

- 26) 飛内賢正:抗 CD20 抗体による B 細胞リンパ腫の治療。Drug Delivery System 2002; 17: 35-41.
- 27) 飛内賢正 : Rituximab (抗 CD20 マウス・ヒトキメラ型モノクローナル抗体) . 日本臨床 2002; 60: 468-72.
- 28) 飛内賢正 : 悪性リンパ腫治療薬。新薬展望 2002. 医薬ジャーナル社 2002; 38 (S-1): 270-5.
- 29) 飛内賢正 : マントル細胞リンパ腫の治療。Annual Review 血液-2002. 中外医学社、pp. 128-136, 2002.
- 30) 飛内賢正 : 化学療法抵抗性 hairy cell leukemia に対する抗 CD22 組み換え免疫毒素。Critical Eyes on Clinical Oncology, No. 3, pp. 5-6, 2002.
- 31) 飛内賢正 : Rituximab (リツキサシ)。癌と化学療法 2002; 29: 473-80.
- 32) 飛内賢正 : リツキシマブ。MEDICO 33: 146-148, 協和企画、東京、2001.
- 33) 飛内賢正 : Rituximab 臨床導入の臨床腫瘍学における意義。血液・腫瘍科 2002; 44: 257-63.
- 34) 飛内賢正 : 悪性リンパ腫治療薬 (B 細胞性非 Hodgkin リンパ腫治療剤) : 抗 CD20 マウス・ヒトキメラ型モノクローナル抗体(rituximab)など。日本臨床 2002; 60: 95-9.
- 35) 飛内賢正 : ホジキン病。今日の治療指針-2002. pp. 429-430, 医学書院、東京, 2002.
- 36) 飛内賢正 : 悪性リンパ腫の抗体療法。診断と治療 2002; 90: 1289-93.
- 37) 飛内賢正 : Radioimmunotherapy. 医学のあゆみ 2002; 202: 75-80.
- 38) 谷本哲也、飛内賢正 : Gastrointestinal stromal tumor に対する STI571 の有

- 効性。血液・腫瘍科 2002; 44: 34-8.
- 39) 大野竜三、Fischer T, 大西一巧、飛内賢正、朝長万左男:"Glivec" International Summit Conference---新しい分子標的治療の可能性：最新の臨床試験成績から。血液フロンティア 2002; 12: 502-12.
- 40) 飛内賢正：中高悪性度非 Hodgkin リンパ腫。内科 2002; 89: 1486-90.
- 41) 飛内賢正：抗体療法の現状と展望：序文。癌の臨床 2002; 48: 53.
- 42) 飛内賢正：Rituximab 臨床導入の臨床腫瘍学における意義。血液フロンティア 2002; 12: 867-76.
- 43) 飛内賢正：悪性リンパ腫に対する抗体療法。Practical Oncol 2002; 15 (3): 4-5.
- 44) 飛内賢正：キメラ型抗 CD20 抗体 Rituximab. 血液・免疫・腫瘍 2002; 7: 285-8.
- 45) 飛内賢正：抗 CD20 抗体を用いた新しいリンパ腫治療。癌の臨床 2002; 48: 597-602.
- 46) 飛内賢正：悪性リンパ腫のモノクローナル抗体による治療。Medical Science Digest 2002; 28: 320-5.
- 47) 飛内賢正：抗体療法の現状と展望。内科 2002; 90: 502-6.
- 48) 飛内賢正：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の高齢患者に対するリツキシマブと CHOP 療法併用と CHOP 療法単独との比較。FRONT WAVE in HEMATOLOGY. NO. 1: 10-11, 2002.
- 49) 飛内賢正：各臓器がんに対する抗腫瘍薬の使い方：Hodgkin リンパ腫。臨床医 2002; 28: 1720-2.
- 50) 飛内賢正：悪性リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法。分子細胞治療 2002; 1:

602-7.

- 51) 飛内賢正：血液のがん（悪性リンパ腫）。NHK きょうの健康：がんの情報、がんの治療、pp. 106-111, 日本放送出版協会、東京、2002.
- 52) 飛内賢正：抗CD20抗体（リツキシマブ）と化学療法の併用療法。Annual Review 血液 2003, pp. 130-137, 中外医学社、2003.
- 53) 飛内賢正：悪性リンパ腫の抗体療法。今月の治療 2003; 11: 551-6.
- 54) 飛内賢正：抗体療法。みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床。pp. 144-150, (株) 医薬ジャーナル社、大阪、2003.
- 55) 飛内賢正：悪性リンパ腫診療の新展開。日本医学放射線学会雑誌 2003; 63: 81-8.
- 56) 堀田知光、吉野 正、田村和夫、飛内賢正：座談会「組織分類に基づくリンパ腫治療の動向」。カレントセラピー 2003; 21 (5): 78-88.

2. 学会発表

- 1) Arima F, Tobinai K, Takeyama K, Mikuni C, Hanada S, Kasai M, Fukuda H, Shirakawa S, Shimoyama M, Hotta T: Improved results with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-supported, intensive post-remission chemotherapy for adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoblastic lymphoma (LBL): Japan Clinical Oncology Group study 9004. General Poster Session of the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, 2003.
- 2) Tobinai K, Watanabe T, Hotta T, Ogawa Y, Sasaki Y, Minami H, Morishima Y,

Ogura M, Seriu T: Phase I and pharmacokinetic study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL). General Poster Session of the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, 2003.

- 3) Ogura M, Morishima Y, Itoh K, Ishizawa K, Kobayashi Y, Tobinai K, Kinoshita T, Hirano M, Ueda R, Fukuda H, Hotta T, Shimoyama M: Phase II study of ABV therapy followed by involved-field irradiation for advanced stage Hodgkin's disease in Japan: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9705). Poster Discussion Session, 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, 2003.
- 4) Fujiwara Y, Ohe Y, Niimi M, Shimoyama M, Fukuda H, Shimada Y, Eguchi K, Tobinai K and Saijo N for the JCOG Audit Committee: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) audit system for clinical trials. 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, 2003.
- 5) Hotta T, Shimakura Y, Ishizuka N, Fukuda H, Itoh K, Morishima Y, Suzuki T, Ueda R, Shimoyama M, Tobinai K: Randomized phase III study of standard CHOP versus biweekly CHOP in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG9809. Oral Session, 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, 2003.
- 6) Tobinai K: Adult T-cell leukemia-lymphoma. Pan-Pacific Lymphoma Conference-2003, Educational session, Island of Hawaii, 2003.

- 7) Sekiguchi N, Nishimoto J, Tanosaki R, Kobayashi Y, Watanabe T, Kami M, Mineishi S, Takaue Y, Matsuno Y, Tobinai K: EBV- positive Burkitt lymphoma as a late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder after receiving allogeneic stem cell transplantation and pravastatin sodium. Pan-Pacific Lymphoma Conference-2003, Poster session, Island of Hawaii, 2003.
- 8) 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.
- 9) 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. General Poster Session for the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, Florida, 2002.
- 10) 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. accepted for General Poster Session for the 38th

- Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, Florida, 2002.
- 11) Tanimoto T, Kusumi E, Hamaki T, Yuji K, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S, Kami M, Kanda Y, Makimoto A, Kataoka I, Kim SW, Ohnishi M, Nakai K, Tobinai K, Tanosaki R, Mineishi S, Mutou Y, Takaue Y: Feasibility of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen for high-risk non-Hodgkin lymphoma. VIIIth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 2002.
 - 12) Hotta K, Mineishi S, Kanda Y, Kataoka I, Tobinai K, Kobayashi Y, Tanosaki R, Kunitoh H, Takaue Y: A comparison of the pattern of idiopathic interstitial pneumonia following allogeneic bone marrow transplantation before and after the introduction of pre-emptive ganciclovir therapy. 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Philadelphia, 2002, accepted for publication in Abstract Proceedings only.
 - 13) Tobinai K: New drug development for malignant lymphoma in Japan. The 9th United States-Japan Clinical Trials Summit for Lymphoma, Kauai, Hawaii, 2002.
 - 14) Tobinai K: Monoclonal Antibody Therapy of Lymphoma. The Leading Edge of Clinical Research of Cancer. Joint Meeting of American Society of Clinical Oncology and Japanese Society of Clinical Oncology, Tokyo, Japan, 2002.

- 15) Tobinai K: Monoclonal antibodies for the treatment of hematological malignancies: Clinical trials in Japan. 18th Bristol-Myers Squib Nagoya International Cancer Treatment Symposium, Nagoya, 2002.
- 16) 大西 康、松野吉宏、立石 宇貴秀、関口直宏、渡辺 隆、小林幸夫、飛内賢正 : CT 所見と免疫学的表現型による前駆 T 細胞性リンパ芽球性白血病/ リンパ腫 (T-LBL/ ALL)の亜分類の試み : thymic type and non-thymic type. 日本リンパ網内系学会、2003 年 6 月、福岡市。
- 17) 松野吉宏、中村栄男、大島孝一、吉野 正、菊池昌弘、新美三由紀、石塚直樹、飛内賢正、小椋美知則、鶴池直邦、山本精一郎、福田治彦、下山正徳、向井 清 : 本邦における悪性リンパ腫 WHO 分類の病理診断一致割合と疾患予後に関する研究 I. 病理診断の一致割合。日本リンパ網内系学会、2003 年 6 月、福岡市。
- 18) 有馬文統、飛内賢正、竹山邦彦、三國主税、花田修一、福田治彦、白川 茂、下山正徳、堀田知光 : 成人 ALL とリンパ芽球性リンパ腫(LBL)に対する G-CSF 併用地固め療法の第 II 相試験 : JCOG9004. 日血・臨血合同総会、2003, 大阪市。
- 19) 飛内賢正、島倉康仁、石塚直樹、福田治彦、伊藤国明、森島泰雄、鈴木孝世、上田龍三、下山正徳、堀田知光 : 中高悪性度リンパ腫に対する CHOP 療法と Biweekly CHOP 療法の第 III 相比較試験 : JCOG9809. 日血・臨血合同総会、2003, 大阪市。
- 20) 小川吉明、飛内賢正、渡辺 隆、佐々木康綱、南 博信、森島康雄、小椋美知則、芹生 卓、堀田知光 : 再発低悪性度 B 細胞リンパ腫(B-NHL)における経口 fludarabine phosphate の第 I 相試験。日血・臨血合同総会、2003, 大阪市。

- 21) 飛内賢正：合同シンポジウム 2. ”分子標的療法”：抗体療法。(司会：金倉 譲、朝長万左男)、日血・臨血合同総会、2003, 大阪市。
- 22) 飛内賢正：シンポジウム「癌の新しい免疫学的治療の展開：細胞治療と抗体療法」：抗 CD20 抗体による B 細胞リンパ腫治療。第 41 回日本癌治療学会総会、2003, 札幌市。
- 23) 飛内賢正：シンポジウム「免疫学的ツールを如何に臨床応用するか：基礎から創薬、臨床まで」：抗 CD20 抗体による B 細胞リンパ腫治療の現状と展望。第 31 回日本臨床免疫学会総会、2003, 東京都。
- 24) 片岡 到、有馬文統、西本潤子、渡辺 隆、小林幸夫、田村竜二、山本聖一郎、松野吉宏、飛内賢正：小腸穿孔をくり返した Enteropathy-type T-cell Lymphoma の一例 1 例。日本リンパ網内系学会、岡山、2002。
- 25) 小林幸夫、飛内賢正、竹下明裕、浅井 治、斎藤憲治、森島泰雄、大野竜三：急性骨髄性白血病(AML)患者に対する CMA-676 の第 1/2 相臨床試験：第 1 相試験部分の報告。日本癌学会総会、東京、2002。
- 26) 飛内賢正、小林幸夫、五十嵐忠彦、伊藤國明、森島泰雄、小椋美知則、木下朝博、堀田知光：再発・再燃 aggressive B リンパ腫に対するキメラ型抗 CD20 抗体 rituximab の臨床第 II 相試験と薬物動態の検討。日本癌学会総会、東京、2002。
- 27) 小椋美知則、森島泰雄、伊藤国明、石澤賢一、小林幸夫、飛内賢正、木下朝博、平野正美、上田龍三、福田治彦、堀田知光、下山正徳：進行期ホジキンリンパ腫に対する ABV 療法と後照射併用の JCOG-LSG による臨床第 相試験 (JCOG9705) の成績。日本癌学会総会、東京、2002。
- 28) 五十嵐忠彦、伊藤国明、小林幸夫、小椋美知則、木下朝博、堀田知光、谷脇雅史、

- 平岡 諦、相川啓子、津下圭太郎、飛内賢正：再発・再燃 aggressive B リンパ腫患者に対するキメラ型抗 CD20 抗体 rituximab の臨床第 II 相試験。日血・臨血合同学会、横浜、2002.
- 29) 小椋美知則、森島泰雄、鏡味良豊、田地浩史、大野竜三、谷本哲也、有馬文統、小林幸夫、飛内賢正：STI571 (グリベック) の Ph 染色体陽性移行期・急性期慢性骨髄性白血病 (CML) に対する臨床第 I 相試験の成績。日血・臨血合同学会、横浜、2002.
- 30) 小林 透、木下朝博、堀田知光、飛内賢正、白川 茂、朝長万左男、斎 敏明、大野陽一郎、笠井正晴、小椋美知則、三国主税、土岐博信、新美三由紀、石塚直樹、下山正徳 (JCOG リンパ腫グループ)：中高悪性度リンパ腫に対する薬剤強度の異なる多剤併用化学療法のランダム化第 III 相比較試験の最終解析結果 (JCOG 9002)。日血・臨血合同学会、横浜、2002.
- 31) 西本潤子、片岡 到、谷本哲也、有馬文統、小林幸夫、渡辺 隆、松野吉宏、飛内賢正：縦隔原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Mediastinal Large B-cell Lymphoma; Med-DLBCL) 23 例の臨床病理学的検討。日血臨血合同総会、横浜、2002.
- 32) 田野崎隆二、石田優美子、佐藤隆夫、後藤真澄、神田善伸、上昌広、峯石真、牧本敦、小林幸夫、飛内賢正、高山順、大平睦朗、高上洋一：同種造血幹細胞移植患者における抗 A 抗 B 抗体の推移に関する検討。日本輸血学会総会、2002.
- 33) 大江裕一郎、新美三由紀、下山正徳、佐野 武、福田治彦、藤原康弘、島田安博、大倉久直、江口研二、飛内賢正、西條長宏 (JCOG 監査委員会)：JCOG における施設訪問監査。日本癌治療学会総会、東京、2002.

- 34) 飛内賢正：教育講演：悪性リンパ腫診療の新展開。第 38 回日本医学放射線学会、秋田、2002.
- 35) 片岡 到、中井邦久、峯石 真、上 昌広、金 成元、牧本 敦、田野崎隆二、飛内賢正、高上洋一：当院における HLA 血清 1 座不適合血縁者間ミニ移植の成績。第 25 回日本造血細胞移植学会、大阪、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。

厚生労働省科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進事業）

分担研究報告

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）

分担研究者 堀田知光 東海大学医学部 教授

研究要旨：難治性 B 細胞リンパ腫に対して近年開発されたキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブと化学療法(CHOP)との併用療法の多施設共同のランダム化第 II/III 相比較試験(JCOG0203MF)を遂行するために JCOG リンパ腫研究グループ(LSG)の代表者として組織運営と臨床試験の精度管理を分担した。合同班会議、プロトコール検討委員会、モニタリング検討委員会を開催するとともに、臨床試験の精度向上を目指して悪性リンパ腫マニュアル作成小委員会を立ち上げ作成に寄与した。またグループ内でのプロトコール研究を推進するためにグループデータセンターを整備した。

A. 研究目的

21 世紀型医療開拓推進研究事業として、難治性悪性リンパ腫に対するより有効な薬物療法を開発し標準的治療法を確立することによって当該患者の生命予後を改善することを目的とする。これを実施するための多施設共同臨床試験グループ(JCOG-LSG)の代表者としてグループ運営を統括し、精度管理を分担し、臨床試験の円滑な遂行と臨床試験の質の向上を図る。

B. 研究方法

1) プロトコールの作成：新規臨床試験プロトコールは JCOG-LSG のプロトコール検討

小委員会（グループ代表者、6名のコアメンバー、プロトコール提案者および関連の研究者で構成し、アドバイザーとしてデータセンターメンバー）に提案され、ここでプロトコールコンセプトを検討する。

- 2) プロトコール作成者は全施設へのアンケートを行い、グループ代表者の承認の下にプロトコールコンセプトを JCOG 臨床試験審査委員会と JCOG 運営委員会に提出し審査を受け、承認を得る。
- 3) 承認後、プロトコール作成者は臨床腫瘍医、生物統計家、データマネジャーで構成される JCOG Protocol Review Committee においてフルプロトコールの作成のための助言や指導を受け、グループ内での検討を経てプロトコールを完成する。
- 4) 完成したプロトコールは JCOG 臨床試験審査委員会に提出し、審査承認を受ける。
- 5) 承認されたプロトコールは各施設での倫理審査委員会の承認を経たのちに、承認文書の写しを研究事務局に送付し、事務局はこれをデータセンターに通知する。
- 6) データセンターからの登録開始手続きの完了通知の後に各施設において登録を開始する。登録、データ管理、モニタリングはデータセンターが行う。
- 7) 研究事務局は有害事象報告を収集し JCOG ガイドラインに準拠して研究代表者、グループ代表者に報告し、その指示のもとに JCOG 効果安全性評価委員会に提出して審査を受け、必要な対策を含めて施設への周知を行う。
- 8) データセンターによって作成される定期モニタリングレポートに基づき、進捗状況、有害事象やプロトコール不遵守の検討を行い、安全かつ適正な臨床試験の実施に努める。

<倫理面への配慮>

JCOG ガイドラインに準拠してプロトコール作成、インフォームドコンセント、臨床安全性確保などを実行している。プロトコールは JCOG 臨床試験審査委員会の承認を必要とし、かつ研究の実施にあたっては施設の臨床試験審査委員会もしくは倫理審査委員会の承認後に研究を開始している。プロトコールには適格規準、減量規定、中止規準を明確にし、有害事象発生を未然に防ぐとともに、これが生じた場合にも適切に対処する方法を明記するとともに対象患者に対して開示文書をもって十分な説明と文書での同意を実行する。また対象患者のプライバシーに関する配慮として成績の評価や発表にあたって個人を特定できる一切のデータを公表しない。

C. 研究結果

- 1) JCOG0203MF プロトコール作成にあたって、主任研究者より JCOG-LSG プロトコール検討小委員会でコンセプトが提案され、基本方針が検討された。難治性悪性リンパ腫に関するアンケート調査を行い、その結果を参考として作成されたコンセプトは LSG 班会議で検討し、その合意の下にプロトコールコンセプトとして JCOG 臨床試験審査委員会と JCOG 運営委員会に提出し承認された。
- 2) これを受けて JCOG Protocol Review Committee において臨床腫瘍医、生物統計家、データマネジャーの参加の下にフルプロトコールの作成が行われ、グループ班会議での検討を経て、完成プロトコールは JCOG 臨床試験審査委員会によって 2002 年 7 月 19 日に承認された。
- 3) 2002 年 10 月 12 日のグループ班会議で start-up meeting を行った。
- 4) 各参加施設においてプロトコールを倫理審査委員会に提出し、審査・承認を受けた。承認文書の写しは研究事務局に送付され、事務局が JCOG データセンターに通知した。
- 5) データセンターより登録開始手続き完了通知が各施設に送付された後に症例登録を開始した。2003 年 3 月 31 日現在の登録数は 32 例である。
- 6) 試験開始後はプロトコール規定に基づき、有害事象報告とグループ班会議での検討、定期モニタリングレポートに基づきグループ内のモニタリング検討小委員会で研究の進捗状況、有害事象やプロトコール不遵守の検討を行い、安全かつ適正な臨床試験の実施に努めた。

D. 考察

本プロトコール研究は厚生科学研究費補助金(21 世紀型医療開拓推進研究事業)に採択され、プロトコールコンセプト作成からフルプロトコール完成を経て試験開始まで従来の LSG グループ研究に比較しても完成度の高いプロトコールとして、かつ迅速に進捗した。JCOG Protocol Review Committee の助言・指導の貢献が大きく、それに応えたプロトコール作成者(研究代表者および研究事務局)の精力的な作業によるところが大であった。対象とする低悪性度 B 細胞リンパ腫はわが国で近年増加傾向にあるとは言え、欧米に比較すると数分の一程度の発生頻度であり、生存率をエンドポイントとするラン

ダム化第 III 相試験の遂行は容易ではない。低悪性度リンパ腫の標準的治療はまだ確立しておらず、病勢が進行するまで無治療で経過を観察しても生存に不利はないとされている本疾患について介入的な実験的治療研究は十分なインフォームドコンセントのもとに行われなければならない。その点において JCOG 臨床研究は適切な症例選択規準と治療中止基準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保する体制をとっている。悪性リンパ腫は病理組織分類、病期分類やリスク分類が治療反応性や患者の生命予後に重要であり、治療方針を大きく左右する。また、悪性リンパ腫における治療効果判定は他の固形腫瘍とは異なることなどから、正確なデータを集積するにはこれらの取扱いを標準化する必要がある。JCOG-LSG では「悪性リンパ腫・多発性骨髄腫マニュアル」を作成中である。

E. 結論

難治性 B 細胞リンパ腫に対して近年開発されたキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブと化学療法(CHOP)との併用療法の多施設共同のランダム化第 II/III 相比較試験(JCOG0203MF)は JCOG リンパ腫研究グループ(LSG)において実施されている。臨床試験は JCOG ガイドラインに準拠して適性に進められてきている。本試験は症例登録開始後 5 ヶ月で結論を出せる状況にはないが、この試験によってリツキシマブと biweekly CHOP の併用療法がよりすぐれていることが証明されれば、新たな標準的治療の確立と患者の予後改善に寄与することができるとともに、国際的な医学貢献が可能となる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 今日の治療指針. 44, 430-431, 2002
- 2) BIO Clinica. 17, 700-703, 2002
- 3) 新しい治療薬のポイント. 16, 136-137, 148-149, 2002
- 4) 医学のあゆみ. 202, 71-74, 2002
- 5) Acta Histochem. Cytochem. 35, 275-279, 2002

- 6) 日本内科学会誌. 91, 292-297, 2002
- 7) 癌の臨床. 48, 715-723, 2002
- 8) Annals of Oncology. 13, 1347-1355, 2002
- 9) 日本医事新報. 4104, 1-11, 2002

2. 学会発表

なし

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。

研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍または雑誌名 (雑誌の時は雑誌名、巻号数、論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名*
非ホジキンリンパ腫. 今日の治療指針 Today's Therapy 44, 430-431	2002		堀田知光
悪性リンパ腫の薬物療法. BIO Clinica, 17, no.8, 40(700)-43(703)	2002		堀田知光 中島 光
リツキシマブ rituximab.新しい治療薬 のポイント(前期) 16, 136-137, 148-149	2002		堀田知光
悪性リンパ腫に対する anti-CD20 療法. 医学のあゆみ 202-1, 71-74	2002		堀田知光
Anti-CD20 Monoclonal Antibody as a New Treatment Modality for B-Cell Lymphoma. Acta Histochem. Cytochem 35-4, 275-279	2002		堀田知光
15. 悪性リンパ腫の標準的治療. 日本内 科学会雑誌 91 巻, 臨時増刊号, 292-297	2002		堀田知光
特集: 造血器腫瘍、非ホジキンリンパ 腫. 癌の臨床 Japanese Journal of Cancer Clinics, vol.48, no.11, 臨時増刊号, 715(81)-723(89)	2002		堀田知光
Randomized phase 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. Annals of Oncology 13, 1347-1355	2002		K Ito, T Ohtsu, H Fukuda, Y Sasaki, M Ogura, Y Morishima, T Chou, K Aikawa, N Uike, F Mizorogi, T Ohno, S Ikeda, T Sai, M Taniwaki, F Kawano, M Niimi, T Hotta, M Shimoyama, K Tobinai
悪性リンパ腫の最近の治療. 日本医事新 報 4101, 1-11	2002		堀田知光

厚生労働科学研究補助金（効果的医療技術の確立推進事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 中田匡信 国立がんセンター東病院外来部造血器科医師

研究要旨

B 細胞性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬である rituximab と非ホジキンリンパ腫に対する標準的化学療法の一つである CHOP 療法との併用療法 (R-CHOP 療法)の有用性を、進行期低悪性度リンパ腫を対象に検討する。従来の3週間隔の療法 (R・S-CHOP)を比較対照とし、2週間隔で同治療を施行することにより用量強度を増強させ更に G-CSF を併用することにより抗体療法の効果増強を期待した療法 (R・Bi-CHOP)の有効性をランダム化比較第 II/III 相試験により評価する。

A. 研究目的

未治療進行期 (Ann Arbor 臨床病期 III/IV 期) の CD20 抗原陽性低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象に、より有効性の高い標準的療法を確立することを目的に、rituximab と standard CHOP 療法 (R・S-CHOP) を対照群とし、化学療法の用量強度増強と G-CSF 併用による抗体療法の効果増強が期待される bi-weekly CHOP 療法と rituximab の併用療法 (R・Bi-CHOP) の有効性をランダム化比較第 II/III 相試験により評価する。

第 II 相部分の primary endpoint は完全奏効割合、secondary endpoint は(1)奏効割合、(2)無増悪生存期間、(3)全生存期間、(4)治療の短期安全性とする。

第 III 相部分の primary endpoint は無増悪生存期間、secondary endpoint は全生存期間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中間解析の結果に基づいて決定する。

B. 研究方法

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当てはまらない患者に対して、悪性リンパ腫という病気と治療について説明し理解を得た上で、臨床試験について、ランダム化比較試験について、本臨床試験の目的、治療内容、試験参加に伴い予想される利益と不利益、副作用対策、他の治療法との比較、同意されなくても不利益を受けないこと、同意をいつでも撤回できることを説

明し、同意が得られた場合に限り、本臨床試験に登録しプロトコールに従って治療を行う。倫理面への配慮として、本臨床試験の実施計画書はあらかじめ当施設の institutional review board により、患者に対する倫理面などについて審査され承認されている。

C. 研究結果

平成 14 年度は当施設からは、インフォームドコンセントの得られた 1 名を本臨床試験に登録し、プロトコールに従った治療を開始した。

D. 考察

進行期低悪性度リンパ腫は、標準療法は未だ確立されておらず、治療が困難な疾患であり、緩徐ではあるが疾患の進行により致死的な経過をたどる。Rituximab は低悪性度リンパ腫を含む B 細胞性リンパ腫の腫瘍細胞表面に発現している CD20 抗原を標的とした、ヒト化マウスキメラ抗体であり、B 細胞リンパ腫に対する有効性が既に知られており、世界で広く使用されている。この Rituximab を非ホジキンリンパ腫の標準的化学療法である CHOP 療法と併用する R-CHOP 療法が、従来の CHOP 療法単独あるいは rituximab 単得に比べて抗腫瘍効果が優れていることが報告されており、低悪性度リンパ腫に対しても R-CHOP 療法の有効性が期待されている。さらに従来の 3 週間隔で治療を繰り返す R・S-CHOP 療法に対して、2 週間隔で同治療を繰り返す R・Bi-CHOP 療法は、化学療法の用量強度増大による効果の増強、そして G-CSF を併用することによる抗体療法の効果増強の 2 つの点において期待されている治療法である。進行期低悪性度リンパ腫を対象に、R・S-CHOP 療法を比較対照として R・Bi-CHOP 療法の有効性を評価する臨床第 II/III 相試験を多施設共同研究として開始した。当施設からは平成 14 年度に 1 例を登録し治療を開始したが、今後の確症例に対しては十分なインフォームドコンセントのもと順次登録する予定である。

E. 結論

進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法+化学療法 (R・S-CHOP 療法 vs R・Bi-CHOP 療法) のランダム化比較第 II/III 相試験を開始した。今後も症例登録を継続する予定である。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究（効果的医療技術の確立推進事業）
分担研究報告書

「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」

分担研究者 森島泰雄 愛知県がんセンター血液化学療法部長

分担研究課題：標準的治療法の確立に関する研究

—低悪性度非ホジキンリンパ腫再発患者を対象とした

CD20 抗体併用救済療法の検討—

研究要旨

分子標的治療薬である抗 CD20 モノクローナル抗体（rituximab）と抗がん剤併用療法との併用により、その抗腫瘍効果を増強させた悪性リンパ腫に対する新規治療法を開発することを目的に（1）初発低悪性度リンパ腫を対象にした R-CHOP の多施設共同研究を実施している。（2）再発・難治低悪性度リンパ腫を対象に CHASER 療法を試み、その安全性と有効性を確認した。

A. 研究目的

濾胞性リンパ腫をはじめとする低悪性度非ホジキンリンパ腫に対してキメラ型抗 CD20 抗体（rituximab）の有効性が示され、さらに、初回治療例に対する CD20 抗体と併用化学療法（CHOP 療法）との併用療法の有用性が明らかにされている。しかしながら、他の化学療法剤と CD20 抗体との有用性・安全性に関する報告は少ない。

われわれは、再発・難治性悪性リンパ腫に対する救済化学療法として CHASE 療法（cyclophosphamide (CY), high dose cytosine arabinoside (Ara-C), dexamethasone (Dexa), etoposide (VP-16)）を開発し、その臨床第 1、2 相試験を愛知県がんセンター血液

化学療法部において実施し、その有効性と安全性、さらに CHASE 療法後の G-CSF 投与による良好な末梢血造血幹細胞動員効果を得ることができた。

本研究の目的は、この CHASE 療法と rituximab との併用療法の安全性と有効性を検証することである。

B. 研究方法

対象症例

WHO 分類で low grade B-cell lymphoma と診断され、CD20 抗原が陽性で、化学療法後の再発時の病期が bulky 期、期、期、PS(ECOG) が 0-2、年齢が 20 才—70 才で、主要臓器機能が保たれ、同意が得られた症例。