

study of mTOR inhibitor (RAD001) in patients with relapsed or refractory NHL. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.

- 11) Mizutani S, Kuroda J, Nakayama R, Shimura Y, Ooshio M, Sasaki N, Yamamoto M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Cyclosporine a for subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma with hemophagocytic syndrome. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.
- 12) Tsutsumi Y, Nakayama R, Mizutani S, Shimura Y, Ohshiro M, Yamamoto M, Kobayashi T, Sakamoto N, Kobayashi S, Nagoshi H, Taki T, Uchiyama H, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Taniwaki M. Cytogenetic study of B-cell lymphoma/leukemia with two lymphoma specific chromosomal abnormalities. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.
- 13) Nagoshi H, Taki T, Kuroda J, Nishida K, Gotoh M, Okuda K, Kobayashi S, Yamamoto M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Otsuki T, Taniwaki M. Expression of altered DCC gene in multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.
- 14) Taki T, Sakamoto N, Yamada J, Tsutsumi Y, Kobayashi S, Nagoshi H, Matsubara K, Nishida K, Taniwaki M. Novel PAX5-FOXP2 fusion gene in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.

#### 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最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による 標準的治療法の確立に関する研究

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

CD20 陽性のびまん性大細胞 B 細胞型リンパ腫（DLBCL）に対する標準的治療法は、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンを用いる多剤化学療法（CHOP 療法）であった。近年臨床使用が可能となった分子標的薬である R（rituximab：R）を併用した CHOP 療法（R-CHOP 療法）が、より優れた臨床効果をもたらすことが証明されてからは、R-CHOP 療法が DLBCL に対する標準的治療法とされている。

しかしながら、当該療法において、治療効果を最大限に発揮できる R の至適投与時期については明らかではない。

この研究においては、R の至適投与時期を解析し、より治癒率の高い新たな標準的治療を確立することを目的とする。即ち、R-CHOP 療法における R の最良投与タイミングについて下記の 2 法を、ランダム化第 II/III 相試験で検証する。

- ①CHOP 療法開始時点から R を週 1 回連続 8 回投与する方法
- ②CHOP 療法の各コース毎 1 回の計 8 回 R を投与する方法

### A. 研究目的

#### 【研究の背景】

悪性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 R 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。しかしながら、R の最適な併用方法については用法、用量ともにまだ検証されていない。

#### 【研究の目的】

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 R 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 R の用法用量は 375mg/m<sup>2</sup> 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。R 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患者毎の個体差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。R の薬物動態と有効性の関連については、奏効例は R の血中濃度が高いこと、血中 R 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 R の血中濃度を高め維持すること、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 R を投与する治療法は、間欠的に R 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 R 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。加えて、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。

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、再発例に対する救済療法、自家移植併用の超大量化学療法を行う際の R の使用法へも応用可能となると考えられる。また、R 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. 研究方法と倫理面への配慮

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、R 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 R を計 8 回投与方法 (R-CHOP 療法群) を対照に、CHOP 療法開始から R を週 1 回連続 8 回投与方法 (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) R375mg/m<sup>2</sup> 点滴静注を 3 週間隔で計 8 回

B 群 (RW-CHOP 療法) R375mg. m<sup>2</sup> 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、平成 18 年 12 月 10 日に倫理委員会 (施設 IRB) において当該臨床試験 JCOG0601ver1.0 の承認を得た。下記に述べる改訂プロトコール JCOG0601ver1.0 の本院 IRB 承認日は、平成 22 年 9 月 24 日である。

平成 23 年 2 月 28 日までに、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 3 症例を登録し、治療計画に従って治療を実施した。3 症例とも B 群に割り付けられ、研究計画書に沿ってプロトコール治療を施行し、全ての症例において治療は終了している。終了理由は、プロトコール治療の終了である。予期しない有害事象や Grade3 以上の非血液毒性は観察されていない

い。

登録治療した症例においては、2月28日現在、2年が経過したが、2次発がん等の晩発性有害事象は認めず、完全寛解を維持している。

現在、改訂プロトコールによる症例登録中である。

#### D. 考察

##### 1) 登録可能症例数について

平成21年における当該研究の登録条件を満たす患者は1名であり、研究発足当初の予想に反して少ない。

これは全ての症例登録施設においても同様のことであるという。即ち当該研究の対象症例ボリュームは予測よりかなり小さく、計画した研究期間内に予定症例数が確保されない懸念が生じていた。本来の研究目的と大きな乖離を生じない範囲で、登録条件が変更(JCOG0601ver2.0)された。

##### 2) 保険診療について

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。Rのような新規抗がん剤においては導入当初に引き続き出来高払い制にしていきたい。

#### E. 結論

治療計画に基づいて、2月28日までに3症例を登録している。3例ともB群に割り付けられ、プロトコール治療を行った。特段の有害事象は認めず、完全寛解を維持している。改訂プロトコールのもとで、症例登録に努めていく。

#### F. 健康危険情報

特段の健康危険情報は無い。

#### G. 研究発表

1. Yamada S, Nishii R, Oka S, Higashi T, Yagi M, Satou T, Suzuki T, Sakai M. FDG-PET a Pivotal Imaging Modality for Diagnosis of Stroke-OncetIntravasucular Lymphoma. *Arch Neurol*. 2010 9;67(3): 366-367.

2. Ohmachi K, Tobinai K, Kobayashi Y, Itoh K, Nakata M, Shibata T, Morishima Y, Ogura M, Suzuki T, Ueda R, Aikawa K, Nakamura S, Fukuda H, Shimoyama M & Japan Clinical Oncology Group (JCOG-LSG). Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin' s lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Ann Oncol on line* 2010 Dec 31.

#### 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。

(以上)

分担研究報告書

悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による

標準的治療法の確立に関する研究

研究分担者：石澤 賢一 （東北大学病院 准教授）

**研究要旨：**進行期びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）に対して、キメラ型抗 CD20 抗体 rituximab と CHOP 療法の併用療法を実施する際、CHOP 療法の各コースに rituximab を併用して 8 コース実施する方法（R-CHOP 療法）を対象に、CHOP 療法開始時に rituximab を毎週 1 回、計 8 回投与する方法（RW+CHOP 療法）の有用性を検討するランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験（JCOG0601）に関して、症例登録を継続。前年度までの 6 症例、昨年度登録の 1 例の、計 7 症例に関してプロトコル治療、追跡を実施した。また適格基準変更等のプロトコル改正に伴い、当院倫理審査委員会に審査を依頼。10 月 25 日付で承認を得た。

**A. 研究目的**

進行期びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に対する治療法は、キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体の臨床導入により大きく変化し、現在では rituximab 併用 CHOP 療法が標準治療とみなされている。しかし rituximab の最適併用法に関しては、いまだに結論が得られおらず、今後の重要な検討課題であり、JCOG0601 試験は、rituximab のより有効な投与方法の検討し、新たな標準治療の確立を目的とした。

**B. 研究方法**

20 歳-79 歳の未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象として、CHOP 療法の各コースに rituximab を併用して 6 あるいは 8 コース実施する方

法（R-CHOP 療法）を対象に、6 あるいは 8 コースの CHOP 療法開始時に rituximab を毎週 1 回、計 8 回投与する方法（RW+CHOP 療法）の有用性を、ランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験により検証する。

**C. 研究結果**

平成 19 年 12 月 17 日に当施設の倫理委員会の承認を得て、試験を開始した。同意取得の際には、倫理委員会で承認された同意説明文書を用いて、十分な時間を確保し説明した上で同意を取得した。平成 20 年度に 1 名同意取得、登録。平成 21 年度は 5 例同意取得、登録。平成 22 年度は 1 名同意取得登録。現在計 7 名に対してプロトコル治療、追跡実施中である。

また、適格基準等の変更に伴うプロトコル改正に伴い、9 月 16 日登録を一時中

止。当施設倫理委員会にプロトコル審査を申請し、平成22年10月25日承認を得て、登録を再開した。

プロトコル治療実施上、特に大きな問題無く、また現在までのところ重篤な有害事象は発生していない。

#### D. 考察

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫治療におけるリツキシマブの有用性は確立しているものの、リツキシマブの最適投与法に関しては、いまだ十分な検討が行われていない。リツキシマブの血中濃度と治療効果との相関を示唆する報告もあるが、明確な結論は得られていない。本臨床試験では、治療初期にリツキシマブの血中濃度を高値に維持することにより、化学療法と併用時のリツキシマブの血中濃度と治療効果との関係の検証を目的としている。この結果で、有用なリツキシマブの投与法が確立されることが期待され、その結果が待たれる。

これまで登録が進まなかった原因として、年齢、一般状態不良などの患者側の要因のほか、比較的限局期が多かったなど、当施設の特異性、プロトコルの適格条件等が考えられた。プロトコル改正に伴い、適格症例の増加が期待でき、当地域の他施設との連携強化を図り、さらなる症例集積に努めることが必要である。

#### E. 結論

JCOG0601のプロトコル承認後、症例登録を継続。本年度計1名を登録し、これまで登録の6名を含め計7名に対して、プロトコル治療、追跡を実施した。また改正プロトコル（JCOG0601 ver. 2.0）の倫理委員会承認を得た。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ohguchi H, Ohba R, Onishi Y, Fukuhara N, Okitsu Y, Yamamoto J, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H.

Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome.

Ann Hematol. 2010 Dec 10.

Tobinai K, Ogura M, Maruyama D, Uchida T, Uike N, Choi I, Ishizawa K, Itoh K, Ando K, Taniwaki M, Shimada N, Kobayashi K

Phase I study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in Japanese patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma.

Int J Hematol. 2010 Nov;92(4):563-70.

Ichikawa S, Fukuhara N, Yamamoto J, Suzuki M, Nakajima S, Okitsu Y, Kohata K, Onishi Y, Ishizawa K, Kameoka J, Harigae H.

Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aggressive NK cell leukemia.

Intern Med. 2010;49(17):1907-10.

Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, Ishizawa K, Yamamoto J, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group

Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma.

Cancer Sci. 2010 Sep;101(9):2059-64.

Yokoyama H, Yamamoto J, Tohmiya Y, Yamada MF, Ohguchi H, Ohnishi Y, Okitsu Y, Fukuhara N, Ohba-Ohtsuka R, Kohata K, Ishizawa K, Kameoka J, Harigae H.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplant following chemotherapy containing l-asparaginase as a promising treatment for patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type.

Leuk Lymphoma. 2010 Aug;51(8):1509-12.

Irie E, Shirota Y, Suzuki C, Tajima Y, Ishizawa K, Kameoka J, Harigae H, Ishii T. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis.

Int J Hematol. 2010 Apr;91(3):501-8.

Kato H, Kohata K, Yamamoto J, Ichikawa S, Watanabe M, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H.

Extreme eosinophilia caused by interleukin-5-producing disseminated colon cancer.

Int J Hematol. 2010 Mar;91(2):328-30.

Tobinai K, Ogura M, Maruyama D, Uchida T, Uike N, Choi I, Ishizawa K, Itoh K, Ando K, Taniwaki M, Shimada N, Kobayashi K. Phase I study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in Japanese patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma.

Int J Hematol. 2010 Nov;92(4):563-70.

石澤賢一

リンパ腫の「疑い」から「診断」へ  
—生検のタイミングと病理報告の理解—  
Medical Practice 27(2) 287-291, 2010

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, 2010

石澤賢一

血液腫瘍化学療法施行時の高尿酸血症に対  
する rasburicase の有効化と安全性  
血液・腫瘍科 vol. 61 No. 1 : 59-65, 2010

石澤賢一

抗CD52抗体(アレムツズマブ)によるCLL/  
SLLの治療  
血液フロンティア vol. 20, S-1, 2010  
126-133

## 2. 学会発表

Ishizawa K, Yamamoto J, Ando K, Ohmachi K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai T. Phase 2 study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-NHL and mantle cell lymphoma  
臨床血液 vol. 51 : 1022, 2010

福原規子、鎌田真弓、山本譲司、横山寿行、高橋太郎、石川泉、菅原知広、高川真徳、佐々木治、勝岡優奈、三浦由紀子、大場理恵、沖津庸子、木幡桂、大口裕人、大西康、石澤賢一、亀岡淳一、一迫玲、張替秀郎

Enteropathy-associated Tcell lymphoma:a clinicopathological analysis from MIYAGI study group.

臨床血液 vol. 51 : 983、2010

鎌田真弓、木村淳、新津秀孝、木村朋文、佐々木徹、高川真徳、佐々木治、原崎頼子、遠宮靖雄、井根省二、横山寿行、猪倉恭子、小林匡洋、沖津庸子、福原規子、大場理恵、木幡桂、大西康、山本讓司、石澤賢一、亀岡淳一、張替秀郎  
Safety of 90Y-ibritumomab tiuxetan for refractory/relapsed low grade B cell lymphoma.

臨床血液 vol. 51 : 1234、2010

Yoshihiro Kameoka, Naoto Takahashi, Makoto Hirokawa, Yusei Aoki, Joji Yamamoto, Yuichi Kato, Yuki Hiroshima, Jugo Ito, Hideyoshi Noji, Keniti Ishizawa, Tsutomu Shitishima, Yoji Ishida, Hideo Harigae, Keniti Sawada.

Safety, feasibility and efficacy of MCVC therapy followed by auto-PBSCT for malignant lymphoma.

臨床血液 vol. 51 : 1068、2010

#### 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



分担研究報告書

悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による  
標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者

氏名：大間知 謙

所属：東海大学医学部血液腫瘍科

**研究要旨：**未治療の 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 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 12 月から症例登録が開始された。2011 年 2 月現在まで、123 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改訂、各施設からの問い合わせに対する対応、病理中央診断のための標本回収、年 2 回のデータマネジャーとの Case Report Form のレビューを行ってきた。また、試験参加施設として、これまでに 7 名の適格基準を満たした患者に対してインフォームド・コンセントを行い、試験へ登録した。

#### A. 研究目的

現在の未治療の 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 を併用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  $375\text{mg}/\text{m}^2$  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。中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 の最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、

CHOP 療法の各コースに rituximab を併用する方法 (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) 登録日前28日以内の画像診断にて臨床病期が評価されている。
- (4) I期 non-bulkyの場合、局所放射線照射と化学療法の併用療法が適応でない
- (5) 末梢血液中腫瘍細胞数が10000/mm<sup>3</sup>以下
- (6) 年齢が20歳以上、79歳以下
- (7) Performance Status (PS): ECOG規準で0-2
- (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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (div) day 1

Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> (div) day 1

Vincristine 1.4mg/m<sup>2</sup>(max 2.0mg/body) (iv) day 1

Prednisolone 100mg/body (65 才以上では 40mg/m<sup>2</sup>) (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。

I 期 non-bulky は CHOP を 6 コースまでとするが、rituximab (tri-weekly)は計 8 回実施する。(CHOP がなく、rituximab のみを投与するコースが 2 コースある。)

(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 運営委員会によりプロトコールコンセプトが、2007 年 10 月 18 日にプロトコールで承認され、同年 12 月より登録が開始された。しかし症例登録は月 2~4 例程度と、当初見込みの半分程度しかなかった。これを改善すべく大規模なプロトコール改正を行い、新プロトコールが 2010 年 9 月に発効された。これにより症例集積は当初の見込みにまで回復し、計画通りに試験の完遂が可能と見込まれている。

2011 年 2 月現在、全体で 123 例が登録されており、当施設は、試験参加施設としても 2010 年度中に 3

名、これまでに計7名の適格条件を満たした患者に対してインフォームド・コンセントを行い、同意を得て試験登録して治療を行っている。

#### 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ている。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、併用する形で行われている。一方わが国でのrituximabの保険適応上の用法用量は375mg/m<sup>2</sup>を1週間隔で8回の投与である。これは、我が国で行われたrituximabの治験の結果に基づいている。その時の治験で得られた副次的な治験として、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が長いということが報告されている。そこで我々は、この本邦で得られた知見に基づき、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で更に治療効果が高まることを期待してRW+CHOP療法を考案した。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。本研究は、「進行期」「IPIで低リスク」というふたつの条件を満たすDLBCL患者を対象として試験を開始とした。しかし試験の登録ペースが当初考えられていた半分のペースであったため、試験参加施設の臨床実態を調査するためにアンケート調査を行った。これに対して試験参加施設の臨床実態を調査するために2008年末にアンケート調査を行ったところ、2007年末から2008年末までにグループ参加施設で診療を行ったDLBCL患者数は887例もあったにもかかわらず、そのうち本試験の適格条件を満たす例がわずか63例=7.1%しかなかったことが判明した。この理由についてはであるが、IPI低リスク群は全体のやく55%を占めていたのに対して、病期に限ってみると、I-II期の限局期例が約半数もあったことが大きく影響していると考えられた。

試験計画時に考えられていた患者内訳は、過去の試験や報告に基づき限局期例は全体の30%程度と考えられていた。しかし実際はこれを大きく上回る比率であり、国内の患者背景が変化してきていることが判明した。その理由としては、これまでの啓蒙活動により専門施設以外でも悪性リンパ腫の診断技術が向上してきていること、インターネットの普及などにより患者自身でも疾患に対する認知が高まってきており、以前よりも早期に発見される例が増えているのではないかと考察された。このような状況で本試験を完遂するためには、適格となる対象を広げることが必要と考えられた。本試験の目的は、「R-CHOP療法に変わる標準療法を開発すること」である。よって、R-CHOP療法が標準療法である対象は「全病期・IPI全リスク」を対象に広げるためにプロトコールの改訂を行った。これにより症例集積は当初の見込みにまで回復し、計画通りに試験の完遂が可能と見込まれている。

#### E. 結論

本研究によって、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、全病期・全リスクという、全てのDLBCLに対する標準治療を決定することが可能となり、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

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Moriuchi M, Ohmachi K, Kojima M, et al. Three

cases of bortezomib-resistant multiple myeloma with extramedullary masses. Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine. 35; 17-20, 2010

Ohmachi K, Ando K, Ogura M, et al. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. Cancer Sci. 29; 2010

Ogura M, Uchida T, Taniwaki M, Ando K, Ohmachi K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. Cancer Sci. 27; 2010

Ohmachi K, Tobinai K, Kobayashi Y, et al. Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin lymphoma: final results of Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. Ann Oncol, in press

大間知謙. プロテアソーム阻害剤・ボルテゾミブによる骨髄腫の治療. 血液フロンティア別冊 血液疾患における分子標的治療 ドラッグラグ解消にむけて 医薬ジャーナル社 2010

大間知謙. 初発進行期・低リスク群のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫に対する治療. 臨床血液 51; 1402-1408, 2010

## 2. 学会発表

第 72 回日本血液学会学術集会 教育講演 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(Diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)に対する標準的治療と最新の治療動向 2) 初発進行期、低リスク群 DLBCL に対する標準的治療と最新の治療動向  
大間知 謙

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特記事項なし

悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による  
標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 楠本 茂 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 講師

**研究要旨：**

未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象として、現在の標準治療である、8 コースの CHOP 療法の各コースに抗 CD20 抗体 rituximab を計 8 回投与する方法（R-CHOP）を対照に、CHOP 療法開始時点から rituximab を週 1 回連続 8 回投与する方法（RW+CHOP）の有用性をランダム化第 II/III 相試験により検証する目的で JCOG0601 を実施した。症例登録状況および診療実態把握によりプロトコール改正（2010 年 9 月）を行い、試験対象に限局期および自家末梢血幹細胞移植の適応とならない高リスク DLBCL が含まれるようになった。2011 年 2 月 1 日時点で、115 例の症例登録を得ており、当院においては 2 例の症例登録を行った。リツキシマブ投与スケジュールに関する質の高いエビデンスは十分ではなく、本試験デザインは注目されている。さらなる症例登録を行い、予定期間内の試験完遂を目指す。

**A. 研究目的**

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）に対する標準的治療は R-CHOP 療法であるが、CHOP に併用する rituximab の投与方法は未だ最適化されていないため、それを確立する必要がある。

本試験 JCOG0601 の目的は、未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象として、現在の標準治療である、8 コースの CHOP 療法の各コースに抗 CD20 抗体 rituximab を計 8 回投与する方法（R-CHOP）を対照に、CHOP 療法開始時点から rituximab を週 1 回連続 8 回投与する方法（RW+CHOP）の有用性をランダム化第 II/III 相試験により検証することである。

**B. 研究方法**

<対象>

未治療 DLBCL 症例のうち、以下の規準を満たす。

(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) 登録日前 28 日以内の画像診断にて臨床病期（3.2.）が評価されている。臨床病期は CT にて抽出された病変で判断し、PET または PET/CT の所見のみで up-stage しない。
- (4) I 期 non-bulky の場合、局所放射線照射と化学療法との併用療法が適応でない。
- (5) 末梢血液中腫瘍細胞数が 10000/mm<sup>3</sup> 以下
- (6) 年齢が 20 歳以上、79 歳以下
- (7) Performance Status (PS) : ECOG 規準で 0-2
- (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

<方法>

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

rituximab (tri-weekly) 375mg/m<sup>2</sup> DIV 3 週  
毎・計 8 回

・CHOP も rituximab もコース毎に投与す  
る。

\* I 期 non-bulky は CHOP を 6 コース  
までとするが、rituximab (tri-weekly)は計 8 回  
実施する。(CHOP がなく、rituximab のみを  
投与するコースが 2 コースある。)

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

rituximab (weekly) 375mg/m<sup>2</sup> DIV 週 1 回・連  
続 8 回

・CHOP はコース毎に投与する。

\* I 期 non-bulky は CHOP を 6 コースま  
でとするが、rituximab (weekly)は計 8 回実施  
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。)

データセンターでの中央登録方式をとる。  
電話または FAX にて症例登録を行い、適格  
性の確認後、治療群 (上記 A あるいは B 群)  
の割付を受ける。ランダム化割付の調整因子  
として施設、巨大病変 (bulky mass: 径 5cm 以  
上) の有無、年齢を用いる。

<評価項目>

本試験は第 II 相部分と第 III 相部分から成  
る。

第 II 相部分の主たる解析の目的は、B 群  
(RW+CHOP 療法) が CHOP 療法単独を上  
回る十分な有効性と安全性を有すると期待  
できるかどうかを評価し、第 III 相試験とし  
て本試験を継続することが適切であるかど  
うかを判断することである。主たる解析は、  
B 群について %CR を求め、閾値 55%に対  
して有意水準片側 10%で検定を行う。ただし群  
間比較は行わず、%CR の集計と検定は中間  
解析として実施し、第 III 相試験としての継続  
の可否は効果安全性評価委員会が検討する。

第 III 相部分の主たる解析の目的は、標準  
治療群である A 群 (R-CHOP 療法) に対し  
試験治療群である B 群 RW+CHOP 療法) が  
primary endpoint である PFS において有意に  
上回るかどうかを検証することである。主た  
る解析における両群の PFS が等しいという  
帰無仮説の検定は、グループでの検討を経て  
決定した全適格例を対象に、割付調整因子を  
用いた層別ログランク検定により行う。参考  
として全登録例を対象とした解析も行う。ま  
た、各割付調整因子の水準ごとの解析も行う。  
試験治療群が標準治療群に劣っている時は、  
統計的に有意かどうかは関心事ではないため  
検定は片側検定で行う。PFS についての試  
験全体の有意水準は片側 5%とする。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有  
意に上回った場合、試験治療である  
RW+CHOP 療法がより有用な治療法である  
と結論する。

<目標症例数>

第 II 相部分について：

米国での R-CHOP 療法の第 II 相試験で  
は %CR が 61%、GELA study での R-CHOP  
療法の %CR が 76%であった。一方、  
aggressive NHL を対象とした JCOG9809 で  
の CHOP 療法の %CR は 49.1%であったこと  
から、R-CHOP 療法と比較するに足る値 =  
CHOP 療法 +  $\alpha$  の値を閾値として、B 群  
(RW+CHOP 療法) に関して、閾値 %CR を

55%、期待%CR を 70%と設定する。この条件下で $\alpha=0.1$  (片側)、 $\beta=0.1$  とすると、B 群一群で 68 例が必要となる。

2010 年 9 月承認のプロトコール改正により、本試験の対象が病期 (進行期)、リスク (IPI : L、LI) から、全病期 (進行期、限局期)、全リスク (IPI : L、LI、H、HI) へと広がったが、これは進行期側と限局期側にそれぞれほぼ同じ程度に拡大しており、対象全体としての CR 割合は、閾値、期待値ともに、本試験計画当初と同程度見込めると考え、上記の設定をそのまま外挿することとした。よって、2010 年 9 月承認のプロトコール改正による予定登録数の変更は行わない。

第Ⅲ相部分について：

本試験は 70~79 歳の高齢者も対象に含めているものの IPI で low~low intermediate risk 群を対象としていることから、A 群すなわち R-CHOP 療法の 3 年 PFS を 65%と仮定した。B 群により 3 年 PFS で 10%の上乗せを見込み、 $\alpha=0.05$  (片側)、 $\beta=0.2$  とすると、登録期間 5 年、追跡期間 3 年とした場合各群 165 例、計 330 例の登録が必要となる (なお、必要イベント数は両群合わせて 154 例である)。これに 10%の不適格例を見込み、各群 180 例、計 360 例と設定した。なお、前項と同じくこの設定についても 2010 年 9 月承認のプロトコール改正において変更しないこととする。

<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 : <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>) に従って本試験を実施する。

### C. 研究結果

本研究は 2007 年 10 月 18 日に JCOG プロトコール審査委員会で承認されて発効した。名古屋市立大学では、2008 年 3 月 11 日に IRB

承認を得た。プロトコール改正までに 2 例の登録をおこなった。

2010 年 11 月 11 日に本試験プロトコール改正 (ver2.0) につき当院 IRB 承認を得た。2011 年 2 月 1 日現在、JCOG リンパ腫グループ全体 115 例の登録を得ていて、当院として 2 例の登録である。

### D. 考察

プロトコール改正により試験対象が限局期および自家末梢血幹細胞移植の適応とならない高リスク DLBCL が含まれるようになったことから症例登録の進捗の改善が期待される。

本試験によるリツキシマブ投与スケジュールの最適化の臨床試験デザインは注目されており、本試験の完遂は質の高いエビデンスの発信につながる。

### E. 結論

本試験の完遂を目指し、症例登録を確実に行う。

### F. 健康危険情報

特記すべき情報なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

英文

- (1) Kusumoto S, et al.: Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. J Gastroenterol. 46: 9-16, 2011.
- (2) Sugauchi F, Kusumoto S, et al.: Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. J Med Virol. 83: 412-8, 2011.
- (3) Nagai H, Kusumoto S, et al.: Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or

refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. Eur J Haematol. 86: 117-23, 2011.

- (4) Ennishi D, Kusumoto S, et al.: Hepatic toxicity and prognosis in HCV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. Blood. 116: 5119-25, 2010.
- (5) Sato F, Kusumoto S, et al.: A complement-dependent cytotoxicity-enhancing anti-CD20 antibody mediating potent antitumor activity in the humanized NOD/Shi-scid, IL-2Rγ(null) mouse lymphoma model. Cancer Immunol Immunother. 59: 1791-800, 2010.
- (6) Yoshida T, Kusumoto S, et al.: Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with multiple myeloma: two case reports. Int J Hematol. 91: 844-9, 2010.

和文

- (1) 楠本茂、田中靖人： Rituximab 治療時の B 型肝炎ウイルスの再活性化 血液診療エキスパート（中外医学社）2010 年 6 月
- (2) 楠本茂、田中靖人： HBs 抗体陽性の B 細胞性悪性リンパ腫。リツキシマブの投与はどのように？造血器腫瘍治療 これは困ったぞ、どうしよう！（中外医学社；2 版）2010 年 10 月
- (3) 楠本茂、田中靖人、溝上雅史： モニタリングによる B 型肝炎再活性化の予防 日本消化器病学会雑誌 2010;107:1441-9.
- (4) 楠本茂、田中靖人： リツキシマブ治療における B 型肝炎ウイルスの再活性化 血液・腫瘍科（科学評論社）2010；60:36-40.
- (5) 稲垣淳、楠本茂： がん患者におけるウイルス感染症

腫瘍内科（科学評論社）2010;5:329-37.

- (6) 楠本茂、田中靖人： 癌化学療法中の B 型肝炎ウイルスキャリアにおけるウイルス再活性化 検査と技術（医学書院）2010;38:1147-52.
- (7) 楠本茂、田中靖人： がん化学療法と B 型肝炎ウイルス再活性化：血液腫瘍領域における問題点と今後の課題 血液・腫瘍科（科学評論社）2010；61：557-563.

## 2. 学会発表

- (1) Kusumoto S et al.: Reactivation of hepatitis B virus in lymphoma treatment 第 69 回日本癌学会学術総会 International Sessions (IS1-5) 2010 年 9 月 大阪
- (2) 楠本茂： 悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルスの再活性化への対策 第 94 回近畿血液学地方会 ランチョンセミナー 2010 年 11 月 滋賀
- (3) 楠本茂： 悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎再活性化のリスクとその対策～血液内科の立場から～ JDDW2010 ランチョンセミナー8 2010 年 10 月 横浜
- (4) 楠本茂ほか： リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化への対策に関する多施設共同臨床研究～HBV-DNA モニタリング～(C-SHOT 0802) JDDW 2010 パネルディスカッション 14（消化器病学会・肝臓学会合同） B 型肝炎に対する新たな治療戦略 2010 年 10 月 横浜
- (5) Ogura H, Kusumoto S, et al.: Intracranial hypertension caused by ATRA: A case report and review of the literature. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.
- (6) Yoshida T, Kusumoto S, et al.: Successful treatment of disseminated Zygomycosis with high-dose liposomal AMPH-B and surgery. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.



- (7) Ennishi D, Kusumoto S, et al.: The impact of HCV infection on outcome and hepatic toxicity in DLBCL in rituximab era. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.
- (8) Ito A, Kusumoto S, et al.: A CDC-enhancing anti-CD20 mAb mediating potent antitumor activity in the humanized NOG mouse model. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.
- (9) Ri M, Kusumoto S, et al.: Anti-tumor effect of toyocamycin on MM cells via inhibition of constitutive activation of XBP-1. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.

#### 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

#### IV. 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
木下朝博、 満間綾子	びまん性大細胞型 B細胞リンパ腫	直江知樹、 小澤敬也、 中尾眞二	血液疾患最新 の治療 2011-2013	南江堂	東京	2010	195-198

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
Watanabe T, <u>Kinoshita T, Itoh K, Tsukasaki K, Tobinai K, Hotta T,</u> et al.	Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas.	Leuk Lymphoma	51	813-821	2010
<u>Itoh K, Kinoshita T, Ohmachi K, Tobinai K, Hotta T,</u> et al.	Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan.	Int J Hematol.	91	446-455	2010
<u>Ohmachi K, Tobinai K, Itoh K, Suzuki T, Hotta T,</u> et al.	Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's Lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809	Ann Oncol.			In press

Ogura M, <u>Itoh K</u> , <u>Kinoshita T</u> , <u>Tobinai K</u> , <u>Hotta T</u> , et al.	Phase II study of ABVd (doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine)therapy for previously untreated advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305)	Int J hematol	92	713-724	2010
<u>Tobinai K</u> , <u>Itoh K</u> , <u>Kinoshita T</u> , <u>Hotta T</u> , et al.	Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) chemotherapy in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: 7-year follow-up results	Cancer Sci	101(12)	2579-2585	2010
Ogura M, <u>Tobinai K</u> , <u>Suzuki T</u> , et al.	Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy.	Cancer Sci.	101	1840-1845	2010
<u>Ohmachi K</u> , <u>Itoh K</u> , <u>Ishizawa K</u> , <u>Tobinai K</u> , et al.	Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma.	Cancer Sci.	29	2059-64	2010
Yamamoto K, <u>Tobinai K</u> , <u>Tsukasaki K</u> , 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	28	1591-1598	2010
<u>Tsukasaki K</u> , et al.	Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL).	Blood	115(22)	4337-4343	2010