

厚生科学研究研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

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
(H14-効果(がん)-019)

平成14年度 総括研究報告書

主任研究者 飛内賢正

平成15(2003)年4月30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. 分担研究報告	
1. 難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立	
(研究組織運営と試験の精度管理)	
堀田知光	29
2. 難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究	
(臨床試験の実施)	
中田匡信	35
3. 難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究	
(臨床試験の実施)	
森島泰雄	38
4. 難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究	
(臨床試験の実施)	
木下朝博	43
5. 難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究	
(臨床試験の実施)	
朝長万左男	52
6. 難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究	
(臨床試験の実施)	
上田龍三	61
7. 難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究	
(臨床試験の実施)	
鈴木孝世	64
II. 研究成果の刊行に関する一覧	
総括報告書および各分担報告書内に記載	
III. 研究成果の刊行物・別刷	70

厚生科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

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

(H14-効果（がん）-019)

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

研究要旨

再発・再燃 B 細胞リンパ腫に対するキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブの第 I 相および第 II 相試験における有効性と安全性の確認に基づいて、リツキシマブが 2001 年 9 月に厚生労働省に承認され、本邦において保険診療下での使用が可能になった。平成 13 年度より、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、2002 年 7 月 5 日に参加予定の全施設が参集して start-up-meeting を開催した。2002 年 7 月 19 日に JCOG 臨床試験審査委員会によりフルプロトコールが承認され、全施設 IRB による審査・承認を得るべく関連書類を直ちに送付した。2002 年 9 月 1 日に JCOG データセンターにおいて症例登録が開始され、2003 年 3 月 31 日までに 32 例を登録した。現時点までの症例登録状況は目標を上回るペースである。重篤な有害事象報告はなく被験者の安全性は確保されている。中間解析を見据えて、モニタリング作業、病理中央診断、効果中央判定作業を進める予定。

研究班の構成と各分担研究者の分担する研究項目

国立がんセンター中央病院特殊病棟部 13B 病棟医長 飛内 賢正
難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立（研究計画作成と総括）

東海大学医学部血液・腫瘍・リウマチ内科教授 堀田 知光
難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立（研究組織運営と試験の精度管理）

国立がんセンター東病院外来部医師 中田 匡信
難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立（臨床試験の実施）

愛知県がんセンター病院血液細胞療法部 部長 森島 泰雄
難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立（臨床試験の実施）

名古屋大学医学部第 1 内科助手 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（臨床試験の実施）

長崎大学医学部内科教授 朝長万左男
難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立（臨床試験の実施）

名古屋市立大学医学部第 2 内科教授 上田 龍三
難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立（臨床試験の実施）

滋賀県立成人病センター内科部長 鈴木 孝世
難治性 B 細胞リンパ腫に対する分子標的治療の確立（臨床試験の実施）

A. 研究目的

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

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

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

B. 研究方法（倫理面への配慮）

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

- 1) 2000 年 9 月 1 日に開催された JCOG リンパ腫グループのプロトコール検討委員会で本臨床試験の基本方針を検討し、合意を得た。

- 2) プロトコールコンセプトを作成し、JCOG リンパ腫グループの全施設に送付してアンケート調査を行った上で、JCOG リンパ腫グループの班会議においてグループ全体の合意を得た。
- 3) JCOG 臨床試験審査委員会と JCOG 運営委員会にプロトコールコンセプトを提出して審査を受け、2000 年 12 月 23 日に承認された。
- 4) 21 世紀型医療開拓推進研究の応募課題として本臨床試験の研究計画書を厚生労働省に提出し、研究課題として採択された。
- 5) JCOG Protocol Review Committee において、他分野の臨床腫瘍医、統計学者、データマネージャーが参加して、臨床試験研究としてプロトコールの細部を検討した。
- 6) 2001 年 9 月 7 日にリツキシマブの本邦での発売が開始された。
- 7) JCOG Protocol Review Committee における検討に基づいて完成したフルプロトコールを 2002 年 3 月 4 日に JCOG 臨床試験審査委員会に提出し、数次にわたる審査を受け、2002 年 7 月 19 日にフルプロトコールが承認された。
- 8) JCOG によるフルプロトコールの承認を踏まえて、全参加施設の倫理委員会による審査・承認を得るべく関連書類を送付した。
- 9) 2002 年 7 月 5 日に参加予定の全施設の研究者が参集して Start-up-meeting を開催した。
- 10) 2002 年 9 月 1 日に JCOG データセンターにおいて症例登録を開始した。
- 11) 2003 年 2 月 19 日に、プロトコールの細部を改訂し、JCOG 効果・安全性評価委員会の審査・承認を得た。
- 12) 2003 年 3 月 31 日現在、32 例を登録しており、月 5 例以上の症例登録ベースが

保たれている。

現時点までの症例登録状況は目標を上回るペースである。重篤な有害事象報告はなく被験者の安全性は確保されている。第I相部分に対する中間解析を見据えて、モニタリング作業、病理中央診断、効果中央判定作業を進めている。

倫理面への配慮

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

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

C. 研究結果

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^2 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 ² (DIV)	3
Doxorubicin (DOX)	50 mg/ m ² (DIV)	3
Vincristine (VCR)	1.4 mg/ m ² (IV) (Max. 2.0 mg)	3
Prednisolone (PSL)	100 mg/ body (PO)	3-7

予定症例数と研究期間

[第 II 相部分]

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

[第 III 相部分]

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

D. 考察

進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫では、現在まで、他の治療法に比し生存期間を有意に延長する標準的初期治療が確立されておらず、至適治療をめぐってこれまで議論が多かった。全身症状や巨大腫瘍がなく診断までの経過が緩慢な症例では、診断後病勢進行まで無治療経過観察 watchful waiting を選択しても生存に不利益はないとされてきた。治療法としては、アルキル化剤単独、doxorubicin を含まない併用化学療法、doxorubicin を含む併用化学療法、化学療法とインターフェロン- α の併用、自家あるいは同種造血幹細胞移植など多種類の治療法が検討されてきたが、これらの治療間

の優劣は明らかでなく、現在に至るまで標準治療は確立されていない。Doxorubicin 追加の生存への寄与の証拠が乏しいことから、日常診療では、CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) 療法や C-MOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone) 療法などのより毒性の低い治療法が選択されることも多い。しかし、標準治療は上記のいずれとも認められていない。

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

1) 対照治療レジメンの選択：リツキシマブ と CHOP 療法との併用療法

これまで進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫では標準治療がないとされてきたが、リツキシマブと CHOP 療法との併用療法の奏効率は過去に報告された薬物療法のいずれよりも高く、血液中または骨髄中の微量残存腫瘍が腫瘍特異的変異遺伝子の polymerase chain reaction (PCR) 法での増幅による検出法にて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割合が報告されている。

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

進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫症例に対する リツキシマブ と CHOP 療法との併用療法の奏効割合は CHOP 療法単独の奏効割合を明らかに上回っている。また、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫においては、CHOP 療法単独ではほぼ全例に治癒が得られないことが判明している。両者の比較は、化学療法へのリツキシマブ追加が進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫患者に治癒をもたらさ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。米国の Southwest Oncology Group (SWOG) では、未治療濾胞性リンパ腫症例を対象に CHOP 療法 vs. リツキシマブと CHOP 療法との併用療法 vs. CHOP 療法施行後に放射性同位元素標識抗体療法 Iodine-131-tositumomab 投与のランダム化第 III 相比較試験が開始されたが、被験者が CHOP 療法単独への割り付けを嫌い、症例登録が進まなかったために、CHOP 単独群への登録が中止された。

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

進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫症例を対象に初回治療としてリツキシマブ単独投与

を施行した成績も報告されているが、奏効割合が 73% (36/49)、完全奏効割合は 27% (13/49) であった。このことからリツキシマブ単独療法に比してリツキシマブと CHOP 療法との併用療法の奏効割合が勝ることは明らかである。

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

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

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

5) CHOP 療法のコース数

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

慮し、CHOP 療法のコース数は 6 回とした。

6) リツキシマブの投与回数

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 群の奏効割合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

進行期中高悪性度 B 細胞リンパ腫においてリツキシマブと CHOP 療法併用の有効性が CHOP 療法単独の有効性を凌駕することを示したランダム化第 III 相試験成績が公表され、B リンパ腫全体においてリツキシマブと CHOP 療法併用が標準治療もしくは基準治療と見なされつつある。本研究によって、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫においてリツキシマブと biweekly CHOP 療法の併用がより優れていることが証明できれば、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。共同研究に参加する研究者間で治療計画について十分な検討の上で合意を形成し、プロトコール審査過程を経て、質の高いプロトコールを完成した。2002 年 9 月 1 日の症例登録開始以来、症例登録状況 (2003 年 3 月 31 日現在で 32 例) は目標を上回るペースである。重篤な有害事象報告はなく被験者の安全性は確保されている。中間解析を見据えて、モニタリング作業、病理中央診断、効果中央判定作業を進め、質の高い臨床試験実施に向けて努力

したい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表（主任研究者分のみ）

1. 論文発表

- 1) 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, et al., Gann Monograph on Cancer Research, No. 50, pp. 263-276, Japan Scientific Society Press, 2003.
- 2) Tobinai K, Watanabe T, Jaffe ES: HTLV-I-Associated Adult T-cell Leukemia-Lymphoma. In Non-Hodgkin's Lymphomas, eds. by Mauch PM, et al., Lippincott Williams & Wilkins, in press.
- 3) Tobinai K, Watanabe T: Adult T-cell leukemia-lymphoma. In Clinical Oncology, 3rd edition, eds. by Drs. Abeloff MD, et al., W.B. Saunders, Elsevier Science, USA, in press.
- 4) Tobinai K: Monoclonal antibodies for the treatment of hematological malignancies: clinical trials in Japan. Cancer Chemother Pharmacol, in press.
- 5) Tobinai K: Rituximab and other emerging monoclonal antibodies as a molecular target-based therapy of lymphoma. Int J Clin Oncol, in press.
- 6) Tobinai K, Uike N, Saburi Y, Chou T, Etoh T, Masuda M, Kawano F, Matsuoka M, Kuzume T, Makino T, Asano Y, Tamura K, Ohashi Y: Phase II study of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in relapsed or refractory

- adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol*, in press.
- 7) Mineishi S, Kanda Y, Saito T, Nakai K, Makimoto A, Kami M, Tanosaki R, Wakasugi H, Tobinai K, Takaue Y: Biologic impact of GVHD in reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) for patients with hematological malignancies. *Br J Haematol*, in press.
- 8) Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, Kozuru M, Uike N, Yamada Y, Tomonaga M, Araki K, Kasai M, Takatsuki K, Tara M, Hotta T: Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9109. *Int J Hematol* 2003; 77: 164-70.
- 9) Takeyama K, Ogura M, Morishima Y, Kasai M, Kiyama Y, Ohnishi K, Mitsuya H, Kawano F, Masaki Y, Sasaki T, Chou T, Yokozawa T, Tobinai K: A dose-finding study of glycosylated G-CSF (lenograstim) combined with CHOP therapy for stem cell mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 78-85.
- 10) 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* 2002;73:812-5.
- 11) 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* 2002;73:568-72.
- 12) 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* 2002;8:1014-20.
- 13) Kanda Y, Tanosaki R, Nakai K, Saito T, Ohnishi M, Niiya H, Chizuka A, Yakushijin K, Urahama N, Ueda K, Iijima K, Ando T, Matsubara H, Kami M, Makimoto A, Kobayashi Y, Tobinai K, Mineishi S, Takaue Y: Impact of stem cell source and conditioning regimen on erythrocyte recovery kinetics after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an ABO-incompatible donor. *Br J Haematol* 2002; 118: 128-31.
- 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: Delayed immune recovery against cytomegalovirus after reduced-intensity stem cell transplantation using anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 237-41.
- 15) 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* 2002;6:381-5.
- 16) 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* 2002; 75: 85-90.
- 17) Kataoka I, Arima F, Nishimoto J, Watanabe T, Kobayashi Y, Tamura R, Yamamoto S, Matsuno Y, Shimoda T, Tobinai K: Enteropathy-type T-cell lymphoma repeating small-bowel rupture and refractoriness to chemotherapy: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: 546-9.
- 18) 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* 2002; 13: 1792-8.
- 19) 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: 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* 2002;13:1347-55.

- 20) 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: 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* 2002; 13: 928-43.
- 21) Multani PS, Tobinai K, Kakizoe T, Armitage JO, Ohno R, Sugimura T: Report of the Fifteenth International Symposium of the Foundation for Promotion of Cancer Research: New Horizons in the Diagnosis and Treatment of Hematological Malignancies Based on Molecular Genetic Features. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: 371-85.
- 22) Tobinai K: Clinical trials of an anti-CD20 monoclonal antibody for B-cell lymphoma in Japan. *Int J Hematol* 2002;76:411-9.
- 23) Nakai K, Kanda Y, Mineishi S, Hori A, Chizuka A, Niiya H, Tanimoto T, Ohnishi M, Kami M, Makimoto A, Tanosaki R, Matsuno Y, Yamazaki N, Tobinai K, Takaue Y: Primary cutaneous aspergillosis caused by *Aspergillus ustus* following reduced-intensity stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2002; 81: 593-6.
- 24) Tobinai K: Rituximab and other emerging monoclonal antibody therapies for lymphoma. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2002;7: 289-302
- 25) 飛内賢正 : 抗体療法。現代医療 2002; 34: 199-204.