

別紙2

厚生科学研究研究費補助金

21 世紀型医療開拓推進 研究事業

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  
(H13-21 世紀 (がん) -20)

平成 13 年度 総括研究報告書

主任研究者 飛内賢正

平成 14 (2002) 年 6 月 17 日

目 次

I. 総括研究報告書

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

飛内賢正

----- 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧

----- 10

III. 研究成果の刊行物・別刷

----- 18

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）

総括研究報告書

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

(H13-21世紀（がん）-20)

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

我々が施行してきた再発・再燃 B 細胞リンパ腫症例に対するキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブの多施設共同による臨床第 I 相試験および臨床第 II 相試験の結果 [再発・再燃低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する奏効率 61% (37/61); 95% 信頼区間 47-73%] 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、本邦において保険診療下での使用が可能になった。

それを見据えて、平成 13 年度当初より、本臨床試験（未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対するリツキシマブと CHOP 療法併用のランダム化臨床第 II/III 相試験）のプロトコールの立案・作成作業を行ってきた。

2002 年 3 月 4 日に、完成したフルプロトコールを JCOG 臨床試験審査委員会に提出し、現在、審査中である。JCOG 臨床試験審査委員会による承認が得られ次第、全参加施設の倫理委員会による審査・承認を経た後、start-up meeting を開催後、症例登録を開始する予定である。

## 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)

東海大学医学部第 4 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 石澤 賢一  
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化学療法部長 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 内科助手 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 (微少残存病変の検出など)

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 CD20 陽性・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 療法の併用療法を対照群 (R・CHOP)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)とのランダム化比較第 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) 奏効率、(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予定であり、以下のステップを踏んで作業を進めて来た。

- 1) 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ルを2002年3月4日にJCOG臨床試験審査委員会に提出し、現在審査中である。
  - 8) フルプロトコルの承認が得られ次第、全参加施設の倫理委員会による審査・承認を経た後、start-up meeting を開催し、症例登録を開始する予定である。

## 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

作成された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/m<sup>2</sup> 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	投用量 (投用法)	投与日 (day)
Cyclophosphamide (CPA)	750 mg/m <sup>2</sup> (DIV)	3
Doxorubicin (DOX)	50 mg/m <sup>2</sup> (DIV)	3
Vincristine (VCR)	1.4 mg/m <sup>2</sup> (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 40 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 90 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初期治療の evidence が存在しないことから、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- $\alpha$ 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率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。単独使用での奏効率が高く、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も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率が報告されている。

## 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率は CHOP 療法単独の奏効率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る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。既に米国の 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.放射性同位元素を抱合した抗体療法 Iodine<sup>131</sup>- tositumomab 療法と CHOP 療法との併用療法のランダム化第 III 相比較試験が開始されており、低悪性度 B 細胞リンパ腫の発生頻度が欧米と比較して低い我が国において、CHOP 療法 vs. リツキシマブと CHOP 療法との併用療法の比較試験を今から開始しても高い国際貢献は期待し難い。

## 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、奏効率が 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率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 のランダム化比較第 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。現在未治療中・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) が進行中である。

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、高い奏効率が得られた。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地的である。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回数

リツキシマブの保険適応内の使用回数は現在 4 回であるため、CHOP 療法 6 コースのうち第 1, 2, 4, 6 コースの計 4 コースのみリツキシマブを併用する。米国での試験結果は CHOP 療法 6 コースと リツキシマブ 6 回投与（ただし、化学療法前に 2 回、化学療法中 2 回、化学療法後に 2 回投与）を用いており、本試験において R・Bi-CHOP 群が R-CHOP 群に勝った場合、4 回のみしかリツキシマブを使用しなかったために R-CHOP 群の奏効率が低かったのではないかとする議論が生じる可能性がある。しかし、その点はリツキシマブの半減期が平均 18~19 日と長いことより、欧米の報告に匹敵する R-CHOP の抗腫瘍効果が本試験でも得られることを期待したい。

#### 7) 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。1) 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、2) 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、3) *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、4) 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

臨床試験の症例登録開始直前の段階のため、現在は本研究の結論を導き出せる状況ではない。しかし、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 相比較試験の成績が公表されるなど、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状況を考慮すると、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もリツキシマブと biweekly CHOP 療法の併用がより優れていることが証明できれば、新たな標準治療確立と当該疾患患者の予後改善につながり、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Seo S, Saito A, Ohnishi M, Suenaga K, Niiya N, Nakai K, Takeuchi T, Kawahigashi N, Shoji N, Ogasawara T, Tanosaki R, Kobayashi Y, Tobinai K, Kami M, Mori S, Suzuki R, Kunitoh H, Takaue Y: Pre-emptive therapy against cytomegalovirus (CMV) diseases guided by CMV antigenemia assay after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience in Japan. *Bone Marrow Transplant* 27: 437-444, 2001.
- 2) Igarashi T, Ohtsu T, Fujii H, Morishima Y, Ogura M, Kagami Y, Kinoshita T, Kiyama Y, Tobinai K and members of the IDEC-C2B8 Study Group: Re-treatment of relapsed indolent B-cell lymphoma with rituximab. *Int J Hematol* 73: 213-221, 2001.
- 3) Saito T, Togitani K, Murakami J, Watanabe T, Tanosaki R, Kobayashi Y, Matsuno Y, Tobinai K: Granular lymphocytic leukemia derived from gd T-cell expressing cytotoxic molecules. *Leuk Res* 25: 259-261, 2001.
- 4) Tobinai K: Clinical trials of a mouse-human chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for B-cell lymphoma in Japan. *Cancer Chemother Pharmacol* 48 (Suppl 1): S85-S90, 2001
- 5) Suenaga K, Kanda Y, Niiya H, Nakai K, Saito T, Saito A, Ohnishi M, Takeuchi T, Tanosaki R, Makimoto A, Miyawaki S, Ohnishi T, Kanai S, Tobinai K, Takaue Y, Mineishi S: Successful application of non-myeloablative transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Hematol* 29: 639-642, 2001.
- 6) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Yamada S, Ohnishi M, Chizuka A, Niiya H, Suenaga K, Nakai K, Takeuchi T, Makimoto A, Tanosaki R, Kami M, Tanaka Y, Fujita S, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Takaue Y: Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 28: 689-692, 2001.

- 7) Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, Hanada S, Utsunomiya A, Tara M, Sano M, Ikeda S, Takatsuki K, Kozuru M, Araki K, Kawano F, Niimi M, Tobinai K, Hotta T, Shimoyama M and members of the JCOG-Lymphoma Study Group (LSG) (1994-1996): A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study 9303. *Br J Haematol* 113: 375-382, 2001.
- 8) Kobayashi Y, Nakata M, Maekawa M, Takahashi M, Fujii H, Matsuno Y, Fujishiro M, Ono H, Saito D, Takenaka T, Hirase N, Nishimura J, Akioka T, Enomoto K, Mikuni C, Hishima T, Fukayama M, Sugano K, Hosoda F, Ohki M, Tobinai K: Detection of t(11;18) MALT-type lymphoma with dual-color fluorescence in situ hybridization and reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Diag Mol Pathol* 10: 207-213, 2001.
- 9) Saito T, Seo S, Kanda Y, Shoji N, Ogasawara T, Murakami J, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y, Mineishi S: Early onset *Pneumocystis carinii* pneumonia after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Hematol* 67: 206-209, 2001.
- 10) Mineishi S, Saito T, Kanda Y, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y: Delayed recovery of neutrophil counts after peripheral stem cell transplantation which improved with of minimal dose of G-CSF administration. *Jpn J Clin Oncol* 31: 43-45, 2001
- 11) Niiya H, Kanda Y, Saito T, Ohnishi T, Kanai S Kawano Y, Kamijo K, Iizuka A, Yakushijin K, Ueda K, Chizuka A, Iijima K, Ohnishi M, Nakai K, Makimoto A, Tanosaki R, Tobinai K, Wakasugi H, Takaue Y, Mineishi S: Early full donor myeloid chimaerism after reduced-intensity stem cell transplantation using a combination of fludarabine and busulfan. *Haematologica* 86: 1071-1074, 2001.
- 12) Yatabe Y, Suzuki R, Matsuno Y, Tobinai K, Ichinohasama R, Tamaru J, Mizoguchi Y, Hashimoto Y, Yamaguchi M, Kojima M, Uike N, Okamoto M, Isoda K, Ichimura K, Morishima Y, Seto M, Suchi T, Nakamura S: Morphological spectrum of cyclin D1-positive mantle cell lymphoma: Study of 168 cases. *Pathol Intern* 51: 747-761, 2001.

- 13) Murakami J, Fukushima N, Ueno H, Saito T, Watanabe T, Tanosaki R, Kobayashi Y, Matsuno Y, Tobinai K: Primary hepatic low-grade marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type: A case report and review of the literature. *Int J Hematol* 75: 85-90, 2002.
- 14) Nakai K, Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Ohnishi M, Niiya Y, Chizuka A, Takeuchi T, Matsubara H, Kami M, Makimoto A, Tanosaki R, Kunitoh H, Tobinai K, Takaue Y: Suspected delayed immune recovery against cytomegalovirus after reduced-intensity stem cell transplantation using anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 29: 237-241, 2002.
- 15) Saito T, Matsuno Y, Watanabe T, Tanosaki R, Kobayashi Y, Tobinai K:  $\gamma\delta$  T-cell neoplasms: A clinicopathological study of 11 cases. *Ann Oncol*, in press.
- 16) Itoh K, Ohtsu T, Fukuda H, Sasaki Y, Ogura M, Morishima Y, Chou T, Aikawa K, Uike N, Mizorogi F, Ohno T, Ikeda S, Sai T, Taniwaki M, Kawano F, Niimi M, Hotta T, Shimoyama M, Tobinai K, and the Members of the Lymphoma Study Group of the JCOG: Randomized phase II study of biweekly CHOP and dose-escalated CHOP with prophylactic use of lenograstim (glycosylated G-CSF) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9505. *Ann Oncol*, in press.
- 17) Tobinai K: Chemotherapy of ATL. In "Two Decades of Adult T-Cell Leukemia and HTLV-I Research: Progress in Basic Research and Its Implications in Clinical Advances," eds. K. Sugamura, T. Uchiyama, M. Matsuoka and M. Kannagi, Japan Scientific Society Press, in press.
- 18) Murayama T, Imoto S, Gomyo H, Mizuno I, Kajimoto K, Sugimoto T, Tobinai K, Koizumi T: Successful cytoreduction with CAG (cytarabine, aclarubicin and G-CSF) therapy in refractory acute myelogenous leukemia before allogeneic bone marrow transplantation. *Hematology* 6: 381-385, 2002.
- 19) Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, Kinoshita T, Ohtsu T, Sasaki Y, Morishima Y, Murate T, Kasai M, Uike N, Taniwaki M, Kano Y, Ohnishi K, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Tobinai K and Members of the IDEC-C2B8 Study Group in Japan: Factors affecting toxicity, response and progression-

free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: Japanese phase II study. *Ann Oncol* 13: 928-943, 2002.

- 20) Ohnishi M, Kanda Y, Takeuchi T, Kim SW, Hori A, Niiya H, Chizuka A, Nakai K, Saito T, Makimoto A, Tanosaki R, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Takaue Y, Mineishi S: Limited efficacy of lamivudine against hepatitis B virus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplantation* 73: 812-815, 2002.
- 21) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Ohnishi M, Niiya N, Chizuka A, Nakai K, Takeuchi T, Matsubara H, Makimoto A, Tanosaki R, Kunitoh H, Tobinai K, Takaue Y: Response-oriented pre-emptive therapy against cytomegalovirus diseases with low-dose ganciclovir: A prospective evaluation. *Transplantation* 73: 568-572, 2002.
- 22) Saito T, Kanda Y, Kami M, Shoji N, Kato K, Shoji N, Kanai S, Ohnishi T, Kawano Y, Nakai K, Ogasawara T, Matsubara H, Makimoto A, Tanosaki R, Tobinai K, Wakasugi H, Takaue Y, Mineishi S: Therapeutic potential of a reduced-intensity preparative regimen for allogeneic transplantation with cladribine, busulfan and anti-thymocyte globulin against advanced/refractory acute leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 8: 1014-1020, 2002.
- 23) 飛内賢正 : モノクローナル抗体による B 細胞リンパ腫の治療。日本内科学会誌 90: 1106-1111, 2001.
- 24) 飛内賢正 : 低悪性度 B リンパ腫の治療戦略。臨床血液 42: 288-292, 2001.

## 2. 学会発表

- 1) Kanda Y, Makimoto A, Saito T, Nakai K, Ohnishi T, Tanosaki R, Tobinai K, Mineishi S, Takaue Y: Non-myeloablative transplantation using a novel combination of cladribine, busulfan, and anti-thymocyte globulin. Japanese Society of Hematology, Asian Hematology Session, oral presentation.
- 2) Tokuda Y, Tajima T, Narabayashi M, Takeyama K, Fukutomi T, Chou T, Sano M, Igarashi T, Sasaki Y, Ogura M, Murai H, Okamoto S, Ogita M, Kasai M,

- Kobayashi T, Ishizuka N, Takashima N, Shimoyama M, Tobinai K and the members of JCOG: Randomized phase III study of high-dose chemotherapy with autologous stem cells support as consolidation in high-risk postoperative breast cancer pts: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study 9208. American Society of Clinical Oncology, San Francisco, 2001, poster session.
- 3) Itoh K, Ohtsu T, Sasaki Y, Ogura M, Morishima Y, Chou T, Yoshida K, Uike N, Niimi M, Fukuda H, Hotta T, Shimoyama M, Tobinai K and the members of the Lymphoma Study Group of the JCOG (JCOG-LSG): Randomized phase II study of biweekly CHOP and dose-escalated CHOP with the prophylactic use of G-CSF (glycosylated G-CSF) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9505. poster session, American Society of Clinical Oncology, San Francisco, 2001.
- 4) Kanda Y, Saito T, Nakai K, Ohnishi M, Niiya H, Ohnishi T, Makimoto A, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y, Mineishi S: Cladribine (2-CdA)/ Busulfan (BU)/ Anti-thymocyte globulin (ATG) combination for non-myeloablative transplantation (NST) enables rapid complete donor chimerism with suggested anti-tumor activity against hematological malignancies. poster session, American Society of Clinical Oncology, San Francisco, 2001.
- 5) Murakami J, Tanosaki R, Saito T, Nakai K, Shoji N, Inoue A, Togitani K, Kataoka I, Komaba S, Ohnishi M, Kanda Y, Mineishi S, Watanabe T, Tobinai K, Takaue Y: Graft-versus-tumor effects for adult T-cell leukemia-lymphoma by allogeneic stem cell transplantation. poster presentation in International Society of Experimental Hematology, Tokyo, 2001.
- 6) Niiya H, Ogasawara T, Kanda Y, Ohnishi M, Nakai K, Saito T, Chizuka A, Tanosaki R, Tobinai K, Mineishi S, Takaue Y: Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may pave a path to graft-versus-host disease. poster presentation in International Society of Experimental Hematology, Tokyo, 2001.
- 7) Tobinai K: Clinical trials of rituximab in Japan and closing remarks. in Luncheon Symposium "Monoclonal Antibody---Treatment for Non-



Hodgkin's Lymphoma", satellite symposia, International Society of Experimental Hematology, Tokyo, 2001.

- 8) Nakai K, Mineishi S, Saito T, Saito A, Ohnishi M, Graham N, Iijima K, Chizuka A, Kim S-W, Matsubara H, Makimoto A, Kanda Y, Kami M, Tanosaki R, Heike Y, Tobinai K, Takaue Y: Comparison of immune recovery after allogeneic PBSCT between reduced-intensity transplant with or without antithymocyte globulin and conventional transplant. 43rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, 2001, poster presentation.
- 9) Tanimoto T, Saito A, Kami M, Kanda Y, Ando T, Nakai K, Saito T, Kataoka I, Kim S-W, Ohnishi M, Tanosaki R, Kobayashi Y, Tobinai K, Mineishi S, Takaue Y: Comparison of chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow vs peripheral blood stem cell transplantation in Japanese patients. 43rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, 2001, poster presentation.
- 10) 谷本哲也、勝俣範之、向井博文、安藤正志、奈良林 至、竹山邦彦、飛内賢正、渡辺 亨：転移性乳癌での自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の治療成績：通常量化学療法との比較。日本内科学会総会、2001年（横浜）。
- 11) 飛内賢正：EBM 確立へ向けた新抗がん剤の臨床試験。パネルディスカッション「造血器腫瘍における EBM: 日本における多施設共同研究」。日本血液学会総会，2001年（名古屋）。
- 12) 小林幸夫，森島泰雄，小椋美知則，鵜池直邦，張 高明，飛内賢正：再発・再燃した NHL に対するクラドリビンの臨床第 II 相試験の最終解析結果(I)：抗腫瘍効果の検討，日本血液学会総会，2001年（名古屋）、示説発表。
- 13) 小椋美知則，森島泰雄，小林幸夫，鵜池直邦，張 高明，飛内賢正：再発・再燃した低悪性度非ホジキンリンパ腫に対するクラドリビンの臨床第 II 相試験の最終解析結果(II)：薬物有害反応の検討。日本血液学会総会，2001年（名古屋）。示説発表。
- 14) 齋藤 健、渡辺 隆、田野崎隆二、小林幸夫、松野吉宏、飛内賢正： $\gamma\delta T$  細胞腫瘍の臨床病理学的検討。日本血液学会総会，2001年（名古屋），plenary session。
- 15) 谷本哲也、小林幸夫、片岡 到、金 成元、西本潤子、渡辺 隆、田野崎隆二、前川真人、松野吉宏、飛内賢正：t(11;18)型 B 細胞リンパ腫の臨床像。日本血液学会

総会，2001年（名古屋），oral presentation.

- 16) 片岡 到、小林幸夫、小木美恵子、谷本哲也、渡辺 隆、田野崎隆二、稲澤譲治、飛内賢正: m-FISH 法により診断しえた付加的異常を伴う masked Ph 陽性 CML. 日本血液学会総会，示説発表、2001年（名古屋）。
- 17) 田地浩史、鏡味良豊、小椋美知則、森島泰雄、鶴池直邦、加納康彦、笠井正晴、木下朝博、五十嵐忠彦、小林幸夫、飛内賢正: NHL 新効果判定規準の rituximab 第 II 相試験への適用の試み。日本血液学会総会，2001年（名古屋），oral presentation.
- 18) 五十嵐忠彦、佐々木康綱、小椋美知則、森島泰雄、木下朝博、小林幸夫、飛内賢正: 低悪性度 B リンパ腫症例における血中 Rituximab 濃度に及ぼす因子の検討。日本血液学会総会，2001年（名古屋）、示説発表。
- 19) 伊藤国明、大津智子、佐々木康綱、小椋美知則、森島泰雄、張 高明、吉田弘喜、鶴池直邦、堀田知光、下山正徳、飛内賢正、JCOG リンパ腫グループ: NHL に対する biweekly CHOP と dose-escalated CHOP の無作為化第二相試験。日本血液学会総会，2001年（名古屋），plenary session.
- 20) 長谷川達朗、山崎茂樹、松野吉広、飛内賢正: 白血化した肺 MALT リンパ腫の一例。第 42 回日本臨床細胞学会、平成 13 年 6 月 28 日～30 日（宇都宮）。
- 21) 金 成元、尾島英知、小林幸夫、飛内賢正、松野吉宏: 慢性関節リウマチ患者に合併した肺原発 lymphomatoid granulomatosis の一例。日本リンパ網内系学会、2001 年（秋田）、示説発表。
- 22) 飛内賢正: 抗体療法の現状と展望。シンポジウム「薬物療法の新展開」（司会；鶴尾 隆、佐々木康綱）、日本癌学会総会、2001 年（横浜）。
- 23) 小椋美知則、鏡味良豊、伊藤国明、佐々木康綱、木下朝博、飛内賢正、平野正美、福田治彦、堀田知光、下山正徳、JCOG リンパ腫グループ (JCOG-LSG): 進行期ホジキン病に対する ABVd 療法の JCOG-LSG による臨床第 相試験 (JCOG9305) の成績。日本癌学会総会、口演発表、2001 年（横浜）。
- 24) 飛内賢正: 悪性リンパ腫の標準治療。シンポジウム 13. 第 39 回日本癌治療学会総会、2001 年（広島）。
- 25) 飛内賢正: 遺伝子解析を含む臨床試験に必要な倫理規範: ヘルシンキ宣言、IRB, インフォームド・コンセントなど。パネルディスカッション「臨床試験のグループスタディの在り方」。第 43 回日本臨床血液学会総会（神戸）。

- 26) 峯石 真、神田善伸、田野崎隆二、中井邦久、大西睦子、齋藤 健、齋藤明子、上 昌広、牧本敦、飛内賢正、高上洋一：ミニ移植における GVHD と生存率、再発率の検討。第 24 回日本造血細胞移植学会、札幌、2001.
- 27) 濱木珠恵、谷本哲也、久住英二、上 昌広、湯地晃一郎、片岡 到、金 成元、大西睦子、中井邦久、上山淳一、神田善伸、宮腰重三郎、牧本 敦、守永真一、飛内賢正、田野崎隆二、峯石 真、高上洋一、武藤良知：治療抵抗性非ホジキンリンパ腫に対する骨髓非破壊的末梢血幹細胞移植。第 24 回日本造血細胞移植学会、札幌、2001.
- 28) 谷本哲也、齋藤明子、上 昌広、神田善伸、安藤寿彦、中井邦久、齋藤 健、片岡 到、金 成元、大西睦子、田野崎隆二、小林幸夫、飛内賢正、峯石 真、高上洋一：非血縁者間同種骨髓移植と末梢血幹細胞移植後の急性および慢性移植片対宿主病 (GVHD) 発症頻度の比較。第 24 回日本造血細胞移植学会、札幌、2001.
- 29) 中井邦久、峯石 真、齋藤 健、大西睦子、松原 央、牧本 敦、神田善伸、上 昌広、平家祐二、飛内賢正、田野崎隆二、高上洋一：ミニ移植(reduced-intensity stem cell transplant: RIST)と通常移植(conventional transplant: CST)間における免疫回復の比較検討。第 24 回日本造血細胞移植学会、札幌、2001.
- 30) Tobinai K: Chimeric mouse-human anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for B-cell lymphoma: Clinical trials in Japan. The 15th International Symposium by the Foundation for Promotion of Cancer Research. Tokyo, 2002.
- 31) Kobayashi Y, Maekawa M, Matsuno Y, Fujii H, Takahashi M, Watanabe T, Narabayashi M, Tobinai K: Systemic MALT-lymphoma bearing t(11;18). The 15th International Symposium by the Foundation for Promotion of Cancer Research. Tokyo, 2002.
- 32) Igarashi T, Ito K, Kobayashi Y, Ogura M, Kinoshita T, Taniwaki M, Aikawa K, Tsushita K, Hiraoka A, Hotta T, Tobinai K: Phase II and pharmacokinetic study of rituximab with eight weekly infusions in relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. poster session for the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, Florida, 2002.
- 33) Kinoshita T, Hotta T, Tobinai K, Kobayashi T, Shirakawa S, Tomonaga M, Sai

T, Ohno Y, Kasai M, Ogura M, Mikuni C, Toki H, Niimi M, Ishizuka N, Shimoyama M: Japan Clinical Oncology Group Study 9002: Randomized phase III trial investigating survival benefit of dose-intensified multidrug combination chemotherapy (LSG9) for intermediate- or high-grade aggressive lymphoma. poster session for the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, Florida, 2002.

#### 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。