008-3-1にJCOG効果・安全性評価委員会により試験継続が承認された。引

き続き、登録患者の follow-up data を収集・解析中。

- 3) JCOG 効果・安全性評価委員会の審査・承認を受けて、有効性と予後の群間比較以外のデータを解析し、2009年7月のリンパ網内系学会シンポジウムでJCOG0203の研究途中結果を発表。
- 4) プロトコルで規定した観察期間に基づき、2010年12月の米国血液学会(ASH)にJCOG0203の最終解析結果を報告する方針。

D. 考 察

- 1) 効果判定規準改訂版を組込んだJCOG0601試験プロトコルを完成し、JCOGプロトコル審査委員会と参加施設IRBによる審査承認を経て患者登録を実施中。
- 2) JCOG0601の登録患者数が予定集積ペースの50%弱にとどまっているため、参加全施設において診療対象となったDLBCL例に関する実態調査を実施し、DLBCL 759例中本プロトコル適格例は61例(8%)、同意が取得できたのは25例(3%)に過ぎず、不適格の主たる要因は病期とIPIの不一致であることが判明。
患者登録を改善のための方策を検討し、以下のプロトコル改正を合意：
 - a) 限局期も対象に含める。
 - b) IPI高危険群も対象に含める。
 - c) 治療開始前FDG-PET検査を必須ではなく努力目標とする。
- 3) JCOG0203については、第2回中間解析での試験継続承認を踏まえて、follow-up data 収集と解析を継続する。リンパ腫の一般診療にFDG-PETが急速に導入されつつあるが、JCOG0203試験のprimary endpointであるPFSのeventであるprogressionはFDG-PET検査ではなく従来のCT検査で判定することを参加施設に周知徹底させ、質の高いPFSデータを得るべく努力する。

E. 結 論

- 1) JCOG0601はプロトコル承認を経て患者

登録を開始したが、患者登録が予定集積ペースを下回っているため、参加施設の実態調査に基づいて適格条件を拡大するべくプロトコル改正作業を実施し、患者登録ペースの向上を図る。

- 2) JCOG0203は病理中央診断が終了し、第2回中間解析結果に基づいて経過観察を継続中であるが、2010年末に最終解析結果を米国血液学会報告し、論文作成作業を行う予定。

F. 健康危険情報

JCOG0601では特記すべき有害事象は報告されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tobinai K: Clinical trials for human T-lymphotropic virus type I-associated peripheral T-cell lymphoma in Japan. *Semin Hematol*, in press.
- 2) Tobinai K: Current management of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncology* 2009;23:1250-1256.
- 3) Yamamoto K, Tobinai K, et al.: Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, in press.
- 4) Kato M, Tobinai K, et al.: Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature* 2009;459(7247):712-716.
- 5) Kobayashi Y, Tobinai K, et al.: Phase I/II study of humanized anti-CD33 antibody conjugated with calicheamicin, gemtuzumab ozogamicin, in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: final results of Japanese multicenter cooperative study. *Int J Hematol* 2009;89:460-469.
- 6) Sakamaki H, Tobinai K, et al.: Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese

- patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2009;89:332-341.
- 7) Yamaguchi M, Tobinai K, et al.: Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 2009;27:5594-600.
 - 8) Tobinai K, et al.: Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci* 2009;100:1951-1956.
 - 9) Tateishi U, Tobinai K, et al.: Nodal status of malignant lymphoma in pelvic and retroperitoneal lymphatic pathways: PET/CT. *Abdominal Imaging* 2009 Apr 16. [Epub ahead of print] / DOI: 10.1007/s00261-009-9516-9.
 - 10) Mori M, Tobinai K, et al.: An indolent course and high incidence of t(14;18) in primary duodenal follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2009, doi:10.1093/annonc/mdp557.
 - 11) Watanabe T, Tobinai K, et al.: Potential efficacy of oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in phase I trial in follicular and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci* Sep 10, 2009 [Epub ahead of print]; doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01360.x.
 - 12) Gregory SA, Tobinai K, et al.: Harnessing the energy: development of radioimmunotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2009;14:4-16.
 - 13) Tobinai K, et al.: Phase I/II and pharmacokinetic study of cladribine with 2-hour infusion in Japanese patients with relapsed indolent B-cell lymphoma mostly pretreated with rituximab. *Cancer Sci* 2009;100:1344-50.
 - 14) Tobinai K, et al.: Japanese multicenter phase II study of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma mainly pretreated with rituximab-containing chemotherapy. *Cancer Sci* 2009;100:158-164.
 - 15) Miyagi-Maeshima A, Tobinai K, et al.: Histologic and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin lymphoma after rituximab therapy. *Cancer Sci* 2009;100:54-61.
 - 16) Suzumiya J, Tobinai K, et al.: The international prognostic index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Ann Oncol* 2009;20:715-721.
 - 17) Tsuboi M, Tobinai K, et al.: Weekly administration of epoetin beta for chemotherapy-induced anemia in cancer patients: results of a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:163-168.
 - 18) Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009;27:453-459.
 - 19) Miyagi-Maeshima A, Tobinai K, et al.: Nine cases of secondary CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma not due to transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (Richter syndrome). *Am J Clin Pathol* 2009;131:339-346.
 - 20) Tobinai K, et al.: Human T-cell leukemia virus type I - associated adult T-cell leukemia-lymphoma. In *Non-Hodgkin's Lymphoma*, second edition, pp. 404-415, Wolters Kluwer / Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 2009.
 - 21) 飛内賢正：難治性リンパ腫に対する我が国における新薬の開発動向。血液フロンティ

- ア 2010;20:211-8.
- 22) 飛内賢正：リツキシマブ導入後のB細胞腫瘍治療：overview. 血液・腫瘍科2010;60:1-5.
- 23) 飛内賢正：悪性リンパ腫治療における層別化因子, 予後因子, 分子標的治療, 抗体医薬. がん分子標的治療2010;8:39-45.
- 24) 飛内賢正：1. WHO分類2008(リンパ系腫瘍)：オーバービュー. 臨床血液特集号「新WHO分類2008(リンパ系腫瘍)--- WHO分類の変遷」, 2009;50:217-29.
- 25) 飛内賢正：メチル酸イマチニブ。がん薬物療法学：基礎・臨床研究のアップデート. 日本臨床2009年増刊号 2009;67(Suppl 1):280-4.
- 26) 飛内賢正：抗体療法による癌治療. Medical Science Digest 2009;35:182-185.
- 27) 飛内賢正：3) 抗体薬：(1) 総論, (2) 細胞表面抗原に対する抗体薬. 新臨床腫瘍学(改訂第2版)：がん薬物療法専門医のために. II. Principles of Oncology, 17. 分子標的治療薬, pp. 361-9, 南江堂, 東京, 2009.
- 28) 飛内賢正：『悪性リンパ腫◆臨床と病理 第2版----WHO分類(第4版)に基づいて』【総論】7-1). リンパ腫に対する新薬開発. pp. 82-9, 先端医学社, 東京, 2009.
- 29) 飛内賢正：リンパ系腫瘍の分子標的治療：B細胞リンパ腫の抗体療法を中心に. 第1土曜特集『がん分子病理診断の新展開』, 分子病理診断と分子標的治療, 医学のあゆみ 2009;229:1033-8.
- 30) 飛内賢正：ATL治療の進展. 分子細胞治療 2009;8:367-71.
- 31) 飛内賢正：悪性リンパ腫に対する分子標的療法の現状は？(抗体療法を除く). 『EBM 血液疾患の治療 2010 - 2011』, pp. 360-4, (株)中外医学社, 東京, 2009.
- 32) 飛内賢正：血液腫瘍に対する新薬開発の新たな展開：overview. 血液・腫瘍科 2009;59:363-7.
- 33) 飛内賢正：悪性リンパ腫：1. 総論. 内科学書改訂第7版, pp. 131-2, 中山書店, 東京, 2009.
- 34) 飛内賢正：悪性リンパ腫：3. 非Hodgkinリンパ腫. 内科学書改訂第7版, 中山書店, pp. 133-40, 東京, 2009.
- 35) 飛内賢正：ibrutumomab tiuxetan. 悪性リンパ腫治療マニュアル(改訂第3版), 飛内賢正, 堀田知光, 木下朝博(編), pp. 108-112, 南江堂, 東京, 2009.
- 36) 飛内賢正：悪性リンパ腫に対する新薬開発. 悪性リンパ腫治療マニュアル(改訂第3版), 飛内賢正, 堀田知光, 木下朝博(編), pp. 322-323, 南江堂, 東京, 2009.

2. 学会発表

- 1) Tobinai K: Monoclonal antibodies – II. T-Cell Lymphoma Forum, Maui, Hawaii, USA, January, 2010.
- 2) Tobinai K: Asian cooperative group trials in T-cell lymphoma. T-Cell Lymphoma Forum, Maui, Hawaii, USA, January, 2010.
- 3) Asakura Y, Tobinai K, et al.: Cytoreductive regimen containing ranimustine (MCNU), carboplatin, etoposide and cyclophosphamide (MCEC) before autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed or refractory lymphoma. Poster Presentation, 2009 BMT Tandem Meetings, Tampa, Florida, USA.
- 4) Yamaguchi M, Tobinai K, et al.: Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for newly-diagnosed, localized nasal NK/T-cell lymphoma: Final results of JCOG0211. General Poster Session, Am Soc Clin Oncol, Orlando, 2009.
- 5) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I and pharmacokinetic (PK) study of everolimus (RAD001) in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma (NHL). Poster Presentation, Am Soc Hematol, New Orleans, 2009.
- 6) Ogura M, Tobinai K, et al.: Bendamustine is highly effective for relapsed or refractory

- indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mantle cell lymphoma (MCL): Final results of a Japanese multicenter phase II study. Poster Presentation, Am Soc Hematol, New Orleans, 2009.
- 7) Azuma T, Tobinai K, et al.: Phase II study of chemotherapy (Cx) and stem cell transplantation (SCT) for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) and Lymphoblastic Lymphoma (LBL): Long-term follow-up results of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study 9402. Poster Presentation, Am Soc Hematol, New Orleans, 2009.
- 8) Nomoto J, Tobinai K, et al.: Loss of A20 gene by FICTION in Hodgkin's lymphoma cases. Oral Presentation, Am Soc Hematol, New Orleans, 2009.
- 9) Kato M, Tobinai K, et al.: Aberrations of genes regulating NF κ B pathway in B-cell malignant lymphoma. Oral Presentation, Am Soc Hematol, New Orleans, 2009.
- 10) Tanosaki R, Tobinai K, et al.: Long-term outcome of ATL patients who underwent reduced-intensity stem cell transplantation (RIST): suggested potent graft-versus-ATL and HTLV-1 effects. Poster Presentation, Am Soc Hematol, New Orleans, 2009.
- 11) Tobinai K: Clinical trials for HTLV-1-associated PTCLs. Corporate Friday Symposium "Peripheral T-Cell Lymphomas", Am Soc Hematol, New Orleans, 2009.
- 12) 田野崎隆二, 飛内賢正ほか: 同種造血幹細胞移植後に再発した難治性悪性リンパ腫51例の解析. 日本造血細胞移植学会, ワークショップ, 札幌, 2009.
- 13) 畠 清彦, 飛内賢正ほか: リツキシマブ既治療B-NHLにおけるInotuzumab Ozogamicin (CMC-544)の国内第I相試験. 一般口演, 日本臨床腫瘍学会, 名古屋, 2009.
- 14) 橋本堅治, 飛内賢正ほか: B細胞リンパ腫(B-NHL)患者におけるPneumocystis jirovecii肺炎(PCP)の検討. 示説, 日本臨床腫瘍学会, 名古屋, 2009.
- 15) 飛内賢正: JSMO / 日本血液学会合同シンポジウム「血液腫瘍の新薬開発と固形がん治療への応用の可能性」, プロテアソーム阻害剤. 日本臨床腫瘍学会, 名古屋, 2009.
- 16) 飯田真介, 飛内賢正ほか: 多発性骨髄腫治療薬ベルケイドの特定使用成績調査: 中間解析結果の報告. 第5回アジア血液学連合総会, 神戸, 2009.
- 17) 田村志宣, 飛内賢正ほか: 末梢T細胞リンパ腫との鑑別を要し, EBV初感染に関連した腸病変と考えられた1例. リンパ網内系学会, 淡路, 2009.
- 18) 神山祐太郎, 飛内賢正ほか: 全身化を来した皮膚原発未分化大細胞リンパ腫の単施設での臨床的検討. リンパ網内系学会, 淡路, 2009.
- 19) 野本順子, 飛内賢正ほか: 眼付属器MALTリンパ腫における遺伝子欠失増幅部位の解析. リンパ網内系学会, 淡路, 2009.
- 20) 加藤元博, 飛内賢正ほか: 網羅的ゲノム解析によるB細胞性リンパ腫における標的遺伝子A20の同定. リンパ網内系学会, 淡路, 2009.
- 21) Watanabe T, Tobinai K: What is the optimal combination of R-CHOP for indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma based on Japanese trials? シンポジウム1: Current understanding and management of major lymphoma subtypes. リンパ網内系学会, 淡路, 2009.
- 22) Nomoto J, Tobinai K, et al.: TNFAIP3/A20 (A20) gene mutation and deletion in cases of Hodgkin lymphoma (HL). 日本癌学会総会, 示説発表, 横浜, 2009.
- 23) Tobinai K: Current and future treatment of T/NK-cell lymphoma. Symposium on Specific Tumors 5: Hematological Malignancies: Recent Advances and Future

- Directions. 日本癌学会総会, 横浜, 2009.
- 24) Isobe Y, Tobinai K, et al.: Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma (JCOG0211-DI). 日本血液学会, 口演発表, 京都, 2009.
- 25) Fukuhara S, Tobinai K, et al.: Primary breast diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Retrospective analysis of 17 patients (pts). 日本血液学会, 口演発表, 京都, 2009.
- 26) Kobayashi Y, Tobinai K, et al.: TNFAIP3/A20 gene mutation and deletion in primary ocular adnexal MALT lymphoma (POAML). 口演発表, 日本血液学会, 京都, 2009.
- 27) Nomoto J, Tobinai K, et al.: TNFAIP3/A20 (A20) gene mutation in a case of Hodgkin lymphoma (HL). 日本血液学会, 京都, 2009.
- 28) 石澤賢一, 飛内賢正ほか: ダサチニブの慢性骨髄性白血病及びPh+ALLに対する臨床第I/II相試験の2年追跡成績. 日本血液学会, 口演, 京都, 2009.
- 29) 大橋一輝, 飛内賢正ほか: ダサチニブ投与患者におけるリンパ球数増加とその臨床的特徴. 日本血液学会, 京都, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
該当事項なし
2. 実用新案登録
該当事項なし
3. その他
該当事項なし

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

研究分担者：伊藤 國明 (国立がんセンター東病院 病棟医長)

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、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試験を行っており、当施設からは、6 例が登録されている。本試験により、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が明らかとなり、再発例に対する救援療法、自家移植併用大量化学療法を行う際の rituximab の使用法への応用も可能となることが期待される。また、このような rituximab の有効な使用法の開発は、治癒率向上のみならず、医療経済面における国民福祉への貢献も期待できると考えられる。

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 週毎の 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。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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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。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 の至適投与方法について検討する。

B. 研究方法

以下のプロトコールに定義された適格条件を満たし、除外条件に該当しない患者を対象とした。

- (1) 組織学的に DLBCL と診断されている症例
- (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 $10000/\text{mm}^3$ 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) 国際予後指数 (international prognostic index: 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

これらの未治療進行期、かつIPIで低リスク群のCD20陽性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。

<第II相部分>

primary endpoint：完全奏効割合(complete response rate：% CR)

secondary endpoints：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

<第III相部分>

primary endpoint：PFS

secondary endpoints：OSおよび有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

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き、登録期間は5年間で360名を予定する。

臨床試験はJCOG(Japan Clinical Oncology Group)データセンターの協力の下にJCOGリンパ腫グループ47施設の多施設共同研究として実施する。

[倫理面への配慮]

本試験に関係する全ての研究者は、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)に従って本試験を実施する。

登録に先立って、担当医は患者本人に施設のIRB承認が得られた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験がJCOG臨床試験であること
- 3) 本試験のデザインおよび根拠など
- 4) プロトコル治療の内容、薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など。
- 5) 病理中央診断や研究用の検体採取について
- 6) プロトコル治療により期待される効果
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
- 7) 治療関連死を含む予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
- 8) 費用負担と補償
- 9) 代替治療を選択した場合の利益と不利益、現在の一般的治療法(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性など
- 10) 試験に参加することで予想される利益と可能性のある不利益
- 11) 病歴の直接閲覧について
- 12) 試験参加に先立っての同意拒否や、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- 13) 氏名や個人情報の守秘などの人権保護
- 14) JCOG委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること
- 15) 試験や治療内容について自由に質問できること

これらの説明を行った翌日以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

C. 研究結果

上記のようなプロトコルが承認されて試験が

開始された。平成22年2月1日現在で75例が登録され、当院からは6例が症例登録された。

D. 考 察

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rituximabの導入により、CHOP療法との併用よりPFSおよび全生存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、rituximabの最適な併用方法についてはまだ検証されていない。

今回の試験治療で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、生存率の更なる向上を期待している。このように高額医薬品であるrituximab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。

さらに、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rituximabの使用法への応用も可能となると考えられる。

E. 結 論

未治療進行期、IPIで低リスク群のCD20陽性DLBCL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試験を行っている。

本試験により、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が明らかとなり、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rituximabの使用法への応用も可能となることが期待される。このようなrituximabの有効な使用法の開発は、治癒率向上のみならず、医療経済面における国民福祉への貢献も期待できると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tobinai K, Itoh K, et al.: Japanese phase II study of 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Science* 100: 158-164, 2009.
- 2) Minami H, Itoh K, et al.: Population pharmacokinetics of docetaxel in patients with hepatic dysfunction treated in an oncology practice. *Cancer Science* 100: 144-149, 2009.
- 3) Tobinai K, Itoh K, et al.: Phase II Study of Oral Fludarabine in Combination with Rituximab for Relapsed Patients with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma *Cancer Science* 100: 1951-1956, 2009.
- 4) Tobinai K, Itoh K, et al.: Phase I/II and pharmacokinetic study of cladribine with 2-hour infusion in Japanese patients with relapsed indolent B-cell lymphoma mostly pretreated with rituximab. *Cancer Science* 100: 1344-1350, 2009.
- 5) Yamaguchi M, Itoh K, et al.: Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 27: 5594-5600, 2009.
- 6) 伊藤国明：進行病期ホジキンリンパ腫の適切な初期治療は？臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス, p290-294, 神田善伸編, 文光堂 2009.5.30.第1版, 東京